



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС

Научно-практический
медицинский журнал

№ 3, 2013

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС № 3, 2013

Научно-практический медицинский журнал «МедАльянс»

основан в 2012 году

Редакционная коллегия:

Главный редактор – П.К. Яблонский

Заместитель главного редактора – М.В. Шульгина

Научный редактор – М.Г. Бирон

Ответственный секретарь – Н.Ю. Исаева

Исполнительный директор – В.В. Локтионова

Д.В. Вахрушева, А.А. Визель, Т.И. Виноградова, И.А. Васильева, И.Ф. Довгалюк, Э.К. Зильбер, А.О. Марьяндышев, А.Ю. Мушкин, В.В. Романов, Д.Ю. Рузанов, Е.Г. Соколов, В.А. Стаханов, М.С. Сердобинцев, В.И. Трофимов, И.Е. Тюрин, В.А. Цинзерлинг, А.А. Яковлев.

Редакционный совет:

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

Дизайнер – Н.В. Мелёшкина

Верстка – В. С. Алтухова

Менеджер по рекламе – А.Е. Пиневиц

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012

Учредитель/издатель: Ассоциация «Национальная Ассоциация Фтизиатров»

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

e-mail: medalliance@inbox.ru, congress2013@bk.ru, тел: +7 (812) 579-25-54, тел./факс: +7 (812) 740-74-62

Подписано в печать 12.11.2013, формат 210 x 279 мм, печать офсетная, бумага мелованная. Тираж 3000 экз.

Дорогие коллеги!



У Вас в руках третий номер журнала «Медицинский альянс». По уже складывающейся традиции журнал публикует работы, посвященные как фундаментальным научным исследованиям, так и чисто практическим аспектам организации фтизиатрической помощи. Этот номер выходит в преддверии II Конгресса Национальной Ассоциации фтизиатров России и редколлегия рассчитывает, что проблемы, затронутые на страницах этого номера, станут предметом обсуждения в рамках школ и научных симпозиумов конгресса. Именно поэтому, номер открывается статьей главного редактора журнала «Современная фтизиатрия должна быть модернизирована», в которой наряду с серьезным анализом этапов в истории отечественной и мировой фтизиатрии, обсуждаются возможные пути развития противотуберкулезной службы Российской Федерации.

Особую ценность в свете несчастья, произошедшего в Приморском крае, представляет собой обзор литературы, подготовленный группой авторов под руководством академика РАМН А.Л. Гинцбурга, посвященная вопросам вакцинопрофилактики туберкулеза. Вопросам эпидемиологии туберкулеза посвящена работа В.Б. Галкина и соавторов «Состояние противотуберкулезной помощи населению СЗФО в 2007-2012 годах».

В следующих номерах «Медицинского альянса» планируется продолжить эту тему серией аналогичных обзоров и по другим Федеральным округам РФ.

Весьма своевременной представляется статья, обобщающая результаты лечения 2002-2010 года больных с МЛУ туберкулезом в Орловской области в которой представлен опыт одного из наиболее успешных регионов России в реализации противотуберкулезных мероприятий и программ.

Статьей «Проблемы оказания медико-социального сопровождения больным туберкулезом и пути их решения» сотрудники Новосибирского НИИ туберкулеза начали важную дискуссию. В этом свете интересным представляется комментарий представителя благотворительной организации «Партнеры во имя здоровья» Д.В. Таран об опыте реализации программы медико-социальной помощи больным туберкулезом с позиции некоммерческой гуманитарной организации.

Несколько публикаций ведущих специалистов посвящены проблеме саркоидоза – одного из самых загадочных заболеваний современности.

В разделе «Проекты методических рекомендаций» приводится описание методики расчета потребности региона в реагентах и расходных материалах для проведения этиологических исследований для диагностики туберкулеза. Возможно, что рекомендации, подготовленные Санкт-Петербургским НИИ фтизиопульмонологии, станут ответом на многочисленные запросы из регионов, и будут полезны при формировании заявок для обеспечения лабораторной службы фтизиатрических учреждений региона.

Новая рубрика нашего журнала «Как это было», представляет историю отечественной фтизиатрии в лицах и открывается воспоминаниями одного из старейших советских, а сегодня эстонских, фтизиатров Хейнарта Силласту «Сотрудничество с Россией в моей жизни».

Наш журнал ставит перед собой серьезную задачу стать информационным порталом Национальной ассоциации фтизиатров. Кроме того, мы надеемся, что тематика опубликованных работ, их обсуждение сделает «Медицинский альянс» открытой дискуссионной площадкой профессиональное сообщество.

С уважением,

Главный редактор журнала «Медицинский альянс»,

Президент Национальной ассоциации фтизиатров,

Главный внештатный специалист – торакальный хирург Минздрава России,

Директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России,

Д.м.н., профессор

П.К. Яблонский

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Передовая статья. П.К. Яблонский</i> Российская фтизиатрия сегодня - выбор пути развития	5
<i>Обзор. А.П. Ткачук, А.С. Карягина, Д.Ю. Логунов, А.Л. Гинцбург</i> Перспективы создания новых вакцин для профилактики туберкулеза	25
<i>Оригинальная статья. В.Б.Галкин, Г.С.Баласанянц, Н.Ю.Исаева, О.И.Майорова</i> Состояние противотуберкулезной помощи населению СЗФО в 2007-2012 годах.	39
<i>Оригинальная статья Б.Я. Казенный, А.Б. Казенный, Е.В. Кирьянова, Ю.Ю. Киселева</i> Влияние эффективного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на формирование резервуара туберкулезной инфекции в Орловской области	53
<i>Дискуссия. В.А.Краснов, Д.В. Степанов, О.В. Ревякина, Р.А. Митрофанов</i> Проблемы оказания медико-социального сопровождения больным туберкулезом и пути их решения.	63
<i>Комментарии. Д.В. Таран</i> Опыт реализации программы медико-социальной помощи больным туберкулезом с точки зрения некоммерческой гуманитарной организации	69
<i>Обзор. А.А. Визель, И.Ю. Визель</i> Саркоидоз: на пути к пониманию болезни.....	73
<i>Комментарии. Н.А. Распопина</i> Диагностика, лечение и наблюдение за пациентами, страдающими саркоидозом, - практический опыт	79
<i>Оригинальная статья. Н.Е.Араблинская, И.А.Наперова, Е.А.Купавцева, М.П.Грачева, Э.В.Бирон, С.Е.Борисов, О.А.Кост, С.М.Данилов</i> Особенности связывания моноклональных антител с ангиотензин - превращающим ферментом плазмы крови у больных саркоидозом органов дыхания	81
<i>Проекты методических рекомендаций. В.Б. Галкин, М.В. Шульгина</i> Расчет потребности в противотуберкулезных препаратах и реагентах для проведения микробиологических и молекулярно-генетических исследований для региона	89
<i>Статья. Хейнарт Силласту</i> Сотрудничество с Россией в моей жизни	95
<i>Юбилей</i>	107

Передовая статья
УДК616-03:08

Российская фтизиатрия сегодня - выбор пути развития

П.К. Яблонский

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»

История туберкулеза в России во многом имела те же тенденции развития, что и в других Европейских странах: высокий уровень заболеваемости и смертности в первой половине XX века, насыщенной социальными и экономическими потрясениями, и снижением заболеваемости и смертности во второй половине столетия. Оценить масштабы эпидемии туберкулеза в Советском Союзе и в России до 1965 года, не представляется возможным в связи с недоступностью сведений, являвшихся индикаторами социального благополучия страны в целом и системы здравоохранения, в частности. Существуют разрозненные данные по отдельным регионам или городам СССР. Так, по данным патологоанатомических вскрытий в относительно благополучном 1938 году смертность от туберкулеза в Томске достигала 4,4, а в Новосибирске – 3,89 на 1000 населения [1]. Вместе с тем, уже начиная с 1918 года, борьба с туберкулезом стала государственной задачей и начала финансироваться из государственного бюджета.

Появление противотуберкулезных препаратов, наряду с восстановлением экономики и улучшени-

ем условий жизни населения в Европе и Советском Союзе, привели к снижению смертности от туберкулеза (рисунок 1). Однако показатели смертности в России, опубликованные в 1955 году, оказались значительно выше, чем в Европе и США.

В Советском Союзе в основе противотуберкулезной программы лежало раннее выявление, изоляция больных, их лечение и реабилитация – принципы, не потерявшие своего значения до настоящего времени! Особое значение придавалось профилактической направленности противотуберкулезных мероприятий: всеобщей вакцинации и ревакцинации детского населения, диспансеризации населения, в основу которой были положены массовые флюорографические обследования. Решающую роль в снижении заболеваемости и смертности от туберкулеза в СССР сыграло Постановление Совета Министров №972 от 01.09.1961 «О мероприятиях по дальнейшему снижению заболеваемости туберкулезом населения СССР», определявшее как значительное усиление противотуберкулезной службы, так и усиление социальной поддержки больным.

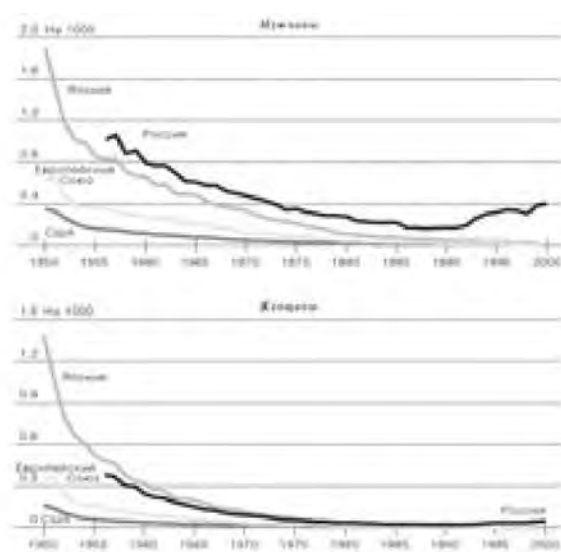


Рисунок 1. Стандартизованный коэффициент смертности от туберкулеза в России и странах Западной Европы, 1950-2000 (До 1991 года в России – в составе Советского Союза) [2].

Основными мероприятиями Программы стали:

- увеличение коечной сети для больных туберкулезом в 2,5 раза;
- рост количества врачей-фтизиатров с 9 до 24 тысяч;
- открытие санитарных яслей и садов, летних школ, школ-интернатов для детей, санаториев;
- создание разветвленной сети флюорографических кабинетов для обеспечения массовых обследований населения;
- бесплатная выдача химиопрепаратов как для стационарного, так и для амбулаторного лечения;
- увеличение продолжительности оплачиваемого больничного листа в течение 1 года;
- жилищные льготы для бактериовыделителей.

Целью программы 1961 года было снижение заболеваемости туберкулезом до 40 на 100000 населения за 15-20 лет. Установленный Программой уровень заболеваемости – 40 на 100000 населения, был достигнут к середине 80-х, а к 1991 году достиг 34 на 100 000 населения (рисунок 2). Однако сравнение показателей регистрируемой заболеваемости ТБ в нашей стране с показателями других Европейских стран в период до 1991 года обнаруживает, что показатели заболеваемости в России и в Советском Союзе были выше, чем в ведущих странах Европы. Снижение регистрируемой заболеваемости в России также было не самым быстрым среди Европейских стран: на 23,4% в 1989 – 1991 гг. по сравнению с 1984 -1986 гг, в Советском Союзе – на 13% (таблица 1) [3].

Таблица 1. Средние показатели регистрируемой заболеваемости в странах Европейского региона ВОЗ и США [Tuberculosis notification rates update/ December 1993, WHO/TB/94.175, WHO, Geneva, 1994, 28 стр.]

Название страны	Средний показатель (на 100000 населения)		Снижение среднего показателя, %
	1984-1986	1989-1991	
Хорватия	75,7	53,3	-29,6
Чехия	30,1	19,1	-36,6
Финляндия	35,1	16,8	-52
Франция	20,6	15,6	-17
Германия (Западная и Восточная)	25,0	18,4	-26,3
Россия	51,1	39,1	-23,4
Советский Союз*	45,6	39,4	-13,0
США	9,4	10,1	7,1

* 1983-1987 и 1990 гг. [4]

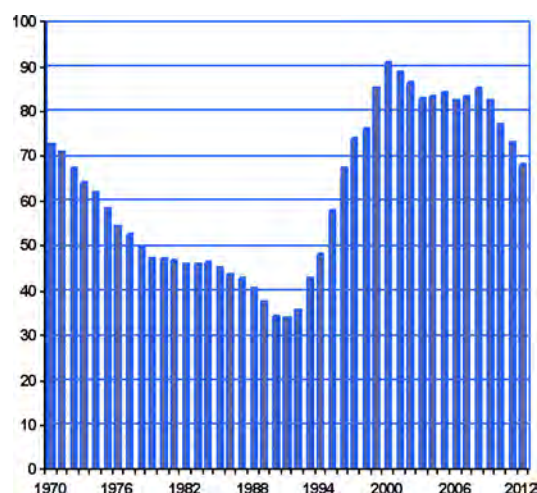
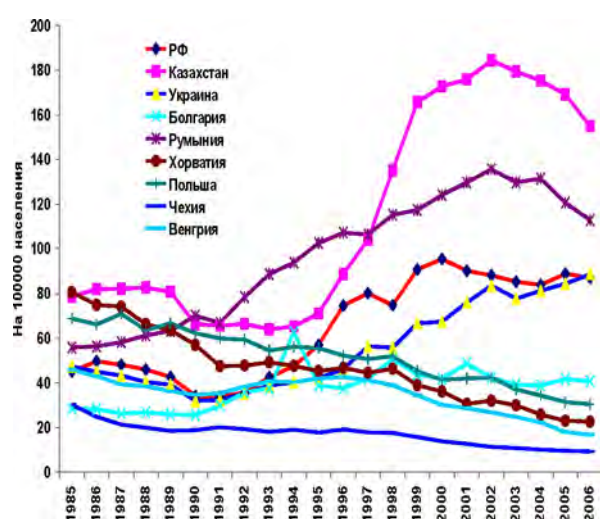


Рисунок 2. Заболеваемость в Российской Федерации в сравнении с заболеваемостью в других постсоветских республиках и странах Европы в 1985 – 2006 годах [5] и в 1970-2012 годах (1970-1991 – в составе Советского Союза) [6].

Снижался и показатель смертности от туберкулеза. В Советском Союзе к 1970 году он уменьшился до 18,6, в 1988 – до 7,7. Однако и в этот период смертность превышала таковую в Европе и США, а смертность среди мужчин была аналогична показателю в Японии (рисунок 1) [7].

Социально-экономические потрясения конца 20 века негативно отразились на эпидемической ситуации в странах бывшего Советского Союза. Противотуберкулезная служба, адаптировавшаяся к стабильному снижению числа больных, не справилась с нарастанием заболеваемости в условиях социальной нестабильности, недостаточного финансирования и ослабления централизованного регулирования здравоохранения. В период с 1989 по 1999 год показатель смертности в России возрос и у мужчин, и у женщин в 2,3 раза. К 2000 году заболеваемость возросла до 90,7 на 100000, смертность – до 20,4 на 100 000. Смертность продолжала расти до 22,6 вплоть до 2004 года.

Необходимость безотлагательных мер по противодействию развивающейся эпидемии туберкулеза реализовалась принятием ряда нормативных документов, в том числе: Федерального закона от 18.06.2001 № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации», Постановления Правительства Российской Федерации от 25.12.2001 № 892, Федеральных целевых программ «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998-2004 годы» и «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002-2006 годы)» и др. Только в 2001 – 2008 годах проявилась тенденция к стабилизации заболеваемости на высоком уровне – 83-85 случаев на 100 000 населения, а с 2009 года началось устойчивое снижение заболеваемости (рисунок 3).

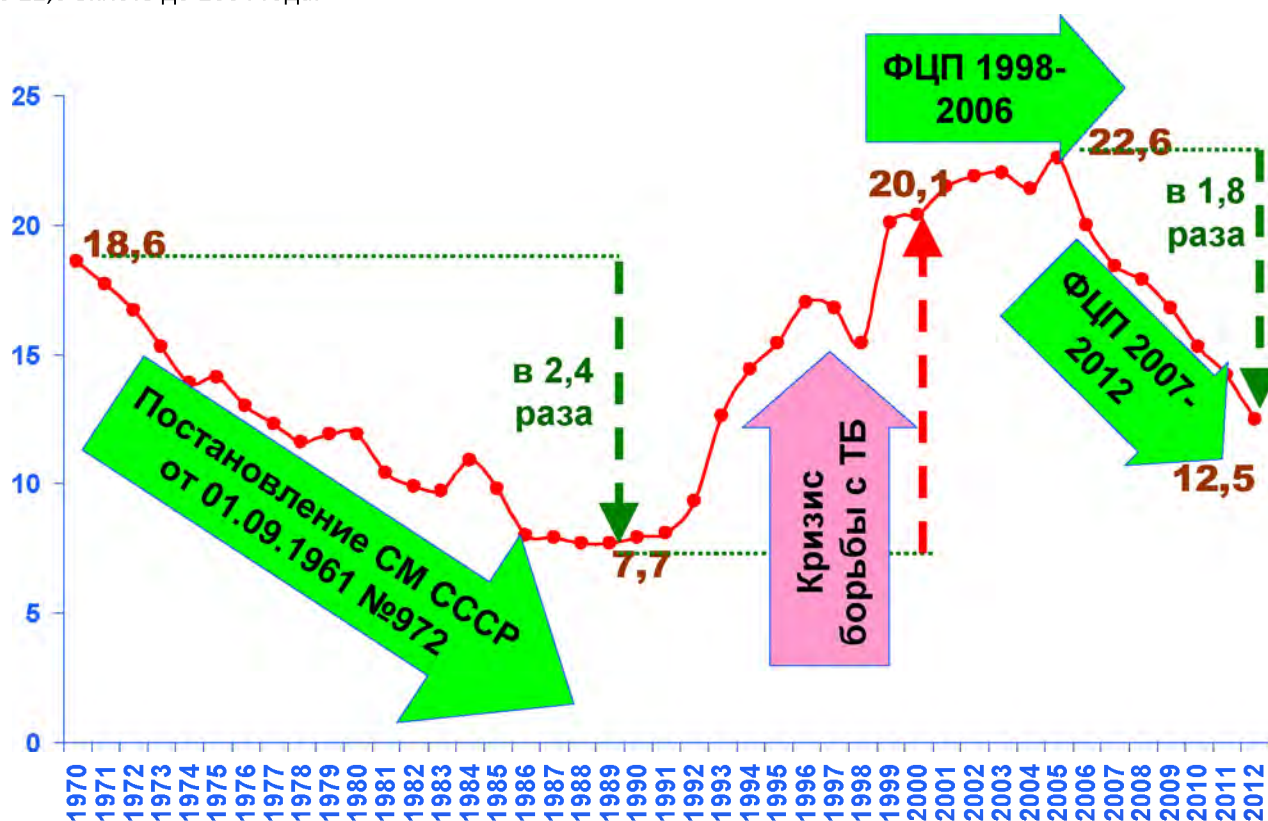


Рисунок 3. Влияние государственных мер по борьбе с туберкулезом на заболеваемость

Накопленный опыт реализации Федеральных целевых программ и национального проекта «Здоровье» и преобразований в деятельности противотуберкулезных учреждений, включая реализацию приказов Минздрава от 21.03.2003 № 109, от 13.02.04 № 50, направленных на совершенствование противотуберкулезных мероприятий и их мониторинга, в последующие годы способствовал со-

хранению положительной динамики эпидемических показателей. Так, снижение заболеваемости туберкулезом - в среднем по России и в большинстве округов с 2007 по 2012 годы составило 18,1%, (рисунок 4а). Наиболее выраженная динамика показателя за 5 лет отмечалась в Северо-Кавказском ФО (-30,5%) и Центральном ФО (-23,8%). В Дальневосточном ФО рост заболеваемости регистрировал-

ся до 2009 года (148,3 на 100000), затем началось заметное снижение показателя на 17,6% к 2012 году (129,1 на 100000).

При этом, несмотря на наблюдающееся в большинстве регионов страны снижение уровня заболе-

ваемости – в 27 территориях на 25% и более (рисунок 4б) - в ряде территорий наблюдается рост показателя (Санкт-Петербург – на 22,2%, Камчатский край – на 20,5%, Республика Ингушетия – на 39,5%, а в Чукотском автономном округе – на 124,8%).

А.



Б.

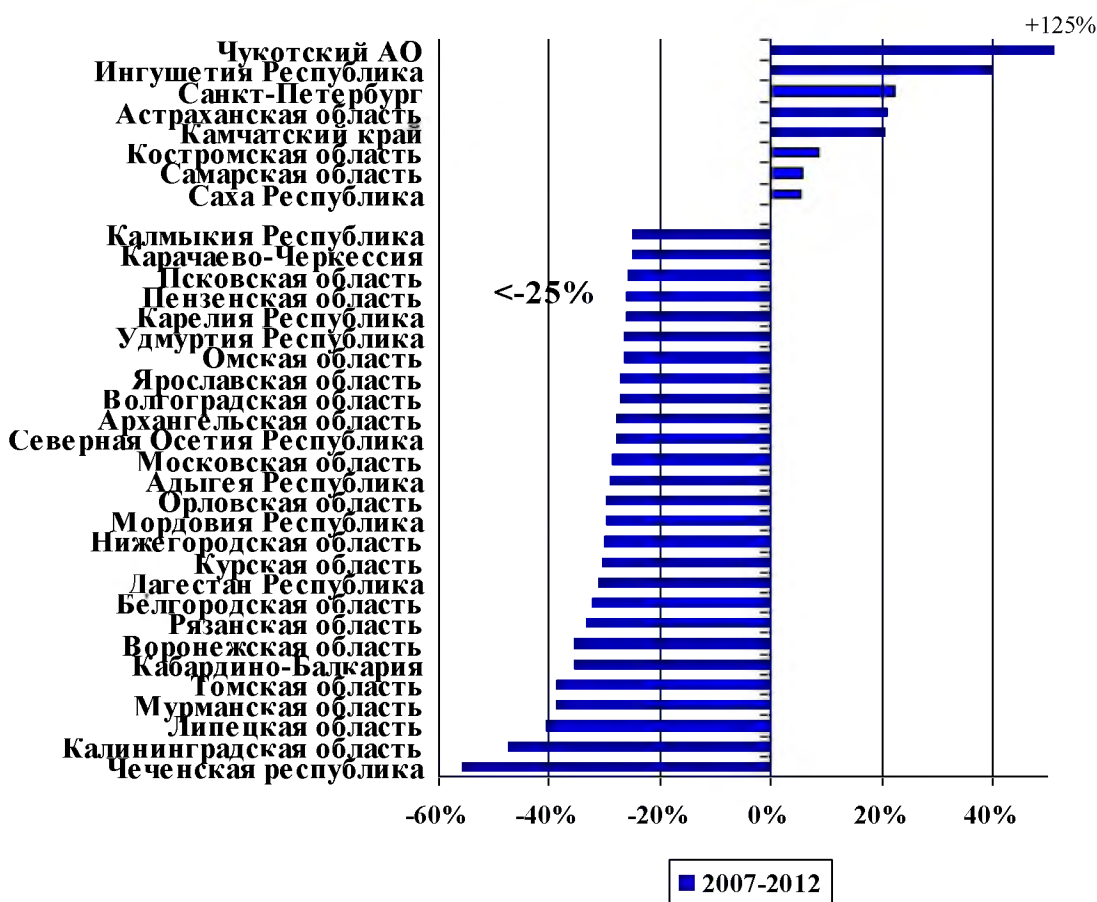
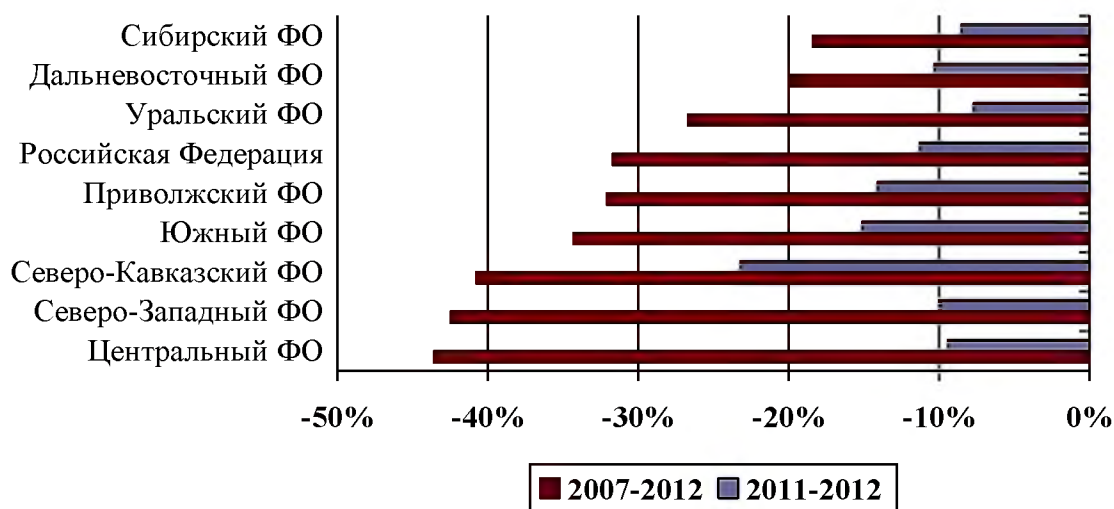


Рисунок 4. Снижение заболеваемости туберкулезом (форма №8): А) федеральные округа РФ 2007-2012 и 2011-2012, Б) – субъекты РФ, 2007-2012.

А.



Б.

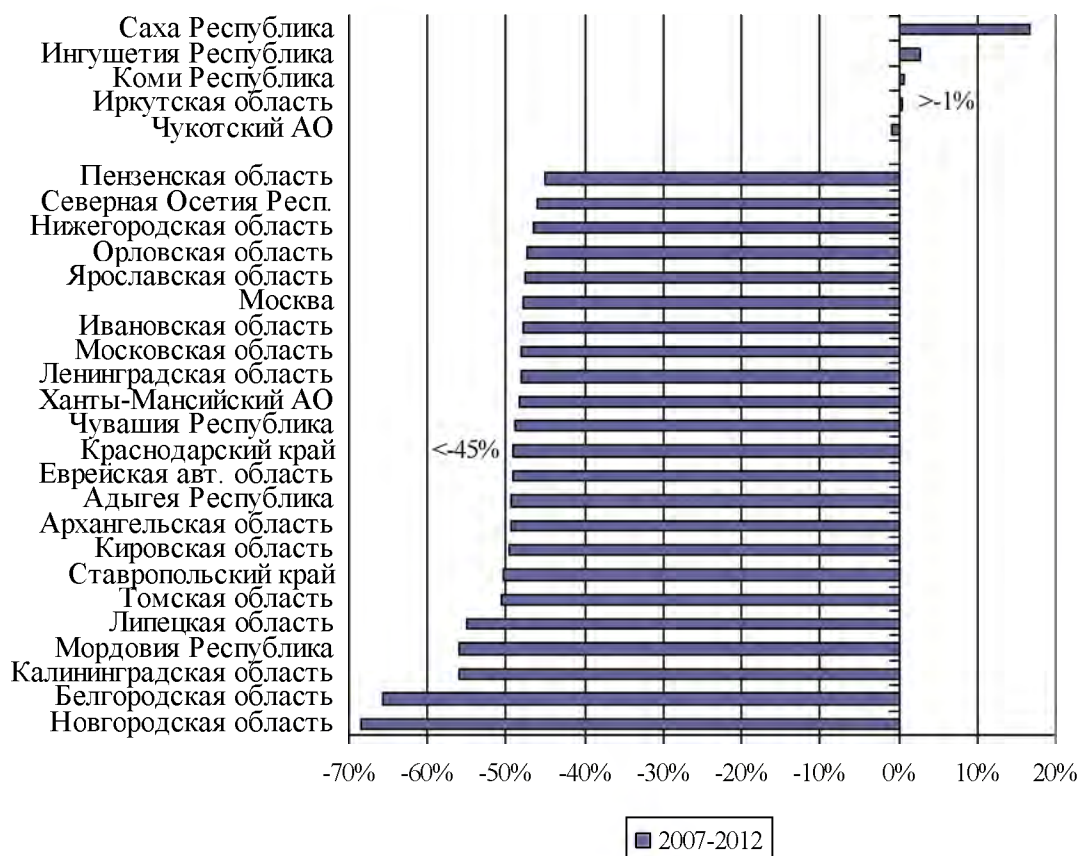


Рисунок 5. Снижение смертности от туберкулеза: А) федеральные округа РФ 2007-2012 и 2011-2012, Б) – субъекты РФ, 2007-2012

Снижение смертности от туберкулеза в РФ наблюдается, начиная с 2005 года - показатель снизился с 22,6 на 100000 до 12,6 в 2012 году. Положительная динамика с разными темпами в 2007 – 2012 отмечается во всех федеральных округах, однако в ряде ре-

гионов в 2012 году сохранялся рост смертности (рисунок 5а).

Смертность от туберкулеза и сегодня остается серьезной проблемой: 85% всех случаев смерти от ТБ приходится на трудоспособный возраст (доля умер-

ших в трудоспособном возрасте от новообразований и болезней системы кровообращения составляют 26,1% и 15,8%, соответственно).

Главную роль в достижении стабильности эпидемической ситуации сыграло значительное увеличение финансирования противотуберкулезных мероприятий. Так, в 2009 году финансирование из федерального бюджета лекарственного обеспечения больных туберкулезом, в том числе с МЛУ МБТ, было осуществлено в полном объеме и составило 3 млрд. рублей. В среднем, на одного больного туберкулезом затрачивалось в год 79 722 рублей. Программа по совершенствованию противотуберкулезной помощи населению была включена в национальный проект «Здоровье», на мероприятия которой в 2010 году было затрачено дополнительно 2,4 миллиардов рублей. В последующие 2011 и 2012 годы ежегодно направляемые на противотуберкулезные программы финансовые средства составляли почти 7 млрд. рублей. К 2015 году планируется увеличение этой суммы до 10,4 миллиардов рублей.

Одним из результатов этой многогранной работы явилась динамика смертности от туберкулеза: в 47 регионах за 5 лет смертность снизилась более чем на 30% (в Новгородской области – на 68,5%, в Белгородской области – на 65,7%, в Калининградской области – на 56,1%, в республике Мордовия – на 56,0%, в Липецкой области – на 54,9%, в Томской области – на 50,7% и в Ставропольском крае – на 50,4%), в 30 территориях снижение составило от 10% до 30%, в 3 территориях (Чукотский авт. округ, Иркутская область и республика Коми) существенной динамики не произошло ($\pm 1\%$), в республике Ингушетия показатель вырос на 2,6%, а в республике Саха – на 16,7% (рисунки 5а и 5б). Очевидно, что достижение этих показателей стало возможным при стабильном финансировании здравоохранения и реализации ряда социальных программ, в результате чего вырос уровень социальной защищенности и лекарственного обеспечения населения, улучшилась материально-техническая база медицинских учреждений, был полностью ликвидирован дефицит противотуберкулезных препаратов, включая резервные.

При этом все эти позитивные явления никак не сказались на самой противотуберкулезной службе, не изменили характера ее работы, не сделали ее эффективнее. Скорее наоборот. «За броней» весьма специфической статистики, формируемой самой службой, за кадром оставались сущностные причины многочисленных неудач, мониторинг громадного числа несопоставимых показателей затмевал истинные причины недостаточно эффективной работы, а практиче-

ская бесконтрольность способствовала укоренению безответственности и самоуспокоенности у ряда руководителей.

Наиболее наглядно сложившуюся ситуацию можно проиллюстрировать на примере профилактической флюорографии.

В самом деле, несмотря на то, что флюорография по-прежнему декларировалась в качестве основного метода выявления туберкулеза, было отмечено повсеместное снижение ее эффективности. Так, в 90-е годы охват населения профилактически осмотрами не превышал половины от подлежащего обследованию населения флюорографическому обследованию. С другой стороны, при организации массовых флюорографических исследований с этого времени стала укрепляться тенденция привлечения «организованных» групп населения, работающих на крупных предприятиях, студентов и преподавателей, или лиц, регулярно обращающихся за медицинской помощью. Маргинальные группы населения, наиболее подверженные заболеванию туберкулезом, оставались не охваченными профилактическими осмотрами и несмотря на то, что в последующие годы доля осматриваемого профилактически населения достигала 63,8%, в том числе методом флюорографии – 47,3%, достичь показателя 1985 – 1987 годов (75%) не удалось. [6].

С другой стороны, многие организаторы здравоохранения, фтизиатры и экономисты неоднократно отмечали дороговизну подобного скрининга. [8 - 12] Еще в рекомендациях 1999 года [8] говорилось о стоимости выявления одного больного туберкулезом методом флюорографии в разных группах риска: при стоимости одного исследования, равного в те годы 15 рублям, стоимость выявления одного больного варьировала от 5 235 рублей в группах высокого риска до 66 135 рублей в группах низкого риска. По данным Р.И. Ягудиной, (2012г.) стоимость одного флюорографического обследования в 2011-2012 годах составляла от 500 до 700 рублей в различных медицинских учреждениях. Если даже принять стоимость одного исследования, равной 250 рублям, то при выявляемости равной 0,26 на 1000 обследованных (в Ингушетии) стоимость выявления одного случая составляет 1 923 077 – 3 846 000 рублей, а при выявляемости 2,3 (в Приморском крае) – 217 391 – 304 348 рублей.

А.О. Марьяндышев представил данные об эффективности массового обследования на туберкулез в Архангельской области в докладе на научной сессии Санкт-Петербургского института фтизиопульмонологии в 2013 году (см. таблицу 2).

Таблица 2. Выявление туберкулеза в различных группах обследуемых больных в Архангельской области в 2012 гг (всеми методами).

Степень риска	Описание обследуемой группы	Количество обследо- ванных		Всего выявлено больных туберкуле- зом	
		лиц	%	лиц	частота выявления, на 100 000 населения
Группы высокого риска	лица БОМЖ	107	0,01	2	1869,0
	подследственные и за- ключенные	13 000	1,65	70	538,5
	лица, находящиеся в контакте с больными ту- беркулезом	3 879	0,49	18	464,0
	мигранты	2 416	0,31	4	165,6
Группы среднего рис- ка	неорганизованное на- селение	385 602	48,80	178	46,2
	ХНЗЛ	14 818	1,88	5	33,7
	рентген- положительные больные	6 250	0,79	2	32,0
Группы низкого риска	организованное насе- ление, проходящее регу- лярную диспансериза- цию	269 833	34,15	32	11,9
	сотрудники детских и подростковых учрежде- ний	45 207	5,72	5	11,1
	сахарный диабет	20 177	2,55	2	9,9
	больные, длительно получающие кортико- стероидную терапию	1 746	0,22	0	0
	хронические заболева- ния ЖКТ	17 133	2,17	0	0
	хронические заболева- ния мочеполовой систе- мы	5 396	0,68	0	0
	медицинские работни- ки родильных домов	1 366	0,17	0	0
	лица, проживающие в стационарных учрежде- ниях социального обслу- живания	3 160	0,40	0	0

Как следует из приведенных в таблице данных, при профилактическом обследовании в соответствии с действующими нормативными документами доля лиц из групп наибольшего и среднего риска по заболеванию туберкулезом среди всех обследуемых составляла 54%. Так называемое «организованное население», составляло 34% от числа лиц, регулярно проходящих диспансеризацию. Однако частота туберкулеза в этой группе составляла только 11,1 на 100 000 населения. Вместе с тем, частота заболевания среди лиц БОМЖ приближалась к 2000 на 100 000 населения. В большинстве медицинских групп риска выявить больных туберкулезом не удалось. Таким образом, значительная часть усилий и

средств при скрининге для выявления туберкулеза направлялась в группы населения с низким уровнем риска заболевания. Анализ ситуации в других регионах России не проводился, но, поскольку приведенная выше структура обследуемых определяется федеральными нормативными документами и рекомендациями федеральных профильных НИИ, можно предположить, что подобное происходит и в других регионах России.

Все это свидетельствует о необходимости переосмысления места массового скрининга в раннем выявлении туберкулеза. К выводу о неэффективности массового скрининга для выявления активного туберкулеза пришли и международные исследователи, проводившие

мета-анализ подобных работ в различных регионах мира, и представившие результаты на Всемирной конференции Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких в 2012 году. На основании их данных был разработан проект рекомендаций ВОЗ по организации скрининга для выявления активного туберкулеза [10, 12]. Было показано, что при проведении скрининга в группах, среди которых распространенность туберкулеза составляет менее 1% (что равнозначно заболеваемости 1000 человек на 100 000 населения), значительно увеличивается число обследованных с единичными случаями выявления больных. Доля ложно положительных результатов оказалась равной доле истинно положительных результатов при обследовании групп населения с низкой распространенностью заболевания (при распространенности туберкулеза 0,05 – 0,1% -50-100 на 100 000 населения). В проект руководства ВОЗ включены рекомендации проводить обязательное регулярное обследование в следующих случаях:

- домашние контакты и другие тесные контакты с больным ТБ
- больные ВИЧ-инфекцией,
- группы с угрозой развития силикозов.

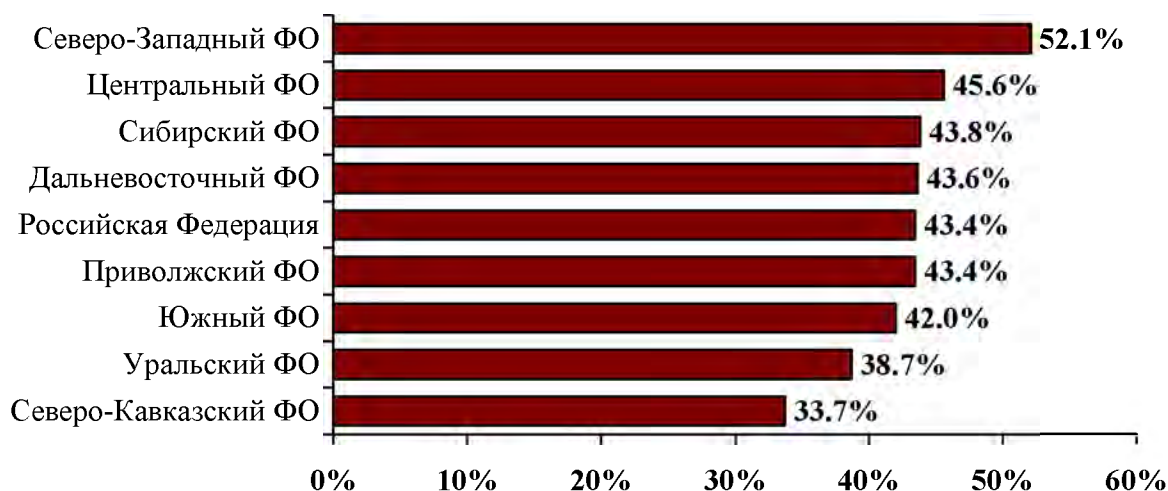
Кроме того, доказана целесообразность регулярного обследования в пенитенциарных учреждениях, пациентов, обратившихся в медицинские учреждения или относящихся к медицинским группам риска в регионах с распространенностью туберкулеза более чем 100 на 100 000 населения. Целесообразно также обследование тех групп населения, невыявление туберкулеза в которых может оказать существенное влияние на распространение заболевания среди населения [10, 12]. К сожалению, подобных медико-экономических исследований в Российской Федерации найти не удалось.

С другой стороны, оценивая значение массового скрининга с применением флюорографии, не следует забывать, что такой подход обеспечивает раннее выявление не только туберкулеза, но и ряда онкологических заболеваний органов грудной клетки, многих так называемых «неспецифических» заболеваний легких. Однако «зашоренность» одной болезнью, подкрепленная рядом ведомственных документов, до сих пор не позволяет собрать доказательства полезности массовой флюорографии при скрининге любых заболеваний легких.

На фоне непрекращающихся дискуссий относительно периодичности флюорографических исследований и неизбежности устоев Российской фтизиатрии значительно снизилась роль этиологического подтверждения заболевания. Так, в Инструкции по применению клинической классификации туберкулеза, утвержденных приказом Минздрава России от 21.03.2003 № 109, рассматриваются характерные признаки процессов различной локализации, а не группы пациентов с точки зрения их эпидемической опасности и применимых к ним схем химиотерапии [13]. В этом документе недостаточно внимания уделено бактериовыделению как основной характеристике туберкулезного процесса, или микобактериям ТБ как агентам, вызывающих описываемые воспалительные реакции и патоморфологические изменения.

Рентгенологические методы диагностики, включенные в единую схему диспансеризации, сформировали менталитет нескольких поколений российских фтизиатров.

А.



Б.

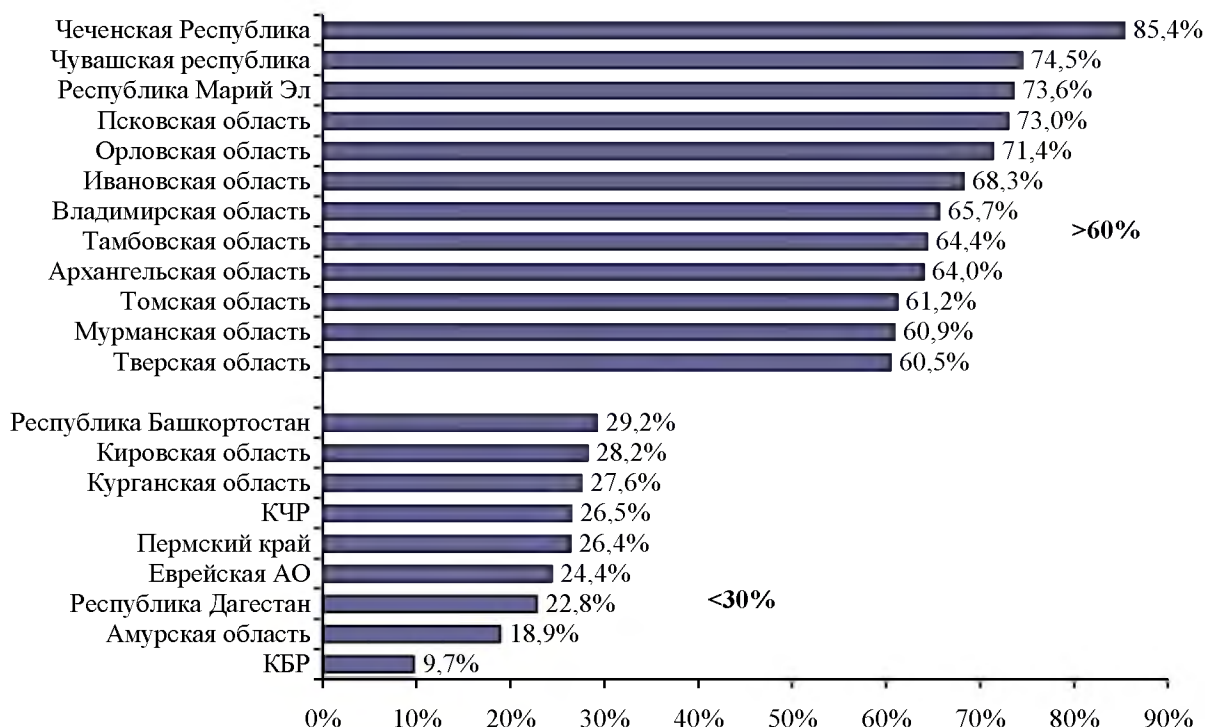
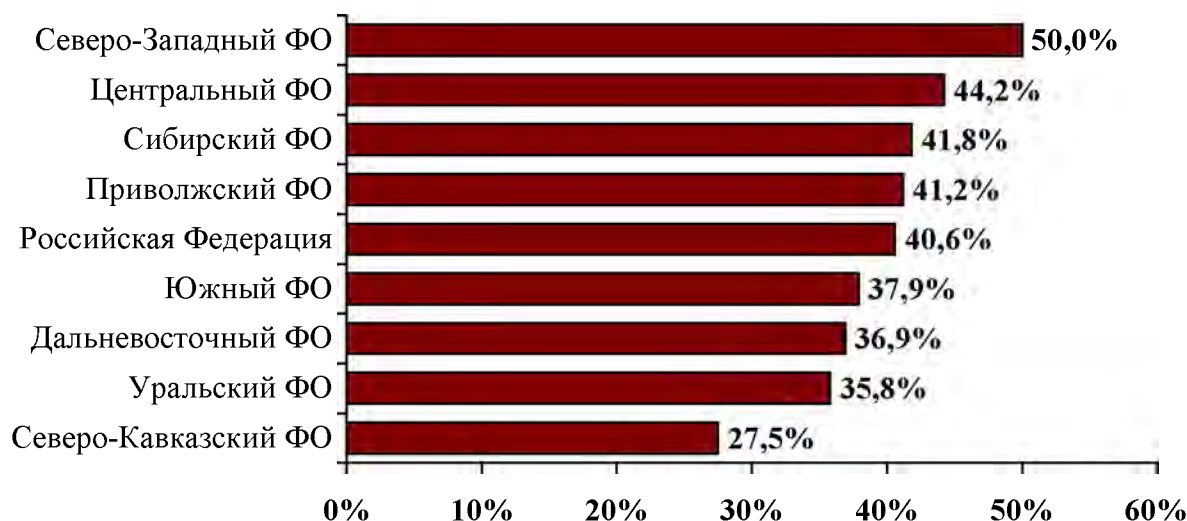


Рисунок 6. Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением, подтвержденным методом посева (форма 7-ТБ, 2012 год). А) федеральные округа РФ, Б) субъекты РФ

Последствия такого одностороннего подхода к диагностике отражают и данные сегодняшней статистики: несмотря на значительные финансовые вливания последних лет в развитие лабораторий, выполняющих этиологические исследования для диагностики

туберкулеза, доля впервые выявленных случаев туберкулеза органов дыхания с подтвержденным бактериовыделением выросла за последние 8 лет всего на 3% (с 46 до 48%).

А.



Б.

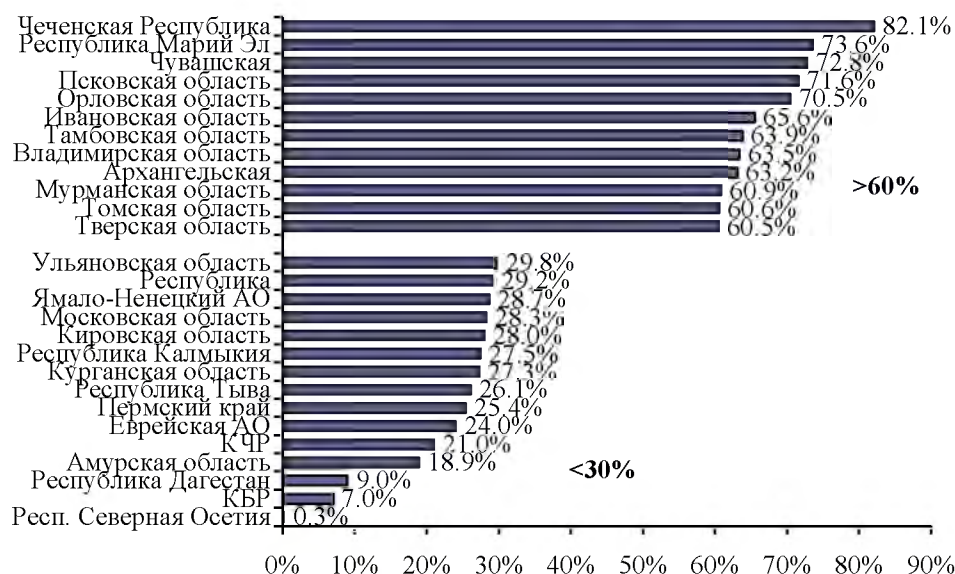


Рисунок 7. Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких, для которых определена лекарственная чувствительность (рассчитано из ф. 7-ТБ, 2012): А) федеральные округа РФ, Б) субъекты РФ.

В 2012 году доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с подтверждением бактериовыделения наиболее чувствительным методом этиологической диагностики – посевом, составила по данным формы 7-ТБ только 43,4% (рисунок 6а). Наименьшая доля больных с диагнозом, подтвержденным методом посева, – в Северо-Кавказском (33,7%) и в Уральском Федеральных округах (38,7%), самая высокая – в Северо-Западном (52,1%). Аналогичный показатель в регионах РФ варьирует от 9,7% в Кабардино-Балкарской республике и 18,9% в Амурской области до уровня выше 70% в 5 территориях (Орловская и Псковская области, республике Марий-Эл, Чувашской и Чеченской республиках) (рисунок 6б). Данные по ряду регионов, например по Северной Осетии, вообще не могут быть оценены из-за крайне низкого охвата обследованием культуральным методом (менее 2%).

Как следствие этого, доля впервые выявленных больных туберкулезом легких, для которых проведено исследование лекарственной чувствительности возбудителя, составила в 2012 году в среднем 40,6% и была выше 50% только в 18 из 83 регионов. Еще в 24 регионах их доля была ниже 30% (рисунок 7). Какие же схемы терапии и на каком основании назначались впервые выявленным больным с туберкулезом легких в 2012 году в Северной Осетии (0,3% обследованных от всех впервые выявленных больных туберкулезом легких), Кабардино-Балкарии (6,3%), Дагестане (8%)? Вывод очевиден! Большей части впервые выявленных больных туберкулезом легких в РФ

схемы химиотерапии назначались эмпирически, исходя из рентгенологической картины и ее динамики, с учетом клинко-социальной характеристики больного. Эмпирически назначались и препараты резервного ряда, чрезвычайное распространение получил так называемый 2Б режим химиотерапии. Несмотря на то, что приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 разрешал эмпирическое применение препаратов резерва только «в противотуберкулезных учреждениях, имеющих лабораторную службу с действующим механизмом контроля качества» [14], в наибольшей степени их применение процветало в территориях, не отвечающих этому требованию.

