



МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

№ 2, 2016

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

Редакционная коллегия:

Главный редактор П.К. Яблонский, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)
Заместитель главного редактора О.А. Суховская, д. б. н. (Санкт-Петербург)
М.Г. Бирон, к. м. н. (научный редактор) (Москва);
Г.С. Баласанянц, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
Д.В. Вахрушева, к. б. н., доц. (Екатеринбург);
А.А. Визель, д. м. н., проф. (Казань);
Т.И. Виноградова, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
И.Ф. Довгалюк, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
Э.К. Зильбер, д. м. н. (Санкт-Петербург);
Н.Ю. Исаева, к. м. н. (Санкт-Петербург);
Е.А. Лядов (Новоалтайск);
О.В. Мироненко, д. м. н. (Санкт-Петербург)
А.Ю. Мушкин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
В.В. Романов, д. м. н. (Москва);
Д.Ю. Рузанов, к. м. н., доц. (Гомель, Беларусь);
Е.Г. Соколович, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
В.А. Стаханов, д. м. н. (Москва);
М.С. Сердобинцев, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
В.И. Трофимов, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
И.Е. Тюрин, д. м. н., проф. (Москва);
В.А. Цинзерлинг, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
А.А. Яковлев, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

Редакционный совет:

В.А. Аксенова, д. м. н., проф. (Москва);
Н.А. Беляков, д. м. н., проф., акад. РАМН (Санкт-Петербург);
И.А. Васильева, д. м. н., проф. (Москва);
Д.Н. Голубев, д. м. н., проф. (Екатеринбург);
Ричард Залескис (Латвия);
А.М. Караськов, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск);
А.О. Марьяндышев, д. м. н., проф., чл.-корр. РАМН (Архангельск);
Дж.Б. Миглиори (Италия);
Т.И. Морозова, д. м. н., проф. (Саратов);
В.А. Порханов, д. м. н., проф., член-корр. РАМН (Краснодар);
С.Н. Скорняков, д. м. н., проф. (Екатеринбург);
Л.А. Шовкун, д. м. н., проф. (Ростов-на-Дону)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011

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

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

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

Редактор Т.В. Руксина
Корректор Н.П. Першакова

Дизайн и верстка Н.Г. Комова
Менеджер по рекламе А.Е. Пиневич

Подписано в печать _____.2016. Формат 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 10. Тираж 3000 экз. № заказа 1602298
Отпечатано в типографии ООО «Лесник-Принт». 192007, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 201, лит. А, пом. 3Н



MEDICAL ALLIANCE

N 2, 2016

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

Editorial Board:

Chief Editor P.K. Yablonsky, PhD, MD, professor (St. Petersburg)

Deputy Chief Editor O.A. Sukhovskaya, PhD (St. Petersburg)

V.G. Biron, PhD, MD (Science editor) (Moscow);

G.S. Balasanajnc, PhD, professor (St. Petersburg);

D.V. Vakhrusheva, PhD (Ekaterinburg);

A.A. Vazel, PhD, MD, professor (Kazan);

T.I. Vinogradova, PhD, MD, professor (St. Petersburg);

I.F. Dovgaluk, PhD, MD, professor (St. Petersburg);

E.K. Zilber, PhD, MD (St. Petersburg);

N.Yu. Isaeva, PhD, MD (St. Petersburg);

E.A. Lyadov (Novoaltaysk);

O.V. Mironenko, PhD, MD (St. Petersburg);

A.Yu. Mushkin, PhD, MD, professor (St. Petersburg);

V.V. Romanov, PhD, MD (Moscow);

D.U. Ruzanov, PhD, MD (Gomel, Belarus);

E.G. Sokolovich, PhD, MD, professor (St. Petersburg);

V.A. Stahanov, PhD, MD (Moscow);

M.S. Serdobincev, PhD, MD, professor (St. Petersburg);

V.I. Trofimov, PhD, MD, professor (St. Petersburg);

I.E. Tyurin, PhD, professor (Moscow);

V.A. Zinserling, PhD, professor (St. Petersburg);

A.A. Yakovlev, PhD, MD, professor (St. Petersburg)

Editorial Council:

V.A. Aksenova, PhD, MD, professor (Moscow);

M.L. Belyakov, PhD, MD, professor, member of the Russian

I.A. Vasilieva, PhD, MD, professor (Moscow);

Academy of Medical Sciences (St. Petersburg);

D.N. Golubev, PhD, MD, professor (Ekaterinburg);

R. Zaleskis (Latvia);

A.M. Karaskov, PhD, MD, professor (Novosibirsk);

A.O. Maryandyshev, PhD, MD, professor, member of the Russian
Academy of Medical Sciences (Arkhangelsk);

D. Migliori (Italy); T.I. Morozova, PhD, MD, professor (Saratov);

V.A. Porhanov, PhD, MD, professor (Krasnodar);

S.N. Skornyakov, PhD, MD, professor (Ekaterinburg);

L.A. Shovkun, PhD, MD, professor (Rostov-on-Don)

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011.

Founder/publisher National association of Phthisiatricians. Director V.V. Laktionova

Address: 191036, Russia, Sankt-Petersburg, Ligovsky pr., 2-4

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

Editor T.V. Ruskina
Corrector N.P. Pershakova

Design and layout N.G. Komova
Advertising Manager A.E. Pinevich

Signed print ____.2016. Format 60×90¹/₈. Offset printing. Paper coated. Pr. list 10. 3000 copies. N 1602298

Journal published by OOO «Lesnik-Print». 192007, Sankt-Petersburg, Ligovsky pr., 201/ A, 3H

Уважаемые коллеги — ученые, врачи, организаторы здравоохранения!



Фтизиатрия — это та область медицины, где кажущаяся ограниченность специальности борьбой с одним возбудителем в реальности оборачивается лечением всех существующих болезней, которые могут сочетаться с активным туберкулезом. Большой туберкулезом со всеми его нетуберкулезными проблемами остается в клинике у фтизиатра. Номер журнала, который Вы держите в руках, подтверждает такое положение дел.

Номер открывает статья О.В. Орлова, посвященная муковисцидозу, наследственному заболеванию, проявляющемуся, прежде всего, поражением легких и желудочно-кишечного тракта. Успехи в лечении этого заболевания обеспечили многократное увеличение продолжительности жизни больных. Однако сопутствующие инфекции остаются постоянной угрозой жизни пациентов. В своем обзоре автор раскрыл значимость заражения больных муковисцидозом туберкулезными и нетуберкулезными микобактериями.

Использование генно-инженерных биологических препаратов, позволяющих взять под контроль самые сложные аутоиммунные заболевания, приводит к повышению уязвимости больных к инфекциям. Представители военной медицины Санкт-Петербурга И.С. Буряк и соавт. представили обсуждение случая развития туберкулеза у военнослужащего на фоне проводимой терапии ингибитором ФНО- α инфликсимабом. Обзор литературы и обсуждение данных расширяют мировоззрение читателя, подчеркивают значимость проблемы.

Статья Д.С. Эсмедляевой и соавт. наглядно раскрывает роль неоптерина сыворотки крови в оценке активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких. Наиболее важной как для диагностики, так и для динамического наблюдения следует признать связь динамики этого показателя с показателями острой фазы воспаления. Тему дифференциальной диагностики туберкулеза продолжает публикация наблюдений, подготовленных М.А. Белокуровым и соавт.

Две публикации — Тимо Ulrichs и А.А. Старшиновой, П.К. Яблонского — посвящены научному симпозиуму форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова и сотрудничеству российских и немецких ученых в борьбе с полирезистентным туберкулезом в Восточной Европе. Статьи раскрывают этапы 10-летнего сотрудничества фтизиатров двух стран, представлен иллюстрированный репортаж с конференции, прошедшей в 2016 году.

Обеззараживание воздуха при работе врачей с респираторными инфекциями разной природы является залогом их безопасности, сохранения трудоспособности и здоровья. Статья Е.Б. Мясниковой и соавт. свидетельствует о целесообразности применения методов, основанных на технологиях фотокатализа и фотоплазмы, для стерилизации воздуха в клиниках.

Анализ творческого пути отечественных научных школ, современные ретроспективы крайне важны для понимания роли России в становлении мировой фтизиатрии. Статья З.С. Земсковой, посвященная истории развития в Центральном НИИ туберкулеза отечественного учения о патогенезе туберкулеза, вносит понимание в ход научной мысли этих ученых, создает предпосылки для дальнейшего движения вперед.

Ппульмонологическая тематика номера также разнообразна. Течение беременности у больных бронхиальной астмой является предметом совершенствования диагностики, повышения эффективности и безопасности терапии. Материал представлен в виде систематического обзора и будет интересен пульмонологам, терапевтам женских консультаций и акушерам-гинекологам.

Две статьи — В.Д. Куликова и соавт. и О.Н. Титовой и соавт. — посвящены проблеме табакокурения. Клиническое и социальное значение этой проблемы трудно переоценить — бремя последствий от заболеваний, вызванных курением табака, исчисляется ежегодно в миллиардах рублей. Авторы дают объективную оценку ситуации и определяют пути решения проблемы.

Алексей Николаевич Кокосов по праву считается одним из классиков учения о бронхите и других хронических заболеваниях легких в России. Разгрузочная диетотерапия в течение многих лет является предметом изучения пульмонологов Санкт-Петербурга. В статье даны конкретные рекомендации по проведению двухнедельной разгрузочной диетотерапии и представлена лабораторная доказательная база этого метода.

Мы еще раз приветствуем читателей нашего журнала, который выходит в свет в городе на Неве, и будем рады опубликовать научные, обзорные, методические и чисто практические материалы, подготовленные врачами и учеными нашей необъятной Родины, а также коллегами из ближнего и дальнего зарубежья.

С самыми добрыми пожеланиями здоровья,
творческих успехов и дальнейшего творческого сотрудничества,

член редакционного совета журнала,
главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава Республики Татарстан,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО
«Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

А.А. Визель

Содержание

Фтизиатрия

- 6** *А.В. Орлов*
Туберкулезные и нетуберкулезные микобактерии у пациентов с муковисцидозом (обзор)
- 11** *И.С. Буряк, Р.Д. Мучаидзе, В.В. Тыренко, В.В. Данцев, К.Ю. Волков, Е.Н. Цыган, М.М. Топорков, В.А. Качнов, А.К. Юркин*
Болезнь Бехчета: клинические аспекты, диагностика, опыт применения ГИБТ с развитием туберкулеза органов дыхания у военнослужащего по контракту на фоне проводимой терапии
- 20** *Д.С. Эсмедляева, Н.П. Алексеева, М.В. Павлова, М.Е. Дьякова, Л.Д. Кирюхина, Т.Л. Перова*
Неоптерин сыворотки крови как интегральный показатель активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких
- 26** *Timo Ulrichs*
German-Russian bilateral tuberculosis control and research projects aim at successfully fighting multidrug-resistant tuberculosis in Eastern Europe
- 29** *А.А. Старшинова, П.К. Яблонский*
Российско-немецкое сотрудничество в борьбе с туберкулезом
- 35** *Е.Б. Мясникова, Н.Р. Васильева, Н.С. Соловьева, Е.Н. Мякотина*
Оценка методов фотокатализа и фотоплазмы для снижения контаминации воздуха
- 40** *А.А. Скороход, В.В. Шевель, А.Р. Козак, М.В. Павлова, И.В. Чернохаева, Т.А. Новицкая, И.В. Васильев*
Сложный случай диагностики микобактериоза легких с применением инвазивных методов (клиническое наблюдение)

Пульмонология

- 46** *О.В. Лаврова*
Профилактика и лечение бронхиальной астмы в период беременности
- 55** *В.Д. Куликов, Н.Д. Колпинская, Е.Ю. Харитоненко*
Апробация краткого опросника для прогнозирования рецидивов табакокурения у больных хронической обструктивной болезнью легких
- 59** *А.Н. Кокосов*
Разгрузочно-диетическая терапия — реальный метод лечения и оздоровления организма

Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины

- 62** *З.С. Земскова*
Роль ЦНИИ туберкулеза в развитии учения о патогенезе туберкулеза
- 71** *О.Н. Титова, Т.Н. Засухина, В.Д. Куликов, В.А. Волчков, Е.В. Аргунова*
Организация помощи в отказе от табакокурения в Санкт-Петербурге: проблемы и пути решения

Сообщения

- 76** Информация учебного отдела Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии
- 78** Информация консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака
- 79** Правила для авторов

Content

Phthisiatry

- 6** *A.V. Orlov*
Tuberculous and non-tuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis
- 11** *I.S. Burjak, R.D. Muchaidze, V.V. Tyrenko, V.V. Dancev, K.Ju. Volkov, E.N. Cygan, M.M. Toporkov, V.A. Kachnov, A.K. Jurkin*
Behcet's Disease: clinical aspects, diagnosis, experience of application traffic with the development of pulmonary tuberculosis in contract servicemen against the background of the therapy
- 20** *D.S. Esmedlyaeva, N.P. Alexeeva, M.V. Pavlova, M.E. Dyakova, L.D. Kiryukhina, T.L. Perova*
Serum Neopterin as an integral indicator of process activity in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis
- 26** *Timo Ulrichs*
German-Russian bilateral tuberculosis control and research projects aim at successfully fighting multidrug-resistant tuberculosis in Eastern Europe
- 29** *A. Starshinova, P. Yablonskiy*
Russian-german collaboration in fighting against tuberculosis
- 35** *E.B. Myasnikova, N.R. Vasilieva, N.S. Solovieva, E.N. Myakotina*
Evaluation methods of photocatalysis and photoplazmy to reduce air contamination
- 40** *A. Skorokhod, V. Shevel, A. Kozak, M. Pavlova, I. Chernokhaeva, T. Novitskaya, I. Vasiliev*
Difficult diagnosis cases of mycobacteriosis of lung with invasive methods

Pulmonology

- 46** *O.V. Lavrova*
Prevention and treatment of asthma during pregnancy
- 55** *V.D. Kulikov, N.D. Kolpinskaya, E.Y. Haritonenko*
Short questionnaire for predict smoking relapse testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease
- 59** *A.N. Kokosov*
Calorie restriction — a real method of treatment and recovery of the body

Public health and healthcare, history of medicine

- 62** *Z.S. Zemskova*
The role of the Central Research Institute of Tuberculosis in the development of the leaning of the tuberculosis pathogenesis
- 71** *O.N. Titova, T.N. Zasuhina, V.D. Kulikov, V.A. Volchkov, E.V. Argunova*
Organizations in smoking cessation in St. Petersburg: problems and solutions

Туберкулезные и нетуберкулезные микобактерии у пациентов с муковисцидозом (обзор)

А.В. Орлов

Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

Tuberculous and non-tuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis

A.V. Orlov

Children Hospital Saint Olga, St. Petersburg, Russia

© А.В. Орлов, 2016 г.

Резюме

В статье представлена информация о распространенности туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий и их значении для патологии легких у пациентов с муковисцидозом. Данные о распространенности туберкулезных бактерий приведены для России и для стран Европы, нетуберкулезных микобактерий — для стран Европы и США. Отмечено, что в разных центрах распространенность нетуберкулезных микобактерий может достигать 10–15% и более. Инфицирование ими утяжеляет течение бронхолегочного процесса при муковисцидозе и требует длительного лечения несколькими препаратами.

Ключевые слова: туберкулезные и нетуберкулезные микобактерии, муковисцидоз

Summary

The article presents the prevalence of tuberculous and non-tuberculous mycobacteria and their importance for pathology of the lungs in patients with cystic fibrosis. Data on the tubercle bacteria are shown both for Russia and for Europe. Data on non-tuberculous mycobacteria are shown for Europe and the USA. It is noted that in different centers, the prevalence of non-tuberculous mycobacteria can reach 10–15% or more. Infection they weigh down the course of bronchopulmonary process in cystic fibrosis and requires prolonged treatment with several drugs.

Keywords: tuberculous and nontuberculous mycobacteria, cystic fibrosis

Введение

Туберкулезные микобактерии в мокроте обнаруживают у 10% больных муковисцидозом (МВ), однако инфекция, вызванная *M. tuberculosis*, встречается достаточно редко, несмотря на наличие очевидных факторов риска. Такими факторами являются: хроническое бронхолегочное заболевание с трудно отделяемой мокротой, обычно неудовлетворительный нутритивный статус, нередко присутствующий сахарный

диабет и применение кортикостероидов. Несмотря на это, сведений, подтверждающих более высокую заболеваемость больных МВ туберкулезом, нет. Более того, существует мнение о повышенной резистентности больных МВ к *M. tuberculosis*, что связано с повышенным содержанием гиалуроновой кислоты в слизистой оболочке бронхов у гетеро- и гомозиготных носителей гена МВ [1].

И.К. Ашерова в своей монографии приводит 12 случаев сочетания туберкулеза и МВ в европейских

странах по обзору литературы с 1976 по 2012 год. Автор описывает 8 случаев обнаружения *M. tuberculosis* российскими исследователями при наблюдении за больными МВ в течение 30 лет, при этом в русскоязычных работах отмечен факт наличия мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis*.

В то же время определение клинической значимости *M. tuberculosis* у пациентов с МВ является сложной задачей. Даже при получении роста микобактерий различить инфекцию, случайный высеv и сапрофитную колонизацию нелегко, что определяется сходством рентгенологической картины и изменений на КТ легких. Таким образом, туберкулезная инфекция не является часто встречающейся у пациентов с МВ, но бактериологический мониторинг *M. tuberculosis* у пациентов с МВ в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом представляется оправданным [1].

Все большее признание получает клиническое значение нетуберкулезных микобактерий (НТМ) при МВ. Исследования распространенности показали, что на комплекс *Mycobacterium avium* (МАС) и комплекс *Mycobacterium abscessus* (MABSC) приходится 95% обнаруживаемых НТМ. НТМ представляют собой микроорганизмы, повсеместно встречающиеся в окружающей среде, и их классифицируют как «медленно» и «быстро» растущие микроорганизмы. *M. avium* является медленно растущей НТМ. Быстро растущие микроорганизмы (менее чем за 7 дней) включают *M. abscessus* и *M. chelonae*, называемые комплексом *M. abscessus*, в который входят собственно *M. abscessus*, подгруппа *massiliense M. abscessus* и подгруппа *bolletti M. abscessus* [2]. Передача НТМ от человека к человеку традиционно считалась маловероятной; одни и те же изоляты, выявленные у различных пациентов одного центра, могли быть обусловлены непрямоy передачей через окружающую среду. Стандартные рекомендации по частоте контроля на НТМ отсутствуют, но было бы полезно проводить контрольное исследование на эти организмы при каждом визите, особенно у подростков и взрослых.

Распространенность НТМ

В 2003 г. первое многоцентровое исследование распространенности у пациентов с МВ в США показало, что частота обнаружения НТМ в мокроте составляла 13% [3, 4]. В 2010 г. по данным одноцентрового исследования в Северной Каролине распространенность составила около 11% [5].

В Европе одноцентровые исследования выявили вариабельную распространенность НТМ, составляющую от 13,3% в Германии до 5% (у взрослых с МВ) по данным недавнего исследования распространенности в Великобритании [6]. Во Франции по результатам

многоцентрового исследования сообщалось о распространенности, равной 6,6%, причем *M. abscessus* идентифицировали как наиболее часто встречающийся патогенный микроорганизм [7]. Дальнейшие исследования определили средний возраст пациентов с положительной культурой МАС (23,1 года со стандартным отклонением 10,2 года) и MABSC (17,4 года со стандартным отклонением 8,3 года), прямую зависимость распространенность НТМ от тяжести заболевания и увеличения распространенности НТМ в последние годы [8]. Исследования в скандинавских странах показали увеличение распространенности НТМ у пациентов с МВ с 2000 по 2012 г. в 3–4 раза при довольно значительной разнице в распространенности их по отдельным регионам стран, которая составляла от 3 до 28% [9].

Поскольку контроль усилился одновременно с расширением методик лабораторной диагностики, трудно оценить, отражают ли эти данные увеличение распространенности или повышение способности выделять НТМ.

Клиническое течение

Часто бывает трудно определить, отражает ли выделение НТМ колонизацию или заболевание, которое требует лечения антибиотиками. В 2007 г. Американское торакальное общество (ATS) и Американское общество по инфекционным заболеваниям (IDSA) пересмотрели руководство по диагностическим критериям болезни легких, вызванной НТМ [10]. Критерии включают клинические симптомы и тени в виде узлов или полостей на рентгенограмме грудной клетки или компьютерной томограмме высокого разрешения, что показывает мультифокальные бронхоэктазы с множественными мелкими узелками. Микробиологическими критериями являются положительные результаты посева двух отдельных образцов мокроты или материала, полученного, по крайней мере, при однократном промывании или лаваже бронхов.

При МВ клинические симптомы, такие как увеличение образования мокроты, снижение массы, лихорадка, потливость по ночам или ухудшение функции легких, могут быть обусловлены обострением бактериальной инфекции или аллергическим бронхолегочным аспергиллезом. Когда эти клинические симптомы возникают, несмотря на курсы лечения антибиотиками, вводимыми внутривенно, или лечение аспергиллеза, причиной этих симптомов могут являться НТМ, и это следует учитывать при диагностике.

Установление связи между хронической инфекцией, вызванной НТМ, и клинической тяжестью болезни осложняется многими факторами, которые влияют на ухудшение состояния органов дыхания при

МВ. Согласно базе данных по 1216 пациентам с МВ и 536 изолятам НТМ в группе с хронической инфекцией, вызванной НТМ, особенно при хронической инфекции, обусловленной *M. abscessus*, отмечалась более высокая скорость ежегодного снижения функции легких (в процентах от прогнозируемого объема форсированного выдоха за 1 секунду [FEV₁]), чем в контрольной группе с корректировкой по FEV₁, возрасту, полу, хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas*, недостаточности питания, сахарному диабету, обусловленному МВ, и аллергическому бронхолегочному аспергиллезу (АБЛА) [5].

Факторы риска

Проведенное во Франции исследование «случай–контроль» показало, что мишенями *M. avium* и *M. abscessus* являются разные популяции лиц, страдающих МВ: при диагностике с целью выявления НТМ МАС-положительные пациенты оказались значимо старше, чем пациенты, показавшие положительный результат исследования на *M. abscessus* (23 года против 17 лет), при этом 75% пациентов, у которых выявлена колонизация МАС, были старше 16 лет. Прохождение по крайней мере одного курса антибиотиков, назначаемых внутривенно в течение года до включения в исследование и выделение *Aspergillus sp.* являлись факторами риска, связанными с *M. abscessus*. Однако АБЛА не был значимым фактором для инфекции *M. abscessus* [8]. В базе данных по 1216 пациентам с МВ и 536 изолятам НТМ более высокая распространенность *S. maltophilia* и *Aspergillus fumigatus* отмечена в группе пациентов, колонизированных НТМ [5]. Другое недавнее исследование «случай–контроль» с участием 30 пациентов с заболеванием, вызванным *M. abscessus*, которые соответствовали критериям Американского торакального общества [10], не выявило положительной корреляции между болезнью легких, вызванной *M. abscessus*, и применением ингаляционных препаратов (антибиотиков, рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы или стероидов) или азитромицина в низких дозах в течение 4 лет, предшествовавших выделению *M. abscessus* [11]. В ретроспективном исследовании с участием 12 пациентов, показавших положительный результат посева на НТМ, 6 пациентов соответствовали критериям ATS по заболеванию легких, вызванному НТМ. У всех этих пациентов наблюдалась недостаточность поджелудочной железы, и 6 больных прошли длительный курс лечения стероидами системного действия [12]. Однако крупномасштабное исследование распространенности в США не показало, что терапия стероидами системного действия является фактором риска [3].

Данные по длительному применению азитромицина в качестве противовоспалительного препарата при МВ противоречивы. Исследование *in vitro* выявило, что азитромицин блокировал аутофагосомальный клиренс путем предотвращения ацидификации лизосом. В модельном исследовании на мышах такая алкализация аутофагосом нарушала внутриклеточное уничтожение микобактерий и увеличивала выраженность хронической инфекции, обусловленной НТМ [13]. В исследовании, проведенном во Франции, не было выявлено положительной корреляции между заболеванием легких, вызванным *M. abscessus*, и применением азитромицина в низких дозах в течение 4 лет, предшествовавших выделению *M. abscessus* [11]. В США при использовании Регистра пациентов, страдающих муковисцидозом, 191 пациента, показавшего положительный результат при посеве на НТМ в 2011 г. и не имевшего такого результата в 2010 г., сравнивали с 5212 контрольными субъектами с отрицательными результатами посева на НТМ в 2010 и 2011 годах. Среди подростков и взрослых пациентов, получавших длительную терапию азитромицином в течение наибольшего числа лет, отмечалась меньшая вероятность развития инфекции, вызванной НТМ [14]. Азитромицин может быть даже более эффективным для профилактики инфекций, обусловленных НТМ, среди пациентов, у которых НТМ ранее не выявлялись.

Лечение

После установления диагноза инфекции легких, вызванной НТМ, трудно обеспечить эрадикацию микроорганизмов, и для предотвращения развития лекарственной устойчивости необходимо использовать три или более лекарственных препаратов против НТМ.

Лечение инфекции, вызванной НТМ, может быть длительным. В руководстве Американской торакальной ассоциации рекомендуется проводить лечение в течение по меньшей мере 12 мес после того, как посев мокроты становится отрицательным (таблица). Наблюдается слабая корреляция между чувствительностью *in vitro* и эффективностью *in vivo*, за исключением макролидов [14, 15].

Трансплантация

Мнение, что НТМ, особенно *M. abscessus*, представляют абсолютное противопоказание к трансплантации легких, постепенно изменяется. В двух недавних ретроспективных исследованиях не выявлено увеличения смертности при наличии НТМ. В первом исследовании, проведенном в Дании, сообщалось о 52 пациентах, которые перенесли трансплантацию легких в период между 1994 и 2011 г. Среди них в 11 случа-

Рекомендуемые схемы лекарственной терапии инфекции, вызванной распространенными нетуберкулезными микобактериями [15]

Вид микобактерий	Схема лекарственной терапии
Комплекс <i>Mycobacterium avium</i>	1. Кларитромицин 15–30 мг/кг в сутки (макс. 1 г) или азитромицин 250–500 мг/сут. 2. Рифампицин 10 мг/кг в сутки (макс. 600 мг). 3. Этамбутол 15 мг/кг в сутки
<i>Mycobacterium abscessus</i>	1. Азитромицин 250–500 мг/сут. 2. Цефокситин внутривенно 200 мг/кг в сутки (макс. 12 г). 3. Амикацин внутривенно 10–15 мг/кг в сутки или 25 мг/кг три раза в неделю. Альтернативные препараты Имипенем внутривенно от 1 до 2 г/сут. Тигециклин внутривенно 50 мг/сут. Линезолид 300–600 мг/сут. Амикацин в форме ингаляций (разбавленный в 3 мл изотонического раствора натрия хлорида) 250–500 мг два раза в сутки

яч наблюдалась колонизация *M. abscessus*, 9 из этих случаев соответствовали критериям Американского торакального общества; у 5 пациентов была отмечена активная инфекция. Имели место некоторые послеоперационные осложнения (например, инфекция глубоких тканей, стернальный абсцесс), но с инфекциями, вызванными *M. abscessus*, летальных исходов связано не было [16]. Второе исследование представляло собой ретроспективное исследование с участием 13 пациентов, которые, согласно критериям Американского торакального общества, были инфицированы *M. abscessus*. Все пациенты получали комбинацию антибиотиков (цефокситин, кларитромицин и амикацин) в течение по меньшей мере 6 нед после трансплантации легких. Летальных исходов, обусловленных инфекцией, вызванной *M. abscessus*, не отмечено [17]. Хотя до и после трансплантации легких была рекомендована агрессивная терапия, эрадикация микроорганизмов перед трансплантацией часто представляет

трудности, и у пациентов с инфекцией, вызванной *M. abscessus*, возможна трансплантация легких с благоприятным прогнозом в отношении выживаемости.

В России до настоящего времени нет работ по распространенности нетуберкулезных микобактерий в различных регионах страны и центрах муковисцидоза и по схемам их лечения.

Заключение

Таким образом, значимость микобактерий (особенно нетуберкулезных) у пациентов с муковисцидозом для течения заболевания высока и не вызывает сомнений. Для пациентов в России (как детей, так и взрослых) выяснение распространенности микобактерий и их влияния на течение заболевания является актуальной задачей, как и отработка протоколов лечения, особенно у больных с тяжелой формой заболевания.

Список литературы

1. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Муковисцидоз (медико-социальная проблема). — М., 2013. — С. 108–123. Asherova I.K., Kapranov N.I. Mukoviscidoz (mediko-social'naja problema). — Moskva, 2013. — S. 108–123. (rus)
2. Bryant J.M., Grogono D.M., Greaves D. et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study // Lancet. — 2013. — Vol. 381. — P. 1551–1560. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60632-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60632-7).
3. Olivier K.N., Weber D.J., Wallace R.J.Jr. et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 828–834. doi: 10.1164/rccm.200207-6780C.
4. Olivier K.N., Weber D.J., Lee J.-H. et al. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease // Am. J. Respir Crit Care Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 835–840. doi: 10.1164/rccm.200207-6790C.
5. Esther C.R.Jr., Esserman D.A., Gilligan R. et al. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis // J. Cyst. Fibros. — 2010. — Vol. 9. — P. 117–123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2009.12.001>.
6. Seddon R., Fidler K., Raman S. et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis clinics, United Kingdom, 2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — Vol. 19. — P. 1128–1130. doi: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1907.120615>
7. Roux A.-L., Catherinot E., Ripoll F. et al. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients

- with cystic fibrosis in France // *J. Clin. Microbiol.* — 2009. — Vol. 47. — P. 4124–4128. doi: 10.1128/JCM.01257–09.
8. Catherinot E., Roux A.-L., Vibet M.-A. et al. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* complex target distinct cystic fibrosis patient subpopulations // *J. Cyst. Fibros.* — 2013. — Vol. 12. — P. 74–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.009>.
 9. Qvist T., Gilljam M., Jonsson B. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia // *J. Cyst. Fibros.* — 2015. — Vol. 14. — P. 46–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.08.002>.
 10. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // *Am. J. Respir Crit Care Med.* — 2007. — Vol. 175. — P. 367–416. doi: 10.1164/rccm.200604–571ST.
 11. Catherinot E., Roux A.-L., Vibet M.-A. et al. Inhaled therapies, azithromycin and *Mycobacterium abscessus* in cystic fibrosis patients // *Eur. Respir. J.* — 2013. — Vol. 41. — P. 1101–1106. doi: 10.1183/09031936.00065612.
 12. Mussaffi H., Rivlin J., Shalit I. et al. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25. — P. 324–328. doi: 10.1183/09031936.05.00058604.
 13. Renna M., Schaffner C., Brown K. et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121. — P. 3554–3563. doi: 10.1172/JCI46095.
 14. Binder A.M., Adjemian J., Olivier K.N. et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 188. — P. 807–812. doi: 10.1164/rccm.201307–1200OC.
 15. Leung J.M., Olivier K.N. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis // *Semin Respir Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 34. — P. 124–134. doi: 10.1055/s-0033-1333574.
 16. Qvist T., Pressler X., Thomsen V.O. et al. Nontuberculous mycobacterial disease is not a contraindication to lung transplantation in patients with cystic fibrosis: a retrospective analysis in a Danish patient population. *Transplant Proc.* — 2013. — Vol. 45. — P. 342–345. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.02.035>.
 17. Lobo L.J., Chang L.C., Esther C.R. et al. Lung transplant outcomes in cystic fibrosis patients with pre-operative *Mycobacterium abscessus* respiratory infections // *Clin. Transplant.* — 2013. — Vol. 27. — P. 523–529. doi: 10.1111/ctr.12140.

Поступила в редакцию 05.03.2016 г.

Сведения об авторе:

Орлов Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», заведующий отделением ДГБ Св. Ольги. 194156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2, ДГБ Св. Ольги; e-mail: orlovcf@gambler.ru (контактное лицо)

УДК 616-002.77

Болезнь Бехчета: клинические аспекты, диагностика, опыт применения ГИБТ с развитием туберкулеза органов дыхания у военнослужащего по контракту на фоне проводимой терапии

И.С. Буряк, Р.Д. Мучаидзе, В.В. Тыренко, В.В. Данцев, К.Ю. Волков,
Е.Н. Цыган, М.М. Топорков, В.А. Качнов, А.К. Юркин

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург, Россия

Behcet's Disease: clinical aspects, diagnosis, experience of application traffic with the development of pulmonary tuberculosis in contract servicemen against the background of the therapy

I.S. Burjak, R.D. Muchaidze, V.V. Tyrenko, V.V. Dancev, K.Ju. Volkov,
E.N. Cygan, M.M. Toporkov, V.A. Kachnov, A.K. Jurkin

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

В статье приводится краткий обзор данных о болезни Бехчета: ее распространенности, клинических симптомах, диагностических критериях, принципах лечения. Демонстрируется случай развития туберкулеза у военнослужащего по контракту на фоне проводимой терапии ингибитором ФНО- α Ремикейдом® (Инфликсимаб). Освещаются особенности данного клинического случая.

Ключевые слова: болезнь Бехчета, туберкулез

Summary

The article provides a brief overview of Behcet's Disease: prevalence, clinical symptoms, diagnostic criteria and treatment principles. The case demonstrates the development of tuberculosis in the contract serviceman against the background of therapy with inhibitors of TNF- α Remicade (Infliximab). Highlights the issues of features of this clinical case.

Keywords: Behcet's disease, tuberculosis

Введение

Согласно федеральным клиническим рекомендациям **болезнь Бехчета (ББ)** — это системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся

рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и других органов и имеющий хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями [1–3].

Заболевание названо по имени турецкого дерматолога Хулуси Бехчета, который в 1937 г. объединил язвы ротовой полости, гениталий и патологию глаз в единое заболевание.

Заболевание распространено преимущественно в странах Средиземноморья, Дальнего и Ближнего Востока, таких как Япония, Корея, Иран, Турция, Тунис, Марокко. Наибольшее географическое распространение соответствует территориям, по которым проходил Великий Шелковый путь. На территории РФ встречается чаще в южных регионах и на Кавказе. Чаще болеют молодые мужчины в возрасте от 20 до 40 лет. Этиология болезни Бехчета остается неизвестной. Среди ведущих причин развития заболевания выделяют комбинации генетических (носительство HLA-B51 антигена) и различных инфекционных факторов, среди которых чаще других обсуждаются стрептококки (*S. sanguis*, *S. fecalis*, *S. pyogenes*), вирус простого герпеса (HSV), вирусы гепатитов А, В, С и Е, *Helicobacter pylori* и др.

Таким образом, можно считать, что патогенетически болезнь Бехчета представляет собой результат повышенной иммунной реакции на бактериальные антигены у лиц с генетической предрасположенностью. Установлено, что у больных с ББ повышен уровень провоспалительных цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- α и интерферона- γ [2–4].

Клиническая картина

Одно из самых первых и наиболее распространенных проявлений ББ — афты в ротовой полости. Характерной локализацией являются передние отделы ротовой полости: слизистая оболочка щек, губ, десны, язык, реже афты имеют заднюю локализацию — это миндалины, мягкое и твердое нёбо, язычок, задняя стенка глотки. Как правило, наблюдаются мелкие афты размером до 1 см, в количестве до 5 штук, поверхностные, заживающие без рубчиков в течение 4–14 дней. Реже наблюдаются крупные, более 1 см, глубокие и очень болезненные афты, которые могут влиять на повседневную активность больного, заживающие за 2–6 нед, оставляя рубцы. Герпетиформные афты — самые редкие, рецидивируют в виде мелких многочисленных «зерен», болезненные, размером 2–3 мм. Язвы гениталий — второй по частоте признак ББ. Встречаются в 80–90% случаев. Локализуются у мужчин на мошонке и половом члене. У женщин на больших и малых половых губах, вульве, влагалище, шейке матки. Язвы сравнимы с афтами, но развиваются реже — 2–3 раза в год. Чаще болезненные, реже — асимптомные. В большинстве случаев оставляют белые или пигментированные рубчики. Периаанальные язвы встречаются у больных обоего пола, крупные и глубокие. У мужчин

одновременно с язвами гениталий может развиваться эпидидимит и как следствие — бесплодие.

Кожная симптоматика описывается у 38–99% больных с ББ. Узловатая эритема у женщин (более чем у 2/3 больных) локализуется по передней поверхности ног, на лодыжках, на лице, руках, ягодицах. Имеет вид возвышающихся красных узелков с подкожной индурацией. Также могут отмечаться рецидивирующий псевдофолликулит, пустулезные акне и акнеподобная сыпь, тромбофлебит, буллезный или некротизирующий васкулит, пальпируемая пурпура, гангренозоподобная пиодермия. Частота положительного теста патергии (возникновение через 24–48 ч на месте укола стерильной иглой в области предплечья папулы или пустулы размером 2 мм в диаметре, исчезающей через 3–4 дня) у больных ББ колеблется в пределах 25–75% случаев.

Поражение глаз — одно из самых тяжелых проявлений ББ. Частота поражения глаз колеблется от 47,4 до 64,4% случаев в разных регионах мира. Высокий риск имеют молодые мужчины, более низкий — пожилые женщины. Обычно поражение двустороннее, типичен панувеит с рецидивами обострений воспалительных атак. Задний увеит имеет плохой прогноз для зрения — периаартериит и перифлебит с окклюзивным васкулитом сетчатки, ретинит и поражение стекловидного тела с геморрагиями в нем, неврит зрительного нерва, перипапиллярный отек и редко хориоидит. Передний увеит имеет лучший прогноз для зрения, включает ирит, иридоциклит, гипопион, склерит, эписклерит, кератит, редко конъюнктивит. Проявления увеита — ощущения «тумана перед глазами», боль в периорбитальной области, фотофобия, слезотечение, перикорнеальная гиперемия.

Частота суставной патологии колеблется в пределах 16–84% случаев. Как правило, наблюдается асимметричный моно- или олигоартрит. Чаще всего в процесс вовлекаются коленные и голеностопные суставы. Продолжительность поражения суставов не превышает 2 мес, в редких случаях процесс затягивается до 3–4 мес, также возможно и хроническое течение. Эрозивное поражение суставных поверхностей с развитием деформаций суставов не типично для больных с ББ. Известно поражение первого пальца стопы по типу псевдоподагрического артрита.

Поражение желудочно-кишечного тракта встречается относительно редко, но может сопровождаться серьезными осложнениями, такими как перфорация кишки или кровотечение. Преимущественная локализация поражения — подвздошная и слепая кишка (75%), однако в процесс может вовлекаться любой отдел желудочно-кишечного тракта. Клиническая симптоматика поражения кишечника включает боли в животе, метеоризм, запор, диарею. Морфологиче-

ские изменения в биоптатах слизистой оболочки из различных отделов кишечника при ББ неспецифичны: утолщение интимы сосудов, периваскулярная воспалительная инфильтрация [1, 2, 5].

Неврологические расстройства развиваются у 5–30% больных. Выделяют два основных типа поражения ЦНС при ББ:

- 1) паренхиматозное поражение, в основе которого лежит диссеминированный менингоэнцефалит, связанный с васкулитом мелких сосудов (до 80% в структуре всех неврологических проявлений ББ);
- 2) непаренхиматозное поражение, обусловленное тромбозом венозных синусов головного мозга.

Типичные неврологические проявления включают парезы, психоэмоциональные расстройства (неадекватное поведение, апатия, повышенная сонливость или психомоторное возбуждение) и нарушения функций тазовых органов. Реже отмечаются стволовые, пирамидные, мозжечковые, чувствительные и псевдобульбарные нарушения, гемихорея или другие формы гиперкинеза, синдром паркинсонизма, мутизм, острые психозы, эпилептические припадки. В остром периоде заболевания нередко наблюдают головную боль и повышение температуры тела. Менингеальные симптомы отмечают менее чем у 10–40% больных [3].

Частота сосудистых нарушений при ББ колеблется от 9 до 27%. К типичным видам сосудистого поражения относятся артериальные и венозные тромбозы, аневризмы артерий.

Частота поражения легких при ББ колеблется от 1,2 до 18%. Поражение легких у больных с ББ относится к тяжелым проявлениям заболевания. Самые частые варианты поражения легких — аневризмы легочных артерий и узелковые образования в паренхиме легких, ближе к корню. Формирование полостей и экссудативный плеврит отмечены у 54 и 59% больных соответственно.

Почки при ББ вовлекаются в процесс относительно редко. Наиболее частым вариантом поражения почек является гломерулонефрит. Изменения в моче при ББ обнаруживаются у 10,8% больных в виде умеренно выраженной протеинурии и гематурии. Описаны случаи амилоидоза почек и тромбоза почечных вен [1–3].

Специфических лабораторных маркеров ББ не существует. У части больных наблюдают умеренную анемию и нейтрофильный лейкоцитоз. В активной фазе болезни повышаются уровни острофазовых показателей (С-реактивный белок, фибриноген, СОЭ, неоптерин), нарастает содержание ревматоидного фактора, α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина и др. У большин-

ства больных повышено содержание сывороточных иммуноглобулинов, особенно IgA, ЦИК, может определяться криоглобулинемия. Как правило, отсутствуют антинуклеарные антитела, антитела к цитоплазме нейтрофилов и кардиолипину [2, 4–8].

Диагностическими критериями ББ являются язвы в ротовой полости (малые или большие афты или герпетические язвочки, обнаруженные врачом или по сведениям больного, рецидивирующие не менее 3 раз в течение года) в сочетании с двумя из следующих признаков:

- 1) рецидивирующие язвы гениталий — афты или рубчики, преимущественно у мужчин, обнаруженные врачом или со слов пациента, если инфекция заслуживает доверия;
- 2) поражение глаз — передний, задний увеит и клетки в стекловидном теле (при исследовании щелевой лампой); васкулит сетчатки (обнаруженный офтальмологом);
- 3) поражение кожи: узловая эритема (обнаруженная врачом или со слов пациента); псевдофолликулит и папулопустулезные высыпания; акнеподобная сыпь (обнаруженная у пациента в постпубертатном периоде и не получающего глюкокортикоиды);
- 4) положительный тест патергии [2, 5].

Кроме того, у больных с болезнью Бехчета наблюдаются и органые поражения — так называемые «малые» критерии:

- 1) поражение желудочно-кишечного тракта: язвы в илеоцекальном отделе кишечника;
- 2) сосудистые нарушения;
- 3) поражение центральной нервной системы (ЦНС);
- 4) эпидидимит;
- 5) артрит без деформаций и анкилозов.

На основании сочетания критериев можно выделить несколько вариантов болезни Бехчета:

- полный тип: при наличии четырех больших признаков у больного;
- неполный тип: 3 больших признака; 2 больших и 2 малых признака; типичные глазные симптомы в сочетании с 1 большим или 2 малыми признаками;
- вероятный: только 2 больших признака; 1 большой и 2 малых признака [1, 3].

Лечение

Лечение болезни Бехчета должно быть комплексным, лечебная тактика зависит от степени активности заболевания, преобладающей симптоматики, наличия и выраженности системных проявлений. В лечении ББ применяются глюкокортикостероиды, азатиоприн,

циклоспорин А, циклофосфамид. Также в отдельных случаях показано применение генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), а именно ингибиторов ФНО- α [1, 2, 4].

За последние 15–20 лет генно-инженерная биологическая терапия широко распространилась в мировой и отечественной клинической практике и нашла применение в самых различных областях медицины — ревматологии, гастроэнтерологии, дерматологии, онкогематологии и т. д. Использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — это новый подход к лечению многих иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, основанный на целенаправленном («таргетном») блокировании аутоиммунного воспаления с помощью моноклональных антител, растворимых рецепторов или антагонистов рецепторов ключевых провоспалительных цитокинов и других биологически активных молекул. Благодаря ГИБП удается существенно улучшить качество жизни пациентов, а в ряде случаев — достичь длительной и стойкой ремиссии. Это лечение получило общее название «биологическая» («антицитокиновая», «таргетная») терапия. Ряд ГИБП включен в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов», ежегодно утверждаемый Правительством РФ, а сама терапия ГИБП — отнесена к высокотехнологичной медицинской помощи, для оказания которой в ведущих медицинских организациях создаются специализированные центры и кабинеты антицитокиновой терапии.

Опыт применения ГИБП показал, что их неотъемлемым свойством, наряду с высокой эффективностью, является снижение резистентности к различным инфекционным заболеваниям. Биологическая роль ФНО- α , других цитокинов и иммунокомпетентных клеток важна и многообразна. Подавление их функций с помощью ГИБП не только тормозит аутоиммунный воспалительный процесс, но и приводит к ослаблению иммунной защиты организма, повышению его восприимчивости к различным инфекциям, включая туберкулез. При этом развитие заболевания возможно как вследствие эндогенной реактивации латентной инфекции, так и в результате свежего экзогенного заражения. По данным различных научных исследований и национальных регистров пациентов, получающих биологическую терапию, риск туберкулеза на фоне терапии ГИБП повышается в 5–10 и более раз. Если же заболевание развивается, то оно имеет ряд морфологических и клинических особенностей:

- развитие туберкулеза возможно в различные сроки после начала лечения ИФНО- α . Существует мнение, что в ранние сроки (до 1 года) это чаще связано с реактивацией латентной туберкулезной инфекции, а в более позднее время — с экзогенным инфицированием МБТ;

- туберкулез может развиваться не только в период лечения ИФНО- α , но и после их отмены, причем иногда — через год после получения последней дозы. Поэтому фтизиатрическая настороженность необходима до начала лечения ИФНО- α , в период лечения и после его завершения;
- половина и более случаев туберкулеза на фоне биологической терапии — диссеминированные, генерализованные и внелегочные формы заболевания;
- морфологическая картина туберкулезного воспаления нетипичная: отсутствует полноценная гранулематозная реакция, преобладают лимфоидная инфильтрация пораженных тканей и интерстициальный фиброз.

Приводим клиническое наблюдение случая туберкулеза органов дыхания, развившегося на фоне терапии ингибитором ФНО- α инфликсимабом (Ремикейд®) по поводу болезни Бехчета.

Пациент Д., мужчина, 1980 г. р. (32 года). Место рождения — Дагестан, г. Кизил-Юрт. Образование — средне-специальное (юрист). Военнослужащий МО РФ по контракту (прапорщик). Военная служба в ВС РФ с 2003 г. (более 10 лет). Место службы — Мурманская область. Профессиональных вредностей на службе нет. Жилищно-бытовые условия — удовлетворительные (отдельная квартира). Женат, двое детей. Вредных привычек нет (не курит, алкоголем не злоупотребляет, наркотические и психотропные средства не употребляет). Эпиданамнез и наследственность (в том числе по туберкулезу) — не отягощены.

Впервые отметил ухудшение зрения («туман перед глазами») в ноябре 2009 г. Около года не обращался за медицинской помощью, занимался самолечением (эмоксипин, фенилэфрин), с временным эффектом. В ноябре 2010 г. впервые осмотрен врачом-офтальмологом по месту жительства. Обследовался амбулаторно (МРТ ГМ, орбит, МР-ангиография ГМ, исследование ЗВП, осмотр нейроофтальмолога). С марта 2011 г. появились мелкие язвы на слизистой оболочке полости рта, пустулезная сыпь на коже спины, мелкая язва в области половых органов (однократно, зажила спонтанно), неустойчивость стула с послаблением в периоды обострений болезни глаз. Неоднократно обследовался и лечился амбулаторно и стационарно в различных медицинских организациях офтальмологического профиля (глазном отделении 1469 ВМКГ г. Североморска, клинике глазных болезней ВМедА им. С.М. Кирова, НИИ глазных болезней г. Москвы) с диагнозами: хроническая ЦСХРП обоих глаз, хронический рецидивирующий увеит обоих глаз. В лечении применялись кортикостероидные препараты (дексаметазон, кеналог, преднизолон в виде местных инъекций и внутрь). 22.01.2013 г. — операция ФЭК с имплантацией ИОЛ на левом глазу. 22.05.2013 г. — диагностическая витрэктомия на левом глазу.

В июне 2013 г. пациент проконсультирован в НИИ ревматологии г. Москвы, выполнено фенотипирование лейкоцитов, выявлен HLA-B51-антиген, впервые верифицирована болезнь Бехчета. 09.07.2013 г. для дальнейшего обследования и лечения переведен в клинику факультетской терапии ВМедА. Клинический диагноз: болезнь Бехчета с поражением глаз (двусторонний увеит, ангиит сетчатки, деструкция стекловидного тела), кожи (псевдопустулез кожи спины, плеч), слизистых оболочек (афтозный стоматит), активность 2 ст. С целью исключения очагов хронической инфекции и латентного туберкулеза проводились КТ органов грудной клетки, рентгенография придаточных пазух носа, консультация стоматолога, ЛОР-врача, квантифероновый тест (рис. 1).

При клиническом исследовании не выявлено данных, свидетельствующих о наличии у пациента туберкулеза, анамнестических сведений о перенесенном туберкулезе и тубконтакте. По результатам лабораторного и инструментального обследования данных, свидетельствующих

об активном или латентном туберкулезном процессе, наличии остаточных посттуберкулезных изменений, других очагов хронической инфекции не получено. Превентивная противотуберкулезная терапия не назначалась.

После обследования пациенту назначена биологическая терапия — ингибитор ФНО- α инфликсимаб (Ремикейд®) внутривенно. С 25.07 по 03.09.2013 г. пациенту выполнено три внутривенных инфузии инфликсимаба в общей дозе 1,2 г. Препарат применялся одновременно с внутривенной пульс-терапией метилпреднизолоном, местными инъекциями кеналога, приемом метотрексата в дозе 10 мг/нед. Лечение перенес хорошо. После завершения биологической терапии пациент продолжил прием метотрексата амбулаторно. С 03.10.2013 г. лечился в клинике глазных болезней ВМедА, получил курс консервативной дедистрофической терапии. 08.10.2013 г. — операция ФЭК с имплантацией ИОЛ на правом глазу.

22.10.2013 г. у пациента появились жалобы на повышение температуры тела до 38,1–39,6 °С, слабость, озноб,

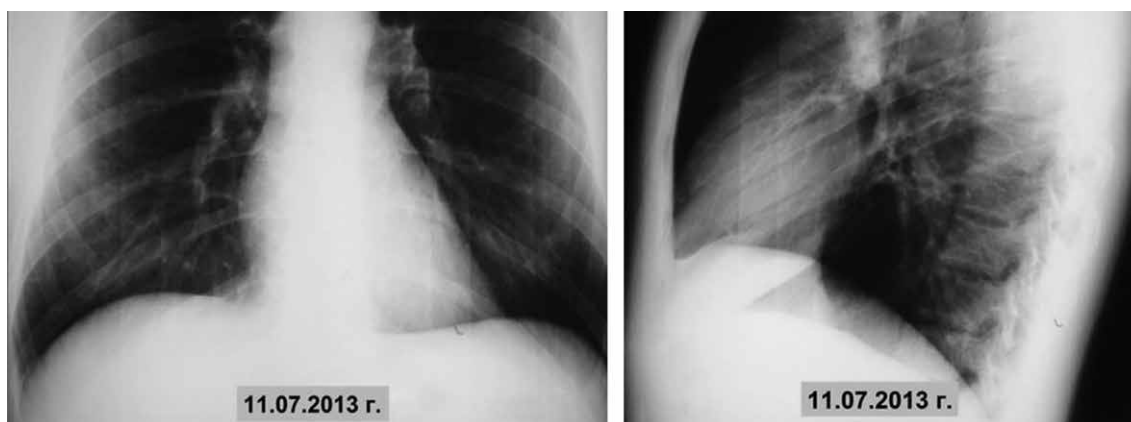


Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки перед проведением ГИБТ

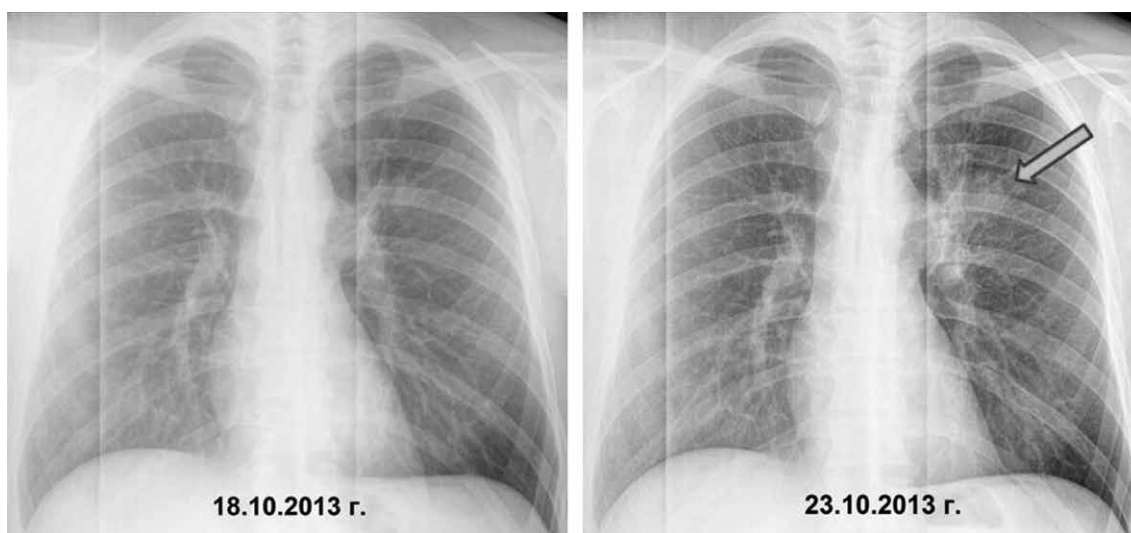


Рис. 2. Рентгенограммы органов грудной клетки от 18.10.2013 и от 23.10.2013 г.

чувство жара, першение в горле, сухой кашель, одышку при привычной физической нагрузке. Выполнена рентгенография ОГК, выявлены изменения в левом легком («левосторонняя прикорневая пневмония») (рис. 2).

С 23.10 по 05.11.2013 г. находился на обследовании и лечении в клинике военно-полевой терапии ВМедА с диагнозом: Внебольничная очаговая S1–2 пневмония левого легкого, нетяжелого течения. ДН–0. Болезнь Бехчета. Хронический рецидивирующий увеит, неэкссудативная макулопатия, эпиретинальный макулярный фиброз, артификация обоих глаз. Получал лечение: моксифлоксацин (авелокс) — 6 дней, амброксол, эреспал, биомакс. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось: нормализовалась температура тела, купировались симптомы интоксикации, легочная симптоматика. Выполнена контрольная КТ ОГК 24.10.2013 г. — картина центрального новообразования левого легкого с перибронхиальным распространением и поражением лимфатических узлов дуги аорты, аортопульмональной группы слева (рис. 3). Параканкротозная пневмония S1–2 левого легкого.

29.10.2013 г. ФБС: эндоскопические признаки перибронхиальной опухоли В₂ слева. Биопсия (браш, щипко-

вая) из В₂ в зоне сужения неинформативна. Бактериоскопия промывных вод на КУМ (–). При контрольной МСКТ-ангиографии ОГК от 12.11.2013 г. — признаки новообразования устья верхнедолевого бронха слева с признаками обтурационного пневмонита S1–2, S3 (дифференциальная диагностика между периферическим новообразованием верхней доли левого легкого с централизацией и лимфопролиферативным процессом) (рис. 3). Лимфаденопатия груди.

13.11.2013 г. выполнена чрезбронхиальная биопсия из зоны S1–2 левого легкого под рентгенологическим контролем. 19.11.2013 г. гистологическое исследование биоптата в ПАО ВМедА: в легочной ткани очаги некроза с перифокальным продуктивным воспалением с наличием эпителиоидно-клеточных гранул и гигантских многоядерных клеток, элементов опухоли не обнаружено. 20–21.11.2013 г. анализы мокроты на КУМ № 3 (–). 21–25.11.2013 г. повторное гистологическое исследование биоптата легкого от 13.11.2013 г. в СПб межрайонном ЦПАО-4. **Заключение:** в бронхобиоптате имеется морфологическая картина инфильтративного туберкулеза легкого. Морфологический диагноз: туберкулез легких

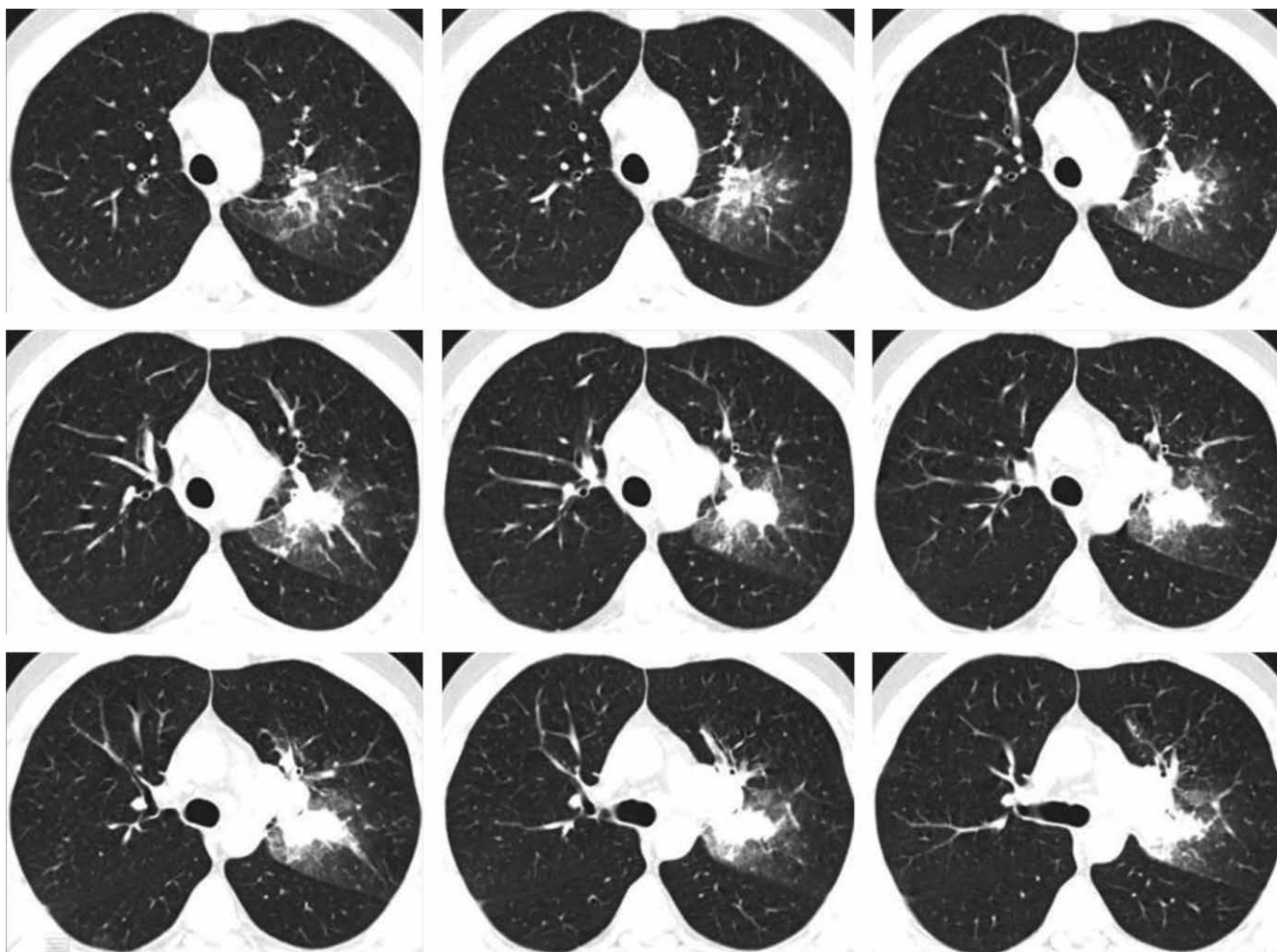


Рис. 3. Компьютерные томограммы органов грудной полости от 24.10.2013 г.

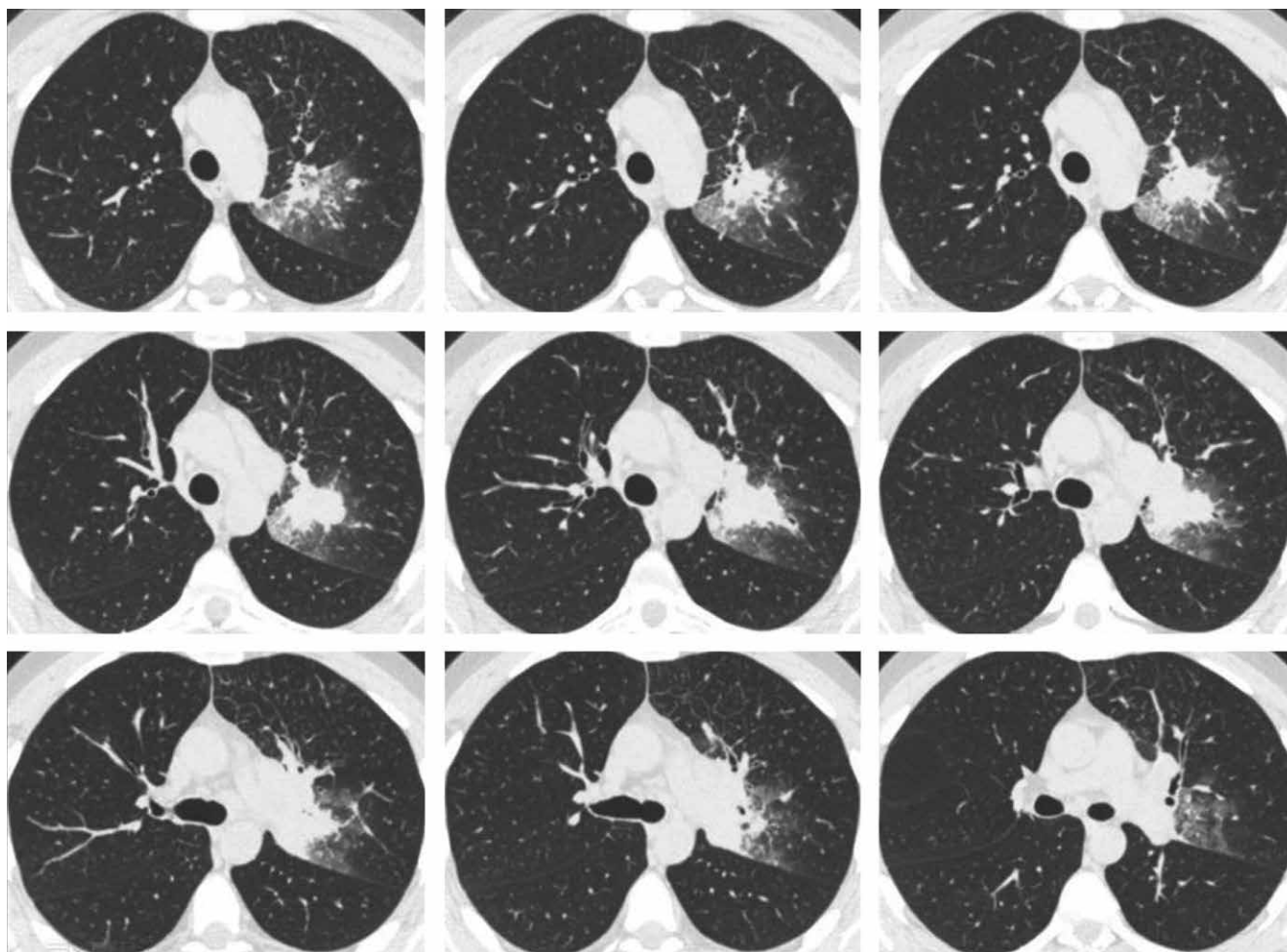


Рис. 4. Мультиспиральные компьютерные томограммы органов грудной полости от 12.11.2013 г.

(гистологически). 09.12.2013 г. пациент был переведен в филиал № 1 (г. Пушкино) З ЦВКГ им. А.А. Вишневого, где установлен окончательный клинический диагноз. Основное заболевание: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов левого легкого, фаза инфильтрации, МБТ(-). Сопутствующие заболевания: болезнь Бехчета с поражением глаз (хронический двусторонний рецидивирующий увеит в стадии ремиссии, неэкссудативная макулопатия, эпиретинальный макулярный фиброз, артификация обоих глаз). На фоне проводимой противотуберкулезной терапии была отмечена положительная динамика. На контрольной КТ легких от 26.06.2014: уменьшение выраженности внутригрудной лимфаденопатии, уменьшение инфильтрации в корне левого легкого (рис. 5). Выписан из стационара с положительной динамикой. Продолжена терапия изониазидом 0,6 г/сут, протионамидом 0,75 мг/сут, офлоксацином 0,4 г/сут до декабря 2014 г.

В сентябре–январе 2015 г. неоднократные рецидивы увеита правого глаза, лечился стационарно в клинике глазных болезней, ретробульбарно вводился кеналог с положительным эффектом. 03.02.2015–21.02.2015 г. — очередная госпитализация в клинику ФТ для оценки ак-

тивности заболевания и подбора терапии. На КТ ОГК от 10.02.2015г. в сравнении с КТ от 2014 г. отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров внутригрудных лимфатических узлов, исчезновения очагов в прикорневой легочной паренхиме S1/2 левого легкого, формирования туберкулемы в S1/2 левого легкого на месте ранее визуализируемого инфильтрата. В связи с необходимостью проведения цитостатической терапии рекомендовано провести превентивное противотуберкулезное лечение изониазидом 600 мг/сут, рифампицином 600 мг/сут 3 мес с контролем КТ легких. С 19.02.2015 г. пациенту была назначена терапия солу-медролом 500 мг № 3, циклофосфамидом 100 мг/сут под контролем анализов крови и мочи. После проведенной терапии пациент был выписан с улучшением на поддерживающей терапии метотрексатом 15 мг в неделю. Данную терапию получает по настоящее время. На фоне терапии метотрексатом рецидивов увеита, ухудшения зрения не отмечено.

Особенности данного клинического случая:

- сочетание биологической терапии с лечением другими лекарственными препаратами, пода-

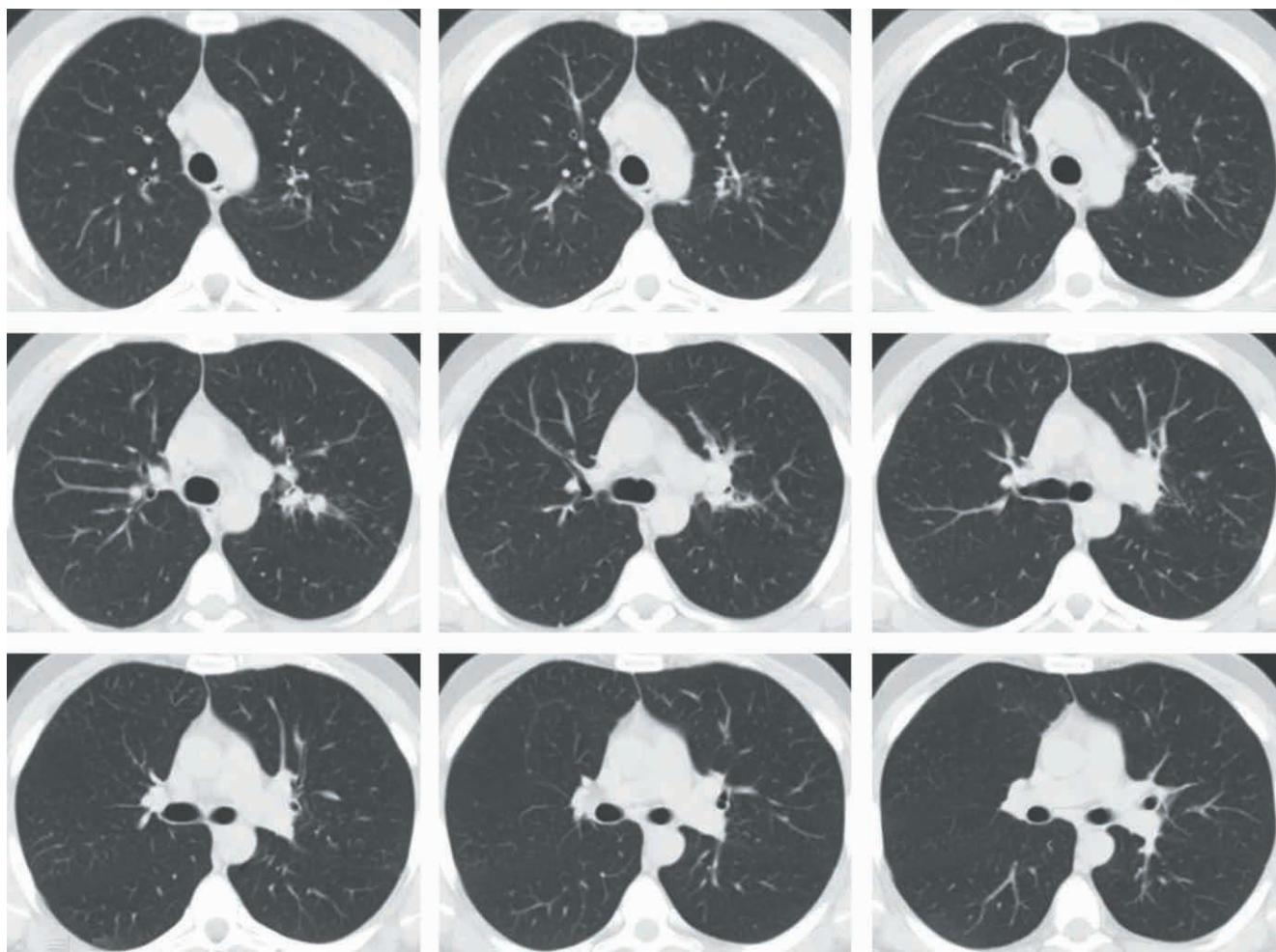


Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной полости от 26.06.2014 г.

- влияющими иммунитет (кортикостероиды, метотрексат);
- отрицательный результат однократного квантиферонового теста до начала биологической терапии;
- острое начало туберкулеза с выраженным синдромом общей интоксикации, скудной респираторной симптоматикой;
- быстрая динамика клинико-рентгенологической картины туберкулеза в дебюте;
- отрицательные результаты бактериоскопии мокроты/промывных вод на КУМ, возможно, связанные с лечением респираторным фторхинолоном;
- «аденогенный» туберкулез органов дыхания у взрослого пациента без ВИЧ-инфекции, имитирующий, по данным КТ ОГК и ФБС, новообразование легких с лимфаденопатией средостения (сходство с так называемым стероидным туберкулезом);
- стертость морфологической картины патологического процесса в биоптате, затруднившая гистологическое подтверждение туберкулезной

этиологии; необходимость консультативного пересмотра материала узким специалистом по морфологии туберкулеза у пациентов с иммуносупрессией.

Заключение

Спектр ГИБП систематически пополняется новыми препаратами с различными механизмами действия. Расширяются показания к использованию биологической терапии. Это влечет за собой возможность развития туберкулеза у лиц, получающих ГИБТ, определяет необходимость скрининга туберкулезной инфекции до и в процессе лечения, проведения превентивной противотуберкулезной терапии (при необходимости). Таким образом, ревматологам, фтизиатрам и врачам других специальностей следует учитывать в своей практической деятельности появление этой новой группы высокого риска заболевания туберкулезом — пациентов, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами.

Список литературы

1. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii / pod. red. akad. RAMN E.L. Nasonova. — М.: GEOTAR-Media, 2010. — 752 s. (rus)
2. Ревматология: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 720 с.
Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. akad. RAMN E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoi. — М.: GEOTAR-Media, 2008. — 720 s. (rus)
3. Калашникова Л.А., Алекберова З.С., Решетняк Т.М. и др. Неврологические проявления болезни Бехчета: обзор литературы и описание собственного наблюдения // Неврологический журнал. — 2001. — № 6. — С. 8–13.
Kalashnikova L.A., Alekberova Z.S., Reshetnyak T.M. i dr. Nevrologicheskie proyavleniya bolezni Bekhcheta: obzor literatury i opisanie sobstvennogo nablyudeniya // Nevrologicheskii zhurnal. — 2001. — N 6. — S. 8–13. (rus)
4. Barnes C. Treatment of behcet's syndrome // Rheumatology. — 2006. — Vol. 45. — P. 245–247. doi: 10.1093/rheumatology/kei257.
5. Hatemi G., Silman A., Bang D., Bodaghi B., Chamberlain A.M., Gül A., Houman M.H., Kötte I., Olivieri I., Salvarani C., Sfikakis P.P., Siva A., Stanford M.R., Stübiger N., Yurdaku S., Yazici H. EULAR recommendation for the Behcet's disease report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutics. doi:10.1136/ard.2007.080432.
6. Эседов Э.М., Ахмедова Ф.Д., Умаханова Ж.Ш., Абасова А.С., Мурадова В.Р. Активация туберкулеза легких при применении антицитокиновой терапии // Вестник ДГМА. — 2012. — № 1 (2). — С. 69–72.
Esedov E.M., Akhmedova F.D., Umakhanova Zh.Sh., Abasova A.S., Muradova V.R. Aktivatsiya tuberkuleza legkikh pri primenenii antitsitokinovoi terapii // Vestnik DGMA. — 2012. — N 1 (2). — S. 69–72. (rus)
7. Сайфутдинов Р.Г., Ахунова Р.Р., Сибгатуллин Т.Б. Болезнь Бехчета (клинический случай) // Дневник казанской медицинской школы. — 2014. — № III (VI). — С. 63–71.
Saifutdinov R.G., Akhunova R.R., Sibgatullin T.B. Bolezni' Bekhcheta (klinicheskii sluchai) // Dnevnik kazanskoj meditsinskoi shkoly. — 2014. — N III (VI). — S. 63–71. (rus)
8. Буряк И. С., Волков К.Ю., Мучаидзе Р.Д., Данцев В. В. Туберкулез на фоне терапии ингибитором ФНО- α инфликсимабом по поводу болезни Бехчета // РМЖ. — 2015. — № 25. — С. 1515–1517.
Buryak I. S., Volkov K.Yu., Muchaidze R. D., Dantsev V. V. Tuberkulez na fone terapii ingibitorom FNO- α infliksimabom po povodu bolezni Bekhcheta // R. M. Zh. — 2015. — N 25. — S. 1515–1517. (rus)

Поступила в редакцию 03.02.2016 г.