Бесконтрольному назначению противотуберкулезных препаратов во многом способствовало отсутствие регламентации применения режимов химиотерапии препаратами резервного ряда. В частности, формулировка требований к назначению режима химиотерапии с применением резервных препаратов (2Б режим) впервые выявленным больным в действующем в настоящее время приказе №109 [14] допускает их широкую трактовку и позволяет эмпирическое назначение этих препаратов впервые выявленным больным без достаточных оснований. В результате, в 2009 году в 41% субъектов РФ расход препаратов резервного ряда более чем в 2,5 раза превышал их реальную потребность, определенную исходя из данных о числе впервые выявленных больных с МЛУ. В некоторых регионах расход препаратов резервного ряда превышал реальную потребность в 122 раза [15, 16].

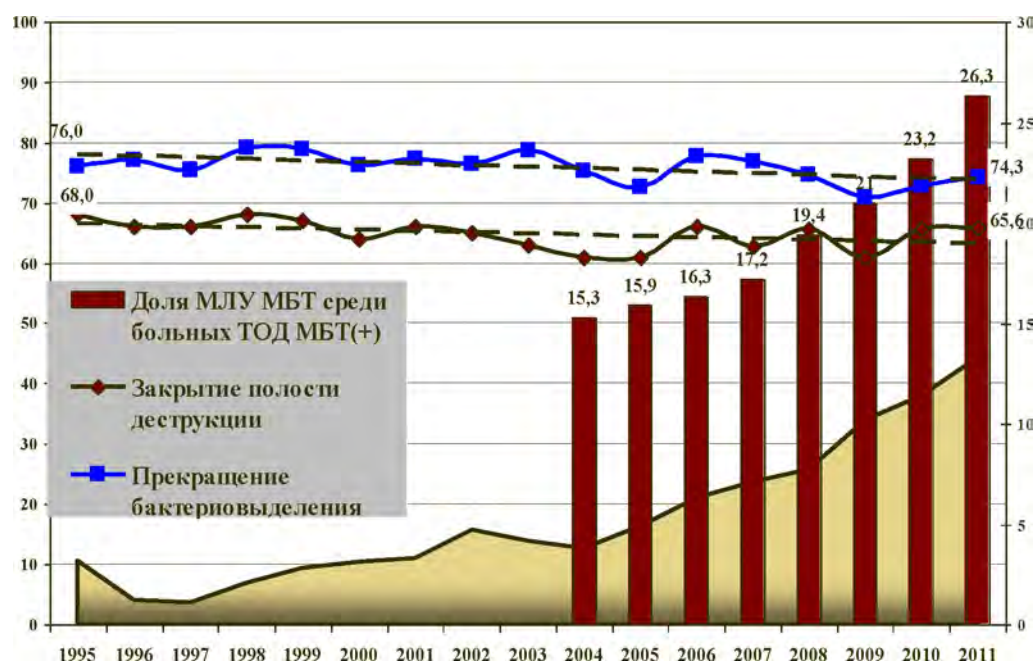


Рисунок 8. Финансирование противотуберкулезных мероприятий в Уральском регионе и изменение показателей эффективности лечения (закрытие полостей деструкции, прекращение бактериовыделения и доля МЛУ среди больных ТОД (МБТ+).

Детальный анализ учреждений Уральского региона, проведенный сотрудниками Уральского НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, показал (рисунок 8), что увеличение финансирования отрасли в последние годы не улучшило показатели «закрытие полости деструкции» и «прекращения бактериовыделения», но достоверно привело к увеличению доли больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Эта тревожная тенденция – еще одно убедительное доказательство нерациональности существ-

вующего порядка назначения химиопрепаратов больным туберкулезом, снижения уровня исполнительской дисциплины в сети, во многом и безответственности руководителей ряда противотуберкулезных учреждений.

Сказанное подкрепляется и результатами выборочного исследования ВОЗ качества контролируемой химиотерапии по форме №01-ТБ в 63 регионах РФ (рисунок 9).

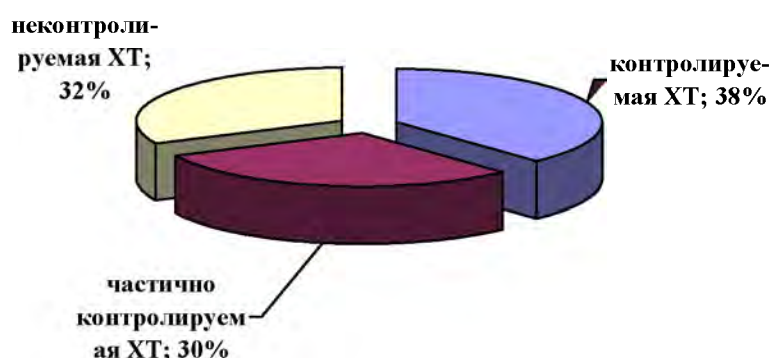


Рисунок 9. Обеспечение контролируемой химиотерапии (ХТ) под непосредственным наблюдением подданным независимого мониторинга ВОЗ, 2007-2008 гг. Анализ 6000 карт №01-ТБ в 63 регионах РФ. Контролируемая ХТ – 80% и более доз, частично контролируемая ХТ – 50-80% доз, и неконтролируемая ХТ – менее 50% доз получены под непосредственным наблюдением медицинского работника.

Исследование показало, что более 60% медикаментов принимается больными бесконтрольно! Тогда как согласно критериям ВОЗ контролируемая химиотерапия должна составлять не менее 85%! К сожалению, личный опыт посещения многих противотуберкулезных учреждений позволяет подвергнуть сомнению и этот весьма тревожный показатель. Есть основания предполагать, что более 90% больных туберкулезом получают неконтролируемую, или, так называемую «частично контролируемую» химиотерапию!

Проблемы выбора эффективных режимов химиотерапии в условиях высокой распространенности лекарственно устойчивого туберкулеза во многом осложнялись существующими недостатками этиологической диагностики: длительным временем получения результатов исследования (рисунок 10) и их низкой достоверностью, связанной с большой долей ручного труда в проведении этих исследований, в свою очередь, осложняющих их стандартизацию.

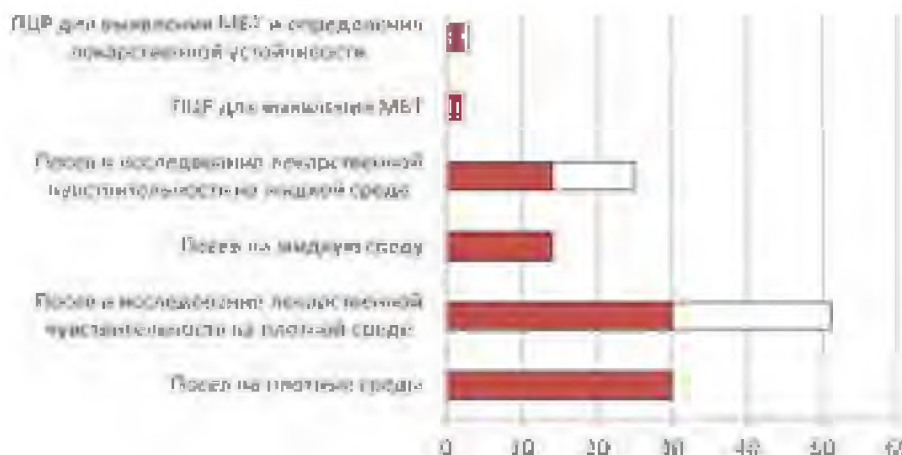


Рисунок 10. Время получения результатов этиологических исследований для подтверждения диагноза «туберкулез» при применении различных методов

В самом деле, как показано на рисунке 10, ожидание ответа посева на плотные среды предполагало назначение лечения «вслепую» как минимум на два месяца, а средств для обеспечения работы на жидких средах, как правило, не хватало. Все это долгое время служило оправданием безграничного волюнтаризма в «модификациях» стандартных режимов химиотерапии, стимулируя распространение не только множественной, но и широкой лекарственной устойчивости. Однако сегодня методологическое совершенствование этиологической диагностики туберкулеза, происшедшее в последние годы, позволяет снизить сроки получения достоверного этиологического диагноза, включая сроки выявления МЛУ случаев туберкулеза, до 3-4 дней. В настоящее время необходимо обеспечить быстрое внедрение новых этиологических методов в выявлении и диагностике туберкулеза, а также внести соответствующие изменения организации диагностики и лечения больных туберкулезом с учетом их сегодняшних возможностей. Назначение курса химиотерапии, не обоснованное данными о спектре лекарственной чувствительности возбудителя, в современных условиях недопустимо! Сегодня лекарственная устойчивость стала одним из факторов, негативно влияющих на эффективность противотуберкулезных мероприятий. Эта проблема существует во

всем мире, однако уровень лекарственной устойчивости клинических изолятов микобактерий туберкулеза в нашей стране один из самых высоких [6, 17, 18], и, судя по докладу Ли Райхмана на 23 конференции Всемирного Союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких в Куала-Лумпур (2012), Россия уже стала центром лекарственно-устойчивого туберкулеза мирового значения.

Действительно, в 2007 году уровень множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением составил 9,8%, в 2009 – 13,0%, в 2012 – 16,3% (по форме статистического учета №33). Доля туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ среди контингентов - бактериовыделителей, состоящих на диспансерном учете на конец года, еще больше, в 2012 году она составила 37,5%. (рисунок 11).

Низкая доля МЛУ среди контингентов в ряде территорий (республики Северо-Кавказского ФО, Амурская область, Еврейская авт. область и др.), возможно, обусловлена недостаточной эффективностью бактериологического обследования. С другой стороны, в 11 территориях (рисунок 11) МЛУ определяется более чем у половины бактериовыделителей.

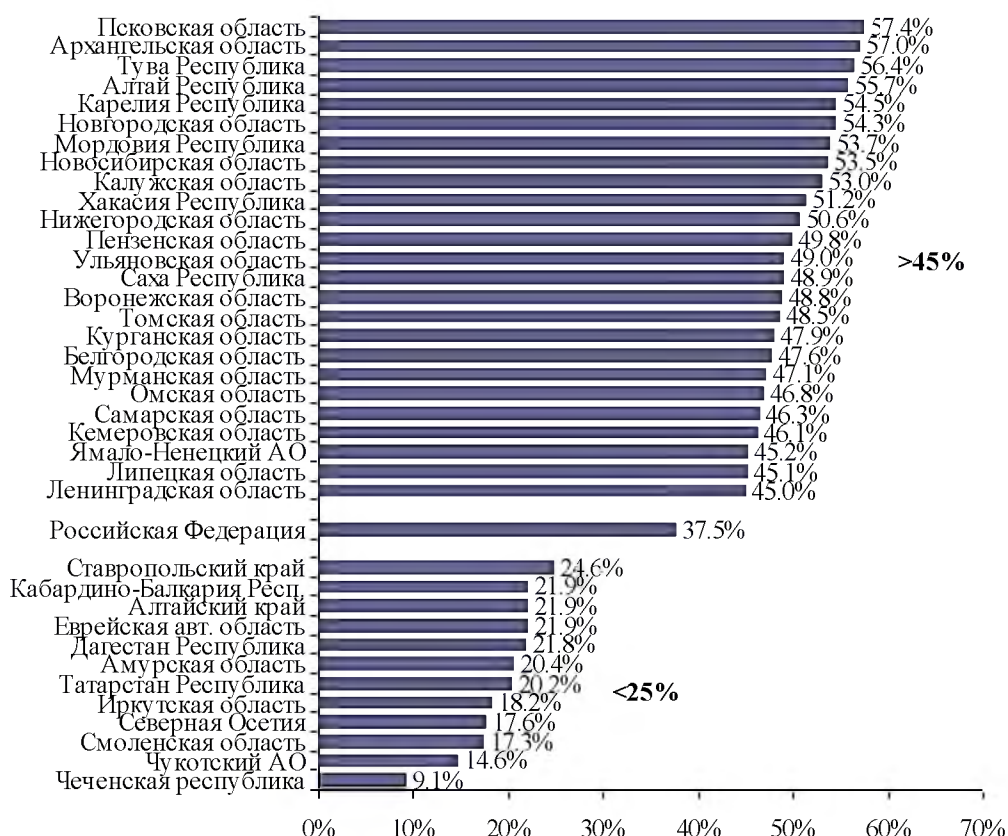


Рисунок 11. Доля туберкулеза органов дыхания, вызванного МЛУ МБТ, среди контингентов, состоявших на учете на конец 2012 г. (форма № 33)

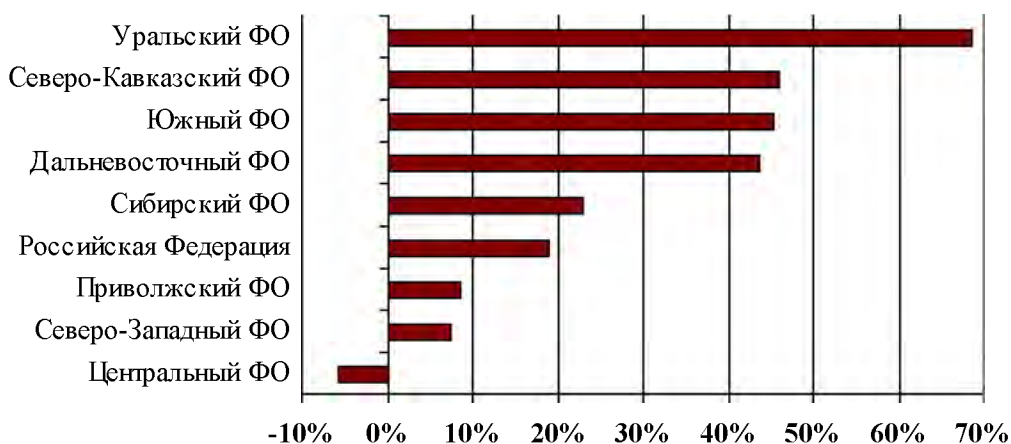
В среднем по России прирост количества случаев МЛУ туберкулеза за пять лет (в 2007-2012 гг.) составил 39,7% для впервые выявленных больных (заболеваемость МЛУ ТБ) и 42,5% – для состоящих на учете на конец года, (распространенность МЛУ ТБ).

В последние 3 года рост абсолютного количества впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ возбудителя замедлился, а в последний год даже отмечено снижение этого показателя на

1,5%, но удельный вес продолжает расти – с 15,5% в 2011 году до 16,3% в 2012 году. По данным формы 7-ТБ доля МЛУ среди впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением уже составила в 2012 году 18,6%.

Показатель распространенности туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ в последние 3 года продолжает расти и, в целом по РФ, вырос в 2009 – 2012 гг. на 19,0% (рисунок 12а).

А.



Б.

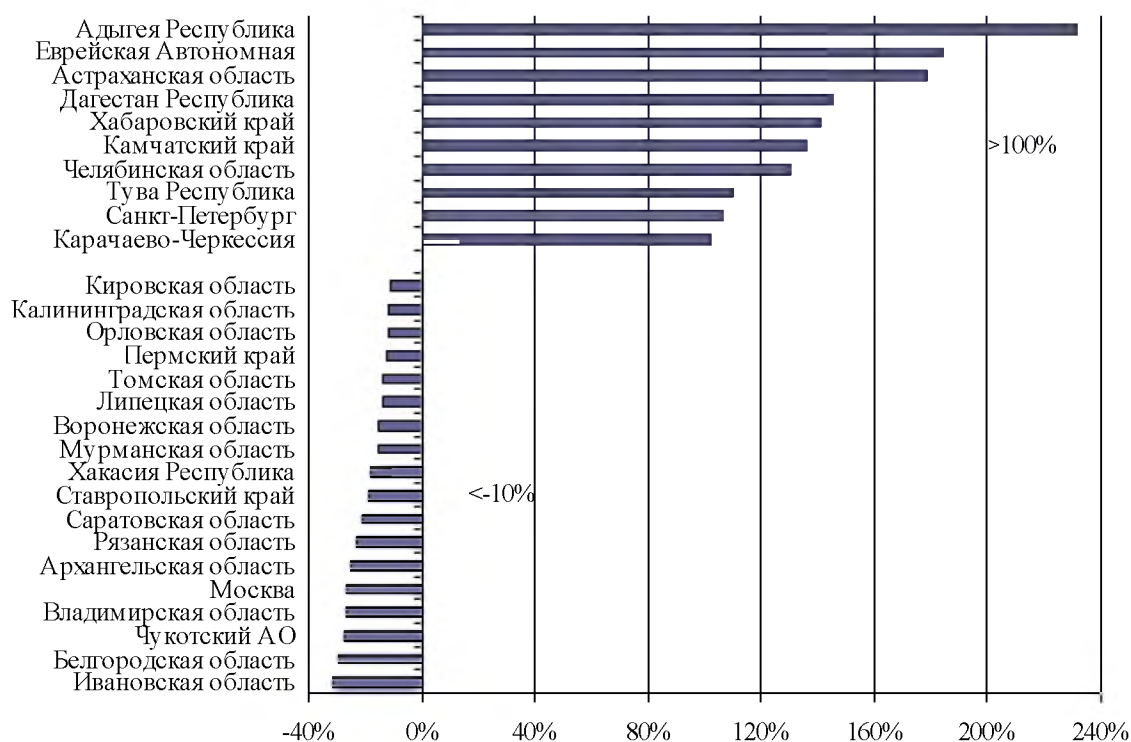


Рисунок 12. Темпы прироста распространенности ТОД с МЛУ в субъектах РФ в 2009-2012 годах (по форме 33).

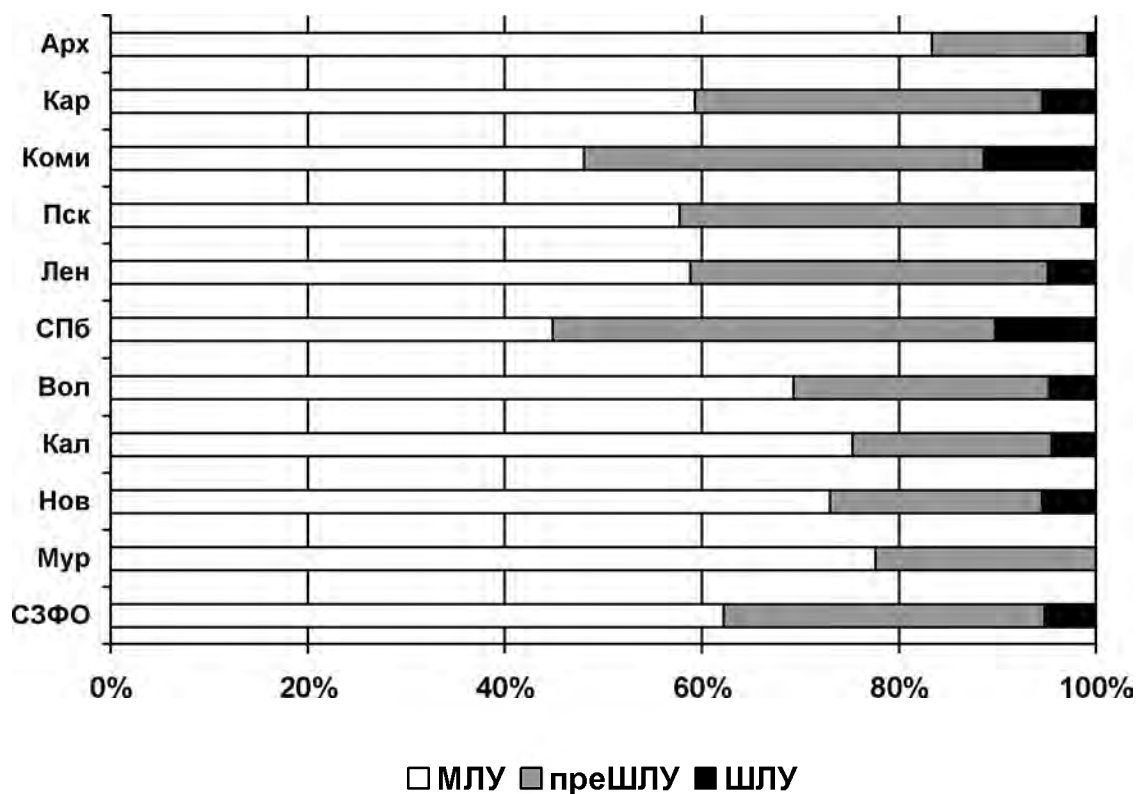


Рисунок 13. Структура первичной лекарственной устойчивости в Северо-Западном Федеральном округе в 2010 г.

Рост распространенности ТОД с МЛУ наблюдается в 57 территориях РФ, в том числе в 10 территориях более чем в 2 раза с 2009 по 2012 годы (рисунок 9б).

В территориях с высоким охватом больных тестированием на лекарственную чувствительность (более 75%) наблюдается снижение распространенности туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ более чем на 20% за последние 3 года: в Ивановской области – на 31,4%, в Белгородской области – на 29,3%, во Владимирской области на 26,5%, в Рязанской области – на 23,2% (рисунок 7, 12б).

Особую тревогу вызывает нарастание числа случаев туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Анализ структуры лекарственной устойчивости в регионах Северо-Западного федерального округа показал, что распространенность первичного ШЛУ туберкулеза в среднем по региону составляет 1,4%, но варьирует от 0,3% в Архангельской области, до 2,7% в Санкт-Петербурге и 3,2% в республике Коми (рисунок 13). Распространенность первичного пре-ШЛУ (МЛУ случаи с устойчивостью к фторхинолонам, или капреомицину, или аминогликозидам) различается в регионах Северо-Запада: показатели Санкт-Петербурга (11,8%), Псковской области и республики Коми (11,4%) указывают на угрозу значительного нарастания ШЛУ в этих регионах в ближайшем будущем. В Санкт-Петербурге доля ШЛУ и пре-ШЛУ среди случаев первичной МЛУ достигает 55%, в Республике Коми – 52%, в республике Карелия, Ленинградской и Псковской областях превышает 40% (Рисунок 13). Опыт практической работы Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии последних лет, анализ контингентов больных, поступающих на лечение, спектра их лекарственной устойчивости, наводит на грустную мысль о том, что Российская фтизиатрия уже перешагнула порог эпидемии ШЛУ-туберкулеза, так и не осознав ужаса содеянного.

Нарастание распространения МЛУ-ШЛУ ТБ представляет серьезную угрозу эпидемической безопасности страны. Основными причинами развития МЛУ МБТ, как было показано выше, остаются низкий уровень этиологической диагностики туберкулеза, неадекватная терапия, назначаемая больным, несоблюдение режимов лечения [6].

Противотуберкулезная служба. Наметившееся в последние годы улучшение эпидемической ситуации в Российской Федерации является, прежде всего, результатом стабильного финансирования закупок противотуберкулезных препаратов, повышения внимания представителей власти на местах к работе противотуберкулезных учреждений, повышения исполнительской дисциплины и нарождающимися признака-

ми корпоративной самоорганизации. Однако нельзя не видеть и очевидных проблем. Значительная часть зданий, в которых расположены учреждения противотуберкулезной службы, не соответствуют современным требованиям, предъявляемым к медицинским учреждениям. В письме Главного санитарного врача Российской Федерации Г.Г. Онищенко в 2009 году [19] приводятся сведения об ужасающем состоянии фтизиатрических учреждений: на 01.01.2009 удельный вес фтизиатрических стационаров, отвечающих санитарным требованиям, составил 9,2 %. (2007г. - 9%, 2004 г.- 7,1%). Остается высокой доля противотуберкулезных стационаров, относящихся к 3 группе санитарного надзора (наиболее неблагоприятные) - 23,5%. Неполный набор помещений имеют 49,3% взрослых и 35,4% детских противотуберкулезных стационаров, вентиляцией оборудовано только 54 % фтизиатрических стационаров, паспорта на вентиляционные системы имеют 32% фтизиатрических стационаров. Среди противотуберкулезных стационаров (отделений) для взрослых 18,5% имеют только холодное водоснабжение, 4,1% работают на привозной воде, не имеют центральной канализации 17,0% (только выгребную яму), еще 8,4% имеют локальные очистные сооружения с обеззараживанием стоков, 4,8% - не обеспечены централизованным отоплением. Среди противотуберкулезных стационаров (отделений) для детей имеют только холодное водоснабжение 13,8%, используют привозную воду 12,3%, выгребные ямы - 21,5%, имеют локальные очистные сооружения с обеззараживанием стоков 13,8%, 4,6% - не обеспечены централизованным отоплением. В 48 % взрослых и 35,4% детских противотуберкулезных стационаров сохраняется переуплотнение коечного фонда (до 2 кв.м. на 1 койку). При этом дефицит туберкулезных коек отмечался в Воронежской, Курской, Липецкой Смоленской, Калининградской, Мурманской областях, республиках Коми, Адыгея, Дагестан, Башкортостан, Калмыкия, Карачаево-Черкесской и Чеченской республиках, Приморском крае и др. Во многих противотуберкулезных учреждениях не решаются вопросы создания надлежащих условий труда медицинского персонала. По этим причинам заболеваемость туберкулезом работников фтизиатрических учреждений в среднем по стране более чем в 3,5 раза превышает заболеваемость населения. В 2008 году в России заболело 236 сотрудников фтизиатрических учреждений (в 2007г. - 241 человек). Показатель заболеваемости составил 292,1 на 100 тыс. данной профессиональной группы. В ряде субъектов Российской Федерации этот показатель значительно выше (от 700,9 до 1489 на 100 тыс. данной профессиональной

группы): в Рязанской, Смоленской, Тамбовской, Оренбургской, Ульяновской области, Республике Калмыкия, Красноярском крае [19].

Высокие показатели заболеваемости сотрудников противотуберкулезной службы свидетельствуют об

остроте проблемы нозокомиального распространения туберкулезной инфекции, в том числе и МЛУ туберкулеза. Случаи заражения больных и медицинских работников в российских противотуберкулезных учреждениях описаны в нескольких



Рисунок 14. Частота выделения ДНК микобактерий в смывах, отобранных в различных медицинских учреждениях Челябинской и Тюменской области в группах объектов (данные для всех типов учреждений 2004-2005 годы) [22]

докладах [20, 21]. Исследования последних лет показали, что ДНК микобактерий туберкулеза обнаруживаются на медицинском оборудовании, руках и одежде медицинского персонала, уборочном инвентаре в помещениях учреждений противотуберкулезной службы и патолого-анатомического бюро – рисунок 14 [22].

Выявление ДНК возбудителя туберкулеза в «неуставленных» для этого местах свидетельствует не только о несовершенстве рабочих помещений, но и о невыполнении действующих санитарных требований, а значит и о серьезных недостатках в организации безопасной работы персонала и в контроле над выполнением санитарных правил.

По состоянию на сегодняшний день число противотуберкулезных учреждений сокращается: за период 2005-2010гг число туберкулезных больниц уменьшилось с 105 до 73 – на 30,5%, противотуберкулезных диспансеров – с 466 до 303 (35,0%). В значительной мере это объясняется слиянием нескольких учреждений субъекта Российской Федерации в одно юридическое лицо. Это позволяет разделить потоки пациентов, оптимизировать ресурсы противотуберкулезной

службы, закрыть ветхие и несоответствующие современным требованиям здания. Однако и сегодня значительная часть противотуберкулезных учреждений имеет устаревшую материально-техническую и технологическую базу: в капитальном ремонте нуждается 38,9% противотуберкулезных учреждений, реконструкции подлежат 8,0% зданий, 4,1% зданий подлежат сносу. С другой стороны, отсутствуют стандартные проекты противотуберкулезного диспансера, противотуберкулезной больницы, которые отвечали бы всем современным требованиям, предъявляемым к противотуберкулезному учреждению – учреждению, связанному с инфекцией, передаваемом аэрогенным путем.

Безусловно, реконструкция фтизиатрических учреждений требует значительных финансовых вложений, однако изменившаяся эпидемическая ситуация, опыт наиболее успешных регионов России и других стран, заставляют задуматься о том, какие противотуберкулезные учреждения нужны нам на современном этапе, как наиболее полно использовать существующий опыт, кадровый потенциал разветвленной противотуберкулезной службы страны? Намечившееся сниже-

ние заболеваемости возвращает нас к опыту 70-х годов 20 столетия. В условиях снижения эпидемических показателей сроков лечения больных в туберкулезных стационарах, противотуберкулезные диспансеры стали заниматься диагностикой разнообразных легочных заболеваний, в стационарах появились дифференциально-диагностические отделения. Интеграция фтизиатрии и пульмонологии отразилась в изменении названий НИИ, кафедр медицинских ВУЗов и учреждений последипломного образования. Многие «неспецифические» заболевания легких вошли в сферу интересов фтизиатров: именно фтизиатрам принадлежит приоритет в исследовании диссеминированных заболеваний легких вообще и саркоидоза, как одного из самых загадочных заболеваний в пульмонологии. В те годы была признана целесообразность диспансеризации больных некоторыми формами хронических неспецифических заболеваний легких в противотуберкулезных учреждениях. Доля таких больных выросла до 15-20% от всех больных противотуберкулезных диспансеров [23]. В своей книге С.Е. Незлин и соавторы фактически констатировали происходившее в то время преобразование противотуберкулезного диспансера в «легочный». Однако предложенные решения были половинчатыми: «...органы здравоохранения справедливо считают полную интеграцию преждевременной: пульмонология является обширной областью медицины. Но она является специальностью все более и более амбулаторной... (соотношение впервые выявленных больных туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями составляет 1:12-16) и подобная реорганизация чревата опасностью отвлечения противотуберкулезных диспансеров от их прямых задач, что может привести к замедлению темпов снижения заболеваемости туберкулезом. На данном этапе фтизиатрам надлежит помогать общей лечебной сети в области пульмонологии, особенно в диагностике, без изменения профиля диспансера как специализированного противотуберкулезного учреждения» [23]. Несмотря на очевидную тенденциозность авторов текста, обращая внимание, что уже в те годы доля нетуберкулезных больных в структуре пациентов противотуберкулезных учреждений была в 12-16 раз больше доли больных туберкулезом!

Вспышка туберкулеза в 90-х годах прошлого столетия остановила естественный интеграционный процесс. Обилие больных тяжелым распространенным туберкулезом дало противникам интеграции основание утверждать о необходимости сохранения противотуберкулезной службы в рамках прежней неизменной структуры. Однако в последние годы улучшения

эпидемической ситуации, как и в 70-е, вновь создались условия, способствующие интеграции двух медицинских специальностей. В настоящее время основная часть обратившихся в диспансер с неясным диагнозом - пульмонологические пациенты. Так, в Псковской области в 2010 году доля пациентов, которым, в конце концов, установлен диагноз «туберкулез», среди всех обратившихся в областной диспансер за диагностической помощью составляет всего лишь 9,7%, в Республике Карелия – 3,4%, в Калининградской области – 6,5%, Архангельской области – 1,3%, Республике Коми – 1,5%. В Санкт-Петербурге в 13 противотуберкулезных диспансерах этот показатель в среднем составил, составил $1,6 \pm 1,8\%$ (0,5% - 4,3%). В случае отделений фтизиопедиатрии, доля работы, связанная с туберкулезом, еще меньше: частота выявления туберкулеза среди детей, обратившихся в противотуберкулезные учреждения, не превышает 0,6%: Псковский областной ПТД – 0,64%, Калининградский областной ПТД – 0,6%, РПТД Республики Карелия – 0,13%, РПТД Республики Коми – 0,31%, Архангельский областной ПТД – 0,06%. Таким образом, доля туберкулеза в работе противотуберкулезной службы уменьшилась до критических цифр. Опыт личного общения с фтизиатрами свидетельствует о нарастании тревоги, связанной с очевидной недогрузкой мощностей противотуберкулезных учреждений и, прежде всего, стационаров.

Следует признать, что на фоне тотального и вопиющего несоответствия устройства существующих туберкулезных стационаров элементарным нормам для инфекционных стационаров, значительная часть их коечного фонда занята нетуберкулезными больными! То, что огромное количество диспансеров располагают собственными койками, часто способствует смешению потоков и созданию дополнительных угроз для разнообразных контингентов, обращающихся в противотуберкулезный диспансер. Таким образом, очевидна необходимость разделения функций этих структурных подразделений службы с их рациональным оснащением инженерным, диагностическим, лечебным и реабилитационным оборудованием. Именно поэтому намечившееся укрупнение службы в ряде регионов следует рассматривать как первый шаг к этим крупномасштабным мероприятиям.

Не менее серьезные проблемы существуют и в работе противотуберкулезных санаториев. Продолжается сокращение числа санаториев фтизиатрического профиля: по сравнению с 2005 годом, в 2011 году число санаторных коек для взрослых уменьшилось на 21,5%, а для детей – на 21,0%. При этом, несмотря на то, что согласно статье 40 ФЗ «Об охране

здоровья граждан РФ» № 323 санаторное лечение «включает в себя комплексное применение природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов», традиционно, и, особенно в последние десятилетия, все противотуберкулезные санатории РФ, в основном, занимались непосредственным лечением больных туберкулезом, часто подменяя фтизиатрические стационары. Однако доля больных туберкулезом, получающих помощь в условиях санаториев, невелика. По данным последних 3 лет в туберкулезных санаториях получили помощь не более 6,5% больных туберкулезом: из них 13,0% подростки и 27,5% дети (до 15 лет). Доля больных, впервые выявленным туберкулезом, получивших такой вид медицинской помощи, составляет только в 3,5%. На фоне снижения числа профильных больных, многие санатории стали расширять показания к госпитализации, заполняя имеющиеся у них койки «непрофильными»: пульмонологическими больными, сотрудниками противотуберкулезных учреждений с любыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Широкое распространение получила специализация санаторного коечного фонда под редкие формы туберкулеза (глаз, кожи, женских половых органов). Сегодня в санаториях системы МЗ РФ, доля коек, предназначенных для реабилитации больных с туберкулезом глаз составляет 16,2%, тогда как число таких больных столь незначительно, что в структуре заболеваемости внелёгочным туберкулёзом такие больные относятся к категории «прочие» и отдельно не учитываются! Наконец, ряд санаториев многие годы оказывал хирургическую помощь больным с туберкулезом различных локализаций. В качестве примера можно привести санатории Кирицы и в г. Советск, в которых развернуты стандартные хирургические отделения, и где, до недавнего времени, проводились операции по туберкулезу костно-суставной системы детей и взрослых. Действующее законодательство и, прежде всего, статья 40 ФЗ № 323, категорически требует перестройки работы этих учреждений.

Деятельность мощной санаторной базы остается неэффективной. Основными причинами их функциональной несостоятельности являются, в первую очередь, недостаток современных научно-обоснованных реабилитационных технологий, адаптированных для больных туберкулезом, и их плохая технологическая оснащенность для оказания адекватной помощи (в большинстве санаториев

основным видом помощи является ограниченный физиотерапевтический комплекс и ЛФК). Отсутствуют стандарты оказания медицинской помощи на санаторном этапе лечения и критерии оценки реабилитационного эффекта.

Очевидно, что подавляющее большинство больных туберкулезом нуждается в поэтапной реабилитации, при которой фаза продолжения лечения должна стать также и этапом реабилитации, за которым должны следовать фаза восстановления после лечения и последующее регулярное оздоровление выздоровевших с использованием природно-климатических факторов. Эти этапы могли бы обеспечивать противотуберкулезные санатории. Для этого часть санаториев должны быть преобразованы в реабилитационные центры, принимающие больных из туберкулезных больниц и клиник научно-исследовательских центров для проведения лечения на этапе его продолжения и реабилитации.

Деятельность другой части санаториев для взрослых и подавляющее большинство детских санаторных организаций должны работать на оздоровление групп риска, в число которых должны включаться и лица, перенесшие туберкулезом.

Таким образом, основными задачами фтизиатрических санаториев сегодня должны стать:

- проведения основного курса химиотерапии на этапе продолжения основного курса лечения при туберкулезе и осложнениях БЦЖ,
- медицинская реабилитация больных туберкулезом;
- профилактика рецидивов заболевания у излеченных от туберкулеза;
- профилактика заболевания туберкулезом лиц из профессионального, бытового, производственного контактов;
- профилактика заболевания туберкулезом среди детей групп риска.

Часть санаториев можно использовать для организации учреждений рекреационного типа (для эффективной изоляции инкурабельных больных, для организации медико-социальных учреждений).

Заключение.

Успехи и неудачи в борьбе с туберкулезом в нашей стране, в конечном счете, являются результатом совместной работы государства, всей системы здравоохранения и деятельности противотуберкулезной службы страны, которая, будучи однажды выстроенной как жестко централизованная структура, на протяжении многих лет не меняла своих методов работы ни в ответ на изменяющуюся экономическую ситуа-

цию в стране, несмотря на существенные структурные и организационные преобразования в здравоохранении и на очевидные качественные изменения в структуре больных туберкулезом. Более того, самоизоляция, отказ от передовых принципов синдромной диагностики заболеваний легких, снижение корпоративной дисциплины и социальной ответственности за эпидемическую безопасность населения страны, демонстративный отказ от внедрения передовых технологий диагностики и лечения туберкулеза и рекомендаций ВОЗ, снижение персональной ответственности региональных лидеров за результаты деятельности службы, широкое распространение необоснованных, волюнтаристских режимов лечения закономерно привело к снижению эффективности работы противотуберкулезной службы страны.

Россия по-прежнему входит в число 22 стран мира с наибольшим бременем туберкулеза и в число 18 стран с наибольшим числом больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Страна еще далека от достижения «целей развития тысячелетия», согласно которым мы должны достичь снижения заболеваемости и смертности к 2015 году вдвое по сравнению с 1990 г. и полному искоренению заболевания к середине тысячелетия [24, 25]. Для Российской Федерации это означает, что показатель заболеваемости ТБ в 2015 году не должен превышать 17,3 на 100 000 населения, а смертность от туберкулеза - 3,5 на 100 000 населения. Сегодня, в 2013 году, мы только начали движение к достижению поставленных целей, и для значительного улучшения эпидемической ситуации необходимо быстрое реформирование противотуберкулезной службы и внедрение принципиально новых подходов к организации ее работы.

Приведенные данные свидетельствуют о недостаточности одностороннего подхода к решению этой проблемы – ежегодному увеличению финансирования службы в целом, увеличению затрат на закупку дорогостоящих медикаментов, увеличению затрат на бесконечные ремонты и оборудование ветхих основных фондов. Очевидна необходимость пересмотра критериев эффективности работы службы, разработки Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза в РФ, обязательных для всех функциональных звеньев службы.

При этом, мы много добились. Большим достижением последних лет стала разработка концепций этиологической диагностики туберкулеза и современных режимов химиотерапии разработанных в 2012 году [26], представленных на 1-м Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров. Разработаны

медико-экономические стандарты лечения различных клинических групп больных ТБ, вступил в силу приказ № 932 «Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом». Упомянутым приказом структура сети фтизиатрических учреждений и организация медицинской помощи больным туберкулезом приводится в соответствие ФЗ-323, определяются стандарты оснащения оборудованием, кадрового обеспечения и правила организации деятельности фтизиатрических учреждений в зависимости от уровня оказываемой помощи: первичной специализированной медико-санитарной и специализированной помощи в амбулаторных условиях, специализированной, дифференциально-диагностической в стационарных условиях, высокотехнологичной помощи. Необходимость их безотлагательного внедрения представляется очевидной.

Особое значение при сложившихся обстоятельствах имеет Национальная ассоциация фтизиатров, другие общественные организации, призванные аккумулировать, анализировать лучшие клинические практики, разрабатывать и предлагать новые пути решения старых проблем. И путь, пройденный фтизиатрическим обществом в последние годы, внушает оптимизм – фтизиатрическая служба страны будет реформирована и сохранена.

Список литературы.

1. Авебух Л.Г., 2005, Туберкулез: этапы борьбы, открытий и потерь. Одесса, Издательство «Оптимум», 352 стр
2. Демографическая модернизация России, 1900–2000 Под редакцией А. Вишневого, М.: Новое издательство, 2006. — 608 с.
3. Tuberculosis notification rates update/ December 1993, WHO/TB/94.175, WHO, Geneva, 1994, 28 pp.
4. Tuberculosis notification rates update/ July 1992, WHO/TB/92.169, WHO, Geneva, 1992, 17 pp.
5. Туберкулез в Российской Федерации 2007 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – Тверь, издательство «Триада», 2008. - 194 с.
6. Туберкулез в Российской Федерации 2010г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – Тверь, издательство «Триада», 2011. - 223с
7. International Work in Tuberculosis, 1949 -1964. WHO, Geneva, 1965, 32 pp.
8. Кучеров А.Л., Ильичева Е.Ю. Пособие для врачей. М., 1999. 158 с.
9. WHO guidelines on screening of active tuberculosis Symposium 9. 43rd Union World Conference on Lung

Health in Kuala Lumpur, Malaysia (2012). <http://uwclh.conference2web.com/content/all#/?events=3&groups=1&sessions=375>

10. K. Lonnroth. Draft WHO Guidelines on Screening for Active TB. Presentation at the 43 World Conference of the IUATLD, 2012

<http://uwclh.conference2web.com/content/>

11. Материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная ассоциация фтизиатров» Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации. – Спб., 2012

12. K. Lunhroth, E. Corbett, J. Golub, P. et al Systematic screening for active tuberculosis: rationale, definitions and key considerations *Int J Tuberc Lung Dis* 17(3):289–298 2013

13. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Приложение 2 «Инструкции по применению клинической классификации туберкулеза»

14. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Приложение 6 «Инструкция по химиотерапии больных туберкулезом»

15. Яблонский П.К., Айзиков Д.Л., Кечаева Н.В., Галкин В.Б. Лекарственное обеспечение противотуберкулезными препаратами в РФ - Выездная школа-семинар Формулярного комитета «Закон «Об обращении лекарственных средств»: год спустя», 2011, Израиль,

<http://www.rspor.ru/index.php?mod1=congress/tel11ppt>

16. Яблонский П.К., Айзиков Д.Л., Кечаева Н.В., Галкин В.Б., Кондакова М.Н. Вопросы рационального использования противотуберкулезных препаратов./ Бюллетень ВЦНЦ СО РАМН. – 2011, №2 (78). – С. 11-14.

17. Zignol M., van Gemert W., Dennis Falzon D. et al, Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007–2010 - *Bulletin of the World Health Organization* 2012;90:111-119D. doi: 10.2471/BLT.11.092585

18. Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7) Anti-TB Drug Resistance in the World, Third Global Report, WHO/HTM/TB/2004/343

19. Письмо №01/19323-9-32 от 16.12.2009 руководителя Роспотребнадзора Г.Г. Онищенко «О заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации в 2008 году»

20. Оттен Т.Ф., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. и др., Молекулярно-эпидемиологическое исследование случаев нозокомиальной туберкулезной инфекции. - Материалы 9 съезда Российского общества фтизиатров, Москва, 2011

21. Горина Г.П., Власова Н.А., Марьяндышев А.О. и др. Нозокомиальная инфекция среди больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области. - Материалы 9 съезда Российского общества фтизиатров, Москва, 2011

22. Корначев А.С., Семина Н.А., Журавлев А.Л. и с соавт. Оценка интенсивности контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды различных типов медицинских учреждений. /Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007, №2. – С. 52-54

23. Незлин С.Е., Греймер М.С., Протопопова Н.М. Противотуберкулезный диспансер. – 2 издание: перераб. и доп. – М. Медицина, 1989. – 223с.

24. United Nations Millennium Declaration 55/2Resolution adopted by the General Assembly - 8th plenary meeting, New York, 2000 8 September 2000 <http://www.un.org/millennium/declaration/ares552e.htm>

25. 2015 United Nations Millenium Development Goals <http://www.un.org/millenniumgoals/beyond2015.shtml>

26. Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе – Медицинский Альянс, №16 2013 5 - 37

Обзор
УДК 615.371

Перспективы создания новых вакцин для профилактики туберкулеза

А.П. Ткачук, А.С. Карягина, Д.Ю. Логунов, А.Л. Гинцбург

ФГБУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи
Минздрава России, г. Москва.

Резюме.

Туберкулез остается одним из самых смертоносных инфекционных заболеваний в настоящее время, являясь причиной около 1,4 млн. смертей ежегодно. Вакцинопрофилактика туберкулеза основана на использовании одной из старейших вакцин современности – вакцины БЦЖ, которая позволяет предотвратить большинство случаев детского туберкулеза и, что особенно важно, его диссеминированных форм. Однако БЦЖ не предотвращает реактивацию латентных форм инфекции, и ее невозможно применять при сочетанных иммунодефицитах. Отсюда следует высокая актуальность разработки вакцин нового поколения, которые могли бы дополнить действие БЦЖ, а в будущем и заменить ее. Основными направлениями в разработке вакцин являются предотвращение инфицирования («преинфекционные» вакцины), предотвращение реактивации латентной инфекции («постинфекционные» вакцины) и терапевтические вакцины для предотвращения рецидивов у больных туберкулезом. К числу наиболее перспективных разработок в настоящее время относятся рекомбинантные модифицированные вакцины БЦЖ, аттенуированные штаммы *M. tuberculosis*, субъединичные вакцины и ДНК-вакцины. Настоящий обзор посвящен анализу современных достижений и направлений развития в области создания вакцин для профилактики и борьбы с туберкулезной инфекцией, рассмотрены современные тенденции в области вакцинопрофилактики туберкулеза, особенности взаимодействия иммунитета человека и микобактерий.

Введение.

Несмотря на достигнутый прогресс в области лечения и профилактики инфекционных болезней, они остаются главной причиной заболеваемости и смертности населения [2]. В частности, туберкулез (ТБ) является причиной около 1,4 млн. смертей ежегодно [3]. По результатам оценки вновь регистрируемых случаев заболевания ТБ Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) Россия включена в число 22 стран с наибольшим бременем ТБ. В

России регистрируют около 2,1 % всех новых случаев ТБ, зарегистрированных в мире, и 38,4 %, зарегистрированных в Европе [6].

Большое число смертей от туберкулеза, несмотря на существующую весьма эффективную вакцину БЦЖ и химиотерапевтические средства, связано с тем, что туберкулез является одной из основных причин смерти больных с синдромом приобретенного иммунодефицита. Помимо этого вызывает серьезные опасения распространение лекарственно-резистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* и, в особенности, появление штаммов с тотальной лекарственной устойчивостью, распространяющейся на любые из известных в настоящее время противотуберкулезных препаратов [5].

Единственной применяемой в мире вакциной против туберкулеза является БЦЖ (BCG, *Bacillus Calmette-Guerin*), полученная в 1921 г., которая представляет собой живой, аттенуированный штамм *Mycobacterium bovis*. Вакцина достаточно эффективно защищает детей от милиарного туберкулеза и туберкулезного менингита, но не предотвращает первичного инфицирования. Кроме того БЦЖ не предотвращает реактивацию латентной легочной инфекции, которая является основным источником бациллярного распространения среди населения. Протективный иммунитет, сформированный БЦЖ, со временем снижается, и к 20–25 годам практически исчезает, что приводит к незащищенности взрослого населения как от первичной инфекции, так и от реактивации латентного ТБ [35].

Таким образом, неблагоприятная эпидемическая ситуация с ТБ, распространение сочетанных инфекций и лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя на фоне отсутствия иммунопрофилактических препаратов для борьбы с латентной инфекцией и открытыми легочными формами ТБ, делают задачу поиска новых вакцин востребованной в настоящее время.

По оценкам ВОЗ около 2 миллиардов человек на планете уже инфицированы *M. tuberculosis*, из них клиническая картина заболевания проявится только у 10 %, однако микобактерии в покоящемся (дормантном) состоянии у оставшихся 90 % носите-

лей потенциально могут реактивироваться под воздействием самых разнообразных причин, и вызвать открытую форму заболевания. В этой связи важной задачей становится не только создание эффективной профилактической вакцины, но и разработка «постинфекционной» вакцины [10].

Кандидатные вакцины должны вызывать стойкий специфический иммунитет; иметь минимум побочных эффектов и быть приемлемыми по цене для повсеместного использования, что особенно актуально в связи с тем, что 80% всех возникающих вновь случаев ТБ приходится на бедные и социально неблагополучные страны [44]. Кроме того, новые вакцины должны эффективно защищать все группы населения, как ранее вакцинированные БЦЖ, так и инфицированные *M. tuberculosis* и/или ВИЧ, и предупреждать реактивацию микобактерий в дормантном состоянии и возникновение легочных форм туберкулеза.

Особенности вакцинопрофилактики туберкулеза. Вакцина БЦЖ.

БЦЖ представляет собой одну из наиболее широко используемых в настоящее время вакцин, а вакцинация против ТБ до сих пор остается единственным способом ограничения распространения заболевания, охватывая более 80% новорожденных и детей грудного возраста в странах, где она является компонентом национальной программы иммунизации детей [1]. Полученная еще в 1921 г. ослабленная живая вакцина на основе *M. bovis* - штамм БЦЖ, введена в календарь вакцинации России, предусмотрена расширенной программой по иммунизации населения и выпускается 18-ю производителями по всему миру [4]. Для производства вакцины в разных странах используют различные штаммы на основе *M. bovis* - штамм БЦЖ, имеющие генотипические и фенотипические особенности. Благодаря штаммовым особенностям, выпускаемые препараты вакцин имеют некоторые различия по иммуногенности, реактогенности, степени вирулентности [13].