Сведения об авторах:

Буряк И.С. — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: sonirinadoc@mail.ru (контактное лицо)

Мучаидзе Р.Д. — ассистент кафедры фтизиатрии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: rmuchaidze@yandex.ru

Тыренко В.В. — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vadim_tyrenko@mail.ru

Данцев В.В. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vladimirdantsev@yandex.ru

Волков К.Ю. — слушатель ординатуры факультета подготовки руководящего состава ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: k_vins85@mail.ru

Цыган Е.Н. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: tskaterinaspb@gmail.com

Топорков М.М. — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: topmikh@mail.ru

Качнов В.А. — кандидат медицинских наук, старший ординатор клиники факультетской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kvasa@mail.ru

Юркин А.К. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: carotis1956@mail.ru

Неоптерин сыворотки крови как интегральный показатель активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких

Д.С. Эсмедляева, Н.П. Алексеева, М.В. Павлова, М.Е. Дьякова,
Л.Д. Кирюхина, Т.Л. Перова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Россия
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Россия

Serum Neopterin as an integral indicator of process activity in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis

D.S. Esmedlyaeva, N.P. Alexeeva, M.V. Pavlova,
M.E. Dyakova, L.D. Kiryukhina, T.L. Perova

St. Petersburg Research Institute of the Phthisiopulmonology, Russia
Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Russia's Ministry of Health, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

Неоптерин (2-амино-4-гидрокси-6-(D-эритро-1,2,3-тригидроксипропил)-птеридин (NEO) рассматривается как интегральный показатель цитокинзависимой активации моноцитов/макрофагов и является неспецифическим маркером активации клеточного звена иммунитета. При хронических заболеваниях, в том числе при туберкулезе легких, он рассматривается как возможный для мониторинга активности заболевания в процессе лечения. У 103 впервые выявленных нелеченных больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) уровень NEO сопоставлялся с клинико-бактериологическими характеристиками процесса, лабораторными показателями его активности и тяжести до лечения и спустя 3 мес адекватной интенсивной терапии, а также определялась его роль в оценке эффективности терапии. Для больных ИТЛ характерен повышенный уровень NEO, изменения которого связаны с реактантами острой фазы воспаления (РОФ) (гаптоглобином, орозомукоидом, α_1 -протеиназным ингибитором, α_2 -макроглобулином

и церулоплазмином), а также с показателем тяжести процесса — аденозиндезаминазой (ADA). Установлено, что его изменения не связаны с распространенностью процесса, со свойствами *Mycobacterium tuberculosis* (МТВ): их наличием, массивностью, лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, а определяются характером специфического воспаления. Анализ различной степени эффективности трехмесячной терапии не выявил изменений уровня NEO и ADA, тогда как характер изменений РОФ был различен: при более быстрой репарации их уровень нормализовался, при более медленной — снижался, не достигая нормы. Сохранение повышенного уровня NEO и ADA (биомаркеров клеточного звена иммунитета) после 3 мес адекватного лечения подтверждает необходимость продолжения специфической терапии. Уровень NEO в сыворотке крови впервые выявленных, нелеченных больных ИТЛ может служить интегральной характеристикой воспалительного ответа и использоваться для мониторинга эффективности лечения.

Ключевые слова: неоптерин, туберкулез, реактанты острой фазы воспаления, эффективность лечения

Summary

Neopterin (2-amino-4-hydroxy-6-(D-Erythro-1,2,3-trihydroxypropane)-pteridine (NEO) is considered as an integral indicator of cytokine-dependent activation of monocytes/macrophages. NEO is a non-specific marker of cellular immunity activation and a useful biomarker of disease activity monitoring during treatment in patients with chronic diseases, including pulmonary tuberculosis. NEO level was compared with clinical and bacteriological characteristics of the process, laboratory parameters of activity and severity in 103 of new-onset untreated patients with pulmonary tuberculosis (PT) before treatment and after 3 months of adequate intensive care. There were only infiltrates in lungs without cavities. NEO level was high in all patients with PT. Its changes were associated with acute

phase reactants (APR) of inflammation (haptoglobin, orosomucoid, α_1 -proteinase inhibitor, α_2 -macroglobulin and ceruloplasmin) and with indicator of the process severity — adenosine deaminase (ADA). It is established that its changes are not connected with prevalence of process and with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) properties (availability, appearance, drug resistance) and are defined by character of lung tissue reaction. Analysis of therapy effectiveness in three months showed no changes in the level of NEO and ADA, whereas the changes APR were different: their level became normal in patients with fast reparation and declined (not to normal value) in patients with slow reparation. Preservation of the increased level of NEO and ADA after three months of adequate treatment confirms the need to continue specific therapy.

Key words: neopterin, tuberculosis, acute phase reactants of inflammation, effectiveness of treatment

Введение

Согласно данным литературы неоптерин (2-амино-4-гидрокси-6-(D-эритро-1,2,3-тригидроксипропил)-птеридин (NEO) рассматривается как интегральный показатель цитокинзависимой активации моноцитов/макрофагов и является неспецифическим маркером активации клеточного звена иммунитета [1]. В связи с этим определение его уровня особенно важно при системных ревматических, инфекционных и хронических воспалительных заболеваниях, сопровождающихся активацией клеточного звена иммунного ответа. Изменение концентрации NEO рассматривается как адекватный метод оценки активности заболевания, оценки эффективности проводимого лечения и мониторинга инфекционных осложнений у хирургических больных [2].

Известно, что туберкулезное воспаление сопровождается повышенным уровнем NEO [3–6]. Определение содержания NEO предложено использовать в дифференциальной диагностике активного туберкулеза легких (ТЛ) и латентной инфекции [7]. Однако практически отсутствуют исследования его уровня в сопоставлении с клинико-бактериологическими особенностями специфических изменений, различными маркерами активности и тяжести процесса, а также с характером его изменений в ходе терапии впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких (ИТЛ). Ранее нами показано, что уровень NEO можно использовать как показатель функциональной активности фагоцитирующих клеток при различных формах ТЛ, установлена его роль в оценке активности и тяжести процесса при фиброзно-кавернозном туберкулезе

[8, 9], однако исследований характера его изменений при ИТЛ не проводилось.

Цель исследования: выявить наличие связи между изменением уровня NEO в сыворотке крови и клинико-бактериологическими характеристиками процесса, лабораторными показателями активности и тяжести, а также установить его роль в оценке эффективности интенсивной фазы лечения.

Материалы и методы исследования

Обследованы 103 больных ИТЛ в возрасте 18–65 лет, ранее не получавших противотуберкулезного лечения. Распространенность процесса оценивалась по числу пораженных сегментов. Он ограничивался 1–2 сегментами в 42,7% случаев, 3–5 сегментами — в 51,5%.

В 33,9% случаев *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) в исследуемых образцах микробиологическими и молекулярно-генетическими методами не обнаружена. У остальных больных отмечалось скудное, умеренное и обильное бактериовыделение — соответственно у 20,3% (29 чел.), в 8,4% (12 чел.) и 20,3% (29 чел.). Лекарственная устойчивость (ЛУ) изолята МТВ выявлена в 46,3% наблюдений, из них в 30% отмечалась множественная лекарственная устойчивость (МЛУ). В сыворотке крови определение уровня NEO проводили иммуноферментным методом согласно протоколу производителя (Neopterin ELISA, IBL). Реактанты острой фазы воспаления (РОФ) оценивались по количеству С-реактивного белка (CRP), гаптоглобина (HP), орозомукоида (AAG) методом иммунотурбидиметрии с использованием наборов «Konelab» фирмы

Thermo Fisher Scientific (Финляндия), активность протеиназного ингибитора (α_1 -PI) и α_2 -МГ — по скорости гидролиза N-бензоил-L-аргинин-*para*-нитроанилида спектрофотометрически, содержание церулоплазмина (СР) определяли методом Равина. Тяжесть процесса оценивали по активности фермента аденозиндезаминазы (АДА) (метод G. Giusti).

Все исследования проводились дважды: при поступлении пациентов и через три месяца на фоне адекватного лечения в интенсивной фазе. Ретроспективно, по результатам клинико-рентгенологической динамики процесса, выделены две группы пациентов, различавшиеся по срокам репарации, при том что абациллирование к этому сроку отмечено у всех больных. 1-ю группу (n=42) составили больные с исчезновением признаков интоксикации, рассасыванием инфильтрации и ликвидацией полостей распада. Во 2-ю группу (n=24) вошли пациенты с замедленной инволюцией, у которых полости распада уменьшились, но сохранились. Лечение проводилось согласно инструкции по химиотерапии больных ТЛ в соответствии с Приказом М РФ № 109.

Статистический анализ данных, представленных в виде $X \pm m$, проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. За патологические величины показателей принимались их значения, выходящие за пределы $X + \sigma$, а для α_2 -МГ — $X - \sigma$. Достоверность различий оценивали на основе непараметрических критериев Вилкоксона, Манна–Уитни (для независимых выборок) и ANOVA Repeated Measures (для зависимых), использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Уровень NEO у больных ИТЛ превышал референтные значения $7,47 \pm 0,39$ нмоль/л (табл. 1). Распространенность процесса не влияла на уровень показателя. При поражении трех и более сегментов уровень NEO составлял $15,7 \pm 2,5$ нмоль/л, тогда как при меньшей распространенности — $9,6 \pm 1,1$ нмоль/л ($p > 0,05$). В то же время у пациентов с преобладанием казеозно-некротических изменений ($17,4 \pm 2,7$ нмоль/л) его величина была значимо выше по сравнению с группой больных с экссудативной тканевой реакцией ($12,9 \pm 2,2$ нмоль/л).

Наличие или отсутствие бактериовыделения, как и характеристики МБТ в виде массивности, лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам (ЛЧ ПТП), не влияли на изменения среднего уровня NEO. Наличие или отсутствие МТВ характеризовалось значимым повышением показателя в обоих случаях. Частота встречаемости повышенных значений NEO была практически одинаковой у больных, вы-

делявших скудное, умеренное и обильное количество МТВ (58,8%, 61,5%, 70,2% соответственно). При сопоставлении изолятов МТВ у пациентов с ЛУ и ЛЧ различий по среднему уровню показателя установлено не было, однако по частоте встречаемости повышенных значений 1-я группа пациентов значимо отличалась от 2-й. Процент повышенных значений у них достиг 63,41% и 34,3% соответственно ($p \leq 0,002$).

Таблица 1

Средние значения биохимических показателей в группе больных ИТЛ

Показатель	ИТЛ	Референтные значения
NEO, нмоль/л	$7,47 \pm 0,39^*$	$5,6 \pm 0,42$
CRP, г/л	$25,60 \pm 4,33^*$	≤ 10
HP, г/л	$1,33 \pm 0,07$	$1,02 \pm 0,06$
AAP, г/л	$1,14 \pm 0,07^*$	$1,00 \pm 0,08$
α_1 -АТ, нмоль/мин	$2,05 \pm 0,06^*$	$1,59 \pm 0,13$
α_2 -МГ, нмоль/мин	$1,88 \pm 0,05^*$	$2,55 \pm 0,13$
СР, г/л	$0,39 \pm 0,01^*$	$0,34 \pm 0,01$
АДА, ед./л	$18,65 \pm 0,75^*$	$14,3 \pm 0,29$

* Различия достоверны по сравнению с референтной группой.

Таким образом, мы не установили связи между изменениями NEO и большинством клинических характеристик процесса, а также свойствами возбудителя.

В качестве индикатора активности принято рассматривать уровни РОФ. Повышение уровня NEO не всегда сопровождалось достоверными изменениями выбранных биохимических показателей активности и тяжести процесса. Для ИТЛ в целом характерно значимое повышение уровня CRP, AAG, α_1 -АТ, СР и АДА при сохранении на референтном уровне HP и низкой активности α_2 -МГ (см. табл. 1).

Согласно корреляционному анализу изменения уровня NEO шли наряду с CRP ($r = 0,21$; $p \leq 0,02$) — самым информативным белком острой фазы воспаления при оценке активности туберкулезного процесса.

С другими важными белками, имеющими отношение к острой фазе воспаления, — HP и AAG, также являющимися объективной мерой тяжести воспалительного процесса, установлена связь малой силы ($r = 0,21$, $p \leq 0,02$; $r = 0,24$, $p \leq 0,007$).

При сопоставлении уровней α_1 -АТ и α_2 -МГ, выступающих в роли маркеров протеолитической агрессии, уровень NEO был связан только с первым из ингибиторов ($r = 0,24$, $p \leq 0,007$).

С уровнем СР, в ряде случаев рассматриваемого в качестве реактанта острой фазы воспаления, также установлена связь слабой силы ($r=0,29$, $p\leq 0,05$).

Как показали наши многолетние исследования [10, 11], уровень ADA, являющийся мерой активности клеточного иммунного ответа, можно также использовать для оценки тяжести туберкулезного процесса. Коэффициент корреляции между уровнями NEO и ADA составил $r=0,22$ при $p\leq 0,03$.

Таким образом, уровень NEO при ИТЛ был связан с большинством из показателей, характеризующих остроту, активность и тяжесть специфического процесса.

Одной из задач исследования было изучение характера изменений NEO в динамике лечения в сопоставлении с белками РОФ и в зависимости от эффективности проводимой терапии. Результаты исходных и повторных исследований в группах с разной эффективностью лечения представлены в табл. 2.

До начала лечения средние значения NEO были значительно повышены в обеих группах и не различались между собой. То же можно сказать и о частоте встречаемости его повышенных значений, составивших 44,2 и 47,5% в 1-й и 2-й группе соответственно. Изменения NEO сопровождались разнонаправленными изменениями остальных выбранных показателей.

До начала лечения в 1-й группе величина большей части белков РОФ (НР, ААГ, СР) сохранялась на референтном уровне, отмечалось повышение уровня СРР и снижение активности α_2 -МГ. Хотя уровень ADA был выше референтного, он оставался в преде-

лах нормальных колебаний. Корреляционный анализ установил наличие связи NEO лишь с СРР ($r=0,22$ при $p\leq 0,03$).

В противоположность этому, пациенты 2-й группы до начала лечения характеризовались повышением уровней практически всех исследованных показателей. При этом степень прироста большинства из них была сопоставима не только с референтными значениями, но и с их значениями в 1-й группе (СРР, НР, ААГ, СР и ADA).

Во 2-й группе уровень NEO был связан уже с большим числом показателей — СРР, НР и ААГ ($r=0,35$, $p\leq 0,0$; $r=0,35$, $p\leq 0,04$ и $r=0,42$, $p\leq 0,01$).

Через 3 мес адекватного лечения средние значения уровня NEO в обеих группах продолжали превышать референтный уровень.

Однако динамика изменений остальных показателей отличалась в зависимости от сроков репарации. В 1-й группе сохранялся референтный уровень большинства показателей, наблюдалось снижение уровня СРР, при том что изменения активности ADA и α_2 -МГ относительно референтного уровня оставались прежними. При этом установлены корреляционные связи NEO с α_2 -МГ и СР ($r=0,35$, $p\leq 0,04$ и $r=0,42$, $p\leq 0,01$ соответственно).

Во 2-й группе изменения были более выражены. Содержание ряда белков РОФ нормализовались (СРР, ААГ, СР), у части снизилось, но не вернулось к референтному уровню (НР, ААГ). При этом активность α_2 -МГ снизилась еще больше, а активность ADA по-прежнему была повышена. В группе с замедленной

Таблица 2

Изменения уровня NEO и показателей остроты, активности и тяжести процесса в зависимости от эффективности интенсивной фазы лечения

Показатель	1-я группа		2-я группа		Референтные значения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
NEO, нмоль/л	7,42±0,54*	7,71±0,72*	7,79±0,57*	9,47±2,08*	5,6±0,42
СРР, г/л	19,23±3,63*	21,86±5,41*	40,80±8,19*,***	20,74±6,62*,**	≤10
НР, г/л	1,10±0,07	0,79±0,06	1,81±0,13*,***	1,19±0,11**,***	1,02±0,06
ААГ, г/л	1,01±0,05	0,96±0,08	1,47±0,13*	1,09±0,10**	1,0±0,08
α_1 -АТ, нмоль/мин	2,00±0,07*	1,80±0,10	2,24±0,10*,**,***	2,08±0,18*,**,***	1,56±0,13
α_2 -МГ, нмоль/мин	1,89±0,06*	1,82±0,05*	1,95±0,05*	1,90±0,07*,**	2,55±0,12
АДА, ед/л	16,38±0,50*	19,05±1,38*	20,39±1,48*	22,65±2,28*	14,2±0,26
СР, г/л	0,35±0,01	0,31±0,01	0,45±0,02*	0,35±0,02**	0,34±0,01

* Значимые различия с референтным уровнем; ** значимые различия внутри группы; *** значимые различия между группами.

скоростью репарации отсутствовали связи NEO с выбранными показателями.

Динамическое наблюдение за лабораторными показателями активности и тяжести процесса в ходе интенсивной фазы лечения выявило изменения уровня белков РОФ, характер которых связан с ее эффективностью. В группе, где репарация наступала раньше, показатели РОФ сохранялись на референтном уровне, при замедленной динамике они снижались, но не нормализовались. Уровни NEO наряду с ADA были повышенными как до лечения, так и после него в обеих группах. Можно предположить, что изменения белков РОФ характеризуют снижение остроты процесса, которое наблюдается в ходе лечения. Активность процесса сохраняется, о чем свидетельствуют повышенные уровни NEO и ADA, рассматриваемые также как интегральные маркеры клеточного иммунного ответа, нормализации которого на этих сроках не наблюдается.

Таким образом, определение уровня NEO в сыворотке крови имеет большое клиническое значение, поскольку позволяет судить не только об остроте, но и об активности воспалительного процесса, обосновывая необходимость продолжения специфической терапии. В этом смысле NEO может рассматриваться

как интегральный показатель активности воспалительного ответа и имеет ряд преимуществ по сравнению с изолированным определением белков РОФ, как и уровня цитокинов в сыворотке крови.

Выводы

1. Для больных ИТЛ характерен повышенный уровень NEO, изменения которого сочетаются с уровнями РОФ (НР, ААГ, α_1 -АТ, α_2 -МГ и СР), а также с показателем тяжести процесса — ADA.
2. В группе больных ИТЛ изменения уровня NEO не связаны с распространенностью процесса, свойствами МТВ (их наличием, массивностью, лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам), а определяются его характером.
3. Сохранение повышенных значений NEO на фоне нормализации РОФ в ходе проводимой в течение 3 мес адекватной терапии является дополнительным показателем необходимости продолжения специфического лечения.
4. Уровень NEO в сыворотке крови впервые выявленных нелеченных больных ИТЛ может служить интегральной характеристикой активности воспалительного ответа.

Список литературы

1. Свиридов Е.А., Телегина Т.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете // Успехи совр. химии. — 2005. — Т. 45. — С. 355–390.
Sviridov E.A., Telegina T.A. Neopterin i ego vosstanovlennye formy: biologicheskaja rol' i ucastie v kletocnom immunitete // Uspexi sov. himii. — 2005. — T. 45. — S. 355–390. (rus)
2. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases // J. Biomark. — 2013. — Vol. 2013. — P. 1–9. doi: 10.1155/2013/196432. Epub 2013 Dec 8.
3. Fuchs D., Hausen A., Kofler M., Kosanowski H., Reibnegger G., Wachter H. Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis // *Lung*. — 1984. — 162(6). P. 337–346.
4. Cesur S., Aslan T., Hoca N., Çimen F., Gülnur T. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis // *International Journal of Mycobacteriology*. — 2014. — Vol. 3, Iss. 1. — P. 5–8. doi: 10.1016/j.ijmyco.2014.01.002.
5. Güler M., Hüddam D., Unsal E., Ciftçi B., Bukan N., Erdoğan Y., Çapan N. The role of serum neopterin level in the evaluation of activation and response to treatment in the patients with pulmonary tuberculosis // *Tuberk. Toraks*. — 2006. — Vol. 54, N 4. — P. 330–335.
6. Turgut T., Akbulut H., Devenci F., Kacar C., Muz M. Serum Interleukin-2 and Neopterin Levels as Useful Markers for Treatment of Active Pulmonary Tuberculosis // *The Toho-*

- ku *Journal of Experimental Medicine*. — 2006. — Vol. 209, N 4. — P. 321–328. doi: 10.1620/tjem.209.321.
7. Васильева Е.В., Лапин С.В., Блинова Т.В. Сравнительная ценность квантиферонового теста, неоптерина и специфических противотуберкулезных антител для клинико-лабораторной диагностики туберкулеза легких // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2013. — № 5. — С. 21–26.
Vasil'eva E.V., Lapin S.V., Blinova T.V. Sravnitel'naja cennost' kvantiferonovogo testa, neopterina i specificheskikh protivotuberkeuleznych antitel dlja kliniko-laboratornoj diagnostiki tuberkuleza legkih // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. — 2013. — Vol. 5. — S. 21–26. (rus)
8. Эсмедляева Д.С., Дьякова М.Е., Титаренко О.Т., Перова Т.Л. Клиническая значимость определения неоптерина в сыворотке крови у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // *Академический журнал Западной Сибири*. — 2007. — № 5. — С. 72–74.
Jesmedljaeva D.S., D'jakova M.E., Titarenko O.T., Perova T.L. Klinicheskaja znachimost' opredelenija neopterina v syvototke krovi u bol'nyh fibrozno-kavernoznym tuberkulezom legkih // Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri. — 2007. — Vol. 5. — S. 72–74. (rus)
9. Бердюгина О.В., Ершова А.В. Исследование уровня неоптерина при разных формах туберкулезного воспалительного процесса // *Медицинский альянс*. — 2015. — № 4. — С. 68–72.
Berdjulina O.V., Ershova A.V. Issledovanie urovnja neopterina pri raznyh formah tuberkuleznogo vospalitel'nogo procesa // Medicinskij Al'jans. — 2015. — N 4. — S. 68–72. (rus)

10. Дьякова М.Е., Журавлев В.Ю., Торкатюк Е.А., Эсмедляева Д.С., Перова Т.Л. Аденозиндезаминаза в патогенезе инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии // Медицинский альянс. — 2015. — № 4. — С. 60–67.
D'jakova M.E., Zhuravlev V.Ju., Torkatjuk E.A., Jesmedljaeva D.S., Perova T.L. Adenozindezaminaza v patogeneze infil'trativnogo tuberkuleza legkih i pnevmonii // Medicinskij Al'jans. — 2015. — N 4. — S. 60–67. (rus)
11. Titarenko O.T., Dyakova M.E., Esmedlyaeva D.S., Pavlova M.V. et al. Peculiarities of functional activity of circulating phagocytes in patients with different forms of drug-resistant pulmonary tuberculosis // Biomedical Chemistry. Suppl. series B. — 2011. — Vol. 5, N 3. — P. 301–306.

Поступила в редакцию 03.03.2016 г.

Сведения об авторах:

Эсмедляева Диляра Салиевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патогенетических исследований ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; 195256, Санкт-Петербург, ул. Верности, 14-1-10; e-mail: diljara-e@yandex.ru (контактное лицо)

Алексеева Нина Петровна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией биомедицинской статистики отдела фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ninaalexeyeva@mail.ru

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор отделения терапии туберкулеза легких ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: mv@srbniif.ru

Дьякова Марина Евгеньевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патогенетической диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: marinadyakova@yandex.ru

Кiryuhina Лариса Дмитриевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией функциональных методов исследования ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru

Перова Татьяна Леонидовна — научный сотрудник лаборатории патогенетических исследований. ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: tanyaphome@yandex.ru

German-Russian bilateral tuberculosis control and research projects aim at successfully fighting multidrug-resistant tuberculosis in Eastern Europe

Timo Ulrichs

Koch Mechnikov Forum, Akkon University for Human Sciences, Berlin, German

Двусторонние германо-российские усилия в борьбе с туберкулезом и научно-исследовательские проекты, направленные на успешную борьбу с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в Восточной Европе

Тимо Ульрих

Форум им. Р. Коха и И.И. Мечникова, Университет Аккон по гуманитарным наукам, Берлин, Германия

© Timo Ulrichs, 2016 г.

Резюме

Самой большой проблемой в борьбе с туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ является быстрый рост распространенности лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза в регионе. Форум им. Р. Коха и И.И. Мечникова (КМФ) создан по инициативе партнеров в Российской Федерации в области иммунологии, медицинской микробиологии, эпидемиологии и общественного здоровья. Различные проекты с партнерами в Санкт-Петербурге, Смоленске, Екатеринбурге, Новосибирске и Томске направлены на решение проблем в диагностике туберкулеза. КМФ принимает участие в конференциях и симпозиумах в Российской Федерации. КМФ принял участие в ежегодном конгрессе Национальной ассоциации физиотерапевтов, где проходило обсуждение текущих проблем борьбы с ТБ, позволяющем осуществлять обмен знаниями и опытом между экспертами ТБ из всех областей России, физически или виртуально присутствующими на конгрессе.

Ключевые слова: Форум им. Р. Коха и И.И. Мечникова, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, российско-германское сотрудничество

Summary

The biggest challenge in fighting tuberculosis in the WHO-European Region is the fast growing rate of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in the region. Koch Mechnikov Forum (KMF) and its partners in the Russian Federation initiated scientific collaborative projects in the fields of immunology, medical microbiology, epidemiology and public health. Besides immunology, various projects with partners in St. Petersburg, Smolensk, Yekaterinburg, Toms and Novosibirsk aimed and still aim at addressing problems in TB diagnostics, in case notification and infection epidemiology. KMF and its partners developed a scientific network and a variety of publications. KMF is eager to contribute not only to TB projects, but also to meetings, conferences and symposia within the Russian Federation: Namely the annual

congress of the National Association of Phthisiatrists, an all-Russian conference which took place in November 2015 for the 4th time and headed by Prof. P.Yablonskiy, is very suitable to discuss current TB problems on a large scale and allow exchange of expertise and experiences

between TB experts from all Russian oblasts (physically or virtually present at the congress).

Keywords: Koch Metchnikoff Forum, Russian-German collaboration, an international conference

The biggest challenge in fighting tuberculosis in the WHO-European Region is the fast growing rate of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in the region. Multidrug-resistance, aggravated by an emerging HIV-epidemic in many of the successor states of the former Soviet Union, counteracts all efforts to efficiently control tuberculosis. In fact, we more and more lose control, and tuberculosis already gets virtually untreatable in some areas of our WHO-European Region. Thus, the development of new drugs and novel vaccine candidates becomes more and more urgent.

To address these challenges, Koch Mechnikov Forum (KMF) and its partners in the Russian Federation initiated scientific collaborative projects in the fields of immunology, medical microbiology, epidemiology and public health. The first scientific partnership dates back to November 2001 and is still active: The characterization of host pathogen interactions in human tuberculous lung tissue is of great importance to better understand immunological processes that are correlated with protection against infection or disease. The Central Tuberculosis Research Institute in Moscow is specialized in dissecting human lung tissue and combine human and animal model approaches. Besides immunology, various projects with partners in St. Petersburg, Smolensk, Yekaterinburg, Toms and Novosibirsk aimed and still aim at addressing problems in TB diagnostics, in case notification and infection epidemiology. KMF and its partners developed a scientific network and a variety of publications.

As a platform for scientific exchange, the symposium on World Tuberculosis Day has been launched in March 2007. The first symposium was organized to prepare the Ministerial Forum on Tuberculosis in Berlin in October 2017 which then adopted the so-called Berlin Declaration on Tuberculosis. The symposia following the first year 2007 which also commemorated the 125th anniversary of Robert Koch's famous lecture "Ueber Tuberculose" each had a specific scientific focus:

- 2007 125th anniversary of Koch's lecture and preparation of the Ministerial Forum and the Berlin Declaration on Tuberculosis;
- 2008 Current research topics in diagnostics, therapy and prevention;
- 2009 Public health intervention in TB control;

- 2010 Exchange of expertise in TB control between Eastern Europe and South Africa;
- 2011 Childhood tuberculosis;
- 2012 Evaluation of progress made in TB control four years after the adoption of the Berlin Declaration on Tuberculosis;
- 2013 Public private partnerships in diagnostics, therapy and prevention of TB;
- 2014 HIV-TB-comorbidity in different WHO world regions;
- 2015 Public health interventions and vaccine development; in collaboration with Tuberculosis Vaccine Initiative, TBVI;
- 2016 TB and migration

Today, KMF's TB symposium on the occasion of World Tuberculosis Day is a well-established scientific meeting with both interactions among TB experts and scientists as well as with representatives of politics, public private partnerships, and other decision makers including those from WHO. The 10th symposium in March 2016 was opened by the Vladimir Grinin, ambassador of the Russian Federation to Germany, highlighting the importance of joint Russian-German projects in TB control even in times of political turbulences (see *figure 1*)

The long-term collaboration in TB control and research projects produced some other Russian-German projects in neighboring fields: Between KMF and the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, a memorandum of understanding was based on the joint TB work. On this basis, a joint master program in public health was developed and launched in September 2014. With the Smolensk State Medical University, a students' exchange program was launched, with a special focus on TB projects.

KMF is eager to contribute not only to TB projects, but also to meetings, conferences and symposia within the Russian Federation: Namely the annual congress of the National Association of Phthisiatrists, an all-Russian conference which took place in November 2015 for the 4th time and headed by Prof. Yablonskiy, is very suitable to discuss current TB problems on a large scale and allow exchange of expertise and experiences between TB experts from all Russian oblasts (physically or virtually present at the congress). KMF aims at establishing a formal collaboration with the National Association of Phthisiatrists in the nearer future.



Figure 1. Dr. Vakrusheva, TB-Institute Yekaterinburg; Prof. Starchinova, TB-Institute St. Petersburg; Vladimir Grinin, Ambassador of the Russian Federation to Germany in Berlin; Prof. Hahn, President of the Koch-Mechnikov-Forum (KMF); Prof. Myakisheva, Smolensk State Medical University (SSMA); Vera Zaytseva, Int. Department SSMA; First Secretary of the Russian Embassy Kukin; Prof. Yablonskij, President of the National Association of Phthisiatrists, St. Petersburg; Anastasia Stepanovich, Project manager of KMF; Prof. Ulrichs, Akkon-University for Human Sciences and KMF

Koch-Mechnikov-Forum

In 2006, in the presence of president Putin and chancellor Merkel the Koch Mechnikov Forum (KMF) was founded as initiative of the Petersburg dialogue and providing the organizational framework for collaborative projects in the field of fighting infectious diseases. The field of tuberculosis forms the center of KMF. The Forum is named after Robert Koch, the bacteriologist who described *Mycobacterium tuberculosis* as the etiologic agent of tuberculosis, and Ilya Metchnikov who discovered macrophages as the key immune cells in the immune response against *M. tuberculosis* and many other pathogens. KMF is funded by grants of the German Ministry of Education and Research and by several companies involved in diagnostics and vaccine development.

The aim of KMF is to further the scientific cooperation, the exchange of ideas, scientists and materials (capacity building in the partner institutions). It also intends to improve the WHO strategy of containing tuberculosis, DOTS (directly observed therapy, short-course). Besides tuberculosis, there are other sections for HIV/AIDS, hepatitis, transfusion medicine, e-health and hospital management. Partners of the KMF are in Germany: Charité University Medicine, National Reference Center for Mycobacteria, Max-Planck-Institute for Infection Biology; in Russia: Central Tuberculosis Research Institute in Moscow, Institute for Experimental Medicine and Institute for Phthisiopulmonology in St. Petersburg, Siberian State Medical University in Tomsk, Federal Tuberculosis Center in Novosibirsk, Smolensk State Medical University, Institute for Phthisiopulmonology in Yekaterinburg.

Поступила в редакцию 01.03.2016 г.

Сведения об авторе:

Timo Ulrichs — Prof. Dr. med. Dr. PH, Koch-Mechnikov-Forum, Langenbeck-Virchow-House, Luisenstr. 59, 10117 Berlin, Germany; e-mail: timo.ulrichs@akkon-hochschule.de (контактное лицо)

УДК 616.98

Российско-немецкое сотрудничество в борьбе с туберкулезом

А.А. Старшинова¹, П.К. Яблонский^{1,2}¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Россия² Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Russian-german collaboration in fighting against tuberculosis

A. Starshinova¹, P. Yablonskiy^{1,2}¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Russia² St. Petersburg State University, Russia

© А.А. Старшинова, П.К. Яблонский, 2016 г.

Резюме

9–10 марта в Берлине состоялся 10-й научный симпозиум Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова. Возникший по инициативе «Петербургского диалога», Форум работает в координации с Министерствами здравоохранения Федеративной Республики Германии и Российской Федерации в рамках модернизации партнерства Германии и России. В 2016 г. в юбилейном 10-м симпозиуме Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова приняла участие делегация Российской Федерации от Национальной ассоциации фтизиатров. Открыл конференцию посол Российской Федерации В.М. Гринин, председатель Форума — профессор Х. Хан. В работе Форума приняли участие Президент Национальной ассоциации фтизиатров, директор ФГБУ «СПБ НИИФ» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук П.К. Яблонский, а также коллеги из ФГБУ «УНИИФ» Минздрава и коллеги из стран — участников СНГ. На конференции были представлены доклады международных экспертов в области диагностики, профилактики и лечения туберкулеза. Намечены планы по дальнейшему развитию российско-немецкого сотрудничества.

Ключевые слова: Форум им. Р. Коха и И.И. Мечникова, российско-немецкое сотрудничество, международная конференция, НАФ

Summary

The 10th Scientific Symposium of Koch-Mechnikov Forum (KMF) took place during 9–10 March 2016 in Berlin. This Forum was founded as initiative of the Petersburg Dialogue. The Forum works in coordination with the Ministry of Health of German Federal Republic and Russian Federation as a part of Germany/Russia partnership modernization. The Delegation of Russian Federation of the National Association of Phthisiologists participated in 2016 in the 10th Anniversary Symposium of Koch-Mechnikov Forum (KMF). Vladimir Grinin, ambassador of the Russian Federation to German in Berlin, professor H. Hahn, president of the Koch-Mechnikov Forum (KMF), president of the National Association of Phthisiologists, director of St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of Ministry of Health, prof. P.K. Yablonskiy and others, opened the 10th Symposium. There were presented reports to the Conference by participants from CIS, international experts in diagnosis, therapy and prevention of TB. Plans have been drawn up in further development of Russian-German collaboration.

Key words: Koch-Mechnikov Forum, Russian-German collaboration, an international conference



10th Scientific Symposium on the occasion of World Tuberculosis Day 2016, Berlin
«Tuberculosis and Migration — challenges for diagnostics, treatment and public health interventions»

9–10 марта в Берлине состоялся 10-й научный симпозиум Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова, посвященный Дню борьбы с туберкулезом.

Форум им. Р. Коха и И.И. Мечникова является германо-российской научной организацией для реализации научных знаний в области здравоохранения в действии (<http://www.koch-metschnikow-forum.de/>). Возникший по инициативе «Петербургского диалога», Форум работает в координации с Министерствами здравоохранения Федеративной Республики Германия и Российской Федерации в рамках модернизации партнерства Германии и России.

Идея создания Форума имени Р. Коха и И.И. Мечникова, впервые представленная в 2004 г. в Гамбурге, была реализована на шестой встрече «Петербургского диалога» в Дрездене: 10 октября 2006 г. в присутствии Президента России Владимира Путина и Федерального канцлера Ангелы Меркель было подписано соглашение о будущем германо-российском сотрудничестве в области медицины.

Подписанное в Дрездене соглашение предусматривает подготовку и обучение врачей и исследователей, обмен студентами и докторантами, сотрудни-

чество предприятий, выпускающих лекарственные препараты и медицинскую технику, а также проведение пилотных мероприятий и координацию осуществляемых действий совместно с российскими коллегами. Возглавляет Форум профессор Хельмут Хан, президент Берлинского медицинского общества и профессор Берлинской клиники Шарите.

В мае 2006 г. в Берлине прошла первая конференция с участием немецких и российских специалистов по борьбе со СПИДом и туберкулезом. 10-я юбилейная конференция посвящена вопросам выявления и диагностики туберкулеза у мигрантов, в которой приняли участие российские специалисты из ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России и Смоленской академии последипломного образования, коллеги из Белоруссии, Молдавии, Грузии.

Конференция была поддержана на самом высоком уровне. На открытие конференции был приглашен посол Российской Федерации в Германии В.М. Гринин.

Открыл конференцию организатор, заместитель председателя Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова, руководитель секции «Туберкулез», профессор



Президент России Владимир Путин
и Федеральный канцлер Германии Ангела Меркель



Посол Российской Федерации в Германии В.М. Гринин
и профессор Т. Ульрихс



Профессор П.К. Яблонский, профессор Х. Хан и посол Российской Федерации в Германии В.М. Гринин



Посол Российской Федерации в Германии В.М. Гринин и профессор Х. Хан



Профессор Т. Ульрихс

Т. Ульрихс, представивший доклад на тему «Туберкулез и миграция, потоки в Германии и Европе».

Поблагодарил коллег за участие и поздравил с открытием юбилейной конференции президент Общества Кох–Мечников профессор Х. Хан.



Профессор Х. Хан

С приветственным словом выступил посол Российской Федерации в Германии В.М. Гринин. В своем выступлении посол подчеркнул важность совместных германо-российских проектов. В канун международного Дня борьбы с туберкулезом В.М. Гринин поздравил организаторов и участников конференции, а также высказал надежду на дальнейшее сотрудничество и успехи в борьбе с туберкулезом.



Посол Российской Федерации в Германии В.М. Гринин

Поприветствовал участников конференции президент Национальной ассоциации фтизиатров, Главный специалист по торакальной хирургии Минздрава России и директор ФГБУ «НИИ фтизиопульмонологии»

Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук П.К. Яблонский.



Профессор Е.М. Скрыгина (Республика Беларусь) и профессор Х. Хан



Профессор П.К. Яблонский



Профессор П.К. Яблонский



Профессор П.К. Яблонский и коллеги

По окончании торжественной части профессор П.К. Яблонский представил доклад «Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулеза легких».

В настоящее время для постановки диагноза туберкулеза возможно применение инвазивных методов (УЗИ-ФБС, конфокальной микроскопии и т. д.), на этапе хирургического лечения активно применяются робот-ассистированные технологии, которые позволяют существенно повысить эффективность лечения туберкулеза легких.

Доклад вызвал неподдельный интерес участников конференции. Коллеги смогли поделиться впечатлениями и обменяться опытом.

С анализом заболеваемости туберкулезом в Уральском регионе выступили сотрудники Уральского института фтизиопульмонологии. С докладом «Система организации медицинского обследования мигрантов в крупном промышленном регионе России» выступил заместитель директора по научной работе, доктор медицинских наук И.В. Медвинский.

Д.В. Вахрушева представила доклад «Результаты медицинского обследования мигрантов в крупном промышленном регионе России».

10 марта коллеги из государств — участников СНГ представили свои достижения в борьбе с туберкулезом.

На сессии, посвященной диагностике туберкулеза, с докладом на тему «Возможности иммунологических методов в диагностике туберкулеза» выступила руководитель отдела фтизиопульмонологии, доктор медицинских наук А.А. Старшинова. В докладе пред-



Заместитель директора ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, доктор медицинских наук И.В. Медвинский



Доктор медицинских наук А.А. Старшинова



Профессор П.К. Яблонский и профессор Х. Хан

ставлены последние научные исследования диагностической значимости иммунологических тестов (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантифероновым тестом и Т-спот).

После завершения насыщенной программы конференции участники российской делегации смогли побывать на факультете медицины и естественных наук Университета Гумбольдта. Профессор Х. Хан познакомил коллег с историей открытия микобактерии туберкулеза и работами Р. Коха.

24 марта 1882 г. на собрании студенческого общества физиологов по приглашению руководителя общества профессора Эмиля Генриха Дюбуа-Реймона с докладом «Этиология туберкулеза» выступил Р. Кох. Он впервые продемонстрировал туберкулезные бактерии, которые до сих пор известны под названием «бациллы Коха».



Профессор Герман Генрих Роберт Кох



Эмиль Генрих Дюбуа-Реймон

Благодаря личному участию профессора Х. Хана на здании Университета Гумбольдта увековечено гениальное открытие Р. Коха и имя руководителя общества физиологов Эмиля Генриха Дюбуа-Реймона.



Профессор Х. Хан



Памятные доски на здании факультета медицины и естественных наук Университета Гумбольдта

Офис Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова находится сейчас в здании, где заседает Медицинское общество хирургов Германии.

В заключение были намечены планы сотрудничества Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова и Национальной ассоциации фтизиатров. Запланировано обучение специалистов в Германии и в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, участие сотрудников Форума в V Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров, совместные публикации.

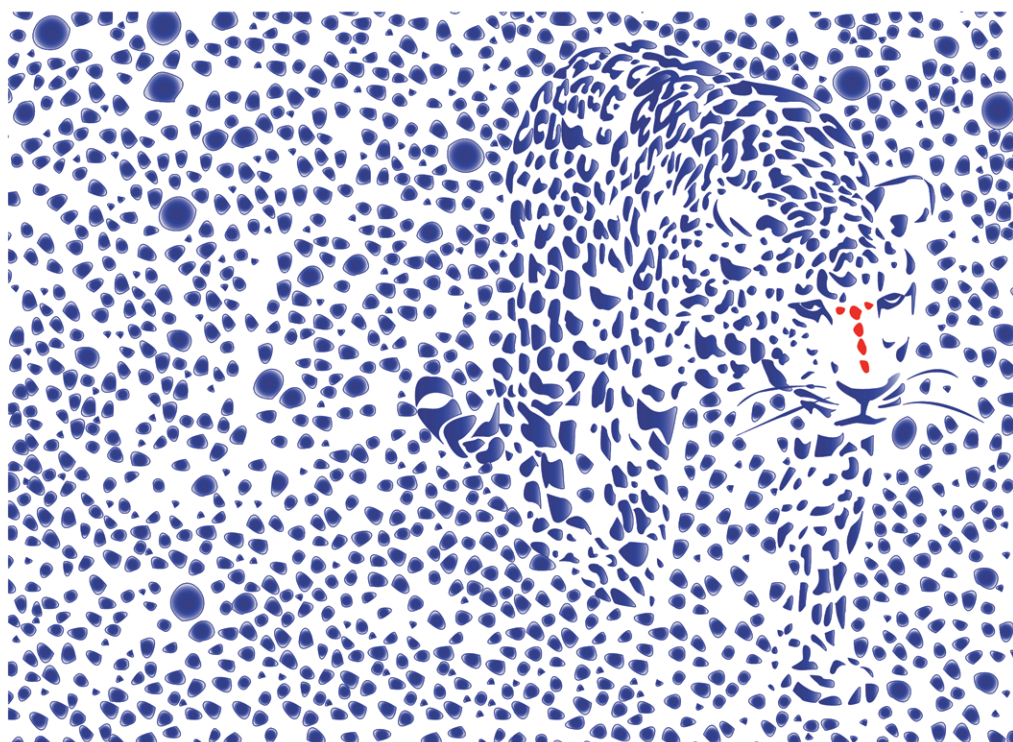
Поступила в редакцию 21.03.2016 г.

Сведения об авторах:

Старшинова Анна Андреевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: starshinova_777@mail.ru (контактное лицо)

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: glhirurgb2@mail.ru

Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

T-SPOT® TB

УДК 614.442

Оценка методов фотокатализа и фотоплазмы для снижения контаминации воздуха

Е.Б. Мясникова^{1,2}, Н.Р. Васильева^{1,2}, Н.С. Соловьева¹, Е.Н. Мякотина¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Россия

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

Evaluation methods of photocatalysis and photoplazmy to reduce air contamination

E.B. Myasnikova^{1,2}, N.R. Vasilieva^{1,2}, N.S. Solovieva¹, E.N. Myakotina¹

¹ St. Petersburg Research Institute of the Phthisiopulmonology, Russia

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

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

В статье приводятся результаты изучения бактерицидной эффективности оборудования для очистки воздуха в помещениях клиники. Испытание аппаратуры с технологией фотокатализа и фотоплазмы показало высокую бактерицидную эффективность метода при условии работы в максимальном режиме («High»). Снижение микробного загрязнения воздуха отмечалось в 5,5–9,4–17,6 раза по сравнению с фоновыми показателями уже через сутки после использования прибора.

Ключевые слова: фотокатализ, фотоплазма, ультрафиолет

Summary

The article presents the results of a study of bactericidal efficiency air cleaning equipment in the premises of the clinic. Test equipment with the technology of automobile exhaust and fotoplazmy found you-sokuï bactericidal efficacy provided work at maximum capacity («High»). Reducing microbial pollution air 5.5–17.6–9.4 noted in the times compared with background rates already on the next day after use.

Keywords: photocatalysis, photoplazma, ultraviolet

Введение

Обеспечение эпидемически безопасной воздушной среды в противотуберкулезной медицинской организации имеет первостепенное значение как базовое мероприятие, предотвращающее нозокомиальную передачу микобактерий туберкулеза [1–3].

При всем многообразии инструментальных методов снижения контаминации воздуха, используемых в современных медицинских организациях [3,

4], по-прежнему существует необходимость поиска наиболее надежного, экологически безопасного и экономически эффективного метода. Одним из перспективных направлений в этой области является способ, основанный на сочетании фотокаталитического и фотоплазменного методов очистки воздуха. Данный принцип лежит в основе работы воздухоочистителя «Биострим-Р120». В фотокаталитической камере прибора поступающий загрязненный воздух подвергается интенсивному облучению ультрафиолетом,

в результате чего происходит разложение молекул органических веществ до экологически безвредных соединений — CO_2 и H_2O .

Ультрафиолетовое излучение с длиной волны около 170 нм индуцирует создание низкотемпературной плазмы, в состав которой входят возбужденные атомы, ОН-радикалы и свободные электроны. Все эти элементы являются сильными окислителями и разлагают на молекулярном уровне практически любые органические загрязнения, в том числе клетки бактерий, грибов, вирусные частицы. Специальный блок вырабатывает аэроионы, которые добавляются в поток плазмы. Такое сочетание удачно воспроизводит природный механизм очистки и дезодорации воздуха при грозе.

При соблюдении правил эксплуатации прибор безопасен для человека (сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ 25.Н03592), поэтому может использоваться в присутствии людей, как пациентов, так и персонала медицинской организации [5, 6] неограниченное время. Устройство прибора позволяет выбирать и «дозировать» режим очистки и ионизации в зависимости от органической контаминации воздуха и назначения помещения. Отсутствие сменных фильтров, наряду с экономическими преимуществами и простотой эксплуатации, позволяет избежать рисков, связанных с возможной вторичной контаминацией воздуха в результате «залповых выбросов» накопившихся на фильтрах загрязнений. Низкое энергопотребление приборов особенно актуально для медицинских организаций, часто испытывающих перегрузку электросетей.

Цель исследования: оценить эффективность дезинфекции воздуха закрытых помещений в различных подразделениях клиники ФГБУ «СПб НИИФ» с помощью аппаратуры, действие которой основано на сочетании фотокаталитического и фотоплазменного методов очистки воздуха.

Материалы и методы исследования

Методы: эпидемиологический, бактериологический. Статистическая обработка полученных результатов, создание графических изображений проводились с использованием стандартного набора программ Microsoft Office (MS Word, MS Excel).

Исследования проводились в палатах для пациентов в двух стационарных отделениях: хирургическом отделении костно-суставного туберкулеза у взрослых и туберкулезном легочно-хирургическом отделении.

Условия отбора проб: пробы отбирались в утренние часы до завтрака пациентов, утренних обходов и процедур, до проведения влажной уборки и дезинфекции в помещениях. Иные средства обеззаражива-

ния воздуха (ультрафиолетовое облучение и др.) в дни проведения испытаний прибора в данных помещениях не использовались.

Отбор проб проводился методом пассивной седиментации. Каждая проба отбиралась на две чашки Петри со стерильными питательными средами. Для определения общего микробного числа в 1 м^3 воздуха (ОМЧ) использовался мясо-пептонный агар (МПА). Для идентификации санитарно-показательной микрофлоры (золотистого стафилококка) в 1 м^3 воздуха использовалась среда Чистовича (желточно-солевой агар — ЖСА). Экспозиция на среде Чистовича составляла 40 мин, на МПА — 20 мин. Пробы отбирались на уровне 1 м от уровня пола, затем термостатировались в бактериологической лаборатории в течение 48 ч при 37°C . Подсчитывалось количество колоний на чашках и определялось содержание микроорганизмов в 1 м^3 воздуха. Для определения исходного (фоновое) уровня загрязнений воздуха в течение 1–2 сут ежедневно проводился отбор проб воздуха в 2–3 стандартных точках помещения. Точки выбирались с учетом конфигурации и площади помещения. После замера фоновых показателей в помещении устанавливался и включался аппарат. Режим работы круглосуточный.

В дальнейшем, через 1–3 сут непрерывной работы аппарата проводился контрольный отбор проб в стандартных точках. Единицей измерения являлось число КОЕ/ м^3 (число колониеобразующих единиц в метре кубическом воздуха). Показатель КОЕ/ м^3 рассчитывался по «правилу конверта» как среднее арифметическое показателей, полученных в стандартных точках каждого помещения. В сопроводительной документации в лабораторию сведения о месте и условиях отбора проб не указывались. Все пробы имели сплошную нумерацию. Результаты исследований выдавались на 3–4-е сутки от момента поступления проб в лабораторию. Всего за период было отобрано 32 пробы.

Результаты исследования

Показатель фоновое загрязнение воздуха (рис. 1) выявил высокую контаминацию: показатель ОМЧ составил $1253,3 \text{ КОЕ}/\text{м}^3$. С 9 ч утра 29 июля до 9 ч утра 30 июля (в течение 1 сут) в палате использовался аппарат.

Уже через одни сутки работы аппарата в непрерывном максимальном режиме («High») произошло более чем 9-кратное снижение ОМЧ до $133,3 \text{ КОЕ}/\text{м}^3$.

Результаты замеров в палате для пациентов легочно-хирургического отделения (рис. 2) показали, что ОМЧ при фоновых замерах составило $853,3 \text{ КОЕ}/\text{м}^3$, определялись плесневые грибы $26,7 \text{ КОЕ}/\text{м}^3$. Далее, в пе-

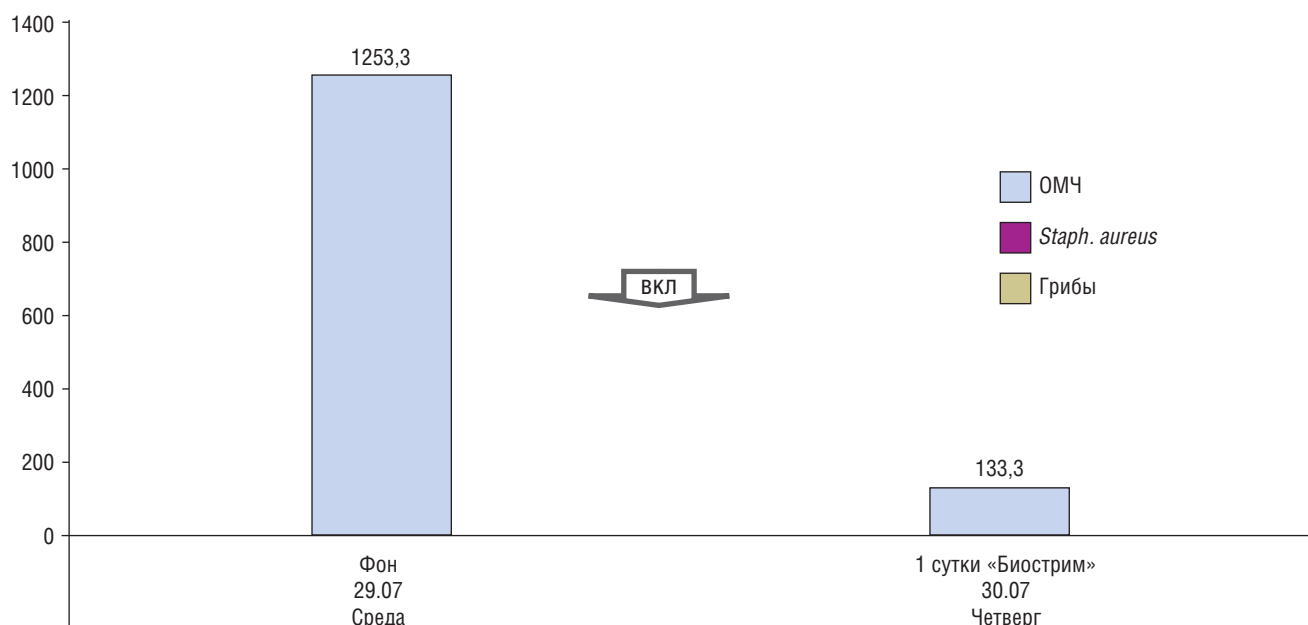


Рис. 1. Результаты микробиологических исследований воздуха в палате отделения костно-суставного туберкулеза (КОЕ/м³)

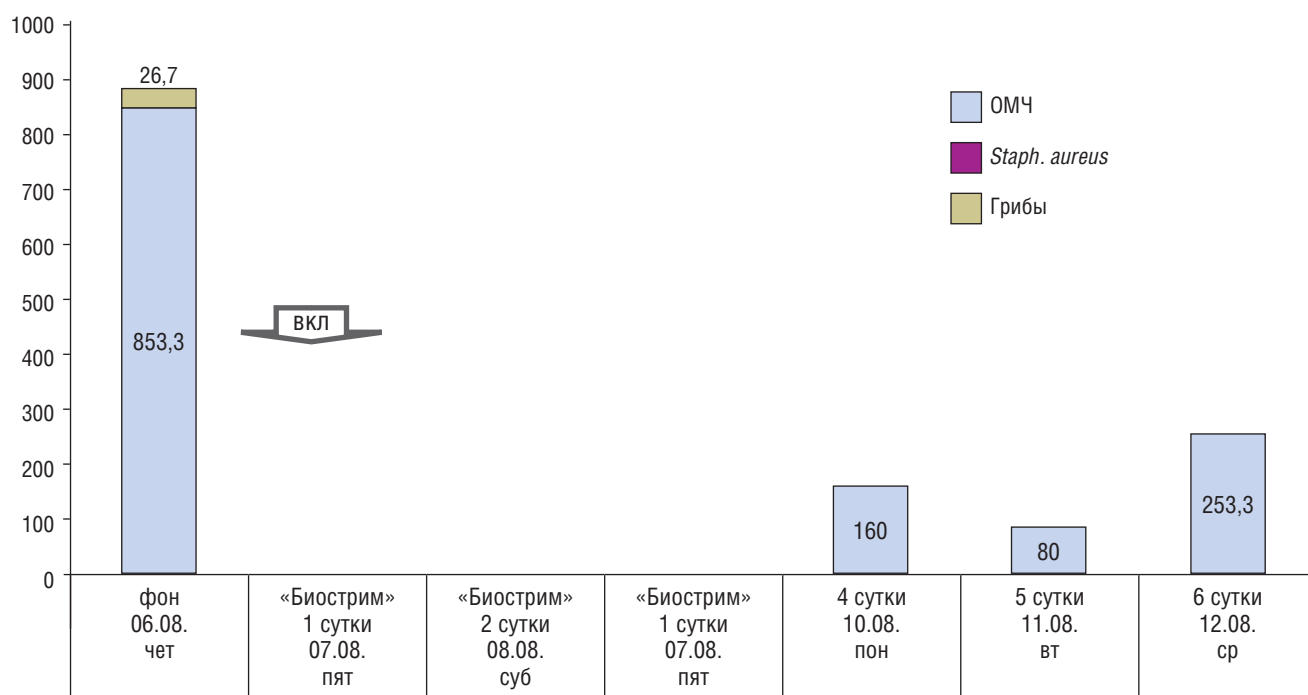


Рис. 2. Результаты микробиологических исследований воздуха в палате (1) легочно-хирургического отделения (КОЕ/м³)

риод с 7 по 9 августа пробы не отбирались, в палате работал аппарат. После трех суток работы аппарата было зафиксировано снижение ОМЧ в 5,5 раза с 880 КОЕ/м³ 6 августа до 160 КОЕ/м³ 10 августа. В среднем за период 10–12 августа ОМЧ составило 164,4 КОЕ/м³, что в 5,4 раза ниже фонового показателя.

Результаты замеров в другой палате легочно-хирургического отделения (рис. 3) также подтвердили высокую бактерицидную эффективность метода. После суточной экспозиции в максимальном режиме показатель ОМЧ снизился в 17,6 раза — с 1160 до 66 КОЕ/м³. После удаления аппаратуры из палаты показатели ми-

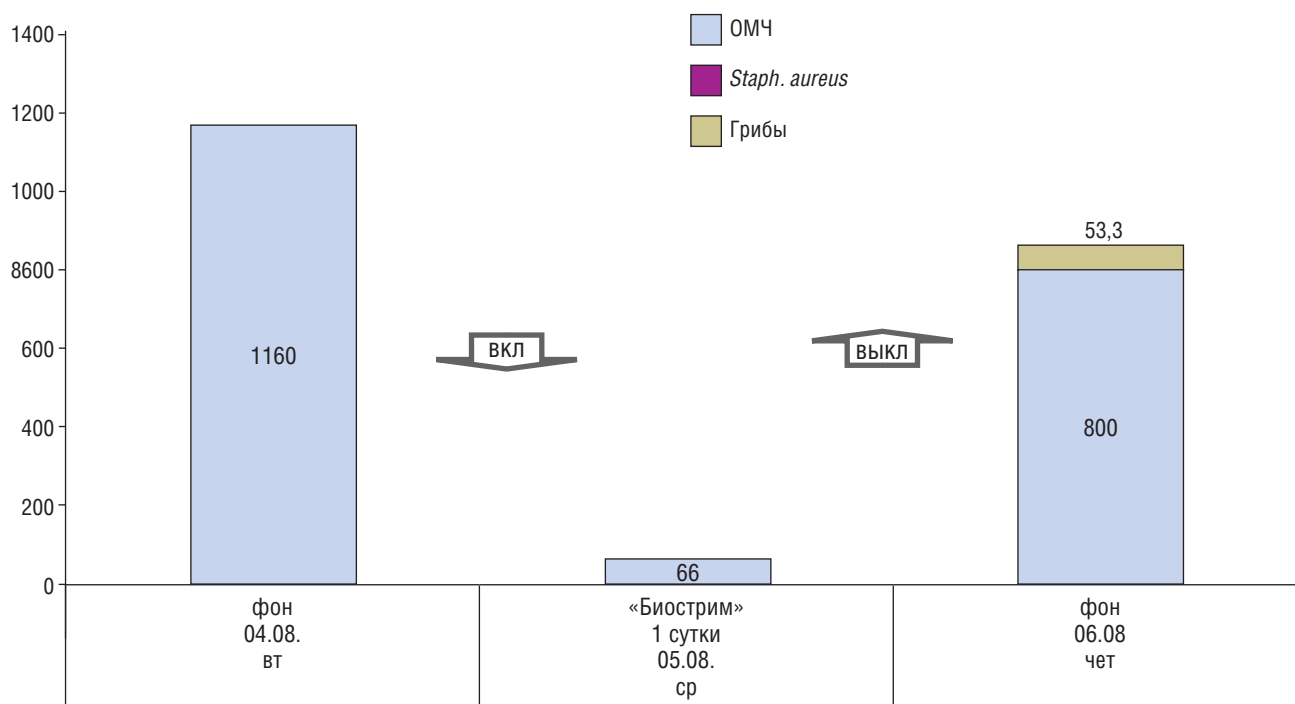


Рис. 3. Результаты микробиологических исследований воздуха в палате (2) легочно-хирургического отделения (КОЕ/м³)

кробной колонизации воздуха практически вернулись к исходному уровню (до 800 КОЕ/м³), вновь стали обнаруживаться колонии плесневых грибов.

Заключение

Испытание аппаратуры с технологией фотокатализа и фотоплазмы показало высокую бактерицидную эффективность метода при условии работы в максимальном режиме («High»). Отмечалось снижение микробного загрязнения воздуха в 5,5–9,4–17,6 раза по

сравнению с фоновыми показателями уже через сутки после использования прибора.

К отрицательным свойствам прибора следует отнести сопутствующий запах озона, возникающий при длительном использовании аппарата в «максимальном» режиме в небольших замкнутых помещениях. Таким образом, проведенные исследования показали эффективность методов фотокатализа и фотоплазмы для очистки и дезинфекции воздуха в медицинских организациях, в том числе фтизиатрического профиля.

Список литературы

1. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» СанПиН 2.1.3.2630-10.
Sanitarno-epidemiologicheskie pravila i normativy «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k organizacijam, osushhestvlyayushhim medicinskuyu deyatel'nost'» SanPiN 2.1.3.2630-10. (rus)
2. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза».
Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 3.1.2.3114-13 «Profilaktika tuberkuleza». (rus)
3. Приказ Минздрава РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом».
4. Федорова Л.С., Юзбашев В.Г., Попов С.А., Пузанов В.А., Севастьянова Э.В., Акимкин В.Г., Фролова Н.В., Мясникова Е.Б., Волченков Г.В., Проньков В.А. Наголкин А.В. Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях: руководство / под ред. Л.С. Федоровой. — Гл. 1. — М. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2013. — С. 8–40.
Fedorova L.S., Yuzbashev V.G., Popov S.A., Puzanov V.A., Sevastyanova E.V., Akimkin V.G., Frolova N.V., Myasnikova E.B., Volchenkov G.V., Pronkov V.A. Nagolkin A.V. Sistema infekcionnogo kontrolya v protivotuberkuleznykh uchrezhdeniyah. Rukovodstvo / pod red. L.S. Fedorovoj. — Gl. 1. — M.—Tver: OOO «Izdatelstvo «Triada», 2013. — S. 8–40. (rus)

5. Методические рекомендации МР 2.2.9.2242-07 «Гигиенические и эпидемиологические требования к условиям труда медицинских работников, выполняющих работы, связанные с риском возникновения инфекционных заболеваний», утвержденные 16.08.2007 г. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Г.Г. Онищенко. *Metodicheskie rekomendacii MR 2.2.9.2242-07 «Gigienicheskie i epidemiologicheskie trebovaniya k usloviyam truda medicinskih rabotnikov, vypolnyayushhix raboty, svyazannye s riskom vozniknoveniya infekcionnyx zabolevanij»*, utverzhdennye 16.08.2007 g. Rukovoditelem Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka G.G. Onishhenko. (rus)
6. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, утвержденная 06.11.2011 г. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Г.Г. Онищенко. *Nacionalnaya koncepciya profilaktiki infekcij, svyazannyx s okazaniem medicinskoj pomoshhi, utverzhdenная 06.11.2011g. Rukovoditelem Federalnoj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka G.G. Onishhenko. (rus)*

Поступила в редакцию 13.02.2016 г.

Сведения об авторах:

Мясникова Елена Борисовна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по эпидемиологии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург; e-mail: yasnolena@yandex.ru (контактное лицо)

Васильева Нелия Рафаэлевна — врач-эпидемиолог ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург; e-mail: sagievanr@gmail.com

Соловьева Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая бактериологической лабораторией ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург; e-mail: baclab@srbniif

Мякотина Елена Николаевна — врач-бактериолог ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург; e-mail: baclab@srbniif

УДК ???

Сложный случай диагностики микобактериоза легких с применением инвазивных методов (клиническое наблюдение)

А.А. Скороход, В.В. Шевель, А.Р. Козак, М.В. Павлова, И.В. Чернохаева, Т.А. Новицкая, И.В. Васильев

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Россия

Difficult diagnosis cases of mycobacteriosis of lung with invasive methods

A. Skorokhod, V. Shevel, A. Kozak, M. Pavlova, I. Chernokhaeva, T. Novitskaya, I. Vasiliev

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

Представлен клинический случай диагностики диссеминированного микобактериоза легких с двусторонним распространением процесса и формированием полостей распада при отсутствии бактериовыделения у больной пожилого возраста с сопутствующим органическим заболеванием мозга и системной склеродермией. Авторами применена перкутанная трепан-биопсия легкого под КТ-наведением.

Ключевые слова: микобактериоз, перкутанная трепан-биопсия легкого, трансторакальная трепан-биопсия.

Summary

A case report is presented of diagnosis of disseminated mycobacteriosis of lungs with double-sided extension of process and surgical excavation in the absence of bacteria excretion in an ill elderly person (female), including an organic disease of brain and a generalized scleroderma. The authors applied a percutaneous needle core biopsy of a lung under control of computed tomography scanning.

Keywords: mycobacteriosis, trephine percutaneous lung biopsy, transthoracic biopsy

Введение

Дифференциальная диагностика туберкулеза и других гранулематозных заболеваний остается актуальной проблемой до настоящего времени [1]. Несмотря на широкое использование современных радиологических, микробиологических, иммунологических и традиционных морфологических методов, установить диагноз туберкулеза по-прежнему трудно [2].

По последним данным статистического анализа доля бактериовыделителей среди выявленных пациентов с туберкулезом составляет только 43,7%, что говорит о возможности наличия других заболеваний у остальных больных со схожей с туберкулезом симптоматикой, и в этих случаях назначение химиотерапии является необоснованным и неадекватным [3–5]. Недостаточная эффективность химиотерапии, которая за последние годы остается неизменно низкой (57,8%

в 2007 г. и 51,2% в 2012 г.), может быть обусловлена и низкой эффективностью диагностики. Под «маской» туберкулеза могут скрываться различные заболевания, в том числе микобактериозы [3, 6–8].

В 70% случаев заболевания микобактериозом с поражением легких выявляются при обращении за медицинской помощью в связи с ухудшением общего самочувствия и появлением респираторных жалоб. Отсутствие специфичных клинико-лабораторных признаков и схожая с таковой при туберкулезе рентгенологическая характеристика поражений легких в первую очередь заставляет врача общей практики исключить или подтвердить туберкулез органов дыхания [9, 10]. Пациент в этом случае направляется для дообследования и лечения в противотуберкулезный диспансер, где проходит первичное бактериологическое обследование методом бактериоскопии, посева клинического материала на микобактерии и при наличии возможности — молекулярно-генетическое исследование. Диагностическим критерием постановки диагноза «микобактериоз» является обнаружение одного и того же вида микобактерий при отсутствии микобактерий туберкулезного комплекса [11, 12].

В последние годы большое значение приобретают методы дополнительной инвазивной диагностики, позволяющие получить операционный материал для культурального, молекулярно-генетического исследования после проведения бронхоскопии с биопсией легочной ткани, диагностической торакотомии, эксцизионной биопсии лимфоузлов средостения. Диагноз устанавливают при выявлении и видовой идентификации нетуберкулезных микобактерий в пораженной ткани с характерным гранулематозным воспалением, при условии исключения туберкулеза [13–17].

Представляем клинический случай диагностики микобактериоза легких.

Пациентка О., 64 лет, поступила в отделение дифференциальной диагностики заболеваний легких и органов средостения ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России с жалобами на общую слабость, малопродуктивный кашель с мокротой светлого цвета, повышение температуры тела преимущественно в вечерние часы до 37,9 °С в течение двух месяцев.

Анамнез жизни. У больной менингиома средней трети фалькса, проявлявшаяся эпизодами потери сознания, в связи с чем 02.09.2015 выполнена костно-пластическая трепанация черепа, удаление менингиомы.

С 2007 г. пациентка страдает системной склеродермией с поражением кожи (акросклероз), сосудов (синдром Рейно), желудочно-кишечного тракта (дисфагия). Получает системную терапию глюкокортикостероидами. Последний курс проводился с июня по ноябрь 2015 г.

Имеется гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 2 степени, риск ССО 3.

Отмечается аллергическая реакция на множество антибактериальных и химиотерапевтических препаратов пенициллинового ряда, амикацин, ципрофлоксацин, тиенам, метронидазол, а также ряд местных анестетиков (новокаин, лидокаин).

Анамнез заболевания. Ранее туберкулезом не болела, контакты исключает. Предыдущая флюорография в июне 2015 г. — патологии не выявлено (со слов).

При прохождении стационарного лечения по поводу органического заболевания головного мозга спустя 20 сут после операции отмечено появление отеков голеней и лихорадки до 39 °С.

При рентгенографии органов грудной клетки выявлены инфильтративные изменения преимущественно в нижней доле левого легкого.

С диагнозом «левосторонняя нижнедолевая пневмония» госпитализирована в общесоматический стационар. На фоне антибактериальной терапии динамики не отмечено.

Заподозрено поражение легких в рамках системной склеродермии, в связи с чем больная переведена в ревматологическое отделение. При выполнении МСКТ ОГП: картина инфильтративно-очаговых изменений легочной ткани с наличием полостей деструкции на фоне интерстициальных изменений. Поражение легких ревматологического характера исключено клинически и лабораторно (ревмопробы — отрицательные). Для исключения туберкулезного характера выявленных изменений пациента направлена в ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ.

В клинике пациентка находилась с 25.11.2015 по 17.12.2015 г. При госпитализации состояние расценено как удовлетворительное. При осмотре отмечалась умеренная бледность и сухость кожного покрова. Больная нормального питания. Распределение подкожно-жирового слоя преимущественно на животе и бедрах. Пульс 68 в минуту, ритмичный. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Дыхание в легких жесткое, проводится по всем легочным полям, несколько ослаблено над базальными отделами справа. Частота дыхательных экскурсий в покое 16 в минуту. Язык сухой, чистый. Живот увеличен в объеме за счет подкожной клетчатки, мягкий, безболезненный. Неврологический статус удовлетворительный, грубых неврологических расстройств не отмечено.

Общий анализ крови: гемоглобин 95 г/л, эритроциты $3,93 \times 10^{12}/л$; лейкоциты $9,5 \times 10^9/л$ (п/я 2%, с/я 54%, эозинофилы 6%, лимфоциты 30%, моноциты 8%); СОЭ 30 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок 67 г/л; АлТ 30 ед./л; АсТ 22 ед./л; глюкоза 5,13 ммоль/л; креатинин 58 мкмоль/л; амилаза 99 ед./л; общий билирубин 9,8 ммоль/л. С-реактивный белок 118,00 мг/л.

Показатели коагулограммы в пределах нормы.

По данным иммунологического обследования активности туберкулезной инфекции не выявлено (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) отрицательная), комплекс серологических реакций крови с туберкулезным антигеном с низким титром антител (РПК — 4,0; ИФА — 0,120) отрицательные.

По данным спирометрии (ФЖЕЛ — 2,29 л (87% должной величины); ОФВ₁ — 1,68 л (76% должной величины); ОФВ₁/ФЖЕЛ 73%) жизненная емкость легких на нижней границе нормы, легкие нарушения проходимости дыхательных путей.

Исследование состояния трахеобронхиального дерева с проведением фибробронхоскопии выявило двусторонний диффузный катаральный эндобронхит на фоне атрофии слизистой оболочки, посттуберкулезные рубцы правого верхнедолевого бронха, кульминального бронха. Выполнены смывы из второго сегментарного бронха справа и трансbronхиальная биопсия через второго сегментарный бронх справа.

По данным лучевого обследования с проведением компьютерной томографии органов грудной клетки в обоих легких выявлены хаотично расположенные инфильтраты неправильной формы, большинство из них с распадом, расположены преимущественно субплеврально в окружении множества экссудативных очагов 0,3–0,8 см, распространяющиеся в пределах С1–2, С6, С10 обоих легких. В субплевральном отделе С10 инфильтрат 2,9×2,6×3,0 см с деструкцией 0,8 см в диаметре с горизонтальным уровнем жидкости, заполняющей полость деструкции на 1/2 объема (рис. 1).