К преимуществам вакцины БЦЖ относят то, что она недорога в получении, достаточно эффективно защищает детей от диссеминированного (милиарного) туберкулеза. Однако, по результатам мета-анализа данных по эффективности БЦЖ, мировое медицинское сообщество в лице ВОЗ пришло к выводу, что вакцина БЦЖ «...не предотвращает первичного инфицирования и, что более важно, не предотвращает реактивацию латентной легочной инфекции, являющейся основным источником ба-

цилярного распространения среди населения. Таким образом, влияние вакцинации БЦЖ на передачу *M. tuberculosis* является ограниченным» [1].

Несмотря на недостатки этой вакцины, ВОЗ по-прежнему рекомендует одну дозу БЦЖ новорожденным, или как можно раньше после рождения, в странах с высокой распространенностью туберкулеза. Основаниями для этой рекомендации являются обеспечение значительной защиты против туберкулеза, угрожающего жизни детей раннего возраста, высокая вероятность раннего контакта с *M. tuberculosis* и короткий инкубационный период при туберкулезном менингите и милиарном туберкулезе.

Особенности взаимодействия *M. tuberculosis* с иммунной системой человека.

Сложность оценки эффективности существующей вакцины для профилактики туберкулеза и разработки новых безопасных и эффективных противотуберкулезных вакцин во многом объясняется тем, что биологическое взаимодействие между *M. tuberculosis* и иммунной системой человека все еще остается не до конца ясным.

Причиной инфекции является проникновение небольшого числа микобактерий в легочные альвеолы, где микобактерии захватываются альвеолярными макрофагами и дендритными клетками и, благодаря своей способности модулировать созревание фагосом и слияние фагосом с лизосомами, остаются там в качестве внутриклеточного паразита [10].

При попадании в организм *M. tuberculosis* не продуцирует токсины и вызывает как клеточный, так и гуморальный иммунные ответы. При этом центральным звеном иммунологической специфичности и памяти в отношении данного возбудителя является клеточный (Th1) ответ. Протективность ассоциируется с Th1 ответом, который активирует продукцию гамма-интерферона (ИНФ-гамма) популяцией CD4+ Т-клеток. ИНФ-гамма выполняет важную роль в защитном иммунитете, активируя макрофаги. Основной комплекс гистосовместимости класса I, представленный популяцией CD8+ Т-клеток, также, по-видимому, выполняет важную роль в обеспечении протективного ответа. Кроме того, антитела, вероятно, влияют на результаты инфицирования, хотя их роль еще предстоит уточнить [19].

Однако развитие иммунологических реакций на вторжение *M. tuberculosis* начинается еще до активации клеточного звена адаптивного иммунитета. Первыми на инфекцию отвечают сами первично инфицированные фагоциты, т.е., элементы врож-

денного иммунитета. Рецепторы врожденного иммунитета фагоцитов, такие как TLR2, 4, 9, лектиновые рецепторы и др., связывают эволюционно консервативные структурные детерминанты (паттерны) разных микроорганизмов. Последующие сигналы от этих рецепторов регулируют экспрессию цитокинов, хемокинов и вспомогательных молекул, участвующих в активации Т-клеток и взаимодействии с другими клетками иммунной системы [19].

В тех случаях, когда инфекцию удается контролировать, *M. tuberculosis* обычно сохраняются в тканях хозяина всю жизнь в латентном состоянии. Реактивация находящихся в состоянии покоя бактерий часто ассоциируется с иммунодефицитом, например у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако точные механизмы, приводящие к реактивации, пока непонятны.

Знание механизмов взаимодействия микобактерий с иммунной системой человека при первичном контакте и достижения в области иммунологии реактивации дормантных форм микобактерий имеют важное значение для рациональной разработки будущих лечебных противотуберкулезных вакцин. По мнению многих исследователей с иммунологической точки зрения кандидатная вакцина должна вызывать иммунный ответ со стороны организма, который бы сдерживал размножение микобактерий, ограничивал повреждение тканей и блокировал развитие болезни. Кроме того, вакцина в первую очередь должна активировать клеточное звено иммунитета – пролиферацию CD4+ и CD8+ Т-клеток, синтез ИФН-гамма – который, в отличие от гуморального, определяет устойчивость организма к *M. tuberculosis* [14].

Современные кандидатные вакцины для борьбы с туберкулезом.

Лучшее понимание иммунологических недостатков БЦЖ и расшифровка геномов многих видов микобактерий, клинических изолятов, лабораторных и некоторых вакцинных штаммов БЦЖ открывают возможности для разработки новых перспективных препаратов. В последние годы произошло резкое увеличение числа противотуберкулезных вакцин-кандидатов, проходящих оценку в научных лабораториях (рис. 1).

Основными направлениями в разработке вакцин являются (1) предотвращение инфицирования здоровых людей («преинфекционные» вакцины), (2) предотвращение реактивации латентной инфекции («постинфекционные» вакцины) и (3) предотвращение рецидивов («терапевтические» вакцины) у

больных туберкулезом. К числу наиболее перспективных разработок в настоящее время относятся рекомбинантные модифицированные вакцины БЦЖ, аттенуированные штаммы *M. tuberculosis*, субъединичные вакцины и ДНК-вакцины.



Рисунок 1. Прогресс разработки вакцинных препаратов для предотвращения и лечения туберкулеза первое десятилетие XXI века

Цельноклеточные вакцины. Один из методов модификации существующей вакцины направлен на введение в состав генома вакцинного штамма БЦЖ *M. bovis* дополнительных генов белков, обладающих протективными свойствами, или генов некоторых цитокинов, например, интерлейкина-12 (ИЛ-12), ИФН-гамма, для повышения эффективности вакцины [12]. Например, в работе Bao L. и др. показано, что рекомбинантные штаммы rBCG-1 и rBCG-2, экспрессирующие ESAT-6, индуцировали продукцию ИФН-гамма в спленоцитах, синтез специфических IgG и защищали мышей от заражения ТБ сопоставимо с исходным штаммом БЦЖ [12].

Успешно прошли первую стадию клинических испытаний две кандидатные вакцины: VPM1002 и rBCG30. Вакцина VPM1002 создана на основе штамма rBCG Prague, несущего ген листериолизина *Listeria monocytogenes*, который проникает в фагосому, где находятся бактерии *M. tuberculosis*. Кроме того, из БЦЖ был удален ген уреазы C, который в норме нейтрализует кислотность фагосомы, создавая для действия листериолизина оптимальные условия [23]. Второй кандидат rBCG30 – это штамм rBCG Tice, экспрессирующий Ag85B [25].

Кроме работ по усовершенствованию штамма BCG, проводятся исследования, направленные на получение вакцинных штаммов на основе других видов микобактерий - *Mycobacterium indicus pranii*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium vaccae* [21; 20; 45].

Однако получение и использование цельноклеточных вакцин сопряжено с целым рядом трудностей. Производство препаратов дорогостоящее, требует больших временных затрат и соблюдения повышенных мер безопасности. Необходимо контролировать сохранность реактогенных свойств у цельноклеточных (живых) препаратов. Применение вакцинного штамма может вызвать развитие заболевания, в особенности, у больных с дефицитом иммунной системы. Вакцинные штаммы могут нести факторы патогенности природного возбудителя, вызывать избыточную стимуляцию иммунной системы хозяина балластными белками самого штамма и агентами, используемыми для аттенуации.

ДНК-вакцины. Разработка ДНК-вакцин связана с получением генов протективных белков в составе плазмидного вектора или генома рекомбинантного вируса, экспрессирующих гены белков в иммунизируемом организме. В работах Denis O. и др. и Lozes E. и др. на разных моделях показано, что применение препарата, кодирующего белок Ag85A, стимулировало специфическую продукцию ИФН-гамма у экспериментальных животных [16; 31]. Введение ДНК-вакцины, экспрессирующей Ag85B, на порядок увеличивало количество Т-клеток, продуцирующих ИФН-гамма, наблюдалось снижение бактериальной нагрузки в селезенке, легких у мышей линии C57Bl/6 [26].

На разных стадиях клинических испытаний находятся препараты: Oxford MVA85A/ AERAS-485 – модифицированный вакцинный вектор Ancara, экспрессирующий белок Ag85A [33]; CrucellAg35/AERAS-402 – вектор на основе рекомбинантного аденовируса серотипа 35, экспрессирующий белки Ag85A, Ag85B, TB10.4 [24]. Среди ДНК-вакцин, проходящих доклинические испытания, можно отметить препарат HG856A, в состав которого входит ДНК, кодирующая белки Ag85A, Ag85B, ESAT-6 [30].

Разрабатываемые препараты ДНК-вакцин являются весьма перспективными, однако в сравнении с цельноклеточными вакцинами обладают значительно меньшей иммуногенностью; нуждаются в особых условиях хранения. До конца не решенным остается вопрос о контроле экспрессии протективных антигенов внутри организма после инъекции препарата и судьбе ДНК-вектора.

К сожалению, последние данные об эффективности наиболее изученной кандидатной вакцины MVA85A/AERAS-485 показали ее неэффективность в качестве бустерной вакцины для предотвращения инфицирования детей. Испытания MVA85A на детях

были проведены в Южной Африке, в окрестностях Кейптауна, с 2009 по 2011 год. В них приняли участие, в общей сложности, около трех тысяч здоровых младенцев в возрасте от четырех до шести месяцев, ранее получивших прививку БЦЖ. По случайной выборке половина из них были привиты MVA85A, а остальные дети – плацебо, после чего каждые три месяца проводился мониторинг состояния их здоровья вплоть до трехлетнего возраста. На протяжении этого периода туберкулезом заразились 32 ребенка, привитых MVA85A, и 39 детей, получивших плацебо. Таким образом, эффективность вакцины составила около 17 процентов, что авторы сочли статистически незначимым показателем [41].

Субъединичные вакцины. Основу субъединичных вакцин составляют отдельные полученные генно-инженерным способом очищенные иммуногенные белки. Такие препараты считаются наиболее перспективными, поскольку содержат антигены с известными биологическими свойствами, лишены балластных белков и нуклеиновых кислот, вызывающих дополнительную стимуляцию иммунитета. На разных стадиях клинических испытаний находятся вакцинные препараты: Hybrid-I+IC-31, в состав которого входит слитный белок Ag85B-ESAT-6 [17]; GSK M72 на основе рекомбинантных антигенов микобактерий – белков Rv1196 и Rv0125 в сочетании с липосомным адъювантом [36] и HyVac 4/AERAS-404, который также содержит несколько рекомбинантных белков микобактерий в качестве антигена и адъювант на основе лигандов рецепторов врожденного иммунитета – CpG олигонуклеотидов [39].

Субъединичная вакцина GSK M72.

Компания GlaxoSmithKline Biologicals (GSK) совместно с Aeras приступает ко второй стадии клинических испытаний субъединичной вакцины GSK M72 в сочетании с адъювантом AS01 собственной разработки. Первые результаты испытаний показали, что вакцина хорошо переносится и индуцирует образование популяции CD4+ Т-лимфоцитов, характерных для Th1 ответа, которые сохраняются не менее трех лет. При использовании вакцины не было отмечено никаких серьезных осложнений, что позволило продолжить клинические испытания и перейти к исследованиям действия вакцины на контингенте ВИЧ-инфицированных добровольцев и пациентов с выявленным ТБ, на которых предполагается оценить возможность использования вакцины после курса антибиотикотерапии для сокращения сроков лечения [29].

Субъединичные вакцины HyVac4/AERAS-404, Hybrid-1 + IC31, Hybrid-1 + CAF01 и SSI H56-IC31.

Датский институт вакцин (The Statens Serum Institute (SSI)), ведет разработку сразу нескольких субъединичных вакцин на основе рекомбинантных антигенов *M. tuberculosis*. Стратегия создания вакцин включает в себя объединение нескольких иммунодоминантных антигенов *M. tuberculosis* в одну белковую молекулу и ее формулирование с адъювантами разных типов – лигандами TLR9 рецепторов, CpG олигонуклеотидами, иммобилизованными на поликатионном пептиде KKK (адъювант под названием «IC31») [9]; либо с липосомным адъювантом CAF01 [22]. Вакцина HyVac4/AERAS-404 (известна также как SSI/SP H4-IC31) содержит в своем составе антиген H4, полученный путем слияния микобактериальных белков Ag85B и TB10.4, сорбированный на IC31. SSI разрабатывает эту вакцину совместно с Aeras, TBVI, Intercell и Sanofi Pasteur. Aeras заканчивает 1 стадию клинических испытаний нового препарата на здоровых добровольцах. H1 вакцина по своему строению очень похожа на HyVac4, но вместо антигена TB10.4 содержит ESAT6 – секреторный белок микобактерий, обнаруживаемый на ранних стадиях болезни. Исследования эффективности кандидатных вакцин, особенно в сочетании с адъювантом IC31, показали, что данные препараты индуцируют образование CD4+ Т-лимфоцитов, продукцию ими ИНФ-гамма, что важно для борьбы с ТБ, а также формирование клеток памяти на срок не менее 2,5 лет, причем как у лиц, не

вакцинированных предварительно БЦЖ, так и у добровольцев, вакцинированных БЦЖ.

Наиболее перспективным препаратом SSI можно считать их последнюю разработку – вакцину H56, которая включает в себя помимо белков ранней фазы заболевания, белок, характерный для латентной инфекции (см. далее).

К недостаткам субъединичных препаратов можно отнести дорогостоящую очистку вакцинного антигена, особенно от балластных белков штамма-продуцента и ЛПС в случае экспрессии в *E. coli*; сложность в получении препаратов, обладающих сильными иммуногенными и протективными свойствами. Однако, несмотря на недостатки, субъединичные генно-инженерные противотуберкулезные препараты считаются одними из самых перспективных, т.к. они менее реактогенны по сравнению с цельноклеточными вакцинами, лишены дополнительных факторов патогенности, обладают хорошими иммунологическими характеристиками в сочетании с адъювантами. Грамотный выбор адъюванта решает проблему недостаточной иммуногенности рекомбинантных белков субъединичных вакцин и позволяет стимулировать нужный тип иммунного ответа.

В настоящее время доклинические испытания на разных стадиях проходят уже около 15 препаратов и еще 12 находятся на стадии клинических исследований (табл.1).

Таблица 1. Кандидатные вакцины для профилактики и лечения туберкулеза.

Стадия разработки	Название препарата	Состав, ссылки	Производитель	Механизм действия	Целевой контингент
3 фаза клинических исследований	MIP (<i>M. indicus pranii</i>)	Инактивированная цельноклеточная вакцина на основе сапрофитного штамма микобактерий <i>M. indicus pranii</i>	Министерство науки и технологий Индии, M./s Cadila Pharmaceuticals, Индия	Иммуно-терапия	Все категории больных ТБ
	<i>M. vaccae</i>	Инактивированная цельноклеточная вакцина на основе сапрофитного штамма микобактерий <i>M. Vaccae</i>	NIH, Immudilon	Иммуно-терапия, boost, постинфекционная вакцина	БЦЖ-вакцинированные ВИЧ+ взрослые

2 фаза клинических исследований	MVA85A/AERAS-485	Рекомбинантный вирусный вектор Анкара, экспрессирующий микобактериальный антиген Ag85A	Oxford-Emergent Tuberculosis Consortium (OETC), AERAS	Бустерная постинфекционная вакцина, иммунотерапия	БЦЖ-вакцинированные взрослые и подростки, ВИЧ-инфицированные взрослые
	AERAS402/Crucell Ad35	Вакцина на основе аденовирусного вектора серотипа 35, экспрессирующего Ag85A, Ag85B, TB10.4	Crucell, Aeras	Бустерная постинфекционная вакцина, иммунотерапия	Подростки/взрослые
	M72+ AS01	Рекомбинантный белок, полученный путем слияния двух микобактериальных антигенов – белков Rv1196 и Rv0125 в сочетании с адъювантом AS01 (липосомальный адъювант с MPL и QS21)	GSK, Aeras	Бустерная постинфекционная вакцина	Дети/подростки/взрослые
	Hybrid1+ IC31	Рекомбинантный белок, полученный слиянием микобактериальных антигенов – белков Ag85B и ESAT6 в сочетании с адъювантом IC31 на основе полилизинного пептида, на поверхности которого иммобилизованы CpG олигонуклеотиды	SSI, TBVI, EDCTP, Intercell	Prime, boost, постинфекционная	Подростки/взрослые
	RUTI	Фрагменты клеточных стенок микобактерий, объединенные в липосомы	Archivel Farma	Терапевтическая вакцина	Подростки/взрослые
	VPM 1002	Живая вакцина - рекомбинантная БЦЖ (BCG Prague), экспрессирующая листериолизин и несущая делецию урезы UreC	Max Plank, Vakzine Projekt Management GmbH, TBVI	Prime, boost	Все категории, замена БЦЖ

1 фаза клинических исследований	AdAg85A	Аденовирусный вектор 5, экспрессирующий антиген Ag85A	McMaster University	Prime, boost, постинфекционная	Взрослые/подростки, ВИЧ инфицированные
	Hybrid1+ CAF01	Рекомбинантный белок, полученный слиянием микобактериальных антигенов – белков Ag85B и ESAT6 в сочетании с адъювантом CAF01, состоящим из иммуностимулирующего синтетического гликолипида TDB (Trehalose-Dibehenate), заключенного в катионные DDA (Dimethyldioctadecylammonium bromide) липосомы	SSI, TBVI	Prime, boost, иммунотерапия	Подростки/взрослые
	Hybrid56+ IC31	Рекомбинантный белок, полученный слиянием микобактериальных антигенов – белков Ag85B, ESAT6 и Rv2660 (белок латентной фазы) в сочетании с адъювантом IC31(см. выше)	SSI, Aeras, Intercell	Prime, boost, постинфекционная	Подростки/взрослые
	HyVac4/AERAS-404+IC31	Рекомбинантный белок, полученный слиянием микобактериальных антигенов – белков Ag85B, TB10.4 в сочетании с адъювантом IC31 (см. выше)	SSI, Aeras, Intercell, Sanofi-pasteur	Boost	Дети
	AERAS-422	Живая вакцина – рекомбинантная БЦЖ, суперэкспрессирующая белки Ag85A, Ag85B и Rv3407	Aeras	Prime, замена БЦЖ	Дети
	<i>M. smegmatis</i>	Цельноклеточная вакцина на основе непатогенного вида микобактерий <i>M. smegmatis</i>	AERAS	Иммунотерапия	Взрослые/подростки, ВИЧ инфицированные
	rBCG30	Живая вакцина – рекомбинантная БЦЖ, суперэкспрессирующая белок Ag85B	UCLA, NIH, NIAID, AERAS	boost, постинфекционная	Все категории

Доклинические исследования	HBNA	Метилированный 21 кДа природный белок из <i>M. bovis</i> BCG	Institute Pasteur of Lille, INSERM, TBVI, Aeras	Prime, boost, иммунотерапия, пост-инфекционная	Дети/подростки/взрослые
	HG85A	ДНК вакцина – вектор, кодирующий белок Ag85A	Shanghai H&G Biotech	Boost, иммунотерапия	Взрослые/подростки
	MTBVAC	Живая вакцина на основе аттенуированного штамма <i>M. tuberculosis</i> с делецией <i>phoP</i> и <i>fadD26</i> без генов антибиотикоустойчивости	Institute Pasteur, BIOFABRI	Prime, замена БЦЖ	Дети/подростки/взрослые

Гетерогенная ревакцинация как метод повышения эффективности иммунопрофилактики туберкулеза.

Важным фактором успеха иммунопрофилактики инфекционных заболеваний является не только состав вакцины, но и схема иммунизации. Было установлено, что повторное введение вакцины приводит к значительному росту титра антител и, как следствие, к лучшему протективному ответу на проникновение патогена. Однако, такое положение дел характерно, прежде всего, для инфекций, вызывающих преимущественно гуморальный иммунный ответ. *M. tuberculosis* является внутриклеточным патогеном, и роль гуморального ответа в защите от него все еще остается дискуссионной. Ключевую же роль играет клеточный иммунитет. В этом случае ревакцинация не приводит к увеличению эффективности вакцинации.

Один из предлагаемых подходов для повышения эффективности вакцинации – это схема так называемой гетерологичной прайм-буст (prime-boost, от англ. поддержка главного) вакцинации, когда для первичной иммунизации («prime») используется вакцина БЦЖ, а для последующих ревакцинаций («boost») – разрабатываемые препараты нового поколения [28].

Механизм действия прайм-буст иммунизации до конца не выяснен. Выдвинуто несколько гипотез, которые пытаются объяснить этот феномен. В частности, предполагается, что ревакцинация (буст) увеличивает протективность вакцинации в целом за счет того, что вторичная иммунизация гетерологичной вакциной приводит к активации небольшой группы уже существующих долговременных Т-клеток CD4+ и CD8+ фенотипа, которые сформировались под действием иммунодоминантных антигенов первичной (прайм) вакцины [33].

Впервые такая стратегия вакцинации была апробирована на вакцине на основе модифицированного вируса Анкара для стимулирования Т-клеточного иммунного ответа против малярии [38]. Успех «prime-

boost» иммунизации положил начало направлению создания новых бустерных вакцин, создаваемых в качестве препаратов поддержки БЦЖ.

Стратегии увеличения эффективности противотуберкулезных субъединичных вакцин с помощью современных молекулярных адъювантов.

Сегодня адъюванты, наряду с вакцинным(и) антигеном(ами), являются одним из неотъемлемых компонентов вакцин. При введении в организм молекулы адъюванта способны не только депонировать вакцинный антиген (обеспечивают длительное сохранение антигена в организме, положительно влияющее на эффективность иммунизации), но и напрямую повышают его иммуногенность, дополнительно стимулируя развитие иммунных реакций.

Изучение молекулярных механизмов активации и регуляции реакций врожденного и приобретенного иммунитета позволило определить принцип действия широко применяемых по настоящий день адъювантов. Так, используемый в качестве адъюванта гидроксид алюминия способен индуцировать иммунные реакции (секрецию ИЛ-1 β , ИЛ-18; усиление фагоцитоза антигенов), активируя рецептор NLRP3, который относится к семейству цитоплазматических NOD-подобных рецепторов [18]. Полный адъювант Фрейнда обеспечивает мощную стимуляцию иммунных реакций посредством активации сразу нескольких паттерн-распознающих рецепторов, принадлежащих к различным семействам – TLR2 (Toll-подобный рецептор 2) и TLR4 [42]. В результате такого взаимодействия происходит выброс цитокинов и хемокинов, привлекающих в очаг введения антигена иммунокомпетентные антиген-презентирующие клетки. Это в свою очередь играет решающую роль в формировании эффективной иммунной памяти к вакцинному антигену [27].

Таким образом, сегодня становится понятным, что способность адъювантов повышать иммуногенность вакцинного антигена при совместном их применении реализуется через взаимодействие с паттерн-распознающими рецепторами, активация которых приводит к дополнительной стимуляции иммунных реакций. Согласно полученным данным, представляется возможным использовать вместо эмпирически подобранных адъювантов препараты, содержащие изолированные лиганды паттерн-распознающих рецепторов. В отличие от классических адъювантов, (оксид алюминия, адъювант Фрейнда и др.) молекулярные адъюванты представляют собой высокоочищенные или химически синтезированные молекулы микробного происхождения, обладающие одновременно большей иммуностимулирующей активностью и безопасностью. Кроме того, в зависимости от химической природы (липептид, олигонуклеотид, гликопептид и др.), каждый молекулярный адъювант способен индуцировать свой специфический спектр иммунных реакций [32]. Использование таких молекулярных адъювантов позволит добиться не только направленной индукции развития тех иммунных реакций, которые необходимы для формирования максимально эффективной защиты организма против того или иного патогена, но и максимально снизить возможные побочные эффекты, которые могут приносить адъюванты.

Перспективность вышеописанного подхода подтверждается большим количеством стартовавших клинических испытаний, в которых изучается возможность использования различных лигандов паттерн-распознающих рецепторов в качестве молекулярных адъювантов.

Примером такого молекулярного адъюванта в составе кандидатной генно-инженерной субъединичной вакцины для борьбы с ТБ является разработка GlaxoSmithKline Biologicals - адъювант AS02 в виде эмульсии с малотоксичным производным липида А (MPLA) в сочетании с сапонином QS21 (производное коры южно-американского дерева *Quillaja saponaria*) и его модификация без MPLA (монофосфорил липид А) – AS01 [29]. За счет высокой иммуностимулирующей активности и безопасности все большую популярность приобретает адъювант IC31 на основе CpG олигонуклеотидов – лигандов TLR9, разрабатываемый Intercell. Не менее трех субъединичных вакцин, в составе которых в качестве адъюванта присутствует IC31, находятся сейчас на стадии клинических исследований. И наконец, стоит отметить адъювант CAF01 [22] на основе синтетического гликолипида TDB в составе липосом.

Эффективность применения молекулярных адъювантов была подтверждена также при использовании вакцин, содержащих помимо протективных антигенов, лиганды паттерн-распознающих рецепторов. Например, было показано, что рекомбинантный аденовирус, экспрессирующий слитый белок, состоящий из флагеллина (лиганд TLR5) и антигена Ag85B *M. tuberculosis* способен индуцировать более эффективный иммунный ответ против микобактериальной инфекции по сравнению с рекомбинантным аденовирусом, экспрессирующим немодифицированный белок Ag85B [7].

Помимо Toll-подобных рецепторов, взаимодействие представителей другого семейства паттерн-распознающих рецепторов NOD1 и NOD2 с собственными лигандами также приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB, регулирующего развитие большинства иммунных реакций. Описанное свойство NOD рецепторов, а также их цитоплазматическая локализация позволяет рассматривать лиганды данных рецепторов в качестве перспективных молекулярных адъювантов, особенно при создании вакцин против внутриклеточных патогенов, таких как *M. tuberculosis*.

Полученные данные свидетельствуют о возможности создания адъювантов нового поколения, состоящих из композиций молекулярных адъювантов различных типов (лигандов различных рецепторов врожденного иммунитета), которые позволят при сохранении минимального побочного действия вакцинного препарата добиться значимого повышения иммуногенности вакцинного антигена и, как следствие, эффективности проводимой вакцинации.

Сегодня становится очевидным, что совершенствование существующих вакцинных препаратов может быть достигнуто не только за счет использования в составе вакцины высокоочищенных антигенов (или микробных культур), но и за счет грамотного направленного подбора современных молекулярных адъювантов, входящих в состав вакцины. Причем подбор адъюванта имеет не менее важное значение для формирования протективного иммунитета, чем выбор антигена.

Перспективные терапевтические вакцины для сокращения сроков лечения туберкулеза.

Терапевтические вакцины направлены на предотвращение реактивации латентного ТБ, и необходимы в качестве средства сопутствующей иммунотерапии для совместного применения с антибиотиками с целью сокращения сроков лечения ТБ, которые в настоящий момент времени могут дости-

гать 9 месяцев. Разработку и применение таких вакцин сдерживает возможный риск для здоровья пациента, связанный с развитием побочных иммунологических реакций гиперчувствительности на фоне введения высокой концентрации микобактериальных антигенов, описанный около 100 лет назад первооткрывателем возбудителя ТБ Робертом Кохом [37]. В связи с этим крайне важной задачей становится грамотный выбор антигенов и способов иммунотерапии.

Одним из первых препаратов, которые позиционируются как иммунобиологические препараты для комбинированного применения совместно с традиционной антибиотикотерапией для сокращения сроков лечения туберкулезной инфекции, является препарат RUTI [43]. RUTI представляет собой фрагменты клеточных стенок микобактерий, которые термически (автоклавирование) или химически (формальдегид) инактивированы. В качестве способа доставки авторы использовали липосомы. Доклинические исследования на мышинной модели ТБ показали, что использование RUTI совместно с антибиотиками сокращает число микобактерий, выживших после химиотерапии. На настоящий момент проведены успешные клинические испытания 1 и 2а фазы, в стадии завершения находится 2b стадия. Есть все основания полагать, что данный препарат сможет найти применение в клинике в ближайшее время, однако, однозначно ответить на вопрос об эффективности препарата можно будет только через некоторое время после применения в реальной практике. Недостатком препарата RUTI является сложность контроля его состава и невозможность однозначно объяснить механизм действия препарата.

Еще одна разрабатываемая терапевтическая вакцина - ID93/GLA-SE - построена по другому принципу. Препарат представляет собой генно-инженерную субъединичную вакцину, которая содержит 4 слитых микобактериальных антигена семейства Esx и PPE, в том числе один из белков, который экспрессируется в латентной фазе инфекции. Рекомбинантный антиген сформулирован с молекулярным адъювантом – агонистом TLR4 рецептора – глюкопираниозил-липидом А (GLA). Доклинические исследования, которые проводились на модели туберкулезной инфекции на линии инбредных чувствительных мышей (SWR/J) и обезьянах (*Macaca fascicularis*) показали достоверное снижение микобактериальной нагрузки в органах лабораторных животных при использовании препарата

после курса антибиотикотерапии, что позволило сократить на треть сроки лечения [11].

Есть попытки использовать в качестве терапевтических вакцин препараты на основе инактивированных родственных микобактерий - *M. indicus pranii*, *M. smegmatis*, *M. vaccae*. Один из первых препаратов такого рода был сделан на основе *M. indicus pranii* – вида непатогенных микобактерий, которые являются близкими «родственниками» *M. tuberculosis*. К этой же группе препаратов относятся вакцины на основе *M. smegmatis* и *M. vaccae*. Все кандидатные вакцины продемонстрировали свою эффективность в качестве иммуностимуляторов и могут позволить сократить сроки антибиотикотерапии у больных ТБ при совместном применении с традиционными лекарственными средствами [21; 20; 45]. В настоящее время все перечисленные препараты проходят клинические испытания.

Интересным препаратом, который претендует на роль не только профилактического, но и терапевтического средства, является модифицированный вариант рекомбинантной субъединичной вакцины H1 – вакцина H56, созданная на основе тригибридного белка, который включает в себя белки ранней фазы инфекции – Ag85B, ESAT6 и белок, синтезируемый *M. tuberculosis* в латентный период, Rv2660c. По результатам доклинических исследований, проведенных на мышинной модели ТБ и обезьянах, вакцина предотвращает реактивацию латентного туберкулеза и сокращает сроки антибиотикотерапии при совместном использовании с химиотерапевтическими препаратами [8]. В настоящее время начинаются клинические испытания этой вакцины.

К сожалению, отсутствие полной картины взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета человека с патогеном пока не позволяют создать эффективный терапевтический препарат с известным механизмом действия, а значит - с прогнозируемой эффективностью и токсичностью.

Заключение.

Всемирная организация здравоохранения и Международная некоммерческая организация TuBerculosis Vaccine Initiative (TBVI), деятельность которой сосредоточена на консолидации усилий мирового сообщества для поиска эффективных вакцин для профилактики и лечения туберкулеза, поставили перед собой весьма амбициозную, но выполнимую задачу – добиться снижения бремени туберкулеза на 50 % уже к 2015 году и полностью элиминировать туберкулез как социальную про-

блему (заболеваемость ниже 1 случая на 1 млн. чел.) к середине XXI века. Безусловно, что выполнение этих целей немыслимо без создания новых вакцин для борьбы с туберкулезом.

Прогресс в области молекулярной иммунологии, генетики и генной инженерии позволяет надеяться на то, что в ближайшие 2-3 года мы увидим препарат, который сможет встать на защиту от ТБ инфекции вместе с БЦЖ, а к 2025 году появится эффективная вакцина, которая сможет не только предотвращать первичное инфицирование микобактериями, но и защищать уже инфицированных людей от реактивации латентных форм инфекции. По-видимому, такая вакцина будет представлять из себя препарат, состоящий из ряда высокоиммуногенных протективных рекомбинантных антигенов и безопасных молекулярных адъювантов, избирательно активирующих выбранные звенья иммунитета для быстрого сбалансированного ответа на вторжение в организм патогена и его элиминации, а также сохранения длительной иммунологической памяти с целью предотвращения повторной инфекции.

Список литературы.

1. ВОЗ. Вакцина БЦЖ. Документ по позиции ВОЗ, 2009
http://www.who.int/immunization/BCG_8May2008_RU.pdf
2. Доклад Всемирной организации здравоохранения о глобальной борьбе с туберкулезом / ВОЗ, 2012,
http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_execsummary_ru.pdf
3. Доклад Всемирной организации здравоохранения: шестьдесят пятая сессия всемирной ассамблеи здравоохранения / ВОЗ 2012,
http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_22-ru.pdf
4. Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации.
URL:http://www.epidemiolog.ru/calendar/detail.php?ELEMENT_ID=3765
5. Татьков С. И., Дейнеко Е. В., Фурман Д. П. // Перспективы создания противотуберкулезных вакцин нового поколения.- Вавиловский журнал генетики и селекции – 2011. – №1 – С.114–129.
6. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. / Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.
7. Щербинин Д.Н., Шмаров М.М., Народицкий Б.С. Исследование вакцинных противотуберкулезных препаратов на основе рекомбинантных аденовирусов в экспериментальной модели на мышах // Туберкулез и болезни лёгких. – 2010. – №10. – С. 50-53
8. Aagaard C., Hoang T., Dietrich J., Cardona P.J., Izzo A., Dolganov G., Schoolnik G.K., Cassidy J. P., Billeskov R., Andersen P. A multistage tuberculosis vaccine that confers efficient protection before and after exposure // *Nature medicine* – 2011. – Vol. 17, № 2. – P.189-194
9. Agger E.M., Rosenkrands I., Olsen A.W., Hatch G., Williams A., Kritsch C., Lingnau K., von Gabain A., Andersen C.S., Korsholm K.S., Andersen P. Protective immunity to tuberculosis with Ag85B-ESAT-6 in a synthetic cationic adjuvant system IC31. // *Vaccine*. – 2006. – Vol. 24, №26. – P. 5452–5460
10. Ahmad S. New approaches in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection // *Respiratory Research*. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 169.
11. Baldwin S.L., Bertholet S., Reese V.A., Ching L.K., Reed S.G., Coler R.N. The importance of adjuvant formulation in the development of a TB vaccine // *Journal of immunology*. – 2012. – Vol. 188, №5. – P. 2189–2197
12. Bao L. Virulence, immunogenicity, and protective efficacy of two recombinant *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin strains expressing the antigen ESAT-6 from *Mycobacterium tuberculosis* // *IAI*. – 2003. – Vol. 71, № 4. – P. 1656-1661.
13. Brosch R. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2007. – Vol. 104, № 13. – P. 5596-5601.
14. Cayabyab M.J., Macovei L., Campos-neto A., Izzo A., State C. Current and novel approaches to vaccine development against tuberculosis // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2012. – Vol. 2, №12. - P. 1–16.
15. Delogu G., Fadda G. The quest for a new vaccine against tuberculosis // *The Journal of Infection in Developing Countries*. – 2009. – Vol. 3, № 1. – P 5-15.
16. Denis O., Tanghe A., Palfliet K., Jurion F., van den Berg T.P., Vanonckelen A., Ooms J., Saman E., Ulmer J.B., Content J., Huygen K. Vaccination with plasmid DNA encoding mycobacterial antigen 85A stimulates a CD4+ and CD8+ T-Cell epitopic repertoire broader than that stimulated by *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv infection // *Infect Immun*. – 1998. - Vol. 66, № 4. – P. 1527-1533.

17. Dietrich J., Aagaard C., Leah R., Olsen A.W., Stryhn A., Doherty T.M., Andersen P. Exchanging ESAT6 with TB10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // *J. Immunol.* - 2005. - Vol. 174. - P. 6332-6339.
18. Eisenbarth S.C., Colegio O.R., O'Connor W., Sutterwala F.S., Flavell R.A. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature.* - 2008. - №453. - P.1122-1126.
19. Ernst J.D. The immunological life cycle of tuberculosis // *Nature Reviews Immunology.* - 2012. - Vol. 12, № 8. - P. 581-591.
20. Faludi I., Szabó A.M., Burián K., Endrész V., Miczák A. Recombinant *Mycobacterium smegmatis* vaccine candidates // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* - 2011. - Vol.58:13-22. doi: 10.1556
21. Faujdar J., Gupta P., Natrajan M., Das R., Chauhan D. S., Katoch V. M., Gupta U. D., *Mycobacterium indicus pranii* as stand-alone or adjunct immunotherapeutic in treatment of experimental animal tuberculosis // *Indian J Med Res.* - 2011. - Vol. 134, № 5. - P. 696-703
22. Gram G.J., Karlsson I., Agger E.M., Andersen P., Fomsgaard A. A novel liposome-based adjuvant CAF01 for induction of CD8(+) cytotoxic T-lymphocytes (CTL) to HIV-1 minimal CTL peptides in HLA-A*0201 transgenic mice. // *PloS one.* - 2009. - Vol. 4, №9. - P.e6950
23. Grode L., Seiler P., Baumann S., Hess J., Brinkmann V., Nasser Eddine A., Mann P., Goosmann C., Bander mann S., Smith D., Bancroft G.J., Reyrat J.M., van Soolingen D., Raupach B., Kaufmann S.H. Increased vaccine efficacy against tuberculosis of recombinant *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin mutants that secrete listeriolysin // *The Journal of Clinical Investigation.* - 2005. - Vol. 115, № 9. - P. 2472-2479.
24. Havenga M., Vogels R., Zuijdgeest D., Radošević K., Mueller S., Sieuwerts M., Weichold F., Damen I., Kaspers J., Lemckert A., van Meerendonk M., van der Vlugt R., Holterman L., Hone D., Skeiky Y., Mintardjo R., Gillissen G., Barouch D., Sadoff J., Goudsmit J. Novel replication-incompetent adenoviral B-group vectors: high vector stability and yield in PER.C6 cells // *Journal of General Virology.* - 2006. - Vol. 87. - P. 2135-2143.
25. Horwitz M.A., Harth G., Dillon B.J., Maslesa-Galic S. Recombinant bacillus calmette-guerin (BCG) vaccines expressing the *Mycobacterium tuberculosis* 30-kDa major secretory protein induce greater protective immunity against tuberculosis than conventional BCG vaccines in a highly susceptible animal model // *PNAS.* - 2000. - Vol. 97, № 25. - P. 13853-13858.
26. Kamath A.T., Groat N.L., Bean A.G., Britton W.J. Protective effect of DNA immunization against mycobacterial infection is associated with the early emergence of interferon-gamma (IFN- γ)-secreting lymphocytes // *Clinical and Experimental Immunology.* - 2000. - Vol. 120. - P. 476-482.
27. Kasturi S.P. Programming the magnitude and persistence of antibody responses with innate immunity // *Nature.* - 2011. - Vol. 470. - P.543-550
28. Kaufmann S.H.E. Recent findings in immunology give tuberculosis vaccines a new boost // *Trends in immunology.* - 2005. - № 12. - P.660-667
29. Leroux-Roels I., Forgas S., Boever F. De, Clement F., Demoitié M.A., Mettens P., Moris P., Ledent E., Leroux-Roels G., Ofori-Anyinam O. Improved CD4(+) T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis* in PPD-negative adults by M72/AS01 as compared to the M72/AS02 and Mtb72F/AS02 tuberculosis candidate vaccine formulations: A randomized trial. // *Vaccine.* - 2013. - Vol.19, №5. - P. 2196-2206.
30. Li Z., Song D., Zhang H., He W., Fan X., Zhang Y., Huang J., Wang X., Liu Q., Xiong S. Improved humoral immunity against tuberculosis ESAT-6 antigen by chimeric DNA prime and protein boost strategy // *DNA and cell biology.* - 2006. - Vol. 25, № 1 - P. 25-30.
31. Lozes E., Huygen K., Content J., Denis O., Montgomery D.L., Yawman A.M., Vandenbussche P., Van Vooren J.P., Drowart A., Ulmer J.B., Liu M.A. Immunogenicity and efficacy of a tuberculosis DNA vaccine encoding the components of the secreted antigen 85 complex // *Vaccine.* - 1997. - Vol. 15, № 8. - P. 830-833.
32. McKee A.S., Munks M.W., Marrack P. How do adjuvants work? Important considerations for new generation adjuvants // *Immunity.* - 2007. - №5. - P.687-690.
33. McShane H., Hill A. Prime-boost immunisation strategies for tuberculosis. // *Microbes and infection / Institut Pasteur.* - 2005. - Vol. 7, № 5-6. - P. 962-967
34. McShane H., Pathan A.A., Sander C.R., Keating S.M., Gilbert S.C., Huygen K., Fletcher H.A., Hill A.V. Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing antigen 85A boosts BCG-primed and naturally acquired antimycobacterial immunity in humans // *Nat. Med.* - 2004. - Vol. 10, № 11. - P. 1240-1244.
35. Ottenhoff T. H. M., Kaufmann S. H. E. Vaccines against Tuberculosis : Where Are We and Where Do

- We Need to Go ? // *Plos pathogens*. – 2012. – Vol. 8, № 5. – P.e1002607
36. Reed S.G., Coler R.N., Dalemans W., Tan E.V., Dela E.C., Basaraba R.J., Orme I.M., Skeiky Y.A.W., Al-derson M.R., Cowgill K.D., Prieels J., Abalos R.M., Du-bois M., Cohen J., Mettens P., Lobet Y. Defined tuber-culosis vaccine, Mtb72F/AS02A, evidence of protec-tion in cynomolgus monkeys // *Proceedings of the Na-tional Academy of Sciences*. – 2009. – Vol. 106, № 7. – P.1–6
37. Rook G.A., Stanford J.L.(). The Koch phenom-enon and the immunopathology of tuberculosis // *Curr.Top.Microbiol.Immunol*. – 1996. – Vol. 215. – P.239–262
38. Schneider J, Gilbert S.C., Blanchard T.J., Hanke T., Robson K.J., Hannan C.M., Becker M., Sinden R., Smith G.L., Hill A.V. Enhanced immunogenicity for CD8+ T cell induction and complete protective efficacy of malaria DNA vaccination by boosting with modified vaccinia virus Ankara. // *Nat. Med*. – 1998. – № 4. – P.397-402.
39. Skeiky Y.A. W., Dietrich J., Lasco T.M., Stagliano K., Dheenadhayalan V., Goetz M.A., Cantarero L., Basaraba R.J., Bang P., Kromann I., McClain J.B., Sadoff J.C., Andersen P. Non-clinical efficacy and safety of HyVac4:IC31 vaccine adminis-tered in a BCG prime-boost regimen // *Vaccine*. – 2010. – Vol. 28, № 4. – P.1084–1093.
40. Sugawara I. Protective efficacy of recombinant (Ag85A) BCG Tokyo with Ag85A peptide boosting against *Mycobacterium tuberculosis*-infected guinea pigs in comparison with that of DNA vaccine encoding Ag85A // *Tuberculosis*. – 2007. – Vol. 87, № 2. – P. 94-101
41. Tameris M.D., Hatherill M., Landry B.S., Scriba T.J., Snowden M.A., Lockhart S., Shea J.E., McClain J.B., Hussey G.D., Hanekom W.A., Mahomed H., McShane H. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. // *Lan-cet*. – 2013. – №2. pii: S0140-6736(13)60177-4. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60177-4.
42. Tsuji S., Matsumoto M., Takeuchi O., Akira S., Azuma I., Hayashi A., Toyoshima K., Seya T. Matura-tion of human dendritic cells by cell wall skeleton of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin: in-volvement of toll-like receptors. // *Infect Immun*. – 2000. – Vol. 68, №12. – P.6883-6890.
43. Vilaplana C., Montané E., Pinto S., Barriocanal A.M., Domenech G., Torres F., Cardona P.J., Costa J. Double-blind, randomized, placebo-controlled Phase I Clinical Trial of the therapeutical antituberculous vac-cine RUTI. // *Vaccine*. – 2010. – Vol. 28, №4. – P. 1106–1116.
44. WHO. Global Tuberculosis Report 2012. Gene-va, Switzerland. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
45. Yang X.Y., Chen Q.F., Li Y.P., Wu S.M. *Myco-bacterium vaccae* as adjuvant therapy to anti-tuberculosis chemotherapy in never-treated tubercu-losis patients: a meta-analysis // *PloS one*. – 2011. – Vol. 6, № 9. – P. e23826



ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ ADVANCED TRADING

www.atcl.ru

ФТИЗАМАКС
МАК-ПАС
ЭТОМИД
ПРОТОМИД
КОКСЕРИН
КОКСЕРИН ПЛЮС
МАКРОЗИД
ФОРКОКС
МАКОКС
ЕКОКС
КАПОЦИН



Россия, 123098, г. Москва, ул. Гомелев, д.18, корпус 2, этаж 1
Тел.: 8 (499) 720-43-80; 8 (499) 193-71-11; 8 (499) 190-87-10
Факс: 8 (495) 942-52-81; E-mail: info@atcl.ru; www.atcl.ru

Оригинальная статья

УДК616-03:08

Состояние противотуберкулезной помощи населению Северо-Западного Федерального округа 2007-2012 годах

*В.Б.Галкин, Г.С.Баласанянц, Н.Ю.Исаева, О.И.Майорова.**ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России.*

Резюме.

Представлен аналитический обзор динамики показателей эпидемической ситуации и состояния противотуберкулезной помощи населению территорий Северо-Западного федерального округа по материалам годовых отчетных форм федерального и отраслевого статистического наблюдения за 2007-2012 годы. Динамика основных эпидемических показателей по туберкулезу в территориях Северо-Западного федерального округа в целом имеет положительные тенденции. Их уровень в большинстве территорий ниже среднего по Российской Федерации. Наиболее стабильно благополучная обстановка наблюдается Новгородской и Вологодской областях. Улучшается ситуация в Архангельской области, а Санкт-Петербург наоборот постепенно сдает лидирующую позицию. Наиболее напряженная эпидемическая ситуация по туберкулезу остается республиках Коми и Карелия, а также в Калининградской области. Сравнительный анализ данных статистической отчетности выявляет и негативные тенденции. В Санкт-Петербурге отмечено заметное влияние на напряженность эпидемической ситуации миграционных процессов. Только в Санкт-Петербурге наблюдается рост заболеваемости и распространенности туберкулеза среди детей. В ряде территорий имеются отрицательные тенденции развития показателей, характеризующих качество выявления и диагностики туберкулеза. Очевидны значительные различия методических подходов к организации лечения, оценке его исхода и констатации клинического излечения. Несомненно негативное влияние на развитие эпидемической ситуации по туберкулезу оказывает распространение ВИЧ-инфекции, особенно в Ленинградской, Калининградской областях и Санкт-Петербурге. Оптимистичность ожиданий дальнейших тенденций также снижает и значительный рост распространенности МЛУ МБТ.

Ключевые слова: эпидемическая ситуация, туберкулез, ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость.

Введение.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии в течение многих десятилетий является головным организационно-методическим центром по туберкулезу за Северо-Западе России, его сотрудники проводят постоянный мониторинг показателей эпидемической ситуации и состояния противотуберкулезной помощи населению территорий Северо-Западного федерального округа. Данный аналитический обзор проведен по материалам годовых отчетных форм федерального и отраслевого статистического наблюдения за 2007-2012 годы [1, 2, 3, 4]. Несмотря на то, что в Северо-Западный регион России относится к одним из наиболее благополучных по туберкулезу [5], сравнительный анализ показателей позволяет выявить существующие проблемы.

Целью исследования являлось изучение динамики показателей эпидемической ситуации и качества противотуберкулезных мероприятий в территориях Северо-Западного федерального округа (СЗФО) Российской Федерации.

Материалом исследования служили показатели состояния противотуберкулезной помощи, рассчитанные по данным годовых отчетных форм федерального (№8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», №33 «Сведения о больных туберкулезом») и отраслевого (№7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом», №8-ТБ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом легких») статистического наблюдения за 2007-2012 годы. При расчете показателей использованы данные о численности населения Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС) (<http://www.fedstat.ru>).

Результаты исследования. Всего на территории СЗФО в 2012 году зарегистрировано 7117 новых случаев заболевания туберкулезом (ТБ), что на 1507 больных меньше, чем в 2008 году (-17,5%).

На фоне снижения общего количества заболевших в последние 2 года произошло значительное увеличение впервые выявленных из числа жителей других территорий, особенно в Санкт-Петербурге, где они стали регистрироваться с 2008 года и их количество выросло с 38 до 558 заболевших в 2011 году и 475 в 2012 году, из которых до 90% – иностранцы. Это обусловлено повышением качества регистрации этой категории больных.

Количество зарегистрированных больных среди лиц БОМЖ выросло со 191 человека (2,3% заболевших) в 2007 году до максимального уровня в 2009 году – 274 человека (3,2%), а затем снова снизилось до 199 человек в 2012 году, но их доля снизилась менее значительно – до 2,8%, что выше среднероссийского уровня (2,2%).

Среди контингентов ФСИН, составляющих 11-14% заболевших, прослеживается тенденция к снижению: с 2010 года в учреждениях ФСИН регистрировалось менее 1000 новых случаев заболевания ТБ, по

сравнению с 2009 годом их количество сократилось 30% (с 1201 до 841 в 2012 году).

Территориальный показатель заболеваемости туберкулезом в СЗФО в 2012 году составил 52,1 на 100000 (по РФ – 68,2), что на 18,6% ниже уровня 2008 года. Наименьший уровень заболеваемости в 2012 году наблюдается в Мурманской (35,5), Вологодской (40,2) и Архангельской (42,8) областях и Ненецком АО (42,4). Наиболее высокая заболеваемость: в Калининградской (70,8), Псковской (67,2), Ленинградской (64,2) областях и республике Коми (73,8).