Выполнен трехкратный анализ мокроты на МБТ. При люминесцентной микроскопии мокроты, эндобронхиальных смывов кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ) не выявлены, ДНК микобактерий туберку-

Рис. 2. КТ в положении лежа на животе



лезного комплекса не обнаружена. В посевах на наличие неспецифических возбудителей — рост нормальной микрофлоры. Результаты посева мокроты на жидкую питательную среду с использованием анализатора ВАСТЕС MGIT 960: роста микобактерий нет в связи с контаминацией.

Гистологическое исследование материала чрезbronхиальной биопсии оказалось неинформативным.

В связи с отсутствием верификации для получения диагностического материала выполнена перкутанная трансторакальная трепан-биопсия субплеврально расположенного инфильтрата с полостью деструкции в С10 левого легкого (рис. 2).

Под местной анестезией раствором ультракаина с КТ-навигацией осуществлена тонкоигольная пункция с аспирацией содержимого полости распада, получен скудный серозно-мутный экссудат, тканевой детрит. В той же точке гильотинной биопсийной иглой («Bloodline», Италия) выполнена трепан-биопсия инфильтрата. Получен небольшой кусочек ткани серого цвета.

Выполненное вмешательство осложнилось однократным эпизодом кровохарканья. Плевральных осложнений не выявлено.

Аспират направлен на бактериологическое и цитологическое исследования, материал трепан-биопсии — на цитологическое и гистологическое исследования.

При цитологическом исследовании во всех препаратах (мазки-отпечатки трепан-биоптатов) отмечены белковые массы, гистиоциты и эритроциты.

При гистологическом исследовании в биоптате обнаружен фрагмент грануляционной ткани с двумя гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса и некротическими массами, при окраске по Цилю–Нильсену типичных МБТ не выявлено. Заключение: морфологическая картина не позволяет исключить туберкулезное воспаление (рис. 3, 4).

При люминесцентной микроскопии аспирата из центра инфильтрата обнаружены КУМ >50 в 300 полях зрения.

На следующей день после выполнения биопсии произведен повторный комплексный анализ мокроты. При люминесцентной микроскопии обнаружены единичные КУМ.

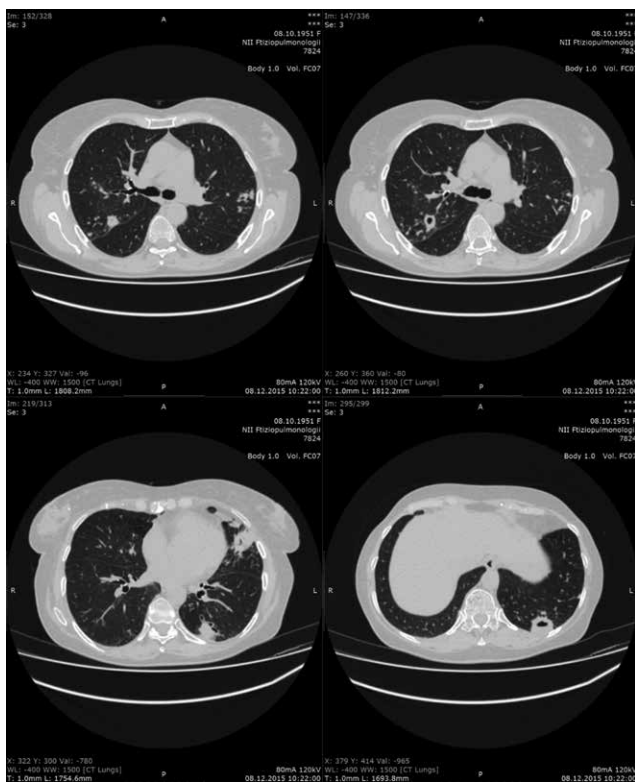


Рис. 1. МСКТ органов грудной полости

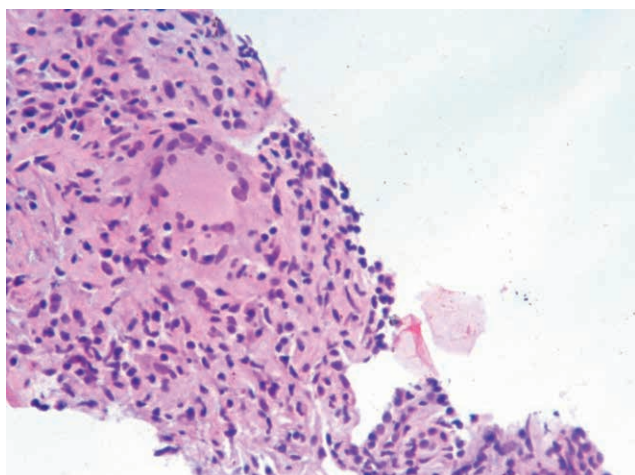


Рис. 3. Гигантская клетка Пирогова–Лангханса

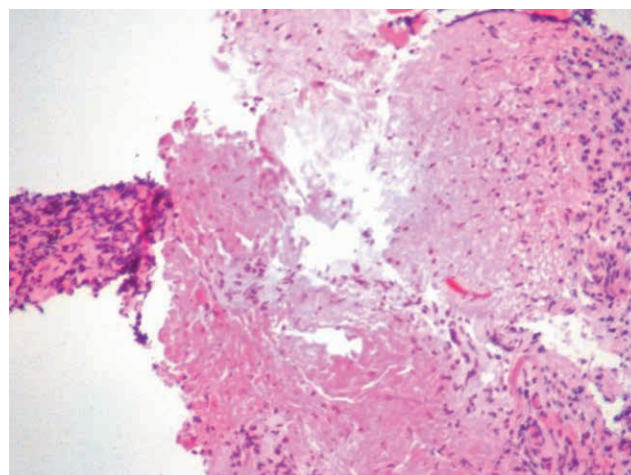


Рис. 4. Некротические массы

ДНК микобактерий туберкулезного комплекса не обнаружено ни в биопсийном материале, ни в положительном анализе мокроты. Необходимо отметить, что сочетание положительной микроскопии клинического материала с обнаружением КУМ и отрицательными результатами молекулярно-генетических исследований по детекции ДНК микобактерий туберкулезного комплекса может быть дополнительным клинико-лабораторным обоснованием в пользу углубленного поиска нетуберкулезных микобактерий [11].

При посеве материала выделены микобактерии, идентифицированные на основании молекулярно-генетического анализа с использованием тест-системы GenoType CM/AS (HAIN Lifescience, Germany) как *Mycobacterium intracellulare*.

Большой установлен диагноз: диссеминированный микобактериоз легких в фазе инфильтрации и распада (*M. intracellulare* +). Назначена антибактериальная терапия.

Mycobacterium intracellulare входит в комплекс *Mycobacterium avium* и вызывает специфические поражения различной локализации в 8–10% всех случаев выявленных микобактериозов в Северо-Западном регионе России [17]. При этом только этиологическая диагностика с молекулярно-генетической идентификацией возбудителя является в настоящее время единственным достоверным вариантом верификации диагноза микобактериоза [8, 11].

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует возможность применения дополнительных методов в дифференциальной диагностике диссеминированных процессов, сопровождающихся деструкцией легочной ткани, и позволяет получить материал для бактериологического, цито- и гистологического исследований.

Список литературы

1. Яблонский П.К. Российская фтизиатрия сегодня — выбор пути развития // Медицинский альянс. — 2013. — № 3. — С. 5–24.
Yablonskij P.K. Rossijskaya ftiziatriya segodnya — vybor puti razvitiya // Medicinskij al'yans. — 2013. — N 3. — S. 5–24. (rus)
2. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и др. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 98–104.
Belokurov M.A., Starshinova A.A., Zhuravlev V.Yu. i dr. Vozmozhnosti immunologicheskix metodov v differencialnoj diagnostike sarkoidoza i tuberkuleza organov dyxaniya // Zhurnal infektologii. — 2015. — T. 7, N 2. — S. 98–104. (rus)
3. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. — М., 2015. — 312 с.
Tuberkulez v Rossijskoj Federacii 2012/2013/2014 gg. Analiticheskij obzor statisticheskix pokazatelej, ispolzuemux v Rossijskoj Federacii i v mire. — M., 2015. — 312 s. (rus)
4. Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И. и др. Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких у беременной женщины // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 3. — С. 67–71.
Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I. i dr. Osobennosti techeniya i effektivnost terapii tuberkuleza legkix u beremnoj zhenshhiny // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2014. — N 3. — S. 67–71. (rus)
5. Овчинникова Ю.Э., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Оптимизация режимов химиотерапии при первичном

- туберкулезе у детей // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 1. — С. 36–39.
- Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F.* Optimizaciya rezhimov ximioterapii pri pervichnom tuberkuleze u detej // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2009. — N 1. — S. 36–39. (rus)
6. *Гунтупова Л.Д. и др.* Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт // Практическая медицина. — 2011. — № 3 (51). — С. 39–50.
- Guntupova L.D. i dr.* Mikobakteriozy vo ftiziopulmonologicheskoy praktike: obzor literatury i sobstvennyj opyt // Prakticheskaya medicina. — 2011. — N 3 (51). — S. 39–50. (rus)
7. *Оттен Т.Ф., Васильев А.В.* Микобактериоз. — СПб., 2005. — 224 с.
- Otten T.F., Vasilev A.V.* Mikobakterioz. — SPb., 2005. — 224 s. (rus)
8. *Журавлев В.Ю., Нарвская О.В., Вязовая А.А. и др.* Молекулярно-генетические технологии в этиологической диагностике диссеминированного туберкулеза легких // Журн. микроб. эпидем. и иммунологии. — 2010. — № 3. — С. 77–81.
- Zhuravlev V.Yu., Narvskaya O.V., Vyazovaya A.A. i dr.* Molekulyarno-geneticheskie tehnologii v etiologicheskoy diagnostike disseminirovannogo tuberkuleza legkix // Zhurn. mikrob. epidem. i immunobiologii. — 2010. — N 3. — S. 77–81. (rus)
9. *Соломай Т.В.* Эпидемиологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями // Санитарный врач. — 2015. — № 3. — С. 30–36.
- Solomaj T.V.* Epidemiologicheskie osobennosti mikobakteriozov, vyzvannyx netuberkuleznymi mikobakteriyami // Sanitarnyj vrach. — 2015. — N 3. — S. 30–36. (rus)
10. *Miki M., Shimizukawa M., Okayama H., Kazumi Y.* Case of pulmonary Mycobacterium mageritense infection: the difficulty of differential diagnosis of granulomatous lung diseases // Kekkaku. — 2007. — Vol. 82, N 3. — P. 189–194.
11. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 240 с.
- Ftiziatriya. Nacionalnye klinicheskie rekomendacii / pod red. P.K. Yablonskogo.* — M.: GEOTAR-Media, 2015. — 240 s. (rus)
12. *Королев Д.Г.* Оптимизация трансторакальной пункционной диагностики периферических образований легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2010. — 24 с.
- Korolev D.G.* Optimizaciya transtorakalnoj punkcionnoj diagnostiki perifericheskix obrazovanij legkix: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. — Samara, 2010. — 24 s. (rus)
13. *De Lima C.D. et al.* Results and complications of CT-guided transthoracic fine-needle aspiration biopsy of pulmonary lesions // J. Bras. Pneumol. — 2011. — Vol. 7, N 2. — P. 209–216.
14. *Murphy J.M. et al.* Percutaneous needle biopsy of the lung and its impact on patient management // World J. Surg. — 2001. — N 3. — P. 373–379.
15. *Nishino R. et al.* A young case of pulmonary tuberculosis with atypical tumor shadow on chest computed tomography and its difficulty in diagnosis // Kekkaku. — 2014. — Vol. 89, N 10. — P. 781–785.
16. *Zhuravlev V., Otten T., Melnikova N. et al.* Nontuberculous mycobacterial disease of the lungs in North-West region of Russia // Eur. Respir. J. — 2014. — Vol. 44, suppl. 58. — P. 2540.
17. *Журавлев В.Ю., Беляков М.В., Арчакова Л.И. и др.* Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения // Медицинский академический журнал. — 2009. — Т. 9, № 4. — С. 68–75.
- Zhuravlev V.Yu., Belyakov M.V., Archakova L.I. i dr.* Innovacionnye tehnologii v diagnostike i lechenii tuberkuleznogo porazheniya // Medicinskij akademicheskij zhurnal. — 2009. — T. 9, N 4. — S. 68–75. (rus)

Поступила в редакцию 28.04.2016 г.

Сведения об авторах:

Скорород Андрей Андреевич — врач отделения дифференциальной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: skorokhod_aa@bk.ru, тел.: +7 (812) 579-25-06, факс: +7 (812) 579-25-73 (контактное лицо)

Шевель Вера Викторовна — врач отделения дифференциальной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: spbniif_all@mail.ru, тел.: +7 (812) 579-25-06, факс: +7 (812) 579-25-73

Козак Андрей Романович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением дифференциальной диагностики ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: spbniif_all@mail.ru, тел.: +7 (812) 579-25-06, факс: +7 (812) 579-25-73

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения терапии туберкулеза легких ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: mv@spbniif.ru, тел.: +7 (812) 579-25-06, факс: +7 (812) 579-25-73

Чернохаева Ирина Владиславовна — младший научный сотрудник ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: spbniif_all@mail.ru, тел.: +7 (812) 579-25-06, факс: +7 (812) 579-25-73

Новицкая Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией патоморфологии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: spbniif_all@mail.ru, тел.: +7 (812) 579-25-06, факс: +7 (812) 579-25-73

Васильев Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: spbniif_all@mail.ru, тел.: +7 (812) 579-25-06, факс: +7 (812) 579-25-73



ФТИЗАМАКС

МАКРОЗИД
ЕКОКС
МАКОКС
ФОРКОКС
ЭТОМИД
ПРОТОМИД
КАПОЦИН
КОКСЕРИН
ТЕРИЗИДОН-МАК
МАК-ПАС
ОФЛОМАК
МАКЛЕВО

ТУБОСАН



УДК 616.248:618.2

Профилактика и лечение бронхиальной астмы в период беременности

О.В. Лаврова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия

Prevention and treatment of asthma during pregnancy

O.V. Lavrova

First St. Petersburg State Medical University acad. I.P. Pavlova, Russia

© О.В. Лаврова, 2016 г.

Резюме

Обсуждаются вопросы профилактических мероприятий, необходимости и безопасности проведения базисной терапии бронхиальной астмы в период беременности. На основании анализа данных литературы показана определяющая роль ингаляционных глюкокортикостероидов в обеспечении контролируемого течения бронхиальной астмы во время беременности. Рост частоты осложнений беременности у больных бронхиальной астмой находится в прямой зависимости от отсутствия контроля заболевания, особенно в I триместре. Отсутствие адекватной базисной терапии заболевания приводит к повышению риска угрозы прерывания беременности, гестоза, плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, беременность, лечение

Summary

Problems of prevention, safety and necessity of asthma basic therapy during pregnancy are discussed. The leading role of ICS for the control of asthma duration while pregnancy was shown at a base of literature data. Rising incidence of pregnancy complications in patients with asthma is in direct proportion to the lack of control of the disease, especially in the first trimester of gestation. The lack of adequate basic treatment of the disease increases the risk of threatened abortion, preeclampsia, placental insufficiency.

Keywords: asthma, pregnancy, treatment

Введение

Бронхиальная астма (БА) встречается преимущественно в молодом возрасте, что объясняет высокую частоту этого заболевания среди беременных (8,4–13,9%) и обуславливает возрастающий интерес к проблеме профилактики и лечения астмы в период гестации [1, 2]. Первой задачей, которая стоит перед врачом-пульмонологом до назначения лечения, является уточнение всех значимых факторов, которые могут приводить к ухудшению течения бронхиальной астмы во время беременности, и проведение элими-

национных мероприятий. Ведущими триггерными факторами являются аллергены различных групп. Наиболее распространенной является сенсibilизация к компонентам домашней пыли, которая отмечается у 80% беременных, страдающих бронхиальной астмой, несколько реже — проявления сенсibilизации к пыльцевым, пищевым, лекарственным аллергенам, профессиональная аллергия [3].

Анамнестические признаки бытовой аллергии:

1. Эффект элиминации, заключающийся в уменьшении или исчезновении симптомов болезни, когда боль-

ные находятся вне домашней обстановки (в больнице, на даче, в командировке, в отпуске и т. д.).

2. Круглогодичное течение заболевания с обострениями в холодное время года (осенью, зимой, ранней весной). Это связано с тем, что в этот период повышается насыщенность пылью жилищ и увеличивается численность в них клещей.
3. Появление симптомов ночью, особенно в первой ее половине. Причиной этого является тесный контакт больных с аллергенами из постельных принадлежностей.
4. Возникновение клинических проявлений при уборке квартиры, посещении подвалов, чуланов, вытряхивании ковров.

Особенности аллергологического анамнеза при эпидермальной аллергии [4]:

1. Возникновение симптомов при контакте с животными. В связи с высокой активностью аллергенов больные нередко сами указывают врачу на этот признак.
2. При наличии в ближайшем окружении домашних животных, симптомы могут носить «стертый» характер.
3. Клинические проявления могут возникать при ношении одежды из шерсти и меха.
4. Непереносимость препаратов, содержащих белки животных (гетерологичные сыворотки, иммуноглобулины и т. д.) [5].

Анамнестические признаки пыльцевой аллергии:

1. Сочетание у больной аллергического ринита, конъюнктивита и бронхиальной астмы.
2. Сезонность обострений (появление признаков болезни в теплое время года — весной, летом, осенью в период пыления растений).
3. Метеозависимость (ухудшение самочувствия больных в сухую ветреную погоду, когда создаются наилучшие условия для распространения пыльцы).
4. Перекрестная пищевая сенсibilизация (примерно в 40% случаев) и непереносимость фитопрепаратов. В этом случае заболевание может приобретать круглогодичное течение.

Особенности аллергологического анамнеза при пищевой аллергии [6]:

1. Появление или прогрессирование симптомов заболевания после приема пищи (через несколько минут или часов). Иногда реакция может возникнуть от запахов пищи (например, рыбы).
2. Сочетание аллергических заболеваний кожи (атопического дерматита, хронической рецидивирующей крапивницы, отеков Квинке) и бронхиальной астмы.

3. Наличие хронических заболеваний органов пищеварения (хронического гастрита, холецистита, панкреатита, колита, дисбактериоза кишечника и др.).

Лекарственная аллергия может иметь разнообразные клинические проявления. При наличии у больного указаний на непереносимость медикаментов следует помнить о следующих закономерностях ее развития [7].

1. Лекарственная аллергия развивается в том случае, если больной сенсibilизирован данным препаратом или средством, имеющим с ним общие антигенные детерминанты. Ее развитие вызывают те медикаменты, которые пациент получал ранее.
2. Как правило, сенсibilизация к лекарствам развивается в течение длительного времени (недели и месяцы). Однако у больных аллергическими заболеваниями она может появляться через 7–9 дней после приема препарата. Наиболее часто гиперчувствительность развивается при парентеральном введении лекарств.
3. Лекарственная аллергия не напоминает фармакологического действия препаратов.
4. Аллергическая реакция не зависит от дозы препарата и может возникать от его минимального количества (плохо промытый шприц, загрязненный воздух процедурной).
5. Лекарственная аллергия проявляется классическими симптомами аллергических заболеваний (крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма, анафилактический шок).

В случае предположения профессионального характера аллергии [8] следует обратить внимание на санитарно-гигиенические условия рабочего места пациентки и ее профмаршрут. Необходимо получить документально подтвержденный перечень веществ, с которыми контактирует больная в процессе работы. В типичных случаях при профессиональной аллергии характерны следующие особенности.

1. Как правило, болезнь развивается после определенного латентного периода, необходимого для формирования сенсibilизации (период экспозиции). Его продолжительность зависит от характера профессионально вредных факторов и соблюдения техники безопасности на рабочем месте. Время экспозиции может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет.
2. Эффект элиминации, заключающийся в улучшении состояния больной после прекращения действия производственных факторов, т. е. во время отпуска, командировок, выходных дней, госпитализации в стационар и т. д.
3. Синдром реэкспозиции, характеризующийся появлением симптомов болезни при возобновле-

нии работы (например, симптом «понедельника»). Следует помнить, что химические вещества могут вызывать ранние (через несколько минут), отсроченные (через несколько часов), поздние (через несколько дней) реакции. По этой причине изменение самочувствия может наблюдаться не сразу, а спустя продолжительное время после возобновления или прекращения контакта с профессиональными факторами.

Особенности анамнеза при грибковой сенсibilизации [9]:

1. Непереносимость дрожжесодержащих продуктов (пива, кваса, сухих вин, молочнокислых продуктов и антибиотиков пенициллинового ряда).
2. Ухудшение состояния во влажную погоду, а также при посещении сырых, плохо проветриваемых помещений.
3. Сезонное или круглогодичное течение болезни, что связано с особенностями грибов, вызывающих его развитие. Известно, что концентрация грибов *Alternaria*, *Cladosporium*, *Candida* увеличивается весной, летом и в начале осени, поэтому самочувствие больных ухудшается в теплое время года. Количество грибов рода *Penicillium* и *Aspergillus* в воздухе остается высоким в течение всего года. У сенсibilизированных больных отмечается круглогодичное течение болезни.
4. Профессиональные контакты с грибами (у работников птицеферм, пищевой, фармацевтической промышленности, вивариев и др.).
5. Наличие очагов грибковой инфекции (онихомикозы, грибковый дисбактериоз и др.).

На основании анамнестических указаний на сенсibilизацию к различным группам аллергенов для каждой больной индивидуально необходимо составить план профилактических мероприятий.

Основные меры по снижению сенсibilизации бытовыми аллергенами

Все аллергенные компоненты домашней пыли являются аэроаллергенами, имеют размер от 1 до 100 микрометров, легко переносятся по воздуху, контактируют с кожей и слизистыми оболочками, при дыхании попадают в дыхательные пути. Устранение контакта с аллергеном — элиминация — является первым этапом лечения любой аллергии. Создание и соблюдение гипоаллергенного быта рекомендуется беременным как в целях профилактики обострений заболевания, так и для предотвращения внутриутробной сенсibilизации ребенка [10].

Самые активные аллергенные компоненты домашней пыли — домашние пылевые клещи (дерматофагоиды) и продукты их жизнедеятельности. Клещи имеют микроскопические размеры, активно размножаются в

постельных принадлежностях — подушках, одеялах и матрацах; живут в коврах, мягкой мебели. При наличии дома большого количества книг значительный вклад может вносить библиотечная пыль. Активными компонентами домашней пыли являются волосы и перхоть человека и животных — кошек, собак, любых других животных. В домашней пыли присутствует микроскопическая плесень и ее споры, являющиеся сильным аллергеном. Плесень любит влажные и теплые места — ванные комнаты, места протечек воды, цветочные горшки, продукты питания, места хранения мусора.

В соответствии с этими фактами и формируются **рекомендации по созданию гипоаллергенного быта:**

1. Заменить перьевые и пуховые подушки и одеяла синтепоновыми или ватными. По возможности приобрести гипоаллергенные подушки и одеяла, сделанные из специального синтетического материала, который позволяет регулярно стирать их при температуре 60 °С.
2. Убрать из спальни и, если возможно, из других помещений ковры, паласы, портьеры, книги, не закрытые стеклами, картины, т. е. все предметы, являющиеся накопителями домашней пыли, не поддающиеся регулярной влажной уборке.
3. Использовать жалюзи вместо занавесок. Если используются занавески, стирать их не реже 1 раза в две недели.
4. По возможности использовать противоаллергенные пылесосы.
5. При наличии подтвержденной аллергии к дерматофагоидам обрабатывать помещение акарицидами (противоклещевыми добавками для стирки вещей при низкой температуре, спреями для противоклещевой обработки мягкой мебели).
6. Чаще проветривать квартиру, особенно перед сном. Использовать противоаллергенный воздухоочиститель, производительность которого должна соответствовать размеру помещения.
7. Не контактировать с домашними животными, птицами. Если в доме есть животное, необходимо исключить его пребывание в спальне. Желательно регулярное мытье животного с использованием специального противоаллергенного шампуня.
8. Не рекомендуется заводить новых животных. Контакт с любым животным может вызвать аллергическую реакцию, интенсивность которой не зависит от длины шерсти.
9. Комнатные растения в горшках могут быть источником грибковых аллергенов.
10. В квартире не должно быть отсыревающих пятен на потолке, стенах. Не рекомендуется покрывать линолеумом пол в местах общего пользования (кухня, ванная, туалет, где возможно скопление влаги).

11. Необходимо исключить возможность появления тараканов в квартире, так как уровень аллергенности этих насекомых крайне высок [11].

Рекомендации больным с признаками повышенной чувствительности к пыльце растений

В период пыления растений необходимо:

1. Снизить контакт путем ограничения выездов в сельскую местность.
2. Защищать волосы головным убором, а глаза — очками во время пребывания на открытом воздухе.
3. Исключить проветривание квартир открытым воздухом, особенно ночью во время сна.
4. Принимать душ и менять одежду после возвращения домой.

При указании в анамнезе на аллергические реакции к продуктам питания:

1. Рекомендуются исключение из диеты на весь срок беременности и лактации цельного коровьего молока, а также пищевых продуктов, которые прежде вызывали ухудшение состояния кожного покрова или дыхательных путей [12].
2. Однако, поскольку выявление всех значимых пищевых аллергенов не всегда возможно, исключаются и облигатно-аллергенные виды пищи: шоколад, кофе, клубника, цитрусовые, рыба, яйца, ограничивается употребление цельного молока.
3. По возможности формирование диеты проводится с учетом анализа уровня специфических IgE к пищевым продуктам.

Всем больным даются также рекомендации по формированию здорового образа жизни:

1. Рациональное трудоустройство.
2. Работа в дневное время.
3. Фиксированный рабочий день.
4. Отсутствие контакта с химически и физически агрессивными факторами.

Отказ от курения желателен до начала беременности.

Очевидно, что лечение БА на фоне беременности — это лечение и матери, и ребенка [13], поэтому к безопасности его предъявляются повышенные требования. В Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы пересмотра 2011 г. [14] указывается, что для большинства противоастматических препаратов нет оснований считать, что они могут оказывать негативное влияние на плод. Адекватно контролируемое лечение ингаляционными глюкокортикостероидами, β_2 -агонистами, антилейкотриеновыми препаратами не сопровождается увеличением частоты пороков плода. Основная задача заключается в достижении контроля симптомов заболевания и поддержании нормальной функции легких. Лечение стра-

дающих бронхиальной астмой беременных должно проводиться в соответствии с принятыми рекомендациями по лечению бронхиальной астмы с учетом категорий риска лекарственных средств для беременных (U.S. Food and Drug Administration).

Категории риска лекарственных средств для беременных (FDA)

A: исследования не выявили риска для плода в I триместре беременности, отсутствуют доказательства риска в последующих триместрах.

B: в исследованиях на животных риск для плода не установлен, в эксперименте выявлено побочное действие, однако исследования у беременных не выявили риска для плода в I триместре, отсутствуют свидетельства о риске в последующих триместрах.

C: в эксперименте установлено побочное действие, результаты клинических исследований отсутствуют или нет результатов адекватных экспериментальных и клинических исследований.

D: доказанное побочное действие на плод (при наличии показаний допустимо назначение препарата, несмотря на риск).

X: доказанное тератогенное действие.

Определение категории риска лекарственных средств для беременных затруднено, так как рандомизированные клинические исследования лекарственных средств у женщин в период беременности не проводятся по этическим соображениям. Ряд используемых препаратов отнесены к категории B, применение препаратов данной категории в период беременности считается предпочтительным. Большинство лекарственных средств отнесено к категории C, что приводит к введению в аннотации к препаратам следующей формулировки: «Беременным женщинам (особенно в I триместре) препарат назначается только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода». Однако длительный опыт использования ряда препаратов у беременных, результаты исследований, представляющих ретроспективный анализ течения беременности, родов и наличия врожденных мальформаций у детей, матери которых получали какой-либо препарат, отдельные рандомизированные исследования позволяют проводить полноценную терапию любых заболеваний в период гестации.

В 1988 г. M. Schatz и соавт. установлено отсутствие негативных эффектов на течение беременности и состояние плода от применения бронходилататоров в терапевтических дозах [15]. С 1993 по 2004 г. состоялось одно экспериментальное исследование на животных [16] и четыре клинических исследования [17–20], включивших в общей сложности 6667 беременных, из которых 1929 страдали астмой, из них 1599

принимали β_2 -агонисты. Данные подтвердили безопасность применения β_2 -агонистов во время беременности. Наиболее предпочтительным препаратом из ингаляционных β_2 -агонистов является сальбутамол из-за наибольшего количества данных о безопасности его использования у беременных [21]. Особый интерес представляет опубликованное в 1994 г. исследование W.F. Rayburn и соавт. [18], которое показало, что артериальное давление и частота сердечных сокращений матери, данные доплерометрии плацентарного комплекса, частота сердечных сокращений плода не меняются после приема максимально разрешенных доз β_2 -агонистов.

В последние годы широко используются в клинической практике ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия — сальметерол и формотерол. Считается установленным наличие у формотерола токолитического эффекта, т. е. способности к расслаблению мускулатуры матки, однако анализ течения беременности и родов у женщин, использовавших формотерол, показал отсутствие различий в исходах беременности с группой, получавшей β_2 -агонисты короткого действия [22]. Сальметерол в виде раствора использовался в акушерстве и гинекологии для предотвращения преждевременных родов, не было обнаружено различий в заболеваемости и смертности матерей и новорожденных, однако эффект его был признан недостаточным. F. Lam и P. Gill был проведен метаанализ 256 исследований (включивших более 6000 женщин) по использованию β_2 -симпатомиметиков для профилактики преждевременных родов, из них 10 плацебоконтролируемых исследований [23]. Авторами сделаны следующие выводы: β_2 -симпатомиметики имеют сравнимое с плацебо действие на сроки родоразрешения, нет различий в неонатальной смертности или серьезной заболеваемости новорожденных от матерей, получавших и не получавших эту группу препаратов. В исследовании L.J. Tata и соавт. [24] было проанализировано 5124 случая рождения детей с врожденными уродствами и 30 053 случая рождения здоровых детей. Не обнаружено ассоциации возрастания риска развития врожденных уродств ни с одним видом лечения бронхиальной астмы, в том числе и длительно действующими β_2 -агонистами. Экспертами NAEPF Report постулируется [21], что фармакокинетика и токсичность данных препаратов аналогична ингаляционным β_2 -агонистам короткого действия, за исключением их более длительной ретенции в легких. Полученные в исследованиях последних лет данные [25] позволяют считать эту группу препаратов высокоэффективной и безопасной для лечения бронхиальной астмы в период беременности.

Действие глюкокортикостероидов на мать и плод было тщательно изучено в ряде исследований на жи-

вотных, а также при анализе исходов беременности у женщин, получавших ИГКС [26–36]. В эти исследования было включено 21 072 беременных, из которых 16 900 страдали бронхиальной астмой, а 3116 из них получали ИГКС. Проведено также два исследования состояния новорожденных. Одно исследование сравнивало частоту аномалий у 2014 новорожденных, матери которых принимали будесонид с общим уровнем аномалий в популяции [37]. Другое исследование сравнивало 2900 новорожденных, матери которых принимали будесонид, с общей популяцией новорожденных численностью 293 948 человек [38]. Анализ полученных данных позволяет сделать три главных вывода:

- 1) использование ингаляционных кортикостероидов позволяет снизить риск обострений астмы и увеличить дыхательные объемы;
- 2) ни одно из исследований, включая массовые исследования новорожденных, не выявило данных о связи увеличения количества аномалий развития или других неблагоприятных перинатальных исходов с использованием ингаляционных кортикостероидов;
- 3) подавляющее большинство данных об использовании ингаляционных кортикостероидов во время беременности приводится по будесониду.

V.E. Murphy и соавт. [28] установлено, что в группе матерей, получавших терапию ИГКС, были нормальные уровни кортизола и эстриола плода, масса тела детей при рождении не отличалась от среднепопуляционной. На основании этих фактов сделан вывод, что ИГКС улучшают функционирование плаценты за счет редуцирования аллергического воспаления. В многоцентровых исследованиях, проводившихся в последние годы, относящихся к группе доказательности «А» [39, 40], не обнаружено связи приема ИГКС, симпатомиметиков, теофиллина с частотой преждевременных родов, гипотрофии плода, рождением маловесных детей, материнской и детской смертностью. До последнего времени препаратом выбора из ингаляционных кортикостероидов считался будесонид, так как данных о его безопасном применении у беременных имелось больше, чем о других ингаляционных кортикостероидах. Однако результаты исследования В. Cosette (2014) показали, что течение и исходы беременности не различаются у пациенток, получавших будесонид и флутиказон [41]. В результате метаанализа влияния других ИГКС на перинатальные исходы значимых различий также не получено [42]. Таким образом, использование других ингаляционных кортикостероидов возможно у пациенток, которые успешно применяли их до наступления беременности, особенно если принять во внимание утверждение, что смена препарата может нарушить контроль астмы [41]. Лечение боль-

GINA 2011: ступени терапии

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Обучение пациентов				
Элиминационные мероприятия				
β_2 -агонисты короткого действия				
Нет	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один или более
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС + β_2 -агонист длительного действия	Минимально возможная доза перорального ГКС
	–	Средние или высокие дозы ИГКС	Антилейкотриеновые препараты	
	–	Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновые препараты	Теofilлин замедленного высвобождения	
	–	Низкие дозы ИГКС + теofilлин замедленного высвобождения		

ных БА беременных проводится в соответствии с принятыми рекомендациями [14], основой которых является представление о ступенчатом характере терапии (таблица).

В 2013 г. были опубликованы Федеральные рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы [43], которые в настоящее время являются основой для обоснования тактики лечения этого заболевания у женщин в период гестации.

В этом документе подчеркивается, что контроль бронхиальной астмы важен во время беременности как для матери, так и для ребенка, уменьшая риск возможных осложнений.

Тщательное наблюдение является важной составляющей ведения беременной с персистирующим течением бронхиальной астмы для сохранения хорошего контроля.

Лекарственная терапия астмы в период беременности:

- Используйте короткодействующие β_2 -агонисты как обычно.
- Используйте пролонгированные β_2 -агонисты как обычно.
- Назначайте ИГКС как обычно.
- Используйте пероральные и внутривенные теofilлины как обычно.
- Используйте таблетированные кортикостероидные препараты как обычно.
- Прием антагонистов лейкотриенов может продолжаться у беременных, хороший контроль заболевания у которых достигнут благодаря этой группе препаратов.

Обострение бронхиальной астмы у беременных:

- Лечение обострения проводите по обычным стандартам, включая системные кортикостероиды и сульфат магния.
- Тяжелое обострение астмы у беременных требует неотложных мероприятий и должно проводиться в стационаре.
- Необходимы высокие дозы кислорода для поддержания сатурации 94–98%.
- При тяжелом обострении астмы рекомендуется наблюдение за состоянием плода.

Лечение бронхиальной астмы во время родов:

- Если анестезия показана беременной, региональная блокада предпочтительней, чем общий наркоз.
- С большой осторожностью используйте простагландины F_{2a} в экстренных ситуациях из-за риска вызвать бронхоконстрикцию.

Информируйте женщин о следующем:

- Приступы бронхиальной астмы редко развиваются в родах.
- Необходимо продолжать прием противоастматических препаратов в родах.

Женщины, которые получали пероральные глюкокортикостероиды в дозе, превышающей 7,5 мг, больше 2 нед перед родами, должны быть переведены на гидрокортизон 100 мг парентерально каждые 6–8 ч во время родов. Кесарево сечение проводится по обычным показаниям в том случае, если нет обострения бронхиальной астмы.

Объем ступенчатой терапии для достижения контроля заболевания не отличается от рекомендуемого для всех больных бронхиальной астмой. Назначение β_2 -агонистов короткого действия для купирования симптомов возможен на любых ступенях терапии. Выбор препарата определяется индивидуальной чувствительностью и переносимостью, в настоящее время препаратом выбора считается сальбутамол. Опыт показывает, что сальбутамол в виде вентолина лучше переносится беременными, у большинства из которых имеется повышенная чувствительность верхних дыхательных путей к любым лекарственным препаратам и склонность к рвотным реакциям. Монотерапия этой группой препаратов может проводиться только при интермиттирующем (эпизодическом) течении заболевания.

Необходимо учесть, что у части больных, редко использующих β_2 -агонисты короткого действия для купирования симптомов, при объективном и функциональном исследовании выявляются признаки бронхиальной обструкции. В таких случаях помимо β_2 -агонистов необходимо назначение базисной терапии. Основой противовоспалительной терапии бронхиальной астмы служат ингаляционные глюкокортикостероидные препараты. Если эта группа препаратов назначается беременным впервые, необходимо подчеркнуть доказанную безопасность ее для плода, учитывая распространенное предубеждение больных против любых форм «гормональных препаратов».

Комбинированные препараты, включающие два компонента: β_2 -агонист длительного действия и ингаляционный глюкокортикостероид (формотерол+пульмикорт — Симбикорт, сальметерол+флутиказон — Серетид, формотерол+мометазона фуруат — Зенхейл), в последние годы все шире используются на фоне беременности в случаях трудно контролируемой БА, осложнений данного вида терапии также не отмечено [44]. Напротив, высказывается мнение, что комбинированная терапия у беременных позволяет быстрее достигнуть оптимального контроля астмы средней степени тяжести, чем монотерапия ИГКС [45].

Особой является ситуация в лечении бронхиальной астмы в период беременности, когда на фоне проводимой терапии по какой-либо причине (ОРВИ, действие аллергена и пр.) нарушается контроль заболевания и увеличение дозы препаратов базисной терапии не приводит к улучшению самочувствия. В этом случае оправданным является назначение ингаляционной терапии пульмикорт-суспензией в сочетании с β_2 -агонистом с помощью компрессорного небулайзера. Терапия пульмикорт-суспензией направлена на купирование обострений БА в качестве альтернативы назначению системных кортикостероидов и в случае неэффективности других форм ингаляционной глюкокортикостероидной терапии [46]. Начальная доза пульмикорт-суспензии может составлять 2–4 мг в сутки, при достижении эффекта рекомендуется постепенное снижение дозы препарата с переходом на базисную терапию.

Список литературы

1. *Murphy V.E., Gibson P.G., Smith R. et al.* Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implication // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25, N 4. — P. 731–750.
2. *Schatz M., Zeiger R.S.* Improving asthma outcomes in large populations // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 128, N 2. — P. 273–277.
3. Аллергология / под ред. П.Б. Федосеева. — СПб.: Нормед-Издат, 2001. *Allergologiya / pod red. P.B. Fedoseeva.* — SPb.: Normed-Izdat, 2001. (rus)
4. Аллергология и иммунология: нац. рук. / гл. ред. Р. М. Хайтов, Н. И. Ильина; АСМОК. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 656 с. *Allergologiya i immunologiya: nac. ruk. / gl. red. R. M. Xaitov, N. I. Il'ina; ASMOK.* — M.: GE'OTAR-Media, 2009. — 656 s. (rus)
5. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора, Т. Фишера, Д. Адельмана. — М.: Практика, 2000. — 806 с. — (Зарубежные практические руководства по медицине). *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya / pod red. G. Lolora, T. Fishera, D. Adel'mana.* — M.: Praktika, 2000. — 806 s. — (Zarubezhny'e prakticheskie rukovodstva po medicine). (rus)
6. Основы клинической иммунологии: пер. с англ. — 5-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 416 с. *Osnovy' klinicheskoy immunologii: per. s angl.* — 5-e izd. — M.: GE'OTAR-Media, 2008. — 416 s. (rus)
7. *Емельянов А.В. и др.* Все об аллергии. — СПб.: Диля, 2005. — 128 с. *Emel'yanov A.V. i dr. Vse ob allergii.* — SPb.: Dilya, 2005. — 128 s. (rus)
8. *Спирidonov А.М., Смирнов С.В.* Проблема поливалентной сенсибилизации к профессиональным факторам химической и биологической природы с выраженным аллергизирующим действием // *Здравоохранение Российской Федерации.* — 2011. — № 2. — С. 31–34. *Spiridonov A.M., Smirnov S.V. Problema polivalentnoj sensibilizacii k professional'ny'm faktoram ximicheskoj i biologicheskoj prirody s vy'razhenny'm allergiziruyushhim dejstviem // Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii.* — 2011. — N 2. — S. 31–34. (rus)
9. Аллергические болезни: диагностика и лечение: пер. с англ.; под. ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина, чл.-кор. РАМН И.С. Гущина, Э.Г. Улумбекова, П.С. Фассахова. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 768 с.

- Allergicheskie bolezni: diagnostika i lechenie: per s angl.; pod. red. akad RAMN A.G. Chuchalina, chl.-kor. RAMN I.S. Gushhina, E.G. Ulumbekova, P.C. Fassaxova. — M.: GE'OTAR Medicina, 2000. — 768 s. (rus)
10. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология: пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 424 с.
Rojt A., Brostoff Dzh., Mejl D. Immunologiya: per. s angl. — M.: Mir, 2000. — S. 7–424. (rus)
 11. *Лусс Л. В.* Роль скрытых аллергенов в клинической аллергологии: пределы дозволенного в научных дискуссиях // Российский аллергологический журнал. — 2011. — № 3. — С. 68–72.
Luss L. V. Rol' skryty'x allergenov v klinicheskoy allergologii: predely' dozvolennogo v nauchny'x diskussiyax // Rossijskij allergologicheskij zhurnal. — 2011. — N 3. — S. 68–72. (rus)
 12. *Федотова М. М.* Молекулярные и эпидемиологические основы аллергии к белкам коровьего молока // Бюллетень сибирской медицины. — 2011. — № 6. — С. 86–92.
Fedotova M. M. Molekulyarnye i e'pidemiologicheskie osnovy' allergii k belkam korov'ego moloka // Byulleten' sibirskoy mediciny'. — 2011. — N 6. — S. 86–92. (rus)
 13. *Vachofen H.* Asthma und Schwangerschaft // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1984. — Bd. 114, N 11. — S. 369–373.
 14. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г.: пер. с англ.: Докл. рабочей группы Global Initiative for Asthma. — М.: Рос. респиратор. о-во, 2012. — 108 с.
Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronxial'noj astmy'. Peresmotr 2011 g.: per. s angl.: Dokl. rabochej gruppy' Global Initiative for Asthma. — M.: Ros. respirator. o-vo, 2012. — 108 s. (rus)
 15. *Schatz M., Harden K., Forsythe A. et al.* The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1988. — Vol. 81, N 3. — P. 509–517.
 16. *Alexander D.J., Mather A., Dines G.D.* A snout-only inhalation exposure system for use in rabbit teratology studies // Inhal. Toxicol. — 1997. — Vol. 9. — P. 477–490.
 17. *Bracken M.B., Triche E.W., Belanger K. et al.* Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies // Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 102, N 4. — P. 739–752.
 18. *Rayburn W.F., Atkinson B.D., Gilbert K., Turnbull G.L.* Short-term effects of inhaled albuterol on maternal and fetal circulations // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 171, N 3. — P. 770–773.
 19. *Schatz M., Zeiger R.S., Harden K. et al.* The safety of asthma and allergy medications during pregnancy // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — Vol. 100, N 3. — P. 301–306.
 20. *Wilton L.V., Pearce G.L., Martin R.M. et al.* The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1998. — Vol. 105, N 8. — P. 882–999.
 21. NAEP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 115, N 1. — P. 34–46.
 22. *Cossette B., Forget A., Beauchesne M.F., Rey É., Lemièrre C., Larivée P., Battista M.C., Blais L.* Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes // Thorax. — 2013. — Aug; Vol. 68 (8). — P. 724–730.
 23. *Lam F., Gill P.* Beta-agonist tocolytic therapy: Rev // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 2005. — Vol. 32, N 3. — P. 457–484.
 24. *Tata L.J., Lewis S.A., McKeever T.M. et al.* A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 175, N 10. — P. 991–997.
 25. *Zanforlin A., Corsico A.G., Di Marco F., Patella V., Scichilone N.* Asthma in pregnancy: one more piece of the puzzle // Minerva Med. — 2016. — Mar 2 [Epub ahead of print]
 26. *Alexander S., Dodds L., Armson B.A.* Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 92, N 3. — P. 435–440.
 27. *Bracken M.B., Triche E.W., Belanger K. et al.* Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies // Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 102, N 4. — P. 739–752.
 28. *Murphy V.E., Zakar T., Smith R. et al.* Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 4. — P. 1660–1668.
 29. *Schatz M., Zeiger R.S., Harden K. et al.* The safety of asthma and allergy medications during pregnancy // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — Vol. 100, N 3. — P. 301–306.
 30. *Rotschild A., Solimano A., Sekhon H.S. et al.* Effect of triamcinolone acetonide on the development of the pulmonary airways in the fetal rat // Pediatr. Pulmonol. — 1997. — Vol. 23, N 2. — P. 76–86.
 31. *Sakamoto M.K., Nakamura K., Handa J. et al.* Studies of variant palatal rugae in normal and corticosteroid-treated mouse embryos // Anat. Rec. — 1991. — Vol. 230, N 1. — P. 121–130.
 32. *Wise L.D., Vetter C.M., Anderson C.A. et al.* Reversible effects of triamcinolone and lack of effects with aspirin or L-656,224 on external genitalia of male Sprague-Dawley rats exposed in utero // Teratology. — 1991. — Vol. 44, N 5. — P. 507–520.
 33. *Dombrowski M.P., Brown C.L., Berry S.M.* Preliminary experience with triamcinolone acetonide during pregnancy // J. Matern. Fetal Med. — 1996. — Vol. 5, N 6. — P. 310–313.
 34. *Dombrowski M.P., Schatz M., Wise R. et al.* Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 190, N 3. — P. 737–744.
 35. *Stenius-Aarniala B.S., Hedman J., Teramo K.A.* Acute asthma during pregnancy // Thorax. — 1996. — Vol. 51, N 4. — P. 411–414.
 36. *Wendel P.J., Ramin S.M., Barnett-Hamm C. et al.* Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 175, N 1. — P. 150–154.
 37. *Kallen B., Rydhstroem H., Aberg A.* Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 93, N 3. — P. 392–395.
 38. *Norjavaara E., de Verdier M.G.* Normal pregnancy outcomes in a populationbased study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111, N 4. — P. 736–742.
 39. *Schatz M., Dombrowski M.P., Wise R. et al.* The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 113, N 6. — P. 1040–1045.
 40. *Minerbi-Codish I., Fraser D., Avnun L. et al.* Influence of asthma in pregnancy on labor and the newborn // Respiration. — 1998. — Vol. 65, N 2. — P. 130–135.
 41. *Cossette B., Beauchesne M.F., Forget A., Lemièrre C., Larivée P., Rey E., Blais L.* Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during preg-

- nancy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2014. — Vol. 112 (5). — P. 459–464.
42. *Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M.* Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2006. — Vol. 25, N 8. — P. 447–452.
43. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы [Электронный ресурс] / Российское респираторное общество. — 2013. — Режим доступа: <http://www.pulmonology.ru/download/clinasthma22013.docx>
Federal'ny'e klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bronxial'noj astmy' [E'lektronny'j resurs] / Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. — 2013. — Rezhim dostupa: <http://www.pulmonology.ru/download/clinasthma22013.docx> (rus)
44. *Perrio M.J., Wilton L.V., Shakir S.A.* A modified prescription-event monitoring study to assess the introduction of Seretide Evohaler in England: an example of studying risk monitoring in pharmacovigilance // *Drug. Saf.* — 2007. — Vol. 30, N 8. — P. 681–695.
45. *Купаев В.И., Игнатьев А.В.* Перспективы достижения оптимального контроля над бронхиальной астмой у беременных женщин // Сб. тез. 15-го Нац. конгр. по болезням органов дыхания. — СПб. — 2006. — № 9.
Kupaev V.I., Ignat'ev A.V. Perspektivy' dostizheniya optimal'nogo kontrolya nad bronxial'noj astmoj u beremenny'x zhenshhin // Sb. tez. 15-go Nac. kongr. po boleznyam organov dy'xaniya. — SPb. — 2006. — N 9. (rus)
46. *Княжеская Н.П.* Глюкокортикостероиды при бронхиальной астме: от системного введения до небулайзерной терапии // Пульмонология. — М. — 2012. — № 5. — С. 92–98.
Knyazheskaya N.P. Glyukokortikosteroidy' pri bronxial'noj astme: ot sistemnogo vvedeniya do nebulajzernoj terapii // Pul'monologiya. — M. — 2012. — N 5. — S. 92–98. (rus)

Поступила в редакцию 28.03.2016 г.

Сведения об авторе:

Лаврова Ольга Вольдемаровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; e-mail: loverova@bk.ru (контактное лицо)

УДК 614.2 : 613.846

Апробация краткого опросника для прогнозирования рецидивов табакокурения у больных хронической обструктивной болезнью легких

В.Д. Куликов, Н.Д. Колпинская, Е.Ю. Харитоненко

Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Short questionnaire for predict smoking relapse testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease

V.D. Kulikov, N.D. Kolpinskaya, E.Y. Haritonenko

Research Institute of Pulmonology First St. Petersburg Pavlov State Medical University, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

Статья посвящена проблемам предотвращения рецидивов табакокурения (ТК) у больных ХОБЛ. Рецидив является наиболее распространенным исходом при прекращении ТК. Точное предсказание вероятности рецидива ТК может быть важным клиническим инструментом, используемым для лечения пациентов с табачной зависимостью. Для определения риска развития раннего рецидива были оценены различные факторы (курительный статус, медико-социальные факторы, показатели тревоги и депрессии) у курящих больных, успешно отказавшихся от ТК (срок воздержания более 6 мес) и имеющих рецидив ТК в течение 8 нед. Возможность оценивать склонность к рецидиву ТК у пациентов, желающих отказаться от ТК, может помочь клиницистам выделить тех, кто нуждается в более углубленном реабилитационном лечении ТЗ. Предложенный в результате исследования опросник позволит повысить эффективность лечения ТЗ у больных ХОБЛ и, тем самым, качество жизни этих пациентов.

Ключевые слова: прогноз рецидивов, табакокурение, никотиновая зависимость, ХОБЛ

Summary

Institute of Pulmonology, «First Saint-Petersburg State Medical University. acad. IP Pavlova «

The article is devoted to the problems of prevention of smoking relapse in patients with COPD. Relapse is the most common outcome of quit smoking. Accurate prediction of tobacco smoking relapse may be an important clinical instrument used for the treatment of patients with tobacco dependence. To determine the risk of early relapse of various factors were evaluated (smoking status, medical and social factors of anxiety and depression) in two groups: patients with successful smoking quitting (abstinence for 6 and more months) and patients with relapse within eight weeks. The ability to assess the propensity for relapse in smoking patients with COPD who want to stop smoking may help clinicians identify those who are needed in optional integrated treatment of nicotine dependence. Proposed as a result of the research a questionnaire will improve the efficiency of treatment in patients with COPD and thus the quality of life of these patients.

Keywords: forecast relapse, smoking, nicotine addiction, COPD

Введение

Российская Федерация входит в число стран с наибольшим потреблением табака, при этом большинство курящих (около 70%) хотели бы отказаться от табакокурения (ТК) (GAST, 2009) [1]. Среди больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) курящими являются около 88% больных, при этом отказ от курения существенно снижает частоту и длительность обострений заболевания [2, 3]. У курящих больных ХОБЛ рецидив ТК означает и укорочение периода ремиссии основного заболевания, и более быстрое снижение функции внешнего дыхания, т. е. утяжеление ХОБЛ. Высокие затраты, связанные с возвратом к курению, как для индивидуума, так и для общества (более частые госпитализации, инвалидизация и преждевременная смертность), подчеркивают важность понимания проблемы предотвращения рецидивов ТК.

Успехи, достигнутые правительством Российской Федерации по снижению числа курящих (в первую очередь принятие 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака»), привели к значительному росту числа людей, отказывающихся от ТК. Есть и разработанные методы помощи/лечения табачной зависимости (ТЗ). Однако, несмотря на успехи в разработке стандартных методов лечения ТЗ, проблема рецидива остается нерешенной как у нас в стране, так и за рубежом, обуславливая низкий процент излечения. При этом масштаб проблемы ТК (43 млн курящих) не позволяет решить эту проблему только с помощью врачей-специалистов, а, как показал опыт ведущих развитых стран, увеличить число людей, отказывающихся от ТК можно, только привлекая врачей всех специальностей [4]. Необходимо предоставить им инструмент, позволяющий провести диагностику для определения лиц, нуждающихся в специализированном реабилитационном лечении после этапа стандартной лекарственной терапии ТЗ.

Предложенный адаптированный вопросник для комплексной оценки риска развития раннего рецидива ТК позволит повысить эффективность лечения ТЗ у больных ХОБЛ и, тем самым, и качество жизни этих пациентов.

Цель исследования: обоснование возможности повышения эффективности терапии ТЗ у больных ХОБЛ с помощью методики прогнозирования рецидивов ТК после проведения стандартного лечения табачной зависимости.

Материалы и методы исследования

Общее число обследованных составило 57 человек. Критерии включения пациентов: диагноз ХОБЛ;

возраст пациентов — старше 18 лет и до 80 лет, длительность табакокурения более 5 лет и потребление более 10 сигарет в сутки. Критерии исключения: противопоказания к проведению медикаментозного лечения ТЗ, наличие других видов зависимостей, психических заболеваний или расстройств. Изучены характер и частота ранних и отдаленных рецидивов ТК. Проведен анкетный опрос больных ХОБЛ по оригинальной анкете для выявления факторов риска развития табачной зависимости, анкетный опрос по анкете оценки степени никотиновой зависимости (тест Фагерстрема), анкетный опрос по анкете оценки мотивации к курению (анкета Хорна), анкетный опрос для оценки степени мотивации бросить курить (Чучалин А.Г. и др., 2001), анкетный опрос по анкете оценки медико-социальных факторов, адаптированной русскоязычной версии вопросника для прогнозирования рецидивов курения «The Wisconsin Predicting Patients' Relapse questionnaire» (WPPRQ). Стандартная схема лечения ТЗ проводилась препаратами, разрешенными к применению в РФ (никотинзаместительная терапия, варениклин). Для статистического анализа данных были использованы программы пакета SPSS.

Результаты и их обсуждение

Никотиновая зависимость (НЗ), которая лежит в основе физической компоненты ТЗ, является хроническим, с частыми рецидивами и неустойчивой ремиссией, трудно поддающимся лечению заболеванием, входящим в МКБ-10 (код F17.20). Как показало исследование в РФ под эгидой ВОЗ (GATS 2009), НЗ развивается у большинства лиц, систематически потребляющих табак. В редких случаях им удается самостоятельно отказаться от курения (3–5%) с помощью «силы воли», и до 10% при использовании лекарственных средств, при этом большинство из них (более 70%) хотели бы бросить курить и предпринимали неоднократные попытки (в среднем 4–5) для этого [1].

Лечение НЗ в условиях медицинского учреждения с применением современных фармацевтических средств и методов когнитивно-поведенческой терапии может быть достаточно эффективным и к завершению лечения (при курсе лечения до 3 мес) до 70% пациентов отказываются от потребления табака [5]. Однако длительность ремиссии у пролеченных оказывается разной, и большинство из них возвращается к ТК. Таким образом, профилактику рецидивов ТК должен обеспечивать процесс медико-социальной реабилитации.

Ранее было проведено исследование факторов, влияющих на эффективность отказа от ТК у больных ХОБЛ [2]. Частота выявления тревожных депрессивных расстройств, определяемых по шкале «Госпитальная

шкала тревоги и депрессии», составила 21,6% для тревоги и 13,5% — для депрессии, при субклинически выраженном их характере у большинства больных. Наличие у больных ХОБЛ депрессии, даже субклинической, ассоциировалось с типом курительного поведения, для которого были характерны более высокие степени факторов курения. Удавалось бросить курить только больным ХОБЛ с отсутствием достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии. Эффективность отказа от ТК при наличии депрессии оставляет не более 30%. Использование дифференцированного подхода показало, что при отказе от ТК у лиц без клинически и субклинически выраженной тревоги и депрессии эффективность отказа от ТК составила 48% [2].

Среди курящих, которым не удалось добиться длительного воздержания от ТК, было больше лиц с высокими показателями факторов курения (анкета Хорна), в том числе факторов «Манипуляция с сигаретой», «Табачная зависимость» и «Привычка», причем два последних фактора отражают физическую зависимость от никотина. Для лиц, отказывающихся от потребления табака, успешность воздержания от ТК в течение 6 мес и более прямо коррелирует с наличием высшего образования, а также с наличием брачных отношений (при отсутствии курящего супруга). Определены наиболее информативные признаки, связанные с возможностью прогнозировать рецидив табакокурения в течение первых дней отказа: возраст начала курения, число выкуриваемых в день сигарет, уровень депрессии, степень никотиновой зависимости, значения факторов курения «Табачная зависимость» и «Привычка», высокие значения шкал ипохондрии, депрессии, истерии [6].

Метод дифференцированного подхода, основанный на знании индивидуальных психологических особенностей пациента и особенностей формирования у него табачной зависимости, имеет несомненное преимущество при отказе от ТК, так как позволяет своевременно скорректировать проводимые лекарственную терапию табачной зависимости и психотерапевтическую поддержку.

Однако исследования ряда авторов показывают, что в возникновении рецидива ТЗ одну из ведущих ролей играют социальные факторы внешней среды пациента, отказавшегося от ТК, и, в первую очередь, наличие курящего окружения дома и/или на работе, а также длительность нахождения в этом курящем окружении, т. е. фактически — степень пассивного ТК пациента, которое при его наличии приводит к рецидиву ТК и возвращению к активному ТК [7]. В итоге анализа возможных факторов возникновения рецидива ТЗ и отбора из него подмножества наиболее информативных был разработан краткий вопросник для прогнозирования рецидивов курения «The Wisconsin Predicting Patients' Relapse questionnaire» [8].

В нашем исследовании были осуществлены перевод и адаптация этого вопросника с целью изучения возможностей его применения для индивидуального прогнозирования вероятности развития рецидива ТК у успешно отказавшихся от ТК больных ХОБЛ. Адаптированная русскоязычная версия вопросника для прогнозирования рецидивов курения «The Wisconsin Predicting Patients' Relapse questionnaire» (WPPRO) включает следующие вопросы, ответам на которые присваивались соответствующие значения баллов:

1. Если кто-то в Вашей семье хочет курить, он/она должны выйти из дома для того, чтобы курить? (Нет — 2 балла, Да — 1 балл).
2. Какое из этих утверждений лучше всего описывает правила в отношении курения на Вашей работе? (Курение запрещено на работе — 0 баллов, Курение разрешено на работе — 1 балл).
3. Я нахожусь среди курильщиков большую часть времени. (Не соответствует истине — 1 балл / Чрезвычайно верно для меня — 7 баллов, или выбираются баллы от 1 балла до 7 баллов в зависимости от субъективной оценки доли времени нахождения среди курильщиков, в этом случае для обработки результатов 1–4 баллам присваивается 0 баллов, 5–7 баллам ответов присваивается 1 балл).
4. Когда я не имею возможности курить в течение нескольких часов, желание курить становится невыносимым. (Не соответствует истине — 1 балл / Чрезвычайно верно для меня — 7 баллов или выбираются баллы от 1 балла до 7 баллов в зависимости от субъективной оценки доли времени нахождения среди курильщиков, в этом случае для обработки результатов 1–4 баллам присваивается 0 баллов, 5–7 баллам ответов присваивается 1 балл).
5. Как скоро после пробуждения Вы закуриваете? (через 60 мин — 0 баллов, в течение 31–60 мин — 1 балл, от 6 до 30 мин — 2 балла, в течение 5 мин — 3 балла).
6. Сколько сигарет в день Вы выкуриваете? (10 сигарет или меньше — 0 баллов, 11–20 штук в день — 1 балл, 21–30 штук в день — 2 балла, 31 или более штук в день — 3 балла).
7. Какое у Вас образование? (Никогда не учился, начальная, 8-летняя школа или неполная средняя школа — 2 балла, выпускник средней школы — 1 балл, колледж или вуз — 0 баллов).

По данным литературы проверка результатов опроса показала, что при итоговом значении 4 или меньше баллов прогноз вероятности возникновения рецидива ТК через 8 нед после завершения лечения никотиновой зависимости составляет 50%; при итоговом значении более 4 баллов прогноз рецидива ТК составляет 75% [8].

По нашим данным в группе больных ХОБЛ с ранним рецидивом ТК (итоговый балл 4 и меньше) рецидив ТК

был в 31% случаев, т. е. в большинстве случаев большим удалось остаться некурящими в течение 8 нед после прекращения лечения ТЗ (в 69% случаев). В группе больных ХОБЛ, которые вновь закурили, прогноз рецидива по опроснику был в 64% случаев. При этом наиболее значимым фактором, влияющим на рецидив ТК, является наличие курящего члена семьи и степень НЗ (в опроснике представлена вопросами 4–6).

Поэтому при высоком риске рецидива целесообразно, с нашей точки зрения, дополнить стандартную терапию ТЗ как психотерапевтическими методами лечения, усилением когнитивно-поведенческой терапии, так и привлекать к обсуждению и решению проблемы отказа от курения родственников пациентов.

Выводы

Полученные результаты позволяют рекомендовать вопросник WPPRQ для оценки вероятности рецидива ТК у больных ХОБЛ и использовать данные прогноза при разработке индивидуальной программы реабилитационных мероприятий лечения больного ХОБЛ с ТЗ в стадии ремиссии с обязательным включением в нее мероприятий, направленных на элиминацию возможностей пассивного курения как на работе, так и дома и исключением посещения мест, где возможно курение окружающих.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов равно на всех этапах работы.

Список литературы

1. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009 г. — 171 с. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf (дата обращения: 04.04.2015).
Global'ny'j opros vzroslogo naseleniya o potreblenii tabaka (GATS), Rossijskaya Federaciya, 2009 g. — 171 s. [Elektronny'j resurs] URL: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf (data obrashheniya: 04.04.2015).
2. Куликов В.Д., Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г. Анализ эффективности отказа от курения больных с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия депрессивных симптомов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2013. — № 2. — С. 18–21.
Kulikov V.D., Titova O.N., Suxovskaya O.A., Kozy'rev A.G. Analiz e'ffektivnosti otkaza ot kureniya bol'ny'x s khronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkix v zavisimosti ot nalichiya depressivny'x simptomov // Mediko-biologicheskie i social'no-psixologicheskie problemy' bezopasnosti v chrezvyajny'x situacijax. — 2013. — N 2. — S. 18–21. (rus)
3. Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г., Куликов В.Д., Колпинская Н.Д. Опыт оказания медицинской помощи при отказе от курения больным заболеваниями органов дыхания // Академический журнал Западной Сибири. — 2015. — Т. 11, № 3. — С. 35–38.
Titova O.N., Suxovskaya O.A., Kozy'rev A.G., Kulikov V.D., Kolpinskaya N.D. Opy't okazaniya medicinskoj pomoshhi pri otkaze ot kureniya bol'ny'm zabolevaniyami organov dy'xaniya // Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri. — 2015. — T. 11, N 3. — S. 35–38. (rus)
4. Куликов В.Д., Титова О.Н. О концептуальных основах порядка лечения табачной зависимости // Здоровье населения и среда обитания. — 2015. — № 6. — С. 7–12.
Kulikov V.D., Titova O.N. O konceptual'ny'x osnovax porjadka lecheniya tabachnoj zavisimosti // Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. — 2015. — N 6. — S. 7–12. (rus)
5. Agboola S.A., Coleman T., McNeill A., Leonardi-Bee J. Abstinence and relapse amongst smokers who use varenicline in a quit attempt — a pooled analysis of randomized controlled trials // *Addiction*. — 2015. — doi: 10.1111/add.12941.
6. Суховская О.А., Смирнова М.А., Кузнецова Д.Н., Куликов В.Д. Медико-социальные и психологические факторы, связанные с успешностью отказа от курения // Профилактическая медицина. — 2015. — № 3. — С. 12–16.
Suxovskaya O.A., Smirnova M.A., Kuznecova D.N., Kulikov V.D. Mediko-social'ny'e i psixologicheskie faktory', svyazanny'e s uspešnost'yu otkaza ot kureniya // Profilakticheskaya medicina. — 2015. — N 3. — S. 12–16. (rus)
7. Левшин В.Ф. Табакизм: патогенез, диагностика и лечение: руководство для врачей. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2012.
Levshin V.F. Tabakizm: patogenez, diagnostika i lechenie: rukovodstvo dlya vrachej. — M.: IMA-PRESS, 2012. (rus)
8. Bolt D.M., Piper M.E., McCarthy D.E., Japuntich S.J., Fiore M.C., Smith St.S., Baker T.B. The Wisconsin Predicting Patients' Relapse questionnaire // *Nicotine & Tobacco Research*. — 2009. — Vol. 11, N 5. — P. 481–492.

Поступила в редакцию 23.03.2016 г.

Сведения об авторах:

Куликов Валерий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией медико-социальных проблем НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; e-mail: vdkulikov@mail.ru (контактное лицо)

Харитоненко Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; e-mail: pulmorg@mail.ru

Колпинская Наталья Дмитриевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; e-mail: kolpinskaya50@inbox.ru

УДК 615.874.2

Разгрузочно-диетическая терапия — реальный метод лечения и оздоровления организма

А.Н. Кокосов

Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Calorie restriction — a real method of treatment and recovery of the body

A.N. Kokosov

Research Institute of Pulmonology First St. Petersburg State Medical University acad. I.P. Pavlova, Russia

© А.Н. Кокосов, 2016 г.

Резюме

В статье приводятся данные об истории возникновения и патогенетическом обосновании метода разгрузочно-диетической терапии. Обследования больных бронхиальной астмой в ходе применения этого метода показали преимущество двухнедельного курса лечения. У больных отмечалось повышение уровня фосфолипидов в сыворотке крови, содержания пальмитиновой кислоты в сыворотке крови и липопротеидах. Нормализация уровня общего холестерина и липопротеидов после лечебного голодания чаще имела место у больных старших возрастных групп. В процессе РДТ происходило снижение содержания тромбоцитарного серотонина, что способствовало восстановлению тканевого дыхания и окислительно-фосфорилирования. Кроме того, серотонин ингибирует продукцию антител во время аллергической реакции.

Ключевые слова: разгрузочно-диетическая терапия, бронхиальная астма

Summary

The article presents data on the history and pathogenetic substantiation of the method of calorie restriction. It is shown that the studies of patients with bronchial asthma in the course of this treatment have shown the advantage of the two-week course of treatment. Patients mentioned raising serum phospholipids, palmitic acid content in blood serum and lipoproteins. Normalization of total cholesterol and lipoproteins after fasting often occurred in patients of older age groups. In the process RTD happened reduction of platelet serotonin, which contributed to the restoration of tissue respiration and oxidative phosphorylation. In addition, serotonin inhibits production of antibodies in an allergic reaction.

Keywords: method of calorie restriction, ashtma

В мировой практике лечения и оздоровления организма четко выделяются две основные ветви — медицина научная (доказательная, западная) и медицина традиционная (натуриатическая, восточная). В историческом плане наиболее ранней является традиционная медицина [1]. В данной ситуации речь идет о методе разгрузочно-диетической терапии (РДТ), или лечебном

голодании, который как метод лечения и оздоровления организма является (по времени) наиболее древним. По существу, речь идет о добровольном (временном) отказе от пищи с последующим «восстановительным» питанием под наблюдением опытного специалиста (врача).

В конце XIX — начале XX вв. патофизиология этого метода была достаточно подробно изучена как в экс-

перименте на животных, так и в клинике на больных в Санкт-Петербургской военно-медицинской академии профессором В.В. Пашутиным и сотрудниками его школы [2].

Но начало сравнительно широкого клинического применения лечебного голодания в нашей стране связано с именем профессора Ю.С. Николаева, ему же принадлежит и термин «разгрузочно-диетическая терапия». Сравнительно успешное внедрение этого метода в практику здравоохранения России в «доперестроечный» период отражено в коллективном руководстве для врачей под моей редакцией [1].

Наш положительный опыт привлек внимание и зарубежных коллег, особенно после выхода в свет научно-популярного фильма французских кинодокументалистов — Жильман и Те Де Лестрала — «Наука голодания», в котором были талантливо представлены возможности этого метода на примере практического опыта трех стран: России, Германии и США.

Естественно, встает вопрос о «механизме» клинического эффекта лечебного голодания. По моему мнению, он в значительной мере раскрывается с позиций учения всемирно известного зарубежного патофизиолога Ганса Селье о стрессе, когда было введено понятие эустресса [3]. Это состояние возникает всегда при экстремальной для живого организма ситуации, когда для сохранения жизни экстренно мобилируются все механизмы саморегуляции (саногенез), чтобы преодолеть опасную для жизни ситуацию.

При полном голодании, когда нет пищи, но достаточно воды, живой организм как изначально хорошо организованная (кибернетическая) система жизнеобеспечения через механизм (управляемого) стресса [3, 4], детально изученного Г. Селье, перестраивается с экзогенного питания на эндогенное. Продолжительность последнего имеет, естественно, определенные пределы, которые достаточно хорошо изучены. Величина запасов, которые организм может использовать при лечебном голодании до наступления полного истощения, составляет 40–45% массы тела. При потере ее до 25% и точном соблюдении методики лечебного голодания в органах и тканях голодающего организма не происходит никаких необратимых патологических изменений. Так, при проведении лечебного голодания продолжительностью до 30 дней потеря массы тела составляет 12–18%, что значительно ниже безопасной для здоровья границы.

По моим многолетним наблюдениям показания к проведению РДТ достаточно широкие, и они постоянно расширяются при накоплении личного опыта лечащего врача. Основным условием эффективного проведения РДТ является желание пациента поголодать ради здоровья и точное выполнение всех указаний лечащего врача. Исследования больных бронхиальной

астмой в период РДТ показали, что на 14–21-й день эндогенного питания, т. е. после ацидотического криза, в дыхательных путях некоторых больных появились пневмококки и золотистые стафилококки. Это в равной мере свидетельствовало или о недостаточной санации очагов инфекции верхних дыхательных путей в подготовительном периоде, и/или об остро возникшем инфицировании [1]. Развитие последнего могло быть связано со снижением общего уровня неспецифической резистентности этих больных при сравнительно продолжительном разгрузочном периоде. Наряду с этим следует отметить, что выраженность бактериальной антигенемии и аутосенсibilизации к лимфоцитам больного у пациентов в процессе РДТ снижалась. Указанные изменения связывают с тем, что при корректно проводимых очистительных процедурах создавались благоприятные условия для выведения из организма антигенного материала, обуславливающего и поддерживающего сравнительно высокий уровень сенсibilизации — патогенетическую основу болезни.

При исследовании сравнительной динамики вирусологических и иммунологических показателей у пациентов с БА при различной продолжительности разгрузочного периода оказалось, что она не влияет на элиминацию вирусных антигенов, нормализацию уровня циркулирующих иммунных комплексов и повышение показателей Т-лимфоцитов. Однако у части больных (26%) при сравнительно более длинном разгрузочном периоде (три недели по сравнению с двумя) при специальном исследовании регистрировались ассоциации респираторных вирусов при наличии клинических симптомов ОРВИ и при отсутствии «всплеска» иммунологической реактивности. Таким образом, сравнительно короткий разгрузочный период у больных БА был предпочтителен, ибо он уменьшал возможность ОРВИ.

В процессе лечебного голодания происходит аутолиз патологически измененных клеток, оживляется регенерация поврежденного воспалительным процессом эпителия слизистой оболочки бронхов, что доказывалось результатами гистоморфологического исследования материала биопсий слизистой оболочки бронхов при проведении у этих пациентов бронхоскопии [5].

Показатели обмена липидов у больных БА различались в процессе разгрузочно-диетической терапии у лиц разного возраста. Нормализация уровня общего холестерина и липопротеидов после лечебного голодания чаще имела место у больных старших возрастных групп. Это, несомненно, следует учитывать при определении дополнительных показаний к проведению РДТ (сочетание БА или другого бронхолегочного заболевания с клинически выраженными или латент-

ными нарушениями липидного обмена), ибо показатели последнего во время РДТ имеют положительные сдвиги с тенденцией к нормализации в конце разгрузочного периода. М.В. Лизенко [1] в своих наблюдениях также отметил повышение уровня фосфолипидов сыворотки крови, главным образом, за счет фосфотидилхолина, что приближало соотношение фосфолипидов и холестерина к таковому у доноров. Кроме того, лечебное голодание способствовало повышению общего пула пальмитиновой кислоты в сыворотке крови и липопротеидах. Это создавало условия для нормализации содержания сурфактанта.

В процессе РДТ происходило снижение содержания тромбоцитарного серотонина, что рассматривается в литературе как положительный эффект лечения. Именно тромбоцитарный серотонин используется тканями организма, а его повышенное содержание в них способствует тому, что обмен в клетках переходит на гликолитический путь, тормозя тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование. По мнению В.А. Гончаровой [1], наблюдаемая в процессе РДТ нормализация обмена серотонина у больных БА способствует восстановлению тканево-

го дыхания и окислительного фосфорилирования. В свою очередь, серотонин, будучи тканевым гормоном и влияя на биоэнергетические процессы, ингибирует продукцию антител во время аллергической реакции. Учитывая, что изменение содержания серотонина в тромбоцитах происходит параллельно с изменением его уровня в аминокислотосодержащих нейронах головного мозга, можно говорить и о неспецифическом оздоравливающем эффекте РДТ с элементами охранительного торможения.