В большинстве территорий наблюдаются явные тенденции к снижению показателя (рисунок 1), причем пик заболеваемости пришелся в Псковской области на 2008 год, в Ленинградской области на 2009 год, а в Ненецком АО – на 2010 год. Наиболее выраженное снижение показателя отмечается в Калининградской области на 47%: со 134,0 в 2007 году до 70,8 в 2012. Только в Санкт-Петербурге его уровень вырос в 2011 году по отношению к 2007 году (37,3) на 30% до 48,3, что в основном связано с повышением качества регистрации заболевших среди мигрантов.

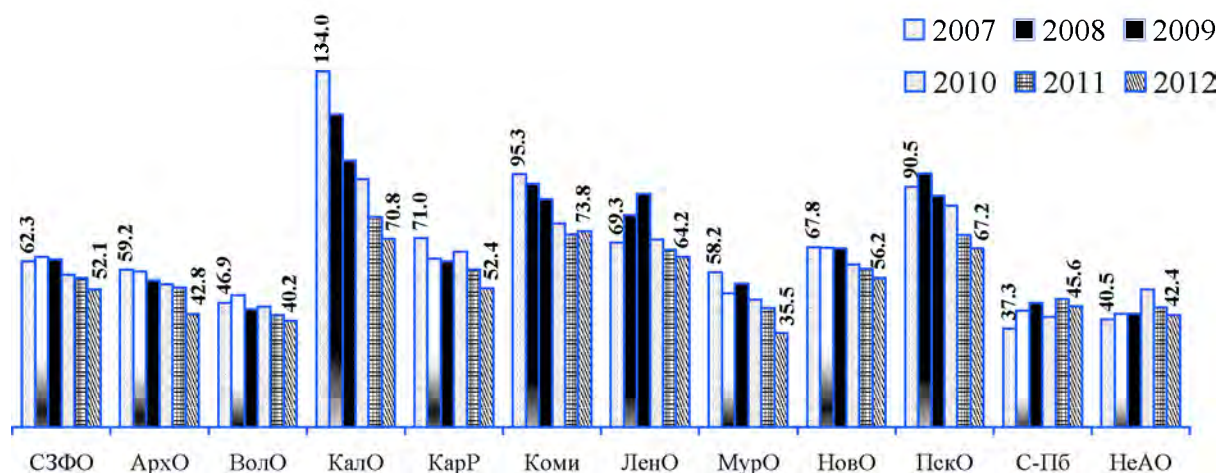


Рисунок 1. Заболеваемость туберкулезом в территориях СЗФО (форма 8, на 100000).

Следует обратить внимание на снижение за 5 лет заболеваемости тяжелой формой туберкулеза легких (ТЛ) – фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТЛ) – на 40% с 1,08 до 0,65 на 100000, в том числе до 0 в Новгородской области (в 2007 – 1,37, в 2011 – 0) и до 0,08 в Архангельской области (в 2007 – 0,71, в 2011 – 0,25). Наиболее высокий уровень

показателя в 2012 году отмечен в Калининградской области – 2,64 на 100000 (в 2007 – 2,77, в 2011 – 2,44).

Отмечается стойкая тенденция к снижению заболеваемости внелегочным туберкулезом (ВЛТ) на 28% с 2,15 в 2007 году до 1,55 в 2012 году (по РФ на 23% – с 2,79 до 2,16).

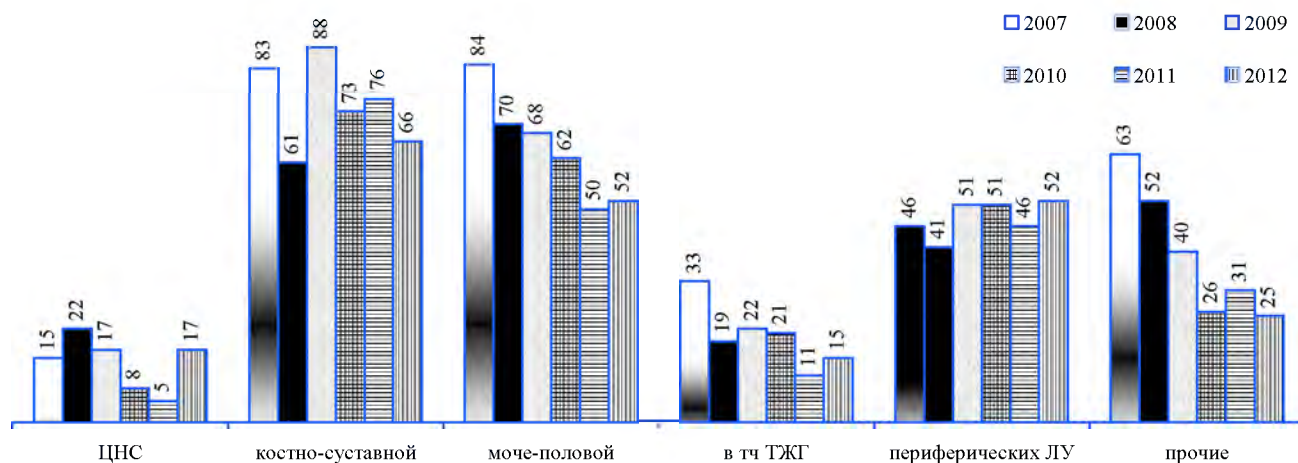


Рисунок 2. Количество зарегистрированных случаев заболевания ВЛТ (форма 8).

До 2011 года отмечалось резкое снижение количества заболевших ТБ ЦНС с 22 случаев до 5 (рисунок 2), причем в 2010-2011 годах эта локализация процесса не регистрировалась у детей (в 2009 было по 1 случаю в Санкт-Петербурге и Ленинградской области). Однако в 2012 году вновь наблюдается рост до 16 случаев среди взрослых (половина приходится на Санкт-Петербург у лиц в возрасте 18-40 лет, что может быть связано с сочетанной патологией ВИЧ/ТБ) и 1 случай у ребенка до 4 лет в Ленинградской области.

Снижение более чем в 2 раза количества «прочих» локализаций ТБ может быть обусловлено как уменьшением количества тяжелых форм с поражением абдоминальных органов, так и более вероятным снижением внимания к ТБ органа зрения, которые с 2009 года перестали выделяться в отчетных формах. Кроме того, генерализованные формы туберкулеза с поражением разных органов могут быть зарегистрированы по любой «ведущей» локализации, в том числе ТЛ.

Следует отметить, что количество выявленных больных костно-суставным туберкулезом имеет незначительную тенденцию к снижению, а туберкулезом периферических лимфоузлов изменилось незначительно. На этом фоне выраженное снижение регистрации мочевого туберкулеза (МПТ), включая ТБ женских гениталий (ТЖГ) в существующей эпидемической ситуации можно расценить как признак недостаточной активности выявления признаков этой патологии врачами ОЛС. Если в последние 2 года в Вологодской области выявляется по 10-13 больных

МПТ (в 2006-2010 – по 3-8 больных), то в Карелии, Ленинградской, Псковской и Мурманской областях только 0-1 случай в год. Большое количество случаев ТЖГ регистрируется в республике Коми – 7-10 случаев в год, в остальных территориях, включая Санкт-Петербург, в последние 2 года не более 2 случаев.

Заболеваемость детей (0-14 лет) за 5 лет в СЗФО снизилась на 28% с 17,7 до 12,8 на 100000 детского населения (по РФ в 2012 – 16,6). Аналогичная тенденция проявляется и среди подростков: снижение показателя на 25% с 25,4 до 19,1 на 100000 (по РФ – 32,1).

Наиболее выраженное снижение показателя – в 2,5 раза с 71,2 до 27,9 на 100000 – наблюдается в Калининградской области (рисунок 3). Уже давно высказывалось мнение, что рекордные для России показатели заболеваемости детей в этой области во многом являлись следствием гипердиагностики. Возможно, вышеописанная тенденция обусловлена пересмотром методических подходов к диагностике детского ТБ и внедрением новых более объективных методов обследования. Санкт-Петербург – единственная территория в СЗФО, где не отмечено снижение заболеваемости детей. Несмотря на сравнительно низкий уровень общей заболеваемости ТБ, по заболеваемости детей Санкт-Петербург последние 4 года занимает второе место после Калининградской области.

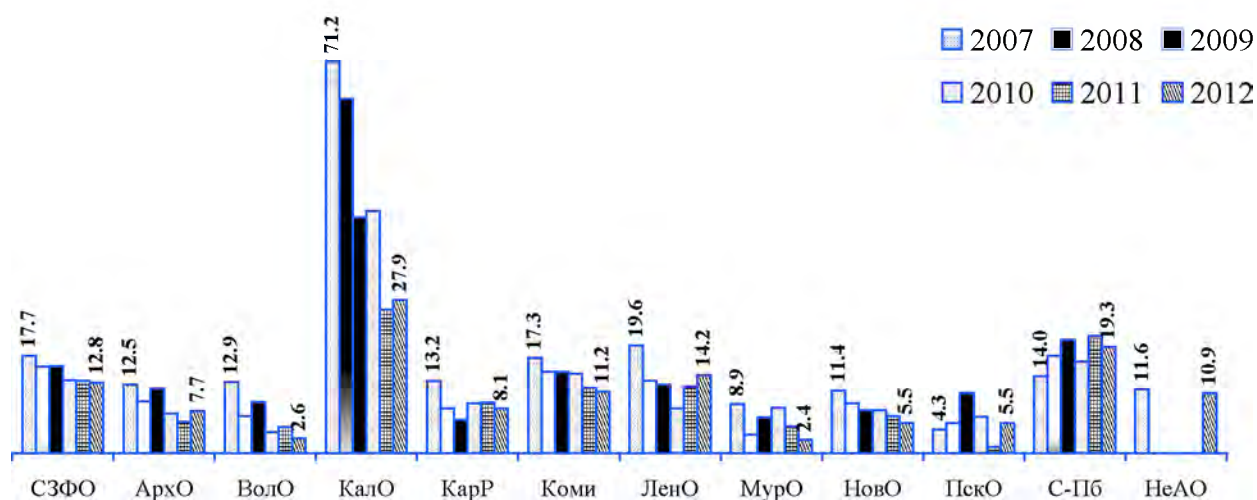


Рисунок 3. Заболеваемость ТБ детей до 14 лет в территориях СЗФО (форма 8, на 100000).

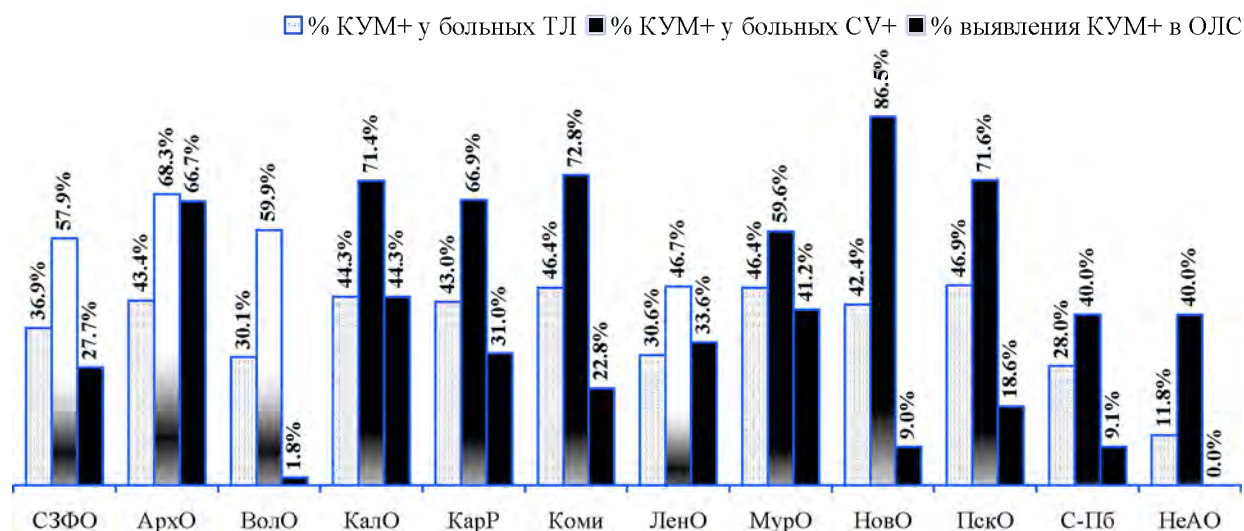


Рисунок 4. Результаты микроскопии мокроты у больных ТЛ в территориях СЗФО (форма 7-ТБ без ФСИН, когорта 2011 года, %).

Заболеваемость заразными формами туберкулеза снизилась на 19% с 29,2 на 100000 в 2007 году до 23,7 в 2012 (по РФ – 28,6).

По данным формы 7-ТБ эффективное применение микроскопии мокроты для выявления и диагностики ТБ с определением КУМ более чем у 40% больных ТЛ (по РФ – 33,5%) отмечено в большинстве территорий СЗФО (рисунок 4), а при наличии у них фазы распада этот показатель увеличивается до 71-86% (по РФ – 58,0%). В Архангельской области у 66,7% больных ТЛ, у которых выявлены КУМ в мокроте, положительные результаты получены в лабораториях общей лечебной сети (ОЛС).

Наиболее низкая результативность микроскопии мокроты наблюдается в Вологодской области (30,1%), в Ленинградской области (30,6%), Санкт-Петербурге (28,0%) и Ненецком АО (11,8%). В Вологодской области ее результативность при наличии фазы распада повышается до 59,9%. В Ленинградской области, Ненецком АО и Санкт-Петербурге даже при наличии распада результативность микроскопии составляет 40-48%, что свидетельствует о низком качестве проведения исследования.

Следует отметить крайне низкий уровень частоты получения положительных результатов на этапе обследования в ОЛС в Вологодской области

(1,8%), Ненецком АО (0%), а также в Новгородской области (9,0%) и Санкт-Петербурге (9,1%), что является следствием отсутствия контроля и учета лабораторной диагностики туберкулеза в ОЛС в этих территориях.

Положительной тенденцией представляется снижение в 2 раза количества впервые выявленных больных, у которых диагноз установлен посмертно (с 267 в 2007 до 124 в 2012), однако она связана не столько со снижением смертности, сколько с

изменением в последние годы контроля регистрации причин смерти при оформлении свидетельств о смерти. Наибольший уровень данного показателя регистрируется в Калининградской области (2,6) и республике Коми (2,1) (по СЗФО – 0,9, по РФ – 1,1).

Показатель смертности от туберкулеза на территории СЗФО снизился на 42,5% с 15,7 на 100000 в 2007 году до 9,0 в 2012.

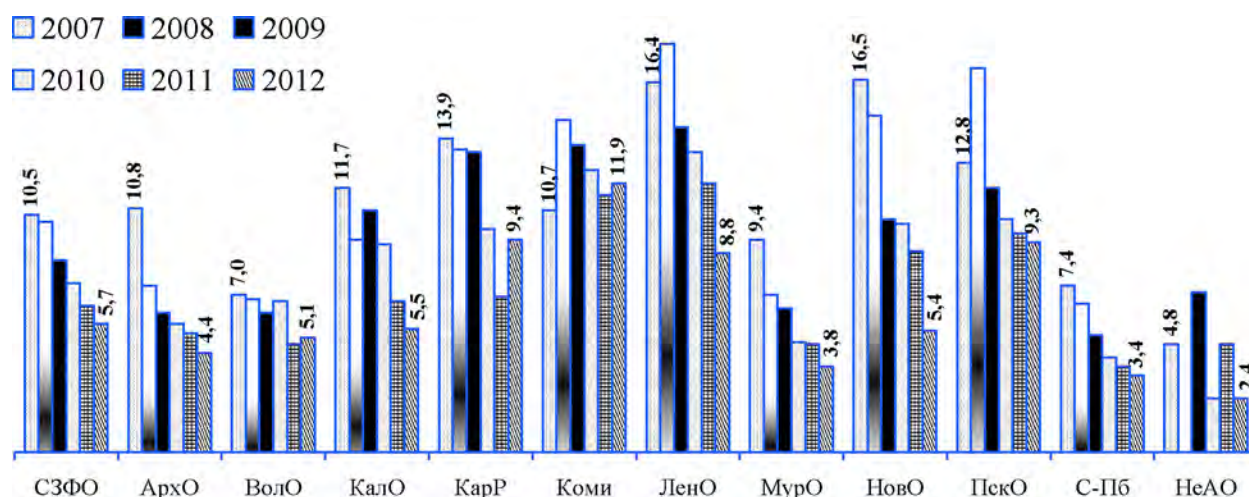


Рисунок 5. Смертность от туберкулеза больных, состоявших на диспансерном учете, в территориях СЗФО (форма 33, на 100000).

Смертность от туберкулеза больных, состоявших на диспансерном учете, за 5 лет снизилась на 46% с 10,5 до 5,7 на 100000 (по РФ – 9,3), причем 26,7% больных умирает в течение первого года наблюдения (в 2007 – 30,2%, по РФ в 2012 году – 18,5%). Во всех территориях СЗФО наблюдается тенденция к снижению уровня смертности (рисунок 6). Наиболее низкий уровень показателя в 2012 году отмечается в Санкт-Петербурге (3,4), в Архангельской (4,4), Мурманской (3,8) областях и Ненецком АО (2,4).

Наиболее высокий уровень смертности от туберкулеза – 11,9 на 100000 – наблюдается в республике Коми, причем 28,3% из них погибают на первом году наблюдения, что свидетельствует о значительных проблемах в области со своевременностью выявления туберкулеза. Высокий уровень показателя смертности в сочетании с большой долей умерших в течение года отмечается также в Ленинградской области (соответственно 8,8 на 100000, 28,3%), Карелии (9,4 и 33,3%) и Псковской области (9,3 и 30,6%).

В территориях с высоким распространением ВИЧ-инфекции у значительной части умерших больных туберкулез расценивается как вторичное заболевание и случай смерти регистрируется как смерть от ВИЧ-

инфекции (В20.0 по МКБ-10). В Ленинградской области в 2012 году на 152 случая смерти от туберкулеза больных, состоявших на учете, пришлось еще 129 случаев смерти больных туберкулезом от ВИЧ-инфекции, что поднимает суммарный показатель смертности до 20,0 на 100000. В Санкт-Петербурге соответственно: 166 и 192 больных – 11,2 на 100000.

Среди постоянных жителей СЗФО в 2011 году всего взято на диспансерный учет 5308 новых случаев заболевания туберкулезом, что на 21% меньше, чем в 2007 году (6698), в том числе 5130 больных ТОД и 178 больных ВЛТ. Показатель заболеваемости основного населения СЗФО за 5 лет снизился на 22% с 49,5 до 38,9 на 100000 (по РФ в 2012 году – 55,1).

Заболеваемость ТОД с бактериовыделением в СЗФО снизилась на 22% с 25,1 до 19,6 на 100000 (по РФ в 2012 – 24,8), при этом удельный вес бактериовыделителей практически не изменился (52,6-52,0%, по РФ в 2012 году – 46,7%). Показатель заболеваемости ТЛ с деструкцией легочной ткани снижался более высокими темпами – на 29% с 25,2 до 18,0 на 100000 (по РФ в 2012 – 22,1), частота фазы распада уменьшилась с 58,8% до 52,9% (по РФ в 2012 – 44,9%). При этом соотношение количества больных

МБТ+/CV+ – повысилось с 1,00 до 1,09 (по РФ в 2012 – 1,12). На первый взгляд это явные признаки выявления туберкулеза на более ранних стадиях и улучшения качества бактериологического обследования, однако имеются и негативные симптомы. Следует обратить внимание – несмотря на то, что уровень заболеваемости по СЗФО примерно на 30% ниже среднероссийского, частота фазы распада заметно выше. Неблагополучные тенденции в выявлении туберкулеза подтверждаются низким уровнем частоты выявления взрослых больных активным путем (при профосмотрах) в 2006 году – 51,3%, в 2010 году – 49,5%, в 2011 – 51,1%, в 2012 – 52,6%, что значительно ниже, чем в среднем по РФ (59,1%). Наиболее высокий показатель в Новгородской области (62,5%) и Ненецком АО (88,2%), а самый низкий – в Карелии (43,9%),

Псковской области (46,2%), Санкт-Петербурге (47,7%) и Мурманской области (49,8%).

Показатель рецидивов в СЗФО за 5 лет снизился на 7% с 6,6 до 6,2 на 100000 (по РФ в 2012 – 8,2). Ожидаемого повышения частоты рецидивов в связи с ликвидацией бывшей второй ГДУ для больных с «затишающей активностью процесса» и перехода на укороченные курсы ХТ не происходит. Более того, за последние 5 лет в среднем по СЗФО частота рецидивов из 3 ГДУ («ранние рецидивы») снизилась с 46,5 до 43,3%. Возможно, на это влияет и существующая в некоторых территориях практика передержки больных с успешно законченным курсом лечения на учете в активной группе диспансерного учета.

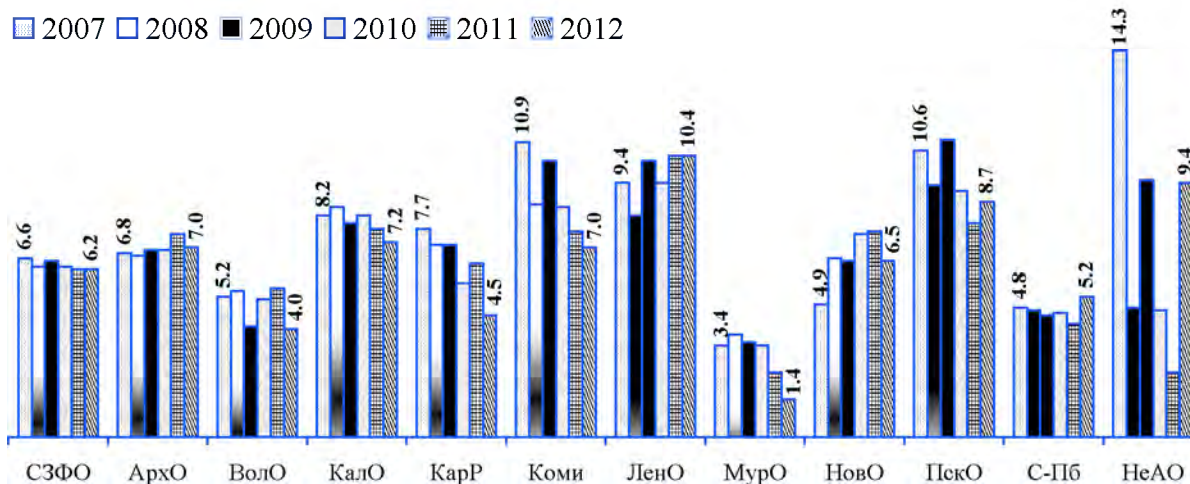


Рисунок 6. Рецидивы туберкулеза в территориях СЗФО (форма 33, на 100000).

По территориям наблюдается значительный разброс уровня этих показателей и их динамики (Рисунок 6). В Ленинградской области показатель вырос с 9,4 в 2007 году до максимального по СЗФО в 2012 году уровня – 10,4 на 100000 при 39,4% частоте возникновения в 3 ГДУ. В Новгородской рост рецидивов отмечался до 7,6 в 2011 году, в 2012 показатель снизился 6,5. В Архангельской области и Санкт-Петербурге наблюдается стабилизация уровня показателя с намеком на тенденцию к росту. Наиболее выраженное снижение уровня рецидивов – в республике Коми: на 36% с 10,9 в 2007 году до 7,0 в 2012, но частота выявления в 3 ГДУ выросла до 58,1%. Уровень этих показателей во многом обусловлен строгостью соблюдения стандартов режима (длительности) ХТ и своевременности регистрации клинического излечения с переводом в 3 ГДУ.

Динамика показателя распространенности туберкулеза в СЗФО имеет стойкую тенденцию к

снижению на 25% за 5 лет с 135,2 на 100000 в 2007 году до 101,1 в 2012 году, что на 36% ниже среднероссийского уровня (по РФ в 2012 году – 158,0). Еще более быстрыми темпами (-29%) снизилась распространенность ТБ в детском возрасте (0-17 лет) с 22,0 на 100000 детского населения в 2007 году до 15,7 в 2012 году, что на 33% ниже среднероссийского уровня (по РФ в 2012 году – 23,4). Следует заметить, что выраженное снижение (-45%) показателя произошло среди детей подросткового возраста (15-17 лет): с 34,5 до 19,1.

Снижение распространенности туберкулеза среди детей до 14 лет в СЗФО наблюдалось до 2010 года (14,0 на 100000 детского населения): на 25% по сравнению с уровнем 2007 года (18,6). К 2012 году показатель вырос на 8% по отношению к уровню 2010 года до 15,1.

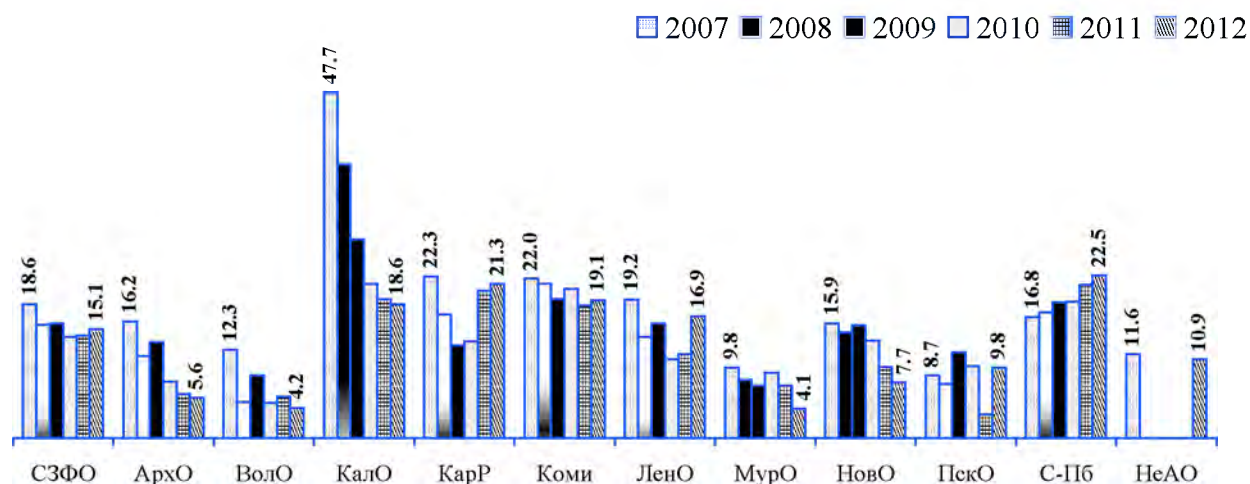


Рисунок 7. Распространенность туберкулеза среди детского населения (0-14 лет) в территориях СЗФО (форма 33, на 100000).

Наиболее выраженное снижение показателя (рисунок 7) отмечается в Калининградской области на 61% с 47,7 в 2007 году до 18,6 в 2012 году, до уровня уже ниже, чем в республиках Карелия (21,3) и Коми (19,1), а так же в Санкт-Петербурге (22,5), где произошел наиболее выраженный рост показателя на 34% за 5 лет (в 2007 – 16,8).

Продолжается снижение зарегистрированной распространенности внелегочного ТБ на 42% с 7,5 до 4,4 на 100000 (по РФ в 2012 году – 8,4), что также как и в случае заболеваемости менее всего отмечается в отношении костно-суставной локализации (-24% с 1,77 до 1,35 на 100000).

Отмечается положительная тенденция снижения распространенности наиболее тяжелой формы – фиброзно-кавернозного туберкулеза легких с 9,0 до 7,4 на 100000, что в 2,4 раза ниже среднероссийского уровня (по РФ – 17,5). Количество бактериовыделителей снижается пропорционально общему количеству больных ТБ, их удельный вес незначительно снизился до 46,2% в 2012 году, что немного выше среднероссийского уровня (по РФ – 41,3%), но может быть объяснено более высоким качеством бактериологического обследования в СЗФО.

Особо сильное беспокойство вызывает рост количества больных ТОД, у которых выделены культуры МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). За 5 лет по данным формы №33 частота выявления МЛУ у бактериовыделителей выросла: среди впервые выявленных больных на 65% (с 15,7% в 2007 году до 26,0% в 2012 году, по РФ в 2012 – 20,3%), среди рецидивов на 53% (с 30,7% до

46,9%, по РФ в 2012 – 36,3%), среди контингентов на 65% (с 33,0% до 54,5%, по РФ в 2012 – 46,1%)¹.

По данным формы 7-ТБ, где содержатся более полные данные² о количестве выявленных больных с МЛУ, в Архангельской, Ленинградской, Новгородской областях и Карелии МЛУ выявляется у каждого третьего впервые выявленного бактериовыделителя, а среди рецидивов их доля достигает 59-75% (рисунок 8).

Распространенность ТБ с бактериовыделением за 5 лет снизилась на 28% с 64,5 до 46,7 на 100000 (по РФ – 65,3). Тенденция уменьшения уровня показателя прослеживается во всех территориях СЗФО. Наибольшее снижение отмечено в Архангельской области – на 52% с 54,5 до 26,1, наименьшее в республике Коми – на 9,4% с 86,5 до 78,3. Однако анализ этой динамики с учетом фактора МЛУ выявляет разнонаправленные динамические тенденции в территориях СЗФО.

Как видно на диаграмме 9, в большинстве территорий на фоне явного снижения показателя распространенности туберкулеза с бактериовыделением без МЛУ, отмечается более или менее выраженная тенденция к росту распространенности заболевания с выделением лекарственно-устойчивых штаммов МБТ, что свидетельствует о недостаточной эффективности противодействия распространению этого опасного варианта возбудителя болезни.

¹ С 2009 года расчет доли МЛУ ведется на количество бактериовыделителей, которым проведено тестирование МБТ на лекарственную чувствительность

² В форме 7-ТБ отражаются результаты бактериологического обследования, полученные после окончания календарного года, в том числе по больным, не относящимся к постоянным жителям территории.

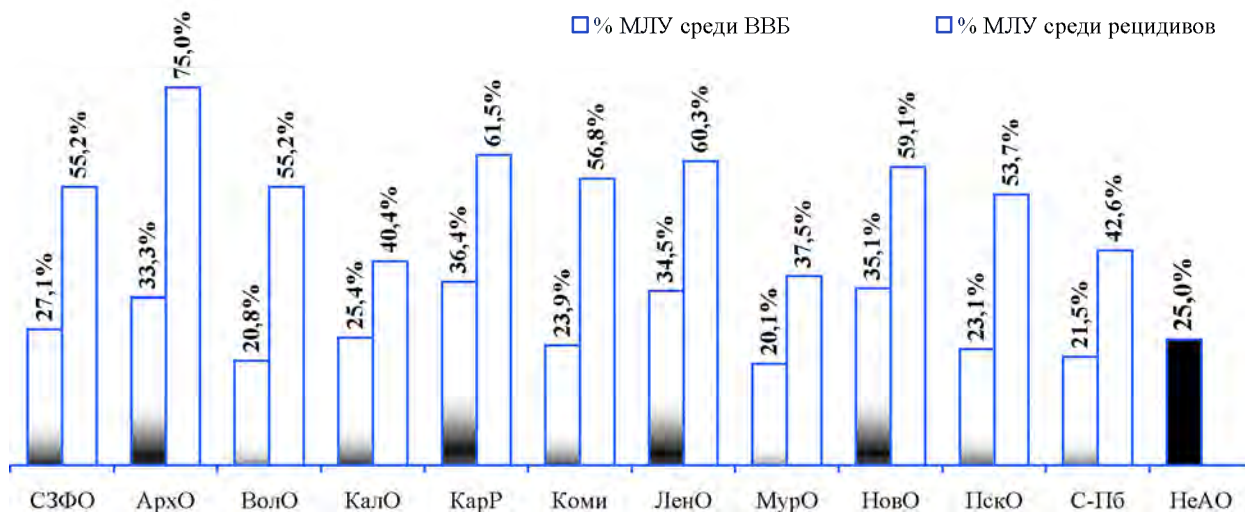
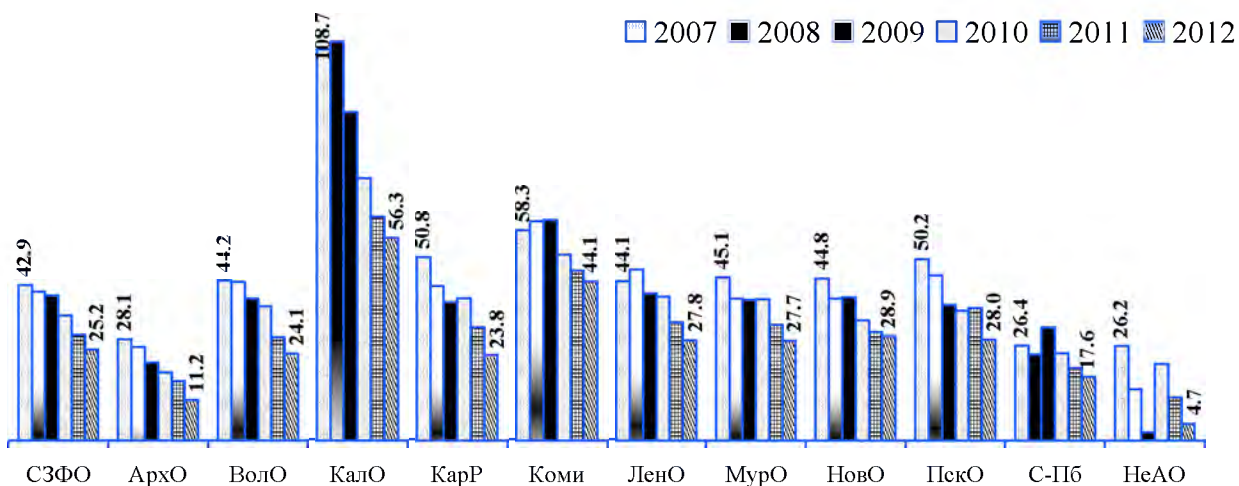
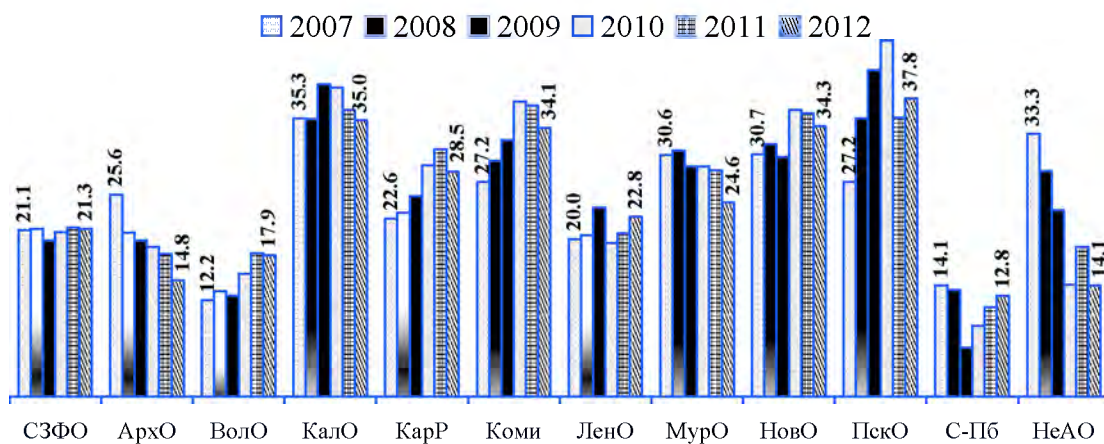


Рисунок 8. Частота МЛУ у впервые выявленных больных и рецидивов, обследованных ТЛЧ, в территориях СЗФО в 2012 году (форма 7-ТБ, %).



а) бактериовыделение без МЛУ



б) бактериовыделение с МЛУ

Рисунок 9. Распространенность ТОД с бактериовыделением при наличии и отсутствии МЛУ в территориях СЗФО (форма 33, на 100000).

Только в Архангельской области отмечается выраженное снижение уровня этого показателя, в Мурманской области в последние 4 года тоже просматривается умеренная тенденция к его снижению. Следует отметить, что снижение количества больных ТОД с МЛУ МБТ по СЗФО на конец 2009 года носило недостоверный характер. По Санкт-Петербургу количество этих больных за год необъяснимо уменьшилось более чем в 2 раза с 620 до 286 человек, а к 2011 году вновь повысилось до 562.

Общеизвестно, что высокая распространенность МБТ с МЛУ не только препятствует достижению высокой эффективности лечения, но и является следствием систематических неудач вследствие нарушений режима (стандартов) лечения.

Формирование показателей эффективности лечения после нескольких коррекций таблиц формы №33 резко менялось, что не позволяет корректно

оценить их динамику до 2009 года. Уровень общепринятых показателей эффективности лечения впервые выявленных больных по СЗФО в среднем соответствовало среднероссийскому уровню, но отмечается большой разброс по территориям (рисунок 10). Частота прекращения бактериовыделения по СЗФО составила в 2009 году – 66,4% (по РФ в 2009 – 69,6%), в 2012 году – 71,5%, в том числе от 43,6% в Мурманской области до 86,5% в Новгородской области. Частота закрытия полости распада по СЗФО составила в 2009 году – 59,1% (по РФ в 2009 – 59,0%), в 2012 году – 63,3%, в том числе от 30,9% в Ленинградской области до 81,3% в Новгородской области. Однако уровень основного показателя эффективности лечения впервые выявленных больных – частота клинического излечения (перевода в 3 ГДУ) – по СЗФО составил в 2009 году только 40,9%, что заметно ниже среднероссийского – 45,6%.

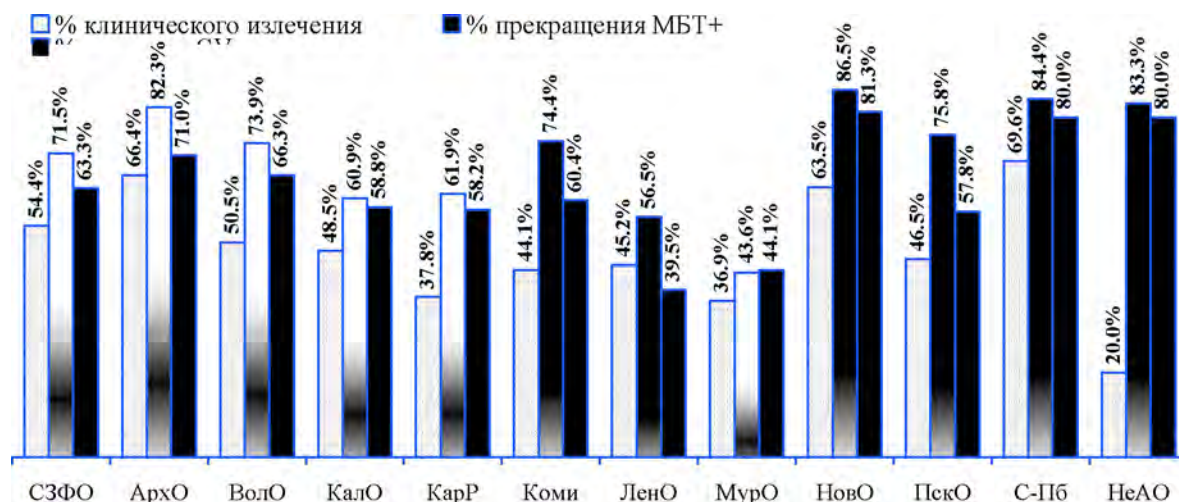


Рисунок 10. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом в территориях СЗФО в 2012 году (форма 33, %).

На семинаре для заведующих ОМО СЗФО и на конференции в 2010 году было проведено подробное обсуждение нецелесообразности искусственной задержки в активных группах диспансерного наблюдения больных, успешно закончивших лечение (в основном с целью предотвращения регистрации рецидивов). Ряд территорий пересмотрели методические установки ЦВКК в этом вопросе, в результате показатель клинического излечения впервые выявленных больных в 2010 году вырос сразу на 28% до 52,3% (в 2012 году – 54,4%). Это особенно заметно в Санкт-Петербурге – с 33,1% до 64,6% (в 2012 – 69,6%), Псковской области – с 34,5% до 44,4% (в 2012 – 46,5%) и Новгородской области – с 44,6% до 62,8% (в 2012 – 63,5%). В то же время в некоторых территориях частота излечения остается

крайне низкой и в 2012 году: в Мурманской области – 36,9% (в 2009 – 31,8%), в Карелии – 37,8% (27,1%), в Ненецком АО – 20,0% (6,7%). Все это свидетельствует об отсутствии единого методического подхода в централизованном контроле качества лечения и оценки его эффективности и стремлении некоторых территорий к занижению показателя рецидивов.

Анализ эффективности курсов химиотерапии (ХТ) у впервые выявленных больных ТЛ по данным мониторинговых форм (№8-ТБ) показывает схожие тенденции (рисунок 13). Частота эффективного результата ХТ по СЗФО по когорте 2011 года – 64,9% – соответствует среднероссийскому уровню (66,7%), но сильно отличается по территориям: от 50,9% в Мурманской и 53,1% в Ленинградской областях до 74,4% в Санкт-Петербурге, 77,8% в Вологодской и

77,5% в Новгородской областях. При этом частота прерывания лечения в Мурманской области составила 13,6% (по когорте 2010 года – 17,1%), в Карелии выросла до 10,8% (по когорте 2010 года –

8,6%) и в Псковской области – до 11,9% (по когорте 2010 года – 6,0%), в то время как в Санкт-Петербурге – 2,3%, в Архангельской области – 2,4% (по СЗФО – 5,7%, по РФ – 7,2%).

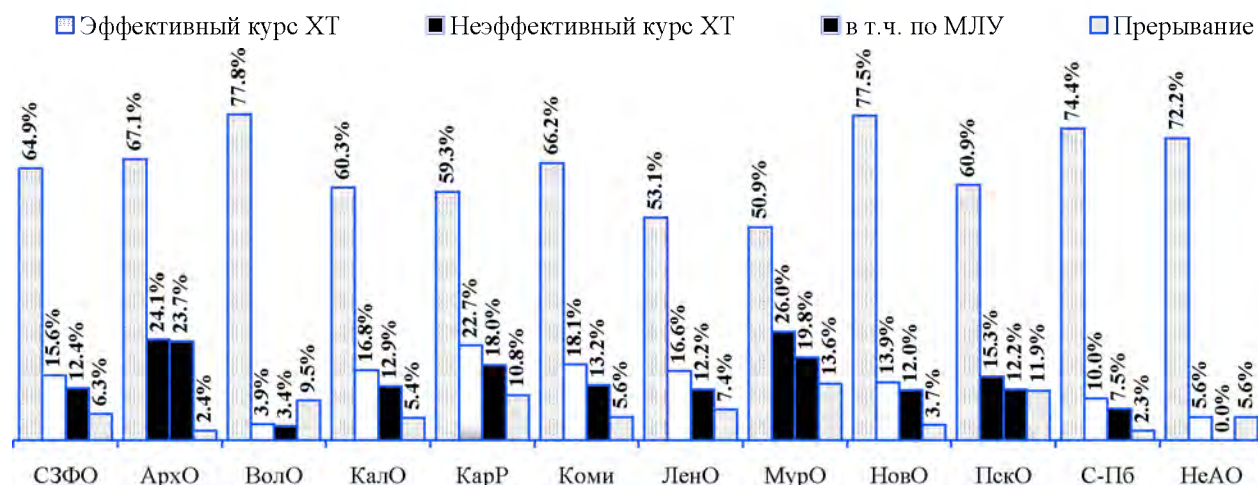


Рисунок 11. Исходы курсов ХТ впервые выявленных больных туберкулезом в территориях СЗФО (форма 8-ТБ без ФСИН, когорта 2011 года, %).

Частота отмены стартового курса ХТ из-за МЛУ, снижавшая показатель эффективности первичного курса ХТ, была наибольшей в Архангельской области – 23,7%. Наименьший уровень этого исхода зафиксирован в Вологодской – 3,4%, что вероятно является следствием нарушения порядка его регистрации.

При получении результатов ТЛЧ о МЛУ больному должен быть зарегистрирован исход курса ХТ: неэффективный в связи с выявлением МЛУ, в случае, если до этого не был зарегистрирован другой вид неблагоприятного исхода (умер, прерывание, выбыл). Таким образом, в 2011 году в Вологодской области было зарегистрировано по форме 7-ТБ 41 ВВБ с бактериовыделением, подтвержденным методом посева, и наличием первичной МЛУ. По данным формы 8-ТБ (табл. 2000, строка 1, графа 7) только у 13 больного курс ХТ был прерван из-за МЛУ и необходимости перевода на 4 режим ХТ (сюда могли входить ВВБ и с приобретенной в процессе ХТ МЛУ). Таким образом, в Вологодской области на 4 режим согласно отчету переводится не более 32% больных, в то время как в среднем по СЗФО этот показатель составил 87,3%. Это свидетельствует о том, что в Вологодской области не ведется контроль назначения 4 режима ХТ с применением противотуберкулезных препаратов резервного ряда.

Аналогичный расчет по Санкт-Петербургу по когорте 2010 года частота неэффективного исхода также составляла только 3,2% и соответственно менее 40% перерегистрации на 4 режим ХТ. В 2011 году в

результате усиления контроля регистрации лечения больных с МЛУ эти показатели выросли до 7,5% и 91,8% соответственно.

Частота применения хирургического лечения у впервые выявленных больных ТБ по СЗФО составила в 2012 году – 4,1% (в 2011 году – 3,6%), что значительно меньше, чем в среднем по РФ – 7,6%. Наиболее высокая хирургическая активность отмечена в республике Коми – 10,0% (в 2011 – 8,7%), в Вологодской области – 5,3% (5,3%), а наиболее низкая – в Псковской – 1,2% (0,3%), Мурманской – 0,4% (2,9%) и Архангельской – 0,9% (1,9%) областях.

Хирургическая активность в отношении всех больных, состоящих на диспансерном учете, в среднем по СЗФО выросла с 2,8% в 2007 году до 4,1%-3,8% в последние 2 года, однако остается значительно ниже среднероссийского уровня (5,9%). Рост показателя отмечается среди больных ТОД: с 1,9% до 3,4% (по РФ – 6,1%). Частота оперативного лечения больных ВЛТ в последние 4 года держится на уровне выше 10% и в 2011 году достигла 18,7%, а в 2012 – 16,2%, превысив среднероссийский уровень (по РФ в 2012 – 12,3%). По территориям СЗФО наиболее высокая хирургическая активность в 2011 году отмечена в республике Коми (9,0%). Стабильно менее 2% она составляет в Псковской области (1,0%), в Карелии в 2012 году показатель опустился до 1,1% (рисунок 12).

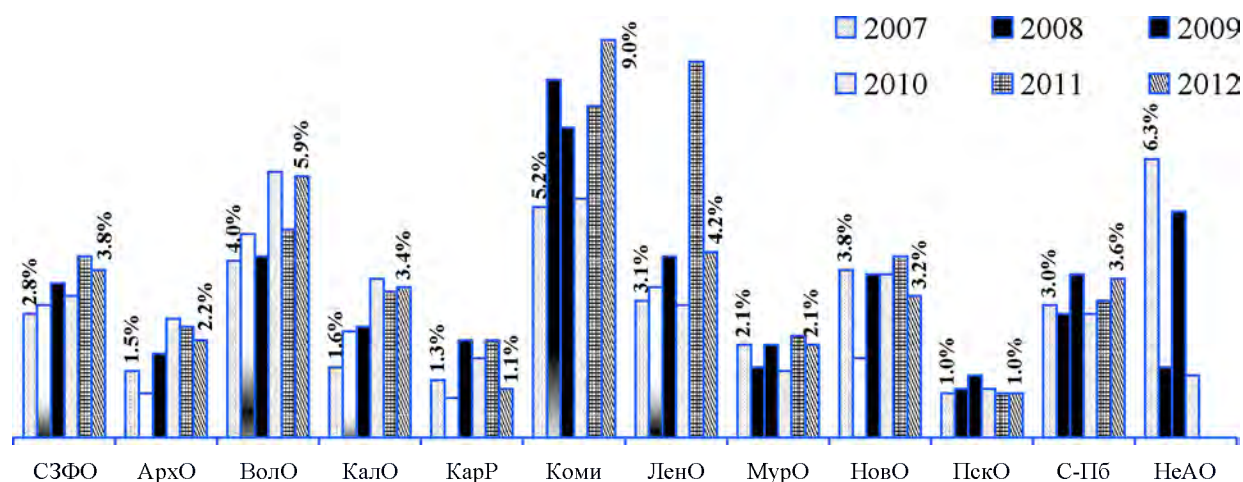


Рисунок 12. Хирургическая активность среди контингентов больных туберкулезом в территориях СЗФО (форма 33, %).

Особое беспокойство вызывает высокое распространение сочетанной патологии ВИЧ+ТБ: среди впервые выявленных больных удельный вес этой патологии в 2012 году в СЗФО достиг 12,1% (по РФ – 10,7%), среди контингентов на конец года – 11,9% (по РФ – 9,0%).

Наиболее высокий удельный вес сочетанной патологии с негативными тенденциями к росту

наблюдаются в 3 территориях (Рисунок 13): Ленинградской области, где уже у каждого четвертого впервые выявленного больного ТБ диагностируется ВИЧ-инфекция, Санкт-Петербурге (17,4%) и Калининградской области (11,6%). Заметно нарастает значимость этой проблемы в Мурманской области, где с 2009 по 2012 год доля таких больных выросла с 3,9% до 11,1%.

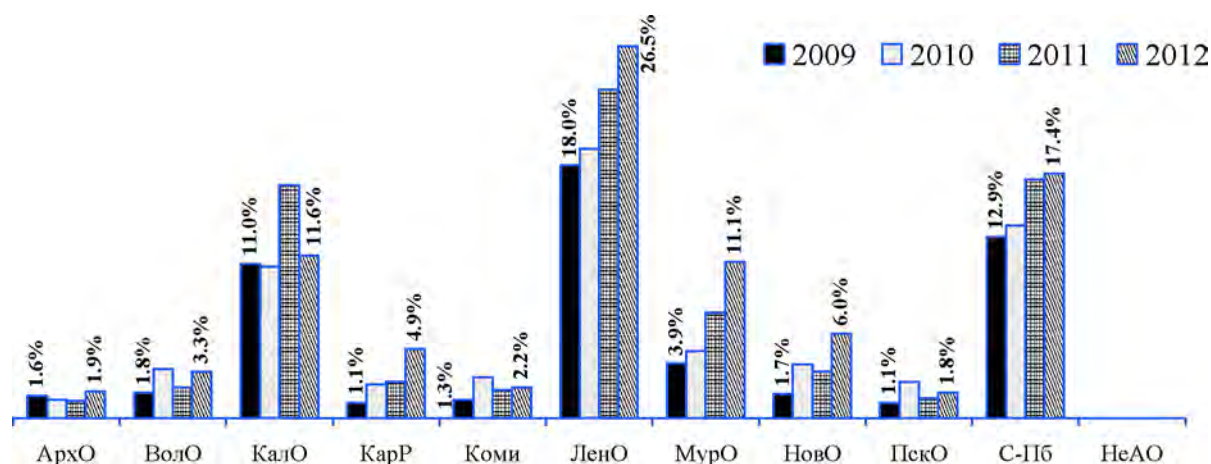


Рисунок 13. Удельный вес сочетанной патологии ВИЧ+ТБ среди впервые выявленных больных туберкулезом в территориях СЗФО (в %, форма 33).

Для комплексной сравнительной оценки состояния эпидемической ситуации и качества противотуберкулезной помощи проведен анализ уровня 10 показателей:

1. Заболеваемость туберкулезом.
2. Заболеваемость туберкулезом детей.
3. Удельный вес CV+ среди впервые выявленных.
4. Соотношение МБТ+/CV+.
5. Удельный вес выявленных при профосмотре взрослых больных.
6. Частота прекращения бактериовыделения у ВВ.

7. Частота клинического излечения ВВ.
8. Распространенность туберкулеза.
9. Смертность от туберкулеза состоявших на диспансерном учете.
10. Удельный вес умерших до 1 года наблюдения.

Для каждого показателя определено 8 уровней с начислением от 1 до 8 баллов каждой территории в соответствии с уровнем показателя. Сумма баллов определяет классное место территории.

Данные за 6 лет представлены в таблице:

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
1 место	Санкт-Петербург	Вологодская	Новгородская	Новгородская	Новгородская	Новгородская
2 место	Вологодская	Новгородская	Вологодская	Вологодская	Вологодская	Вологодская
3 место	Ленинградская		Санкт-Петербург	Санкт-Петербург	Архангельская	Архангельская
4 место	Новгородская	Мурманская	Архангельская	Архангельская	Санкт-Петербург	Санкт-Петербург
5 место	Мурманская	Архангельская	Псковская	Мурманская	Псковская	Псковская
6 место	Архангельская	Ленинградская	Мурманская	Калининградская		Мурманская
7 место	Псковская	Псковская	Коми Карелия	Псковская	Калининградская	Ленинградская
8 место	Коми	Коми		Ленинградская	Карелия	Коми
9 место	Карелия	Калининградская	Ленинградская	Коми	Коми	Калининградская
10 место	Калининградская	Карелия	Калининградская	Карелия	Ленинградская	Карелия

Представленные данные подтверждают, что наиболее стабильно благополучная обстановка наблюдается Новгородской и Вологодской областях. Последовательно с переходом в лидирующую группу улучшается ситуация в Архангельской области. Санкт-Петербург наоборот постепенно сдает лидирующую позицию, переместившись в середнячки. В Ленинградской области наблюдаются значительные негативные тенденции с падением из передовой зоны в аутсайдеры, включая последнее место в 2011 году. Калининградская область, значительно улучшившая эпидемиологические показатели, в 2011 году временно покидала группу аутсайдеров. В аутсайдерах стабильно располагаются республики Коми, Карелия. Следует подчеркнуть, что комплексная оценка проведена на основании официальных данных, сопоставимость и достоверность которых может сильно отличаться, поэтому присуждение классных мест носит ориентировочный характер.

Заключение.

Динамика основных эпидемических показателей по туберкулезу в территориях Северо-Западного федерального округа в целом имеет положительные тенденции. Их уровень в большинстве территорий ниже среднего по Российской Федерации. Наиболее стабильно благополучная обстановка наблюдается в Новгородской и Вологодской областях. Улучшается ситуация в Архангельской области, а Санкт-

Петербург наоборот постепенно сдает лидирующую позицию. Наиболее напряженная эпидемическая ситуация по туберкулезу остается республиках Коми и Карелия, а также в Калининградской области.

Сравнительный анализ данных статистической отчетности выявляет и негативные тенденции. В Санкт-Петербурге отмечено заметное влияние на напряженность эпидемической ситуации миграционных процессов. Только в Санкт-Петербурге наблюдается рост заболеваемости и распространенности туберкулеза среди детей. В ряде территорий имеются отрицательные тенденции развития показателей, характеризующих качество выявления и диагностики туберкулеза. Очевидны значительные различия методических подходов к организации лечения, оценке его исхода и констатации клинического излечения. Несомненно негативное влияние на развитие эпидемической ситуации по туберкулезу оказывает распространение ВИЧ-инфекции, особенно в Ленинградской, Калининградской областях и Санкт-Петербурге. Оптимистичность ожиданий дальнейших тенденций также снижает и значительный рост распространенности МЛУ МБТ.

Список литературы.

1. Приказ Минздрава России от 13.02.04 № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».

2. Постановление Росстата от 11.11.2005 № 80 «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России статистического наблюдения за заболеваемостью населения отдельными болезнями».

3. Приказ Росстата от 28.01.2009 №12 «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения».

4. Приказ Росстата от 31.12.2010 № 483 «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения».

5. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 280 с.

i-ЭЛЕКТРОН
Комплексный подход к обеспечению оборудованием и ИТ-решениями

ОПРЕДЕЛЯТЬ • ПРЕДВОСХИЩАТЬ • ЛИДИРОВАТЬ

ИТ решения

Аппаратная диагностика

Оптический

Компьютер для компьютерной томографии

Клинический рентгеновский телеузел

www.i-electron.ru

198168, г. Санкт-Петербург, в/ч 12, Тел: +7 (812) 325-0292 Факс: +7 (812) 325-0444



ПЕРХЛОЗОН®



**Первый инновационный
противотуберкулезный препарат
для лечения МЛУ ТБ
за последние 40 лет**

Обеспечивает двойную противотуберкулезную защиту:

- оказывает строго избирательное действие на МБТ
- активизирует фагоцитарную активность макрофагов

Ускоряет время закрытия очагов деструкции в легких

Не проявляет гепатотоксического действия

**Подтверждает высокую приверженность к терапии у
пациентов**

Per.№: ЛП-001899

www.pharmasyntez.ru

На правах рекламы

+7(395-2) 550-355

+7(495) 750-54-37

Оригинальная статья

УДК 616-03:08

Влияние эффективного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких и больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на формирование резервуара туберкулезной инфекции в Орловской области

Б.Я. Казенный, А.Б. Казенный, Е.В. Кирьянова, Ю.Ю. Киселева, В.Б. Галкин

Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области

«Орловский противотуберкулезный диспансер», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ.

Резюме.

Эффективное лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких и больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя с применением хирургических методов позволили значительно уменьшить резервуар туберкулезной инфекции и улучшить эпидемиологическую ситуацию в регионе. Впервые выявленным больным туберкулезом назначались стандартные режимы химиотерапии (ХТ), а при получении данных о лекарственной чувствительности (при выявлении моно или полирезистентности) проводилась коррекция схемы химиотерапии с заменой одного неэффективного препарата первого ряда на два препарата резервного ряда. Впервые выявленные больные с МЛУ были признаны неэффективно лечеными по 1, 3 режиму ХТ и переведены на 4-ый режим ХТ. Контроль за приемом каждой дозы противотуберкулезных препаратов медицинскими работниками являлся обязательным на всех этапах лечения.

Ключевые слова: эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, резервуар туберкулезной инфекции, множественная лекарственная устойчивость.

Введение.

На данный момент в России эффективность лечения больных туберкулезом остается на низком уровне [1,11]. Курс противотуберкулезной химиотерапии может быть признан эффективным только у 57,4% впервые выявленных больных [3,7], следовательно, из впервые выявленных больных не излечиваются 30-40%, а из хронических – около 70% [12]. Неэффективное лечение впервые выявленных больных туберкулезом способствует накоплению хронических форм туберкулеза, которые в РФ среди контингентов больных туберкулезом органов дыхания составили в 2011 году 35,5% [7].

Значительное число больных с хроническим течением заболевания играет роль постоянного источника распространения туберкулеза среди населения [8].

Одним из важных факторов, снижающих эффективность лечения больных туберкулезом, является увеличение числа больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза (МБТ) [4, 10]. В период с 2007 г. по 2011 г. в РФ их общее число увеличилось на 27,5% (2007 г. – 24445; 2011 г. – 33744) [7]. Увеличение числа больных с распространенными, прогрессирующими формами процесса, у которых более чем в 50% случаях выявляется лекарственная устойчивость [2,5], еще более ухудшает эпидемическую ситуацию [9,13,14].

Распространение МЛУ туберкулеза наблюдается не только в России, но и в других странах. Поэтому, несмотря на значительные успехи противотуберкулезных программ в мире в последнее десятилетие, целевые показатели по эффективности лечения национальных программ не были достигнуты ни в одной из стран мира [15], и ситуация с распространением туберкулезной инфекции остается напряженной как в мире в целом, так и в РФ [6]. Несмотря на наблюдаемое в последние годы улучшение эпидемической ситуации, заболеваемость и смертность от туберкулеза в России сохраняются на высоком уровне: в 2011 г. заболеваемость составила 73,0 на 100 тыс., смертность – 14,2 на 100 тыс. населения [7].

Цель исследования.

Оценить влияние эффективного комплексного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких и больных туберкулезом с МЛУ на формирование резервуара туберкулезной инфекции в Орловской области.

Материалы и методы.

Материалами исследования служили данные официальной статистической отчетности и компьютерного полицейского регистра больных туберкулезом Орловской области за 2002 – 2012 годы. Проведен анализ результатов лечения 3025 впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением, подтвержденным методом микроскопией и/или посевом и 452 больных туберкулезом с МЛУ, из них 165 впервые выявленные, которые признаны неэффективно лечеными из-за МЛУ по 1,3 режиму ХТ и перерегистрированы по 4 режиму.

Доля хирургического этапа лечения оценивалась у всех впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных за 2002-2011г.г.- 3566 человек (ф. №33) и у 452 больных с МЛУ (данные регистра ОПТД).

Микробиологические исследования. Микроскопия проводилась из осадка обработанной мокроты с окраской по Цилю-Нильсену. Посевы мокроты осуществлялись на две плотные питательные среды: Левенштейна-Йенсена и Финна II и жидкую питательную среду с использованием автоматизированной системы BACTEC MGIT 960. Лекарственную чувствительность МБТ определяли методом абсо-

лютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину, капреомицину, офлоксацину, этионамиду, цикloserину, аминосалициловой кислоте и жидкой питательной среде с использованием автоматизированной системы BACTEC MGIT 960 к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и пиразинамиду. Результаты лечения определялись в соответствии с приказом Минздрава РФ от 13 февраля 2004 г. N 50 [16].

Лечение впервые выявленных больных. В период интенсивной фазы лечения в течение 2-3 месяцев впервые выявленные больные получали стандартные режимы химиотерапии в условиях стационара. При получении данных о лекарственной устойчивости (моно или полирезистентности) проводилась коррекция лечения с заменой одного из препаратов первого ряда на два препарата резервного ряда

Продолжение контролируемой химиотерапии проводилось в условиях дневного стационара, стационара на дому, в туберкулезных кабинетах и на ФАП-ах (рисунок 1).

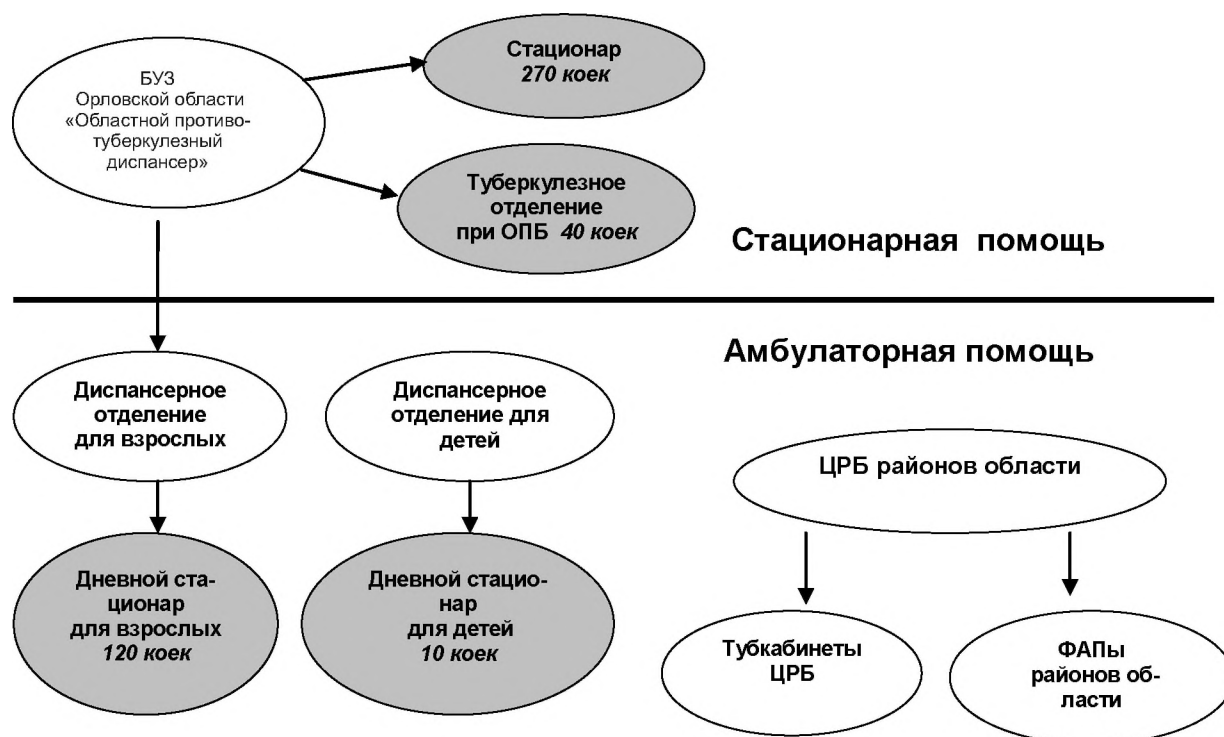


Рисунок 1. Организация лечения больных туберкулезом в Орловской области

Больные с МЛУ туберкулезом в интенсивной фазе получали как минимум 5 ПТП (капреомин/канамицин/амикацин, офлоксацин, пипразинамид, протионамид/аминосалициловая кислота, циклосерин). При сохранении лекарственной чувствительности к этамбутолу, этот препарат также включался в схему лечения.

Критерием перевода на фазу продолжения служило получение 3-х отрицательных посевов мокроты с интервалом не менее месяца. В фазу продолжения назначалось минимум 3 ПТП, к которым сохранена лекарственная чувствительность (офлоксацин, протионамид/аминосалициловая кислота, циклосерин). Средняя продолжительность ИФЛ составила 7,8 месяцев. Средняя продолжительность общего курса лечения – 20,1 месяцев.

По группам регистрации 452 пациентов с МЛУ распределились следующим образом: впервые выявленные больные после перерегистрации по 1-3 режимам из-за МЛУ (первичная МЛУ) – 165 (36,5%), рецидивы (МЛУ выявлена в анализе мокроты, взятом на 0 этапе лечения по 2 режиму) – 66 (14,6%), после неэффективного первого курса химиотерапии (приобретенная МЛУ на фоне лечения по 1,3 режиму) – 41 (9,1%), после неэффективного повторного курса химиотерапии (приобретенная МЛУ на фоне лечения по 2 режиму) – 16 (3,5%), после прерывания лечения – 9 (2,0%), прочие – 155 (34,3%). В группу «прочие» вошли в основном больные с хроническими формами туберкулеза легких и прибывшие с других территорий.

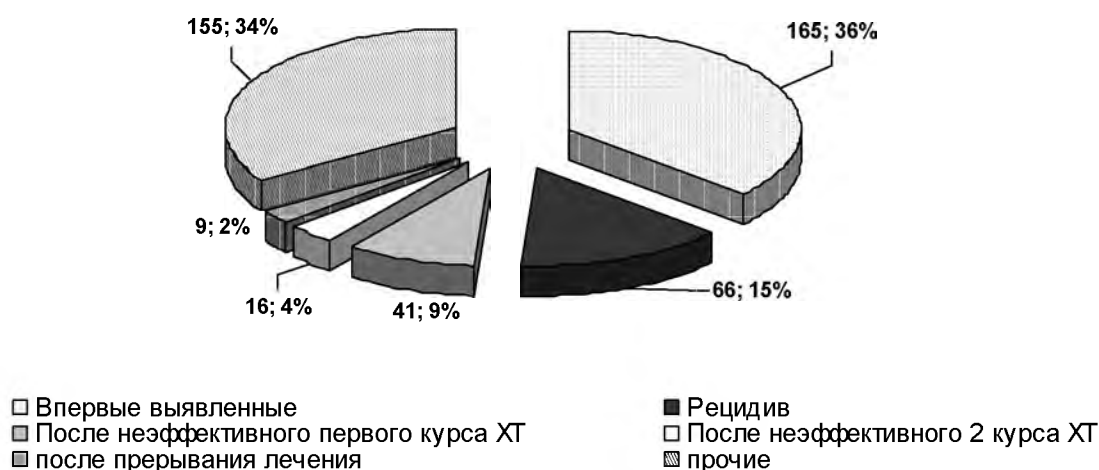


Рисунок 2. Структура контингента больных туберкулезом с МЛУ (452 пациента)



Рисунок 3. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МБТ+ в период 2002-2011 г.г. (3025 больных)

Хирургический этап лечения у больных туберкулезом легких применялся по общепринятым в РФ показаниям. Химиотерапия перед операцией проводилась до стабилизации специфического процесса в легких не менее 2х месяцев. Режим химиотерапии в послеоперационном периоде назначался в соответствии с результатами тестов на лекарственную чувствительность культур МБТ, выделенных из операционного материала (не менее 3х месяцев - при сохраненной чувствительности, не менее 6 месяцев - при моно (поли) резистентности, не менее 12 мес. - при наличии МЛУ).

Результаты и обсуждение. Эффективность курсов химиотерапии, у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МБТ+, подтвержденная результатами микроскопии и посева, составила 81,1%. Основные причины неудач лечения были: неэффективный курс химиотерапии 8,6%, умерло 7,5%, прервали лечение 2,2%, выбыли 0,6%.

В таблице 1 представлены результаты лечения этих пациентов по годам. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением, подтвержденным методом микроскопии и/или посевом в течение всего периода исследования составляла 77,3% - 84,5%.

Таблица 1. Результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением, подтвержденным методом микроскопии и/или посевом в Орловской области, 2002-2011 г.г. (данные регистра ОПТД)

	Всего	Эффективный курс		Неэффективный курс		Отрыв		Умер		Выбыл	
	абс	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
2002	380	306	80,5	24	6,3	6	1,6	40	10,5	4	1,1
2003	338	284	84,0	22	6,5	10	3,0	20	5,9	2	0,6
2004	330	255	77,3	33	10,0	10	3,0	30	9,1	2	0,6
2005	322	263	81,7	24	7,5	5	1,5	28	8,7	2	0,6
2006	326	252	77,3	31	9,5	11	3,4	30	9,2	2	0,6
2007	300	253	84,4	28	9,3	2	0,7	16	5,3	1	0,3
2008	307	256	83,4	24	7,8	4	1,3	22	7,2	1	0,3
2009	265	224	84,5	23	8,7	7	2,6	10	3,8	1	0,4
2010	251	198	78,9	28	11,2	8	3,2	14	5,6	3	1,1
2011	206	162	78,6	22	10,7	3	1,5	17	8,2	2	1,0
Всего	3025	2453	81,1	259	8,6	66	2,2	227	7,5	20	0,6

Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких, у которых наряду с химиотерапией применялся хирургический этап лечения (краевая, сегментарная резекция легких, лобэктомии, комбинированные резекции легких, пульмонэктомии, плевропульмонэктомии) составила в среднем 12,1% - (8,2% - 18,4%) (таблица 2). Эффективность курсов химиотерапии, подтвержденных микроско-

пией и посевом, у больных туберкулезом с МЛУ, зарегистрированных в период 2002-2010г.г. составила 60,6%. Основные причины неудач: неэффективный курс химиотерапии 12,8%, умерло 9,5%, прервали лечение 12,2%, выбыли 4,9%.

В таблице 3 представлены результаты лечения этих пациентов с МЛУ по годам.

Таблица 2. Количество проведенных операций среди впервые выявленных больных туберкулезом легких (ф.№33).

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Всего
Всего	459	401	387	365	380	355	332	341	301	245	3566
из них оперировано	40	45	35	48	67	55	61	28	26	26	431
%	8,7	11,2	9,0	13,1	17,6	15,5	18,4	8,2	8,6	10,6	12,1

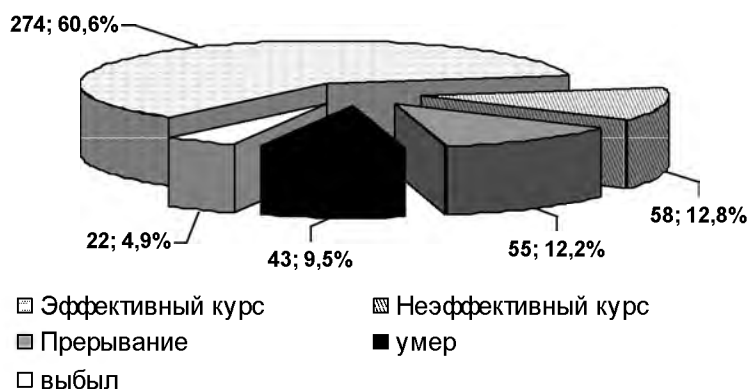


Рисунок 4. Эффективность лечения больных туберкулеза легких с МЛУ в период 2002 – 2010 году (452 больных)

Таблица 3. Результаты лечения больных туберкулезом с МЛУ в Орловской области, 2002-2010гг. (данные регистра ОПТД)

	Всего	эффективный курс		неэффективный курс		отрыв		умер		выбыл	
	абс	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
2002	21	15	71,4	3	14,3	1	4,8	1	4,8	1	4,8
2003	88	51	58,0	13	14,8	14	15,9	8	9,1	2	2,3
2004	49	27	55,1	8	16,3	9	18,4	4	8,2	1	2,0
2005	42	26	61,9	6	14,3	2	4,8	6	14,3	2	4,8
2006	47	28	59,5	5	10,6	5	10,6	5	10,6	4	8,5
2007	47	33	70,2	4	8,5	1	2,1	7	14,9	2	4,2
2008	51	33	64,7	5	9,8	7	13,7	4	7,8	2	3,9
2009	48	28	58,3	5	10,4	6	12,5	6	12,5	3	6,2
2010	59	33	55,9	9	15,3	10	16,9	2	3,4	5	8,5
Всего	452	274	60,6	58	12,8	55	12,2	43	9,5	22	4,9

Доля больных туберкулезом с МЛУ, у которых, наряду с химиотерапией, применялось хирургическое лечение (лобэктомии, комбинированные ре-

зекции пульмонэктомии, плевропульмонэктомии), составила в среднем 11,6% (0 – 18,8%) (табл. 4).

Таблица 4. Количество проведенных операций больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Всего
Всего	21	88	49	42	47	47	51	48	59	452
из них оперировано	2	11	0	1	8	5	8	9	6	50
%	9,5%	12,5%	0	2,4%	17,0%	10,6%	15,7%	18,8%	10,1%	11,6%

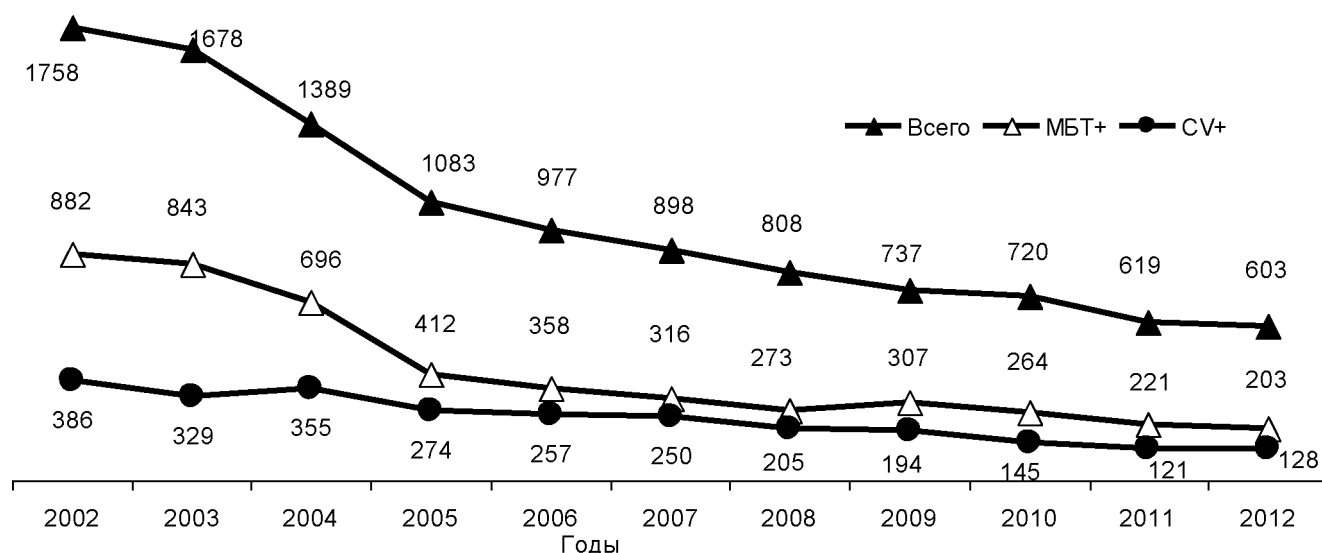


Рисунок 5. Динамика численности больных активными формами туберкулеза органов дыхания в Орловской области в 2002 – 2012 гг.

Из 383 больных без оперативного лечения с известными результатами курса химиотерапии (без выбывших) эффективный исход зарегистрирован у 239 (62,4%), умерло 39 (10,2%), прервали лечение 52 (13,6%), неэффективное лечение зарегистрировано у 53 (13,8%). В то же время среди 47 прооперированных больных с известными результатами успешное завершение курса химиотерапии наблюдалось значительно чаще – у 35 пациентов (74,5%, $p < 0.05$); умерло 4 (8,5%), прервали лечение 3 (6,4%), неэффективное лечение зарегистрировано у 5 (10,6%).

По данным статистики в период с 2002 по 2012 годы общее число больных туберкулезом органов дыхания в Орловской области уменьшилось в 2,9 раза (с 1758 человек до 603); контингент бактериовыделителей уменьшился в 4,3 раза (с 882 до 203); число больных с деструкцией легочной ткани в 3 раза (с 386 до 128) (рисунок 5).

Резервуар туберкулезной инфекции с МЛУ на территории Орловской области снизился в 2,4 раза: с 130 (2003 г.) до 55 (2012 г.) (рисунок 6).

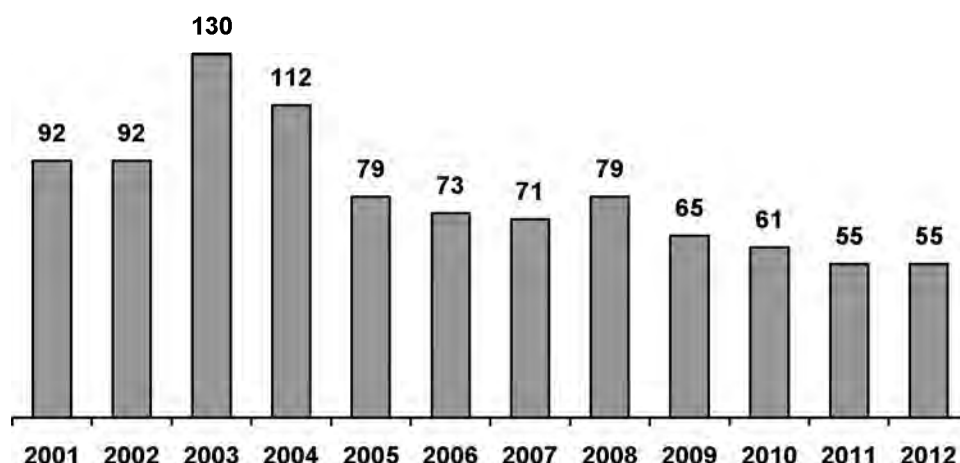


Рисунок 6. Число больных с МЛУ туберкулезом, зарегистрированных в Орловской области на конец года в 2001-2012 г.г. (ф№33)

Проведен анализ влияния различных групп пациентов на формирование резервуара туберкулезной инфекции с МЛУ в период 2006-2008 г.г. (207 больных) и 2010-2012 г.г. (148 больных). Он пополнялся за счет впервые выявленных больных, рецидивов, пациентов, которые в процессе лечения приобрели МЛУ, прибывших. Убыль происходила за счет умерших, абациллированных и выбывших. Пополнение осуществлялось в большей степени за счет впервые выявленных (29%-33%), а убытие – за счет абациллированных (33%-46%). После 2009 года

наблюдается тенденция к сокращению удельного веса рецидивов с МЛУ с 12,6% до 8,1% и значительное уменьшение доли развития МЛУ в процессе лечения с 11,1% до 1,4% ($p < 0,001$). Процесс сокращения резервуара инфекции с МЛУ значительно чаще ($p < 0,05$) стал происходить за счет эффективного лечения с прекращением бактериовыделения (рост с 32,9 до 45,9%) при достоверном ($p < 0,05$) уменьшении доли умерших как от туберкулеза (с 13,5% до 6,8%), так и от других причин (с 10,1% до 5,4%) (Рисунок 6).

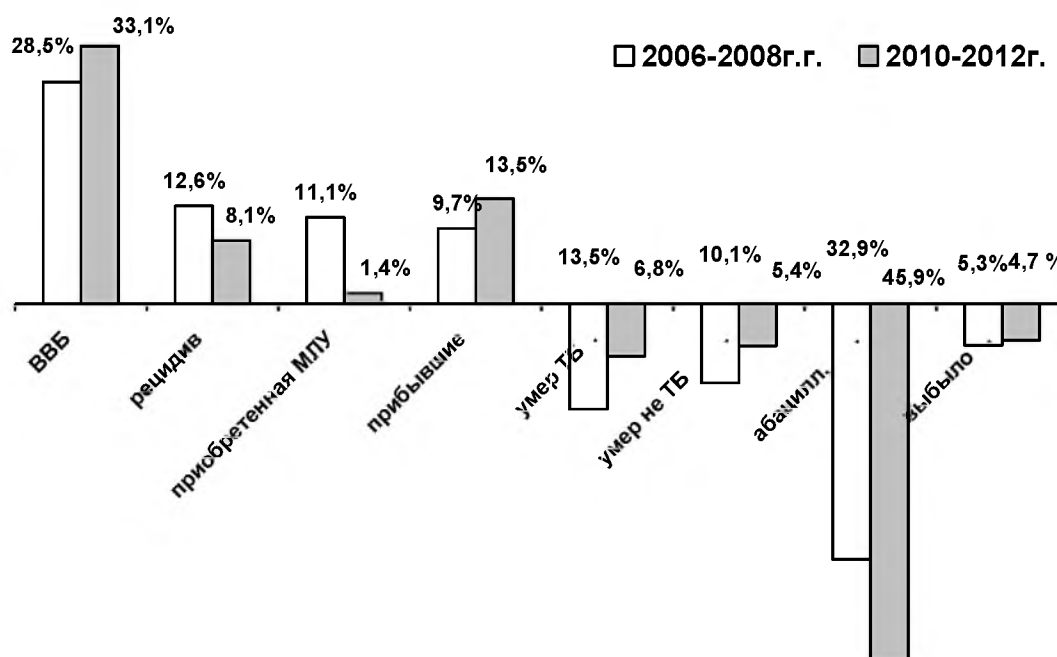


Рисунок 6. Доля различных групп больных формирующих резервуар туберкулезной инфекции с МЛУ (ф№33)



Рисунок 7. Отношение абациллированных больных туберкулезом с МЛУ к умершим от всех причин на территории Орловской области (ф№33, т.2500).

Отношение числа абациллированных больных туберкулезом к умершим от всех причин среди всех пациентов с МЛУ увеличилось с 0,93 в 2005 году до 5,2 в 2012 году (рисунок 7).

За 10 лет в Орловской области среди постоянного населения общее число бактериовыделителей, состоящих на учете на конец отчетного года, уменьшилось в 4,3 раза. Изменилась структура кон-

тингента бактериовыделителей: уменьшилась доля хронических больных, доля впервые выявленных больных туберкулезом среди контингента бактериовыделителей увеличилась с 56% до 71,9%, что является следствием эффективного лечения больных туберкулезом. Отмечается снижение общего числа больных туберкулезом с МЛУ (рисунок 6), но увеличение их доли среди контингента бактериовыделителей с 10,4% до 28,1%. Таблица №6

Таблица 5. Доля впервые выявленных больных туберкулезом и больных туберкулезом с МЛУ среди контингентов больных туберкулезом с МБТ+ на конец отчетного года. (данные регистра и ф№33).

Год	Число больных туберкулезом органов дыхания с МБТ+ на конец отчетного года	Из них			
		Впервые выявленные	%	МЛУ	%
2002	882	494	56,0	92	10,4
2003	843	483	57,3	130	15,4
2004	696	313	45,0	112	16,1
2005	410	217	52,9	79	19,3
2006	358	198	55,3	73	20,4
2007	316	198	62,7	71	22,5
2008	273	170	62,3	79	28,9
2009	307	219	71,3	65	21,2
2010	264	187	70,8	61	23,1
2011	219	156	71,2	55	25,0
2012	196	141	71,9	55	28,1

Повышение эффективности лечения как впервые выявленных больных, так и больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью способствовало уменьшению резервуара инфекции и улучшению эпидемической обстановки.

Заключение.

Применение стандартных режимов позволяет достичь высоких показателей эффективности курсов химиотерапии у больных туберкулезом легких с бактериовыделением (81,1% среди впервые выявленных больных и 60,6% у больных с МЛУ) и снизить частоту пополнения резервуара инфекции с МЛУ за счет расширения спектра устойчивости в процессе лечения и рецидивов с МЛУ. Применение хирургических методов лечения позволяет повысить эффективность лечения больных с МЛУ до 74,5% (без учета выбывших с неизвестным исходом курса химиотерапии).

Эффективная химиотерапия впервые выявленных больных туберкулезом легких и больных туберкулезом с МЛУ с использованием хирургических этапов лечения на протяжении последних 10 лет (2002-2012г.г.) позволила сократить резервуар туберкулезной инфекции в Орловской области в 4,3 раза, в том числе с МЛУ – в 2,4 раза.

Список литературы.

1. Ерохин В.В., Пунга В.В., Капков Л.П. и др. Мониторинг выявления и лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких // Вестник РАМН. – 2010. – № 2. – С. 17-25.
2. Кононец А.С. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких в исправительных учреждениях ФСИН России: автореф. дис.... д-ра. мед. наук. М., 2009.
3. Отс О.Н., Агкацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // Проблемы туберкулеза. - 2009. - №2. – с. 42-49.
4. Пунга В.В., Русакова Л.И., Ерохин В.В. Итоги реализации проекта займа МБРР «Профилактика, диагностика, лечение туберкулеза и СПИДа», компонент «Туберкулез» // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - №3. – с. 10-17.
5. Пунга В.В., Русакова Л.И., Пузанов В.А., Якимова М.А., Путова Э.В., Капков Л.П. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №10. – с. 6-15.
6. Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н., Кочеткова Е.Я., Овсянкина Е.С., Горбунов А.В. Анализ особенностей эпидемической ситуации по туберкулезу и системы защиты населения от туберкулеза в г. Москве // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №6. – с. 10-16.
7. Туберкулез в Российской Федерации. 2011 год. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 280 с.
8. Фиброзно-кавернозный туберкулез в структуре контингентов больных туберкулезом в г. Москве и анализ эффективности лечения, диспансерного наблюдения данной группы больных /Рыбка Л.Н., Кочеткова Е.Я. //Научные труды (К 85-летию со дня рождения заслуж. деятеля науки, проф. М.М.Авербаха). Под ред. В.И.Литвинова. – М.: МНПЦБТ. 21010. – с. 142-145.
9. Челнокова О.Г., Кибрик Б.С. Отдаленные результаты лечения больных остропрогрессирующим деструктивным туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - №12. – с. 49-54.
10. Шилова М.В. Противотуберкулезные стационары России (потребность, перспективы развития) // Проблемы туберкулеза. - 2009. - №5. – с. 9-15.
11. Шилова М.В. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - №5. – с. 14-21.
12. Шилова М.В., Хрулева Т.С. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе // Проблемы туберкулеза. - 2005. - №3. – с. 3-11.
13. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в городе Москве и противотуберкулезная работа (2010г.). /Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н., Кочеткова Е.Я., Овсянкина Е.С., Горбунов А.В.//М.: МНПЦБТ. – 2011. - 275с.
14. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и организация противотуберкулезной помощи населению Москвы (2008 г.)./Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н., Кочеткова Е.Я., Овсянкина Е.С., Горбунов А.В. //М.: МНПЦБТ. – 2009. – 149с.
15. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015, WHO Progress Report 2011, WHO/HTM/TB/2011.3.
16. Приказ МЗ РФ от 13 февраля 2004 года №50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».
17. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 года №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».



ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

**НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ**

www.diaskintest.ru

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

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

ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

Специфичность теста составляет 90–100% ($p < 0,05$).
Препарат не вызывает реакции, сходной с БЦЖ-вакцинацией.

* Статья «Клинически подтверждено новое качество теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Клинический журнал. Проблемы туберкулеза. 2008, №2, к. 1–2.

Не права реакция

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

Дискуссия

УДК616-002.5:362.1

**Проблемы оказания медико-социального сопровождения
больным туберкулезом и пути их решения****В.А.Краснов^{1,2}, Д.В. Степанов¹, О.В. Ревякина¹, Р.А. Митрофанов¹**¹*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»**Минздрава России, Новосибирск, Россия.*²*Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО НГМУ**Минздрава России, Новосибирск, Россия.***Резюме.**

Вопросы оказания медико-социальной помощи больным туберкулезом в современных условиях является чрезвычайно важной составляющей системы противотуберкулезных мероприятий. В представленной работе определены ключевые проблемные области оказания медико-социальных мероприятий больным туберкулезом с учетом изменений произошедших в государстве на современном этапе. Предлагаются новые понятия и определения медико-социальной помощи, медико-социального сопровождения. Предложен вариант организации медико-социального сопровождения в противотуберкулезной службе с оптимальными расходами бюджетных средств и отсутствием юридических противоречий: создание на базе противотуберкулезных учреждений группы медико-социального сопровождения. Дан вариант структуры, штатов, алгоритм функционирования.

Ключевые слова: туберкулез, медико-социальная помощь, организация здравоохранения, противотуберкулезный диспансер

В отечественной фтизиатрии всегда уделялось большое внимание социальной адаптации больного туберкулезом в обществе. Осуществлялись меры социальной помощи, предусмотренные законодательством (переселение бактериовыделителей из общежитий и коммунальных квартир, использование права на дополнительную жилую площадь, первоочередное направление детей из очага туберкулезной инфекции в санатории, детские дошкольные учреждения, вопросы трудоустройства и др.). Все эти мероприятия включались в соответствующие разделы комплексного плана работы противотуберкулезных учреждений и утверждались соответствующими органами исполнительной власти. Государство помогало решать эти вопросы [1].

На современном этапе произошли кардинальные изменения на государственном уровне в законодательной базе и других областях, непосредственно влияющих на реализацию социальных меро-

приятий для больных туберкулезом. При общем увеличении финансирования противотуберкулезных мероприятий со стороны государства [2]. Передача финансирования социальной поддержки с федерального уровня на уровень бюджета субъекта Российской Федерации приводит к снижению их объема и эффективности. Нельзя не учитывать и региональную асимметрию: в бюджетах некоторых ее субъектов недостаточно средств даже на лечение всех больных туберкулезом, другие же субъекты помимо этого могут оказывать и существенную социальную поддержку. Однако объем социальной помощи больным туберкулезом повышающей эффективность их лечения, не может зависеть от возможности региона, поскольку влияют на эпидемическую ситуацию в стране в целом.

Произошедшая структурная трансформация государственного управления, в частности, естественное, в целом, разделение Минздравсоцразвития на два отдельных министерства для фтизиатрии создает дополнительные сложности для решения задач по оказанию медико-социальной помощи, требуя обращения в два различных ведомства.

В то же время у руководителей и чиновников, определяющих развитие здравоохранения, преобладает взгляд на туберкулез как на чисто медицинскую проблему, сохраняется также стереотипное мнение о том, что туберкулез является болезнью маргинальных слоев населения. Тем самым искусственно суживается контингент больных, нуждающийся в социальной помощи.

Роль общества в формировании социальной политики в области туберкулеза в современном мире информационных технологий трудно переоценить. Повсеместное распространение Интернета и социальных сетей сегодня привело к появлению новых путей распространения информации и широкому вовлечению разных социальных слоев населения в формирование общественного мнения о туберкулезе. В связи с этим существует острая необходимость в последовательной информационной поли-

тике, формирующей общественное мнение по проблеме туберкулеза, в том числе и по социальной адаптации больных.

Описанные выше социальные проблемы противотуберкулезных программ хорошо известны. Сегодня сложилась парадоксальная ситуация, когда необходимость решения этих проблем очевидна для специалистов-фтизиатров, но ни министерство здравоохранения, ни министерство труда и социальной защиты не принимают на себя бремя их решения. В настоящее время отсутствуют единые стандарты и протоколы оказания медико-социальной помощи. Нет ресурсов, выделенных на проведение этих мероприятий.

Ключевым субъектом оказания медико-социальной помощи больным туберкулезом, является фтизиатр, который обладает всей полнотой данных о потребности больного. Другие участники процесса – это социальная и миграционная службы, правоохранительные органы, некоммерческие общественные организации и т.д. Однако механизмы их взаимодействия, остаются неопределенными. Список вопросов, решение которых влияет на эффективность противотуберкулезной программы в регионе в целом, остаются нерешенными, например, возможность привлечения сотрудников социальных, государственных немедицинских служб или волонтеров к оказанию социальной помощи больным, у которых сохраняется бактериовыделение, роль и функции волонтеров, общественных активистов, сестер Красного креста, этапы лечения, на котором они могут подключаться к этой работе, а также форма и объем социальных гарантий волонтерам. Отсутствует единая точка зрения на объем и составляющие социальной помощи, который должен быть гарантирован больному. Остается открытым вопрос об источниках финансирования этих мероприятий. Чрезвычайно важным является вопрос о координации работы различных ведомств и организаций в оказании социальной помощи больным туберкулезом в регионе, об организации, осуществляющей такую координацию.

Одной из ключевых проблем является отсутствие общепринятых и утвержденных дефиниций, терминологии в данной предметной области. Безусловно, понятия должны быть универсальными и подходить не только к туберкулезу, но и к любой другой патологии. Насколько точно понятие «помощь» отражает сущность процесса оказания медико-социальных услуг больному? Термин «помощь» можно отнести к одноразовому или кратковременному действию, результаты оказания помо-

щи обычно не прослеживаются. Термин «поддержка» характеризует активное действие на каком-либо определенном промежутке времени, не ограничивающимся одним видом помощи и не подразумевает мониторинг результативности действий. Термин «сопровождение» включает в себя предыдущие два понятия и является проактивным разнонаправленным процессом, изменяющимся во времени в зависимости от возникающих обстоятельств, и предполагает активное действие на протяжении всего периода болезни и реабилитации больного, а также коррекцию комплекса действий в зависимости от их эффективности в конкретной ситуации. Нам представляется наиболее приемлемым использование именно термина «сопровождение» при оказании медико-социальных услуг больным туберкулезом.

Почему необходимо оставить понятие «медико»? В случае больных туберкулезом социальное сопровождение направлено в первую очередь на повышение эффективности лечения и направлены на достижение основной медицинской цели – излечение больного. В связи с этим роль лечащего врача – фтизиатра в планировании и оценке эффективности мероприятий велика, что и определяет сохранение медицинской составляющей в названии комплекса мероприятий. Кроме того, при медико-социальном сопровождении каждому больному, прямо и косвенно, должна оказываться психологическая, психокоррекционная помощь, которая относится к медицинской.

Выше мы определили некоторые ключевые проблемные области оказания медико-социальных услуг больным туберкулезом. Далее хотелось бы обосновать следующие условия решения проблем:

- точное определение процесса;
- соответствие целей определению;
- реальная выполнимость мероприятий;- минимальные (оптимальные) расходы бюджетных средств;
- соответствие действий по реализации запланированных мероприятий существующей нормативно-правовой базе

Начнем с определений. Для дальнейшей работы мы предлагаем использование следующих новых понятий:

Медико-социальное сопровождение больных - оказание больным, находящимся в трудной жизненной ситуации психологической помощи, а также мер социального характера больным, на протяжении течения заболевания. Медико-социальное сопровождение больных складывается из последова-

тельного выполнения набора социальных и медицинских (психологических) услуг больным на протяжении времени, которое необходимо больному для полной адаптации в обществе.

Трудная жизненная ситуация – «ситуация, объективно нарушающая жизнедеятельность гражданина (инвалидность, неспособность к самообслуживанию в связи с преклонным возрастом, болезнью, сиротство, безнадзорность, малообеспеченность, безработица, отсутствие определенного места жительства, конфликты и жестокое обращение в семье, одиночество и тому подобное), которую он не может преодолеть самостоятельно» [3].

Объект медико-социального сопровождения – все больные туберкулезом, стоящие на учете в противотуберкулезном учреждении.

Медико-социальное сопровождение оказывается по мере необходимости с момента установки диагноза заболевания туберкулезом у данного больного (постановки на диспансерный учет) до момента снятия с учета противотуберкулезного учреждения.

Цель оказания медико-социального сопровождения – повышение результатов лечения больных туберкулезом за счет их социальной адаптации.

Организация медико-социального сопровождения в противотуберкулезном учреждении должна обеспечивать:

- выявление у больных туберкулезом факторов социального и психологического характера, которые указывают на наличие или возможность возникновения трудной жизненной ситуации из-за данного заболевания;
- выявление факторов, которые могут негативно повлиять на приверженность пациента к лечению [4];
- разработку плана мероприятий по медико-социальному сопровождению пациента с целью преодоления выявленных негативных факторов;
- содействие больному в получении государственных и социальных услуг;
- сотрудничество с благотворительными организациями для инициации спонсорской помощи и координации её распределения больным туберкулезом при помощи общественных организаций.

С учетом того, что медико-социальное сопровождение включает в себя оказание разных видов, объемов услуг с различной длительностью, мы предлагаем на базе противотуберкулезных учреждений субъектов Российской Федерации и в рамках деятельности Кабинета медико-социальной помощи [5] создать Группу по медико-социальному

сопровождению больных туберкулезом (далее – Группа).

Структура и штаты, финансирование.

Группа создается приказом руководителя противотуберкулезного учреждения и является его структурным подразделением.

Рекомендуемый минимальный состав сотрудников Группы:

- 1 должность медицинского психолога
- 1 должность социального работника,

Общее руководство Группой должно осуществляться Главным врачом противотуберкулезной службы и ли его заместителями по лечебной части.

При необходимости (высокая нагрузка, территория неблагоприятная по социальным и экономическим показателям и др.), по решению руководителя учреждения, штат сотрудников может быть увеличен с введением должности врача-методиста, медицинской сестры по медико-социальному сопровождению и отдельной должности заведующего группой. Целесообразно назначить руководителем медицинского психолога.

Деятельность сотрудников группы регламентируется должностными инструкциями.

Группа в своей деятельности руководствуется Законодательством Российской Федерации, Уставом учреждения, приказами руководителя.

Так как функции Группы не подразумевают выполнение лечебных мероприятий, ее деятельность не подлежит обязательному лицензированию.

Финансирование осуществляется из бюджета в пределах ассигнований, выделенных по смете лечебному учреждению, в составе которого оно организовано.

Алгоритмы функционирования группы.

При постановке на учет (поступлении на стационарное лечение) в обязательном порядке вводится заполнение раздела амбулаторной карты/истории болезни «Медико-социальный анамнез», в котором необходимо отразить следующие компоненты:

- проблемы социального состояния пациента (со слов больного) – безработица, отсутствие документов, освобождение из пенитенциарного учреждения, проблема трудоустройства по факту заболевания и характер работы и т.д.);
- условия проживания (отсутствие определенного места жительства, стесненные условия проживания, др.);
- семейные отношения (состоит в браке, состав семьи, количество проживающих, отношения меж-

ду членами семьи, дети - сироты, оставшиеся без родителей, престарелые, не имеющие ухода со стороны родственников и т.д.) и их контактные координаты;

- круги общения больного (есть друзья, какие отношения между друзьями, виды общения внутри кругов общения) и их контактные координаты;

- наличие работы (характер работы, имеющиеся психологические нагрузки, как они разрешаются), лишённые профессии вследствие заболевания;

- сопутствующие заболевания, которые могут влиять на психологическое состояние больного и приверженность к лечению (психические заболевания, алкоголизм, наркомания, токсикомания, ВИЧ и др.);

- имеется ли инвалидность, как инвалидность повлияла на социализацию данного больного, имеются ли нарушения функций различных органов вследствие заболевания;

- образовательный ценз;

- уровень дохода (ниже прожиточного минимума конкретного региона, до 10 000 руб., 10-20 тыс. руб., 20-30 тыс. руб., выше 30 тыс. руб.);

- другие состояния, которые могут повлиять на приверженность больного к лечению или его способность полностью выполнять медицинские указания.

- согласие на получение социальных услуг, в том числе и продуктовых наборов, транспортных проездных билетов и т.п.

Заполнение данного раздела амбулаторной карты или истории болезни возлагается на врача-фтизиатра.

После заполнения раздела «Медико-социальный анамнез» проводится обязательная консультация медицинского психолога.

Медицинский психолог в процессе собеседования (тестирования) и на основании собранного врачом-фтизиатром анамнеза выявляет наиболее значимые для данного больного проблемы, влияющие на его психологическое состояние и приверженность к лечению, составляет Рекомендации психолога по предпочтительным мероприятиям и, совместно с Группой, по очередности решения проблем данного больного для предотвращения или минимизации проблем трудной жизненной ситуации, а также определяет необходимость консультации психотерапевта и/или психиатра.

Медицинский психолог консультирует всех больных как минимум 5 раз:

- при поступлении;

- в течение или через 1 месяц после начала лечения;

- по завершении интенсивного курса лечения;

- в случае проведения хирургического вмешательства;

- перед окончанием курса лечения.

Кроме того, консультации психолога могут проводиться внепланово, по направлению врача-фтизиатра или по просьбе больного, при возникновении неблагоприятных жизненных ситуаций, возникших во время лечения.

Заключения по результатам консультации заносятся в историю болезни/амбулаторную карту.

На еженедельных собраниях Группы совместно с социальным работником и фтизиатром составляется План медико-социального сопровождения больного, о чем делается запись в амбулаторной карте/истории болезни. Указывается конкретный набор мероприятий необходимых конкретному больному: оформление документов, субсидий на проезд, пособий и т.п. Социальный работник вносит запланированные мероприятия в свой план-график консультаций со специалистами (юристы, миграционная служба, МВД, муниципальной администрацией и т.п.), в меру своей компетенции, координирует взаимодействие между лечебно-профилактическим учреждением (ЛПУ) и другими заинтересованными ведомствами, взаимодействует с некоммерческими общественными организациями по вопросам спонсирования, распределения продуктовых наборов и др.

Группа еженедельно координирует свою деятельность с врачами-фтизиатрами противотуберкулёзных учреждений и ежемесячно докладывает о результатах и проблемах на внутренних конференциях.

В отчет вносятся показатели объема работы (количество пациентов, находящихся на сопровождении, из них – успешно закончивших курс лечения или снятых с диспансерного наблюдения, количество пациентов прервавших лечение с указанием причин «отрыва» от лечения, количество пациентов которым не удалось помочь (с указанием причин), количество пациентов, которым группа сможет обеспечить медико-социальное сопровождение. Совместно с фтизиатрами анализируются вопросы взаимодействия с партнерами по оказанию взаимодействия, причины неудач в лечении. В отчете отдельно освещаются результаты работы по привлечению к медико-социальному сопровождению больных туберкулезом благотворительных и спонсорских организаций, если существуют контракты с такими организациями.

Представленный алгоритм работы Группы

применим для больных, находящихся как на стационарном или амбулаторном лечении, так и на диспансерном наблюдении.

Необходимо отметить, что даны[по экономической эффективности мероприятий медико-социального сопровождения больных туберкулезом недостаточно [6]. Однако результаты, отражённые в существующих статьях, уже легли в некоторые рекомендации по организации противотуберкулёзных мероприятий [7]. В связи с этим, подобные исследования требуется осуществить в ближайшем будущем.

Список литературы.

1. Урсов И.Г. Эпидемиология туберкулеза и диспансеризация населения. – Новосибирск: ГП «Новосибирский полиграфкомбинат». 2003. -183с.
2. Федеральная целевая программа «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998-2004 годы», Приложение N 3 «Источники и ориентировочные объёмы финансирования»
3. "Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации" Федеральный закон от 10.12.1995 N 195-ФЗ (ред. от 23.07.2008)
4. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO 2003 - ISBN 92 4 154599 2: (NLM classification: W 85) 196 p.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от «15» ноября 2012 г. №932н «Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом» Приложение № 1
6. Jakubowiak W.M., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E., Danilova I.D., Kourbatova E.V. / Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. Int J Tuberc Lung Dis. 2007 - Vol. 11, № 1. - P 46-53.
7. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Женева. ВОЗ, 2007 and social support in six Russian regions. Int J Tuberc Lung Dis. 2007 - Vol. 11, № 1. - P 46-53. 2007



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**
Курение приводит к преждевременному старению организма, бесплодию, раку легких и других органов, повышает риск рождения детей с патологиями.

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ 8 800 200 0 200
в отказе от курения

ЗДОРОВАЯ РОССИЯ
УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takoderiva.ru



Общество с ограниченной ответственностью
"Медикал лизинг-консалтинг"

(495) 232-01-40
многоканальный

НАША ЦЕЛЬ -

ПОБЕДА НАД ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Одним из основных направлений деятельности "Медикал лизинг-консалтинг" является участие в программах борьбы с туберкулезом.

КОМПАНИЯ ПРЕДЛАГАЕТ ШИРОКИЙ СПЕКТР

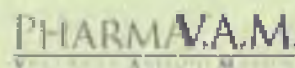
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ОЧИСТКИ

В нашей работе мы стремимся создать наиболее удобные и взаимовыгодные условия сотрудничества, мы высоко ценим мнение наших клиентов, учитываем их пожелания и прислушиваемся к советам.



Bayer



Комментарии

Опыт реализации программы медико-социальной помощи больным туберкулезом с точки зрения некоммерческой гуманитарной организации

Д.В. Таран

**Представительства благотворительной организации
"Партнеры во имя здоровья" (США) в Российской Федерации (ПВИЗ)**

Представительство благотворительной организации "Партнеры во имя здоровья" (США) в Российской Федерации (ПВИЗ) - это некоммерческая организация, которая работает в России с 1999 года: осуществляет проект по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) в Томской области, охватывая при этом и пациентов с чувствительным ТБ. С 2006 года в Томске работает проект "Спутник", который в полной мере реализует программу пациент - ориентированных мероприятий, а с 2011 года подобные проекты, названные "Пациент - ориентированным сопровождением", ПВИЗ реализует в других 6 регионах Российской Федерации.

Статья о проблемах медико-социальной помощи больным туберкулезом легких в России очень своевременна. Подход, предлагаемый авторами, является передовым для России, и, что особенно полезно, отвечает не только на вопрос "что делать", но и на вопрос "как это сделать", столь мало освещаемый в статьях и руководствах. Создание протокола по оказанию медико-социального сопровождения окажет безусловную поддержку фтизиатрам, которые на "передовой" пытаются решать насущные проблемы пациентов в стремлении добиться святой цели - вылечить пациента, защитить его родных и близких. Команда ПВИЗ, имея практический опыт и успешные результаты внедрения проектов в 7 регионах России, хотела бы поделиться опытом по теме медико-социального сопровождения в помощь авторам.

Мы считаем, что понятие «медико-социальное сопровождение» должно быть расширено. В ходе лечения пациентов, попавших в трудную жизненную ситуацию, приходится сталкиваться с общесоматической патологией и с проблемами наркологического характера. Не всегда сотрудники ОЛС знакомы с побочными эффектами противотуберкулезных препаратов и не корректируют лечение хронических заболеваний у наших пациентов. Зачастую, пациенты из групп риска вообще имеют контакт с системой здравоохранения только в лице медсестер, проводящих лечение на дому. До 62%

больных ТБ страдают от злоупотребления алкоголем или алкогольной зависимостью [1, 2], что значительно сказывается на приверженности лечению и эффективности лечения. По различным причинам, известным нашим фтизиатрам, оказание помощи сотрудниками наркологических диспансеров не происходит в том объеме, какой требуется. Консультирование наркологами на амбулаторном этапе с назначением специализированных современных препаратов под контролем (как и прием противотуберкулезных препаратов) иногда "поднимает" пациента на ноги. Поэтому, мы считаем, что медико-социальное сопровождение в части медицинских услуг не должно концентрироваться только на психологической помощи.

Деятельность Группы, которую предлагают создать авторы статьи должна быть, в первую очередь, направлена на целевые группы больных. Несомненно, каждому пациенту, начинающему лечение, должно быть оказано должное внимание. Но работа с пациентами из групп риска должна быть приоритетной. К сожалению, мы не нашли единого подхода к выявлению психологических качеств, которые связаны с негативными исходами химиотерапии, и не можем рекомендовать психологам в "наших" регионах тот или иной тест, ту или иную методику. В этом может помочь недавно опубликованный обзор опубликованных исследований, в котором приведены наиболее распространенные причины прерывания лечения [3]. В литературе указываются факторы [4-10] на которые следует обращать особое внимание при регистрации пациента и, соответственно, вносить их в "Медико-социальный анамнез". Мы рекомендуем ввести такую форму, ее заполнение и последующее использование при планировании организации лечения и социальной поддержки, поскольку они точно повышают риск негативных исходов:

а. При регистрации курса:

- зависимость от алкоголя/ наркотиков (или употребление их в течение курса), безработность, бездомность, пребывание в прошлом в местах ли-

шения свободы (МЛС); наличие "отрыва от лечения" в анамнезе;

- бактериовыделение, подтвержденное методом микроскопии, в начале текущего курса; двусторонняя патология; каверны; индекс массы тела (ИМТ) менее 18,5; использование в прошлом фторхинолонов или устойчивость к ним; устойчивость к этионамиду, множественная или широкая лекарственная устойчивость МБТ.

б. Во время курса лечения:

- отсутствие прекращения бактериовыделения (исследование методом посева) к 3 месяцу лечения; три и более дня пропусков во время интенсивной фазы лечения или прием менее 80% доз.

Когда факторы риска становятся известны?

Российские исследователи [11] пришли к выводу, что у пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ, пропустивших подряд 2 и более дня во время интенсивной фазы, риск "отрыва" превышает 50%, а если подряд пропущено более 6 дней или суммарно 11 дней во время интенсивной фазы, риск становится выше 75%. Анализ данных [12] показывает, что до половины пациентов с чувствительной формой ТБ "отрываются" в первые 2 месяца, и до 61% - в первые 3 месяца лечения; в случае МЛУ-ТБ досрочно прекращают лечение по 30-35% пациентов в первые 6, в сроки от 6 до 12-ти и после 12-ти месяцев лечения. Таким образом, часть факторов, негативно влияющих на приверженность к лечению, может быть известна при регистрации больного, часть становится известной спустя 2-3 месяца лечения.

Конечно, может смутить, что при разговоре о медико-социальном анамнезе мы затронули тему клинических факторов риска. Однако это приводит нас к следующему весьма важному, на наш взгляд, вопросу.

Механизм работы группы.

Наш опыт подтверждает необходимость создания Группы. В заседании группы обязательно должны участвовать врач, ведущий данного пациента, представители патронажной службы или "Стационара на дому", которые занимались поисками пациента (если уже были проблемы с его приверженностью к лечению, особенно на амбулаторном этапе), и обязательно руководитель, ответственного за принятие решения об изменении режима лечения, например, о переводе пациента в стационар на дому, или проведении усиленного патронажа (заведующего амбулаторным отделени-

ем или заместителя главного врача). Эта работа значительно улучшается, если специалистом ОМО или сотрудником группы, владеющим оперативной информацией о пациентах с вышеуказанными факторами риска, готовится аналитическая справка. Для этого необходимо вести простейшую базу данных в программе EXCEL, отмечая факторы риска, пропуски лечения более 3х дней и абациллирование на втором - третьем месяце. В базе можно отмечать консультации, проведенные сотрудниками группы, превратив базу данных в источник для автоматической отчетности работы Группы (ежемесячной, один раз в квартал и в конце года). Эта же база данных пригодится при оценке ключевого показателя: охвата консультациями именно тех, кто в них нуждается, а не просто всех начавших лечение. В ней хорошо бы отмечать и результат проведенных мероприятий, в том числе, купирован ли неприятный побочный эффект. Сложно ожидать эффекта от работы психолога, если пациент страдает от побочных эффектов химиотерапии неврологического и/или психического характера.

Медико-социальный анамнез.

Поскольку важные факторы риска негативных исходов появляются в процессе курса лечения (см. выше), то мы считаем более правильным говорить о Медико-социальной карте. Это отличное приложение к документации, предложенное авторами, которое следует за пациентом по всем местам лечения. Более того, учитывая необходимость согласования медицинских мероприятий на стационарном и амбулаторном этапах, мы внесли в свою ранее разработанную карту поле "выписка согласована", где ставит свою подпись врач участковой службы.

К компонентам, указанным авторами в статье, желательно добавить и факторы риска, описанные выше, а также некоторые, специфичные для сельской местности (например, расстояние до ФАПа, наличие зимней обуви) и важнейший фактор, часто повинный в прерывании лечения, - наличие побочных эффектов химиотерапии.

Поддержка.

Это купирование побочных эффектов. Пациенты указывают на это сами, да и мы во время лечения и при анализе данных понимаем - будь у пациента деньги на покупку недорогих средств для купирования всей гаммы негатива от токсичных препаратов, "отрывов" было бы столько же, сколько и при исследовании "привыкание мышей к швейцарскому сыру". Побочные эффекты у некоторых пациен-

тов не исчезают до конца лечения [13]. Более того, в проекте ПВИЗ "Спутник" по лечению "отказников от лечения" [14], именно после начала купирования побочных эффектов за счет проекта часть пациентов стала принимать более 80% от предписанных доз.

Вторым важнейшим механизмом улучшения приверженности, особенно в сельской местности, является выдача продуктовых наборов после приема дозы препаратов. Наш опыт свидетельствует о том, что достоверные цифры прерывания лечения можно свести по всей гражданской службы до 2% в когорте пациентов с лекарственно чувствительным ТБ, и до 9% - в когорте пациентов с МЛУ-ТБ, при условии выдачи ежедневных продуктовых наборов стоимостью от 50 рублей и от 70 рублей, соответственно. Стоимость социальной поддержки в этом случае возрастает минимум до 1300 рублей в месяц на одного пациента. Однако и эта поддержка недостаточна для пациента, находящегося на больничном листе или живущем на пенсию по инвалидности, составляющей приблизительно 3000 рублей. Мы считаем, что если регион выделяет 500 рублей в месяц на одного пациента - это большой шаг вперед, однако он ведет только к "полуреультату". Необходимо помнить, что белковое содержание пищи и общая калорийность питания напрямую влияет на сам процесс выздоровления, улучшая метаболические и ферментативные процессы, необходимые для превращения принимаемых лекарственных препаратов в активную форму.

Роль некоммерческих организаций (НКО).

Сотрудники НКО могут выполнять функцию социальных работников, помогать в осуществлении контролируемого лечения, быть "независимыми" слушателями для тех пациентов, которые считают, что медицинский персонал их игнорирует. Однако в современных условиях возлагать на них роль источника средств для продуктовой и иной поддержки мы бы не стали.

Тема, поднятая в статье, дает шанс продумать все нюансы работы заинтересованным лицам и сформулировать те рекомендации, которые многие читатели уже наверняка обдумывали. Мы предложили некоторые, ключевые рекомендации и мысли, которые могут пригодиться разработчикам.

Список литературы.

1. Хоменко А.Г., Рудой Н.М., Уткин В.В., Михеева Л.П. Алкоголизм и туберкулез легких.// Вестник Академии Медицинских Наук СССР. 1989. 2. С. 50-58
2. Fleming MF, Krupitsky E, Tsoy M, Zvartau E, Brazhenko N, Jakubowiak W, et al. Alcohol and drug use disorders, HIV status and drug resistance in a sample of Russian TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006. May; 10(5):565-70.
3. Munro SA, Lewin SA, Smith H, Engel ME, Fretheim A, et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: A systematic review of qualitative research. *PLoS Med*. 2007. 4(7): e238. doi:10.1371/journal.pmed.0040238
4. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *Am Rev Respir Dis*. 1993. May; 147(5): 1311-20.
5. Gelmanova IY, Keshavjee S, Golubchikova VT, Bezina VI, Strelis AK, Yanova GV, Atwood S & Murray M. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, the Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007. Sep; 85(9): 703-11.
6. Jakubowiak WM, Bogorodskaya EM, Borisov ES, Danilova DI, Kourbatova EK. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2007. 11(1): 46-53.
7. Cavanaugh J.S., Kazenny B.Y., Nguyen M.L., Kiryanova E.V., Vitek E., Khorosheva T.M., Nemtsova E.S., Cegielski J.P. Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Orel, Russia, 2002-2005. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2012. 16(8):1069-74.
8. Kurbatova E.V., Taylor A., Gammino V.M., Bayona J., Becerra M., Danilovitz M., Falzon D, Gelmanova I., Keshavjee S., Leimane V., Mitnick C.D., Quelapio M.I., Riekstina V., Viiklepp P., Zignol M., Cegielski J.P. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012. Sep; 92(5):397-403
9. Johnston J.C., Shahidi N.C., Sadatsafavi M., Fitzgerald J.M. (2009) Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 4(9): e6914.
10. Shin S.S., Keshavjee S., Gelmanova I.Y., Atwood S., Franke M.F., Mishustin S.P., Strelis A.K., Andreev Y.G., Pasechnikov A.D., Barnashov A., Tonkel T.P., Cohen T. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010. Aug 1; 182(3): 426-32.)

11. Jakubowiak W., Bogorodskaya E., Borisov S., Danilova I., Kourbatova E.. Treatment interruptions and duration associated with default among new patients with tuberculosis in six regions of Russia. International Journal of Infectious Diseases. 2009. 13, 362—368

12. Margaret E. Kruk, Nina R. Schwalbe and Christine A. Aguiar. Timing of default from tuberculosis treatment: a systematic review. Tropical Medicine and International Health. 2008. May; vol 13. no 5. pp 703–712.

13. S. S. Shin, A. D. Pasechnikov, I. Y. Gelmanova et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 11(12): 1314–1320.

14. Таран Д.В., Гельманова И.Е., Соловьева А.В., Мишустин С.П., Богородская Е.М. Организация контролируемого лечения больных туберкулезом в Томской области при помощи программы «Спутник». Туберкулез и болезни легких, №1, 2013, С.21-27.



РЕМАКСОЛ®

ВОССТАНАВЛИВАЯ УТРАЧЕННОЕ
Первый инфузионный гепатопротектор-стимулятор синтеза эндогенного адеметионина (SAM)

Аминокислоты
УНИКАЛЬНОЕ

ПОЛИСАН

ПОЛИСАН
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ

Обзор

УДК616-002:02/03+616-092

Саркоидоз: на пути к пониманию

А.А.Визель, И.Ю. Визель

Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ

Резюме.

Саркоидоз — гранулёматоз неизвестной природы, который может поражать любой орган. Приведены последние данные по этиологии, диагностике и лечению саркоидоза. Диагноз саркоидоза основан на понимании признаков поражения того или иного органа, и он требует обязательного подтверждения посредством биопсии и выявления гранулём.

Ключевые слова: саркоидоз, клинические проявления, лечение.

Саркоидоз — болезнь неизвестной природы, характеризующаяся образованием в пораженных органах неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранулём. Диагностика этого заболевания обычно требует выявления типичных изменений более, чем в одной системе органов и исключения другой патологии, проявляющейся гранулёматозом [13].

Современная ситуация по саркоидозу в России характеризуется переходом больных из-под наблюдения фтизиатров к врачам общей практики и врачам других специальностей, в соответствии с преобладанием локализации поражения. Это соответствует пересмотру понимания патогенеза этой патологии. Так даже в международной классификации болезней саркоидоз существенно изменил свою позицию. МКБ 9 относил это заболевание к «Другим инфекционным и паразитарным болезням» (коды 130-136), и кодировалось под номером 136 — саркоидоз. Последняя международная классификация МКБ-10 исключила саркоидоз из инфекционной патологии и рассматривает его в разделе D50-D89 КЛАСС III, болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм. С точки зрения безопасности пациентов в эпоху роста множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза, прогноза заболевания (исключение инфекционного триггера) и поиска полиорганного процесса такой переход вполне обоснован. Актуальной проблемой в этой ситуации стала повышение уровня знаний о саркоидозе среди врачей первичного звена и специалистов. В Татарстане переходный процесс передачи больных их фтизиатрии в общую

сеть проходил достаточно корректно с 2004 по 2010 год. За этот период по гранту Академии Наук Татарстана было подготовлено руководство по саркоидозу, а затем по гранту Российского Респираторного общества была подготовлена и издана федеральная монография [9, 10]. После передачи документации и создания регистра больных оказалось, что больных саркоидозом в Татарстане в 1,5 раза больше, чем в бывшей VIII группе диспансерного учета. Порядок оказания помощи этим больным в республике был закреплён приказом Министра здравоохранения Республики Татарстан [7].

Распространённость саркоидоза в мире постоянно увеличивается. В Великобритании установлено увеличение смертности от саркоидоза за период с 1968 до 2008 года преимущественно среди женщин [12]. Можно предположить две причины, значимость которых также требуют тщательной оценки. Во-первых, повышение уровня знаний врачей, совершенствование методов диагностики, активность системы здравоохранения и отдельных специалистов в выявлении саркоидоза. Так в Нижнем Новгороде частота проведения бронхоскопии при диагностике саркоидоза увеличилась с 33,9% до 93,9%, а морфологическая верификация — с 18,6% до 75,8%. В то же время констатировано менее благоприятное течение этого заболевания [2].

Вероятен и истинный рост распространённости саркоидоза, причинами которого могут быть как генетические факторы, факторы ятрогенного характера — применение иммуномодуляторов, стимулирующих выброс эндогенного интерферона, либо применения интерферона-альфа, а также частый контакт с различными внутриклеточными патогенами, которые расцениваются, как триггеры саркоидоза. Факторы стресса и окружающей среды рассматриваются как потенциальные триггеры саркоидоза. Так американские исследователи оценили взаимосвязь между воздействием разрушения Всемирного Торгового Центра (ВТЦ) 11 сентября 2001 года и саркоидозом. Среди участников событий 11 сентября 2001 года было выявлено 43 случая саркоидоза. 28 выявленных и 109 контрольных были включены в последующий контролируемый анализ. Работа на гряде развалин ВТЦ имела досто-

верную связь с возникновением саркоидоза (OR 9,1, 95% CI 1,1-74,0), тогда как связи с воздействием пылевого облака ВТЦ связи не было (OR 1,0, 95% CI 0,4-2,8) [14].

Саркоидоз, как медико-биологический феномен остаётся не решённой проблемой. Большинство его клинических проявлений хорошо описаны. Диагноз ставится, когда клиничко-рентгенологические данные подтверждаются гистологической картиной неказеифицирующейся эпителиоидно-клеточной гранулёмы. Но в то же время международное соглашение гласит, что гранулёмы известной этиологии и локальные саркоидные реакции не являются саркоидозом [13].

Алгоритм диагностики, порядок обследования и направления на госпитализацию больных саркоидозом зависит от этапа обследования, преобладания поражения органов и систем.

1. Объём обследования при первичной диагностике саркоидоза:

общий клинический анализ крови с лейкоформулой, общий анализ мочи, анализы крови на функциональные пробы печени (билирубин, АлАТ, АсАТ), уровень сахара, Са⁺⁺, активности АПФ; прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения, бактериоскопия мокроты (индуцированной мокроты при отсутствии спонтанной мокроты) с окраской мазка по Цилю-Нельсону на кислото-устойчивые микобактерии (далее-КУМ) не менее 3-х раз, при возможности — бронхоальвеолярный лаваж в подсчётом клеток (расчёт CD4/CD8); спирометрия с бронхолитиком, УЗИ печени, селезёнки, почек, ЭКГ; консультация офтальмолога (с определением остроты зрения и осмотром глазного дна) - по месту жительства пациента, а также оценка диффузионной способности лёгких (многопрофильное ЛПУ или диагностический центр).

2. Объём исследований проводимых при дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулёза (в специализированном противотуберкулезном учреждений): проба Манту с 2 ТЕ, бактериоскопия мокроты (индуцированной мокроты при отсутствии спонтанной мокроты) на КУМ не менее 3-х раз, посев мокроты на КУМ (не менее 3-х образцов). По решению консилиума или ЦВКК РКПД больному могут быть проведены дополнительные исследования: РКТ, бронхоскопия с взятием образцов на КУМ, повторные анализы крови (общий клинический, Са⁺⁺ крови, активность АПФ и другие).

3. Рекомендуемый объём исследования больного при динамическом наблюдении по месту жительства: общий клинический анализ крови с лейкоформулой, общий анализ мочи, прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки (при необходимости рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения), спирометрия, оценка диффузионной способности лёгких, функциональные пробы печени (билирубин, АлАТ, АсАТ), УЗИ печени, селезёнки, почек, ЭКГ; офтальмологическое обследование (глазное дно). Частота обследований и их объём определяются лечащим врачом в зависимости от активности саркоидоза (1, 3, 6 или 12 месяцев).

4. Показания для направления пациента с саркоидозом для неотложной госпитализации:

а) пульмонологические (терапевтические) отделения

- тяжёлое течение саркоидоза и/или полиорганное поражение с развитием недостаточности органов систем (дыхательной, сердечной, почечной недостаточности 2 степени и более), сочетание лёгочного саркоидоза с поражением ЦНС, развитием блокад и аритмий сердца и поражением органа зрения;

- необходимость проведения терапии высокими дозами системных глюкокортикостероидов, цитостатиков, эфферентных методов терапии (плазмаферез, экстракорпоральная модификация лимфоцитов и другие);

б) кардиологические отделения

- тяжёлые аритмии и блокады у больных саркоидозом

в) неврологические отделения

- тяжёлые поражения центральной и периферической нервной системы (фокусы головного мозга, паралич лицевого нерва, периферическая нейропатия и другие)

г) торакальные хирургические отделения

- необходимость проведения инвазивной диагностики (видеоторакоскопическая биопсия, трансбронхиальная открытая биопсия лёгкого или ВГЛУ, других органов); бронхоскопия с биопсией;

- развитие спонтанного пневмоторакса на фоне «сотового» легкого (срочная госпитализация);

д) хирургические отделения не торакального профиля

- необходимость биопсии печени, кожи, периферического лимфатического узла;

е) в офтальмологические отделения

- тяжёлые формы поражения органа зрения с угрозой слепоты (увеиты, иридоциклиты).

Порядок наблюдения больного саркоидозом**1. С впервые выявленным активным саркоидозом:**

- при положительной динамике, инволюции процесса, положительном ответе на проводимую терапию, состоянии без динамических изменений и при наличии недостаточности органов и систем не более 1 степени: первый год посещение врача каждые 3 мес., второй – каждые 6 мес., далее 1 раз в год.

- при рефрактерности к лечению: посещение врача не реже 1 раза в 3 месяца.

2. С рецидивами и прогрессирующим течением заболевания:

- при рецидиве с положительным ответом на лечение (в течение не менее 3-х месяцев) посещение врача 1 раз в 3 месяца в течение 2-х лет, далее 1 раз в год.

- при прогрессирующем течении заболевания: посещение врача не реже 1 раза в 3 месяца.

3. С неактивным саркоидозом: посещение врача 1 раз в год [10].

Рассмотрим клинические проявления саркоидоза, в соответствии с органами и системами.

Саркоидоз органов дыхания чаще всего проявляется двусторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов (стадия I) или его сочетанием с легочной диссеминацией (стадия II), либо только лёгочной диссеминацией (стадия III). Конечной стадией внутригрудного саркоидоза является развитие фиброза и формирование «сотового лёгкого» (стадия IV).

Изменения кожи при саркоидозе могут быть неспецифическими — узловатая эритема при синдроме Лёфгрена, либо это собственно гранулематоз кожи с разными вариантами проявлений, наиболее тяжёлый и уродующий из которых — lupus pernio или озноблённая волчанка.

Поражение органа зрения при саркоидозе относят к наиболее опасным, требующим внимания врачей и лечения, поскольку неадекватная оценка состояния и несвоевременно назначенная терапия может привести к значительному снижению и даже потере зрения. Встречаются поражения конъюнктивы, склеры и радужной оболочки. Поражение глаз требует активной терапии, местной и системной.

Саркоидоз периферических лимфатических узлов, доступных пальпации встречается у каждого четвёртого больного. Чаще в процесс вовлечены задние и передние шейные лимфатические узлы, надключичные, локтевые, подмышечные и пахо-

вые. Консистенция их плотно-эластическая, они не размягчаются и не образуют свищей.

Поражение селезёнки при саркоидозе проявляется спленомегалией (увеличением селезёнки), реже — гиперспленизмом (сочетанием увеличения селезёнки с увеличением количества клеточных элементов в костном мозге и уменьшением форменных элементов в периферической крови). Изменения селезёнки выявляют при ультразвуковом, МРТ и РКТ-исследованиях.

Поражение почек при саркоидозе проявляется многообразно: от субклинической протеинурии до тяжелого нефротического синдрома, тубулоинтерстициальных нарушений и почечной недостаточности. Поражение почек при саркоидозе обусловлено изменениями вследствие формирования гранулем и неспецифическими саркоидоподобными реакциями, в том числе нарушениями электролитного дисбаланса и прежде всего нарушениями обмена кальция. Гранулемы в почках чаще локализуются в корковом слое.

Поражение суставов при саркоидозе входит в симптомокомплекс синдрома Лёфгрена (опуханием и боль в суставах, чаще голеностопах, лихорадка, узловатая эритема и увеличение внутригрудных лимфатических узлов). Клинические проявления исчезают в течение нескольких недель, хронические или эрозивные изменения были крайне редки и всегда сопровождаются системными проявлениями саркоидоза.

Саркоидоз костей чаще проявляется, как бессимптомный кистозный остеоит малых костей рук и ног. Литические поражения были редки, локализуются в телах позвонков, длинных костях, тазовой кости и лопатке и обычно сопровождаются висцеральными поражениями.

Саркоидоз сердца является одним из опасных для жизни вариантов проявления заболевания. Примерно у трети больных поражение сердца манифестирует на фоне ремиссии медиастинально-легочного процесса. Описаны случаи «яркого» дебюта саркоидоза сердца (инфарктоподобные симптомы, кардиогенный шок), предшествующего появлению легочного поражения в среднем на 2-5 лет. Изолированный саркоидоз сердца протекает под маской других заболеваний (идиопатические кардиомиопатии, миокардиты, ишемическая болезнь), в ряде случаев оставаясь вне возможности морфологического подтверждения. Отмечены случаи внезапной смерти вследствие саркоидоза сердца. Диагностика включает в себя ЭКГ, ЭхоКС, МРТ и ПЭТ.

Саркоидозе поражает разные отделы **центральной и периферической нервной системы в отдельности** или в различном сочетании: поражение черепных нервов, поражение оболочек головного мозга, нарушения функции гипоталамуса, поражения ткани головного мозга, поражения ткани спинного мозга, судорожный синдром, периферическая нейропатия и миопатия. Относительно благоприятным принято считать паралич Белла. Часто возникают нарушения функции анализаторов: вестибулярного, вкусового, слухового, зрительного, обонятельного. В обследовании больных ведущее значение имеют РКТ и МРТ исследования. Саркоидоз гипофиза может проявляться нарушениями его функции и импотенцией. Многие неспецифические симптомы при саркоидозе могут свидетельствовать о поражении мелких нервных волокон (*small fiber neuropathy*), проявлением которого в 33% случаев является импотенция.

Саркоидоз мышц проявляется образованием узлов, гранулематозным миозитом и миопатией. После лечения кортикостероидами полного рассасывания этого образования не происходит. Обычно поражения мышц сочетаются с поражениями других органов. Для диагноза обычно требуется аспирационная биопсия, проводимая тонкой иглой.

В акушерстве и гинекологии проблема саркоидоза актуальна по ряду причин. Прежде всего — саркоидоз любой локализации часто поражает женщин детородного возраста, и врач должен знать, что решающим фактором является степень недостаточности поражённого органа или системы, а не сам факт саркоидоза. Подчас лечение саркоидоза может быть более серьёзным фактором, чем заболевание. В редких случаях описаны случаи саркоидоза уретры, *наружных половых органов*. Саркоидоз матки наиболее опасным проявлением имеет кровотечения в постменопаузе. Диагноз как правило ставится случайно после гистологического исследования материала, полученного при кюретаже или удалении матки. *Саркоидоз молочной железы* нередко выявляют при обследовании по подозрению на рак молочной железы. Его диагностируют при биопсии плотного безболезненного образования в молочной железе на основании выявления множественных неказеифицирующихся гранулём. Таким образом, саркоидоз нельзя рассматривать, как состояние, которое часто и серьёзно нарушает детородную функцию женщины. В большинстве случаев беременность можно сохранить, но в каждом случае вопрос должен решаться индивидуально, а патронаж беременной должны вести как врачи женской консультации, так и специалисты по саркоидозу.

В урологии саркоидоз изучен в следующих аспектах:

- саркоидоз семенника и придатков может протекать как с внутригрудным поражением, с другими экстрагрудными проявлениями, так и без них;
- саркоидоз семенника и придатков может сочетаться с онкопатологией той же локализации, либо гранулематозная реакция может сопровождать опухоль, не являясь признаком саркоидоза;
- саркоидоз предстательной железы создаёт трудности в дифференциальной диагностике с раком простаты, поскольку может сопровождаться повышенным уровнем ПСА;
- мнение об активном лечении урогенитального саркоидоза у мужчин неоднозначно: от раннего применения глюкокортикостероидов для предупреждения развития мужского бесплодия до многолетнего наблюдения без лечения и серьёзных последствий;
- импотенция у больных саркоидозом весьма вероятно является следствием поражения гипофиза и нейропатии мелких волокон.

Саркоидоз ЛОР-органов и ротовой полости встречается не часто. Синоназальный саркоидоз проявляется неспецифическими симптомами: заложенностью носа, ринореей, образованием корок на слизистой, носовыми кровотечениями, болью в носу, нарушениями обоняния; он чаще оказывается проявлением полиорганного поражения, но может наблюдаться изолированно. Главным аргументом при постановке диагноза остается результат биопсии слизистой носа или придаточных пазух, проведение которой не представляет трудностей, а информативность её высока. Саркоидоз полости рта и языка может проявляться постоянным опуханием и изъязвлением слизистой оболочки полости рта, языка, губ, дёсен. В случае гистологического подтверждения саркоидоза полости рта и языка необходимо дообследование пациента, направленное на поиск других локализаций саркоидоза или источника саркоидоподобной реакции.

Поражение органов системы пищеварения при саркоидозе.

Саркоидоз слюнных желёз проявляется двусторонним опуханием околоушных слюнных желёз, которое как правило сопровождается поражением и других органов. Встречается в составе характерного синдрома — *Хеерфордта-Вальденстрёма (Heerfordt-Waldenström)*, когда у больного есть лихорадка, увеличение околоушных слюнных желёз, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла). Сканирование с галлием-67 выявляет повышенный захват изотопа при паротидных желёзах. Диагноз позволяет

подтвердить игольная биопсия под контролем ультразвукового изображения. При традиционном лечении в большинстве случаев получены хорошие результаты.

Саркоидоз пищевода, желудка, кишечника как тонкого, так и толстого представлен в литературе описаниями отдельных случаев, подтверждённых гистологическими исследованиями биоптатов. *Саркоидоз печени* относят к характерной локализации болезни, часто протекающей скрыто. Изменения в результатах лабораторных исследований состоят в гипергаммаглобулинемии, умеренном повышении активности щелочной фосфатазы сыворотки крови, изменения при визуализации крайне редки. Признаки саркоидоза печени можно обнаружить с помощью ультразвуковых исследований, РКТ и МРТ, сканирование с галлием и технецием. Саркоидоз печени только в 1% случаев приводит к циррозу и портальной гипертензии. Описаны удачные пересадки печени при саркоидозе, но необходимость в этом возникает крайне редко и не исключает рецидивов саркоидоза любой локализации.

Поджелудочная железа поражается редко, однако изменения могут напоминать рак. 2/3 больных с саркоидозом поджелудочной железы имели боль в животе, а в ¼ случаев имела место внутригрудная лимфаденопатия. Хронически повышенный уровень липазы может быть одним из первичных признаков, требующих исключения саркоидоза. В отдельных случаях вследствие саркоидозной инфильтрации поджелудочной железы может развиваться сахарный диабет.

Саркоидоз детского возраста по-разному проявляет себя в разные периоды детского возраста: до 5 лет и в более старшем возрасте. Саркоидоз в раннем возрасте характеризуется поражением кожи, суставов и глаз. Кожные проявления могут быть лихеноидными, ихтиоформными, либо в виде эритематозных папул. Узловатая эритема отмечена даже в грудном возрасте. После 5 лет наиболее часто бывают поражены лёгкие, лимфатические узлы, глаза, кожа и печень. Прогноз менее благоприятен для детей младшего возраста и при полиорганном поражении. Эти больные нуждаются в постоянном наблюдении во время и после лечения, поскольку весьма вероятны рецидивы [10].

Лечение саркоидоза пока не имеет официальных стандартов, но московскими фтизиопульмонологами разработаны вполне логичные рекомендации, определяющие применение препаратов разных групп [1]. С точки зрения доказательной медицины заслуживают внимания международные рекомендации по диагностике и лечению интерстициальных заболеваний

лёгких Торакальных обществ Великобритании, Ирландии, Австралии и Новой Зеландии [16]. В этом документе отмечено, что поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным больным с первой стадией саркоидоза лечение не показано (уровень доказательности В). Лечение не показано бессимптомным больным с саркоидозом II и III стадии при лёгких нарушениях функции лёгких и стабильном состоянии (уровень доказательности D). Оральные кортикостероиды рекомендованы в качестве препаратов первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелёгочных проявлениях, требующих лечения (уровень доказательности В). Авторы руководства отметили, что другие иммуносупрессивные и противовоспалительные средства имеют ограниченное значение в лечении саркоидоза, но их следует рассматривать, как альтернативное лечение, когда системные глюкокортикостероиды (СКС) не контролируют течение заболевания или развиваются тяжёлые побочные реакции непереносимости. Препаратом выбора в настоящее время является метотрексат (уровень С). Среди средств лечения саркоидоза, применение которых активно изучается, можно выделить пентоксифиллин, применение которого было рекомендовано одним из международных экспертов по лечению этого заболевания [11], а влияние на фактор некроза опухоли альфа уже показало свои преимущества [3].

Прогноз течения саркоидоза весьма неоднороден. Анализ 2840 случаев саркоидоза органов дыхания за 20 лет наблюдения показал, что реактивация процесса происходила у 16,3% больных. Среди больных, получавших СКС сроком до 4 месяцев, реактивация процесса произошла у 79% больных [6]. По данным сотрудников НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова при саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов частота спонтанной регрессии была 12%, при саркоидозе лёгких — в 10,7% и 6,9% при саркоидозе лёгких и ВГЛУ [1]. По данным швейцарских учёных около 60% больных саркоидозом выздоравливали спонтанно, и только у некоторых развивался фиброз и тяжёлые осложнения [15]. Предварительный анализ эффективности лечения больных саркоидозом в Республике Татарстан выявил высокую вариабельность результатов различных режимов лечения со спонтанной ремиссией в 34,8% случаев [4, 5]. Приведённые данные литературы свидетельствуют об актуальности изучения эффективности различных видов терапии и оценки факторов, влияющих на прогноз течения саркоидоза.

Лечение больных саркоидозом в абсолютном большинстве случаев проводят в амбулаторных условиях врачом общей практики или терапевтом (педиатром) после консультации со специалистом. Госпитализация бывает необходима на этапе первичной инвазивной диагностики (биопсии), либо при тяжёлом течении с формированием недостаточности тех или иных органов и систем, для проведения эффективных методов лечения. Практиковавшуюся ранее госпитализацию на несколько недель для проведения курса лечения системными стероидами или цитостатиками больным в удовлетворительном клиническом состоянии трудно признать целесообразной как с клинической, так и с экономической точки зрения [10].

В России при саркоидозе нередко применяют плазмаферез, лимфоцитозерез, экстракорпоральную модификацию лимфоцитов. Цель последнего метода — создание в малом объеме (300—450 мл) центрифугата очень высокой концентрации преднизолона и за счет этого наиболее полное насыщение рецепторов лимфоцитов кортикостероидами. Кроме этого, данная методика позволяет в процессе проведения операции удалять из кровяного русла до 1 л плазмы. Возмещение жидкости осуществляется физиологическим раствором или реополиглюкином. Курс лечения состоит из 3 процедур с интервалом 7 дней [8].

Таким образом, саркоидоза пока остаётся относительно доброкачественным гранулематозом, этиология которого неизвестна, однако его диагностика и клинические проявления достаточно хорошо изучены, а симптоматическая и патогенетическая терапия имеют достаточную доказательную базу.

Список литературы

1. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Евфимьевский В.П., Купавцева Е.А., Богородская Е.М. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. Москва, НИИФП ММА, 2006. — 55 с.
2. Борисова С.Б., Васильева Н.В., Шпрыков А.С. 15-летний опыт наблюдения больных саркоидозом органов дыхания. Туберкулёз и болезни лёгких // 2011. — № 4. — С. 61.
3. Визель А. А., Гурылева М. Э., Визель Е. А., Насретдинова Г. Р. Значение фактора некроза опухолей в патогенезе и лечении саркоидоза // Клин.мед. — 2003. — № 9. — С.4–7.
4. Визель А.А., Исламова Л.В., Амиров Н.Б., Мингалеев Ф.А., Катаев О.Г., Потанин В.П., Гурылёва М.Э., Насретдинова Г.Р., Валитов Ф.М. Оценка влияния различных режимов лечения на клинические,

лучевые и функциональные параметры у больных внутригрудным саркоидозом // Казанский мед. ж. — 2004. — № 2. — С. 90-95.

5. Визель И.Ю., Визель А.А. Итоги годовичного наблюдения больных с гистологически верифицированным саркоидозом // Казанский мед.ж. — 2010. — Том XCI. — № 6. — С. 724-729.

6. Дауров Б.И. Проблемы реактивации саркоидоза: причины и возможные пути ее решения // Пульмонология. 2002. Приложение. Двенадцатый национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме.Реп. XLIV. — С. 255.

7. Приказ Минздрава Республики Татарстан от 9.02.2010 № 91 «Об организации оказания медицинской помощи больным саркоидозом».

8. Романов В.В. Экстракорпоральные методы в лечении больных саркоидозом // Пробл.туб. — 2001. — № 3. — С. 45–49.

9. Саркоидоз: от гипотезы к практике / Под ред. А.А.Визеля. — Казань: Издательство «Фэн» Академии наук РТ, 2004. — 348 с.

10. Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). — М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. — 416 с.

11. Baughman R.P. Therapeutic options for sarcoidosis: new and old // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2002. — Vol. 8. — N 5. — P.464–469.

12. Hanley A., Hubbard R.B., Navaratnam V. Mortality trends in Asbestosis, Extrinsic Allergic Alveolitis and Sarcoidosis in England and Wales. Respir. Med. — 2011. — Vol. 105. — N 9. — P.1373-1379.

13. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 1999. — Vol. 16. — N 2. — P.149–173.

14. Jordan H.T., Stellman S.D., Prezant D., Teirstein A., Osahan S.S., Cone J.E. Sarcoidosis diagnosed after September 11, 2001, among adults exposed to the World Trade Center Disaster // J. Occup. Environ. Med. — 2011. Aug 19. [Epub ahead of print].

15. Schoni M.H. On the edge of facts and hypotheses // Respiration. — 2000. — Vol. 67. — N 2. — P. 135–136.

16. Wells A.U., Hirani N. and on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung. Interstitial lung disease guideline: the British and the Irish Thoracic Society Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards // Thorax. — 2008. — Vol. 63. — P. v1-v58.

Комментарии

**Диагностика, лечение и наблюдение за пациентами
страдающими саркоидозом - практический опыт***Н.А. Распопина**1й Московский Государственный Медицинский университет,
кафедра пульмонологии, Москва*

Работа авторов представленной статьи своевременна и актуальна. Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте заболеваемости и распространенности саркоидоза во всем мире. Приводятся данные о том, что число больных саркоидозом ежегодно увеличивается на 1,9%. В настоящее время средний показатель распространенности саркоидоза в мире составляет 20 на 100 тыс. населения (от 10 до 40 в разных странах), а заболеваемость саркоидозом варьирует от 1-2 до 17 на 100 тыс. человек. В России эти показатели составляют, по разным данным, соответственно 12-47 и 2-7 на 100 000 населения (Чучалин А.Г., 2010г.). В Москве согласно исследованиям, проведенным в 2001 г, заболеваемость в целом по Москве составила 3,8 на 100 тыс. населения. За период с 1995 по 2001гг. она увеличилась на 46,2%, при этом более значительна среди мужчин (с 1,0 до 2,4 на 100 тыс. населения, темп роста 140,0%), чем среди женщин (с 4,5 до 5,0 на 100 тыс. населения, темп роста 11,0%); отмечено также смещение показателя заболеваемости саркоидозом в более старший возраст. Увеличился в 2 раза и показатель распространенности саркоидоза среди жителей Москвы за период с 1995 по 2001гг. он составил 11,5 на 100 тыс. населения. Причин роста распространенности и заболеваемости, как справедливо заметили авторы, много и одной из очевидных являются неблагоприятные условия окружающей среды. Так при оценке заболеваемости саркоидозом по административным округам Москвы было замечено, что она больше в тех округах, где выше показатели запыленности и загазованности (показатель заболеваемости выше 4,0 на 100 тыс. населения в СВАО, ЮЗАО, ЮВАО, СЗАО при суммарном показателе запыленности и загазованности больше 10 баллов). (Гармаш Ю.Ю., 2003)

Авторы статьи четко отметили, что современная ситуация по саркоидозу в России характеризуется тем, что диагностика, лечение и наблюдение за пациентами страдающими саркоидозом возложено на врачей первичного звена: врачи общей практики, участковые врачи и врачи других специальностей. Административным порядком пациенты для наблюдения переданы в руки врачам первичного

звена, и они потерялись в общем потоке больных. Стройная система VIII группы диспансерного учета больных саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях была упразднена приказом Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003г и приказом Минздрава РФ № 312 от 14.07.2003г., а место дальнейшего наблюдения больных саркоидозом определено не было.

Существует два основных пути выявления больных саркоидозом. При профилактических осмотрах (флюорография), выявляется от 1/3 до 1/2 случаев преимущественно с бессимптомным или постепенным началом болезни. В остальных случаях саркоидоз выявляют при обращении к врачам, как в связи с клиническими проявлениями саркоидоза, так и по поводу других заболеваний. При этом недостаточная осведомленность участковых врачей, к которым в первую очередь обращаются эти пациенты, о саркоидозе, отсутствие широкого диалога и публикаций в периодической печати об этой нозологии, осложняет участь больных, удлинняет путь к правильной постановке диагноза и затягивает начало проведения лечебных мероприятий.

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения - J. Hutchinson, 1875 г. (узловатая эритема), С. Воек, 1899 (болезнь Бека) - саркоидоз по-прежнему остается сложной проблемой из-за многообразия клинических проявлений заболевания, затрудняющих его своевременную диагностику и лечение.

Саркоидоз легких хронического течения является системным заболеванием, характеризующимся наряду с легочными также широким спектром внелегочных проявлений - поражением кожи, печени, почек, сердца, которые могут модифицировать клиническую картину заболевания и значительно затруднять его диагностику.

Для большинства случаев характерно несоответствие удовлетворительного общего состояния и обширности поражения легочной ткани и ВГЛУ. Начало заболевания может быть бессимптомным, постепенным или острым. При отсутствии клинических проявлений, что наблюдается у 10% больных, заболевание обычно выявляется при рентгенологическом обследовании грудной клетки. Наиболее часто (у 2/3 больных) имеет место постепенное на-

чало заболевания со скудной клинической симптоматикой: болью в груди, между лопаток, сухим кашлем, одышкой при физическом напряжении, общим недомоганием. Аускультативные изменения в легких часто отсутствуют, иногда могут выслушиваться жесткое дыхание и сухие хрипы. Острое начало заболевания (синдром Лефгрена), наблюдаемое примерно у 1/4 больных, характеризуется лихорадкой, появлением узловой эритемы, полиартрита. При осмотре выявляют узловатую эритему - пурпурно-красные, плотные (индуративные) узлы, которые чаще всего возникают на голенях.

Часто при саркоидозе поражаются слюнные железы, что проявляется их припухлостью, уплотнением и сухостью во рту. Сочетание саркоидоза ВГЛУ, слюнных желез, глаз (иридоциклита) и лицевого нерва носит название синдрома Хеерфорда. Острое начало саркоидоза является прогностически благоприятным признаком, выраженная симптоматика позволяет своевременно установить диагноз и начать лечение, приводящее к быстрому и полному рассасыванию изменений в пораженных органах.

Из всех перечисленных органов поражения при саркоидозе чаще всего встречается поражения внутригрудных лимфоузлов (78-80% случаев). Саркоидоз органов дыхания сочетается с экстрапульмональными поражениями почти у 20% больных.

Наиболее частыми внелегочными локализациями процесса являются периферические лимфатические узлы (до 40%), кожа и подкожная клетчатка (около 20%), почки, печень, селезенка, сердце (2-18% клинически и до 78% по данным аутопсии), нервная система (5-10%). Реже поражаются щитовидная железа, глотка, кости, молочные железы. Интактными при саркоидозе остаются только надпочечники. Внелегочные локализации саркоидоза обычно имеют множественный характер, и их наличие, как правило, предопределяет рецидивирующее течение заболевания.

На сегодняшний день разработаны алгоритмы диагностики саркоидоза на разных этапах оказания медицинской помощи и они представлены в статье, однако, в жизни они выполняются не часто: большинство врачей первичного звена или стараются направить таких пациентов к узким специалистам

(чаще пульмонологам) или удовлетворяются данными рентгенологического и рутинных лабораторных исследований, не проводят морфологическую верификацию диагноза, которая является обязательной согласно международным рекомендациям по саркоидозу.

Сочетание клинических проявлений и характерного рентгенологического симптомокомплекса позволяет диагностировать саркоидоз органов дыхания в 30-40% случаев. Тем не менее, отсутствие гистологического подтверждения часто является источником диагностических ошибок, которые имеют место у 40-50% больных.

Надеемся, что в следующих публикациях посвященных саркоидозу будут представлены исследования, посвященные прогностическим критериям развития болезни и более подробно освещены вопросы лечения, представлены схемы назначения СГКС при различных формах заболевания, длительность и порядок отмены этих препаратов при достижении ремиссии заболевания. Остается открытым и важный вопрос: не способствуют ли терапия кортикостероидами развитию рецидивов саркоидоза? Т.к. имеются клинические наблюдения за пациентами, которые свидетельствуют о возможном влиянии стероидов на рецидивирование саркоидоза, в то время как при спонтанной ремиссии рецидивов практически не наблюдается. На это еще в 1997г обратил внимание J.E. Gottlieb, согласно его данным частота рецидивов саркоидоза на фоне терапии кортикостероидами достигает 74%.

С этого времени однозначно удалось убедиться только в том, что короткие и незавершенные курсы кортикостероидотерапии неблагоприятно влияют на дальнейшее течение саркоидоза и способствуют рецидивам (Дауров Б.И. 2004, Бородина Г.Л. 2006). Таким образом, несмотря на то, что кортикостероиды являются основой терапии саркоидоза на протяжении нескольких десятилетий, вопросы тактики лечения, показания к назначению, режимы и способы применения кортикостероидов нуждаются в дальнейшей корректировке и детализации. Необходимо обсуждение роли альтернативных средств, в том числе и ингаляционных ГКС в лечении различных форм саркоидоза.

Оригинальная статья

УДК616-092

**Особенности связывания моноклональных антител с
ангиотензин-превращающим ферментом плазмы крови
у больных саркоидозом органов дыхания**

¹Н.Е.Араблинская, ³И.А.Наперова, ¹Е.А.Купавцева, ¹М.П.Грачева,

¹Э.В.Бирон, ²С.Е.Борисов, ³О.А.Кост, ⁴С.М.Данилов

¹Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М.Сеченова, Москва, Россия;

²Московский городской научно-практический Центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

³Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия;

⁴Иллинойский университет, Чикаго, США

Резюме.

Проведено тестирование уровня активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме крови и изучение особенностей связывания моноклональных антител (мАт) с АПФ у пациентов с саркоидозом органов дыхания для уточнения роли АПФ в развитии патологии и в проведении дифференциальной диагностики. Выявлено, что связывание мАт 3G8, 1G12, 6A12, специфичных к N-домену АПФ, и мАт 1B3, 1E10 и 3F11, специфичных к C-домену, с АПФ при развитии саркоидоза с повышенной активностью АПФ в крови увеличивается по сравнению со связыванием этих мАт с АПФ в норме. Это может объясняться различным гликозилированием АПФ в крови в норме и при развитии патологии. Можно предположить, что в плазме крови больных саркоидозом содержится не только АПФ, продуцируемый эндотелием сосудов и легких (как у здоровых доноров), но и АПФ, продуцируемый другими клетками, а именно саркоидными гранулемами.

Ключевые слова: саркоидоз, ангиотензин-превращающий фермент, моноклональные антитела, диагностика

Различные гранулематозные заболевания, как правило, имеют сходные клинические, рентгенологические и лабораторные проявления, при этом часто отмечается разнообразие вариантов течения одного и того же заболевания, поэтому диагностика и, особенно, дифференциальная диагностика гранулематозов сложна и требует комплексного обследования пациентов, причем даже стандартное морфологическое исследование, в части случаев – до 10%, не позволяет вынести обоснованное суждение о диагнозе [2, 4, 8].

Об активности гранулематозного процесса, о функциональной активности клеток, входящих в

состав гранулем, можно судить на основании определения содержания веществ, ими вырабатываемых. К таким веществам относится ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), однако по имеющимся данным отмечено повышение активности АПФ при достаточно широком круге заболеваний – саркоидозе, пневмокониозах, а также при заболеваниях, связанных с повреждением эндотелия сосудов или тканей органов, содержащих значительное количество АПФ (тезауризмозы и др) [2, 4-6, 8, 17].

Объектом исследования в настоящей работе явился АПФ (пептидил-дипептидаза А, КФ 3.4.15.1) – Zn^{2+} -зависимая пептидаза, состоящая из одной полипептидной цепи, которая содержит два домена (N- и C-домены). Каждый домен содержит каталитически активный центр [22]. АПФ является одним из главных регуляторов кровяного давления и содержания вазоактивных пептидов в организме [9]. АПФ также вовлечен в метаболизм нейропептидов, иммунную и репродуктивную функции [10, 15]. В настоящее время установлены структуры отдельных доменов АПФ [19, 20], но структура полного фермента пока неизвестна.

В нормальных условиях АПФ в плазме крови продуцируют эндотелиальные клетки. У здоровых доноров уровень АПФ в крови достаточно стабилен, в то время как при развитии гранулематозных заболеваний наблюдается значительное повышение уровня АПФ. Определение активности АПФ в крови сейчас является дополнительным методом для диагностики и мониторинга клинического течения саркоидоза [4, 8]. Предполагается, что именно гранулемы могут являться источником повышенного содержания АПФ в крови. Однако повышение уровня АПФ происходит лишь у 50-60% больных саркоидозом, поэтому причины такого повышения остаются все еще неясными.

Вещества, способные вызывать специфические иммунологические реакции в организме, в том числе биосинтез специфических антител, получили название антигенов. К антигенам относятся белки, в том числе гликопротеины, а также полисахариды, липополисахариды, нуклеиновые кислоты. На поверхности сложного антигена, такого, как АПФ, можно выявить функциональные группы или остатки, обуславливающие его антигенную специфичность, называемые антигенными детерминантами или эпитопами [1, 3, 7, 9, 18].

Эпитопы белков бывают двух типов – секвенциальные, т.е. представляющие из себя последовательность из 5-20 аминокислотных остатков в полипептидной цепи, и конформационные, образованные аминокислотными остатками из различных частей белковой глобулы [3]. В гликопротеинах в эпитоп могут входить и олигосахаридные группировки [3], содержащие 4-6 остатков углеводов. Организм способен образовывать антитела практически к любой части молекулы антигена, но, как правило, некоторые эпитопы обладают большей антигенностью, и большинство антител образуется именно к ним.

Анализируя связывание моноклональных антител (мАт), направленных к различным участкам на поверхности какого-либо белка, можно выявить изменение конформации этого белка при развитии патологии.

Ранее была получена панель из 8 мАт к N-домену АПФ и 8 мАт к С-домену АПФ и идентифицированы эпитопы связывания этих антител на поверхности белка [10, 11]. Работы по эпитопному картированию N-домена продемонстрировали важный исследовательский, диагностический и даже терапевтический потенциал данных антител. Моноклональные антитела были успешно использованы для количественного определения АПФ в растворе методом ELISA и на поверхности клеток жидкостной цитометрией для исследования структуры и функций АПФ [7, 8, 12, 13, 21, 23], для доставки ферментов к легочному эндотелию, как метод диагностики легочно-сосудистых заболеваний [16].

Молекула АПФ может быть гликозилирована в разной степени в разных тканях. Реальные сайты гликозилирования при этом также могут отличаться. Это открывает перспективы для использования мАт для идентификации АПФ АПФ из разных источников.

Цель исследования заключалась в тестировании уровня АПФ в крови больных саркоидозом и в изу-

чении особенностей связывания моноклональных антител с АПФ плазмы крови у пациентов с саркоидозом органов дыхания для уточнения роли АПФ в развитии патологии и в проведении дифференциальной диагностики.

Материалы и методы.

В исследование были включены 21 пациент с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких, обратившиеся за медицинской помощью в университетскую больницу фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им И.М.Сеченова, в возрасте от 18 до 60 лет, не получавшие курсы иммуносупрессивной терапии (глюкокортико-стероидные препараты, цитостатики), лечение антибактериальными препаратами или противотуберкулезными препаратами более 2 недель, а также систематически не принимающие ингибиторы АПФ в связи с сопутствующей кардиологической патологией. Для внутреннего контроля были проведены исследования у 21 здорового донора.

Клиническую картину заболевания описывали с помощью стандартной карты обследования больных, отражающей паспортную часть, профессиональные факторы, вредные привычки, аллергологический анамнез, сопутствующую патологию, историю заболевания, проводимую ранее терапию, жалобы больного, результаты физикального обследования. Пациентам было проведено комплексное рентгенологическое, функциональное, клинико-лабораторное, биохимическое, микробиологическое, бронхоскопическое исследования по общепринятым методикам. Всем пациентам был установлен диагноз саркоидоза на основании общепринятых клинико-лабораторных и инструментальных проявлений и верифицирован цито- и/или гистологически у 76,1% больных (трансбронхиальная биопсия, медиастиноскопия, биопсия внелегочных очагов, торакоскопическая и открытая биопсия легкого).

Для исследования уровня активности АПФ в плазме крови был проведен забор венозной крови (5мл) в стандартные пробирки с консервантами (цитрат натрия; гепарин). Кровь центрифугирована, плазма отобрана и заморожена в морозильной камере при температуре -24°C .

Определение активности АПФ при гидролизе субстратов Hip-His-Leu и Z-Phe - His-Leu проводили на флюориметре Hitachi MPF-4 (Япония). Для этого в пластиковую пробирку помещали 200 мкл раствора субстрата (5 mM Hip-His-Leu или 2 mM Z-Phe-

His-Leu) в 0,05 М трис-буфере, pH 8,3, содержащем 0,3 KCl, 1 мкМ $ZnCl_2$ (буфер А), добавляли 20 мкл предварительно разбавленной в 5 раз плазмы крови, перемешивали реакционную смесь и инкубировали при 37°C. Время реакции предварительно подбирали таким образом, чтобы глубина гидролиза не превышала 10%. Реакцию останавливали добавлением 680 мкл 0,43 н. NaOH, вносили 50 мкл 0,2% орто-фталевого альдегида, растворенного в метаноле, выдерживали 10 минут и добавляли 100 мкл 6 н. HCl.

Полученную смесь центрифугировали в течение 1 минуты при 10000 g. Флюоресценцию образованного аддукта измеряли в супернатанте при длине волны возбуждения 370 нм и длине волны эмиссии 500 нм. Фоную флюоресценцию измеряли также, но фермент вносили после добавления NaOH к раствору субстрата. Стандартную флюоресценцию измеряли также, но вместо субстрата и фермента использовали растворы продукта реакции His-Leu известной концентрации.

За единицу активности (ед/л) принимали количество АПФ, гидролизующее 1 мкМ субстрата за 1 минуту в заданных условиях.

Характеристика связывания мАТ с АПФ

Для определения связывания АПФ с мАТ эксперимент проводили следующим образом. В лунках планшета иммобилизовали поликлональные антитела козла против иммуноглобулинов мыши, промывали лунки 0,05 М фосфатным буфером, pH 7,5, содержащим 0,15 М NaCl, 1 мкМ $ZnCl_2$ (буфер Б) и 0,05% твин-20, затем добавляли раствор мАТ (3 мкг/мл) в буфере Б. После инкубации в течение 1 часа при 37°C лунки снова промывали и добавляли по 50 мкл плазмы крови, предварительно разбавленной в 5 раз тем же буфером. Инкубировали в течение 2 часов при 37°C, отмывали лунки и определяли активность АПФ с использованием субстрата Hip-His-Leu.

Результаты и обсуждение. Активность АПФ в плазме крови определяли по двум субстратам Hip-His-Leu и Z-Phe-His-Leu для того, чтобы убедиться, что плазма крови не содержит ингибиторов АПФ. Ранее было показано, что в присутствии коммерческих ингибиторов АПФ отношение активности фермента, определяемой по субстрату Z-Phe-His-Leu, и активности фермента, определяемой по субстрату Hip-His-Leu (Z-Phe-His-Leu/Hip-His-Leu) значительно увеличивается при их заданных фиксированных концентрациях. Таким образом, показатель Z-Phe-His-Leu/Hip-His-Leu может быть использован для

детекции присутствия ингибиторов в крови или биологических жидкостях человека [14]. Отношение Z-Phe-His-Leu/Hip-His-Leu мы рассматривали следующим образом: если Z-Phe-His-Leu/Hip-His-Leu для какого-либо образца плазмы крови было существенно больше среднего значения, то считали, что данная плазма крови может содержать ингибиторы АПФ, поэтому ее не использовали в дальнейших экспериментах. Так, например, на основе приведенного выше анализа из рассмотрения был выброшен образец плазмы крови здорового донора №21. Анализ Z-Phe-His-Leu/Hip-His-Leu для АПФ из плазмы крови остальных здоровых доноров и больных саркоидозом показал, что данное отношение варьируется в некоторых, достаточно узких, пределах как для АПФ из плазмы крови здоровых доноров, так и для АПФ из плазмы крови пациентов с саркоидозом.

В результате анализа активности АПФ в образцах плазмы крови были выявлены образцы плазмы больных саркоидозом с повышенной активностью АПФ (рис.1, помечены черным цветом), а также с нормальной активностью АПФ.

В рамках совместной работы с доцентом механико-математического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова Яровой Е.Б. был проведен статистический анализ полученных результатов с помощью пакета статистических программ SPSS 14.0. При сравнении групп здоровых доноров и пациентов с саркоидозом по основным показателям активности АПФ использовался непараметрический U критерий Манна-Уитни. Данный параметр используется для оценки различий между двумя выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно, он позволяет выявлять различия в значении параметра между малыми выборками. Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны. В результате в ходе исследования было выявлено достоверное повышение уровня активности АПФ в плазме пациентов с саркоидозом (уровень значимости составил 0,019) у группы с повышенной активностью АПФ.

Таким образом, все полученные образцы плазмы крови были разделены на три группы: плазма крови здоровых доноров, плазма крови пациентов с саркоидозом с повышенной активностью АПФ, и плазма крови пациентов с нормальной активностью фермента.

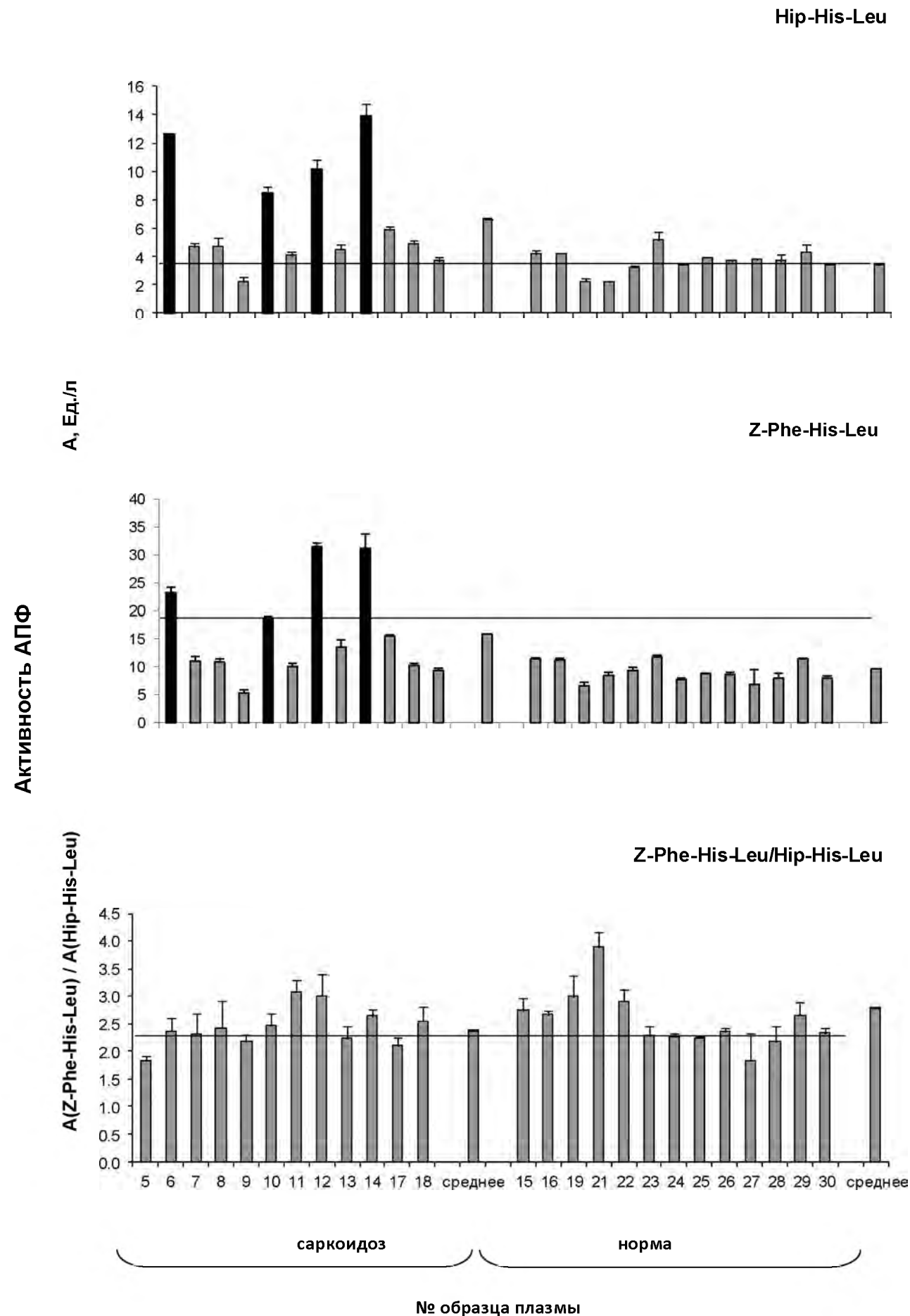


Рисунок 1. Активность АПФ в плазме крови больных саркоидозом и здоровых доноров.

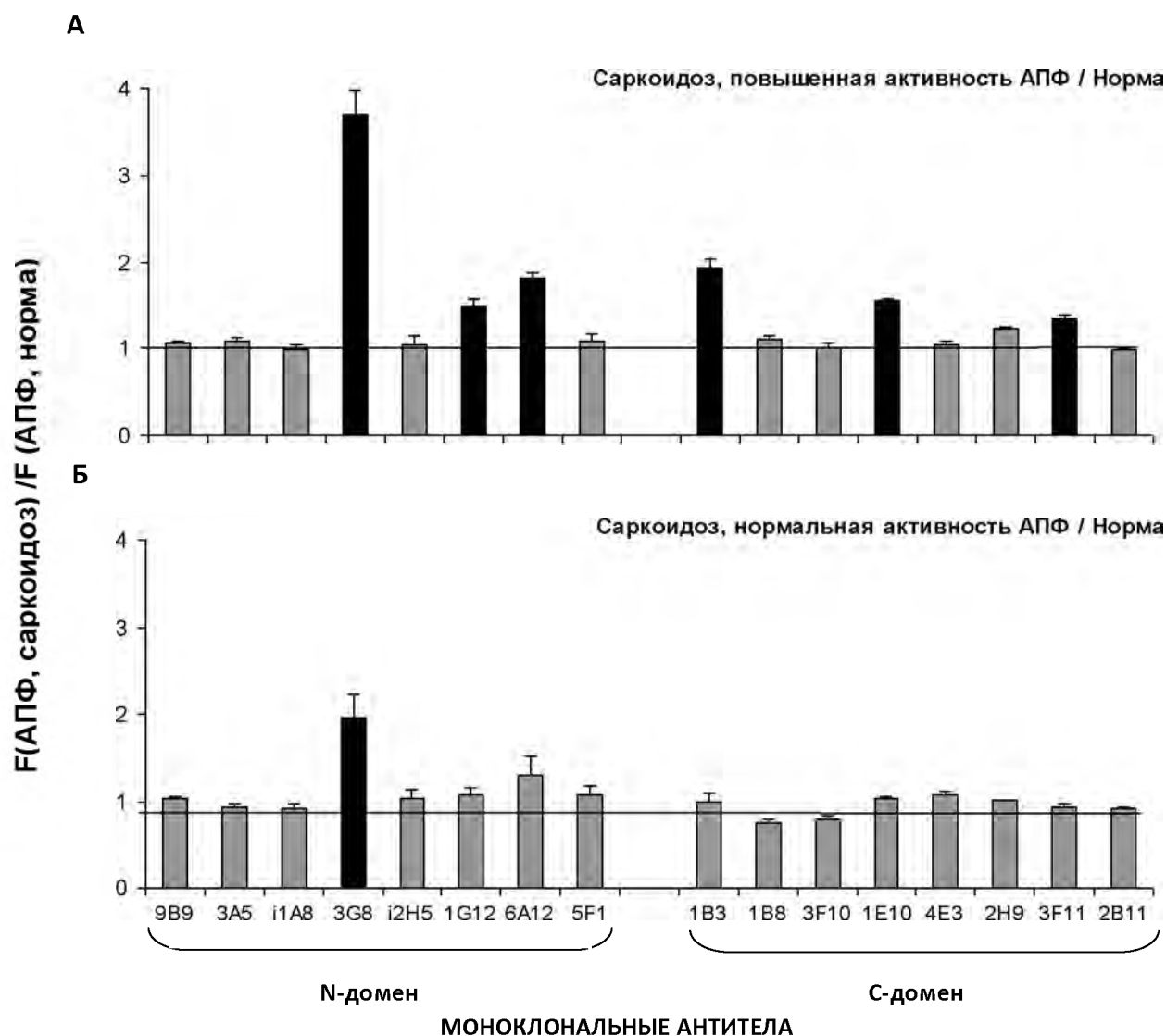


Рисунок 2. Связывание моноклональных антител с АПФ из плазмы крови пациентов с саркоидозом по отношению к связыванию с АПФ из плазмы крови здоровых доноров (попарно сравнивали эффективности связывания мАт с АПФ из плазмы крови больного саркоидозом и здорового донора): А. связывание моноклональных антител с АПФ из плазмы крови больных саркоидозом с повышенной активностью АПФ. Б. связывание моноклональных антител с АПФ из плазмы крови больных саркоидозом с нормальной активностью АПФ.

F – сигнал флуоресценции.

Для анализа связывания мАт с АПФ в норме и при развитии саркоидоза использовали 8 мАт, специфичных к N-домену, и 8 мАт, специфичных к C-домену АПФ. Отдельно проводили сравнение связывания мАт с АПФ из плазмы крови пациентов с саркоидозом с повышенной активностью со связыванием мАт с АПФ из плазмы крови здоровых доноров и связывание мАт с АПФ из плазмы крови пациентов с саркоидозом с нормальной активностью АПФ со связыванием мАт с АПФ из плазмы крови здоровых доноров. Данные представлены на рис. 2. Оказалось, что связывание некоторых мАт – 3G8, 1G12, 6A12, специфичных к N-домену АПФ, и мАт 1B3, 1E10 и 3F11, специфичных к C-домену – с АПФ при развитии саркоидоза с повы-

шенной активностью АПФ отличается от связывания с АПФ в норме. Следует отметить, что эпитоп связывания мАт 3G8 содержит два потенциальных сайта гликозилирования – Asn25 и Asn82, эпитопы связывания мАт 1G12 и 6A12 – потенциальные сайты гликозилирования Asn289 и Asn416, мАт 1B3 – Asn1196, мАт 1E10 – Asn666, мАт 3F11 – Asn1162.

Таким образом, вероятно, что различное связывание мАт с АПФ в крови в норме и при развитии патологии объясняется различным гликозилированием фермента. Можно заключить, что в плазме крови больных саркоидозом содержится не только АПФ, продуцируемый эндотелием сосудов и легких (как у здоровых доноров), но и АПФ, продуцируемый дру-

гими клетками, а именно саркоидными гранулемами.

В то же время, связывание лишь одного мАт к N-домену фермента – 3G8 – с АПФ из плазмы крови больных саркоидозом с нормальной активностью фермента отличается от связывания с АПФ из плазмы крови здоровых доноров (рис.2). Значительное изменение связывания АПФ с мАт при саркоидозе, по-видимому, характерно лишь для форм саркоидоза с высокой активностью АПФ.

Заключение.

Проведенное исследование выявило различия в эффективности связывания моноклональных антител с АПФ в плазме крови здоровых людей и пациентов, страдающих саркоидозом. Показаны перспективы применения анализа эффективности связывания моноклональных антител с АПФ из плазмы крови пациентов с саркоидозом для улучшения процесса диагностики саркоидоза.

Список литературы.

1. Абраменко Т.В., Панченко О.Н., Мягкова М.А., Кост О.А., Никольская И.И., Чемоданова Е.Е., Агапов А.А. Определение естественных антител к ангиотензинпревращающему ферменту в сыворотке крови человека иммуноферментным методом. Клин. Лаб. Диагн., -2000-, №12, с. 22-24.
2. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Ефимьевский В.П., Купавцева Е.А., Богородская Е.М. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания. Пособие для фтизиатров и пульмонологов. Проблемы туберкулеза, -2003-, №6-с.51-64
3. Егоров А.М., Осипов А.П., Дзантиев Б.Б., Гаврилова Е.М. Теория и практика иммуноферментного анализа. Москва, Высшая школа.-1991.
4. Заболевания органов дыхания. Библиотека врача общей практики. Том 2. Под редакцией М.М. Ильковича.- Санкт-Петербург .Нордмед-Издат, -1998-, с.464
5. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Под редакцией А.А. Визеля. - ФЭН. Академия наук РТ., Казань.-2004-, с .348
6. Станислав М.Л., Балабанова Р.М., Алекперов Р.Т., Мягкова М.А., Абраменко Т.В., Киселев И.П., Кост О.А., Никольская И.И., Гарац Е.В. Аутоантитела к вазоактивным пептидам и ангиотензинпревращающему ферменту у больных с системными заболеваниями соединительной ткани. Терап. Арх.,- 2001-, № 5,с. 20-25.
7. Balyasnikova I.V., Karran E.H., Albrecht R.F., II, Danilov S.M. Epitope-specific antibodies-induced cleavage of angiotensin-converting enzyme from the cell surface. Biochem. J.,- 2002-, 362, 585-595.
8. Balyasnikova I.V., Skirgello O.E., Binevski P.V., Nesterovich A.B., Albrecht R.F., II, Kost O.A., Danilov S.M. Monoclonal antibodies 1G12 and 6A12 to N domain of human angiotensin-converting enzyme: fine epitope mapping and antibody-based method for revelation and quantification of ACE inhibitors in the human blood. J. Proteom. Res.,- 2007-, 6, 4, 1580-1594.
9. Corol P., Eyries M., Soubrier F. Angiotensin I-converting enzyme. In Handbook of Proteolytic Enzymes; Barrett A.A., Rawlings N.D., Woessner J.F., Eds.; Elsevier Academic Press: New York, 2004; pp. 332-349
10. Corradly H.R., Schwager S.L., Nchinda A.T., et al. Crystal structure of human somatic Angiotensin I-converting enzyme provides a structural basis for domain-specific inhibitor design. J. Mol. Biol. 2006, 357, 964-957.
11. Danilov S., Jaspard E., Churakova T., Towbin H. et al. Structure-function analysis of Angiotensin I-converting enzyme using monoclonal antibodies. Biol. Chem. 1994, 269, 26806-26814.
12. Danilov S.M., Sadovnikova E., Scharenborg N., Balyasnikova I.V., Svinareva, D.A., Semikina E.L., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G., Adema G.J. Angiotensin-converting enzyme (CD143) is abundantly expressed by dendritic cells and discriminates human monocyte-derived dendritic cells from acute myeloid leukemia-derived dendritic cells. Exp. Hematol.,- 2003-, 31, 12, 1301-9.
13. Danilov S.M., Martynov A., Klivanov A.L., Slinkin M.A., Sacharov I.Y., Malov A.G., Sergienko V.B., Vedernikov A.Y., Muzykantov V.R., Torchilin V.P. Radioimmunoimaging of lung vessels: an approach using 111-In-labeled monoclonal antibody to angiotensin-converting enzyme. J. Nucl. Med., - 1989-, 30, 1688-1692.
14. Danilov S.M., Balyasnikova I.V., Albrecht R.F., Kost O.A.. Simultaneous determination of ACE activity with two substrates provides information on the status of somatic ACE and allows detection of inhibitors in human blood. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2008,52, 90-103.
15. Isaac R.E., Williams T.A., Sajid M., Corvol P., Coates D. Cleavage of arginyl-arginine and lysyl-arginine from the C-terminus of pro-hormone peptides by human germinal angiotensin I-converting enzyme (ACE) and the C-domain of human somatic ACE. Biochem. J., -1997-, 328 (Pt 2), 587-91
16. Muzykantov V.R., Danilov S.M. Targeting of radio-labelled monoclonal antibody against angiotensin-converting enzyme to the pulmonary vasculature. In Handbook of targeting delivery of imaging agents. -1995-

17. Naperova I.A., Arablinskaya N.E., Borisov S.E., Kost O.A., Danilov S.M. Conformational Fingerprinting of blood ACE in sarcoidosis. ATS international conference. Toronto, -2008-, p.A351
18. Naperova I.A., Balyasnicova I.V., Schwartz D.E., Watermeyer J., Strurrock E.D., Kost O.A., Danilov S.M. Mapping of conformational mAb epitopes to the C domain of human angiotensin I-converting enzyme (ACE). J. Proteome Res. 2008, 7, 3396-3411.
19. Natesh R., Schwager S.L.U., Sturrock E.D., Acharya K.R. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex. Nature, -2003-, 421, 551-554.
20. Prasad L., Sharma S., Vandonselaar M., Quail J.W., Lee J.S., Waygood E.B., Wilson K.S., Dauter Z., Delbaere L.T. Evaluation of mutagenesis for epitope mapping. Structure of an antibody-protein antigen complex. J. Biol. Chem., -1993-, 268, 15, 10705-8.
21. Piquilloud Y., Reinharz A., Roth M. Studies on the angiotensin-converting enzyme with different substrates. Biophys. Acta . -1970-, 206, 136-142.
22. Soubrier F., Alhenc-Gelas F., Hubert, C., Allegrini J., John M., Tregear G., Corvol P. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, -1988-, 85, 9386-9390.
23. Skirgello O.E., Balyasnikova I.V., Binevsk, P.V., Zhu-Li S., Baskin I.I., Palyulin V.A., Nesterovich A.B., Albrecht R.F., II, Kost O.A., Danilov S.M. Inhibitory antibodies to human angiotensin-converting enzyme: fine epitope mapping and mechanism of action. Biochemistry, -2006-, 45, 4831-4847.



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**
Курение приводит к преждевременному старению организма, бесплодию, раку легких и другим органам, повышает риск рождения детей с патологиями.

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ 8 800 200 0 200
к отказу от курения

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

ЗДОРОВАЯ
РОССИЯ



Н.Е. Араблинская, И.А. Наперова, Е.А. Кулавецова, М.П. Грачева, Э.В. Бирон, С.Е. Борисов, О.А. Кост, С.М. Данилов

ООО "БИОСТРИМ"
Системы очистки
и дезинфекции воздуха

Приборы «БИОСТАР» для лечебных учреждений

Инновационная технология очистки и дезинфекции воздуха, применяемая в приборах «БИОСТАР», позволяет успешно решать задачи:

- поддержание нормируемой чистоты воздуха в операционных и других помещениях;
- борьба с госпитальными инфекциями;
- устранение застойных запахов в палатах с малоподвижными больными.

Регистрационное удостоверение
Росаэдранадзора № ФСР 2010/07438



Приборы БИОСТАР изготовлены в Санкт-Петербурге в соответствии с ТУ 9451-001-83776011-2010 и имеют:

- сертификат соответствия РФ;
- регистрацию в Минздравсоцразвитии РФ.

Сочетание бактерицидного действия ультрафиолетового излучения, фотокатализа и низкотемпературной плазмы удачно воспроизводит природный механизм очищения воздуха во время грозы — теперь не требуется многократно пропускать загрязненный воздух через воздухоочиститель — загрязнения разлагаются непосредственно в помещении до безвредных минеральных частиц.

Приборы БИОСТАР работают в присутствии людей!
Альтернатива бактерицидным лампам в операционных

ООО "БИОСТРИМ"
www.blastream-spb.ru

ООО "БИОСТРИМ"
193081, Санкт-Петербург, Октябрьская наб., д. 8, лит. Н
тел./факс: (812) 648-60-23, моб.: +7 (821) 336-46-51
e-mail: blastream-vaelav@mail.ru

ИНЭВРИКА — представительство в Москве
125449, Москва, Страстной бульвар, 4/3, стр. 3,
офис 94. Тел./факс: (495) 226-19-79, 650-89-89

Проекты методических рекомендаций

УДК 616-093/-098:7

Структура этиологических (микробиологических и молекулярно-генетических) исследований в Российской Федерации*В.Б. Галкин, М.В. Шульгина**ФГБУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург***Резюме.**

Представлена методика прогноза количества микробиологических и молекулярно-генетических исследований и расчета потребности в реагентах.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, молекулярно-генетические исследования, микробиологические исследования.

Повышение роли методов этиологической диагностики в диагностике туберкулеза, одной стороны, и повышение стоимости исследований в связи с внедрением современных методов, с другой, делает необходимым прогнозирование и анализ затрат на этот компонент противотуберкулезной программы. К сожалению, действующие в настоящее время регламентирующие документы не позволяют проанализировать структуру затрат на эти исследования. Алгоритмы применения этих методов в регионах часто определяются на местном уровне, регистрация исследований во многих лабораториях не позволяет оценить их объемы и эффективность.

Материалы и методы.

Расчет количества микробиологических исследований проведен исходя из алгоритмов, которые следуют из действующего в настоящее время приказа Минздрава России от 21.03.2003 № 109 [1] и вынесенных на обсуждение в 2012 году инструкции по химиотерапии и концепции этиологической диагностики [2], а также статистических данных о количестве больных туберкулезом в 2011 году по форме №33 федерального статистического наблюдения [3] и форме №2-ТБ отраслевого статистического наблюдения [4].

Методика расчета.

В основу расчета положены данные о количестве пациентов противотуберкулезных учреждений:

- Больные туберкулезом, получающие курсы химиотерапии, в том числе:
 - ✓ по 1 – 3 режимам – форма 2-ТБ, таблица 1000, строки (1+2+3), графы (7+8+9),
 - ✓ по 4 режиму – форма 2-ТБ, таблица 1000, строки (1+2+3), графа 10.

- Больные туберкулезом, наблюдающиеся во 2Б группе диспансерного учета (ГДУ) – форма №33, таблица 2110, графа 9.

- Пациенты, взятые на учет в 0 ГДУ – форма №33, таблица 2400, строки 1, 2 и 7, графы (3-6). Из данных графы 3 (взято в текущем году) следует вычесть данные графы 6 (выявлено больных с активным ТБ) для предотвращения двойного расчета по выявленным больным.

- Пациенты с неактивным туберкулезным процессом после клинического излечения (3 ГДУ) – форма №33, таблица 2400, строки (3+9), графа 9.

- Пациенты, наблюдающиеся в связи с контактом с больными туберкулезом, (4 ГДУ) – форма №33, таблица 2400, строки (4+5+6+10+11), графа 9.

- Дети, взятые на учет в связи с повышенным риском заболевания туберкулезом (3А и 6 ГДУ) – форма №33, таблица 2400, строки (8+12+13+14), графа 3.

Рассчитанные данные показывают только количество исследований, которое должно было быть проведено в лабораториях противотуберкулезной службы.

Расчет проводился для каждой группы диспансерного наблюдения, исходя из алгоритмов обследования, определенных «Инструкцией по организации диспансерного наблюдения и учету контингентов противотуберкулезных учреждений» и «Инструкцией по химиотерапии больных туберкулезом» [1].

Для расчета потребности в исследованиях (таблица 1) были введены коэффициенты:

- Столбец 5 «Коэффициент подлежащих обследованию пациентов». Для исследований лекарственной чувствительности введен коэффициент меньше 1, определенный на основе экспертной оценки средней доли пациентов, у которых выделяется культура на разных фазах лечения. При повышении эффективности лабораторной диагностики этот коэффициент может возрасти, а при ускорении прекращения бактериовыделения на фоне лечения – снизиться.
- Столбец 6 «Коэффициент применения» – на этапе до начала курса химиотерапии (КХТ) и интен-

сивной фазы обследованию подлежат все пациенты, на этапе КХТ фазы продолжения часть пациентов переводятся на другой режим лечения, выбывают, умирают, прерывают лечение. Экспертная оценка (на основе показателя эффективного исхода КХТ) – 70% пациентов 1-2а ГДУ проходящих 1-3 режимы химиотерапии и 50% проходящих 4 режим химиотерапии пройдут весь цикл обследований, предусмотренный концепцией химиотерапии.

- Столбец 7 «Кратность» дана с учетом новых рекомендаций о сокращении первичного обследования пациента с трехкратного до двукратного [2].

Таблицы 2 и 3 представляют пример расчета количества исследований и соответствующей потребности в реагентах для бактериологических исследований на жидких средах и молекулярно-генетических исследований для конкретного региона.

Результаты и обсуждение

Расчетное количество исследований в лабораториях только противотуберкулезной службы должно было составить в 2011 году 7 255 283 микроскопических, 7 131 035 исследований методом посева и 539 356 исследований лекарственной чувствительности. Только 35-37% (методами посева и микроскопии, соответственно) этих исследований приходится на диагностику туберкулеза (10%) и контроль лечения больных туберкулезом (25-27%).

Следует отметить, что 84% расчетных исследований в 0 ГДУ (610216 из 723878) составляет нормативная потребность для диагностики туберкулеза детей, несмотря на то, что эффективность этих исследований у них незначительна.

Почти две трети всей потребности в исследованиях (63%-64% методами микроскопии и посева) приходится на группы повышенного риска заболевания туберкулезом (3, 4 и 6 ГДУ), то есть для контрольного динамического обследования пациентов, не являющихся больными туберкулезом, и из которых более 99% не заболеют туберкулезом.

Если при расчете принять трехкратное первичное бактериологическое обследование, требуемое существующими нормативами, то общее количество исследований методами микроскопии и посева при этом возрастет еще на четверть.

На основании алгоритмов обследования больных туберкулезом с учетом новых рекомендаций [2] были составлены таблицы расчета потребностей региона в современных микробиологических и молекулярно-генетических исследованиях и реагентах для них для обеспечения диагностики туберкулеза

и контроля его лечения (таблицы 3-4). Эти расчетные таблицы доступны в электронном виде, с заложенными формулами, что позволяет автоматически получить данные о годовой потребности в реагентах. Электронные таблицы могут быть получены по запросу у авторов статьи.

Таблица 1. Потребность в этиологических исследованиях на примере данных о зарегистрированных пациентах в РФ в 2011 году.

Группа пациентов	Характеристика		Источник сведений	Количество пациентов,	Коэффициент подлежащих обследованию	Коэффициент применения	Кратность	Кол-во раз	Потребность			
1	2		3	4	5	6	7	8	9			
Микроскопия									7 255 283			
1-2А ГДУ	1-3 режим ХТ	до КХТ	ф2ТБ стр(1+2+3) гр(7+8+9)	114 272	1	1	2	1	228 544	1 394 118	1 939 697 27%	
		инт. фаза		114 272	1	1	2	3	685 632			
		фаза прод.		114 272	1	0,7	2	3	479 942			
	4 режим ХТ	до КХТ	ф2ТБ стр(1+2+3) гр10	15 531	1	1	2	1	31 062	450 399		
		инт. фаза		15 531	1	1	2	6	186 372			
		фаза прод.		15 531	1	0,5	2	15	232 965			
2Б ГДУ	неизлечимый ТБ		ф33 т2110 гр9	23 795	1	1	2	2	95 180			
0 ГДУ	определение активности		ф33 т2400 с1 гр(3-6)	12 988	1	1	2	2	51 952	723 878 10%		
	дифференциальная диагностика		ф33 т2400 с2 гр(3-6)	30 855	1	1	2	1	61 710			
	диагностика у детей		ф33 т2400 с7 гр(3-6)	152 554	1	1	2	2	610 216			
3 ГДУ	клиническое излечение		ф33 т2400 с(3+9) гр9	236 469	1	1	2	2	945 876	4 591 708 63%		
4 ГДУ	контакт с больным туберкулезом		ф33 т2400 с(4+5+6+10+11) гр9	565 441	1	1	2	2	2 261 764			
3А, 6 ГДУ	повышенный риск заболевания		ф33 т2400 с(8+12+13+14) гр3	346 017	1	1	2	2	1 384 068			
Посев									7 131 035			
1-2А ГДУ	1-3 режим ХТ	до КХТ	ф2ТБ стр(1+2+3) гр(7+8+9)	114 272	1	1	2	1	228 544	1 394 118	1 815 449 25%	
		инт. фаза		114 272	1	1	2	3	685 632			
		фаза прод.		114 272	1	0,7	2	3	479 942			
	4 режим ХТ	до КХТ	ф2ТБ стр(1+2+3) гр10	15 531	1	1	2	1	31 062	326 151		
		инт. фаза		15 531	1	1	2	5	155 310			
		фаза прод.		15 531	1	0,5	2	9	139 779			
2Б ГДУ	неизлечимый ТБ			23 795	1	1	2	2	95 180			

0 ГДУ	определение активности		12 988	1	1	2	2	51 952	723 878		
	дифференциальная диагностика		30 855	1	1	2	1	61 710			
	диагностика у детей		152 554	1	1	2	2	610 216			
3 ГДУ	клиническое излечение		236 469	1	1	2	2	945 876	4 591 708		
4 ГДУ	контакт с больным туберкулезом		565 441	1	1	2	2	2 261 764			
3А, 6 ГДУ	повышенный риск заболевания		346 017	1	1	2	2	1 384 068			
Тест на ЛЧ								539 356			
1-2А ГДУ	1-3 режим ХТ	до КХТ	ф2ТБ стр(1+2+3) гр(7+8+9)	114 272	0,5	1	2	1	114 272	351 958	539 356
		инт. фаза		114 272	0,3	1	2	3	205 690		
		фаза прод.		114 272	0,2	0,7	2	1	31 996		
	4 режим ХТ	до КХТ	ф2ТБ стр(1+2+3) гр10	15 531	0,9	1	2	1	27 956	175 500	
		инт. фаза		15 531	0,7	1	2	5	108 717		
		фаза прод.		15 531	0,5	0,5	2	5	38 828		
2Б ГДУ	неизлечимый ТБ			23 795	0,5	1	1	1	11 898		

Таблица 2. Пример расчета потребности региона в реагентах для бактериологических и молекулярно-генетических исследований.

Количество зарегистрированных в предшествующем году больных:			для лечения по 1, 2а, 2б и 3 режимам ХТ [форма 2-ТБ стр(1+2+3) гр(7+8+9)]:		1877
			для лечения по 4 режиму ХТ [форма 2-ТБ стр(1+2+3) гр10]:		174
			в 0 группе учета для определения активности [форма 33 т2400 стр(1+7) гр(3-6)]		8537
			в 0 группе учета для дифф. диагностики [форма 33 т2400 стр2 гр(3-6)]		12189
Вид исследования	Потребность в количестве исследований для обследования:				
	больных ТБ, получающих лечение по:		лиц, наблюдающихся в "0" группе диспансерного учета		ИТОГО
	1, 2а, 2б и 3 РХТ	4 режиму ХТ	для определения активности процесса	для дифф. диагностики	
Молекулярно-генетические исследования (МГИ)	3 754	348	34 148	24 378	62 628
Тест на лекарственную устойчивость по МГИ	3 754	348			4 102
Посев на жидкие среды	22 899	3 654	34 148	24 378	85 079
Тест на лекарственную устойчивость на жидких средах	5 781	1 966			7 747

Таблица 3. Количество наборов реагентов для исследования.

Наименование реагента	Потребность в наборах реагентов (в количестве исследований)	Остаток наборов на складе (в количестве исследований)	Итоговая потребность (в количестве исследований)
Реагент для проведения деkontаминации диагностического материала - на основе N-ацетилцистеина и гидроксида натрия	85079	1000	84079
Реагенты для выделения / культивирования микобактерий туберкулеза на жидких средах с автоматической флуоресцентной детекцией	85079	500	84579
Иммунохроматографические тесты для идентификации выделенных культур как принадлежащих к микобактериям туберкулеза	7 747	600	7147
Реагенты для исследования лекарственной чувствительности на жидких средах с использованием автоматической флуоресцентной детекцией к препаратам основного ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин)	7747	300	7447
Реагенты для исследования лекарственной чувствительности на жидких средах с использованием автоматической флуоресцентной детекцией к пиразинамиду	7747	0	7747
Реагенты для исследования лекарственной чувствительности на жидких средах с использованием автоматической флуоресцентной детекцией к препаратам резервного ряда	2324	120	2204
Реагенты для выявления микобактерий туберкулезного комплекса в диагностическом материале молекулярно-генетическими методами	62628	100	62528
Реагенты для выявления мутаций, определяющих устойчивость к изониазиду и рифампицину (или хотя бы к рифампицину) молекулярно-генетическими методами	4102	500	3602
Реагенты для выявления мутаций, определяющих устойчивость к другим, чем изониазид и рифампицин, противотуберкулезным препаратам	4102	100	4002

Заключение.

Анализ структуры микробиологических исследований, рассчитанный из алгоритмов, вытекающих из действующих регламентирующих документов, показал, что значительная часть исследований приходится на обследование групп населения, обследование которых этими методами не продуктивно. Внедрение новых методов значительно увеличит расходы на выявление, диагностику и лечение больных туберкулезом, если не будут пересмотрены показания к применению этиологических методов при выявлении туберкулеза.

Разработанные расчетные таблицы могут помочь руководству региональных противотуберкулезных служб рассчитать прогноз потребности в бактериологических исследованиях и оценить эффективность затрат на бактериологическое обследование различных групп пациентов.

Список литературы

1. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
2. Проекты методических рекомендаций: Концепции химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе. Медицинский альянс, 2013, №1, с. 5-37.
3. Приказ Росстата от 31.12.2010 № 483 «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения».
4. Приказ Минздрава России от 13.02.2004 № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза»

ИЮНЬ 2014 Санкт-Петербург

24 25 26 27 28 29 30

IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

"АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ
КАРДИО-ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ"

Для информации на сайте <http://ameo.org.ru/et2014/>

2014



УДК929-82-96

Сотрудничество с Россией в моей жизни

Хейнарт Силласту

От редакции. Хейнарт Силласту – советский и сегодня эстонский фтизиатр. Большая часть его врачебной деятельности связана с советской фтизиатрией. Однако профессор Силласту сегодня имеет и опыт работы в постсоветской Эстонии. Таким образом, автор лично участвовал в реализации двух существенно различающихся стратегий борьбы с туберкулезом: советской и реализованной в современной Эстонии стратегии DOTS и «Остановить туберкулез».

В этом номере представлены выдержки из неоконченной до настоящего времени книги его воспоминаний. Воспоминания представляют взгляд активного участника жизни противотуберкулезной службы и фтизиатрического сообщества Советского Союза на происходившие события. Однако опыт последних десятилетий не мог не отразиться на оценках происходивших в советские времена процессов и событий. Автор также кратко освещает и развитие событий в противотуберкулезной службе Эстонии после обретения ею независимости, и описанию соответствующих изменений в эпидемической ситуации. В воспоминаниях много места уделено ведущим советским фтизиатрам, у которых автор учился, с которыми сотрудничал. Мы надеемся, что публикация этих воспоминаний позволит нам вспомнить (а кому-то и узнать), как это было в советском прошлом, а также заново оценить достижения и проблемы фтизиатрии тех времен с наших сегодняшних позиций.

Мысль написать книгу воспоминаний посещала меня иногда и до выхода на пенсию по возрасту в Тартуском университете в 1994 г. Чувствовал необходимость рассказать о пройденных десятилетиях, условиях, достижениях и неудачах после окончания университета и до сегодняшнего дня. Сфера моей профессиональной деятельности на протяжении многих лет - туберкулез - болезнь, которая в Эстонии была одной из самых распространенных и имела высокую смертность. Позже, когда заболеваемость туберкулезом снизилась, я стал заниматься другими легочными болезнями, теми, которые раньше наблюдались специалистами по внутренним болезням. Таким образом, легочные заболевания в целом стали сферой моей профессиональной деятельности и частью жизни.

Мысль о написании книги отбросил уже в годы вновь обретенной Эстонией Независимости, в 1991 году. Время для написания было не то. К тому же, отсутствовала материальная база. Тогда в ушах большинства громко раздавались патриотические звуки. Негативный опыт прошлого был слишком свеж и крепок. Это отчасти могли почувствовать только благожелательные и поддерживающие русские. Это все можно понять. События прошлого мне известны и хорошо засели в памяти. Немного позже началась реальная жизнь независимого государства с сопутствующими трудностями. Уменьшились высокие обещания. Изменился и характер музыки – *forte fortissimo* заменилось *forte*, вплоть до *pianissimo*. Доминировать стали реальные будни. Позже идея написать книгу воспоминаний принадлежала не мне. Эту тему поднял финский профессор Лаури Лайтинен, на протяжении долгих лет бывший президентом Финского общества противотуберкулезной борьбы (теперь – FILHA). Так я начал писать мемуары. Они вышли на эстонском языке («Годы сотрудничества») в конце 2005 г.

Начальное образование я получил в период самостоятельности Эстонской демократической республики в 1936 г. Среднее и высшее образование - уже в советское время. Самый активный период моей медицинской деятельности попадал также на советское время. Кульминацией этого был статус представителя-советника от СССР в Совете Европейского региона Международного союза борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями, представителя СССР в рабочей группе экспертов Всемирной организации по борьбе с туберкулезом, а также – достижения по оказанию помощи в области фтизиатрии и пульмонологии в Эстонии. На советское время пришлось и некоторые другие достижения моей деятельности, на время, которое в нынешние времена оценивается, как период небытия. Это время, которое, безусловно, влияло на меня. Это время, сущность которого, его анализ и интерпретация в Эстонии до сих пор является односторонней и ограниченной. И все это – по политическим мотивам. А в те времена в Эстонии жили около миллиона человек, которые изо дня в день честно делали свою работу. И это – в течение пяти десятилетий.

Период восстановления независимости Эстонии естественно вызвал огромные изменения в жизни

людей. В трудном положении были особенно люди старшего поколения. Они ведь напрямую были связаны с «красным» периодом и советской властью. Свежими были еще страдания прошлых лет, но и позитивное – дешевая квартира (если ее посчастливилось получить от государства), отсутствие безработицы, бесплатное образование и медицинская помощь – помнилось хорошо. Возникло противоречие между энергичными, предприимчивыми и ищущими выгоды молодыми и пожилыми, натерпевшимися в жизни, с более консервативными воспоминаниями. Теперь молодые были «очистителями площадки» и старые – теми, кого «смели с площадки». Возникли большие различия в экономических условиях и возможностях. К тому же, в государстве стал образовываться класс асоциаломусорщиков. В нашей теперешней жизни укоренились такие малопонятные раньше образы, как люди без крыши над головой, уличные дети, безработные и т.д.

Фактор времени – сверхсильный. Время всегда вносит свои коррективы. Годы независимости с 1991-го были для этого слишком коротки. Я уверен, что история эстонской культуры нуждается в будущем в объективной, свободной от негатива, оценке советского периода, той жизни, ее достижений, удач и неудач. Те десятилетия невозможно сделать несуществующими для живших тогда людей. Надеюсь все же, что когда-нибудь молодое и среднее поколение учтет тот факт, что их теперешние достижения в большей степени созданы и оплачены терпением и трудом их родителей – людей старшего поколения в тот период, о котором я сказал выше и который нельзя игнорировать.

ПЕРВОЕ ПОСЕЩЕНИЕ РОССИИ

Впервые я посетил Россию – город Ленинград – будучи студентом. Это было в январе 1948 г., сразу же после денежной реформы 1947 г. Держал небольшую денежную сумму в местном сбербанке. Именно из-за того, что сумма была небольшая, произошла замена денег в пропорции 1:1 (в действительности же – 1:10). Можно себе представить восторг 19-летнего юноши. Огромный город, город-герой, он и теперь таким остается, город искусств (театры, музеи и т.д.), восхитительная архитектура (в первую очередь – имперского периода). К этому можно добавить сердечность и открытость ленинградцев. Естественно, побывал в знаменитом кафе «Север», Мариинском театре (в то время – театр оперы и балета им. Кирова), Эрмитаже.

В последующие годы я неоднократно посещал Ленинград, бывал и в теперешнем Петербурге. Вновь и вновь очаровывался старой архитектурой и другими вещами, о которых я уже говорил выше. Ко всему прочему добавились некоторые научные контакты с тогдашним Всесоюзным институтом пульмонологии. Однако должен сказать, что главным городом, где завязались мои научные контакты, стала Москва. Там находился Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза Министерства здравоохранения СССР (теперь он – в подчинении Российской академии медицинских наук (РАМН); позже в тексте – центральный институт туберкулеза), с коллективом которого у меня сложились теплые дружественные рабочие отношения. Они частично продолжают и по сей день. Позже возникли тесные контакты с московской 57-й клинической больницей, где находилась кафедра госпитальной терапии II медицинского института. В настоящее время на базе ее создан Государственное учреждение Научно-исследовательский институт пульмонологии Минздрава России. Связи с ним продолжают и крепнут.

Поскольку в Москве концентрировался государственный административный аппарат вместе с большим количеством культурных и научных учреждений и центральных библиотек и других учреждений, посещение ее было обусловлено именно этим.

Частые посещения Москвы серьезно ограничивались необходимостью ночлега. Свободных мест в гостиницах не было. Если поездка осуществлялась в рамках университетской командировки, изредка удавалось забронировать какое-нибудь место в гостинице. Большинство из гостиниц находились в районе Ленинских гор, ночевали по несколько человек в комнате. Даже для этого необходимо было вначале посетить министерство, после него можно было ехать в место ночевки. По существу, на эту процедуру уходил целый день.

В таких условиях зеленым оазисом было представительство Эстонии в Москве (официальное название – постоянное представительство Совета Министров ЭССР при Совете министров СССР) со своими гостевыми комнатами в центре Москвы, в Собиновском переулке, дом 5 (в настоящее время – Кисловский переулок; сейчас там находится посольство Эстонской Республики). В стильном здании находились административные помещения, помещения для особых персон и в подвале – для обычных граждан. В последних останавливались 6-10 человек в комнате (кровати зачастую стояли вплотную друг к другу), в дополнении к этому – санузлы. Неудобст-

ва ночевки компенсировал буфет. Цены были низкие, хорошая еда. И что было важнее всего – месторасположение в самом центре города. Вблизи находились Министерство высшего образования СССР (позже переименовано в Министерство высшего и средне-специального образования), библиотека им. Ленина, Центральная библиотека медицинской литературы, библиотека зарубежной литературы, а также – важнейшие театры и музеи. Понятно, что наплыв в представительство посетителей был большим, и место для ночевки заполучить было довольно трудно, но при любом дефиците всегда находился выход. Это были знакомства и обоюдная помощь. Все это использовал и я. Результатом этого была так называемая «зеленая дорога». Появилась возможность даже забронировать место по телефону. Знакомства используются в любом обществе. Мне кажется, что в настоящее время их значимость еще более возросла по сравнению с прошлым.

ПЕРИОД АСПИРАНТУРЫ

Намерения поступить в аспирантуру после окончания медицинского факультета оказались реальностью. После сдачи вступительных экзаменов начал работать аспирантом при кафедре факультетской терапии. Научным руководителем был заведующий кафедрой, профессор Куно Кырге. Клинической базой являлся стационар Тартуского туберкулезного диспансера. Заведовал им доктор Эрих Лайсаар. И тот и другой были великолепными людьми, добродушными и опытными. Годы работы там были лучшими в моей медицинской карьере.

Вместе с моим другом и однокурсником Энделем Вейнпалу мы исследовали белки сыворотки крови у разных больных. Поскольку основная литература по теме исследования находилась в Москве – прежде всего, в центральной библиотеке медицинской литературы – в период с 1954 по 1957 гг. мы часто посещали Москву. Так было и в последующие годы.

Рабочий день в библиотеках Москвы длился 10–12 часов. Естественно, я использовал, в первую очередь, возможность посещать различные театры. Особенно нравился мне театр оперы и балета им. Станиславского и Немировича-Данченко, который находился вблизи Большого театра. Большой был строже и академичнее. Оперные певцы – старше по возрасту, известные, но представьте себе Виолетту в «Травиате» Верди в исполнении Валерии Фирсовой. Голос – превосходный, но в объеме артистка была такова, что двое мужчин не могли бы обхватить ее. Балет, естественно, был на самом высоком

уровне. Театр оперы и балета им. Станиславского и Немировича-Данченко был менее академичным, состав – заметно моложе, а уровень такой же высокий, как в Большом. Этот театр зачастую был стартовой площадкой в Большой. Билеты были дешевые и доступные, особенно для того, кто говорил по-русски с акцентом. У меня завязалось знакомство с работницей театральной кассы, находящейся в гостинице «Москва», благодаря которому я на протяжении многих лет мог достать билеты в различные театры. Были очень хорошие и дешевые места. Позже, много лет спустя, эта касса была ликвидирована.

Срок аспирантуры закончился 15 октября 1957 г., работа считалась оконченной. Клиническая часть исследования была завершена. Отсутствовал окончательный анализ и оформленная диссертация. В связи с отсутствием вакантного места при ТГУ меня, благодаря заведующему Института экспериментальной и клинической медицины профессору Павлу Боговскому (позже – академику АМН СССР), оформили в этот институт младшим научным сотрудником. Практически получался еще год на работу над диссертацией. Позже, когда открылась вакансия в ТГУ, поступил на работу туда с 1 сентября 1958 г. ассистентом на кафедру факультетской терапии, позже на кафедре госпитальной терапии. Работал преподавателем до своего выхода на пенсию 1 сентября 1994 г., т.е. 36 лет.

Месяц в Москве

Сразу же после защиты кандидатской диссертации отправился в месячную командировку в Москву, в Центральный институт туберкулеза при МЗ СССР. Помню критические замечания с разных сторон: «Молодой, должен подождать, а не спешить с докторской диссертацией». Целью же поездки и было выяснение темы докторской диссертации и ознакомление с работой центрального института. В Эстонии исследования в области лечения туберкулеза были ограничены.

Поездка в Москву осуществилась осенью 1959 г. Остановился в подвальной комнате представительства Эстонии. Проведенное в Москве время было исключительно интересным и полезным. Работал на двух отделениях Центрального института туберкулеза. Одним было II терапевтическое отделение (заведующая – профессор Фреда Элинсон) и другим – биохимическая лаборатория (заведующая – профессор Рона Радкевич).

Бросилось в глаза, что очень многие работники были евреи. Их было и больше, но многие были

уволены во времена директора-политикана Зинаиды Лебедевой. В их числе были и очень известные ученые, такие, как профессор Леонид Модель и Александр Рабухин. Позже, с первым из них, у меня сложились дружеские отношения, продолжавшиеся вплоть до его смерти. С профессором А. Рабухиным, который был моложе, я познакомился позже. И с ним отношения были прекрасные. По моему мнению, в то время он был одной из самых светлых голов в области легочных заболеваний и – прежде всего – в области лечения туберкулеза. После вынужденного ухода из Центрального института туберкулеза он работал в Центральном медицинском институте повышения квалификации. Умер в 1979 г. Позже (1990 г.) я получил от его супруги, профессора Валентины Ямпольской, книгу с посвящением, в которой описывался жизненный и трудовой путь профессор А. Рабухина (А.Э. Рабухин. Москва, 1990). Считаю это для себя большой честью. Мне лично казалось, что и тогдашний директор Центрального института туберкулеза, академик Николай Шмелев, не был особо позитивно настроен к евреям. Или это был отголосок сталинской кампании против евреев? Не могу сказать.

Поскольку я был молодым врачом, то большой активности в терапевтическом отделении проявить не мог. Действовала жесткая иерархия – профессор, доцент, врачи-ассистенты. Удивительной была ситуация, когда больным производился искусственный пневмоторакс. Все врачи собирались посмотреть на это, профессор эту процедуру выполнял торжественно. Было смешно смотреть. У нас за несколько лет подобных туберкулезных больных было столько, что каждый студент 4 курса мог выполнять эту процедуру самостоятельно, правда, под контролем преподавателя. Невольно вспоминается анекдот, который рассказал мне один польский профессор десятилетия позже. Вопрос: «Что должен знать профессор, что доцент и что ассистент?». Ответ: «Профессор должен знать, где доцент; доцент в свою очередь – что написано в книжках, ассистент – в приложении ко всему другому известному, место нахождения профессора и доцента».

Атмосфера в терапевтическом отделении была дружески-теплая. Профессор Фреда Элинсон, несколько замкнутая, но по-человечески теплая, дружелюбная и готовая помочь. С умилением вспоминала своего аспиранта-эстонца, моего однокурсника и друга, Рейна Талимаа и его исследовательскую деятельность. Я неоднократно встречался с профессором позже на рабочих собраниях. И все-

гда ее отношение было теплое. Заведующая биохимической лабораторией профессор Рона Радкевич была ученицей профессора Л. Моделя. Ей была свойственна большая точность в работе. Результатам биохимической лаборатории можно было доверять во всех показателях. Ее отношения с директором были натянутые, недружеские. Это было видно. Но именно она была человеком, с которым меня на протяжении долгих лет связывала дружба, вплоть до ее смерти. Позже, бывая в Москве, часто посещал ее дом. Она жила в кооперативном доме, построенном для ученых на Ростовской набережной, в однокомнатной квартире с кухней. Обычно мы сидели на кухне и пили чай. Она была хорошей собеседницей. Тематика была самой широкой, начиная с вопросов юдофобии, начиная с периода сталинского террора до проблем современной жизни. Я получил более четкое представление о событиях в России в 1936 – 1937 гг. Многие ее родственники были расстреляны, часть подверглась издевательствам с целью подписания «признания». Все это в нынешние дни хорошо описано Эдвардом Радзинским в его книге «Сталин». Но говорить об этом в 1959 году и позже! Уже тогда я был поражен ее смелостью и доверительностью. Могу только

подтвердить, что эти беседы остались между нами. Иногда я говорил о них, но только после ее смерти.

В Центральном институте туберкулеза я также был на консультации профессора Георгия Платонова, известного патофизиолога. Он был строгим, но дружелюбным и представительным мужчиной. Несмотря на полученные советы, я не смог в полной мере определить возможную тематику своей докторской диссертации. В конце концов, решил обратиться к работавшему раньше и павшему жертвой юдофобии известному профессору Леониду Моделю. Он закончил три факультета – медицинский, биологический и химический (какая комбинация!). Он жил в центре, недалеко от площади Арбат, вблизи от представительства Эстонии, в доме царского времени, с большими квартирами, где жили по 6–8 семей. Когда однажды вечером я позвонил в его дверь, 5–6 человеческих голов высунулось из своих комнат. Он быстро проводил меня в свою двухкомнатную квартиру, где жил с женой, тоже врачом. Я не знаю, что оказалось существенным – факт, что к нему обратились за советом, или то, что тот, кто обратился был не из России. Может что-то другое. В любом случае я был принят очень тепло и сердечно. Обсуждение за чайным столом продолжалось долго. Профессор Л. Модель также был очень

хорошим собеседником, с большой эрудицией и очень большим научным багажом. Он был тем, кто обратил мое внимание на публикуемые в американской медицинской литературе работы в области экспериментального туберкулеза, которые могли бы быть интересны как докторская работа с точки зрения экспериментального и клинического аспекта. Это звучало как хорошая музыка. И я пошел в этом направлении. Профессор Л. Модель был, в первую очередь, теоретиком, но не практиком. Эту сторону я почувствовал позже, когда вплотную столкнулся с большими трудностями в проведении своей работы не в области теории, но в области техники. Направление было необычайно интересным, но наша техническая база была настолько жалкая, вернее сказать, скудная, и расширение углубление ее было практически невозможно ...

В Центральном институте туберкулеза произошла смена директоров. Старый директор, академик Н. Шмелев, ушел на пенсию. Вместо него пришел новый, профессор А.Г. Хоменко, который раньше работал во Всемирной организации здравоохранения. Встреча и знакомство с новым директором создали основу для дальнейших встреч и сотрудничества. Уверен, что без знакомства в Токио, наша совместная работа в будущем вряд ли могла состояться как длительный процесс.

В передней его приемной, у секретаря, всегда было много посетителей. Ждали долго... С профессором А.Г. Хоменко позже завязалась долгая дружба. Она прервалась после его смерти в 1999 году. Но контакты с семьей всё же сохранились. Знаю, что всегда желанный гость у них дома, в Москве. Будучи в Москве, почти всегда я посещал супругу профессора А.Г. Хоменко – Нину Борисовну (врача, доцента). Нина Борисовна ушла из жизни в 2011 году.

После нескольких лет перерыва я опять посетил Москву в 2002 г., даже два раза. В первом случае, в сентябре, вместе с родственниками профессора и ближайшими единомышленниками, отмечали годовщину смерти Александра Григорьевича. Во второй раз, в ноябре, когда по приглашению своего старого друга академика Александра Чучалина я принимал участие в 12-ом национальном конгрессе врачей-пульмонологов Российской Федерации. Был в гостях у Нины Борисовны. Она была превосходной хозяйкой и интересным собеседником. Уважала дружбу. Выражение «до тех пор, пока друзья есть и их можно угостить – все в порядке» вполне применимо к ней.

Последний раз я был в гостях у Нины Борисовны в апреле 2005 г.

С А.Г. Хоменко мне зачастую приходилось вместе бывать за границей. Благодаря ему укрепились мои контакты с Министерством здравоохранения СССР, прежде всего, с отделом внешних отношений. Через них я стал ездить в зарубежные командировки, а кроме того, в командировки в рамках Министерства высшего и средне-специального образования. Профессор А. Хоменко был тем, кто представил меня для международной работы, особенно в рамках Международного союза борьбы с туберкулезом (с 1996 года – Международного союза борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями)...

**О совместной работе республиканского и
всесоюзного Научно-медицинского общества
фтизиатров до обретения
Эстонией независимости в 1991 г.**

Республиканское научно-медицинское общество фтизиатров (в дальнейшем – республиканское общество) основали 25 июня 1956 г. Председателем был избран первый заместитель министра здравоохранения Эстонской ССР Эндель Кама. По специальности – хирург-легочник, эрудированный человек, хороший организатор и приятный человек – таким был Э. Кама. До смерти (1979) он был председателем правления республиканского общества. Это была удачная комбинация – республиканское министерство и общество. 29 августа 1979 г. меня выбрали председателем правления республиканского общества (до этого я был заместителем), в этой должности я работал до весны 2001 г., почти 22 года. В октябре 1980 года я был кооптирован в члены правления всесоюзного общества (председатель – профессор А. Хоменко), а в августе 1981 г. – в члены президиума правления. К апрелю 1986 г. относится сообщение, что решением президиума Академии медицинских наук СССР я включен в члены проблемной комиссии всесоюзного значения «Фтизиатрия».

... Работа Всероссийского и республиканского общества была направлена, в первую очередь, на уменьшение числа больных туберкулезом и улучшению эпидемической ситуации в стране. В послевоенной Эстонии отсутствовала точная регистрация заболеваемости. Статистическим данным можно доверять, начиная с 1953 г. Заболеваемость туберкулезом представлена на рисунках 1 и 2.

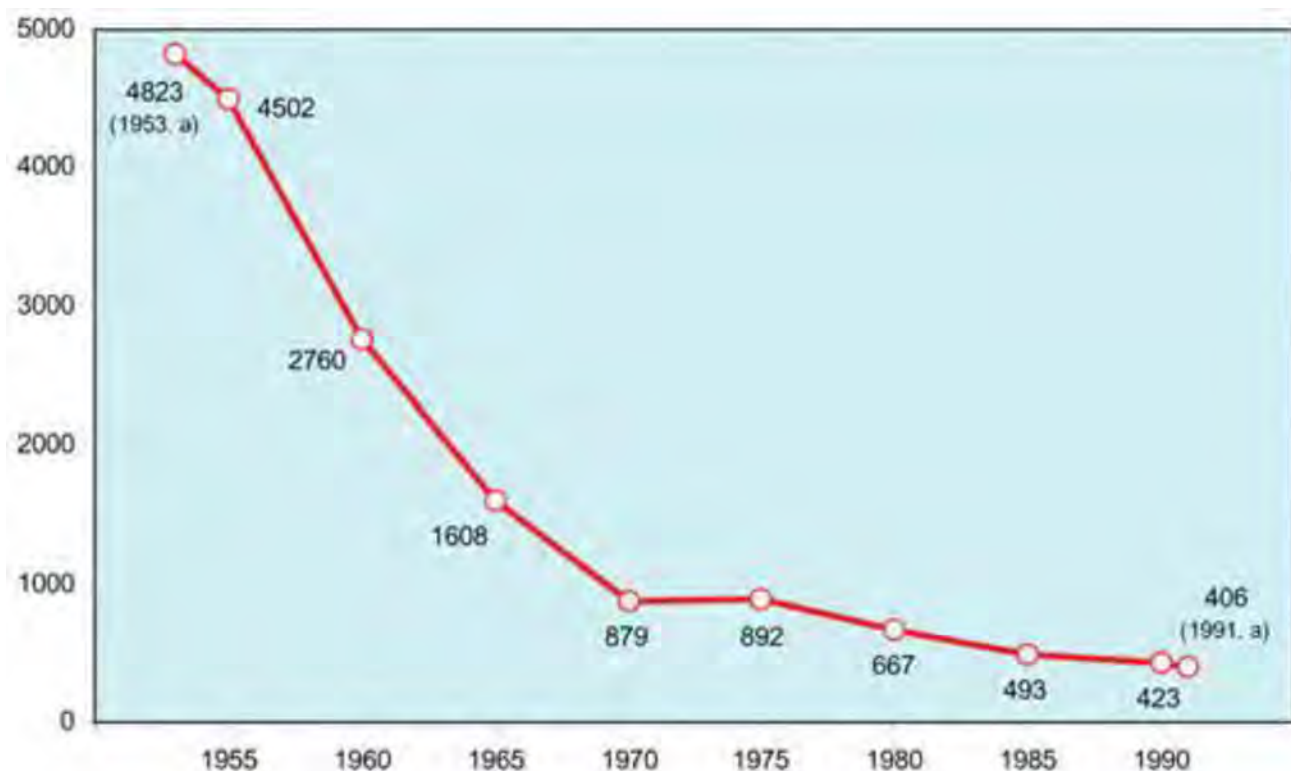


Рисунок 1. Число новых туберкулезных больных в ЭССР в 1953 – 1991 гг.



Рисунок 2. Заболеваемость туберкулезом в ЭССР на 100 000 человек в 1953 – 1991 гг.

Большое значение имели проведенные в то время в Советском Союзе исследования в экспериментальных территориях (1973 – 1982)... Большим достижением был синтез в середине и конце 1960-х гг. совершенно новых препаратов - рифампицина и этамбутола, и их клиническое применение... Эти

препараты были очень дорогими и поэтому вначале отсутствовали в списках лекарственных средств для лечения туберкулезных больных в Советском Союзе. По прошествии времени Москва решилась на их покупку. Для выяснения их клинического эффекта МЗ СССР были выбраны восемь так называемых

мых экспериментальных территорий. Соответствующее решение было оформлено в декабре 1972 г. Эстония была включена в исследование единственной целой республикой.

Исследования начались в 1973 году и длились до 1982 года. Результатом использования новых препаратов явилось быстрое выздоровление туберкулезных больных. Быстро заканчивалось бактерио-

выделение. Возможность заражения других людей (так называемая трансмиссия) существенно уменьшилась, причем даже в случае старых хронических форм туберкулеза, но с сохранением фиброза в легких. Результатом всего этого явилось падение числа новых туберкулезных больных (рис. 3). На основании абсолютных чисел оно составило 41 процент!



Рисунок 3. Число новых туберкулезных больных в ЭССР во время «Эксперимента» в 1973

Анализируя сегодня причины быстрого снижения заболеваемости в Эстонии во времена Советского Союза, я понимаю, что они были связаны не только с программой внедрения новых противотуберкулезных препаратов, но и с тем, что Эстония была маленькой республикой с разветвленной системой диспансеров. Поддерживался высокий уровень подготовки фтизиатров. Все это обеспечивало регистрацию, госпитализацию, начало лечения в сравнительно короткие сроки для каждого впервые выявленного больного. Также как и во всем Советском Союзе в основе противотуберкулезных мероприятий лежало так называемое «активное выявление», основанное на флюорографии и туберкулиновом тесте, а также БЦЖ-вакцинация.

Экспертом в Женеве

Сидел в своем кабинете, в клинике, и беседовал с пациентом, одним известным тартуским ученым. Вдруг зазвонил телефон. Звонила главный специалист по туберкулезу Министерства здравоохранения СССР Инна Езерская. Главных специалистов было два – вторая была Валерия Богоявленская. Обе были твердохарактерные, я бы сказал, отличные женщины. Дружелюбные, надежные, при необходимости строгие. Я с обеими хорошо ладил, но с первой приходилось общаться чаще. Характером она была строже, круче и прямее. Мне она нравилась. Предложили поехать представителем СССР в Женеву на совещание экспертов, организуемое Всемирной организацией здравоохранения. Темой был контроль над заболеваемостью туберкулезом. Согласен ли я? Ответ: «Конечно. Если не соглашусь, буду круглый дурак», – заставил ее развеселиться.

Документы были оформлены. Страховка на большие суммы была оформлена со стороны ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения), таким же образом были получены суточные и все остальное. Казалось, что еду «как в кино». Позже выяснилось, что выделенную денежную норму нельзя превышать, остатки нужно сдать в Министерство здравоохранения! Выделенная денежная норма была меньше, чем скромная.

До выезда из Москвы объединили позиции с профессором А. Хоменко в Центральном институте туберкулеза. Это было нормальным, потому как по некоторым вопросам, например, использованию флюорографии, наши мнения могли разделиться.

Общее собрание исследовательской группы Всемирной организации здравоохранения и международного союза по борьбе с туберкулезом состоялось в главном здании ВОЗ в Женеве 14 – 18 сентября 1981 г. Круг участников был небольшой, только 10 человек, вдобавок один наблюдатель от ЮНИСЕФ, и секретариат, сформированный ВОЗ, и Международным союзом борьбы с туберкулезом, всего 22 человека. В состав группы входили представители Ганы, Алжира, Туниса, США, Англии, Танзании, Бразилии, Японии, СССР и Индии.

Совещание вел профессор Уоллас Фокс из Англии. Он действительно был как лиса (fox). Собрания он проводил искусно и уверенно. Лучшего ведущего трудно было найти. В первый день я четыре раза держал речь. Вечером, на встрече за коктейлем, ко мне подошел седовласый мужчина, лет пятидесяти. Он был одним из заместителей главного директора ВОЗ, др. Иван Ладный (СССР), симпатичный и приятный. Он участвовал в совещании и слышал мои речи. Предложил встретиться. Встретились. Это было дружелюбный прямой разговор. Ему понравились мои выступления и комментарии. По результатам совещания в 1982 г. был выпущены рекомендации совещания «Tuberculosis control». Годами они служили в качестве инструкции. Одним из авторов был указан «Профессор Х. Силласту, кафедра туберкулеза, Тартуский университет, Медицинский факультет, Тарту, Эстония, СССР».

...В Советском Союзе преобладала отечественная фармацевтическая промышленность. Она работала в условиях отсутствия свободной конкуренции. Источником финансирования было государство. Государство, практически всегда – бедная институция. Условия для вкладывания в отечественную фармакологию сотни миллионов отсутствовали. Естественно, новые препараты получали синтетическим путем. Основательно контролировалось их дейст-

вие до того, как они войдут в оборот. Но структура препаратов или введение вовсе новых препаратов было редким явлением или вовсе отсутствовало. Доминировали генерические препараты. Этот пробел компенсировался закупками препаратов из-за границы. В этом смысле контакты с зарубежными фармацевтическими фирмами и информированность врачей в области фармацевтики были очень существенны и перспективны. К тому же, позже это расширяло возможную практику использования новых препаратов.

...Один из первых общих туберкулезных симпозиумов «Об использовании тизамида в лечении туберкулеза» вместе с финскими коллегами состоялся 6 марта 1986 г. в Центральном институте туберкулеза в Москве. Горячим вопросом в то время был вопрос об использовании в лечении туберкулеза препарата пиразинамида... В Советском Союзе его закупке препятствовали новизна и дороговизна. Актуальность проблемы обсуждалась в Москве с профессором А.Г.Хоменко и другими коллегами. Говорили о пиразинамиде и о необходимости информировать о нем врачей. Со своей стороны я предложил позвать в Москву коллег из Финляндии. У них было больше опыта по части клинического испытания пиразинамида. Вдобавок соответствующая фирма изготовила препарат под названием «Тизамид» (пиразинамид). Так и сделали.

Симпозиум состоялся 6 марта 1986 г. в конференц-зале Центрального института туберкулеза в Москве... Позже пиразинамид (тизамид) закупали в больших количествах...

...Противотуберкулезная работа в Эстонии шла высокими темпами и дала хорошие результаты. Заболеваемость туберкулезом постоянно уменьшалась. Параллельно развивалась интеграция фтизиатрии с пульмонологией в диагностике и лечении неспецифических легочных заболеваний. Госпитализация таких больных в противотуберкулезные учреждения началась в Тарту уже в 1970-е гг. Например, в стационар Тартуской туберкулезной клиники в 1970 г. было госпитализировано нетуберкулезных легочных больных 77 человек. В следующем, 1971 году, их число было уже 164. В 1977 году число нетуберкулезных легочных больных превысило 50 процентов из 1496 госпитализированных. В 1982 г. из 1748 выписавшихся больных с туберкулезом было всего 11 процентов (в сравнении с 89 процентами нетуберкулезных больных). За успехи в интеграции легочных больных в 1985 г. Эстонию включили в научно-техническую программу СССР «Выработка эффективных методов и средств борь-

бы с неспецифическими легочными заболеваниями». Позже изменили эту программу на «Развитие комплексной системы диагностики, лечения и профилактики больных с болезнями органов дыхания» в период с 1986 по 1990 г. Сюда относился и туберкулез.

Курс на нетуберкулезные легочные заболевания

Деятельность Всесоюзного общества фтизиатров периода Советского Союза была связана, прежде всего, с работой в области туберкулеза. В то же время возросло число неспецифических легочных заболеваний... Возникла необходимость в новом объединении врачей, которое занималось бы этими заболеваниями... Как результат этого в 1989 г. возникла всесоюзная организация – Российское респираторное общество. Председателем правления его стал А. Чучалин. Он был тем, кто руководил и направлял большую часть работы нового общества, как в организации, так и в клинической и научной работе...

...В 1988 году начались клинические испытания советского варианта салбутамола под названием «Савентол». В них мы принимали участие вместе с доктором медицинских наук Л. Яннусом. Как было сказано раньше, мы неоднократно вместе участвовали в годовых собраниях Международного союза борьбы с туберкулезом, а также в годовых конгрессах Европейского общества пульмонологов в разных странах. Благодаря ему я вместе с пульмонологическим отделением Института экспериментальной и клинической медицины (профессор Л. Яннус) в Эстонии были проведены клинические испытания отечественных лекарственных препаратов. Последнее были согласованы с фармакологическим комитетом МЗ СССР. Так, испытывали советские препараты конофилин и теолонг (оба – дериваты теофилина), а также – использование савентола (салбутамола) в лечении бронхиальной астмы. Я немного знал председателя фармакологического комитета МЗ СССР профессор В. Лепяхина. Несколько раз мы встречались на приемах, организованных фирмами по изготовлению лекарственных препаратов, а также – на рабочих собраниях. Он – деловой и дружелюбный мужчина, который ко мне относился с симпатией.

Клинические испытания были в то время делом чести, в проведении которых были заинтересованы многие больницы. Испытания того времени существенно отличались от современных и, возможно, от тех, которые проводились тогда на Западе. Отсутствовали местные этические согласования, личные

согласия и другое. Все согласовывалось с фармакологическим комитетом МЗ СССР. Работа проводивших исследования не оплачивалась. Препараты нужно было лично привозить из Москвы. При испытаниях новых препаратов (синтезированных как в СССР, так и за границей) были известные преимущества: они были новыми в наших условиях, вдобавок такая задача делала клиники известной. Попасть в список было тяжело. Хорошо помню, насколько витиеватые были документы и трудности при их оформлении, но мы попали в этот всесоюзный список. Во время перестройки – до восстановления независимости – было возможно испытать абсолютно новый препарат по лечению бронхиальной астмы одной западной фирмы. Испытания предполагали особо дорогую аппаратуру – плетизмограф – для обследования функции легких. Этого в Эстонии не было, поэтому от испытаний пришлось отказаться.

Европейское респираторное общество

Рост нетуберкулезных болезней легких в различных странах Европы сделал необходимым создание профессионального объединения специалистов-пульмонологов Европы... Новая организация – Европейское респираторное общество (вначале использовали в названии слово «Пневмология») или по-английски *European Respiratory Society* (ERS) – стала действительностью. Первый конгресс прошел 13 – 17 сентября 1982 г. в Бельгии. (Брюгге). Они стали традиционными, ежегодными. Последующие конгрессы проходили в 1983 г. в Эдинбурге, в 1984 г. в Базеле и т.д.

Целью ERS являлось дальнейшее улучшение работы по диагностике и лечению легочных заболеваний в Европе и развитие совместной работы между международными организациями. Это в свою очередь означало интенсивную деятельность членов общества, обмен информацией и помощь в научной работе, сотрудничество с органами местного самоуправления и выработка стандартов. С течением времени количество членов организации выросло, сейчас оно превышает 5 000. Представлены 90 стран, таким образом, в работе общества принимают участие члены по всему миру. ERS издает научный журнал «*The European Respiratory Journal*».

Должен сказать, что работа Всесоюзного общества фтизиатров, президентом которого был А.Г. Хоменко, в составе ERS поначалу была невелика. Она выросла позже. Сначала основной упор в работе делался на туберкулез, в связи с этим была тесная работа с Международным союзом по борьбе с ту-

беркулезом и заболеваниями легких. В работе ERS доминировали неспецифические легочные заболевания. Поэтому скорее возник тесный контакт между ERS и Российским респираторным обществом (президент – профессор А. Чучалин), где главное внимание обращалось также на нетуберкулезные легочные заболевания. Тесные связи между этими двумя организациями существуют и по сей день. Сотрудничество с Международным союзом по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких и ERS на протяжении многих лет укрепилось и развилось, благодаря процессам интеграции. Препятствием для сотрудничества Всесоюзного общества фтизиатров с ERS был, в том числе, и слишком высокий членский взнос, и слишком высокие взносы за участие в конгрессах...

Сотрудничество с Российской Федерацией

Перестройка и последующие изменения в политической и государственной структуре были колоссальными. Произошел распад Советского Союза, образовалась Российская Федерация. Одним из новообразовавшихся государств стала Эстония. Результатами произошедших в Эстонии изменений стало сильное ослабление связей между нашими странами, можно сказать, до полного их затухания в начале восстановления эстонской независимости. Причина была политическая. Это было время, когда доминировали проэстонские и антирусские настроения. Разговоры, в основном, велись об ужасах советского прошлого. Это была реальность. Отсюда и соответствующие чувства. Негативные эмоции со своей стороны усилил местный Интерфронт. Деятельность его была направлена против всего, все оскверняла. Во всей этой неразберихе не оставалось ничего другого, как негативное отношение ко всему, что было связано с бывшим Советским Союзом, а также - с возникшей Российской Федерацией. По моему мнению, эти настроения необходимо понимать.

Тоталитарный режим – это не русский народ. Многие русские терпели лишения и потери, начиная с 1917 г. – с начала Октябрьской революции вплоть до перестройки. К этой эпохе относится и Вторая мировая война с ее гигантскими потерями. Всё это было как будто забыто в эпоху восстановления независимости. Много позже возникло понимание того, что «необходимо вернуться в настоящее», туда, где в реальности было много опасных тенденций, но одновременно и возможности дальнейшего развития. Это также было реально. Всё не могло нравиться. Всё не должно было

нравиться. В этом не было ничего удивительного. Жизнь шла вперед, независимо от того, что нравилось и что не нравилось. Движение вперед означало развитие. С течением времени начали формироваться четкие границы и возможные выходы. Этот период длится до сегодняшнего дня и, наверняка, продолжится еще долго в будущем. Со временем непонимание превратилось в понимание, сменилось меньшими эмоциями и трезвым восприятием действительности. Это проявляется не только в Эстонии, но и в России, а также – в наших отношениях с Российской Федерацией.

Должен сказать, что лично у меня никогда не было никаких трудностей в совместной работе. Люди, которых я знал, уважал и почитал, были приятными и настроены на сотрудничество. Это вылилось в совместных работах, которые в течение десятилетий имели тенденцию к развитию и были увлекательны.

После восстановления независимости основа совместной работы стала особой. Теперь мы имеем дело с независимым государством, вместе с вытекающими отсюда условностями, требованиями и формами. Несомненно, в совместной работе имеются свои трудности, как политические, так и экономические. Однако сотрудничество всегда важно для обеих сторон.

В новой Эстонии

Социально-экономические изменения в Эстонии произошли очень быстро. Система диспансеров (которая, с моей точки зрения, работала отлично) была расформирована, туберкулезные санатории закрыты. Флюорография больше не проводилась (в современной Эстонии нет флюорографов!). Сегодня доминирующим является пассивное выявление больных. БЦЖ вакцинация является добровольной и только для новорожденных, ревакцинация отменена. Диагностикой и лечением туберкулеза занимаются семейные врачи и пульмонологи.

Диагностика, благодаря хорошо организованным бактериологическим исследованиям, быстрая. Химиотерапия проводится под непосредственным наблюдением (DOT). В республике нет проблем с качественными противотуберкулезными препаратами. Лечение туберкулеза бесплатно.

В республике созданы специальные закрытые центры для больных туберкулезом с психическими отклонениями, а также опасных для общества больных (бациллярных, с множественной лекарственной устойчивостью, отклонениями в социаль-

ном поведении), нарушающих режим лечения и правила личной гигиены

Изменения начала 90х годов привели к увеличению заболеваемости: с 16 на 100 тыс. населения в 1991 году до 58,9 – в 1998 году. Однако эффективное внедрение новой системы позволило быстро снизить заболеваемость. В 2010 году она составила 22,6. Однако высокое распространение множественной лекарственной устойчивости до сих пор представляет большую проблему для страны.

...

...В заключение скажу, что сотрудничество с Россией в области пульмонологии занимало прочное и существенное место в моей жизни. Оно было плодотворным и богатым. Это было сотрудничество, которое основывалось на взаимопонимании и дружбе.

Эти отношения выше политических драк, нападений и клеветы. Эти отношения, как сказал мне один очень известный ранее в Эстонии политик и дипломат, форма выражения народной дипломатии на фоне международной.

PHARMA V.A.M.
VALERIAN ASSOCIATED MEDICINE

ГЛУТОКСИМ®

ИННОВАЦИОННЫЙ

ПРЕПАРАТ

единственный зарегистрированный
представитель нового класса —
регуляторов защитных систем организма

УСКОРЯЕТ

закрытие полостей дисков

УВЕЛИЧИВАЕТ

плотность и сокращает сроки заживления

УСКОРЯЕТ

регресс инфламаторных и дистрофических изменений в позвоночнике

Торговое наименование: ГЛУТОКСИМ®
Лечебное вещество: ГЛУТАРИЛ-ГАММА-ГЛУТАМАТ
Формы выпуска: таблетки, капсулы, раствор для инъекций

III КОНГРЕСС

НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ ФТИЗИАТРОВ



2014

НОЯБРЬ

23 24 25 26 27 28 29 30

Санкт-Петербург



ЮБИЛЕИ

Васильев Александр Васильевич:
к 75-летию со дня рождения
(19 августа 1938 года – 11 октября 1999 года)

А.Н. Гришко

*Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» МЗ РФ.*

Александр Васильевич Васильев — выдающийся ученый, один из ведущих фтизиатров России, эрудированный врач-фтизиатр, прекрасный организатор, талантливый человек, около 40 лет своей жизни отдал служению медицине, занимаясь вопросами эпидемиологии, организации, клиники и лечения туберкулеза. Он прошел путь от клинического ординатора до профессора, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, директора одного из крупных научно-исследовательских институтов в стране, Санкт-Петербургского НИИ Фтизиопульмонологии. В 2013 году ему исполнилось бы 75 лет.

А.В.Васильев родился 19 августа 1938 года в Псковской области, в деревне Тараскино Новоржевского района. В 1965 году он окончил Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт и сразу поступил в клиническую ординатуру при институте, которую окончил в 1967 году, получив специальность фтизиатра. В августе 1967 года был принят в аспирантуру Ленинградского НИИ туберкулеза и вся дальнейшая научная, административная и врачебная деятельность А. В. Васильева неразрывно связана с фтизиатрией и с этим научным коллективом. По завершении аспирантуры А.В.Васильев работал младшим научным сотрудником, потом на несколько лет перешел на работу в партийные органы КПСС (в отдел науки и учебных заведений города), но не порвал связи с институтом туберкулеза. 11 октября 1979 г. А.В.Васильев окончательно вернулся в институт, который возглавлял до 11 октября 1999 года.

Под руководством А.В.Васильева в 1983-1984 годах произошло объединение двух ленинградских институтов туберкулеза: занимавшегося легочной патологией и хирургического, занимавшегося туберкулезом внелегочных локализации. У нового коллектива— Ленинградского НИИ фтизиопульмонологии— появились все возможности для изучения туберкулеза как единого целого с использованием данных многопрофильной клиники института, его лабораторий, отделов и подразделений.

Профессор А.В.Васильев—это целая эпоха во фтизиатрии. С его именем связаны крупномасштабные ис-

следования, новые подходы к изучению туберкулеза как инфекции, изучению эпидемиологических закономерностей туберкулеза в различных регионах России. Широкий круг научных интересов—от вопросов эпидемиологии и организации противотуберкулезной помощи до сложных клинических проблем, — позволил ему внести значительный вклад в развитие многих научных направлений. Под руководством профессора А.В.Васильева были выполнены исследования по ключевым вопросам фтизиатрии, в том числе эпидемиологии туберкулеза, организации его выявления и дифференциальной диагностики, разработки новых противотуберкулезных препаратов.

С 1997 года профессор А.В. Васильев параллельно с руководством института возглавлял кафедру фтизиатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. Прочитанные им лекции были насыщены и эмоциональны. И здесь А.В.Васильеву пришлось заниматься вопросами объединения: в единую кафедру фтизиатрии были объединены две кафедры СПб МАПО—кафедра фтизиопульмонологии и кафедра внелегочного туберкулеза.

Профессор А. В. Васильев был ярким представителем российской школы фтизиатрии. Он был сложным человеком, но открытым и упорным, настойчивым в достижении целей и умеющим идти на компромиссы. Высокий профессионализм, отзывчивость к нуждам больных и сотрудников, постоянная поддержка ученых и специалистов, личное обаяние определили высокий авторитет профессора А. В. Васильева в научном мире. Он по праву занимает почетное место среди корифеев отечественной фтизиопульмонологии. Скончался А.В.Васильев 11 октября 1999 года.

**90 лет Орловскому областному
противотуберкулезному диспансеру**
Е.В. Кирьянова¹, М.В. Шульгина²

*¹Бюджетное учреждение здравоохранения
Орловской области*

«Орловский противотуберкулезный диспансер»,

*²Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» МЗ РФ.*

В 1923 году, вскоре после окончания гражданской войны, в Орле был создан один из первых в России противотуберкулезных диспансеров на 30 коек. Первым главным врачом диспансера стал Иван Николаевич Севастьянов.

В это время в стране нарастала эпидемия туберкулеза. Заболеваемость в Орловской области составляла 145,5, смертность – достигала 50 на 10 тысяч населения. За эти годы изменилось многое. Сегодня Орловский областной противотуберкулезный диспансер стал одним из лучших противотуберкулезных учреждений центральной России. С октября 1999 г. в области, наряду с определенными законами и распоряжениями РФ противотуберкулезными мероприятиями, реализовывался пилотный проект Всемирной организации здравоохранения «Краткосрочная химиотерапия под непосредственным наблюдением» (DOTS), с ноября 2002 – программа «Диагностика и лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)». Комплекс противотуберкулезных мероприятий, проводящихся в рамках областной, федеральных и международных программ по борьбе с туберкулезом, активное участие в их выполнении всех медицинских работников Орловской области, включая работников учреждений, оказывающих первичную медицинскую помощь, позволили значительно улучшить эпидемическую ситуацию по туберкулезу в области. Общее число больных туберкулезом органов дыхания снизилось в период 2002 – 2012 г.г. в 2,9 раза (с 1758 до 603), контингент бактериовыделителей – в 4,3 раза (с 882 до 203), число больных с деструкцией легочной ткани – в 3 раза (с 386 до 128). Число больных с МЛУ снизилось с 2003 по 2012 г.г. со 130 до 55. Показатели заболеваемости и смертности составили в 2012 году соответственно 41,1 и 2,9 на 100 тысяч населения и являются одними из лучших в РФ.

Орловский областной ПТД - член Национальной ассоциации фтизиатров с начала ее основания. Задачей противотуберкулезного диспансера на ближайшие годы является совершенствование качества оказания противотуберкулезной помощи путем развития уже применяемых сегодня информационных технологий, расширение видов медицинской помощи больным туберкулезом и пульмонологической патологией.

12 сентября 2013 года в г. Орле состоялась юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 90-летию образования Орловского противотуберкулезного диспансера. Тема конференции «Множественная и широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. Проблемы, перспективы диагностики и лечения» отражала один из основных вопросов, волнующих фтизиатрическую общественность в целом, - это все большее распространение устойчивых форм туберкулеза, в том числе и обусловленное неадекватными подходами к диагностике и лечению заболевания.

Конференция проходила при активной поддержке и непосредственном участии представителей Департамента здравоохранения и социального развития Орловской области, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН», ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт информатизации и организации здравоохранения МЗ РФ», ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Национальной ассоциации фтизиатров, Медицинского института Орловского государственного университета, Курского государственного медицинского университета. В работе конференции участвовали специалисты противотуберкулезных учреждений и представители медицинских высших учебных заведений Орловской, Владимирской, Белгородской, Калужской, Курской областей. По итогам работы научно-практической конференции участниками на основании заслушанных докладов, выступлений, дискуссий и обсуждений были выработаны следующие рекомендации:

1. Внедрить в стандарты обследования больных туберкулезом экспресс-методы этиологической диагностики заболевания и определения лекарственной устойчивости возбудителя.
2. Разработать формы учетно-отчетной документации для стандартизированного подхода к мониторингу МЛУ туберкулеза.
3. Утвердить индивидуализированный подход к выбору режимов химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью при обязательном учете данных спектра лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза и обоснованном включении в схемы лечения препаратов 3 ряда.

90 лет противотуберкулезной службе Свердловской области.

А.А. Старшинова

*Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» МЗ РФ*

История борьбы с туберкулезом на Урале началась в 1912 году, когда в Екатеринбурге появилась первая лечебница, которая на мизерные добровольные пожертвования оказывала помощь больным туберкулезом. Больных лечили кумысом. Вскоре «грошовый» источник иссяк, и лечебница закрылась. В 1920 году на бывших дачах купцов Агафуровых открылся детский туберкулезный санаторий Губздравотдела, а в 1923 — городской показательный тубдиспансер. К началу 1934 года в Свердловской области насчитыва-

лось уже 20 противотуберкулёзных лечебниц. Институт туберкулеза был организован в марте 1931 года на базе Городского показательного противотуберкулёзного диспансера.

Сегодня противотуберкулёзная служба Свердловской области – это десять современных диспансеров в крупных городах области с головным учреждением в г. Екатеринбурге. Каждый из диспансеров координирует вопросы профилактики и своевременного выявления туберкулеза в муниципальных образованиях области. Проводит комплексную диагностику и лечение туберкулеза всех локализаций.

20-21 сентября в Екатеринбурге состоялась межрегиональная научно-практической конференции, посвященная 90-летию юбилею противотуберкулёзной службы Свердловской области «Совершенствование организационных технологий, направленных на повышение результативности противотуберкулёзных мероприятий». Конференция проведена при поддержке Правительства Свердловской области, Министерства здравоохранения Свердловской области, ГБУЗ СО «Противотуберкулёзный диспансер», ФГБУ

«Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, ФГБУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» и Национальной ассоциации фтизиатров. В конференции принял участие президент Ассоциации фтизиатров России, Главный торакальный хирург России, директор ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава РФ – профессора П.К.Яблонский.

На заседаниях конференции были представлены доклады ведущих специалистов страны в области фтизиатрии профессора П.К. Яблонского (Санкт-Петербург), профессора Ю.П. Чугаева (Екатеринбург), профессора Гринберга Л.М. (Екатеринбург), профессора О.Б. Нечаевой (Москва), профессора Р.Ш. Валиева (Казань), ученого секретаря УНИИФ к.б.н. Д.В. Вахрушева (Екатеринбург). Были представлены результаты применения инновационных технологий и научных достижений сотрудников института, кафедры фтизиатрии и противотуберкулёзных учреждений из многих регионов РФ (Санкт-Петербурга, Москвы, Иркутска, Тюмени, Казани, Новосибирска и т.д.).



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 забивает здоровье, деньги и будущее.
- 3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ**
Курение приводит к преждевременному старению организма, бесплодию, раку легких и других органов, повышает риск рождения детей с патологиями.

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ 8 800 200 0 200
в отказе от курения

ЗДОРОВАЯ РОССИЯ

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takodorevo.ru