Я убежден, что будущее медицины, в смысле реальной помощи больному, лежит на пути использования всех методов лечения и оздоровления организма как научной, так и традиционной медицины, и должна быть создана (контролируемая государством) система ознакомления врачей с этими методами, что, несомненно, увеличит наши возможности в деле реальной помощи пациентам.

Таким образом, в условиях явно нарастающей патологии с увеличением ее хронического течения разгрузочно-диетическая терапия при правильной оценке ее возможностей должна занять свое достойное место в лечении болезней и оздоровлении организма.

Список литературы

1. Разгрузочно-диетическая терапия: руководство для врачей / под ред. А.Н. Кокосова. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 320 с.
Razgruzochno-dieticheskaya terapiya: rukovodstvo dlya vrachej / pod red. A.N. Kokosova. — SPb.: SpecLit, 2007. — 320 s. (rus)
2. Пашутин В.В. Курс общей и экспериментальной патологии (патологической физиологии). Т. 24. — СПб., 1976.
Pashutin V.V. Kurs obshhej i e'ksperimental'noj patologii (patologicheskoy fiziologii). T. 24. — SPb., 1976. (rus)
3. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме: пер. с англ. — М., 1960. — С. 40–49.
Sel'e G. Ocherki ob adaptacionnom sindrome: per. s angl. — M., 1960. — S. 40–49. (rus)
4. Саногенез (о науке и практике врачевания) / под ред. А.Н. Кокосова. — СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2009. — 238 с.
Sanogenez (o nauke i praktike vrachevaniya) / pod red. A.N. Kokosova. — SPb.: E'LBI-SPB, 2009. — 238 s. (rus)
5. Осинин С.Г. Клинико-патогенетическое обоснование метода разгрузочно-диетической терапии бронхиальной астмы и оценка результатов лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1993. — 49 с.
Osinin S.G. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie metoda razgruzochno-dieticheskoy terapii bronxial'noj astmy' i ocenka rezul'tatov lecheniya: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. — SPb., 1993. — 49 s. (rus)

Поступила в редакцию 22.03.2016 г.

Сведения об авторе:

Кокосов Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: kokosovan@mail.ru (контактное лицо)

УДК 616-092

Роль ЦНИИ туберкулеза в развитии учения о патогенезе туберкулеза

З.С. Земскова

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

The role of the Central Research Institute of Tuberculosis in the development of the leaning of the tuberculosis pathogenesis

Z.S. Zemskova

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

© З.С. Земскова, 2016 г.

Резюме

В статье показаны этапы развития учения о патогенезе туберкулеза, рассказывается о работах московских фтизиопатологов школы В.Г. Штефко и В.И. Пузик, внесших фундаментальный вклад в теорию патогенеза туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, история, патогенез

Summary

The article shows the stages of development of the doctrine of the pathogenesis of tuberculosis, describes the work of the Moscow school V.G. Shtefko and V.I. Puzik's phthisiologists, who have made fundamental contributions to the theory of the pathogenesis of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, history, pathogenesis

Посвящается 90-летию основания патоморфологической лаборатории ФГБНУ ЦНИИ туберкулеза

Dedicated to the 90th anniversary of the Pathology Laboratory of the Central Research Institute of Tuberculosis

Современная отечественная теория патогенеза туберкулеза — это плод девяностолетнего научного и практического поиска ученых Центрального НИИ туберкулеза РАМН и институтов туберкулеза нашей страны. Достижения патологов-фтизиатров рождались в научных контактах с патологоанатомами других оригинальных школ СССР. Труды отечественных ученых являются новаторскими и не потеряли своей ценности до настоящего времени. Учение о патогенезе туберкулеза В.Г. Штефко (рук. лаб. 1924–1945 гг.), В.И. Пузик (рук. лаб. 1945–1974 гг.), О.А. Уваровой (рук. лаб. 1974–1980 гг.), В.В. Ерохина (рук. лаб. 1980–2002 гг.), Л.Н. Лепехи (рук. лаб. с 2002 г. до настоящего времени), их коллег и учеников легло в основу современного понимания этой сложной инфекции. Пионерами в решении

медико-биологических проблем патогенеза туберкулеза (ТБ) были В.Г. Штефко и его ученики.

Патологоанатомическая лаборатория Центрального института туберкулеза на базе санатория «Высокие горы» была организована в 1924 г. 33-летним профессором анатомии и антропологии МГУ В.Г. Штефко, которого пригласил В.А. Воробьев, директор нового института. В течение двадцати одного года (1924–1945) творческой жизни В.Г. Штефко в институте лаборатория выросла в большой, хорошо оборудованный на тот период экспериментальный отдел.

Главным направлением научной деятельности выдающегося патолога-мыслителя и его учеников было изучение патологической анатомии и патогенеза прогрессирующего ТБ, которое базировалось на ис-

следовании состояния организма как единого целого, имеющего тесную связь с внешними условиями жизни. В.Г. Штефко придавал большую роль в развитии туберкулеза внешней, социальной и биологической среде. За цикл работ «О влиянии голодания на подрастающее поколение России в связи с анатомическими изменениями при голодании» и, особенно, «Туберкулез и голодание» (1923) В.Г. Штефко был награжден Всероссийской премией Раухфуса и международной премией, которую он получил в Женеве.

Патогенез первичного и юношеского ТБ рассматривался с учетом конституции и индивидуального иммунобиологического состояния человека — в процессе его возрастного развития. Одна из монографий так и называлась: «Конституция и туберкулез». Не случайно основные докторские исследования учеников В.Г. Штефко: А.И. Струкова, Ф.Е. Агейченко, В.И. Пузик, О.П. Григоровой, Л.И. Вишневецкой и др. — были построены на этом принципе.

Механизм формирования и прогрессирования каверны (туберкулезной «язвы» в легких), согласно концепции В.Г. Штефко (1935–38 гг.) и его учеников, зависит от раннего или позднего периода возрастного развития человека. Ранние каверны — острые, пневмониогенные, секвестрирующие, тонкостенные, хорошо заживающие. Поздние каверны — хронические, бронхогенные, аутолитические, трехслойные, ригидные, трудно заживающие, особенно «альтеративные», формирующиеся из очагов-симбионтов.

Впервые в отечестве в патоморфологической лаборатории был применен гистотопографический метод исследования (ГТ), предложенный Кристеллером в 1924 г. Этот метод, которым фтизиопатологи пользуются до настоящего времени, позволил исследовать патогенез прогрессирующего первичного ТБ в связи с возрастным развитием человека (А.И. Струков, В.И. Пузик, Ф.Е. Агейченко, И.А. Кусевичкий, Э.А. Рабинович, О.П. Григорова и мн. др.). Так, докторская диссертация А.И. Струкова (1946), посвященная патогенезу ТБ костей, была выполнена с помощью ГТ-метода в возрастном-анатомическом и анатомическом освещении.

В своих исследованиях ученые широко пользовались сравнительно-анатомическим методом (экспериментальным), изучали туберкулезное воспаление (ТВ) у рептилий, обезьян, кроликов, морских свинок и других животных, что позволяло понять особенности патогенеза прогрессирования инфекции у человека.

Докторская диссертация В.И. Пузик «Патологическая морфология бронхогенных форм легочного туберкулеза в возрастном-анатомическом освещении» (1943) раскрыла особенности развития ТБ у животных и у человека в различных возрастных группах. Фундаментальное исследование установило зависимость эволюции процесса от возрастной структуры легких:

интерстициального (раннего) или альвеолярного (позднего) типа строения; при этом были выявлены варианты задержки возрастного развития легких. При первом типе строения легких преобладало лимфо-бронхогенное распространение туберкулезной инфекции с торпидным течением преимущественно продуктивного ТВ. При альвеолярном типе строения процесс в бронхах начинался с эндобронхита, протекал остро с альтеративной и альтеративно-экссудативной реакцией и развитием деструктивного ТБ.

Благодаря ГТ-методу были выделены фаза и форма в развитии ТБ. Фаза процесса, например, в бронхиоле или лимфатическом сосуде носит преходящий, временный характер; туберкулезное воспаление подвергается обратному развитию (заживлению). Фаза трансформируется в форму, если имеет место длительное, нередко прогрессирующее поражение органа или ткани.

Согласно учению В.Г. Штефко и И.А. Кусевичкого (1933–1935) начальной фазой патогенеза первичного очага следует считать бронхиолит — экссудативное поражение терминальной бронхиолы легкого. Классические работы в этой области (Кюсс, Гон, Ранке, 1915–1922 гг.) представляли относительно поздние картины в формировании очага первичной инфекции.

Рентгено-ГТ-исследования В.Г. Штефко (1935–1941) и Л.Б. Юдина (1938) легли в основу учения о лимфотропизме туберкулезной инфекции, объясняющего торпидное, нередко скрытое волнообразное течение ТБ при наличии лимфогенной фазы в эволюции процесса. Были выделены три стадии распространения туберкулезной инфекции по лимфатическим сосудам: препаренхиматозная (ТВ только в лимфатическом сосуде); паренхиматозная (ТВ распространяется на ткани органа); постпаренхиматозная (фиброзирование лимфатического сосуда — заживление ТВ). Лимфогенная фаза развития ТБ переходит в лимфогенную форму при длительном поражении ТБ лимфатических путей.

При изучении роли лимфатической системы в патогенезе ТБ было открыто лечебное свойство лимфы, которое послужило основанием для разработки целого научного направления — лимфотерапии.

Красной нитью в трудах В.Г. Штефко и его учеников проходит **учение об очаге** как важном патогенетическом этапе вторичного (послепервичного) ТБ. Первым в России провел фундаментальные исследования в этой области А.И. Абрикосов (1904). Именно ГТ-метод дал возможность проследить эволюцию очагов-реинфектов (термин введен Л. Ашоффом в 1921 г.), доказать зависимость очагов между собой и связь их с первичным поражением. Следовательно, было установлено эндогенное развитие «очагов-реинфектов»,

о чем свидетельствовал заживший лимфангоит (лимфогенная фаза развития инфекции) и обосновано введение нового термина — «послепервичный очаг».

В костной ткани, как и в легких, «старый очаг», оставаясь долгие годы скрытым (!) в сосудистой сети кости, является длительной инапперцептной фазой течения ТБ. При этом человек остается практически здоровым в отношении ТБ. А.З. Соркиным (1939), А.И. Струковым (1939–1946), З.А. Лебедевой (1961) и др. было доказано гематогенное и лимфо-гематогенное развитие костного ТБ.

Таким образом, фтизиопатологами косвенно было установлено, что послепервичный очаг (возможно, и заживший реинфект) является одним из этапов развития ТБ.

Очаг может быть источником развития клинических форм болезни. Сам очаг как документ затихания воспалительного процесса, «приостановки» ТБ, приобретает значение очага — «симбионта», т. е. послепервичный очаг является биологически активным. Таким образом, в доантибактериальный период развития фтизиатрии утвердилось учение о симбионтных отношениях между макро- и микроорганизмами, которое было открыто И.И. Мечниковым в 1903 г.

Физиологические системы макроорганизма могут создать биологические предпосылки для широкой изменчивости вегетирующего возбудителя. На основании изучения многообразия тканевых реакций при ТБ, особенно в ранние стадии прогрессирования заживших очагов, фтизиопатоморфологи пришли к заключению о вегетировании в инфицированном организме измененного возбудителя, который не удавалось долгие годы выделить на существующих в тот период питательных средах.

В тот же доантибактериальный период в области фундаментальной и лабораторно-диагностической бактериологии стремительно развивалось учение об изменчивости возбудителя ТБ.

Микробиологи со времени открытия Р. Кохом в 1882 г. возбудителя ТБ, несмотря на существующую теорию мономорфизма автора открытия, приводили неоспоримые доказательства морфологической изменчивости возбудителя и его биологических свойств (Much, A. Calmette, И.И. Мечников, Nocard, Levaditi, Н.Ф. Гамалея, А.И. Тогунова, М.В. Триус, Б.Л. Мазур, Л.К. Вейсфейлер и др.).

Наряду с полиморфизмом, как выяснилось, микобактерии туберкулеза (МБТ) могут терять кислотоустойчивость; варианты таких возбудителей были открыты в 1897 г. J. Ferran и подробно исследованы в 50–60 гг. XX в. ленинградской школой микробиологов В.Н. Космодамианского.

Описание Fontes в 1910 г. фильтрующихся форм МБТ положило начало учению о гетероморфизме

микроорганизмов, развитое исследованиями школы А.И. Тогуновой, М.М. Цехновицер и др.

В 1935 г. Е. Klieneberger-Nobel в институте имени Листера открыла L-формы бактерий в культуре *Streptobacillus moniliformis*.

Прошли десятилетия, и в 50–70-е гг. стали широко применяться туберкулостатические препараты в лечении больных ТБ. Наступил антибактериальный период развития фтизиатрии.

В 1945 г. В.И. Пузик, по праву первой и талантливой ученицы В.Г. Штефко, безвременно ушедшего из жизни, возглавила патоморфологическую лабораторию и в течение тридцатилетнего руководства (1945–1974) создала целую школу ученых патологов-фтизиатров (О.А. Уварова, М.М. Авербах, В.В. Ерохин, В.Ф. Салов, З.С. Земскова, М.Н. Ельшанская, Л.Е. Гедымин, М.Я. Дюканова, Н.И. Денисюк, А.М. Нурушева и мн. др.). Обладая научной интуицией, глубокими духовными качествами учителя, замечательный ученый-биолог объединила вокруг патоморфологической лаборатории фтизиатров — клиницистов, патологов, микробиологов, биохимиков, иммунологов и организаторов здравоохранения. Все научные исследования были комплексными. ГТ-метод, внедренный В.Г. Штефко и его учениками, утвердился в научных и диагностических исследованиях. В институтах туберкулеза страны широко использовался в научных поисках клинко-рентгено-анатомический и экспериментальный комплекс методов, объединивших одновременно патоморфологические, бактериологические и иммунологические исследования.

Изучение начальных, ранних стадий эволюции туберкулезной инфекции было одним из главных оригинальных направлений исследований В.И. Пузик, ее коллег и учеников. В содружестве с микробиологом А.И. Каграмановым была разработана концепция «латентного микробизма» патогенеза ТБ. Научно-практическое открытие В.И. Пузик и А.И. Каграманова (1946–1952) было основано на морфо-микробиологических исследованиях иммунокомпетентных органов инфицированных детей: «Туберкулезная инфекция, попадая в организм, может, не вызывая тканевых реакций, оставаться в латентном состоянии, латентная фаза патогенеза туберкулезного процесса», которая является своеобразным инкубационным периодом инфекции. А.И. Струков (1947) считал эту теорию дискутабельной. Однако он, как и авторы открытия, предположил: «В свете теоретических соображений такая возможность не может отрицаться. А.И. Каграманов и В.И. Пузик высевали бациллы Коха из лимфатических узлов, взятых у детей, свободных от микроскопически определяемых туберкулезных изменений. Эти положительные результаты можно объяснить только тем, что туберкулезные бациллы, попадая в организм

человека, переходят в состояние латентного микробизма».

В.И. Пузик выявила одну из ранних стадий патогенеза первичного ТБ детей — неспецифическую, доказала ее туберкулезную этиологию и назвала «параспецифической» (1944–1958). Она подчеркнула, что ранние параспецифические реакции, характеризующиеся гиперплазией преимущественно лимфоидно-ретикулярной ткани на фоне отека и полинуклеарной инфильтрации, могут быть вызваны биологически измененным возбудителем. Подобные начальные «малые» патологические изменения при эволюции первичного ТБ были отмечены во всех органах и тканях Ф.Е. Агейченко, И.А. Кусевицким, А.Т. Арустамовой, Г.Д. Князевой, И.М. Зубиным, Н.А. Налетовым и др.

В тот же период А.И. Струков (1947) описал параспецифические тканевые реакции («маски») при прогрессирующем первичном ТБ взрослых, когда в соединительной ткани всех органов выявляются морфологические признаки аллергического воспаления, классифицировал и связал их возникновение с гиперергией больного организма. Клинические проявления таких «масок» ТБ описали Б.М. Хмельницкий, М.П. Похитонова и другие фтизиатры.

Таким образом, один и тот же термин был присвоен различным этапам патогенеза первичного ТБ, которые имеют различную гисто-функциональную характеристику, механизм развития и интерпретацию: 1) одна из ранних, начальных стадий первичного ТБ детей; 2) клинические и морфологические аллергические проявления («маски») прогрессирующего первичного ТБ взрослых, обусловленные гиперергической реакцией больного организма. Аллергические «маски» у взрослых больных при прогрессирующем ТБ, протекающем по типу первичного, как выяснилось в 1970-х гг., обусловлены измененными формами МБТ (чаще L-вариантами), персистирующими в латентно (скрыто) протекающих заживших очагах, в остаточных туберкулезных изменениях (Н.А. Шмелев, И.Р. Дорожкова, З.С. Земскова).

В 1950–60-х гг. утвердилась теория стадийности эволюции инфекционных болезней: первая стадия развития инфекции — параспецифическая, т. е. структурно неспецифическая, но обусловленная тем или иным видом возбудителя. Вторая, более поздняя, стадия имеет специфическую структуру, характерную для определенного вида возбудителя.

В настоящее время параспецифический и специфический варианты воспаления при «малой доклинической форме» ТБ рассматриваются как две фазы тканевых реакций иммунитета, развивающихся в организме, инфицированном МБТ (Пузик В.И., 1944; 1966; Раппопорт Я.Л., 1957; Литвинов В.И., 1968, 1973; Фирсова В.А., 1971; Салов В.Ф., 1975; Земскова З.С., 1976; и др.).

Антибактериальный период развития фтизиатрии принес новые достижения в изучении патогенеза ТБ. Были раскрыты патогенетические механизмы таких клинических форм ТБ, как туберкуломы (Авербах М.М., 1961), плеврит и эмпиема плевры (Сиваков А.Е., 1990). Исследованы особенности эволюции ТБ в бронхолегочных сегментах (Денисюк Н.И., 1968) и, в частности, в 6-м бронхолегочном сегменте (Полянская Н.А., 1968).

В 1973 г. В.И. Пузик, О.А. Уварова и М.М. Авербах описали патогенетические механизмы лекарственного патоморфоза ТБ, связанного с эволюцией процессов заживления инфильтративного, кавернозного, фиброзно-кавернозного и диссеминированного ТБ, сопровождающихся дистрофическими изменениями паренхиматозных органов. В том же году Чистович А.Н., представитель содружественной Ленинградской школы фтизиопатологов, в книге «Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза легких» раскрыл некоторые механизмы лекарственного патоморфоза ТБ легких.

Клинико-экспериментальными исследованиями было доказано избирательное влияние противотуберкулезных препаратов не только на репаративные реакции ТБ, но и на различные системы макроорганизма (Уткин В.В., 1962–1971; Яннус Л.Э., 1956 и др.). О.А. Уварова в докторской диссертации (1961), посвященной роли эндокринных органов в патогенезе ТБ, представила описание репаративных реакций и патоморфоза туберкулезного воспаления при гормонотерапии. Был выявлен патоморфоз ТБ при развитии лекарственной устойчивости МБТ (Балтабаев К.-А., 1956–1969; Земскова З.С., 1963; Яннус Л.Э., 1970).

В качестве примера лекарственного патоморфоза ТБ можно привести кандидатские исследования С.А. Бурцевой (1990), которая установила доброкачественное, преимущественно гранулематозное течение туберкулеза легких, сочетанного с кистозной гипоплазией, при антибактериальной терапии, тогда как в доантибактериальный период ТБ у больных с подобной врожденной патологией отличался острым прогрессирующим с альтерацией и формированием «бронхоэктатических» каверн и фиброзно-кавернозного ТБ, особенно у больных в подростковом возрасте.

В.И. Пузик было установлено, что процессы заживления ТБ сопровождаются формированием в организме тканевых реакций иммунитета. Это положение было подтверждено прямыми иммунологическими исследованиями М.М. Авербаха и В.И. Литвинова (1968–1973), А.Е. Дорошенко (1981) и др.

В.И. Пузик явилась основоположником иммуноморфологического направления в изучении патогенеза туберкулеза.

После окончания Великой Отечественной войны были продолжены исследования очагов-симбионтов

на новом методическом уровне. О.А. Уварова, аспирантка патоморфологической лаборатории, провела изучение первичных, заживших очагов у детей, которые явились находками на судебно-медицинском материале. Исследования были комплексными: морфологическими и микробиологическими в сочетании с биологическими пробами на морских свинках. Существующие в тот период питательные среды не позволили О.А. Уваровой и М.В. Триус (1948) выделить возбудителя туберкулеза.

Сопоставление гистологической картины в заживших очагах детей и в биологических пробах при введении животным исследуемого материала свидетельствовало о вегетировании (персистенции) в очагах живых «МБТ с измененными биологическими свойствами, возможно, вирусных форм». Еще раз была подтверждена биологическая активность заживших первичных очагов у практически здоровых инфицированных детей и дана характеристика морфологических реакций, развивающихся в ответ на персистенцию живых типичных вирулентных и измененных ослабленных популяций МБТ. Ответные тканевые реакции у детей и животных в биологических пробах были сходны с таковыми при вакцинном процессе, вызванном BCG, и интерпретированы как морфологические реакции иммунитета. Морфо-микробиологические и биологические исследования О.А. Уваровой явились основой одного из главных научных направлений в области патогенеза туберкулеза, разработанного В.И. Пузик и ее учениками на протяжении второй половины XX в., о чем будет рассказано ниже.

В 1950–70-х гг. в нашей стране были синтезированы элективные питательные среды и выделены *in vitro* дефектные по клеточной стенке различные микроорганизмы (L-формы). Начались всесторонние исследования L-трансформации бактерий Московской школой В.Д. Тимакова и Г.Я. Каган.

И директор ЦНИИ Туберкулеза академик Н.А. Шмелев вместе с президентом АМН СССР В.Д. Тимаковым создали в институте академическую группу по изучению «Явления L-индукции *in vivo*», в которую вошли клиницисты-фтизиатры Н.А. Шмелев, М.А. Карачунский, микробиолог И.Р. Дорожкова, патолог З.С. Земскова.

Многoletние поисковые исследования разрешили такие проблемы патогенеза ТБ, как волнообразное течение, биологический и лекарственный патоморфоз туберкулезной инфекции, патогенез гематогенного (милиарного) ТБ, вопросы ранней диагностики эндогенной реактивации латентных потенциально опасных очагов и др.

Были проведены клинические, микробиологические, патоморфологические исследования и биоло-

гические пассажи субстратов на животных. Изучены комплексно зажившие очаги (остаточные туберкулезные изменения — ОТИ) у практически здоровых лиц в отношении ТБ на аутопсийном материале, а также все классифицированные формы ТБ у больных в процессе их консервативного и хирургического лечения.

Впервые была установлена закономерная L-трансформация МБТ в организме инфицированных практически здоровых в отношении ТБ людей и у больных туберкулезом при антибактериальной терапии.

Доказано, что L-варианты МБТ являются основной формой персистенции в малых или остаточных туберкулезных изменениях (очагах, рубцах и т. д.) у практически здоровых инфицированных людей. Вегетирующие L-формы МБТ сохраняют биологические свойства исходного вида возбудителя, т. е. способность вызывать туберкулезное воспаление. В то же время вместе с дефектом и/или потерей клеточной стенки измененные МБТ приобретают новые биологические свойства, заключающиеся в способности вызывать многообразное неспецифическое воспаление (чаще продуктивное) и аллергические реакции.

В скрыто протекающих остаточных туберкулезных изменениях (ОТИ) возможно персистенция кислото- и нестойчивых МБТ, пигментных вариантов, близких к атипичным микобактериям, и других форм.

При персистенции измененных форм МБТ развивается естественный биологический патоморфоз ответного туберкулезного воспаления «по неспецифическому пути»; степень возникающих неспецифических реакций зависит от глубины изменчивости персистирующего возбудителя, вирулентные свойства которого часто снижаются, но сохраняется специфическая патогенность.

Появление у лиц-носителей ОТИ перифокального неспецифического воспаления (например, в легких — ограниченной пневмонии) документирует ослабление защитных сил организма, размножение популяций персистирующего возбудителя и готовность его к реверсии в исходные типичные вирулентные МБТ. Были разработаны морфо-микробиологические признаки потенциально опасных к эндогенной реактивации латентно протекающих очагов.

Большая заслуга в выделении и всестороннем изучении биологических свойств персистирующих в инфицированном организме измененных форм МБТ принадлежит крупному отечественному ученому-микробиологу И.Р. Дорожковой (1974), которая разработала элективную питательную среду для выделения возбудителей, дефектных по клеточной стенке.

Таким образом, были раскрыты неизвестные ранее закономерности патогенеза ТБ: получены прямые доказательства персистенции возбудителя,

скрытого (латентного) течения туберкулезной инфекции в зараженном практически здоровом в отношении туберкулеза организме, в котором развиваются ответные морфологические реакции иммунитета. Происходит биологическое «взаимодействие» (симбиоз) между макро- и микроорганизмами. В то же время персистирующая скрытая туберкулезная инфекция в зараженном организме при снижении, по тем или иным причинам, иммунитета имеет значение в развитии заболевания с его клиническими проявлениями.

Фундаментальные исследования о закономерности L-трансформации МБТ в процессе антибактериальной терапии были продолжены А.М. Нурушевой (1979). В.И. Гольшевская (1984) совместно с А.Г. Хоменко и М.П. Ельшанской доказали, что при лечении экспериментального деструктивного ТБ типичные вирулентные МБТ могут трансформироваться в ультрамелкие варианты L-форм с ослабленной вирулентностью, сохранять специфическую патогенность и приобретать новые биологические свойства.

Учеными была высказана гипотеза о значении L-форм МБТ в патогенезе саркоидоза (Хоменко А.Г. и др., 1982; Сафонова С.Г., 1998; и др.).

Под руководством М.А. Карачунского клинициста, микробиолога и патолога изучили частоту и динамику выделения L-форм МБТ в зависимости от особенностей клинического течения, эффективности лечения и морфологических проявлений различных форм ТБ. Ими была установлена закономерность индукции и персистенции L-форм МБТ у леченных больных при сохранении этими формами патогенных свойств, способности к реверсии в исходную бактериальную культуру МБТ и возможным развитием рецидива заболевания.

За цикл работ по клиническому значению L-трансформации, лекарственной устойчивости и количественных изменений микобактериальной популяции в процессе химиотерапии ТБ постановлением ЦК КПСС и Совета Министров СССР от 28.10.1982 г. сотрудникам Центрального НИИ туберкулеза А.Г. Хоменко, И.Р. Дорожкой, З.С. Земсковой и группе микробиологов 1-го ММИ им. И.М. Сеченова была присуждена Государственная премия СССР по науке.

В 1925 г. профессор Л.А. Тарасевич привез из Парижа в Москву культуру BCG, и началось всестороннее испытание вакцины, которое обосновало и постепенно разрешило массовую вакцинацию детей BCG.

Изучение морфологических реакций при вакцинации стало актуальным. Так возникло иммуноморфологическое направление исследований патогенеза «малого» туберкулеза, «малой болезни», вызванной вакцинным штаммом BCG, т. е. физиологического, доклинического, понимания инфекционной болезни.

В центре внимания остался макроорганизм человека, в котором формировались морфологические реакции иммунитета в ответ на введение ослабленного, измененного возбудителя туберкулеза вида *M. bovis* BCG. Были изучены начальные, минимальные реакции, последовательно развивающиеся в организме вакцинированных детей, которые являются фазами иммунных реакций и которые были названы В.И. Пузик (1944–1978) морфологическими реакциями иммунитета. Установлено, что процессы иммуногенеза охватывают все органы и ткани организма и, прежде всего, активную соединительную ткань. В ранние сроки вакцинации BCG иммуноморфологические реакции развиваются в лимфатических узлах, селезенке, легких и других биологических барьерах, имеют фазность и волнообразное течение.

Первая реакция вакцинного процесса была охарактеризована как параспецифическая (неспецифическая); вторая (более поздняя) стадия — специфическая (малые туберкулезные изменения). Первая реакция вакцинного процесса, параспецифическая, состоит из трех последовательно развивающихся фаз: гиперплазия лимфоидной ткани, гиперплазия ретикулярных и эндотелиальных элементов, и заключительная — гиперплазия лимфоидной ткани.

Имуноморфологические реакции при вакцинации BCG оказались созвучными со стадиями патогенеза первичного ТБ. Установленные закономерности при вакцинации BCG, во многом предвосхитившие наблюдения иммунологов 1950–70-х гг., были признаны во всем мире и использованы при разработке тактики вакцинации BCG. Изучение вакцинного процесса, развивающегося во всех гисто-функциональных системах организма, было продолжено В.Ф. Саловым (1975), И.А. Панасек (1968–1973), М.П. Ельшанской (1967–1975) и другими учениками В.И. Пузик.

Исследованиями отечественных ученых было установлено, что функциональную активность иммунологической системы определяют генотип макроорганизма, центральная нервная система, эндокринные органы (Пузик В.И., 1940; Рубинштейн Г.Р., Федорова И.Е., 1953; Горбаченко Л.А., 1956; Уварова О.А., 1961; Давыдовский И.В., 1966; Литвинов В.И., 1973; Ельшанская М.П., 1984 и др.).

Генотип макроорганизма не только влияет на ответ иммунной системы при размножении МБТ в организме человека, но и определяет, в частности, взаимодействие между макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, на продукцию лимфокинов, монокинов и других цитокинов, т. е. комплексный иммунный ответ, от которого зависит чувствительность или устойчивость к развитию ТБ (Чуканова В.П., 1986). У резистентных к ТБ животных имеет место врожденный иммунитет, и заболевание ТБ развивается по типу

вакцинного процесса у чувствительных животных, вакцинированных BCG, но отличается клеточным составом (преобладают лимфоциты и плазмоциты), продолжительностью течения (более короткие сроки) и распространенностью в организме (локализация воспаления) (Драбкина Р.О., 1958; Зубец А.М., 1960; Пузик В.И., 1966).

В 1970-е гг. было проведено поисковое исследование вакцинного процесса с позиции L-индукции вакцины BCG в организме вакцинированных детей и открыто «Явление L-трансформации вакцины BCG в организме вакцинированных детей», способность L-форм BCG длительно (до 7–13 лет) персистировать в организме и вызывать ответные морфологические реакции иммунитета, присущие BCG.

При различных неблагоприятных для организма условиях, например, снижении иммунитета, происходит торможение L-трансформации и стабилизации L-форм BCG, и в организме детей может развиваться хронический туберкулезный послевакцинный лимфаденит (открытие № 180, 1976 г., Н.А. Шмелев, И.Р. Дорожкова, З.С. Земскова).

При вакцинном процессе известны: возбудитель — ослабленные МБТ вида *M. bovis*, доза, место инокуляции вакцины и сроки наблюдения. Следовательно, установленные закономерности L-трансформации микобактерий BCG и эволюция ответных морфологических реакций иммунитета в вакцинированном организме могут служить своеобразным контролем физиологического понимания болезни ТБ (скрытого течения туберкулезной инфекции).

1960–70-е гг. явились новым этапом в истории развития учения о патогенезе ТБ — изучении молекулярно-биологических механизмов течения инфекции.

В патоморфологическую лабораторию были внедрены биохимические, гистохимические, иммунохимические и электронно-микроскопические методы исследования, о которых только мечтал В.Г. Штефко и которые стали базой гисто-функционального изучения эволюции ТБ.

Гистохимические особенности заживления и прогрессирования различных форм ТБ легких исследовала А.А. Лесная (1967).

В.В. Ерохин (1974) стал основателем исследования субклеточной морфологии патогенеза ТБ, деструктивных и восстановительных процессов; дал оценку с иммуноморфологических позиций клеточным элементам туберкулезной гранулемы. Ультраструктура органов иммуногенеза при формировании противотуберкулезного иммунитета была изучена В.Ф. Саловым (1975).

В 1980–90-х гг. возникла вторая волна эпидемии ТБ с клинико-морфологическими проявлениями патоморфоза инфекции, обусловленного многими со-

циальными и медико-биологическими причинами. Распад Советского Союза привел к массовой миграции населения и нарушению стройной системы противотуберкулезной службы по раннему выявлению заболевания. Наблюдался рост хронических сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, ВИЧ-инфекция и др.

Ранее появилась и нарастала устойчивость МБТ к препаратам I ряда (множественная лекарственная устойчивость, МЛУ, MDR). Возникла лекарственная устойчивость к резервным препаратам II ряда (широкая лекарственная устойчивость, ШЛУ, XDR), и у определенного контингента больных — ко всем применяемым препаратам I и II ряда (чрезвычайная лекарственная устойчивость, XXDR). Эпидемиологические, клинические, патогистологические проявления патоморфоза ТБ были обобщены и систематизированы И.П. Соловьевой, Ф.А. Батыровым, А.Б. Пономаревым и Д.Н. Федоровым в монографии «Патологическая анатомия туберкулеза и дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний» (2005).

В период эпидемии В.В. Ерохин и Л.Н. Лепеха вместе с коллегами и учениками посвятили свои исследования морфо-патогенезу прогрессирующего ТБ при МЛУ и ШЛУ.

Базируясь на богатом опыте исследования сурфактантной и макрофагальной систем легких, Л.Н. Лепеха (1995–2007) совместно с В.В. Ерохиным разработала основные ранние патогенетические механизмы прогрессирования ТБ, которые сопровождаются глубокими сдвигами в обменных и метаболических процессах и характеризуются изменением морфофункционального состояния клеточных и неклеточных элементов всех систем макроорганизма.

В легких происходят следующие изменения:

- 1) нарушается микроциркуляция и аэрогематический барьер, в которых усиливаются проницаемость и деструкция с развитием гипоксии тканей;
- 2) снижается поглотительная функция моноцитоидных макрофагов, которые вырабатывают медиаторы воспаления (особенно ИЛ-1), привлекая лимфоциты, моно- и полинуклеары;
- 3) с повышением проницаемости барьера воздух–кровь возникают нарушения сурфактанта легких на альвеолярной поверхности, изменяется обмен и повреждаются альвеолоциты 2-го типа, а также нарушаются механизмы удаления из альвеол отработанного сурфактанта.

Электронно-микроскопические исследования углубили и расширили наблюдения О.А. Уваровой и Л.Е. Гедымин (1980) о роли макрофагов, тучных клеток и антител к базальным мембранам эпителия бронхов в механизмах острого прогрессирования ТБ.

Г.О. Каминская, А.С. Свистунова, Н.Г. Балта и соавт. (1977–1982) в содружестве с патологами доказали роль калликреин-кининовой системы организма в патогенезе острого прогрессирования инфекции.

Казеозная пневмония до недавнего прошлого считалась абсолютно смертельным заболеванием. Благодаря комплексным клиническим, морфологическим и гисто-функциональным исследованиям сотрудников института разработаны алгоритмы ранних стадий патогенеза казеозной пневмонии, позволяющие своевременно диагностировать острое прогрессирование процесса. И в условиях ранней диагностики, оптимальной химио- и патогенетической терапии в сочетании с неотложным хирургическим лечением жизнь больного может быть сохранена (Богуш Л.К., 1979; Залесский Р.Р., 1984; Чуканов В.И., 1989; Наумов В.Н., 1990; Перельман М.И., 1996; Хоменко А.Г., 1996; Краснов С.А., 1997; Мишин В.Ю., 1997; Ерохин В.В. и др., 2000; Ерохин В.В., Земскова З.С., Гедымин Л.Е., Лепеха Л.Н. и др., 2000; Кибрик Б.С., Челнокова О.Г., 2001 и др.).

Заключение

Завершая краткий исторический экскурс о развитии отечественной теории патогенеза туберкулеза, остановимся на двух положениях современного учения.

1. Представим определение и краткую интерпретацию некоторых терминов, используемых во фтизиатрии, в частности в теории патогенеза туберкулеза, введенных отечественными учеными и утвердившихся в XX столетии.

- Персистенция (вегетирование) возбудителя — лат. *persistere, persisto* — пребывать, оставаться, упорствовать.

Персистирующие (пребывающие) в инфицированном организме МБТ под влиянием защитных и иммунологических систем могут подвергаться изменчивости и приобретать новые биологические свойства. Микроорганизмы сохраняются в жизнеспособном состоянии и в фазу незавершенного фагоцитоза могут размножаться в цитоплазме макрофагов и элиминировать в окружающие ткани, где развиваются ответные иммуноморфологические реакции.

Скрытая туберкулезная инфекция при неблагоприятных для макроорганизма условиях и снижении иммунитета может быть этиологическим фактором эндогенной реактивации процесса с развитием клинических форм туберкулеза.

- Латентный микробизм — начальная стадия инфицирования человека, когда МБТ располагаются экстрацеллюлярно в лимфатических узлах, гисто-

логическая картина (структура) которых остается нормальной.

- Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция — закономерность патогенеза туберкулеза, при которой в зараженном организме развиваются тканевые, гисто-функциональные и гуморальные реакции иммунитета в ответ на персистенцию возбудителя. Это иммунобиологическое, физиологическое (доклиническое) течение процесса, когда человек определенное время или всю жизнь может оставаться практически здоровым в отношении туберкулеза. Возникают симбионтные отношения между макро- и микроорганизмами. «Туберкулез начинается с колыбели человека и заканчивается его смертью», — в своем крылатом выражении Г.Р. Рубинштейн имел в виду скрытое (латентное) течение туберкулезной инфекции.
- Латентный туберкулез — это недиагностированные скрыто протекающие клинические (классифицированные) формы туберкулеза, для выявления которых нужны специальные комплексные методы диагностики.
- Параспецифические реакции (неспецифические), впервые описанные В.И. Пузик (1944–1958) и А.И. Струковым (1947), имеют различный механизм развития, гисто-функциональную характеристику и интерпретацию. Во-первых, это одна из начальных (ранних) фаз патогенеза первичного ТБ, а также иммунного процесса у лиц, вакцинированных ВСГ, характеризующаяся гиперплазией в иммунокомпетентных органах и тканях преимущественно лимфоидно-ретикулярной ткани на фоне отека и полинуклеарной инфильтрации. И.В. Давыдовский, Я.Л. Рапопорт и соавт. также называют раннюю начальную фазу патогенеза различных инфекционных болезней неспецифической, или параспецифической, так как она обусловлена определенным видом возбудителя, и в этот период могут появляться некоторые морфологические признаки, присущие данному возбудителю. Во-вторых, параспецифические реакции могут быть клинико-морфологическими проявлениями, «масками», при прогрессирующем первичном ТБ у взрослых, имеющими связь с измененной реактивностью (гиперергией) больного организма и характеризующимися такими мезенхимальными реакциями, как лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация во всех органах и тканях, васкулит с фибриноидным набуханием стенок кровеносных сосудов и др.

2. Патогенез туберкулеза является «системной проблемой» и в настоящее время трактуется с позиции триединства в природе и обществе, с позиции причинно-следственных связей.

Макроорганизм играет ведущую роль в развитии заболевания, и изучение этой инфекции базируется на исследовании органов и тканей организма как единого целого: состояния центральной нервной системы, эндокринных органов, генетического типа, возрастных и конституциональных особенностей, которые определяют функциональную активность иммунологической системы.

Микобактерии туберкулеза: видовая принадлежность, биологические свойства, вирулентность, количество микобактериальных популяций — играют важную роль в формировании ответных морфологических реакций иммунитета. Существуют закономерное персистирование и изменчивость возбудителя в

организме инфицированных практически здоровых лиц и больных туберкулезом.

Большое значение в патогенезе туберкулеза имеют внешние условия (окружающая среда), которые влияют на макро- и микроорганизмы и на их симбионтные отношения.

Патогенез туберкулеза рассматривается в двух основных направлениях: физиологическое понимание заболевания — это иммунобиологический цикл «малой болезни» туберкулезом — доклиническое, скрытое (латентное) течение туберкулезной инфекции с развитием тканевых и гисто-функциональных реакций иммунитета; и патогенез клинических, классифицированных форм туберкулеза.

Поступила в редакцию: 02.03.2016 г.

Сведения об авторе:

Земскова Зоя Сергеевна — доктор медицинских наук, сотрудник лаборатории патоморфологии ЦНИИ туберкулеза, terplyouk@gmail.com (контактное лицо)

акрихин
Люди заботятся о Людях

Левифлорипин®

Оригинальная комбинация –
универсальное решение

Левифлорипин®
противотуберкулезное
комбинированное средство
50 таблеток

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

на правах некоммерческой рекламы

УДК 614.2 : 613.846

Организация помощи в отказе от табакокурения в Санкт-Петербурге: проблемы и пути решения

О.Н. Титова¹, Т.Н. Засухина², В.Д. Куликов¹, В.А. Волчков¹, Е.В. Аргунова³

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

² Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Россия

³ Санкт-Петербургский информационно-аналитический центр, Россия

Organizations in smoking cessation In St. Petersburg: problems and solutions

O.N. Titova¹, T.N. Zasukhina², V.D. Kulikov¹, V.A. Volchkov¹, E.V. Argunova³

¹ Research Institution of Pulmonology at Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

² The Health Committee of St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg Information and Analytical Centre, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

В статье представлен анализ работы учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга по реализации мер, направленных на снижение табакокурения, и данные опросов (стандартизованное телефонное интервью) жителей города по их отношению к проблемам табакокурения (опрошено 1200 человек в возрасте от 18 лет и старше в 2011 г. и 600 в 2015 г.) по разработанным анкетам. Показатели представлены в сравнении данных 2011 г. — до принятия ФЗ № 15 2013 г. и данных 2015 г. — после вступления в силу всех основных его положений.

Ключевые слова: табакокурение; закон; распространенность; помощь в отказе от курения.

Summary

The article presents an analysis of the work of health care institutions of St. Petersburg on the implementation of measures aimed at reducing tobacco use, and survey data (standardized telephone interview) residents on their attitude to the problems of smoking (interviewed 1200 people aged 18 years and older in 2011, 600 in 2015) on the developed profiles. Indicators are presented in comparison with data of 2011 — before the adoption of the Federal Law N 15 2013 and 2015 data — after the entry into force of its main provisions.

Keywords: smoking; law; prevalence; help in quitting smoking

Введение

Борьба с табакокурением (ТК), одним из основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, ведущих к преждевременной смерти, инвалидности и потере трудоспособности [1–3], особенно актуальна для Российской Федерации. Распростра-

ненность табакокурения в России, как показал Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), одна из самых высоких в мире. Почти 40% (39,1%) взрослого населения Российской Федерации (43,9 млн человек) в 2009 г. потребляли табачные изделия. Курильщиками являлись 60,2% российских мужчин и 21,7% женщин [4].

По результатам эпидемиологического исследования 2009 г. [5] установлено, что распространенность табакокурения в Санкт-Петербурге составляла 42,4% взрослого населения города и превышала средний показатель по России. Такая статистика связана, прежде всего, с большим числом курящих женщин. Так, число курящих женщин в Санкт-Петербурге увеличилось с 27,7% в 2004 г. до 31,4% в 2010 г. [6].

Ситуация в городе стала резко меняться в период подготовки к принятию и после принятия Федерального закона от 23.02.2013 г. № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака». Безусловно, свою роль сыграло и то, что в соответствии с положениями закона с 01.06.2014 г. запрещено продавать табачные изделия в киосках, небольших магазинах, многих других привычных местах. Разрешена торговля ими лишь в крупных магазинах и торговых павильонах, имеющих торговый зал, а поштучная, выездная и развозная торговля табачными изделиями теперь запрещена, на прилавках пачки или их образцы или другие виды продукции, имитирующей сигареты, выставлять нельзя, запрещена торговля табачными изделиями через систему торговых автоматов.

Опрос населения города, проведенный в апреле 2015 г., показал уже впечатляющие перемены: только треть (31,7%) горожан являются активными потребителями табака. Около 70% взрослого населения города в настоящее время не курят, но опыт курения в прошлом есть у 36,4% из них.

Таким образом, подтверждается положение, ранее доказанное накопленным многолетним мировым опытом, что эффективным в борьбе с ТК является комплекс мер, включающих принятие законов, направленных на запрет курения в общественных местах, запрет рекламы табака, ценовые и налоговые ограничения в отношении табачных изделий, а также пропаганду здорового образа жизни и создание системы оказания медицинской помощи в отказе от курения.

Принятая Постановлением Правительства города «Программа развития здравоохранения Санкт-Петербурга до 2020 года» имеет целью «...увеличение продолжительности активной жизни населения за счет формирования здорового образа жизни и профилактики заболеваний...». В числе ожидаемых результатов ее реализации «...снижение потребления табака до 25%, недопущение его потребления детьми, подростками и беременными женщинами...». Профилактика заболеваний и здоровый образ жизни являются ведущими направлениями стратегии развития здравоохранения Санкт-Петербурга. В Стратегии изложены основные меры, направленные на их достижение, которые приобрели законодательный статус после принятия Федерального закона № 15-ФЗ «Об охране

здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака».

Цель исследования: проанализировать результаты работы учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга в 2011–2015 гг. по реализации мер, направленных на снижение распространенности табакокурения, определить проблемные зоны борьбы с ТК и предложить пути их решения.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ деятельности лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга по охране здоровья граждан от воздействия табачного дыма и данных опросов 2011 и 2015 гг. (стандартизованное телефонное интервью) жителей города по их отношению к проблемам ТК (опрошено 1200 человек в возрасте от 18 лет и старше в 2011 г. и 600 в 2015 г.) по разработанным анкетам. Аналитическая обработка данных (в том числе анализ значимости различий) произведена с использованием программного комплекса STATISTICA 10.

Результаты и их обсуждение

Во исполнение Федерального закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» Комитетом по здравоохранению было издано распоряжение от 10.06.2013 г. № 229-р «О реализации Федерального закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Проведено совещание с участием начальников отделов здравоохранения на тему «Об основных положениях Федерального закона от 23.02.2013 г. № 15-ФЗ». В лечебных организациях города размещена информация о бесплатной лечебно-консультативной помощи желающим бросить курить. Назначены ответственные за соблюдение запрета на курение на территории и в помещениях учреждений здравоохранения. Изготовлены и размещены знаки о запрете курения на территории и в помещениях учреждений здравоохранения.

Организация оказания медицинской помощи при отказе от ТК в Санкт-Петербурге представлена пятью этапами: 1-й этап — само- и взаимопомощь на основе использования различных информационных материалов, собственного опыта, советов и поддержки других людей; 2-й этап — информационная помощь и мотивационное консультирование при обращении в Консультативный телефонный центр помощи в отказе от потребления табака, организованный Министерством здравоохранения Российской Федерации (динамика обращений жителей города — 2012 г. — 940 чело-

век, 2013 г. — 1500 человек, 2014 г. — 3238 человек); 3-й этап — первая врачебная помощь, осуществляемая врачом любой специальности; 4-й этап — квалифицированная медицинская помощь, которую оказывают врачи, имеющие сертификаты по оказанию помощи в отказе от ТК; 5-й этап — специализированная помощь, обеспечивающая лечение табачной зависимости.

Оказание помощи населению при отказе от ТК в Санкт-Петербурге в 2015 г. обеспечивалось в 66 отделениях врача общей практики, 29 городских центрах здоровья, поликлинических отделениях (всего 103 отделения), в 90 (в 2012 г. — 59) отделениях медицинской профилактики, 17 наркологических кабинетах и в 13 кабинетах психотерапии. В 2015 г. функционировали на базе вышеприведенных учреждений: школы здоровья для пациентов — 156; кабинеты помощи в отказе от курения — 49. Всего за 2014 г. прошли консультации при отказе от табакокурения 13 838 человек. Пациентов обучали методам само- и взаимопомощи при отказе от табакокурения, методикам повышения мотивации к отказу от курения, умению преодолевать желание курить. В ряде федеральных учреждений здравоохранения активно велась работа по групповому консультированию жителей города, желающих отказаться от ТК [7, 8].

Большую информационную и методическую поддержку всем медицинским работникам города по проблемам ТК осуществляют специалисты медицинских вузов, Городского центра медицинской профилактики и Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака СПбНИИФ Минздрава России [8].

Обучение врачей оказанию помощи в отказе от курения осуществляется на тематических усовершенствованиях (ТУ):

- «Медицинская помощь в отказе от курения» — 144 ч в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;
- «Помощь в отказе от потребления табака» — 72 ч, СПбНИИФ Минздрава России;
- «Формирование здорового образа жизни, включая отказ от табака» СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Прошли обучение по программам ТУ или повышения квалификации дополнительного профессионального образования по профилактике НИЗ и (или) Организации и оказанию помощи в преодолении потребления табака: 327 врачей-терапевтов и врачей ВОП из 20 231 (общего числа медработников соответствующих профилей в городе).

Опросы жителей города об их отношении к проблемам ТК, проведенные в 2012–2013 гг. [9], показали, что большинство петербуржцев, в том числе курящих, встречали информацию о вреде курения на рекламных тумбах (57,5% опрошенных или 59,9% курящих

опрошенных), рекламных щитах (67,8 и 69% соответственно), на остановках транспорта (49,6% от числа респондентов или 54,7% от числа курящих респондентов), на растяжках над дорогой — около трети (36,6 и 39,5% соответственно). О проведении мероприятий, посвященных борьбе с табаком, были осведомлены 60,7% горожан или 74% курящих респондентов.

В 2012 г. большинство (71,5%) респондентов положительно относились к принятию закона об ограничении ТК (среди курящих людей положительных оценок было 51,2%). За ограничение курения в подъездах жилых домов высказались 71,8% опрошенных; за полный запрет курения на остановках общественного транспорта — 55,2%; за полный запрет курения на рабочих местах — 44,4%.

В 2015 г. абсолютное большинство петербуржцев (75,2%) положительно оценивают принятие закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», противников — только 9,8%. Женщины чаще мужчин одобрительно высказываются о принятии данного закона (80,6% против 68,3%); значительно больше его сторонников среди некурящих (84,1% против 54,6% среди курильщиков). В возрастной группе 65 лет и старше сторонников принятого закона больше (84,1% против 67,6–74,1% в других возрастных группах). Среди осознающих, что курение чревато серьезными заболеваниями, 81,1% поддерживают закон, среди тех, кто так не считает, — 38,1%. Несколько чаще принятие закона положительно оценивают те, у кого родители не курят, по сравнению с теми, у кого они курящие (79,8% против 71,3%).

Большинство опрошенных (85,5%) осведомлены, что курение табака способствует развитию заболеваний, только 7% не согласны с этим. Женщины, некурящие и лица с высшим образованием в этом уверены чаще (89,6, 89,9 и 88,9% против 80,4% среди мужчин, 75,4% среди активных курильщиков и 81,2% без высшего образования). Точка зрения о вреде табака несколько больше распространена среди лиц 65 лет и старше (92,5%), чем в возрастных группах 25–44 года (84,5%) и 45–64 года (81,9%); среди самых молодых (18–24 года) этот показатель составляет 88,2%. Среди тех, у кого родители не курят, больше убежденных в том, что курение табака приводит к развитию заболеваний, по сравнению с теми, у кого они курят (89,1% против 82,3%).

Около 13% респондентов полагают, что бывают менее вредные виды табака; женщины уверены в этом меньше, чем мужчины (10,3% против 16%). Доля уверенных, что те или иные виды сигарет могут быть менее вредными, среди представителей разных возрастов колеблется от 10,4 до 21,5%. Осознают, что курение способствует привыканию, абсолютное боль-

шинство (92,8%) тех, кто считает его вредным; активные курильщики убеждены в этом меньше (88,6% против 94,5% среди некурящих).

Наиболее распространенным последствием курения, по мнению 88,5% горожан, осознающих вред курения, является рак легких, на втором месте — бронхит, далее идут инфаркт, инсульт и язва желудка. Женщины чаще мужчин склонны связывать с курением инфаркт, рак легких, бронхит и язву желудка. Некурящие чаще активных курильщиков связывают с курением возникновение рака легких (90,7% против 82,9%).

Существенную роль в переломе отношения жителей города к табакокурению сыграло участие медицинских специалистов в подготовке информационных материалов для средств массовой информации и непосредственное их участие в массовых антитабачных мероприятиях.

Наиболее значимые антитабачные медицинские мероприятия в городе проходят ежегодно в преддверии 31 мая — Всемирного дня без табака. К этой дате были приурочены конференции в лечебно-профилактических учреждениях города. В различных районах Санкт-Петербурга проводятся антитабачные акции: «Проверь свое здоровье, курильщик», «Молодежь — за здоровый образ жизни», «Спортивная сумка вместо сигареты», «Проверь свои легкие», «От курения — к здоровью», игры, конкурсы, соревнования, Круглые столы.

Таким образом, в последние годы достигнуты определенные успехи в сфере охраны здоровья петербуржцев и формирования приоритета здорового образа и борьбы с ТК. Общие выводы телефонного опроса (апрель 2015 г.) подтверждают это:

- треть (31,7%) горожан являются активными потребителями табака;
- около 70% взрослого населения города в настоящее время не курят, но опыт курения в прошлом есть у 36,4% из них;
- сильная никотиновая зависимость (если период времени, прошедший от пробуждения от сна до первого использования табака, — полчаса и менее) — у каждого второго ежедневного курильщика (50,6%);
- попытку бросить курить в течение последних 12 мес предпринимали 42,6% активных курильщиков.

Однако данные этого же опроса показывают, что только треть активных курильщиков (34,1%), обратившихся за последние 12 мес к профессиональным медицинским работникам, получила совет врача бросить курить, и незначительна доля тех (от 1,1 до 7,9%), кто в течение последних 12 мес использовал для избавления от курения различные виды и способы помощи, в том числе медицинской.

Таким образом, можно отметить недостаточную реализацию в городе положений статьи 17 Федерального закона № 15-ФЗ «Оказание гражданам медицинской помощи, направленной на прекращение потребление табака, лечение никотиновой зависимости...», ощущается острая необходимость в нормативных медицинских документах, регламентирующих комплексную систему оказания медицинской помощи при отказе от ТК. По нашему мнению, для решения этих задач должны быть разработаны общероссийские порядок и стандарты лечения табачной зависимости и должны быть решены вопросы включения лечения табачной зависимости в систему обязательного медицинского страхования.

Есть трудности и с реализацией статьи 12 Федерального закона № 15-ФЗ в части запрета курения на территориях и в помещениях лечебных учреждений, связанные с тем, что на лечение довольно часто попадают пациенты, имеющие сильную табачную зависимость. Запрет курения такому больному без оказания лекарственной поддержки для купирования синдрома отмены может привести к утяжелению его состояния, развитию депрессивных состояний [10, 11]. Включение лечения никотиновой зависимости в систему ОМС позволило бы решить и эту проблему.

Выводы

1. Принятые Правительством Санкт-Петербурга меры по реализации запретительных и фискальных положений ФЗ № 15, а также создания в городе системы оказания помощи при отказе от табакокурения позволили в период 2010–2015 гг. существенно (более чем на 10%) снизить уровень табакокурения среди взрослого населения.
2. Благодаря информационной интервенции в средствах массовой информации и в массовых городских мероприятиях, осуществленных при участии медицинских работников, большинство жителей города (по данным опросов) положительно относятся к закону «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака».
3. Необходимо на федеральном уровне ускорить разработку и принятие порядка и стандарта лечения табачной зависимости и включения его в систему ОМС, отсутствие которых является главным тормозом на пути формирования системы лечения табачной зависимости на региональном уровне.

**Конфликт интересов отсутствует.
Участие авторов равно на всех этапах работы.**

Список литературы

1. Герасименко Н.Ф., Демин А.К. Формирование политики в отношении табака в России и роль гражданского общества. — М.: Издание Российской ассоциации общественного здоровья, 2001. — 74 с.
Gerasimenko N.F., Dyomin A.K. Policy formation concerning tobacco in Russia and a role of civil society. — Moscow: Edition of the Russian association of public health, 2001. — 74 s. (rus)
2. Прекращение потребления табака и лечение табачной зависимости. Рекомендации Российско-Американской программы по сотрудничеству институтов гражданского общества. — М., 2013. — 211 с.
Quit of tobacco consumption and treatment of the tobacco dependence. Recommendation of the Russian-American program for cooperation of institutes of civil society. — Moscow, 2013. — 211 s. (rus)
3. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии. — М., 2008. — 340 с.
Report of WHO on global tobacco epidemic. — Moscow, 2008. — 340 s. (rus)
4. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация. — М., 2009. — 171 с.
Global Adult Tobacco Survey (GATS) in Russian Federation. — Moscow, 2009. — 171 s.
5. Суховская О.А. Помощь при отказе от курения // Доктор.ру. — 2010. — № 6 (57). — С. 41–44.
Sukhovskaya O.A. Help to smoking cessation // Doktor.ru. — 2010. — N 6 (57). — S. 41–44. (rus)
6. Суховская О.А., Лаврова О.В., Шаповалова Е.А., Петрова М.А., Колпинская Н.Д., Куликов В.Д. Социальные аспекты табакокурения женщин // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — № 2. — С. 115–119.
Sukhovskaya O.A., Lavrova O.V., Shapovalov E.A., Petrova M.A., Kolpinskaya N.D., Kulikov V.D. Social aspects of tobacco smoking of women // J. of obstetrics and female diseases. — 2011. — N 2. — S. 115–119. (rus)
7. Титова О.Н., Суховская О.А., Пирумов П.А., Козырев А.Г., Колпинская Н.Д., Куликов В.Д. Анализ различных видов помощи при отказе от табакокурения // Вестник Санкт-Петербургского медицинского университета. — 2011. — Серия 11, Вып. 1. — С. 49–55.
Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Pirumov P.A., Kozyrev A.G., Kolpinskaya N.D., Kulikov V.D. Analysis of different types of the help to quit smoking // J. of the St. Petersburg Medical University. — 2011. — Series 11, N 1. — S. 49–55. (rus)
8. Яблонский П.К., Суховская О.А. Результаты первого года работы Всероссийской консультативной телефонной помощи в отказе от потребления табака // Профилактическая медицина. — 2013. — Т. 16 (2). — С. 155–156.
Yablonsky P.K., Sukhovskaya O.A. Results of the first year of work of the All-Russian advisory telephone help to smoking cessation // Preventive medicine. — 2013. — T. 16 (2). — S. 155–156. (rus)
9. Титова О.Н., Засухина Т.Н., Куликов В.Д., Волчков В.А. Деятельность учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга по реализации мер, направленных на снижение потребления табака и уменьшение его воздействия на человека // Здравоохранение Российской Федерации. — 2014. — № 6. — С. 34–40.
Titova O.N., Zasukhina T.N., Kulikov V.D., Volchkov V.A., Argunova E.V. Activities of the healthcare institutions of St. Petersburg for implementation of measures directed on decrease in consumption of tobacco and reduction of its impact on the person // Health care of the Russian Federation. — 2014. — N 6. — S. 34–40. (rus)
10. Куликов В.Д., Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г. Анализ эффективности отказа от курения больных с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия депрессивных симптомов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2013. — № 2. — С. 18–21.
Kulikov V.D., Titova O. N., Sukhovskaya O. A., Kozyrev A.G. The analysis of efficiency of smoking cessation in patients with a chronic obstructive diseases depending on the depressive symptoms existence // Medicobiological — social and psychological problems of safety in emergency situations. — 2013. — N 2. — S. 18–21. (rus)
11. De S. Subjective assessment of quality of sleep in chronic obstructive pulmonary disease patient and its relationship with associated depression // Lung India. — 2012. — Vol. 29 (4). — P. 332–335.

Поступила в редакцию 12.02.2016 г.

Сведения об авторах

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, директор НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Засухина Татьяна Николаевна — заместитель председателя Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Куликов Валерий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией медико-социальных проблем НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; e-mail: vdkulikov@mail.ru (контактное лицо)

Волчков Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела интенсивной терапии в пульмонологии НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Аргунова Елена Викторовна — кандидат политических наук, начальник отдела анализа общественного мнения и социальных проблем СПб ГУП «СПб ИАЦ»

Информация учебного отдела Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в 2016 году осуществляет прием на следующие образовательные программы (лицензия на образовательную деятельность № 0592 от 14.03.2013 г.)

Основные образовательные программы:

- **Послевузовское профессиональное образование (интернатура)** по специальностям: фтизиатрия, хирургия, анестезиология-реаниматология, рентгенология, травматология и ортопедия (1 год, начало обучения 15 августа 2016 г.) — на договорной основе.
- **Подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре** по специальностям: фтизиатрия, хирургия, пульмонология, рентгенология, торакальная хирургия, травматология и ортопедия (2 года) — на бюджетной и договорной основе.
- **Подготовка научно-педагогических кадров в аспирантуре** по направлению «Клиническая медицина» (направленности подготовки: лучевая диагностика, лучевая терапия; фтизиатрия; хирургия; пульмонология; травматология и ортопедия) (3 года) — на бюджетной и договорной основе.

Обучение по основным образовательным программам осуществляется в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами. Обучение на бюджетной основе проводится согласно контрольным цифрам приема на послевузовские формы обучения, утверждаемые Министерством образования и науки Российской Федерации, по результатам вступительных испытаний. Не прошедшим по конкурсу предоставляется возможность пройти обучение на договорной основе.

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России является участником Государственной программы «Глобальное образование». Государственную программу реализует Министерство образования и науки Российской Федерации. Это программа финансирования обучения граждан РФ, поступивших в ведущие зарубежные университеты, а также их трудоустройства согласно полученной квалификации.

В 2016 году прием заявок на программу «Глобальное образование» будет осуществляться по уровням подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре и научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлениям: науки о здоровье и профилактическая медицина, фундаментальная медицина, клиническая

медицина и фармация. Программа направлена на сохранение и приумножение научных, педагогических, медицинских и инженерных кадров, управленческих кадров в социальной сфере, а также на поддержку граждан Российской Федерации, самостоятельно поступивших в ведущие иностранные образовательные организации, и их последующее трудоустройство.

Среди рекомендуемых Программой образовательных организаций: 288 лучших университетов из 27 стран мира (QS World University Rankings). Победителям конкурса компенсируются расходы на обучение, проживание, медицинское страхование, питание.

Дополнительная информация размещена на официальном сайте Программы (<http://educationglobal.ru>). Куратор программы «Глобальное образование» в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России: заместитель директора по научной работе, доктор медицинских наук Эльмира Курбановна Зильбер.

Дополнительные образовательные программы:

- профессиональная переподготовка (свыше 250 часов);
- повышение квалификации (от 16 часов), включая сертификационные циклы (144–216 часов).

Обучающимся, успешно прошедшим итоговую аттестацию, выдаются следующие документы:

- сертификат специалиста для лиц, прошедших обучение на сертификационном цикле в объеме не менее 144 часов;
- удостоверение о повышении квалификации установленного образца — для лиц, прошедших обучение на циклах повышения квалификации и стажировку на рабочем месте в объеме 16 и более часов.

Руководителем учебного отдела является доктор медицинских наук, профессор *Соколович Евгений Георгиевич*. В отделе работают высококвалифицированные научно-педагогические работники, имеющие большой опыт педагогической, а также научной и клинической деятельности, многие из которых являются специалистами экспертного уровня в своей отрасли.

Образовательные программы по проблемам внелегочного туберкулеза реализуются под руководством экспертов данной области: руководителя отделения фтизиоостеологии и ортопедии доктора медицинских наук, профессора *Михаила Сергеевича Сердобинцева*; заведующего отделением костно-суставного туберкулеза взрослых доктора медицинских наук *Владими*

ра *Васильевича Олейника*; руководителя отделения фтизиовертебрологии доктора медицинских наук *Аркадия Анатольевича Вишневого*; руководителя отделения детской фтизиоостеологии и ортопедии доктора медицинских наук, профессора *Александра Юрьевича Мушкина*.

Образовательную программу по профилактике, ранней диагностике и лечению туберкулеза детей и подростков возглавляет руководитель отделения детской фтизиатрии, Главный фтизиопедиатр СЗФО РФ, доктор медицинских наук, профессор *Ирина Федоровна Довгалюк*.

Направление организации противотуберкулезной помощи населению курирует руководитель научно-методического отдела, главный внештатный фтизиатр Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга доктор медицинских наук, профессор *Гоар Сисаковна Баласанянц*.

Вопросами патологической анатомии и патогенеза туберкулеза занимается руководитель лаборатории патоморфологии доктор медицинских наук *Всеволод Александрович Цинзерлинг*.

Одним из приоритетных направлений дополнительного образования является торакальная хирургия, руководство которым осуществляет директор

Института Главный внештатный специалист по торакальной хирургии Минздрава России доктор медицинских наук, профессор *Петр Казимирович Яблонский*.

В реализации дополнительных образовательных программ широко используются активные и интерактивные методы обучения, клинические разборы больных, проведение мастер-классов, решение ситуационных задач, дистанционное обучение. Проводится стажировка на рабочем месте.

Имеется возможность формирования индивидуального плана обучения.

Реализация программ дополнительного образования осуществляется на договорной основе.

Оплата проезда слушателей к месту учебы и обратно, проживание слушателей, выплата суточных за время нахождения их на учебе, а также оплата обучения в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России осуществляется за счет средств учреждений и организаций по месту основной работы слушателя.

Порядок зачисления на основные и дополнительные образовательные программы размещен на официальном сайте ФГБУ «СПб НИИФ»: www.spbniif.ru в разделе «Подготовка кадров».

Контакты: тел. (812) 579-64-22, доб. 1003, эл. почта: uo@spbniif.ru

Информация Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака

Всероссийская телефонная линия помощи в отказе от потребления табака была организована Министерством здравоохранения и социального развития РФ в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии в соответствии с «Концепцией осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы», принятой Правительством РФ 23 сентября 2010 года.

Курильщик может позвонить по телефону **8-800-200-0-200** (звонок для жителей России бесплатный со стационарных и мобильных телефонов) и переключиться (в соответствии с голосовым

меню) на специалистов Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака (КТЦ).

Консультанты (врачи и психологи) помогут подготовиться ко дню отказа от курения, найти замену ритуалам курения, проконсультируют о лекарственных препаратах для отказа от курения, дадут совет пациентам с различными заболеваниями о том, как лучше подготовиться к отказу от курения с учетом имеющихся проблем со здоровьем.

Вы можете записаться на телефонную консультацию по электронной почте **ktc01@mail.ru** (обязательно укажите свой номер телефона).



ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое мышление.

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

Никотиновая зависимость – это добровольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ



**БЕСПЛАТНАЯ
ПОМОЩЬ**
в отказе от курения
8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

Правила для авторов

Общие положения

Журнал «Медицинский альянс» принимает статьи для публикации в разделы: «Передовые статьи», «Обзоры и лекции», «Рекомендации и пособия», «Оригинальные статьи», «Случаи из практики», «Опыт регионов», «Как это было» (исторические сведения, воспоминания), «Сообщения», «Юбилеи».

Все статьи, поступающие в журнал для публикации, подвергаются рецензированию. Рецензенты работают со статьями как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции, и также на условиях конфиденциальности. Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлекгией после получения рецензий и ответов автора. В отдельных случаях редколлекгия может направить статью на дополнительное рецензирование, в том числе статистическое и методологическое рецензирование. Рукописи, признанные не соответствующими тематике журнала или не соответствующими требованиям актуальности, отклоняются, о чем редакция оповещает авторов без детальных объяснений.

Редакция оставляет за собой право на сокращения и стилистическую правку текста без дополнительных согласований с авторами.

Плата за публикацию рукописей не взимается.

Статьи должны быть оформлены с учетом защиты прав больного на сохранение конфиденциальности («Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», 2004 г.). Больной имеет право на сохранение конфиденциальности, которое не должно нарушаться без его согласия. Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (письменные описания, фотографии, биографические данные), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие. Несущественные детали, помогающие установить личность больного, должны быть опущены, однако запрещается искажать или фальсифицировать данные для достижения анонимности.

Журнал принимает к публикации статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. В некоторых случаях журнал принимает дублирующие статьи, материалы которых во многом совпадают с уже опубликованными. В этих случаях авторы предоставляют

официальное письменное заявление о том, что статья публикуется повторно согласно решению автора или редактора и эта повторная публикация не нарушает международных и российских законов об авторских правах и этических норм, при этом статья содержит ссылку на первичную публикацию («Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», 2004 г.). Это требование не распространяется на статьи, представленные на научной конференции, но не опубликованные в полном объеме, а также на те, которые приняты к публикации в виде материалов научной конференции (обычно в форме тезисов).

Направление материалов в редакцию

Статьи направляются в адрес редакции по электронной почте (e-mail): medalliance@inbox.ru или посредством использования специального поля электронной версии журнала <http://journal.spbnii.ru>. Для отправки статей через интернет-версию журнала и проверки статуса отправленных статей автору необходимо зарегистрироваться и войти в систему под своей учетной записью, следуя инструкциям на сайте.

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа (отсканированная копия) с визой руководителя учреждения или руководителя, ответственного за научную деятельность учреждения, направляющего работу в редакцию журнала, скрепляться печатью учреждения. Направление подписывается всеми авторами статьи.

В официальном направлении приводится полное название статьи и данные всех авторов. В нем должно быть указано, что статья не содержит сведений, запрещенных к публикации в открытой печати, не была ранее опубликована (или представлены ссылка на публикацию и заявление о повторной публикации) и не находится на рассмотрении для публикации в других изданиях, и дано согласие на передачу авторских прав на публикацию. При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. Все существенные конфликты интересов или их отсутствие должны быть также отражены в направлении.

Правила оформления статей

Электронные версии статей должны быть представлены в формате Word (Microsoft Office 2007 или более поздняя версия) (шрифт Times New Roman).

Титульная страница должна содержать: название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, город и страну (если это не вытекает из названия учреждения). Если все авторы статьи работают в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно. Данные приводятся на русском и английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать по системе BSI (British Standard Institute (UK), для транслитерации удобно использовать сайт <http://www.translit.ru>.

На второй странице приводятся:

- 1) резюме на русском и английском языке (200–250 слов);
- 2) ключевые слова (от 3 до 10 слов) на русском и английском языке;
- 3) тематическая рубрика (код), код УДК.

На последней странице статьи должны содержаться сведения обо всех авторах с указанием фамилии, имени, отчества, научного звания и степени, должности и учреждения, электронного адреса. Указывается контактный автор для переписки с редакцией, приводятся его полный почтовый адрес, номер телефона, факс и e-mail.

В тексте статьи все сокращения (кроме общепринятых) расшифровываются при первом упоминании. Величины измерений должны указываться в соответствии с международной системой единиц СИ.

Объем оригинальных статей, как правило, не должен превышать 10–12 страниц, обзоров — 18 страниц, кратких сообщений — 6 страниц.

Рекомендуется придерживаться следующей рубрики: *введение* (кратко освещаются актуальность вопроса со ссылками на наиболее важные публикации, а также цель и задачи исследования); *материалы и методы* (приводятся количественные и качественные характеристики исследованных материалов и/или больших с указанием или ссылками на проведенные методы исследования, включая методы статистической обработки данных); *результаты* или *результаты и обсуждение*, *обсуждение результатов*; *выводы*.

Все страницы должны быть пронумерованы. Таблицы и рисунки даются в тексте. В тексте статьи обязательно делается ссылка на таблицу в круглых скобках с указанием ее порядкового номера, например (табл. 1).

Применяемые лекарственные препараты и методы их введения должны быть утверждены в установленном порядке и разрешены для клинического использования. Лекарственные препараты, указанные в статьях (за исключением статей, имеющих рекламный характер), должны иметь международные непатентованные названия, и их дозировки должны быть тщательно выверены автором.

Публикации клинических исследований должны сопровождаться указанием, что работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией и (или) одобрена этическим комитетом направляющего статью учреждения или иного медицинского учреждения (указать какого). Проведение клинических исследований должно быть разрешено Минздравом РФ.

Список литературы

Ссылки на литературные источники для всех типов статей оформляются одинаково. **Источники располагаются в порядке цитирования.** Все источники литературы нумеруются, а ссылки на них обозначаются в квадратных скобках в тексте статьи. Список литературы должен быть оформлен строго в соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка». За точность библиографических ссылок ответственность несет автор. **В списке литературы надо указывать фамилии и инициалы всех авторов статьи**, так как сокращение авторского коллектива до двух-трех фамилий влечет за собой потерю цитируемости у неназванных соавторов. В оригинальной статье рекомендуется использовать от 3 до 10 литературных источников (желательно — за последние 3–5 лет).

Список литературы должен быть представлен на русском языке и в транслитерации (references). Обязательная англоязычная версия ссылок (References) размещается в статье сразу за списком русскоязычных (исходных) ссылок и подготавливается автором статьи из русскоязычных ссылок, транслитерированных в системе BSI [British Standard Institute (UK) & ISI — Institute for Scientific Information (USA)].

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать их doi (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие doi статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения doi нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо doi, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 г., зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный doi. Нежелательно ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются.