



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС

Научно-практический
медицинский журнал

№ 2, 2013

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС № 2, 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. Марьядышев,
А.Ю. Мушкин, В.В. Романов, Д.Ю. Рузанов, Е.Г. Соколович, В.А. Стаканов, М.С. Сердобинцев, В.И. Трофимов,
И.Е. Тюрин, В.А. Цинзерлинг, А.А. Яковлев.

Редакционный совет:

В.А. Аксенова (Москва), Н.А. Беляков (Санкт-Петербург), Д.Н. Голубев (Екатеринбург), Ричард Залескис (Латвия),
А.М. Караськов (Новосибирск), В.А. Краснов (Новосибирск), А.О. Марьядышев (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 – А.А. Федоров

Менеджер по рекламе – А.Е. Пиневич

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 22.03.2013, формат 210 x 279 мм, печать офсетная, бумага мелованная. Тираж 3000 экз.

Дорогие коллеги!



Второй номер журнала «Медицинский Альянс» посвящен 90-летнему юбилею Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии.

В одной из статей Вы найдете информацию об истории двух институтов: Ленинградского научно-практического туберкулезного института и Ленинградского института хирургического туберкулеза, объединение которых оказало решающее влияние на формирование современного облика учреждения – многопрофильного научно-практического центра, в котором получают консультативную и лечебную помощь жители всех субъектов Российской Федерации, стран ближнего и дальнего зарубежья. Кроме интересных исторических фактов в статье прослежены судьбы организаторов и руководителей института, многих врачей и научных сотрудников, работы которых на многие годы определили место института как одного из ведущих профильных учреждений нашей страны.

В оригинальных статьях ведущих ученых современного Института, отобранных редакцией для публикации в этом номере журнала, представлены результаты основных фундаментальных и научно-практических исследований в области патогенеза, диагностики и лечения как легочного, так и внелегочного туберкулеза, полученные в последние годы. Ряд работ выполнен в сотрудничестве с другими ведущими научно-исследовательскими учреждениями страны,

на современной методологической основе, в которых, с позиций доказательной медицины рассмотрены наиболее актуальные вопросы фтизиопульмонологии. Это и разработка системы прогнозирования возникновения и развития туберкулеза, вопросы его диагностики у детей и взрослых, а также разработка новых противотуберкулезных вакцин, индивидуализированных подходов к лечению этого заболевания. Не ослабевает интерес к исследованиям биологии возбудителя туберкулеза во всем мире, а представленные в номере результаты исследования генетических характеристик клинических изолятов микобактерий туберкулеза, распространенности генотипов и видов мутаций, я уверен, найдут заинтересованного читателя.

Одно из самых востребованных направлений мировой фтизиатрии – поиск новых противотуберкулезных препаратов. Именно поэтому, громадное историческое значение представляет собой история открытия и первые результаты клинического использования нового противотуберкулезного препарата – Перхлозон. Это, вполне революционное исследование сотрудники института проводили около 20 лет и, только в 2012 году было получено регистрационное удостоверение на препарат, у которого есть шанс вписать яркую страницу в окончательную победу над туберкулезом во всем мире.

События последних лет свидетельствуют о том, что Российская фтизиатрия переживает период обновления. Новый, системообразующий Закон - 323- ФЗ «Об охране здоровья граждан Российской Федерации» определивший правовые, организационные и экономические основы охраны здоровья граждан; права и обязанности медицинских организаций при осуществлении деятельности в сфере охраны здоровья граждан, а также права и обязанности медицинских и фармацевтических работников, дал новый стимул для пересмотра устоявшихся представлений о формах и методах борьбы с туберкулезом и наметил новые ориентиры в определении критериев эффективности этой работы. Хочу пожелать, чтобы грядущее десятилетие стало периодом окончательной победы над туберкулезом в нашей стране, а коллективу института – здоровья, упорства и успехов в достижении этой цели!

С глубоким почтением,
Главный редактор журнала «Медицинский альянс»,
Президент Национальной ассоциации фтизиатров России
Главный специалист по торакальной хирургии и
фтизиатрии Минздрава России,
Директор ФГБУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии»,
Д.м.н., профессор
П.К. Яблонский

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Обращение главного внештатного специалиста по торакальной хирургии и фтизиатрии Минздрава России П.К. Яблонского</i>	3
<i>Оригинальная статья. А.Н. Гришко Санкт-Петербургскому НИИ фтизиопульмонологии – 90 лет.</i>	5
<i>Оригинальная статья. О.Т. Титаренко, М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмединова, М.В. Павлова, Н.П. Алексеева, Т.Л. Перова Возможность прогнозирования результатов интенсивной фазы лечения больных инфильтративным туберкулезом легких</i>	21
<i>Оригинальная статья. О.А. Маничева, В.Ю. Журавлев, А.О. Барнаулов, Н.С. Соловьева, М.З. Догонадзе, А.А. Вязовая, Н.Н. Мельникова, М.В. Павлова, И.В. Мокроусов, Б.И. Вишневский, О.В. Нарвская Клиническая значимость комплексной характеристики возбудителя туберкулеза</i>	29
<i>Оригинальная статья. М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, Н.В. Сапожникова, М.Н. Кондакова, О.Т. Титаренко, В.Ю. Журавлев Значение иммуногенетических характеристик больного в клиническом течении туберкулеза легких</i>	37
<i>Оригинальная статья. И.Ф. Довгалюк, А.А. Старшинова, Ю.Э. Овчинникова, Н.В. Корнева В.В., О.А. Якунова Новый подход к диагностике туберкулеза органов дыхания у детей</i>	43
<i>Оригинальная статья. А.Ю. Мушкин, Е.Ю. Малярова, Д.Б. Маламашин Д.Б., Т.Ф. Оттен, Н.С. Соловьева 14-летний мониторинг бактериологической верификации туберкулеза костей и суставов у детей</i>	49
<i>Оригинальная статья. Ю.Э. Овчинникова, А.А. Старшинова, Н.В. Корнева, И.Ф. Довгалюк Изменение структуры клинических форм и особенностей течения туберкулеза у детей в условиях внедрения современных иммунологических и лучевых методов диагностики</i>	53
<i>Оригинальная статья. Н.В. Заболотных, М.А. Стукова, Т.И. Виноградова, М.Л. Витовская, А.-П.С. Шурыгина, С.Н. Васильева, П.К. Яблонский, О.И. Киселев Вакцинный потенциал рекомбинантных гриппозных векторов, экспрессирующих микобактериальные антигены, при экспериментальном туберкулезе</i>	57
<i>Оригинальная статья. П.К. Яблонский, О.А. Суховская, М.А. Смирнова Возможности оказания консультативной телефонной помощи при отказе от табакокурения в Российской Федерации</i>	63
<i>Оригинальная статья. П.К. Яблонский, Т.И. Виноградова, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, С.Н. Васильева, Л.И. Арчакова, А.С. Гущин Новые перспективы лечения туберкулеза органов дыхания</i>	69
<i>К юбилею. А.Н. Гришко К 50-летию научной, клинической и педагогической деятельности Заслуженного деятеля науки РФ, член-корреспондента РАМН, доктора медицинских наук, профессора Юрия Николаевича Левашева..</i>	75
<i>Правила оформления статей, направляемых в журнал «Медицинский альянс»</i>	77

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОМУ НИИ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ – 90 ЛЕТ

A.H. Гришко

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ – старейшее в России научно-клиническое учреждение с уникальной историей. Нынешний Институт образован в результате слияния двух ленинградских научно-исследовательских институтов: Института туберкулеза, основанного в 1923 году, и Института хирургического туберкулеза, основанного в 1930 году. Постановление Совета Министров РСФСР №507 от 11 ноября 1983 года свидетельствует этот исторический факт.

История становления и развития Института неразрывно связана с именами, близкими каждому фтизиатру – профессора А.Я. Штернберга (основоположника классификации хронического туберкулеза) и академика П.Г. Корнева (автора унитарной концепции патогенеза и консервативно-хирургического лечения туберкулеза костно-суставной системы).

В разные годы в Институте трудились такие замечательные ученые, как академики АМН – заслуженный деятель науки И.С. Колесников, Г.А. Зедгенидзе и В.Н. Черниговский, член-корр. АМН, профессор А.Н. Чистович, заслуженные деятели науки, профессора Д.К. Хохлов и А.В. Васильев, профессора Л.Р. Перельман, В.В. Чайка, А.М. Рабинович, Ф.Ф. Сивенко, В.П. Грацианский, А.П. Верещагин, И.М. Векслер, М.М. Гольдштейн, Г.Э. Аль, Г.И. Вавилин, Д.Г. Коваленко, А.Е. Гарбуз, Э.Н. Беллендир, А.Е. Александрова, доктора медицинских наук М.В. Низовская, В.А. Званцева.

ИНСТИТУТЫ - ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ЛЕНИНГРАДСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА.

В 1859 году в деревянном доме в начале Кирочной



Рисунок 1 Открытка «Евангелическая больница»
(начало XX века)

улицы по инициативе врача К.К. Мейера была открыта больница. Позже в начале Лиговской улицы с одобрения городских властей для нее было воздвигнуто каменное здание Евангелической женской больницы на 80 мест, выполненное в псевдоготическом стиле по проекту архитекторов Р.Б. Бернгард и О.Г. Гиппенса.

Открытие больницы состоялось 4 февраля 1873 года. После революции Евангелическая женская больница была переименована в больницу им. Воскова для легочных больных, а с 1 мая 1922 года она переоборудована в специализированную больницу для больных легочным туберкулезом. Главным врачом больницы назначен профессор А.Я. Штернберг, который начал заниматься туберкулезом еще в 1907 году, заведя мужским отделением для лёгочных больных в Обуховской больнице Санкт-Петербурга.

Изучение туберкулеза в Санкт-Петербурге началось в конце 18 века. 5 апреля 1796 года адъюнкт-профессором И.А. Смеловским здесь была прочитана первая в России лекция о туберкулёзе «О болезненных причинах вообще и о чахотке». В 19 и начале 20-го веков изучением туберкулеза в Санкт-Петербурге активно занимались выдающиеся ученые-клиницисты Н.И. Пирогов, В.А. Манасеин, Н.А. Нечаев, А.Я. Штернберг, А.Н. Рубель, Н.А. Вельяминов и другие. Но планомерная научная и практическая работа началась в городе с создания Института туберкулеза.

Научно-практический туберкулезный институт (позднее Ленинградский НИИ туберкулеза) был открыт в феврале 1923 года на базе специализированной больницы им. Воскова для больных легочным туберкулезом (Лиговская ул., 2-4). Первым директором института стал проф. А.Я. Штернберг. Он положил начало научной работы института и создал в лице ближайших сотрудников школу, давшую ряд ценных трудов в области клиники и экспериментальной патологии туберкулёза.



Рисунок 2 Штернберг, Абрам Яковлевич (1873–1927)

Необходимость организации Института как научного и методического центра борьбы с туберкулезом была вызвана тяжелой эпидемической обстановкой: смертность от туберкулеза в Петербурге до и в первые годы после революции составляла от 300 до 500 на 100 тыс. населения.

Первоначальный штат Института состоял всего из 17 врачей. Среди них – будущие светила отечественной фтизиатрии: Абрам Яковлевич Цигельник, Гертруда Эрнестовна Аль, Михаил Рувимович Борок, Софья Михайловна Кузнецова. В 1923 году в Институте было одно клиническое отделение на 150 коек, включающее три отдела: терапевтический, хирургический и детский. В Институте был также создан отдел социальной патологии и гигиены.

В 1925 году распоряжением Губздравотдела Институту передается второе клиническое отделение в Мариинской больнице на Литейном проспекте, создается патологический отдел, куда вошли патологоанатомическое, биохимическое и экспериментальное отделения. В это же время образован отдел сравнительной и социальной патологии и учебный отдел с курсами для врачей, библиотекой, музеем и аудиторией. Тем же распоряжением Губздравотдела в распоряжение Института была передана поликлиника диспансерного типа, преобразованная позже (в 1928 году) в противотуберкулезный диспансер №7.

В этот период профессором А.Я. Штернбергом предложена классификация хронического туберкулеза. Разработанная в Институте и принятая на II-м Всесоюзном съезде фтизиатров она опередила исследования зарубежных европейских специалистов, которые на тот момент не имели единой классификации лёгочного туберкулеза. Важнейшее значение как для отечественной, так и для мировой медицины имело также изучение конституционных особенностей и патологии эндокринной системы организма в развитии туберкулезного процесса, исследование лечебного эффекта искусственного пневмоторакса. Научно-практические работы Института обосновали применение лёгочной хирургии у больных туберкулезом. Профессором З.З. Френкелем, первым руководителем отдела социальной патологии и гигиены, была проведена большая работа по введению в СССР обязательной регистрации заболеваемости, смертности, выявлению очагов инфекции и разработке других эпидемиологических показателей. Результаты научной деятельности широко представлялись в отечественных и зарубежных периодических изданиях.

Наряду с научными исследованиями Институт занимался подготовкой кадров для фтизиатрической службы страны, оказывая большую практическую помощь городским противотуберкулёзным

учреждениям и учреждениям других городов. В 30-е годы создаются филиалы института в диспансерах Пскова, Петрозаводска, Боровичей, в Новопетергофской туберкулезной больнице. В эти же годы расширяет свою работу экспериментальный отдел, руководимый профессором Л.Р. Перельманом. В отдел входили 4 отделения: микробиологическое, экспериментальное, биохимическое и патологоанатомическое. Также было открыто специализированное отделение фтизиохирургии на 35 коек.

После смерти А.Я. Штернберга (1927 год) директором Института стал профессор М.Р. Борок. В 1931 году Институт был переименован в Ленинградский туберкулёзный научно-исследовательский институт имени А.Я. Штернберга и носил имя своего первого директора до 1953 года. В 1931 году директором назначен М.Я. Видуцкий, возглавлявший Институт до 1941 года.

В конце 1932 года вводится должность учёного секретаря. Первым ученым секретарем стал Абрам Моисеевич Брамсон, принимавший активное участие в разработке Положения о будущем Институте туберкулёза.

Авторитет Института уже в эти годы был очень велик. За 10 лет существования Институт сумел создать базу, способную взяться за решение любой научной проблемы по изучению туберкулёза. В довоенный период в Институте по совместительству работали ведущие учёные: профессора Н.И. Шварц, А.Р. Розенберг, С.А. Новосельский, А.П. Парфёнов, А.В. Фаворский, Г.А. Зедгенидзе, М.Н. Гольдштейн. В аспирантуре обучались прославившиеся в будущем К.А. Харчева и В.В. Чайка.

В Великую отечественную войну Институт оставался центром, который ни на один день не прекращал научной и практической деятельности. Весь блокадный период для сотрудников работала столовая, что позволило максимально сохранить



Рисунок 3 Моисей Яковлевич Видуцкий за работой

людей на рабочих местах. Открывались столовые и при туберкулёзных диспансерах. В эти тяжелейшие годы Институт продолжал издавать научные труды. В октябре 1942 года были изданы сборник диссертаций «Новые данные о явлениях нарушения бронхиальной проходимости» и монография профессора М.Р. Борока «Раннее выявление начальных форм лёгочного туберкулёза». Не прерывалась работа по подготовке кадров для противотуберкулёзной службы города, проводилась подготовка врачей на рабочих местах в отделениях института. В этот период функционировало 7 отделений, в которых было развернуто 356 коек. В приказе Наркома здравоохранения от 29 января 1943 года №5 Ленинградский туберкулёзный институт им. профессора А.Я. Штернберга отмечен как «возглавляющий и руководящий всей практической работой противотуберкулёзной организации блокадного города-фронта, в сложных условиях изучающий научные проблемы военного времени». Его сотрудники, а также ряд диспансеров получили благодарности.

С первых же послевоенных лет быстро возобновилась обычная жизнь Института. Приведено в порядок пострадавшее во время войны хозяйство. Восстановлена деятельность по усовершенствованию врачей на рабочих местах, в клинической ординатуре. В 1949 году в клиническую ординатуру поступил Сергей Петрович Буренков, ставший впоследствии Министром здравоохранения СССР. Продолжены многочисленные научные исследования. В тот период было начато изучение реактивности организма, изменчивости возбудителя, роли нервной системы в патологии и терапии, совершенствовались дифференциальная диагностика и лечение туберкулёза лёгких. Совместно с Институтом вакцин и сывороток была разработана оптимальная доза туберкулина 2ТЕ для массовой туберкулиодиагностики, которая применяется до настоящего времени. Данное направление в Институте

вела М.К. Иващенко. Вопросами профилактики туберкулёза у детей успешно занималась к.м.н. Э.А. Шейнман. Она разработала методику массовой вакцинации детей, подростков и взрослых. Одновременно совершенствовались организационные формы противотуберкулезной работы. Институт отстаивал и претворял в жизнь принцип комплексного подхода к организации борьбы с туберкулёзом. В рамках развития организационно-методического направления деятельности Института в состав учёного совета введены главные врачи Ленинградского Городского и Областного противотуберкулезных диспансеров.

В эти годы Институт осуществлял тесное сотрудничество с кафедрами туберкулёза ВМА, ГИДУВ'а. В 1956 году Ленинградский институт туберкулёза и Ленинградский институт хирургического туберкулёза (ЛИХТ) объединены. Новый институт под руководством академика П.Г. Корнева просуществовал всего 2 года. После разъединения институтов (в 1958 году) институт на Лиговском проспекте стал называться Ленинградский государственный научно-исследовательский институт туберкулёза. Его директором был назначен А.Д. Семёнов, который руководил Институтом с 1949 года до его объединения с ЛИХТом. Руководителем фтизиохирургического отделения тогда стал профессор Юрий Михайлович Репин. Под руководством Ю.М. Репина в Институте разработана хирургическая классификация туберкулёза лёгких, определены показания к оперативному лечению, тактика оперативного вмешательства на ранних сроках лечения. Установлена схема внутривенной химиотерапии для предоперационной подготовки больного, введены методики органосохраняющих операций.

В 60-70-е годы круг изучаемых проблем расширился. С 1960 года началось изучение туберкулеза на Крайнем Севере, а с 1972 года Институт стал Головным по этой проблеме в стране. Этот период деятельности Института получил название «Северный». В 1973 году



Рисунок 4 Сотрудники научно-практического института туберкулеза обсуждают результаты научного исследования



Рисунок 5 Прибытие сотрудников института в населенный пункт на Крайнем Севере



Рисунок 6 Северный поселок

был создан отдел «Эпидемиологии и организации противотуберкулезной помощи в районах Крайнего Севера». Институт разработал и внедрил бригадный метод обследования живущих на Крайнем Севере, как оптимальный. За 10 лет работы в районах Крайнего Севера были достигнуты существенные результаты в борьбе с туберкулёзом, выразившиеся в снижении всех эпидемиологических показателей, особенно среди детей и подростков. Работа Института в этих регионах была отмечена Дипломом и Бронзовой медалью ВДНХ (1982 год), а результаты научной деятельности легли в основу нескольких кандидатских и докторских диссертаций.

В этот же период получили развитие лабораторные исследования по диагностике туберкулёза – микробиологические (к.м.н. В.И. Кудрявцева, д.м.н. Б.И. Вишневский) и иммунологические (д.м.н. Б.Е. Кноринг). Институт стал пионером в стране в изучении проблемы атипичных микобактерий (к.м.н. Т.Б. Ильина, д.м.н. Т.Ф. Оттен). Наряду с этими исследованиями активизировалась работа по созданию новых химиопрепаратов, обладающих туберкулостатической активностью (д.м.н. Л.Н. Эртевциан, проф. Г.И. Вавилин, д.м.н. Б.И. Вишневский, проф. А.Е. Александрова).



Рисунок 7 Князецкий Сергей Михайлович (1921-1986)

Научные и практические разработки Института нашли свое отражение в ряде руководств, которые на многие годы стали настольными книгами фтизиатров и врачей других специальностей: в 1972 году вышло в свет «Руководство по туберкулезу органов дыхания» под редакцией С.М. Князецкого; в 1977 году издан Сборник руководящих материалов по противотуберкулёзной работе, составленный Б.М. Мигдаловичем под редакцией С.М. Князецкого.

В октябре 1979 года директором Института назначен Александр Васильевич Васильев. В этот период продолжены разработка новых технологий профилактики, диагностики и лечения туберкулёза, поиск новых организационных форм оказания противотуберкулёзной помощи населению с учетом особенностей территорий. Проводилась активная кураторская работа в 23 территориях Северо-Запада, Крайнего Севера и Дальнего Востока России.



**Рисунок 8 Васильев Александр Васильевич
(1938-1999)**

К моменту повторного объединения с Ленинградским НИИ хирургического туберкулёза в 1983 году, Ленинградский НИИ туберкулёза являлся крупным научно-исследовательским и организационно-методическим центром борьбы с туберкулёзом в России, оставаясь головным по проблеме туберкулёза на Крайнем Севере.

ЛЕНИНГРАДСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ТУБЕРКУЛЁЗА – ВТОРОЙ ИНСТИТУТ-ПРЕДШЕСТВЕННИК СОВРЕМЕННОГО ИНСТИТУТА.

История Ленинградского института хирургического туберкулёза (ЛИХТ), созданного академиком П.Г. Корневым, неразрывно связана с организацией планомерной борьбы с костно-суставным туберкулёзом в стране, а позднее – со всеми остальными локализациями внелёгочного туберкулёза.



Рисунок 9 Корнев Петр Григорьевич (1883-1974)

В 1912 году по проекту петербургского архитектора В.И. Ван дер Гюхта в Лесном, на Ново-Спасской улице 5 (ныне – 2-й Муринский пр., 12, кор. 3) была построена больница на 50 коек для детей и женщин с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе рассчитанная и на пациентов с костно-суставным туберкулезом. Здание было возведено и оборудовано на деньги Веры Борисовны Перовской как хирургическое учреждение санаторно-больничного типа. В память об умерших сестре и брате она назвала новую больницу: «Ольгин приют для больных в память Григория».



Рисунок 10 Ольгин приют, фото 1919 г.

Через два года, во время начавшейся войны, в приюте разместился лазарет для раненых, содержавшийся также на личные средства В.Б. Перовской и просуществовавший до тех пор, пока после октябрьских событий 1917 года не был поставлен вопрос о его закрытии из-за нехватки средств на содержание. Однако Вера Борисовна предложила передать здание со всем оборудованием Женскому медицинскому институту Петрограда под хирургическую ортопедическую клинику, преимущественно для костно-туберкулезных больных. Петроградский Губздравотдел поддержал

предложение и принял в марте 1918 г. соответствующее постановление. Больницу, рассчитанную уже на 75 коек и имевшую операционную, перевязочную, лабораторию, рентгеновский кабинет и светолечебницу, возглавил приват-доцент Петр Георгиевич Корнев.

С 1921 года больница становится Клиникой Петроградского медицинского института и базой для обучения студентов, а с 1922 года – базой для усовершенствования врачей по хирургическому туберкулезу. Особым распоряжением коллегии Губздравотдела В.Б. Перовская, несмотря на благородное происхождение, была оставлена в больнице и проработала в ней в качестве сестры-воспитательницы до 1923 года, когда по состоянию здоровья была вынуждена оставить работу.

В 1924 году больница расширилась: были открыты хирургические отделения для больных костно-суставным туберкулезом в трехэтажном здании бывшей Еленинской больницы для онкологических больных, построенной в 1909-1911 по проекту архитекторов А.К. Хаммерштедта, И.С. Китнера и Л.В. Шмеллинга на средства купца Андрея Григорьевича Елисеева (ныне – Политехническая ул. д. 32).



Рисунок 11 Еленинская больница, 1914 год

В результате передачи клинике больничного комплекса Еленинской раковой больницы увеличился общий коекный фонд, появились помещения для лабораторных исследований. В клинике с первых дней, наряду с лечебной работой, выполнялись лабораторные и экспериментальные научные исследования по проблеме хирургического туберкулеза, разрабатывались принципы организации помощи больным, изучались вопросы диагностики и лечения. Результаты этой работы были представлены на первых трех съездах фтизиатров (1921 -1924 гг.) и в специальном сборнике научных трудов клиники (1925 год).

29 сентября 1930 г. Распоряжением Ленинградского Облздравотдела Санаторно-хирургическая больница преобразована в Ленинградский институт хирургического туберкулеза (ЛИХТ), единственный в стране институт хирургического лечения туберкулёза и костно-суставных заболеваний. П.Г. Корнев стал его директором и возглавлял

с небольшим перерывом на протяжении 44 лет. Здесь он работал и жил до последних дней своей жизни.

Институт развивал научные исследования по трем направлениям: экспериментально-биологическому, клинико-хирургическому, организационно-методическому. В результате была разработана теория возникновения и развития туберкулёза костей и суставов, обоснована концепция комбинированного консервативно-хирургического лечения, где ведущее значение придано радикальному удалению туберкулёзных очагов, как основному фактору в лечении заболевания.

В Великую Отечественную войну сотрудники Института, оставаясь в блокадном городе, продолжали свой нелёгкий труд. В Институте были развернуты койки для раненых и больных жителей Ленинграда. Академик П.Г. Корнев работал консультантом в военных госпиталях, некоторые из которых располагались в институтских клиниках. В годы войны ЛИХТ стал основной базой Остеомиелитического комитета, созданного для лечения раненых. На его базе организованы курсы усовершенствования врачей, для которых в августе 1943 года П.Г. Корневым было написано краткое руководство по лечению огнестрельных ранений. В 1943-1947 гг. опубликованы монографии П.Г. Корнева «Лечение огнестрельных ранений конечности», позднее написан раздел «Огнестрельные остеомиелиты» для 2-го тома «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941 – 1945 гг.». В годы войны (1943 год) П.Г. Корнев избран действительным членом АМН СССР.

С 1945 года начался второй, послевоенный, этап организации борьбы с костно-суставным туберкулёзом, в ходе которого Институт реорганизован в Республиканское учреждение. В Институте создано Бюро заочных консультаций, благодаря которому стало возможным оказание консультативной помощи больным на всей территории Северо-Запада и других регионов. В этот период в Институте продолжены широкие научные исследования по изучению костно-суставного туберкулёза. В 50-е годы сформирована отечественная школа хирургии костно-суставного туберкулёза. Издан капитальный труд по костно-суставному туберкулёзу – три монографии академика П.Г. Корнева, в которых обобщен опыт разработки вопросов диагностики, патогенеза, клиники и лечения туберкулёза костей и суставов. Первая монография «Костно-суставной туберкулез» (1951 г.) отмечена государственной премией 1-й степени. За 3-ю книгу «Хирургия костно-суставного туберкулёза» (1964 год, второе издание – 1971 год) академику П.Г. Корневу присуждена Ленинская премия.

В 60-70-е годы расширен круг изучаемых в Институте проблем. Ленинградский НИИ хирургического туберкулёза, изучавший до этого преимущественно костную патологию, приступил к изучению других

внелёгочных локализаций туберкулеза. С 1967 года согласно приказу Минздрава РСФСР ЛИХТ стал Головным по проблеме внелёгочного туберкулёза в России. Под руководством Института в рамках противотуберкулёзной Программы в РСФСР создана специализированная служба внелёгочного туберкулёза, заложившая основы плановой борьбы с внелёгочным туберкулёзом в стране.

В этот период наиболее значимы теоретические и экспериментальные работы, проводившиеся на животных под руководством профессора Э.Н. Беллендира. Созданы модели туберкулеза разных органов и систем – костно-суставной, мочеполовой, глаз; изучаются возможности их лечения.



Рисунок 12 Современный вид здания на Политехнической улице

В Институте постепенно увеличивалось число клинических отделений: в 1973 году открыты отделения туберкулеза мочевыделительной системы (первый руководитель отделения - д.м.н. Вахмистрова Т.Н.) и офтальмо-логическое (первый руководитель - д.м.н. Суконщикова А.И.), в 1976 - гинекологическое (первый руководитель отделения - к.м.н. Петрикан И.Т.), в 1983 г. - лимфоабдоминальное (первый руководитель отделения - д.м.н. Щерба Б.В.). В Институте стали работать ведущие специалисты страны, продолжены разработки и внедрение методов диагностики и хирургического лечения внелёгочного туберкулёза. Выдающиеся результаты были достигнуты в лечении костно-суставного туберкулёза, прежде всего в хирургии позвоночника (Д.Г. Коваленко, А.Е. Гарбуз). Фактически, хирургическая вертебрология (наука о хирургическом лечении заболеваний и травм позвоночника) в России на начальных этапах своего становления сформирована как хирургия туберкулезного спондилита в стенах ЛИХТа.

Накануне объединения с Ленинградским НИИ туберкулёза, ЛИХТ функционировал как консультативный, научный и лечебный центр по проблемам внелёгочного туберкулеза, обеспечивая помощникам всех Российских регионов и некоторых зарубежных стран.

Клиники внелёгочного туберкулеза являлись базой для кафедр Медицинского университета, Государственной педиатрической академии, Медицинской академии последипломного образования.

НОВОЕ ЛИЦО ИНСТИТУТА

Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии образовался при объединении Ленинградского НИИ туберкулеза и Ленинградского НИИ хирургического туберкулеза

Оба института к моменту объединения в 1983 году прошли большой путь: были сформированы научные школы, научно-исследовательская и организационная работа обоих институтов получила широкое признание. Объединение институтов устранило дублирование многих научных направлений и позволило изучать туберкулез как единое целое, во всем многообразии форм и проявлений этого опасного заболевания. Вновь созданный Институт объединил научные и организационные потенциалы коллективов, а совместная работа взаимно обогатила ученых и специалистов, появились новые научные идеи, расширились возможности их реализации. Получили развитие исследования на стыке ряда специальностей: фтизиатрии, хирургии, травматологии и ортопедии, урологии, гинекологии, глазных болезней.

С 1999 по 2009 годы Институт возглавлял заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор Юрий Николаевич Левашев, сумевший в трудный период конца XX и начала XXI веков сохранить и приумножить достижения института и его значение в борьбе с туберкулезом в нашей стране.

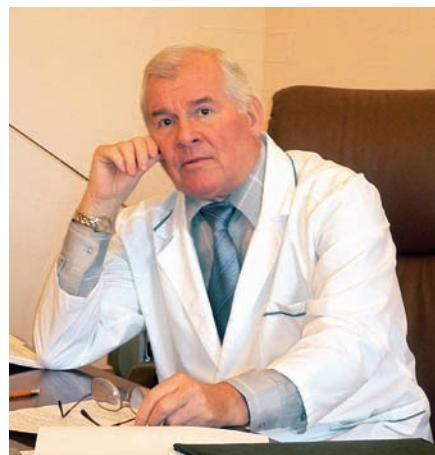


Рисунок 13 Левашев Юрий Николаевич

В эти годы переоборудовано большинство клинико-лабораторных подразделений Института, организованы молекулярно-генетическая лаборатория, отделение для лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, оснащенные современным

оборудованием, разработаны и внедрены в практическое здравоохранение высокотехнологичные методы диагностики и лечения.

В 2009 году директором Института назначен профессор Петр Казимирович Яблонский.



Рисунок 14 Яблонский Петр Казимирович

Являясь одним из ярких интеллектуальных лидеров российского здравоохранения, Главным специалистом Минздрава России по торакальной хирургии и фтизиатрии, Петр Казимирович Яблонский сумел определить приоритеты института в области научных исследований и оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Под его руководством Институт стал базой для подготовки рекомендательных и нормативных документов, определяющих основные направления реформирования и развития фтизиатрической службы страны.

Основные направления научно-практической деятельности объединенного института.

Научные исследования объединенного института продолжили работы ученых Ленинградского НИИ туберкулеза и Ленинградского НИИ хирургического туберкулеза.

Фундаментальные исследования Института направлены на изучение взаимодействия микро- и макроорганизма в процессе развития туберкулезной инфекции. Научные исследования по разработке новых методов профилактики, диагностики и лечения легочного и внелегочного туберкулеза сохраняют свою актуальность и занимают важное место в научной деятельности Института.

Изучение биологии возбудителя и биохимических, иммунологических и морфологических особенностей патогенеза туберкулеза и их корреляция стали основным направлением исследования отдела лабораторной диагностики в последнее десятилетие.

Одним из разделов научных исследований Института стало исследование биологии возбудителей туберкулеза. Под руководством Б.И. Вишневского и в сотрудничестве с лабораторией молекулярной микробиологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института им. Пастера проводились молекулярно-генетические исследования штаммов микобактерий туберкулеза, выделенных на Северо-Западе России. Результаты этих исследований доказали высокую частоту распространения эпидемически опасного семейства Beijing и определенного изониазидустойчивого клона.

Наиболее значимыми являются достижения в микробиологической диагностике внелегочного туберкулеза - способ подтверждения этиологии поражения. Впервые в мировой практике на генетическом уровне доказана принадлежность L-трансформантов из очагов внелегочного поражения к комплексу *M. tuberculosis* - *M. bovis* BCG.

Под руководством д.б.н. О.А. Маничевой разработан метод оценки цитотоксичности микобактерий. Проведено изучение корреляции цитотоксичности микобактерий и выраженности интоксикации у больного.

Микробиологами Института разработан способ ускоренного определения лекарственной устойчивости МБТ на основе оригинальной рецептуры питательной среды, позволивший сократить в 2,1-2,8 раза сроки определения резистентности.

В Институте создана уникальная коллекция клинических изолятов туберкулёзных и нетуберкулёзных микобактерий, которые представляют бесценный материал для исследования природы туберкулёза и микобактериозов, основу для создания системы эпидемического надзора за распространением лекарственно устойчивых штаммов туберкулеза, разработки новых методов его диагностики и методов лечения.

Продолжаются исследования Института в области патогенеза и патоморфоза туберкулеза (Б.М. Ариэль, В.А. Цинзерлинг, Б.Е. Кноринг, О.Т. Титаренко). В рамках выполнения фундаментальных научных исследований по изучению морфологических, иммуногенетических аспектов патогенеза туберкулеза ведется изучение:

- иммунологических и морфологических механизмов развития эндокринного и трубно-перитонеального бесплодия при туберкулезе;
- иммуногенетических аспектов патогенеза гранулематозных заболеваний органов дыхания;
- механизмов нарушения механизмы дыхания и легочного газообмена, компенсаторных возможностей дыхательной и сердечно-сосудистой систем;
- генетических основ резистентности человека к развитию туберкулезной инфекции;
- нейрогенных расстройств функции тазовых органов при туберкулезном поражении позвоночника;
- наследственных, психологических, медико-социальных, средовых факторов формирования табачной зависимости в условиях мегаполиса;
- иммуногенетических аспектов патогенеза туберкулеза органов дыхания у детей;
- возможности применения новых пластических остеозамещающих материалов в хирургии костно-суставного туберкулеза.

Исследования ученых института позволили выявить особенности нарушений клеточного звена иммунитета при туберкулезе легких и взаимосвязь факторов естественного и приобретенного иммунитета при туберкулезе, участие цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-8 в этих процессах. При изучении фиброзно-кавернозных процессов выявлена зависимость направленности изменений в синтезе ИЛ-6 от выраженности фибропластических процессов в легочной ткани (Б.М. Ариэль, Б.Е. Кноринг, И.Я. Сахарова, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных), установлена роль иммунных факторов в увеличении удельного веса фиброзно-кавернозного туберкулеза легких первичного генеза (Б.М. Ариэль, Б.Е. Кноринг). Впервые описаны особенности иммунопатогенеза внелегочного туберкулеза на локальном уровне (Р.И. Шендерова, Л.А. Скворцова, В.Н. Гусева, В.В. Олейник, Р.К. Ягафарова).

Получены новые факты, подтверждающие, что патогенез современного туберкулеза обусловлен как экзогенной инфекцией, так и ее эндогенной реактивацией (Б.И. Вишневский, Т.Ф. Оттен). Впервые изучена и установлена зависимость клинического течения туберкулеза от генотипа возбудителя и состояния реактивности больного (Л.А. Скворцова, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, М.Н. Кондакова, Л.И. Арчакова, В.Ю. Журавлев, Б.Е. Кноринг). Охарактеризованы клинико-рентген-лабораторные особенности туберкулезной инфекции, вызванной лекарственно устойчивыми микобактериями, в том числе из эпидемически опасного семейства Beijing.

Профессором И.Ф. Довгалюк в клинике детской фтизиатрии начато новое направление по изучению влияния иммуногенетических факторов на развитие туберкулезной инфекции у детей, в особенности в очаге туберкулезной инфекции (И.Ф. Довгалюк, А.А. Старшина). Разработаны и внедрены новые подходы в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей с применением иммунологических и лучевых методов диагностики (компьютерной томографии) (Ю.Э. Овчинникова, А.А. Старшина, С.Н. Ефремова, П.В. Гаврилов). Расширены представления о некоторых патогенетических аспектах очаговой реакции на туберкулин, касающиеся различных звеньев

клеточного и гуморального иммунного ответа, при туберкулезе различных локализаций.

Фундаментальные исследования легли в основу новых технологий диагностики туберкулеза, разработанных и апробированных в клиниках Института. Доказана значимость включения в диагностические алгоритмы на разных этапах обследования больных туберкулезом (взрослых и детей) комплекса иммунобиохимических и цитологических показателей (в том числе в условиях специфической провокации), отражающих состояние реактивности организма (Л.А. Скворцова, М.В. Павлова, И.Ф. Довгалюк, Ю.Э. Овчинникова, М.Н. Кондакова, А.А. Старшинова, Б.Е. Кноринг, О.Т. Титаренко, С. В. Гудова, С.С. Попова, Е.А. Малашенков). На основе комплекса иммуноцитобиохимических исследований созданы и внедрены в практическую фтизиатрию оригинальные технологии диагностики туберкулеза различной локализации: трудноверифицируемой легочной патологии, женских половых органов, лимфаденита.

Усовершенствована диагностика за счет введения современных методов:

- многоуровневой иммунодиагностики, гистохимических и иммунохимических методов оценки местного иммунитета легких;
- рентгенофункциональных методов с использованием контрастного порошка тантала – для оценки эффективности основных механизмов местной защиты дыхательных путей с целью ранней диагностики заболеваний легких;
- перфузионной сцинтиграфии – для изучения легочного кровотока с целью прогнозирования гемодинамических нарушений при туберкулезе легких;
- метода цифровой рентгенографии - в дифференциальной диагностике легочной патологии;
- комплекса лучевых методов (магнитно-резонансная томография, компьютерная ангиография, контрастная миелография) - для диагностики туберкулезного поражения костно-суставного аппарата и внутрирудных лимфатических узлов (А.Ю. Мушкин, М.С. Сердобинцев, И.Ф. Довгалюк, П.В. Гаврилов, А.А. Старшинова);
- метода динамического ультразвукового обследования для объективизации очаговой реакции на специфические антигены при диагностике активного туберкулеза женских гениталий;
- импедансометрический метод оценки микроциркуляции у больных туберкулезным спондилитом;
- метод флюоресцентной ангиографии глазного дна

при дифференциальной диагностике активного туберкулезного хориоретинита (Б.М. Ариэль, О.М. Осташко, Р.И. Шендерова, А.А. Криштафович, И.Б. Савин, В.В. Олейник, Г.М. Митусова, Н.А. Советова, С.С. Попова, Д.Н. Афонин, О.Ю. Белова, В.М. Хокканен, А.Н. Олейник).

Точность диагностики с использованием новых и усовершенствованных методов повышена до 85-95%, получена возможность проведения динамического контроля для своевременной коррекции выявленных нарушений, созданы основы для разработки системы прогнозирования течения и исхода заболеваний, сокращения сроков обследования больных с трудноверифицируемыми диагнозами.

Результаты фундаментальных исследований легли и в основу разработки новых технологий по повышению лечения туберкулеза различной локализации. В Институте созданы оригинальные клинические технологии коррекции нарушений гомеостаза у больных туберкулезом за счет введения в лечебные комплексы отечественных рекомбинантных интерлейкинов и синтетических дипептидов – ронколейкина, беталейкина и бестима; растительного препарата ислаает и производного тиопозтинов – глутоксима; иммуномодуляторов Т-активин, тималин, рибоксин (А.В. Елькин, Л.А. Скворцова, М.В. Павлова, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных, Т.С. Басек, Л.И. Арчакова, С.Н. Васильева, М.Л. Витовская, Н.В. Сапожникова). Разработанные в Институте технологии повышают результаты лечения впервые выявленных больных с абациллированием в короткие сроки у 85-95% больных, обеспечивают сокращение стационарного этапа на 1,5-2 месяца, снятие интоксикации и непереносимости препаратов.

На основании результатов исследований прогностической значимости аллелей генов HLA системы разработан дифференцированный подход к терапии легочного туберкулёза, основанный на результатах генотипирования микроорганизмов и анализе аллелей ДНК локуса HLA II-го класса, в частности DRB1 и DQB1, у пациента.

В Институте проводятся исследования с целью совершенствования хирургических подходов к лечению туберкулеза при различных локализациях. При поражениях лёгких обоснована тактика хирургических мероприятий в условиях действия инфекционного фактора риска (А.В. Елькин, Ю.М. Репин).

При поражениях позвоночника и суставов предложены новые пластические материалы и малотравматичные доступы, артроскопическая техника (А.Е. Гарбуз, В.Н. Гусева, Е.А. Липская, А.Н. Макаровский, М.С. Сердобинцев, А.Г. Титов и др.). Впервые обоснована система хирургического лечения у больных с поражением позвоночника при генерализованном и полиорганном

туберкулезе (В. В. Олейник, А. А. Дорофеев). Разработана единая методологическая система синдромной оценки туберкулезного спондилита у детей, позволившая обосновать методы направленной хирургической коррекции кифозов (К. Н. Коваленко, А. Ю. Мушкин). Заложены основы оригинальных реабилитационно-восстановительных технологий – электростимуляция, механостимуляция, натуральная стимуляция (А.Н. Макаровский, А.Ю. Мушкин, К.Н. Коваленко, Е.Ю. Шапкова). Разработанные комплексы хирургических мероприятий приводят к повышению конечной эффективности лечения наиболее тяжелых контингентов больных туберкулезом туберкулезным спондилитом: сокращение сроков лечения в среднем на 2 месяца, снижение временной нетрудоспособности по туберкулезу, уменьшение инвалидности, улучшение качества жизни. Использование моно- и поликомпонентной аллопластики в восстановительной хирургии, применение реконструктивной хирургии позвоночника при распространенных формах туберкулезного спондилита и их последствиях подняло на новый уровень хирургию костно-суставного туберкулеза.

В 90-е годы за цикл работ по хирургии воспалительных заболеваний позвоночника у детей и взрослых пять сотрудников института – профессора А.Е. Гарбуз, Э.Н. Беллендир, С.А. Тиходеев, д.м.н. К.Н. Коваленко и выдающийся хирург, к.м.н. А.Ф. Ракитянская, удостоены Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники. Разработанные принципы лечения всех форм туберкулеза, в том числе и внелегочных локализаций, легли в основу Стандартов лечения, утвержденных Приказом Минздрава России от 02.02.98. № 33. Приоритетность научных разработок Института подтверждена 24 патентами на изобретения.

В 2012 в России был зарегистрирован новый противотуберкулезный препарат перхлозон. Ученые Института принимали участие в его разработке, проводили его доклинические исследования. Ученые

Института участвовали и в клинических испытаниях другого нового препарата, изменившего подход к раннему выявлению и диагностике туберкулезной инфекции-аллергену туберкулезному рекомбинантному (ДИАСКИНТЕСТ®). Клинические исследования ДИАСКИНТЕСТА, проводившиеся в Институте, позволили рекомендовать его для диагностики туберкулеза как во взрослом, так и в детской практике.

Ученые Института участвуют в разработке новых противотуберкулезных вакцин. Исследования доказали протективное действие рекомбинантных гриппозных векторов, экспрессирующих иммунно-доминантный Т-клеточный микробактериальный антиген ESAT-6/FLU/ESAT-6, при экспериментальной туберкулёзной инфекции. Эти результаты открывают перспективу использования рекомбинантных гриппозных векторов для разработки новой противотуберкулезной вакцины.

Эпидемиология и организационно-методическая работа традиционно занимает значительное место в деятельности Института. Специалисты Института изучают особенности распространения туберкулезной инфекции в различных регионах страны, пути профилактики и выявления туберкулеза всех локализаций. Изучение и описание современных особенностей распространения туберкулезной инфекции в регионах Северо-Запада и Крайнего Севера России позволило обосновать приоритетные направления в противотуберкулезных мероприятиях в этих регионах (А.Н. Гришко, А.Ф. Томашевский, О.В. Гращенко).

В Институте изучаются современные характеристики очагов туберкулезной инфекции. Была разработана система организации противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза на основе современных критериев характеристики очагов (А.Н. Гришко, О.В. Гращенко, Н.Е. Нечаева и др.). Впервые изучены эпидемиологические и клинические особенности полиорганного туберкулеза.



Рисунок 15 Лауреаты Государственной премии РФ в области науки и техники: К.Н. Коваленко, А.Ф. Ракитянская, А.Е. Гарбуз, Э.Н. Беллендир, С.А. Тиходеев

Институт продолжает исследования особенностей эпидемиологии и организации противотуберкулезных мероприятий в регионах Крайнего Севера. Впервые были изучены особенности и взаимосвязь эпидемиологии и клинического течения туберкулёза среди различных этнических и социально-профессиональных групп населения этого региона. Одновременно с исследованиями на Крайнем Севере проводятся исследования по организации противотуберкулезной помощи в сельских районах, а в дальнейшем – в условиях мегаполиса. Результатом этих исследований в 90-х годах стала разработка дифференцированных подходов к проведению противотуберкулезных мероприятий в зависимости от территориальных особенностей и происхождения очагов, с учетом особенностей субъектов Федерации. В эти же годы разрабатывается система эпидемиологического надзора и оказания противотуберкулезной помощи социально-дезадаптированным категориям населения в условиях эпидемиологического неблагополучия.

Большое внимание уделяется разработке системы мониторинга туберкулеза. В 1997 -1999 гг. в Институте создается информационный программный комплекс «АРМ-фтизиатра». На его основе в 1999-2001 гг. разработана технология ведения локальных, территориальных и региональных баз данных многоуровневой автоматизированной информационно-аналитической системы (МАИС) «Туберкулез».

Институт проводит пилотные исследования эффективности внедрения новых подходов к организации противотуберкулезных мероприятий. Примером таких исследований может быть крупномасштабное исследование в Ленинграде по сокращению числа ревакцинаций БЦЖ среди детей и подростков. В 1987 году Ленинград, первый в России, перешел на 2-х кратную ревакцинацию БЦЖ вместо трехкратной. После анализа результатов этого эксперимента в 1993 году на такой режим ревакцинации перешла вся страна.

Директор Института – профессор П.К. Яблонский, является Главным внештатным специалистом по торакальной хирургии и фтизиатрии Минздрава. Сотрудники института принимают активное участие в совещаниях Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Постоянной комиссии по здравоохранению и экологии Законодательного собрания Санкт-Петербурга, Городской межведомственной комиссии по социальной профилактике туберкулеза и Рабочей группе по реформированию противотуберкулёзной службы Санкт-Петербурга.

В период 2009–2011 годы при координации и активном участии сотрудников Института разработаны концепции современной химиотерапии и этиологической

диагностики туберкулеза, определяющие основные принципы организации этиологической диагностики и химиотерапии в ближайшие годы для противотуберкулезной службы страны.

В последние десятилетия увеличился объем организационно-методической работы Института. Ежегодно проводятся совещания руководителей противотуберкулезных учреждений курируемых территорий, научно-практические конференции. Осуществляется внедрение научных разработок Института в практическое здравоохранение Северо-Западного региона, подготовка нормативных документов и информационных материалов для вышестоящих организаций, разработка Программ борьбы с туберкулезом разного уровня (федеральные, региональные).

Научно-организационный отдел проводит мониторинг и координирует противотуберкулезную работу практических учреждений 11 территорий СЗФО России, включая крупный мегаполис Санкт-Петербург. Сотрудниками института проводятся регулярные инспекторские и кураторские выезды в территории Северо-Западного региона. Институт оказывает организационно-методическую помощь в проведении противотуберкулезных мероприятий и учреждениям ГУФСИН региона.

Итогом организационно-методической, лечебной и консультативной работы института в курируемых территориях СЗФО РФ является более низкий уровень распространения туберкулёзной инфекции в Северо-Западном регионе, где основные эпидемиологические показатели туберкулёза в 1,5 раза ниже, чем в целом по России.

Результаты научных исследований широко внедряются в практическое здравоохранение. За последние 3 года изданы 5 монографий, 5 сборников научных трудов, 17 медицинских технологий и пособий для врачей по новым методам профилактики, диагностики и лечению туберкулеза, опубликованы 524 научные работы, в том числе 187 в российских и зарубежных журналах. Сотрудниками Института защищены 3 докторских и 8 кандидатских диссертаций.

Институт проводит активную работу по обучению врачей по программам послевузовского профессионального образования (аспирантура, интернатура и ординатура) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка). За последние 3 года на базе института и выездных циклах, проводимых сотрудниками института, прошли обучение 170 специалистов из различных регионов России. В этот период разработаны и внедрены новые программы подготовки фтизиатров.

СПБ НИИ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ – СЕГОДНЯ

В настоящее время в Институте работают 1822 сотрудника: терапевты, пульмонологи, хирурги, педиатры, вертебрологи, ортопеды, урологи, гинекологи, бронхологи, рентгенологи, морфологи, биохимики, микробиологи, иммунологи, молекулярные биологи и другие специалисты.

36 сотрудников Института имеют ученую степень доктора медицинских наук (среди них один – член-корреспондент РАМН, 20 профессоров, два заслуженных деятеля науки РФ, один Лауреат Государственной премии РФ), 60 – кандидатов наук, 6 – заслуженных врачей РФ, один – заслуженный работник здравоохранения; 11 – имеют звание «Отличника здравоохранения», у 127 специалистов – высшая и у 51 – первая врачебные категории. Многие сотрудники имеют высокий авторитет, широкую известность и являются лидерами своих направлений: член-корреспондент РАМН, профессор Ю.Н. Левашев, профессора П.К. Яблонский, А.Ю. Мушкин, Б.М. Ариэль, В.А. Цинзерлинг, Ю.М. Репин, М.В. Шульгина, Э.К. Зильбер, Б.Е. Кноринг, Б.И. Вишневский, Г.Е. Соколович, Е.Г. Соколович, Т.И. Виноградова, М.В. Павлова, И.Б. Довгалюк, А.К. Иванов, А.Н. Гришко, Г.С. Баласанянц, М.С. Сердобинцев; доктора медицинских наук: К.Н. Коваленко, Н.А. Советова, А.Р. Козак, В.В. Олейник, А.А. Вишневский, А.А. Криштофович, И.Б. Савин; кандидаты медицинских наук Н.В. Кечаева, О.Т. Титаренко, В.Б. Галкин, Н.А. Прохорович, А.О. Аветисян, Н.И. Александрова, Е.Б. Мясникова и другие.

Идя в ногу со временем, институт проводит широкие преобразования научной и клинической деятельности. Это привело к созданию новых научных отделов и лаборатории, модернизации клинической базы. В последние три года были созданы: лаборатория управления качеством медицинской помощи, единственный в России Консультативный телефонный центр помощи в отказе от курения, отдел научно-технической информации, учебный отдел. Усовершенствована структура отделов лабораторной и инструментальной диагностики.

Высокий потенциал научных кадров, а также существующие и вновь созданные научные отделы позволяют выполнять фундаментальные и прикладные научные исследования в соответствии с современным уровнем развития науки. Основными направлениями научно-практической деятельности института являются исследования в области разработки системы прогноза течения туберкулезного процесса и исходов лечения заболевания на основе биологического паспорта больного и молекулярно-биологической характеристики возбудителя.

Необходимые условия для выполнения широкого круга научных разработок и оздоровления больных с тяжелыми формами поражения создает клиническая база института.

В состав института входят 5 клиник:

- терапии туберкулеза и торакальной хирургии,
- хирургии заболеваний опорно-двигательного аппарата, урологии, гинекологии, офтальмологии,
- хирургии костно-суставного туберкулеза у детей,
- детской фтизиатрии,
- санаторий «Плёс».

Часть клинических подразделений института уникальна не только для Санкт-Петербурга, но и для России. Это детская клиника для хирургического лечения туберкулеза позвоночника и суставов, отделение для лечения позвоночника с тяжелыми неврологическими нарушениями, полиорганными поражениями. Клиника располагает несколькими операционными блоками, отделением анестезиологии и интенсивной терапии.

Сегодня Институт переживает период интенсивного строительства и реконструкции. Результатом строительства новых, ремонта и реконструкции старых помещений становится превращение отделений и лабораторий Института в современные центры оказания медицинской помощи, демонстрационные центры новых технологий. В соответствии с международными требованиями к инструментальной и технической оснащенности полностью реконструированы: хирургическое отделение, операционный блок, отделение реанимации и эндоскопической диагностики на головной базе (Лиговский пр., 2-4) и отделение реанимации на Политехнической улице. Внедряются роботизированные технологии в торакальной хирургии, роботизированные операции. Реконструирована лаборатория патоморфологии. Переоборудованы и другие отделы, проведен полный ремонт и реставрация многих помещений института, при которых бережно сохраняются находящиеся под охраной исторические здания.

Наиболее значимым достижением в модернизации научно-клинической базы Института в последние годы стал переезд в декабре 2012 года Клиники детской хирургии костно-суставного туберкулёза в новое здание. Единственная в стране Детская клиника для хирургического лечения туберкулёза позвоночника и суставов ранее находилась в старом здании, еще дореволюционной постройки, что ограничивало ее развитие. Теперь она занимает современный 5-ти этажный корпус: нижние 2 этажа отданы под поликлинику и диагностический центр, на 3-м и 4-м этажах размещаются уютные 2-х и 3-х местные палаты



Рисунок 16 Открытие Клиники детской хирургии, 2012

для 40 маленьких пациентов. Пятый этаж занимает операционный блок, отделение анестезиологии и реанимации. Наличие двух суперсовременных операционных с системой хирургической навигации, с компьютеризированным управлением инженерными системами, позволит специалистам в ближайшем будущем повысить число оперативных вмешательств до 500-600 ежегодно. Первоклассное оснащение клиники медицинским оборудованием самым современным оборудованием обеспечит повышение результативности работы клиники. Немаловажное значение для самочувствия маленьких пациентов и создания комфортных условий работы для ее персонала имеет дизайнерское оформление ее помещений и тщательно подобранная мебель.



Рисунок 17 Операционная в Клинике детской хирургии

В 2012 году закончилась реорганизация Института с присоединением 3 федеральных санаториев для взрослых («Плес», «Выборг-7», «Жемчужина») и 2 для детей («Пушкинский» и «Кирицы») и созданием на их базе филиалов Института. Это расширило

основные виды деятельности института, кадровый потенциал, а также структуру научных и клинических подразделений. Появилась возможность разработки и внедрения новых методов реабилитации и санаторно-курортной помощи при специфических и неспецифических заболеваниях разных органов и систем у взрослых и детей.

В связи с реорганизацией Института и присоединением к нему в 2012 году санаторных филиалов клиническая база Института расширилась до 1852 коек. Из них 285 – хирургического профиля, в том числе 60 – торакальные койки. 602 – детские койки, из них 40 – хирургические, остальные терапевтические. Значительная часть терапевтических коек предназначена для проведения реабилитации и оказания санаторно-курортной помощи при специфических и неспецифических заболеваниях различных органов и систем у взрослых (930 коек) и детей (522 койки). Работает дневной стационар на 50 коек, в том числе 30 из них – хирургических.

Сегодня Институт стал крупнейшим фтизиатрическим центром, оказывающим консультативную и высокотехнологичную помощь. Ежегодно ученые и врачи Института оказывают госпитальную помощь свыше 3000 больным. За последние 3 года среди пролеченных больных более 70% составляют жители Северо-Запада России, из них жители Санкт-Петербурга – 63,2%. На базе Института функционирует единственная в стране Детская клиника для хирургического лечения костно-суставного туберкулеза детей. В Институте функционирует амбулаторно-консультативное отделение, на базе которого регулярно работает Городская комиссия по диагностике легочных заболеваний. Консультативными приемами в поликлинике института обеспечивается более 6000 больных в год.

В последние годы возрос объем научно-общественной деятельности Института. Дважды в год Институт организует и проводит научно-практические мероприятия разного уровня, в том числе международные. Под руководством Института регулярно работает Научно-медицинское общество фтизиатров Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Активно проходят мероприятия, посвященные Международному дню борьбы с туберкулезом. Проводятся научные исследования с лечебно-профилактическими учреждениями города, широко внедряются передовые технологии диагностики и лечения туберкулеза в практическое здравоохранение, многие из которых отрабатываются на базе городских ЛПУ. В Институте определены научные приоритеты, к важнейшим из которых можно отнести разработку новых вакцин и противотуберкулезных препаратов. Научные исследования института в этом направлении идут в

сотрудничестве с учеными и исследователями научно-исследовательских институтов Минздрава России, Российской академии медицинских наук и Санкт-Петербургского государственного университета. Институт является научной, клинической и учебной базой медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета и кафедры туберкулеза Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. В Институте функционирует Диссертационный совет по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальностям 14.01.16 «Фтизиатрия» и 14.01.17 «Хирургия». За последние три года в Диссертационном совете института защищена 21 диссертация.

Институт сотрудничает с международными неправительственными организациями в области повышения эффективности противотуберкулезных программ с конца 90-х годов (ФИЛХА – финская организация «Здоровое дыхание», Объединенная рабочая группа по вопросам здравоохранения и связанным с ним социальным вопросам Баренцева Евро-Арктического Совета). В 2009 – 2011 гг. Институт участвовал в разработке и реализации проекта Министерства юстиции и Министерства социального обеспечения и здравоохранения Финляндии «Борьба с туберкулезом в Санкт-Петербурге и Ленинградской области на 2009-2011 гг.» (координатор – ФИЛХА). В 2011-2012 гг. участвовал в разработке Программы по борьбе с туберкулезом в Баренцевом регионе, возглавив руководящий комитет Программы. Сотрудники Института участвуют в качестве экспертов в рабочих группах ВОЗ, входят в научный комитет Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких, регулярно представляют доклады на международных научных и научно-практических конференциях.

Институт выступил инициатором создания Национальной Ассоциации фтизиатров России. В настоящее время в эту организацию вступило 67 противотуберкулезных учреждений из разных регионов страны. В октябре 2012 года с большим успехом прошел I-й конгресс Ассоциации, II-й конгресс запланирован на ноябрь 2013 года.

За годы существования Институт внес огромный вклад в развитие отечественной фтизиатрии, сумел создать мощную научную клиническую базу, позволяющую взяться за решение любой научной проблемы фтизиатрии и смежных медико-биологических дисциплин. Деятельность Института по достоинству оценена Правительством страны и Санкт-Петербурга, о чем говорят многочисленные награды. За достижения в области науки и оказания помощи практическому здравоохранению Институт

награжден:

- в 1982 г. – Бронзовой медалью ВДНХ (за успехи в борьбе с туберкулезом в районах Крайнего Севера);
- в 1998 г. – Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации (за многолетнюю хорошую работу и в связи с 75-летием института);
- в 2005 г. – «Золотой Грамотой Мецената» с занесением в «Золотую Книгу Нации» (решение Международного Благотворительного Фонда «Меценаты столетия») (за активное участие в реализации социальных, экономических программ города и региона, а также выдающийся вклад в дело возрождения высоких идеалов духовности и милосердия);
- в 2008 г. – Дипломом губернатора Санкт-Петербурга (за вклад в дело борьбы с туберкулезом в Санкт-Петербурге и в связи с 85-летием института),
- в 2011 г. – Дипломом 1 степени и Золотой медалью в номинации «Лучший инновационный проект в области технологий живых систем (биотехнологии и медицина)» (за разработку комбинированных костно-углеродных имплантов при радикально-восстановительных операциях у больных спондилитами),
- в 2012 г. – Дипломом 1 степени и Золотой медалью в номинации «Лучший инновационный проект» за разработку комплекса нейрофизиологических методов лечения неврологических осложнений туберкулезного спондилита.

Отдельные сотрудники института удостоены:

- Государственной премии в области науки и медицины за цикл работ по реконструктивно-восстановительной хирургии позвоночника у взрослых и детей (1993 год).
- Диплома Сибирского отделения РАН за работу в области противотуберкулезных препаратов (1993 год),
- Диплома Европейской Вертебрологической ассоциации за работу в области хирургии туберкулеза позвоночника у детей (1997).

Свое 90-летие Институт встречает обновленным, полным творческих сил и желания установить действенный контроль над распространением туберкулеза в стране. Пройдя период образования в 20x годах и страшный период блокады в 40x, период социально-экономических преобразований 90x годов 20 столетия, в настоящее время ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России является ведущим центром борьбы с ТБ в России, его коллектив решает приоритетные научные проблемы фтизиатрии, направленные на



Рисунок 18 ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России
(Здание на Лиговском проспекте)

снижение распространения туберкулёзной инфекции. Это специализированное многопрофильное учреждение, с высококвалифицированными научными и практическими кадрами, способными решать широкий круг вопросов по диагностике и лечению туберкулёза и неспецифических заболеваний различных органов и систем у взрослых и детей с оценкой эпидемической ситуации и разработкой новых форм организации противотуберкулёзной помощи населению.

Автор статьи искренне признательна за помощь в подготовке статьи директору института профессору П.К. Яблонскому, профессору А.Ю. Мушкину, профессору М.В. Шульгиной, а также М.Г. Бирону, Т.И. Виноградовой, Г.Г. Гусевой, Э.К. Зильбер, Н.В. Кечаевой, И.И. Михельсон, А.А. Старшиновой.

The poster features a scenic view of a canal in St. Petersburg with historic buildings in the background. In the foreground, there is a green logo consisting of two hands forming a heart shape. Below the logo, the text reads: "Санкт-Петербург" (St. Petersburg), "II КОНГРЕСС" (II Congress), "НАЦИОНАЛЬНОЙ" (National), and "АССОЦИАЦИИ ФИЗИАТРОВ" (Association of Physicians). To the right, the date "НОЯБРЬ 2013" (November 2013) is written above a row of dates: 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30. At the bottom right, the text "Регистрация на сайте:" (Registration on the website:) is followed by the URL "amcorg.ru/naph2013".



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. Гамалеи, д.19, корпус 2, этаж 1
Тел.: 8 (499) 720-43-80; 8 (499) 193-71-11; 8 (499) 190-97-10
Факс: 8 (495) 942-52-81; E-mail: info@atcl.ru; www.atcl.ru

Возможность прогнозирования результатов интенсивной фазы лечения больных инфильтративным туберкулезом легких

О.Т. Титаренко, М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмединяева, М.В. Павлова, Н.П. Алексеева, Т.Л. Перова

ФГБУ «СПБНИИФ» Минздрава России, лаборатория патогенетической диагностики

Резюме

На основании комплексного проспективного обследования 66 больных с впервые выявленным нелеченным инфильтративным туберкулезом легких анализируется возможность оптимизации оценки характера течения специфического процесса по показателям воспалительного ответа и массивности бактериовыделения. В качестве группирующих факторов использованы степень массивности бактериовыделения, характеристика динамики клинико-рентгенологических данных и сроки наступления абациллирования после интенсивной фазы лечения. Установлено, что учет массивности бактериовыделения обеспечивает 100% точность прогнозирования при включении в решающее правило, полученное в результате дискриминантного анализа, значений концентраций/активности гаптоглобина, церулоплазмина, альбумина и эластазы в сыворотке крови и 81% точность при включении показателей кислородзависимой бактерицидной функции мононуклеаров и нейтрофилов.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез, БОФ, мононуклеары, нейтрофилы, прогноз

ВВЕДЕНИЕ

Клинические проявления и особенности развития хронических заболеваний инфекционной природы определяются сложными соотношениями между «силой» воздействия возбудителя и ответом реципиента на исходное повреждение с последующими местной и генерализованной клеточными реакциями. Согласно современным представлениям, ключевую роль в элиминации возбудителя и формировании противотуберкулезного иммунитета играет кооперация мононуклеарных фагоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов, обеспечивающих функционирование единого фагоцитарного клеточного домена и различных субпопуляций Т-клеток [8]. При этом исход взаимодействия фагоцитов и микобактерий зависит от баланса функциональной активности фагоцитирующих клеток и биологических свойств микобактерий [5].

На всех этапах воспалительной реакции образуются собственные комплексы биологически активных соединений, происходит выделение медиаторов воспаления, высвобождение белков-реактантов острой фазы (БОФ), развитие эндотелиальной дисфункции, изменение систем свертывания крови, микроциркуляции и других [2, 4, 7].

Формирование такого каскада с высвобождением

субстанций с повреждающими и защитными (компенсаторными) свойствами оценивается в итоге по характеру патологических изменений в органе и организме.

Во фтизиопульмонологии биохимические показатели широко используются для оценки остроты, активности и тяжести процесса в легких как в диагностических целях, так и на различных этапах противотуберкулезной терапии [1, 3]. Однако попытки прогнозирования исходов процесса с учетом значений биохимических показателей, регистрируемых на начальных этапах обследования (при впервые выявленном специфическом поражении), до сих пор не предпринимались.

Сложность оценки изменений биохимических показателей, используемых в качестве маркеров остроты, активности воспаления, определяется свойственной им полифункциональностью, обусловленной их различными защитными функциями, мобилизация которых зависит от выраженности ответа на интенсивность агрессии, определяемой биологическими свойствами МБТ и адекватностью реакции организма [6].

Цель настоящего исследования – изучение соотношений массивности выделения МБТ с клинико-биохимическими характеристиками, позволяющими прогнозировать результаты интенсивной фазы лечения у впервые выявленных больных инфильтративно-деструктивным туберкулезом легких (ИТЛ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 66 больных с впервые выявленным нелеченным деструктивным ИТЛ в возрасте 18-56 лет (средний возраст 29,6 лет). У 49 (74%) из них, по данным посева, установлено бактериовыделение, в том числе у 24 (49%) обильное, у 6 (12%) умеренное и у 19 (39%) скудное. Распространенность процесса оценивалась по числу пораженных сегментов: у 40% больных он ограничивался 1-2 сегментами, у 54% -3-5 сегментами и в 6% случаев распространенность превышала 5 сегментов.

Эффективность терапии оценивали через 3 месяца с учетом динамики клинико-рентгенологических и бактериологических данных. При этом эффект терапии расценивался как значительное улучшение (I группа, n=42) при абациллировании и ликвидации полостей распада и клинических признаков интоксикации, и улучшение (II группа, n=24) - при сохранении полостей распада на фоне абациллирования и уменьшения интоксикации.

Для оценки остроты воспаления исследовали:

уровень в сыворотке крови белков острой фазы – церулоплазмина (ЦП), гаптоглобина (ГП), С-реактивного белка (СРБ), α_1 -протеазного ингибитора (α_1 -ПИ), орозомуконида (АГП), альбумина (Альб.). Активность и тяжесть процесса оценивали по активности аденоциндезаминазы (АДА) и эластазоподобной (ЭП) активности крови.

Функциональную активность фагоцитирующих клеток оценивали по активности изоферментов АДА, ЭП, уровню неоптерина (Нп), концентрации лактоферрина (Лф), тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесту) (спонтанному и индуцированному зимозаном) и отношению стимулированного НСТ-теста к спонтанному (Инд.ст.), степени прироста (Ст.пр.) – разнице стимулированного и спонтанного НСТ-теста.

Активность ЦП определялась методом Равина. Концентрацию СРБ, АГП, ГП – с использованием наборов фирмы «Termo Fisher Scientific», активность α_1 -ПИ – с использованием синтетического субстрата трипсина N- α -бензоил-L аргининпаранитроанилида, активность АДА и ее изоферментов в сыворотке и клетках крови – методом G.Giusti. Для определения Нп использовали иммуноферментный набор «MP Biomedicals Germany GmbH» (чувствительность метода выше 1,2 нмоль/л). ЭП активность определяли методом L. Visser, E.R.Blout, альбумин(Альб.) и общий белок(ОБ)-наборами «Roche» на анализаторе закрытого типа «Cobas 111», концентрацию Лф – методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов лактоферрин-стрип D4156 (ЗАО «Вектор-Бест»).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. За патологические величины показателей принимались их значения, выходящие за пределы $X \pm \sigma$, а для α_2 -МГ – $X - \sigma$. Оценка достоверности различий величин показателей проводилась с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Проверка значимости результатов корреляционного анализа проводили по критерию Фишера. Информативность изучаемых показателей в качестве вероятных критериев прогноза течения процесса оценивали путем расчета дискриминантной функции (Y).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам бактериологического исследования в общей совокупности больных бактериовыделение установлено у 49 пациентов (74%), из них у больных I группы – в 64% случаев, а во II группе – в 92% (табл. 1). Доля лиц со скучным, умеренным и обильным бактериовыделением составила в сопоставляемых группах – в I группе 41%, 18% и 41%, а во II группе – 36%, 5% и 59% соответственно.

Таблица 1. Массивность бактериовыделения в обсуждаемых группах (число больных)

Массивность бактериовыделения	I группа	II группа	Всего
БК-0	15	2	17
I степень (БК-1) – скучное	11	8	19
II степень (БК-2) – умеренное	5	1	6
III степень (БК-3) – обильное	11	13	24
Итого	42	24	66

Массивность бактериовыделения МБТ тесно коррелирует с распространностью процесса в легких: коэффициенты корреляции для больных II группы 0,49 ($p=0,0017$) против 0,32 ($p=0,039$) в I группе.

Среди больных I группы меньшей оказалась доля лиц с поражением трех и менее сегментов (25% против 50% во II группе). Доля пациентов с поражением большего числа сегментов (> 3) составила 50% и 75% соответственно.

Наряду с этим, в I группе выявлена связь массивности бактериовыделения с уровнем БАПНА ($r=0,34$; $p=0,026$) и СОЭ ($r=0,3$; $p=0,05$) и распространности процесса с уровнем ЦП ($r=0,41$; $p=0,007$). Во II группе зарегистрирована связь: массивности бактериовыделения с ЦП ($r=0,56$; $p=0,004$).

Таким образом, одноименные связи свойственны только коррелируемым между собой признакам – массивности бактериовыделения и распространности процесса. В целом, полученные данные позволяют говорить об информативной самостоятельности массивности бактериовыделения и распространности процесса, независимости их от большинства изучаемых БОФ.

Подтверждают высказанные и результаты сопоставления средних значений исходных лабораторных показателей в группах больных, сформированных с учетом прогноза и степени выраженности бактериовыделения. Из общей совокупности обследованных были выделены две группы: «А», объединяющая больных с умеренным (БК-2) и обильным (БК-3) бактериовыделением ($n=30$), и «Б» – с отсутствием (БК-0) и скучным (БК-1) бактериовыделением ($n=36$). Как следует из суммированных в таблице 2 данных, группам А(II) и Б(II) исходно свойственны существенно более высокие значения ГП, АГП и АДА.

Таблица 2 Значение биохимических показателей с учетом массивности бактериовыделения и результатов трехмесячной терапии

Показатели	Группа А		Группа Б	
	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
ГП, г/л	1,02±0,13	1,85±1,17*	1,04±0,08	1,87±0,33*
ЦП, г/л	0,38±0,016	0,55±0,04*	0,37±0,02	0,40±0,01
АГП, г/л	0,96±0,09	1,41±0,13*	0,93±0,07	1,72±0,42*
СРБ, мг/л	28,4±11,7	38,6±10,4	11,3±1,99	42,2±19,1
α_1 -ПИ, мкм/мл	1,93±0,14	2,37±0,18	2,04±0,12	2,1±0,18
Альб., г/л	44,04±1,38	46,2±2,0	44,08±0,7	47,3±1,5*
ОБ, г/л	74,2±2,56	80,74±2,0*	75,45±1,46	75,5±1,75
ЭП, мЕ	152,6±10,0	208,4±35,0	196,8±11,2	158,6±16,8*
АДА, ед/л	16,3±1,2	21,6±2,5*	16,4±0,65	22,8±3,94*

Наряду с этим, у больных группы А установлены значимые различия по исходным уровням Альб. и ЭП, при том, что средние значения активности последней у больных группы А в динамике наблюдения увеличиваются, а в группе Б уменьшаются, отражая у первых большую исходную интенсивность протеолитических процессов. Для больных группы Б свойственны различия I и II групп только по уровням ЦП и ОБ. Указанные различия нашли подтверждение и в результатах дискриминантного анализа общей совокупности изучавшихся бактериологических, клинико-рентгенологических и биохимических характеристик больных. Оптимальным оказалось разделение больных на две выше обсуждавшиеся группы, учитывавшие выраженность бактериовыделения. Отражением сказанного явились полученные в итоге решающие правила.

При массивном бактериовыделении (группа А) полученная дискриминантная функция [1] включила показатели: ЦП, ЭП, ГП.

Для больных группы Б (отсутствие/низкое бактериовыделение) дискриминантная функция [2] включала признаки: Альб., ГП, ЭП.

$$Y = -72,21 \times \text{ЦП} - 6,40 \times \text{ГП} - 0,05 \times \text{ЭП} + 50,91 \quad [1]$$

$$Y = -0,69 \times \text{Альб.} - 6,29 \times \text{ГП} + 0,05 \times \text{ЭП} + 32,74 \quad [2]$$

В обеих рассматриваемых ситуациях выведенные решающие правила обеспечивают 100% правильную прогностическую классификацию больных, дифференцируемых по исходному (долечения) наличию/отсутствию и выраженности бактериовыделения. При массивном бактериовыделении с использованием решающего правила [1] и при значениях дискриминантной функции $Y > 0$ пациент принадлежит к I группе, а при $Y < 0$ – ко II группе (рисунок 1).

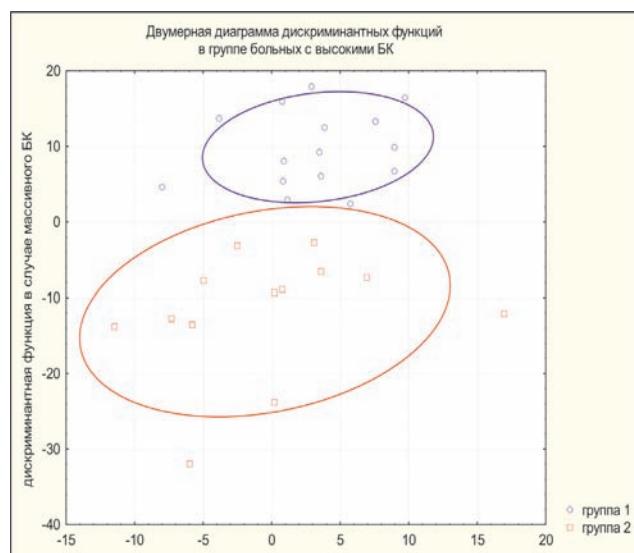


Рисунок 1.

При отсутствии или низком бактериовыделении (группа Б) и с учетом использования решающего правила [2] больных следует отнести к I группе при значениях $Y < (-1)$, а при $Y > -1$ – к II группе с худшим прогнозом (рисунок 2).

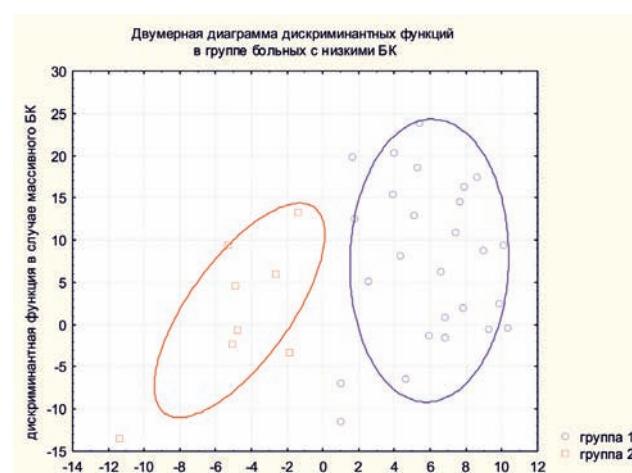


Рисунок 2.

Таким образом, учет выраженности бактериовыделения в совокупности с результатами определения в сыворотке крови четырех биохимических показателей (ГП, ЦП, Альб. и ЭП) обеспечивает возможность эффективного со 100% точностью прогнозирования особенностей развития нелеченого инфильтративно-деструктивного туберкулеза легких через три месяца от начала противотуберкулезной терапии.

Описанные выше данные об изменении уровней маркеров воспаления при впервые выявленном нелеченом ИТЛ отражают их неоднозначность. Это обусловлено особенностями развития специфического воспалительного процесса при обсуждаемой форме туберкулеза легких, определяемой, в частности, массивностью бактериовыделения. Выявленные различия в прогностической информативности биохимических маркеров остроты и тяжести процесса (с учетом их полифункциональности) обеспечивают возможность определения направленности развития процесса в легких и тем самым позволяют выделять лиц исходно нуждающихся в более интенсивной противотуберкулезной терапии.

Так как ведущая роль в формировании и развитии воспаления традиционно отводится фагоцитирующими клеткам крови, была определена прогностическая значимость показателей функционального метаболизма мононуклеаров и нейтрофилов.

Как следует из суммированных в таблице 3 данных, для больных обеих групп характерны односторонние изменения следующих 7 показателей: АДА, АДА-2, Неоп., АДА и АДА-1мн, ЛФ, АДА н.

Наряду с этим, у обследованных больных установлен ряд значимых различий ($p < 0,05$):

Таблица 3. Значение изучавшихся показателей с учетом массивности бактериовыделения и результатов трехмесячной терапии

Показатели	Группа А		Группа Б	
	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
Мононуклеары				
Нп, нмоль/л	7,1±0,4 (4,74-11,9)	8,2±1,0 (1-15,1)	7,94±0,93 (2,96-23,7)	6,88±0,66 (3,6-11,1)
АДА-1, Ед/л	2,54±0,19 (1,2-3,9)	3,19±0,34 (1,4-5,6)	2,75±0,25 (0,8-6,2)	3,42±0,52 (1,4-6,2)
АДА-2, ед/л	13,6±1,13 (8,4-24,8)	18,4±2,3 (9,5-43,5)	13,61±0,6 (8,9-20,9)	19,4±3,88 (10,0-51,3)
АДА мн, Ед/ 10^6	1,23±0,15 (0,4-2,1)	1,4±0,3 (0,35-3,8)	1,64±0,35 (0,25-10,7)	2,21±0,24 (0,7-6,9)
АДА-1 мн, Ед/ 10^6	0,72±0,06 (0,35-1,0)	0,9±0,15 (0,21-1,85)	1,36±0,37 (0,12-10,7)	0,99±0,15 (0,33-1,7)
АДА-2 мн, Ед/ 10^6	0,51±0,19 (0-2,1)	0,47±0,2 (0-2,5)	0,29±0,06 (0-0,9)	0,66±0,57 (0-5,2)
НСТс.мн. ед.опт.пл./ 10^6	156,2±22,5 (67-283,8)	160,2±20,3 (77,7-320)	157,1±13,6 (85-360,8)	176,6±21,7 (82,5-262,5)
НСТи.мн. ед.опт.пл./ 10^6	333±27,8 (195-463)	380±37,7 (153-602)	325,7±23,5 (149-687)	370,5±46,6 (236,4-656)
Инд ст.мн.	2,47±0,32 (1,32-4,6)	2,57±0,29 (1,3-5,0)	2,14±0,13 (1,13-4,1)	2,21±0,24 (1,48-3,68)
Ст.пр.НСТ мн.	176,8±20,8 (64-376)	220±29,4 (36-324)	168,6±16 (38-400)	194±34,3 (95-417)
Нейтрофилы				
Лф, нг/мл	1174,8±235 (160-4000)	2137±656 (300-9000)	1220,5±127 (278-3100)	1669±462 (600-4600)
АДА н, ед/ 10^6	0,65±0,11 (0,15-1,38)	0,53±0,11 (0,13-1,58)	0,96±0,17 (0,3-4,1)	0,97±0,17 (0,15-1,6)
АДА-1 н, е/ 10^6	0,57±0,12 (0,38-1,0)	0,42±0,07 (0,43-1,0)	0,76±0,16 (0,07-4,04)	0,91±0,16 (0,15-1,6)
АДА-2 н, е/ 10^6	0,08±0,05 (0-0,6)	0,11±0,05 (0,13-1,0)	0,2±0,07 (0-1,49)	0,06±0,06 (0-0,5)
НСТс.н. ед.опт.пл./ 10^6	122,7±17,9 (53-310)	168±17,2* (80,3-307)	133,3±9,7 (70,5-268,8)	135±16,3 (85,3-222)
НСТи.н. ед.опт.пл./ 10^6	271,3±23,4 (163-481,7)	292±40,3 (112,3-582)	219,5±18,5 (22,8-390)	296,3±46 (118-501)
Инд.ст.н	2,38±0,23* (1,42-3,9)	1,7±0,1 (1,27-2,4)	1,75±0,09 (1-2,8)	2,14±0,21 (1,38-3)

*-значимые различия внутри каждой группы

- в группе А (умеренное и обильное бактериовыделение)
 - увеличение активности АДА, АДА-2 и ЭП на 34%, 35,3% ($p=0,07$) и 35,4% ($p=0,08$) соответственно в подгруппе А(II) по сравнению с подгруппой А(I).
- в группе Б (отсутствие или скучное бактериовыделение)
 - увеличение активности АДА в подгруппе Б(II) на 39,3% по сравнению с подгруппой Б(I);
 - увеличение активности ЭП в подгруппе Б(I) по сравнению с подгруппой сравнения (на 19,4%).

Что касается особенностей кислородзависимого метаболизма мононуклеаров (рисунок 3 и 4), то:

- в группе А показатели спонтанного теста и индекс стимуляции в сопоставляемых подгруппах значимо не различались. При рассмотрении индивидуальных значений чаще встречались значения НСТ-теста выше ($X+\sigma$) в подгруппе А(II) и ниже ($X-\sigma$) - в подгруппе А(I);
- в группе Б спонтанный и стимулированный зимозаном НСТ-тест, индекс стимуляции и степень прироста данного теста в сравниваемых подгруппах значимо не отличались. Анализ индивидуальных показателей данного теста выявил разную частоту встречаемости патологических значений ($> X+\sigma$ и $< X-\sigma$) в обеих подгруппах. В подгруппе Б(II) значения характеристик НСТ-теста мононуклеаров чаще регистрировались выше и реже ниже пороговой величины.

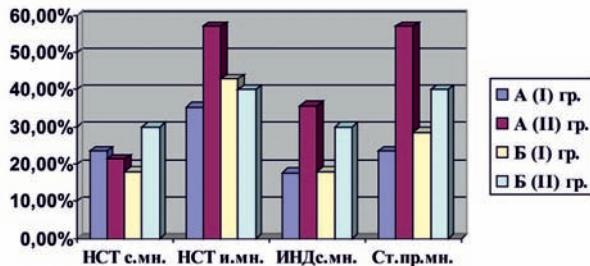


Рисунок 3. Частота встречаемости индивидуальных значений показателей бактерицидной активности мононуклеаров в обследуемых группах выше $X+\sigma$ с учетом степени бактериовыделения

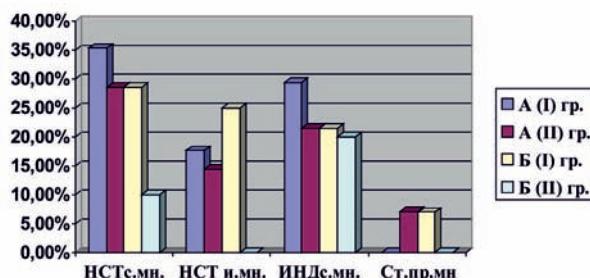


Рисунок 4. Частота встречаемости индивидуальных значений показателей бактерицидной активности мононуклеаров ниже $X-\sigma$ с учетом степени бактериовыделения

Характеристики окислительного метаболизма нейтрофилов представлены на рисунок 5 и 6:

- в группе А спонтанный НСТ был значимо выше в подгруппе А(II), чем в подгруппе А(I) на 36,9%. Хотя по средним значениям НСТ-теста анализируемые подгруппы не различались, в подгруппе А(II) его значения ниже ($X-\sigma$) в 21 раз встречались чаще и, как следствие этого, Инд. ст. н. в подгруппе А(I) был на 40% выше, чем в А(II) ($p<0,05$);

- в группе Б показатели спонтанного, индуцированного НСТ-теста и индекса стимуляции в среднем между подгруппами значимо не отличались. Однако степень прироста спонтанного НСТ-теста был на 72,6% выше в подгруппе Б(II) по сравнению с Б(I). Анализ индивидуальных значений характеристик бактерицидной активности нейтрофилов выявил такую же закономерность, как в мононуклеарах.

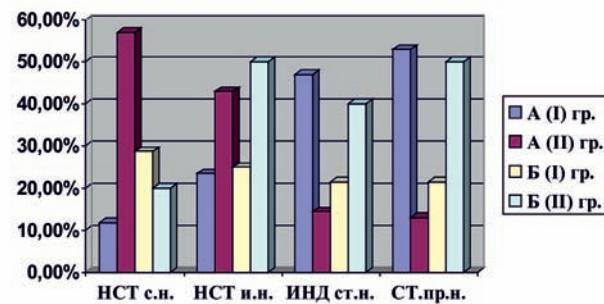


Рисунок 5. Частота встречаемости индивидуальных значений показателей бактерицидной активности нейтрофилов выше $X+\sigma$ с учетом степени бактериовыделения

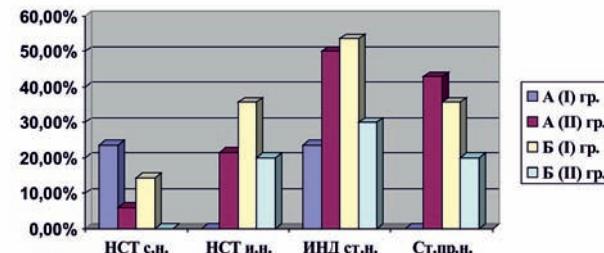


Рисунок 6. Частота встречаемости индивидуальных значений показателей бактерицидной активности нейтрофилов ниже $X-\sigma$ с учетом степени бактериовыделения

Таким образом, для больных в группе со «значительным улучшением»:

- при условии отсутствия или скучного бактериовыделения отмечается увеличение уровня ЭП, что отражает высокую дегрануляционную активность нейтрофилов;
- в условиях умеренного или массивного бактериовыделения имело место увеличение индекса

стимуляции нейтрофилов, что подтверждается наличием прямой связи между данными показателями ($r=0,30$; $p=0,055$).

В группе «улучшение»:

- отсутствие или скучное бактериовыделение сочетается с увеличением активности АДА и степени прироста НСТ-теста нейтрофилов;
- а при умеренном или массивном бактериовыделении – с увеличением активности АДА, АДА-2, ЭП и спонтанного НСТ-теста нейтрофилов.

Отражением сказанного явилось полученное решающее правило, позволяющее прогнозировать эффект терапии через 3 месяца по обсуждаемым характеристикам:

$$У = -3,20118 \times МБТ - 0,02537 \times НСТи.мн. + 0,03427 \\ \times НСТс.мн. - 0,06547 \times НСТс.н. + 0,026130 \times НСТи.н. + \\ 13,51523 \quad [3]$$

При этом с точностью до 81,4% при значениях $У > 0$ пациенты относятся к I группе, то есть со значительным улучшением после интенсивной фазы лечения, а при $У < 0$, - ко II группе больных - с улучшением.

Согласно полученным результатам, функциональное состояние циркулирующих фагоцитов, как мононуклеаров, так и нейтрофилов, характеризуется более выраженной активацией в случаях менее благоприятного течения ИТЛ, оцениваемого по результатам трехмесячной противотуберкулезной терапии. При этом больным с различной динамикой процесса свойственна разная структура соотношений показателей функции изучаемых клеток; нарушается скоординированность в деятельности фагоцитирующих клеток при менее благоприятном прогнозе.

Таким образом, сопоставление прогностической эффективности исходных (до начала лечения) биохимических характеристик воспаления в указанных группах и результаты логистического дискриминантного анализа позволяют выделить наиболее информативные как «сывороточные», так и «фагоцитарные» показатели и получить соответствующие решающие правила. При этом решающие правила для случаев скучного бактериовыделения - [1] и массивного - [2] включают только четыре показателя. Из числа последних три (ГП, ЦП, Альб.) широко используются во фтизиатрической практике и лишь один – активность ЭП, отражающей функциональную активность нейтрофилов, не вошел в число рутинных.

Полученные результаты отражают прогностическую значимость фактора «массивность бактериовыделения». В пользу включения в характеристику больных ИТЛ биологических свойств МБТ в настоящем исследовании подтверждена и тем, что МБТ вошло в решающее правило [3], основу которого составили, наряду с

данным фактором, показатели бактерицидной функции как мононуклеаров, так и нейтрофилов. Точность прогнозирования данной функции 81% в сравнении с эффективностью решающего правила [1 и 2] – 100%, включающего биохимические маркеры воспаления сыворотки крови. Это представляется закономерным с учетом последовательности формирования воспалительной реакции: увеличение продукции реагентов воспаления (БОФ) является ответом на степень и характер изменений на предшествующих этапах процесса, одним из начальных звеньев которого является активация циркулирующих фагоцитов, производящих про- и противовоспалительные цитокины. При этом не исключается и неоднозначность соотношений функциональной активности фагоцитов во времени формирования и развития воспалительной реакции.

Что касается БОФ с их защитной ролью, то они могут рассматриваться как факторы конечной реализации воспаления, что определяет не только их большую прогностическую информативность, но и упрощает интерпретацию результатов.

ВЫВОДЫ

1. Больные с впервые выявленным нелеченным инфильтративным туберкулезом легких (по клинико-рентгенологическим критериям) прогностически неоднородны ввиду особенностей развития специфического воспалительного процесса, определяемых биологическими свойствами МБТ, взаимоотношениями циркулирующих фагоцитирующих клеток и ответом организма больного в виде различий в продукции белков реагентов.

2. При учете массивности бактериовыделения включение в решающее правило значений ГП, ЦП, Альб. и ЭП обеспечивает 100% эффективность прогнозирования.

3. Больных инфильтративным туберкулезом легких характеризует односторонность изменений секреторной и синтезирующей функций циркулирующих мононуклеаров и нейтрофилов при различии их бактерицидной функции. Сочетанное использование указанных характеристик фагоцитирующих клеток с учетом массивности бактериовыделения обеспечивает 81% точность прогнозирования результативности интенсивной фазы лечения впервые выявленных нелеченных больных ИТЛ.

Список литературы

1. Абдуллаев Р.Ю., Ершова Н.Г., Каминская Г.О., Губкина М.Ф. Особенности системного воспалительного ответа у подростков с впервые выявленным туберкулезом// Пр. туб. и болезней легких.-2008.- №1.-С.11-17

2. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Мартынова Е.В. Биохимические аспекты реактивности организма у больных туберкулезом легких//Пр.туб.-2001.- №7.-С.62-65
3. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Мартынова Е.В., Серебряная Б.А. и др. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких// Пр.туб. и болезни легких.- 2009. -№ .-С.40-48
4. Кулинский В.И. Биохимические аспекты воспаления// Сибирский медицинский журнал.-2007.-№1.-С.95-101
5. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. -М. «Медицина», 1991.- 272 с.
6. Титов В.Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах// Клинич. лабор. диагностика.- 2004.-№6.- С. 3-10
7. Титов В.Н. С-реактивный белок – тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы//Клинич. лабор. диагностика.- 2008.-№2.- С. 3-14
8. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. Руководство для врачей.- С.П., 1998.-113 с.

DEPENDENCE OF EFFICACY OF THE INTENSIVE PHASE OF AN-TITUBERCULOSIS THERAPY PATIENTS WITH INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS
O.T.Titarenko, M.E.Dyakova*, D.S.Esmedlyaeva, M.V.Pavlova, N.P.Alekseeva, T.L.Perova
Research Institute of Phtysiopulmonology
St. Petersburg, st. Polytechnicheskay, 32, tel.+7-(812)-297-86-31
fax: +7 (812) - 297-16-26
e-mail: spbniif_all@mail.ru.
*- tel. mob. +7 - 921-375-54-32, e-mail: marinadyakova@yandex.ru

RESUME

Possibility of prospective estimation of the course of the firstly identified, untreated infiltrative tuberculosis was studied on the basis of the characteristics of systemic inflammatory response and massive growth of Mycobacterium tuberculosis (MMT). The latter and results of three months antituberculosis therapy of 66 patients were used as the grouping factor in systematic analysis. It is concluded that on basis of characteristics of O2-dependant bactericide function of mononuclears and neutrophils prognostic efficacy is possible in 81% of cases, while that inclusion of data of MMT in number of the serum characteristics such as haptoglobin, ceruloplasmin, albumin and elastase increase the prognosis efficacy up to 100%.

Key words: infiltrative lung tuberculosis, acute phase proteins, phagocytes, prognosis



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.



УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ
в отказе от курения

8 800 200 0 200

**Фармацевтический завод
“ФАРМАСИНТЕЗ”**



**создавая лекарства,
СОХРАНЯЕМ ЖИЗНЬ**

Клиническая значимость комплексной характеристики возбудителя туберкулеза.

О.А. Маничева¹, В.Ю. Журавлев¹, А.О. Барнаулов², Н.С. Соловьева¹, М.З. Догонадзе¹, А.А. Вязовая³,

Н.Н. Мельникова¹, М.В. Павлова¹, И.В. Мокроусов³, Б.И. Вишневский¹, О.В. Нарвская^{1,3}.

¹ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России,

²ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург,

³ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт-Петербург, Россия.

Резюме.

Изучены биологические свойства (сполиго и IS6110-RFLP-типы, фенотипическая и генетическая характеристика лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, цитотоксичность) 108 штаммов *M.tuberculosis* (МБТ), выделенных от эпидемически не связанных больных туберкулезом органов дыхания (ТОД), находившихся в клинике СПб НИИ фтизиопульмонологии в 2005-2012 гг. Для оценки клинической значимости биологических свойств возбудителя обследовано 97 больных ТОД. Корреляционные связи высокой вирулентности МБТ с лекарственной устойчивостью, набором мутаций и генотипом не выявлены. Установлено, что в структуре клинических изолятов штаммы микобактерий туберкулеза, относящиеся к филогенетическому семейству Beijing, выявляются в более чем половине случаев. Среди МБТ генотипа Beijing наиболее распространено сочетание мутаций katG (Ser315-Thr(1)+groB(Ser531-Leu)). При высокой цитотоксичности и МЛУ МБТ чаще диагностируются выраженные симптомы интоксикации, наиболее значительные изменения периферической крови, обильное бактериовыделение, двухсторонняя и полисегментарная распространенность специфического процесса, наличие сформированных деструктивных полостей в более ранние сроки после выявления. Больные с наиболее тяжелой клинико-рентгено-лабораторной картиной процесса и непрерывным прогрессированием часто выделяют МЛУ МБТ с высокой цитотоксичностью, принадлежащие к генетическому семейству Beijing.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, генотип, фенотип, цитотоксичность, клиника, туберкулез органов дыхания.

Развитие технологических платформ, накопление знаний во фтизиатрии приводит к появлению новых возможностей оценки возбудителя туберкулеза, характеристики специфического процесса и факторов, активно влияющих на течение, рефрактерность к проводимой терапии и, в конечном счете, на исход заболевания. И если в конце 19-го в начале 20-го веков диагностические возможности фтизиатров ограничивались способностью подтверждать этиологическую природу заболевания только при массивном бактериовыделении, с началом эры этиотропной химиотерапии дополнились возможностью

определять спектр лекарственной чувствительности, то в настоящее время доступны, и востребованы методы углубленной характеристики макро- и микроорганизма.

Любой инфекционный процесс, в том числе и туберкулезный, определяется взаимодействием двух сторон – макроорганизма-хозяина и микроорганизма-возбудителя, патогена. Течение процесса зависит как от особенностей макроорганизма – его генотипа и фенотипа, так и свойств возбудителя, в свою очередь определяемых его генотипом и фенотипом.

На сегодняшний день определение лекарственной устойчивости, а также гено-типа микобактерий туберкулеза (МБТ) являются в целом хорошо разработанными тех-нологиями. Однако оценка вирулентности возбудителя туберкулеза – задача весьма сложная.

Активация гибели макрофагов (цитотоксичность) – один из факторов вирулентности МБТ, который можно оценить количественно *in vitro* с использованием клеточных макрофагоподобных линий, например, культуры человеческих клеток THP-1. Данная модель позволяет оценить вирулентность штаммов МБТ, выделенных от больных туберкулезом, сопоставить уровень их цитотоксичности с течением процесса в каждом конкретном случае заболевания. Эти исследования позволяют оценить влияние способности МБТ активировать некроз макрофагов на клиническую картину туберкулеза.

Целью работы является комплексная оценка генетических и фенотипических характеристик микобактерий туберкулеза и исследование значения цитотоксических свойств возбудителя в клинике туберкулеза легких.

Материалы и методы

Изучены биологические свойства 108 штаммов *M.tuberculosis*(МБТ), выделенных эпидемиологически не связанных больных туберкулезом органов дыхания, находившихся в клинике СПб НИИ фтизиопульмонологии в 2005-2012 гг. и получавших этиотропную терапию менее 6 месяцев.

В качестве контрольных штаммов использовали три музейных штамма МБТ: H37Ra, H37Rv, Erdman.

Культивирование штаммов МБТ осуществляли общепринятым методом, делая посев исследуемого материала на питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна 2.

Массивность бактериовыделения оценивали в соответствии с Приказом №109.

Чувствительность культур МБТ к критическим концентрациям противотуберкулезных препаратов (ПТП) первого и второго ряда определяли непрямым методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена (Приказ №109), с выделением групп монорезистентных, полирезистентных и мультирезистентных штаммов МБТ. Широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ) определяли как устойчивость штаммов МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и к одному из инъекционных ПТП – канамицину, амикацину или капреомицину [6, 8]. ДНК выделяли из чистых культур МБТ [10]. Генотипирование штаммов осуществляли с помощью методов сполиготипирования [7] и IS6110-RFLP [10]. Профили сигналов гибридизации оценивали визуально и сравнивали с представленными в постоянно обновляемых локальной базе лаборатории молекулярной микробиологии СПб НИИЭМ имени Пастера и международной базе сполиготипов SpolDB4.0 [4].

Мутации в генах *groB* (ассоциированные с устойчивостью к рифампицину), *katG*, *inhA* и *ahpC-oxuR* (ассоциированные с устойчивостью к изониазиду) определяли у 97 штаммов с помощью тест-системы «ТБ-БИОЧИП» ИМБ РАН методом мульти-плексной ПЦР с включением флуоресцентной метки.

Оценку цитотоксичности исследуемых клинических штаммов МБТ проводили, как описано [2].

Для оценки клинической значимости биологических свойств возбудителя обследовано 97 больных туберкулезом органов дыхания (ТОД). Средний возраст пациентов составил 32,7±2,2 года с минимальным значением 17 и максимальным 68 лет. Из них, 43 пациента мужского пола (44,3%) и 54 - женского(55,7%). В клинической структуре преобладающей формой был инфильтративный туберкулез легких (79 случаев); у 6 человек установлен диссеминированный и у 3 кавернозный туберкулез органов дыхания; 5 пациентов с ограниченными формами ТОД (туберкулома, очаговый туберкулез). Диагностированы единичные случаи казеозной пневмонии (2) и туберкулеза ВГЛУ с бронхолегочным обсеменением (3). Течение процесса осложнялось туберкулезом бронхов у 12 больных (12,4%), кровохарканием в 9 случаях (9,3%), экссудативным плевритом у 4 пациентов (4,1%). В зависимости от степени цитотоксичности клинических изолятов было сформировано 3 группы больных: больные, выделяющие МБТ с высокой цитотоксичностью (высоковирулентные) (42 человека), штаммы со средней (21 человек) и низкой цитотоксичностью (34 человека). В каждой группе оценивали интенсивность респираторных и интоксикационных симптомов, рентгенологические

характеристики, гематологические показатели.

Статистическую обработку данных проводили с помощью критериев t и χ^2 , ис-пользуя статистический пакет Windows Statistica, обеспечивающий анализ однородно-сти дисперсий по критерию Бартлетта, корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона. Статистически значимыми считали различия при доверительном интервале 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение.

Сполиготипирование 111 штаммов МБТ позволило установить их принадлежность к 33 сполиготипам (таблица 1). Популяция МБТ на Северо-западе России по ре-зультатам сполиготипирования неоднородна: около половины циркулирующих штаммов МБТ принадлежат к эпидемиологически значимому генотипу Beijing [3]. Поэтому в настоящее исследование были включены МБТ различных генотипов, среди которых большинство штаммов принадлежали к сполиготипу SIT1 генетического семейства Beijing (52,8%). Доля штаммов других семейств составляла: LAM - 20,4%; T - 11,1%, H - 10,2%. Иные сполиготипы были представлены: X – двумя изолятами, не имевшие аналогов в SpolDB4 – 4 штаммами. Три культуры МБТ имели смешанные профили сполиготипирования, что свидетельствовало о возможной смешанной инфекции пациента и не позволяло определить принадлежность к определенному семейству.

В структуре лекарственной устойчивости доля МЛУ/ШЛУ (суммарно) у штаммов Beijing (71,0%) превышала таковую у штаммов LAM (31,8%) ($\chi^2=8,165$, $p=0,004$). Из 12 штаммов семейства T ни у одного не выявлено мультирезистентности; 5 из 11 штаммов семейства H обладали МЛУ.

IS6110-RFLP-типирование 49 изолятов семейства Beijing выявило 18 вариантов, различавшихся количеством и расположением фрагментов IS6110 в профиле рестрик-ции. Из них, 15 (30,6%) и 11 (22,4%) штаммов с идентичными профилями, содержав-шиими 15 и 17 копий IS6110, соответственно, представляли крупные кластеры – A0 и B0; 6 кластеров включали по 2-3 штамма (всего 13 штаммов); остальные штаммы име-ли индивидуальные профили IS6110.

Штаммы МБТ кластеров A0 и B0 семейства Beijing практически не различались по лекарственной чувствительности. Так, суммарные доли МЛУ/ШЛУ штаммов A0 и B0 составляли 86,7% и 90,1%, соответственно. У штаммов с иными профилями IS6110-RFLP (суммарно) доля МЛУ/ШЛУ была меньше и составляла 51,6% (таблица 2).

Мутации в генах *groB* и/или *katG315*, *inhA*, *ahpC*, ассоциированных с ЛУ МБТ к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) – рифампицину и изониазиду, определяли у 97 (42 МЛУ/

Таблица 1. Генотипическая характеристика штаммов МБТ.

Сполиготип		Число штаммов	Генетическое семейство	Число штаммов	
Россия, R	SpolDB4, SIT			абс.	%
0	1	57	Beijing	57	52,8
11	42	8			
13	20	1			
14	252	1			
30	254	5			
31	496	1			
127	444	1			
170	2345	3			
172	1277	1			
173	1321	1			
1	40	2			
2	53	5			
26	500	1			
123	267	1			
175	2900	1	LAM		
177	2075	1			
180	37	1			
19	262	1			
9	50	1			
171	2866	1			
42	47	1			
178	1480	1			
195	orphan	1			
19	262	1			
67	1134	1	T		
16	35	2			
174	560	1			
52	1564	1			
116	119	1			
152	56	1	H		
176	2041	1			
181	3152	1			
201	2025	1			
			X	11	10,2
				2	1,8
			Unknown	4	3,7

Таблица 2. Характеристика лекарственной чувствительности штаммов МБТ семейства Beijing различных IS6110-RFLP профилей.

IS6110-RFLP профиль	Число штаммов				
	чувствительных, моно- и полирезистентных		МЛУ + ШЛУ		всего
	абс.	в %	абс.	в %	
A0	2	13,3	13	86,7	15
B0	1	9,1	10	90,1	11
Другие	15	48,4	16	51,6	31
Всего	18	31,6	39	68,4	57

Примечания. Разница между: 1) A0 и другими профилями $\chi^2=3,389$, $p=0,065$; 2) B0 и другими профилями $\chi^2=3,340$, $p=0,067$.

ШЛУ, 11 полирезистентных, 8 монорезистентных, 36 чувствительных) штаммов с известными параметрами фенотипической лекарственной чувствительности. У 53 (54,6%) из 97 штаммов МБТ различных генотипов была выявлена хотя бы одна из мутаций в упомянутых генах. У остальных 44 штаммов мутации выявлены не были. Из них, 35 (77,3%) штаммов были фенотипически чувствительными не только к рифампицину и изониазиду, но и к остальным препаратам первого и второго ряда; 6 штаммов были резистентны только к стрептомицину, 2 штамма полирезистентны (устойчивы к стрептомицину и канамицину или этионамиду).

В целом выявлена хорошая корреляция результатов определения лекарственной чувствительности штаммов, полученных культуральным методом и с помощью биочипов. Несовпадение результатов обнаружено в четырех случаях (4,0%): мутации устойчивости к изониазиду не были выявлены у двух штаммов Beijing (моно- и полирезистентный), фенотипически устойчивых к 1 мкг/мл препарата в плотной культуральной среде, что, возможно обусловлено мутациями, не входящими в спектр, определяемый данными биочипами; у двух фенотипически МЛУ штаммов, принадлежащих к семейству Beijing, были обнаружены мутации только в гене katG

или в гене rpoB; еще у двух – предположительно смесь дикого и мутантного штаммов (низкая дискриминация групп в этих генах).

У подавляющего большинства – 35 из 42 (83,3%) МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ различных генотипов (Beijing - 29, LAM - 3, H - 3) выявлена замена rpoB Ser531>Leu, которая сопровождалась дополнительной мутацией Leu533>Pro у 1 штамма Beijing (таб-лица 3). Мутация в гене katG Ser315>Thr выявлена у 39 из 42 (92,8%) МЛУ/ШЛУ штаммов различных генотипов, причем у одного (Beijing) – дополнительная замена Ile335>Val в гене katG. У 11 штаммов мутация в гене katG Ser315>Thr сопровождалась изменением в гене inhA (Beijing - 4, LAM - 6, H - 1) (таблица 3).

У 4 МЛУ/ШЛУ штаммов наблюдали замены в кодонах 516, 526, 511 и 533 гена rpoB. Среди них мутации His526>Leu, Asp516>Val, Leu533>Pro; двойная мутация Leu511>Arg и Asp516>Tyr. У всех штаммов этой группы определена замена katG Ser315>Thr в сочетании с мутациями в гене inhA, у трех (LAM) – inhA_T15 у одного (Beijing) – inhA_G8. Сочетание мутаций katG Ser315>Thr и inhA_T15 достоверно по-вышло на уровень устойчивости к изониазиду у МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ различных генотипов (Beijing – 2, LAM - 6, H – 1). Так, у 8 из 9 штаммов

Таблица 3. Мутации, ассоциированные с резистентностью к рифампицину и изониазиду у МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ различных генотипов.

Мутация	Число штаммов МЛУ/ШЛУ			
	Beijing	LAM	H	Всего
rpoB Ser531> Leu katG Ser315> Thr	22		2	24
rpoBSer531> Leu, Leu533> Pro katGSer315> Thr	1			1
rpoBSer531> Leu katGSer315> Thr, Ile335> Val	1			1
rpoB Ser531> Leu katG Ser315> Thr, inhA_T15	2	3	1	6
rpoB Ser531> Leu katG Ser315> Thr, inhA_G16, ahpC-T12	1			1
rpoBHis526> Leu katGSer315> Thr,inhA_T15		1		1
rpoBAsp516> Val katGSer315> Thr, inhA_T15		1		1
rpoBLEu511> Arg, Asp516> Tyr katGSer315> Thr, inhA_T15		1		1
rpoBLEu533> Pro katGSer315> Thr, inhA_G8	1			1
Всего	28	6	3	37

с таким сочетанием мутаций и лишь у 1 (Beijing) из 20 штаммов, не имевших мутации *inhA_T15*, выявлена резистентность к препарату в высокой концентрации (10 мкг/мл) ($\chi^2=14,464$, $p=0,00014$).

МЛУ/ШЛУ штаммы LAM (n=9) были неоднородны по спектру мутаций устойчивости к рифампицину, тогда как у всех изолятов устойчивость к изониазиду определялась мутацией замены *katG Ser315→Thr* в сочетании с *inhA_T15*. Обращает на себя внимание различия в распространенности МЛУ/ШЛУ штаммов среди штаммов различных генотипических семейств: доля МЛУ/ШЛУ (суммарно) штаммов Beijing (77,0%) существенно превышала таковую штаммов LAM (40,0%). Среди штаммов Beijing с МЛУ/ШЛУ преобладали мутации *-rpoB Ser531→Leu* и *katG Ser315→Thr*, обусловливающие резистентность к высоким концентрациям рифампицина и изониазида *in vitro*. Напротив, другие семейства отличала большая доля чувствительных штаммов и разнообразие спектра мутаций, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину. Для штаммов семейства LAM было характерно сочетание различных мутаций, обуславливающих мультирезистентность, с мутацией *inhA* (*inhA_T15*). Комплекс этой мутации с *katG Ser315→Thr* фенотипически проявлялся устойчивостью к высокой концентрации изониазида (10 мкг/мл) *in vitro* в 75,0% случаев.

Высокую способность активировать гибель макрофагов проявляли 28,2% штаммов, среднюю – 29,1%, и низкую – 42,7% из 111 исследованных культур МБТ. Между различными генетическими семействами не обнаружено достоверных различий в соотношении числа штаммов с высокой, средней или низкой цитотоксичностью. Как правило, доля изолятов с высокой цитотоксичностью была несколько меньше или равна доле культур с низким ее показателем. Соответственно: Beijing – 22,8% и 47,4%, LAM – по 38,1%, T 25,0% и 41,7%. Вместе с тем, внутри семейства Beijing у кластера A0 в сравнении с B0 отмечали некоторое преобладание доли штаммов с низкой цитотоксичностью – 53,3% против 18,2% ($\chi^2=3,694$ $p=0,055$). Из 23 штаммов с иным IS6110-RFLP-профилем 4 (17,4%) обладали высокой

способностью активировать гибель макрофагов, 8 (34,8%) – средней и 11 (47,8%) – низкой (таблица 4).

Цитотоксичность – способность МБТ активировать гибель макрофагов, не зависящая от генотипа, характеристика лекарственной чувствительности и спектра мутаций штамма микроорганизма. В целом доля изолятов с низкой цитотоксичностью была чуть больше доли культур МБТ с высокими ее показателями. Однако число штаммов с низкой способностью активировать гибель макрофагов было всегда меньше суммарного числа изолятов с высокими и средними показателями.

При изучении соотношения респираторной и интоксикационной симптоматики с цитотоксичностью возбудителя у больных получены следующие результаты. Частота встречаемости респираторных симптомов (кашель, одышка) среди больных, выделяющих высоко-, средне- и низковирулентные штаммы была одинакова. Наиболее выраженные симптомы интоксикации сопровождаются выделение штаммов МБТ с высокой цитотоксичностью в 18,6% наблюдений против 5,1% в первой группе, тогда как процессы, вызванные маловирулентными МБТ, чаще характеризуются слабо выраженной симптоматикой (50% при наличии высоковирулентных против 21,4% в группе пациентов с низковирулентными МБТ ($\chi^2=12,17$; $p=0,007$).

В сравнении с группой больных, выделяющих штаммы с низкой цитотоксичностью, высокая вирулентность клинических изолятов в 1 группе ассоциирована с более высокой частотой полисегментарных (50% против 32,3% $p=0,038$, $\chi^2=7,82$) и двухсторонних процессов (31,0% против 14,7% $p=0,039$, $\chi^2=6,39$). Ограниченнные формы туберкулезного процесса с распространенностью на 1-2 бронхолегочных сегмента чаще встречались при выделении клинических изолятов с низкой цитотоксичностью – в 52,9%, тогда как с наличием высоковирулентных штаммов составляли лишь 19% наблюдений.

Сформированные полостные образования более характерны для процессов, вызванных высоковирулентными МБТ, и встречаются в 2 раза чаще.

Таблица 4. Цитотоксические свойства штаммов МБТ различных кластеров семейства Beijing.

IS6110-RFLP-профиль	Число штаммов с цитотоксичностью						всего	
	высокой		средней		низкой			
	абс.	в %	абс.	в %	абс.	в %		
A0	4	26,7	3	20,0	8	53,3	15	
B0	4	36,4	5	45,5	2	18,2	11	
Другие	4	17,4	8	34,8	11	47,8	23	
Всего	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49	

Примечание. Между A0 и B0: $\chi^2=3,694$, $p=0,055$; между B0 и другими: $\chi^2=1,566$, $p=0,457$.

Таблица 5. Зависимость показателей гемограммы больных МЛУ ТОД от уровня цитотоксичности штаммов МБТ

Группы больных	Число больных с лейкоцитами				
	менее 9×10^9	менее 15×10^9	более 15×10^9		
1 группа (n=23)	5*	21,7	14*	60,9	4* 17,4
3 группа (n=20)	15*	75,0	4*	5,0	1* 5,0
Число больных с лимфоцитами					
	в пределах нормы		более 12%		менее 12%
1 группа (n=23)	5 ⁺	21,7	11 ⁺	47,8	7 ⁺ 30,5
3 группа (n=20)	11 ⁺	55,0	9 ⁺	45,0	0 ⁺ 0
Число больных с бактериовыделением					
	скучдным		умеренным		обильным
1 группа (n=23)	19#	82,6	2#	8,7	2# 8,7
3 группа (n=20)	8#	40,0	5#	25,0	7# 35,0

Примечание. Различия в группах достоверны при $p<0,05$: * $\chi^2=13,47$; # $\chi^2=11,7$; ⁺ $\chi^2=6,72$.

У больных МЛУ ТОД при высокой цитотоксичности МБТ наблюдаются наиболее значительные изменения периферической крови, чаще регистрируется обильное бактериовыделение в сравнении с пациентами, выделяющими МБТ с низкой вирулентностью (таблица 5).

Таким образом, обнаружена корреляция клинико-рентгенологических характеристик тяжести туберкулезного процесса и цитотоксических свойств возбудителя. Высокая цитотоксичность МБТ сочетается с более тяжелой клинической картиной заболевания.

У больных МЛУ ТОД при прогрессирующем течении процесса чаще отмечаются изменения некоторых гематологических параметров, выделение МБТ с высокой вирулентностью, принадлежность возбудителя к генотипу Beijing (таблица 6).

Обнаруженный нами факт, что среди представителей всех генетических семейств, в том числе и Beijing, встречаются штаммы, как с высокими, так и низкими значениями показателя цитотоксичности совпадает с

данными литературы о разной степени вирулентности и фитнеса штаммов Beijing [5, 9]. У больных туберкулезом органов дыхания сочетание высокой цитотоксичности, МЛУ и принадлежности к Beijing выделяемых МБТ чаще встречается при наиболее тяжелой клинико-рентгенологической картине процесса.

Таким образом, исследование взаимодействия хозяин-патоген необходимо проводить комплексно, с учетом различных свойств возбудителя туберкулеза в тесной связи с молекулярно-эпидемиологическими и клиническими данными.

Выводы и заключение.

Корреляционные связи высокой вирулентности МБТ с лекарственной устойчивостью, набором мутаций и генотипом не выявлены.

В структуре клинических изолятов штаммы микобактерий туберкулеза, относящиеся к филогенетическому семейству Beijing, выявляются в более чем половине случаев.

Таблица 6. Сочетание параметров у больных МЛУ ТОД с разными характеристиками процесса

Характеристика процесса	Число больных с показателем					Всего
	СОЭ более 30 мм/час	лейкоцитоз более 15 тыс./мл	лимфопения менее 12%	высокая цитотоксич- ность МБТ	прина- длежно- сть МБТ к генотипу Beijing	
Благоприятное течение	2	1	2	2*	3	9
Прогрессирующее течение	7	6	5	10*	9	11

Примечание.* $\chi^2=8,983$, $p=0,003$

Среди МБТ-генотипа Beijing наиболее распространено сочетание мутаций katG (Ser315-Thr(1))+groB(Ser531-Leu).

При высокой цитотоксичности и МЛУ МБТ чаще диагностируются выраженные симптомы интоксикации, наиболее значительные изменения периферической крови, обильное бактериовыделение, двухсторонняя и полисегментарная распространенность специфического процесса, наличие сформированных деструктивных полостей в более ранние сроки после выявления.

Больные с наиболее тяжелой клинико-рентгенолабораторной картиной и прогрессированием процесса часто выделяют МЛУ МБТ с высокой цитотоксичностью. Это определяет целесообразность учета фенотипической и генотипической характеристики штамма возбудителя при формулировании диагноза, назначении и коррекции терапии.

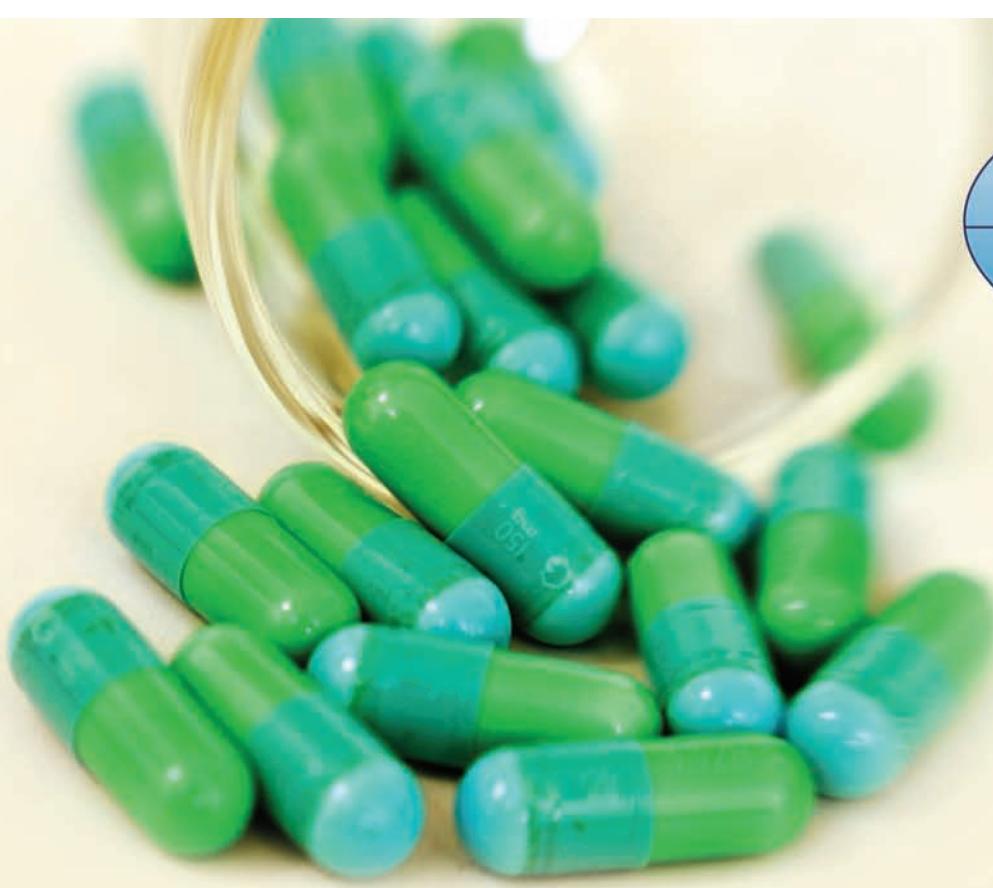
Список литературы.

1. Корецкая Н.М., Ярыгина И.В. Сравнительная характеристика диссеминированного туберкулеза легких у больных, выделяющих микобактерии туберкулеза с высокой и низкой жизнеспособностью // Пробл. туб. и болезней легких. – 2007. - № 2. – С. 17-20.
2. Маничева О.А., Ласунская Е.Б., Журавлев В.Ю., Оттен Т.Ф., Барнаулов А.О., Мокроусов И.В., Павлова М.В., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. Лекарственная чувствительность Mycobacterium tuberculosis в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания // Пробл. туб. и болезней легких. – 2008. - № 12. – С.18-21.
3. Нарвская О.В., Мокроусов И.В. Молекулярная характеристика популяции Mycobacterium tuberculosis на Северо-западе России // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом. Мат. Всерос. научно-практич. конф. 21-23 октября 2010 года. СПб. – 2010. – с. 56-57.
4. Brudey K., Driscoll J., Rigouts L., et al. *Mycobacterium tuberculosis complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology*// BMC. Microbiol. – 2006. - Vol. 6.-P.23.
5. Groll A., Martin A., Stehr M., Singh M., Portaels F., da Silva P., Palomino J. Fit-ness of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing and Non-W-Beijing genotype //PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5. - № 4. – E. 10191.; 22.
6. Jarand J., Shean K., O'Donnell M., Loveday M., Kvasnovsky C., Vanderwalt M., Adams S., Willcox P., O'Grady J., Zumla A., Dheda K. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) among health care workers in South Africa //Trop. Med. Int. Health. – 2010. – Vol. 15. - № 10. – P. 1179-1184;
7. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., van Agterveld M., van Soolingen D., Kuijper S., Bunschoten A., Molhuizen H., Shaw R., Goyal M., van Embden J. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology //J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 35.- № 4 – P. 907-914.
8. Migliori G., Loddenkemper R., Blasi F., Ravaglione M. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic?// Eur. Respir. J. – 2007. - Vol. 29. - № 3. – P. 423-427).
9. Theus S., Eisenach K., Fomukong N., Silver R., Cave M. Beijing family *Mycobacterium tuberculosis* strains differ in their intracellular growth in THP-1 macrophages // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. - Vol. 10. – P. 1087-1093.
10. van Embden J.D., Cave M.D., Crawford J.T. et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // J. Clinic. Microbiol. – 1993. – v. 31. – № 2. – P. 406-409.



Общество с ограниченной ответственностью
"Медикал лизинг-консалтинг"

(495) 225-31-11
многоканальный



НАША ЦЕЛЬ - ПОБЕДА НАД ТУБЕРКУЛЕЗОМ

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

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.

«Медикал лизинг-консалтинг» ООО – официальный дистрибутор отечественных компаний
ОАО «ХФК «Акрихин», ОАО «Фармасинтез», ЗАО «Фарма Вам», ОАО «Красфарма»,
ОАО «Штада Маркетинг» в области противотуберкулезных средств,
а также крупнейших мировых производителей: Санофи-Авентис, Байер Шеринг Фарма,
Пfайзер Интернэшнл, Фатол Арцнаймиттель ГмбХ и др.



Bayer



PHARMA.V.A.M.
VALERE IN ALIQUO MATERIA

Значение иммуногенетических характеристик больного в клиническом течении туберкулеза легких

М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, Н.В. Сапожникова, М.Н. Кондакова, О.Т. Титаренко, Б.Е. Кноринг
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ

Резюме:

Представлены результаты по изучению иммуногенетических характеристик у больных с туберкулезом легких. У пациентов, имеющих в генотипе HLA-DQB1 *03 аллель, наблюдалось благоприятное течение туберкулезного процесса, которое связано с особенностями иммунного ответа, характеризующегося повышение базального и индуцированного уровня IL-8, невысоким спонтанным синтезом INF- γ . При изучении функциональной активности фагоцитирующих клеток установлено повышение секреторной функции мононуклеаров. Сочетание в генотипе пациентов *05 аллеля HLA-DQB1* и *16 HLA-DRB1* ассоциировано хроническим течением специфического процесса и повышением уровня гуморального ответа.

Ключевые слова: туберкулез, клиническое течение, иммуногенетика, иммунология

На протяжении последнего пятилетия в клинике терапии туберкулеза легких ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ (СПБНИИФ) проводилось изучение прогностической значимости некоторых параметров макроорганизма (иммунологических, генетических, биохимических) при туберкулезе легких.

О возбудителе туберкулеза с его генетикой и фенотипическими особенностями известно в настоящее время гораздо больше, чем о макробиологической характеристике организма больного. Вместе с тем, взаимодействие микро- и макроорганизма рассматривается многими авторами как процесс, в котором вклад макро- и микроорганизма равнозначим для определения исхода заболевания [4].

В представленном исследовании изучена зависимость процессов, протекающих в организме больного, от особенностей генетического статуса, и возможности прогноза развития заболевания на основании генетических особенностей больного.

В ряде исследований показана роль генов комплекса гистосовместимости HLA, кодирующие антигены класса II, в развитии туберкулезного процесса, а именно, аллели наиболее полиморфного гена HLA-DRB1* [1]. В публикациях приводятся данные о повышении частоты встречаемости антигенов локусов HLA -A3, B8, B15 и Cw2 у больных остропрогрессирующими туберкулезом легких на фоне снижения способности

Т-лимфоцитов к пролиферативному ответу в реакции бласттрансформации на ППД [7, 8]. Некоторые исследования оценивают генетическую предрасположенность человека к туберкулезу, в том числе и детей [2, 3, 6]. Установлено, что наличие *04 и *16 аллелей предрасполагает к развитию заболевания, тогда как наличие *03, *11, *12 аллелями системы HLA- DRB1* детерминирует устойчивость к развитию этого заболевания. Определена протективная роль аллелей *01, *07, *13 генотипа HLA-DRB1* в развитии туберкулезной инфекции у подростков, тогда как наличие *16 аллель определяет восприимчивость к туберкулезу.

Целью настоящей работы стало изучение влияния иммуногенетических особенностей организма больного на клиническое течение туберкулезной инфекции.

Материалы и методы: в отделении терапии туберкулеза легких СПБНИИФ обследовано за период с 2008 – 2011 гг. 114 пациентов в возрасте от 18 до 66 лет. Больные с туберкулезом легких были распределены по характеру течения специфического процесса на две группы: I группа – с впервые выявленным туберкулезом легких (n=66); II группа – с хроническим течением заболевания (n=48). Распространенность гена HLA-DRB1* у больных туберкулезом сравнивалась с его распространенностью у 434 здоровых доноров (группа контроля), при этом у 88 - одновременно изучали аллельные варианты гена HLA-DQB1*.

Функциональную активность фагоцитирующих клеток оценивали у пациентов (n= 66) по следующим показателям:

- активность аденоциандезаминазы (АДА) и 2-дезоксиаденоциандезаминазную активность (2-дезоксиАДА), активность изоферментов АДА-1 и АДА-2;
- уровень неоптерина (Нп);
- эластазподобной активности (ЭП) и концентрации лактоферрина (Лф);
- тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) (спонтанное или индуцированное зимозаном).

Рассчитывали: индекс стимуляции (Инд.ст.) – отношение стимулированного НСТ-теста к спонтанному и степень прироста (Ст.пр.) – разницу стимулированного и спонтанного НСТ-теста.

Молекулярное типирование аллелей генов HLA локусов DQB1* и DRB1* проведено методом

полимеразной цепной реакции (PCR-SSP) с использованием панели отечественных праймеров фирмы «ДНК-технология» на базе лаборатории гематологии и трансфузиологии аккредитованной Европейским обществом иммуногенетиков.

Результаты просчитаны с помощью пакета Statistica 6.0 с использованием: критерия с поправкой Йетса, метода Фишера и Стьюдента (Урбах В.Ю., 1963). Различие признавали значимым при $p<0,05$. Показатель относительного риска развития заболевания (RR) определяли методом Вульфа (Шабалин В.Н., 1994). Величину показателя RR выше 1 принимали как значимую.

Результаты и их обсуждение. У всех больных в I группе с впервые выявленным туберкулезом легких *03 аллель гена HLA-DQB1* встречался достоверно реже по сравнению группой контроля (45,5% против 62,5%, $p<0,04$) (рисунок 1).

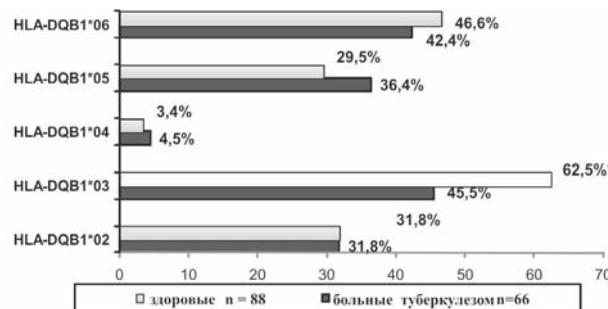


Рисунок 1. Распределение аллелей локуса HLA-DQB1* у больных с впервые выявленным туберкулезом легких и у здоровых лиц (%).

Данный аллель является протективным, что подтверждено значением показателя относительного риска ($RR=0,5$).

После проведения типирования генов HLA I группа разделена на две подгруппы: IA - с наличием *03 аллелем генотипе DQB1* (n=30) и I Б – с отсутствием *03 аллеля DQB1* (n=36).

У больных IA подгруппы с впервые выявленным туберкулезом легких в 90,0% случаев отмечалось благоприятное течение специфического процесса, которое характеризовалось малосимптомными клиническими проявлениями, рентгенологически ограниченным поражением легочной ткани, скучным бактериовыделением (таблица 1).

При иммунологическом исследовании в I А подгруппе установлено повышение уровня базального и индуцированного IL-8, наряду с невысоким спонтанным синтезом INF- γ . У больных с благоприятным течением туберкулезной инфекции функциональная активность фагоцитирующих клеток в сыворотке крови, характеризовалась повышением секреторной функции мононуклеаров.

Выявлено повышение активности в сыворотке крови АДА АДА-2, Нп на 30,5%, 41,6%, 36,4%, соответственно, и уменьшение активности АДА-1 на 13,5% ($p<0,05$); снижение внутриклеточной активности АДА, АДА-1, АДА-2 на 44,4%, 41,6%, 55,8%, соответственно ($p<0,05$). В сыворотке крови отмечалось повышение активности Лф на 295% ($p<0,05$), значения активности ЭП выше и ниже пороговой величины, составили 35% и 26,5% соответственно. Бактерицидная функция фагоцитирующих клеток была в пределах референтных значений.

У больных IБ подгруппы, не имеющих *03 аллеля в гене HLA-DQB1*, в 44,4 % случаев ($p<0,05$) отмечались выраженные или умерено выраженные симптомы интоксикации, локальные проявления болезни в виде ослабления дыхания и наличие укорочения над зоной поражения регистрировали у 66,7% больных ($p<0,05$) (таблица 2).

Таблица 1. Характеристика бактериовыделения у больных с впервые выявленным туберкулезом легких

Группа наблюдения	МБТ(+) методом б/скопии (n, %)	МБТ (+) методом посева (n, %)	Интенсивность бактериовыделения (n, %)		
			До 20 кол	20-100 кол	>100 кол
I (А) подгруппа (n=30)	73,3 (23)	83,3(25)	40,0(10)	52,0 (13)	8,0 (2)
I (Б) подгруппа (n=36)	94,4*(34)	94,4 (34)	23,5 (8)	38,2 (13)	38,2* (13)

Таблица 2. Симптомы интоксикации у больных, с впервые выявленным туберкулезом легких

Группа наблюдения	слабость, утомл., потливость (n, %)	температура тела (n, %)	выраженность интоксикации (n,%)		
			отсутствуют	Умерен.	выраж.
IA подгруппа n=30	30,0 (9)	10,0(3)	90,0 (27)	3,3(1)	6,7(2)
IB подгруппа n=36	52,8* (19)	52,8(19)	44,4* (16)	36,1(13)	19,4(7)

* p<0,05 – достоверно между группами I и II

У пациентов группы IB определяли значительные нарушения гематологических показателей: ускорение СОЭ установлено практически у всех пациентов (91,7%; 33), умеренно выраженный лейкоцитоз наблюдался в 11,1% (4), лимфопения - у каждого второго (44,4%; 16).

Рентгенологические проявления специфического воспаления в легочной ткани визуализировали часто в виде инфильтратов с размытыми границами, т.е. наличием перифокальной реакции, экссудативным или казеозно-некротическим типом тканевой реакции. Распространенность поражения более 2 сегментов отмечено только у 86,1% ($p<0,05$), а полости распада в легочной ткани более 2 см выявлены у 82,4% ($p<0,05$) больных.

У каждого третьего больного данной подгруппы зарегистрировано интенсивное бактериовыделение (38,2%, $p<0,05$).

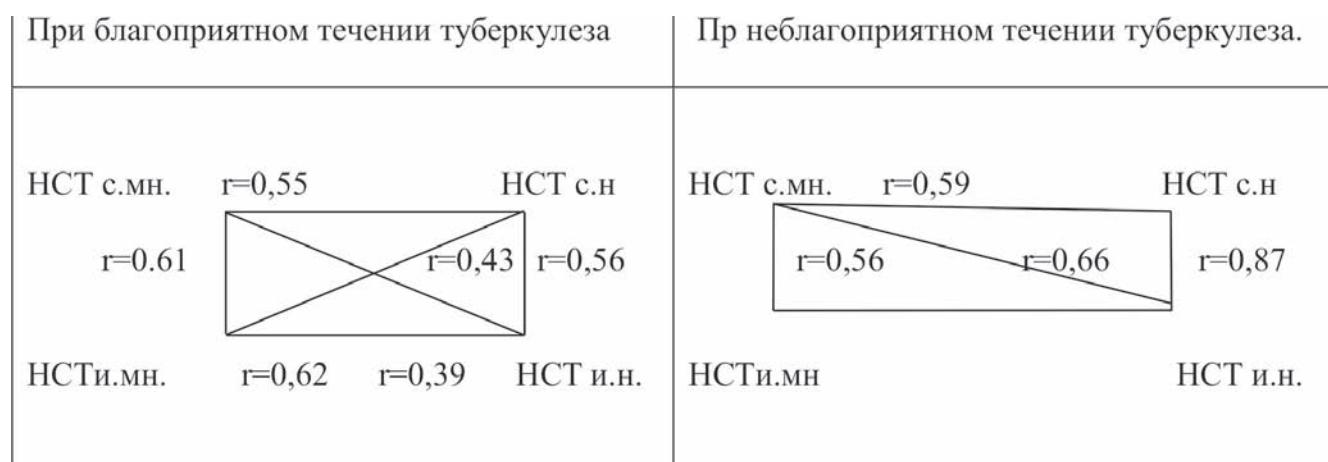
У пациентов, не имеющих в генетическом паспорте *03 аллеля HLA-DQB1* (IB), секреторная функция иммунокомpetентных клеток сохранялась и подтверждалась

высокими показателями спонтанного и индуцированного IL-8 и INF-γ, что возможно носит компенсаторный характер, поскольку способствует своевременной миграции иммунокомpetентных клеток в очаг воспаления. В этой группе больных выявлено значительное повышение активности в сыворотке крови АДА на 56%, АДА2, на 71.6%, Нп на 36.6%, при снижении активности АДА1 на 13.5%. Соотношения показателей интенсивности кислородного взрыва у больных с впервые выявленным туберкулезом представлены в таблице 3.

В группе больных с благоприятным течением специфического процесса ечено наличие прямой связи между значениями степени прироста НСТ-теста мононуклеаров и нейтрофилов в ($r=0,49$, $p=0,001$). В группе с неблагоприятным течением часть связей утрачивается, что позволяет предполагать нарушение взаимоотношений между клетками.

При этом больным с различной динамикой процесса свойственна разная структура соотношений

Таблица 3. Соотношения характеристик НСТ-теста мононуклеаров и нейтрофилов



показателей функции изучаемых фагоцитов, нарушается скоординированность в деятельности фагоцитирующих клеток при менее благоприятном прогнозе. Для больных обоих групп характерно одностороннее изменение функциональной активности фагоцитирующих клеток: повышение секреторной функции мононуклеаров (по уровням АДА, АДА-2, Нп), нейтрофилов (по концентрации Лф и ЭП активности) и снижение синтезирующей функции. В группе с менее благоприятным течением туберкулеза секрецирующая функция мононуклеаров выше. Бактерицидная функция фагоцитирующих клеток зависела от течения туберкулезного процесса.

При анализе частот различных отклонений (от пороговой величины) в показателях НСТ-теста моноцитов и нейтрофилов можно констатировать, что наращивание в них резервов окислительного метаболизма, реализуемых при развитии кислородного взрыва, носило более системный и выраженный характер при неблагоприятном течении туберкулеза. Не исключено, что выраженность системного воспалительного ответа в этой группе являлся следствием или причиной нарушений межклеточной кооперации.

Во II группе пациентов с хроническим течением специфического процесса ($n=48$) установлена положительная ассоциация *05 аллеля гена HLA-DQB1* и *16 аллеля гена HLA - DRB1* с неблагоприятным вариантом развития специфического процесса, что подтверждено показателями относительного риска (*05 - RR= 2,8; *16- RR=4,6) (рисунок 2).

$p < 0,05$ – достоверно между больными и здоровыми лицами

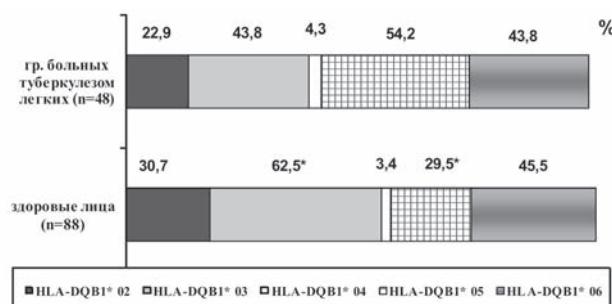


Рисунок 2. Сравнение частоты распределения аллелей гена HLA-DQB1* в группе больных с хроническими формами туберкулеза легких и у здоровых лиц

В исследовании не получено данных о зависимости клинической картины заболевания у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом и наличия в генотипе сочетания *07 аллеля гена HLA-DRB1* и *03 HLA-DQB1*, *01 аллеля гена HLA-DRB1* и *05 HLA-DQB1*.

У больных фиброзно-кавернозным и кавернозным туберкулезом легких сохранялась выработка INF- γ в ответ только на неспецифическую стимуляцию, индуцированная ППД продукция INF- γ была

незначительной. При этом уровень продукции INF- γ у индуцированной ФГА был достоверно ниже у больных с прогрессирующим течением заболевания.

Спонтанная и индуцированная продукция IL-8 при фиброзно-кавернозном и кавернозном туберкулезе легких значительно превышает таковую у здоровых людей, при этом спонтанный синтез данного цитокина был интенсивнее, чем у больных с прогрессирующим течением специфического процесса. Продукция IL-8 в ответ на стимуляцию ППД и на неспецифическую ФГА у пациентов с благоприятным течением хронических форм туберкулеза была выше.

ВЫВОДЫ

1. Больные с впервые выявленным туберкулезом легких в сравнении со здоровыми людьми достоверно реже являются носителями *03 аллеля локуса HLA-DQB1* и не отличаются по частоте встречаемости аллелей локуса HLA-DRB1*.

2. При наличии в генотипе *03 аллеля HLA-DQB1* у впервые выявленных больных туберкулезом превалируют ограниченные поражения легких, продуктивный тип тканевой реакции, близкие к норме показатели клеточного и незначительная активация гуморального иммунитета, что доказывает протективную роль *03 аллеля HLA-DQB1*.

3. Сочетания в генотипе пациентов *05 аллеля HLA-DQB1* и *16 аллеля HLA-DRB1*, *02 аллеля HLA-DQB1* и *04 аллеля HLA-DRB1* положительно ассоциируются с развитием хронических, прогрессирующих форм заболевания, характеризующихся преобладанием активности гуморального звена иммунитета.

4. Больных впервые выявленным туберкулезом легких характеризует односторонность изменений секреторной и синтезирующей функций циркулирующих мононуклеаров и нейтрофилов при различии их бактерицидной функции.

Список литературы.

- Бубнова, Л.Н. Главный комплекс гистосовместимости человека – к 50-летию открытия/ Л.Н.Бубнова// Вестник гематологии.-2009.-ТомV.- №4-. С.3-4.
- Дорошенкова, А.Е. Генетические особенности детей, больных различными формами туберкулеза органов дыхания/ А.Е. Дорошенкова, Н.В. Ставицкая // Туб и болезни легких.- 2011.-№4-С.132.
- Кондакова, М.Н. Клинико-генетические особенности патогенеза туберкулеза органов дыхания у подростков: 14.00.26, 14.00.09/ М.Н. Кондакова; ФГУ «СПбНИИФ» Росмедтехнологий.-СПб.-2005.-с.37.
- Ерохин В.В. Патоморфогенез туберкулеза // Материалы юбил. сессии ЦНИИТ РАМН. - М., 2000. - С.13-17.

5. Совершенствование терапии на основе изучения иммуногенетических факторов в формировании туберкулеза легких / Л.И. Арчакова и [др.] // Рос. иммун. журн. - 2008. - Т.2 (11), №2-3. – С.188-189.
6. Течение остропрогрессирующего туберкулеза легких у больных с различным фенотипом антигенов HLA/ В.Ю.Мишин и [др.]// Акт. вопросы диагностики и лечения туберкулеза. - СПб., 2005. – С.86-89.
7. Association of HLA-DQ and HLA-DR alleles with susceptibility or resistance to HIV-1 infection among the population of Chaco Province, Argentina// P.Motta et al./ Medicina (B Aires).-2002.-Vol.62(3).-P.245-248.

PHARMA.M.
VALERE IN ALIQUO MALUM

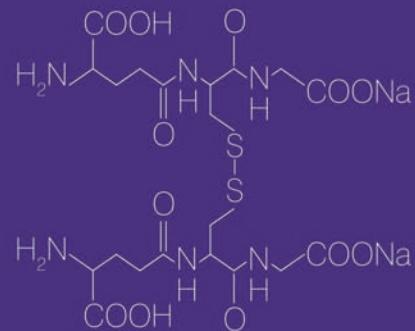
ГЛУТОКСИМ®

ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ
единственный зарегистрированный
ПРЕДСТАВИТЕЛЬ НОВОГО КЛАССА¹ –
РЕГУЛЯТОРОВ ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА²

УСКОРЯЕТ
закрытие полостей распада

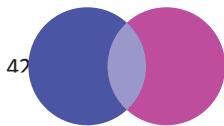
УВЕЛИЧИВАЕТ
частоту и сокращает сроки абциллирования

УСКОРЯЕТ
регресс инфильтративных и очаговых изменений в лёгких



¹ Easton D.M., Nijhnik A., Meyer M.L. et al. Potential of immunomodulatory/ host defense peptides as novel anti-infectives. Trends in Biotechnology 2009; 27: 582-590.

² IDR, innate defense regulators - регуляторы защитных систем организма



Диаскинтест®



Тест, которому доверяют

Новая ступень в диагностике туберкулезной инфекции



РуЛСР-006435/08

Высокочувствителен

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

Высокоспецифичен

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

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

www.diaskintest.ru

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

На правах рекламы

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», 109004, Москва, ул. Александра Солженицына, 27,
тел./факс +7 (495) 988-47-94 www.generiumzao.ru

Новый подход к диагностике туберкулеза органов дыхания у детей

И.Ф. Довгалюк, А.А. Старшинова, Ю.Э. Овчинникова,

Н.В. Корнева В.В., О.А. Якунова

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ

Резюме. Не смотря на стабилизацию эпидемической ситуации по туберкулезу в РФ, проблема эффективной диагностики заболевания у детей сохраняет свою актуальность. На фоне широкого применения пробы Манту с 2ТЕ в качестве скринингового метода, а также для определения активности туберкулеза, заболевание выявляется в фазе уплотнения и кальцинации, наблюдается увеличение удельного веса осложненных и распространенных форм заболевания, что свидетельствует о позднем его выявлении. Сравнение результатов нового иммунологического теста - ДИАСКИНТЕСТ® с пробой Манту 2ТЕ и квантифероновым тестом при определении активности туберкулезной инфекции туберкулеза в клинике детской фтизиатрии ФГБУ «СПБНИИФ» Минздрава РФ, позволило доказать его преимущества и высокую информативность данного теста. Полученные данные позволили включить ДИАСКИНТЕСТ® в алгоритм обследования детей с подозрением на заболевание туберкулезом. Данный алгоритм позволяет исключить необходимость диспансерного наблюдения детей в 43,9% случаев и каждого второго ребенка (56,1%) своевременно направить на проведение МСКТ для выявления специфического поражения внутригрудных лимфатических узлов и легких.

Ключевые слова: диагностика, ДИАСКИНТЕСТ®, проба Манту 2ТЕ, дети, туберкулез.

Введение. Основные эпидемиологические показатели за последнее десятилетие (2002-2012 гг.), как в целом по России, так и в Северо-Западном регионе, свидетельствуют о том, что, несмотря на снижение показателя заболеваемости туберкулезом в РФ (2002 – 86,3; 2011 – 73,0 на 100 тыс. населения), отмечается неуклонный рост бациллярного ядра, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью (2002 – 14,5%; 2011 – 34,2% от всех больных на конец года) [1, 2, 4, 3].

В условиях увеличения скрытого и явного бациллярного ядра среди взрослого населения, важнейшей задачей является внедрение новых методов ранней диагностики и определения активности туберкулезной инфекции у детей. Применяемая проба Манту 2ТЕ затрудняет оценку истинной активности туберкулезной инфекции, что способствует распространению и прогрессированию туберкулезной инфекции. Получение надежных методов диагностики туберкулезной инфекции у детей является приоритетной задачей фтизиатрии сегодняшнего дня.

В отделении детской фтизиатрии ФГБУ «СПБНИИФ» Минздрава РФ в течение последних лет (2009-2012гг.) проходил клинические испытания новый иммунологический тест - ДИАСКИНТЕСТ®. Проводилось изучение эффективности препарата в оценке активности туберкулезной инфекции в сравнении с пробой Манту 2ТЕ, квантифероновым тестом, а также сопоставление результатов иммунологических тестов с рентгенологической характеристикой специфических изменений. Полученные данные легли в основу нового алгоритма диагностики туберкулезной инфекции у детей.

Цель настоящего исследования – совершенствование диагностики туберкулеза у детей с использованием современных иммунологических методов (ДИАСКИНТЕСТ®, квантифероновый тест) и лучевых методов (МСКТ).

Материалы и методы: за период с 2010-2011гг. в отделении детской фтизиатрии проведено обследование 120 детей с подозрением на туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ).

В общей группе обследованных детей младшего возраста от 3 до 6 лет – 50 (41,7%; m=4,5±0,2) и от 7-14 лет – 70 (58,3%; m=12,3±0,3).

64,2% (77) случаев выявлены при профилактических осмотрах, по нарастанию чувствительности к туберкулину, 30,8%(37) - по контакту с больным туберкулезом, 5,0%(6) - по предъявлению жалоб. Больше половины обследованных инфицированы МБТ в период от 2 до 5 лет (65,0%; 78), в 21,7%(26) - более 5 лет, и только 16 (13,3%) человек находились в раннем периоде инфицирования МБТ.

По данным анамнеза, все дети были вакцинированы БЦЖ в родильном доме, из них эффективно - 65(54,2%) ребенка, о чем свидетельствовал постvakцинный рубец более 4мм. Проявления интоксикационного синдрома отсутствовали в 17,5%(21), были умеренными в 39,2%(47) и в 43,3%(52) - выраженными.

С целью постановки диагноза, в стационаре был проведен комплекс фтизиатрического обследования, включавший, в том числе, лучевые методы диагностики (многосрезовая спиральная компьютерная томография (МСКТ) и МСКТ- ангиография (МСКТ-АГ)) с применением спирального компьютерного томографа с многорядным детектором (многосрезовый) «Aquilion-32» (Toshiba Medical Systems Corporetion, Japan), с внутривенным болясным введением контрастного вещества через

инжектор автоматический «СТ 9000 ADV» (Liebel-Flarshein (Mallincrodt Inc.).

Кроме того, каждому ребенку была поставлена туберкулиновая кожная пробы Манту 2 ТЕ, и пробы с туберкулезным рекомбинантным аллергеном в стандартном разведении – Диаскинтиста (ДСТ).

До постановки указанных проб была взята венозная кровь для проведения квантиферонового теста (Quantiferon®-TB) (тест-система «Тубиферон» (TU 9398-001-88410295-2010 ООО «Мона» г. Москва, № ФСР 2011/11269).

Статистическая обработка материала проведена с помощью непараметрических методов с учетом статистической значимости различий по U-критерию Манна-Уитни. Количественные данные оценивались в виде $M \pm m$, где M-среднее арифметическое, m- ее стандартная ошибка. Степень связи между изучаемыми признаками определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Пирсона (r) для количественных данных. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Word Excel 2007, Statistica 8.

Произведен расчет показателей диагностической ценности: диагностической чувствительности (ДЧ); диагностической специфичности (ДС), диагностической эффективности (ДЭ), расчет положительной и отрицательной предсказательной ценности (ПЦПР и ПЦОР).

Результаты и обсуждение

Нормергическую чувствительность к туберкулину (проба Манту с 2ТЕ) имели пациенты в 62,5% (75; $m=12,3 \pm 0,2$) случаев, у 21 (17,5%) ребенка отмечался низкий уровень специфической сенсибилизации ($m=5,5 \pm 0,2$), гиперергический характер чувствительности наблюдался у 24 (20,0%) детей.

Всем обследованным проведен ДСТ и взята венозная кровь для КФ-теста. По результатам ДСТ у 58 (48,3%) человек тест был отрицательным, у 6 (5,0%) – сомнительный ($m=3,2 \pm 0,1$) и у 56 (46,7%; $m=18,0 \pm 0,3$) положительный. КФ-тест в 57,5%(69) показал отрицательный результат, в 41,7%(50) – положительный, в 0,8% (1) –сомнительный, что в 87,5% подтверждает положительный результат ДСТ и позволяет определить показания к назначению КФ – при наличии противопоказаний к ДСТ.

Проведено сопоставление результатов иммунологических тестов (ДИАСКИНТЕСТ® и квантифероновый тест) у детей с различной степенью выраженности интоксикационного синдрома: интоксикационный синдром отсутствовал в 17,5%

(21), был умеренным - в 39,2% (47) и выраженным – в 43,3%(52). Отрицательные результаты иммунологических тестов (66,7% - ДСТ и 80,9% - КФ) в сравнении с пробой Манту 2TE (19,1% случаев с низкой чувствительностью к туберкулину) сопровождались достоверно чаще отсутствием клинической симптоматики, тогда как положительные ДСТ (67,3%) и КФ (59,6%) более чем в половине случаев сопровождались выраженным интоксикационным синдромом. Аналогичной корреляции чувствительности к туберкулину по пробе Манту 2TE и проявлений симптомов интоксикации у детей не выявлено.

У пациентов с низкой и средней чувствительностью к туберкулину по пробе Манту 2 TE отмечались положительные результаты ДСТ в 23,8% и в 42,7% соответственно, что свидетельствует о наличии активности туберкулезной инфекции.

У детей с низкой чувствительностью к туберкулину по пробе Манту 2 TE, но положительными тестами (ДСТ и КФ) реакция со стороны ВГЛУ наблюдалась 14,3 % случаев, при средней чувствительности - у половины обследованных (52,0%) и в 75% - при высоком уровне специфической сенсибилизации. У пациентов со средним и высоким уровнем чувствительности к туберкулину в 40,5% и 85,0% соответственно установлено отложение извести во ВГЛУ, что свидетельствует о поздней диагностике специфического воспаления.

Совпадение данных ДСТ и КФ зафиксировано в 95% случаев. Отрицательные результаты КФ в 98,3% случаев совпадали с отрицательным ДСТ и положительный КФ - в 87,5% с положительным ДСТ, что позволяет считать показатели их диагностической значимости сопоставимыми.

При проведении МСКТ и КТ-ангиографии у пациентов с положительным ДСТ в 80,4% случаев визуализировались ЛУ размером более 0,5 см, что может быть расценено как «малая форма» ТВГЛУ, в 73,9% имело место отложение извести во ВГЛУ.

Сравнение результатов иммунологических методов у инфицированных МБТ и больных туберкулезом детей из семейного и неустановленного контакта представлено в таблице 1.

По уровню специфической сенсибилизации детей, инфицированных МБТ (группа I) и детей, больных туберкулезом (группа II) по результатам пробы Манту 2TE достоверная разница отсутствует.

Нормергический (низкий и средний) характер чувствительности определялся как в I, так и во II группе более чем в 70% случаев, с небольшим преобладанием высокой чувствительности у пациентов, больных туберкулезом.

По ДСТ получено достоверное преобладание отрицательных результатов у инфицированных МБТ детей (75,0%) (табл. 2).

Таблица 1. Уровень специфической сенсибилизации по проба Манту 2ТЕ в группах обследованных детей

Группы обследованных детей	Чувствительность к туберкулину по проба Манту 2ТЕ (%), n		
	Низкая (n=37)	Средняя (n=109)	Высокая (n=34)
Инфицированные МБТ (I группа n=76)	19,7(15)	67,1(51)	13,2(10)
Больные туберкулезом (II группа n=104)	21,2(22)	55,7(58)	23,1(24)

Таблица 2. Результаты Диаскинкеста у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции

Группы обследованных детей	Результаты Диаскинкеста (%), n		
	Отриц. (n=77)	Сомн. (n=13)	Полож. (n=90)
Инфицированные МБТ (I группа n=76)	75,0(57)*	10,5(8)	14,5(11)
Больные туберкулезом (II группа n=104)	19,2(20)	4,9(5)	75,9(79)**

* - (p<0,01) достоверная разница между низкой чувствительностью к туберкулину и отрицательным ДСТ в I группе;
** - (p<0,01) - достоверная разница между высокой чувствительностью к туберкулину и положительным ДСТ во II группе

Таблица 3. Показатели диагностической значимости иммунологических методов

Метод исследования	ДЧ (%)	ДС (%)	ДЭ (%)	ПЦПР (%)	ПЦОР (%)
проба Манту 2ТЕ	89,4	19,7	54,5	53,2	-
ДИАСКИНТЕСТ®	78,8	89,4	77,5	91,1,	72,4
КФ-тест	69,6	96,0	80,0	96,0,	69,6

У больных туберкулезом пациентов (группа II) в 75,9% случаев тест был положительным.

Расчет показателей диагностической значимости иммунологических методов выявил низкую информативность пробы Манту2ТЕ как метода определения активности туберкулезной инфекции и высокую значимость ДСТ и КФ-теста (табл. 3).

Диагностическая чувствительность ДСТ составила - 78,8%; диагностическая специфичность -89,4%, а для КФ - 69,6% и 96,6%, соответственно, в сравнении с пробой Манту 2 ТЕ - 89,4%, и 19,6%. Квантифероновый тест подтверждает результаты Диаскин-теста в 95%, что подтверждает его информативность и позволяет рекомендовать его как метод ранней диагностики туберкулеза при наличии противопоказаний к применению ДСТ у ограниченного контингента детей.

Положительные иммунологические тесты при отсутствии выявленных очагов специфического воспаления может быть расценено как латентное течение туберкулезной инфекции.

На основании результатов исследований в клинике ФГБУ «СПБНИИФ» Минздрава РФ разработан алгоритм диагностики туберкулезной инфекции у детей с применением современных иммунологических (ДСТ, КФ) и лучевых методов (МСКТ) и КТ-ангиографии (рисунок 1).

Разработанный алгоритм был апробирован в мультицентровом исследовании на базе двух противотуберкулезных диспансеров г. Санкт-Петербурга (№5 и №15).

Было обследовано 666 детей с подозрением на туберкулез органов дыхания (ТОД). У 476 человек диагноз туберкулеза был не подтвержден (I группа), у 190 пациентов – доказано наличие специфического воспаления (II группа).

В структуре клинических форм туберкулеза (II группа) преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 174 (91,6%), 4,2% (8) – первичный туберкулезный комплекс, 3,2% (6) – туберкулезная интоксикация, 1,5% (3) - инфильтративный туберкулез легких.

Результаты сравнения пробы Манту 2ТЕ и ДСТ в I



Рисунок 1. Алгоритм диагностики туберкулезной инфекции у детей с применением современных иммунологических методов

Таблица 1. Результаты пробы Манту 2ТЕ и ДСТ в группах

Чувствительность к туберкулину	Проба Манту 2ТЕ		Результат ДСТ	ДСТ	
	I группа Инфицированные МБТ (n=476)	II группа ТОД (n=190)		I группа Инфицированные МБТ (n=476)	II группа ТОД (n=190)
Отриц. и низкая (0-9мм)	33,2% (158)	5,3% (10)	Отрицат.	77,1% (367)*	14,2% (27)
Средняя (10-14мм)	47,3% (225)	47,9% (91)	Сомнит.	5,3% (25)*	3,2% (6)
Высокая (15 мм и выше)	19,5% (93)	46,8% (89)*	Положит.	17,6% (84)	82,6% (157)*

* p<0,05 при сравнении результатов тестов у больных и инфицированных МБТ

и II группе представлены в таблице 1. ДСТ у больных туберкулезом (II) достоверно часто положительный ($p<0,05$). У инфицированных МБТ (I) преобладала отрицательная и сомнительная реакции ($p<0,05$). Согласно данным литературы, экспрессия и секреция белков ESAT-6 и CFP-10, входящих в состав ДСТ, тесно связаны с процессом активного размножения МБТ [5], следовательно, положительные результаты ДСТ могут свидетельствовать об активной туберкулезной инфекции в организме.

На низкую диагностическую информативность пробы Манту 2ТЕ указывает преобладание средней чувствительности как у больных туберкулезом, так и у детей с отсутствием заболевания (47,9% и 47,3% соответственно), что затрудняет своевременное выявление заболевания у каждого второго ребенка. Среди пациентов, инфицированных МБТ, по результатам пробы Манту 2 ТЕ низкую чувствительность имели только 33,2% (158), что позволяло исключить необходимость их наблюдения у фтизиатра, в то время как по результатам ДСТ отсутствие активности туберкулезной инфекции отмечалось у 77,1% (367) детей, инфицированных МБТ с прошлых лет. Таким образом, применение ДСТ исключило необходимость наблюдения у фтизиатра у 43,9% (209) детей.

Низкий уровень специфической сенсибилизации по пробе Манту 2ТЕ, позволяющий заподозрить специфический процесс, встречался только у 53,2%

истинно больных туберкулезом, тогда как отрицательный результат ДСТ был получен только в 14,2% случаев у таких больных. Отрицательный результат иммунологических тестов у больных туберкулезом детей может быть связан с фазой обратного развития воспаления и отсутствием активности туберкулезной инфекции у них.

По результатам комплексного обследования из 190 пациентов активный специфический процесс отмечался в 86,8% (165), в фазе обратного развития без признаков активности – в 13,4% (35) (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, выявлена отчетливая дифференциация результатов ДСТ у пациентов с активным и неактивным туберкулезом. Активный специфический процесс сопровождался практически у большинства детей (92%; 156) положительной реакцией на ДСТ, в то время как при ТОД в фазе обратного развития регистрировали отрицательные (92%) и сомнительные (8%) результаты ДСТ. Ложноотрицательный результат зафиксирован у пяти детей (5,3%), что может быть объяснено вторичной отрицательной анергией, при этом на фоне лечения у 3 пациентов отмечался переход отрицательного результата в положительный. Результаты пробы Манту 2ТЕ у пациентов с активным и неактивным туберкулезом в каждом втором случае были средними (46,7% и 57,1% соответственно; $p>0,05$), что снижает специфичность пробы Манту 2ТЕ в оценке уровня активности туберкулезной инфекции.

Таблица 2. Результаты ДСТ и проба Манту 2ТЕ у пациентов с различной активностью туберкулеза

Чувствит. к туберкулину	Проба Манту 2 ТЕ		Результат ДСТ	ДСТ	
	Туберкулез с признаками активности (n=165)	Туберкулез в фазе кальцинации (n=25)		Туберкулез с признаками активности (n=165)	Туберкулез в фазе кальцинации (n=25)
Отриц. и низкая (0-9мм)	3,0% (5)	24,0% (6)	Отрицат.	3,0% (5)	92,0% (23)*
Средняя (10-14мм)	46,7% (77)	56,0% (14)	Сомнит.	2,4% (4)	8,0% (2)*
Высокая (15 мм и выше)	50,3% (83)	20,0% (5)	Положит.	94,6%* (156)	-

* p<0,05 при сравнении результатов тестов

Выводы:

1. Диагностическая специфичность ДСТ в диагностике активности туберкулезной инфекции в 2,5 раза выше в сравнении с пробой Манту 2ТЕ.
2. Включение ДСТ в алгоритм обследования позволяет исключить необходимость диспансерного наблюдения детей в 43,9% случаев, с другой стороны в 56,1% своевременно направить на проведение МСКТ для выявления специфического поражения внутригрудных лимфатических узлов и легких.
3. Дети с положительным результатом ДСТ являются группой риска по заболеванию туберкулезом, которая требует более углубленного обследования.

Список литературы

1. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации / Е.М. Белиловский [и др.] // Туберкулоз в Российской Федерации 2010г.: Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М. – 2011. – С. 27–67.
2. Исаева, Н.Ю. Анализ ситуации по туберкулезу у детей СЗФО / Н.Ю. Исаева // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2010. – С.150–151.
3. Михайлова, Ю.В. Распространение туберкулеза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики) / Ю.В. Михайлова [и др.] // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2009. – № 1. – С. 5–10.
4. Шилова, М.В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. / М.В. Шилова // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2010. – № 5. – С. 14–21.

14-летний мониторинг бактериологической верификации туберкулеза костей и суставов у детей

А.Ю. Мушкин, Е.Ю. Малярова, Д.Б. Маламашин, Д.Б., Т.Ф. Оттен, Н.С. Соловьева.

ФГБУ СПБНИИФ Минздрава России

Современная концепция диагностики туберкулеза предполагает возможность двух уровней формулирования диагноза [1]:

- диагноз туберкулеза **устанавливают** на основании данных анамнеза, клиники, специфических кожных тестов, результатов лучевой и инструментальной диагностики и т.д., но при отсутствии выделения микобактерии туберкулеза из зоны поражения рассматривают как “**не подтвержденный (не доказанный)**”. Для внелегочных локализаций указывается возможность установления диагноза на основании результатов гистологического исследования;
- к “**доказанным (установленным достоверно)**” относят случаи обнаружения M.tuberculosis complex в зоне поражения, идентифицированных бактериологическим культуральным или более современными молекулярно-генетическими методами.

Выделение понятия “установленного, но не доказанного” туберкулеза с позиций доказательной медицины предполагает теоретическую возможность ошибки диагноза, базирующегося на методах, не обладающих абсолютной специфичностью. Это касается и стандартных морфологических методов: с одной стороны, характерное для туберкулеза грануломатозное воспаление может наблюдаться при разных инфекционных и неинфекционных заболеваниях, с другой стороны, специфическая гранулема с центральным некрозом обнаруживается не во всех случаях туберкулезного поражения, что зависит от фазы процесса, реактивности организма и других факторов.

Несмотря на относительную редкость, поражения костей и суставов остаются наиболее частой внелегочной локализацией туберкулеза у детей. В последние годы внимание к этой патологии уделялось, прежде всего, при изучении поствакцинальных БЦЖ-оститов, этиологически являющихся частным вариантом инфекции, вызываемой микобактериями туберкулезного комплекса [3]. Вместе с тем, в современной литературе практически отсутствуют публикации по этиологическому подтверждению диагноза при костном туберкулезе у детей. Отсутствие характеристики возбудителя, в том числе спектра его лекарственной чувствительности, характерно для большинства случаев заболевания, хотя проблема лекарственной устойчивости, в т.ч. множественной и широкой, давно перестала быть уделом только “взрослой” фтизиатрии.

Исторически сложившаяся в Российской Федерации

система централизации лечения больных костно-суставным туберкулезом детей в специализированной хирургической клинике ФГБУ СПБНИИФ предоставляет уникальную возможность для эпидемиологического анализа ситуации за достаточно длительный период времени.

Цель исследования – оценить эффективность бактериологической диагностики костно-суставного туберкулеза у детей на основании анализа результатов многолетнего контроля.

Дизайн исследования: анализ результатов обследования сплошной ретроспективной когорты. Выбор глубины ретроспекции - 14 лет (январь 1999 – декабрь 2012) обусловлен стандартизацией культуральных методов исследований микобактерий в бактериологической лаборатории СПБНИИФ, в том числе - стандартизации идентификации вакцинного штамма M. bovis BCG начиная с 1999 г.

Задачи исследования:

- определить частоту бактериологического подтверждения костно-суставного туберкулеза у детей с дифференциацией по клиническим формам;
- изучить структуру культур микобактерий, выделенных от больных туберкулезом костей и суставов;
- изучить особенности лекарственной чувствительности микобактерий, выделенных от больных туберкулезом костей и суставов.

Критерии включения:

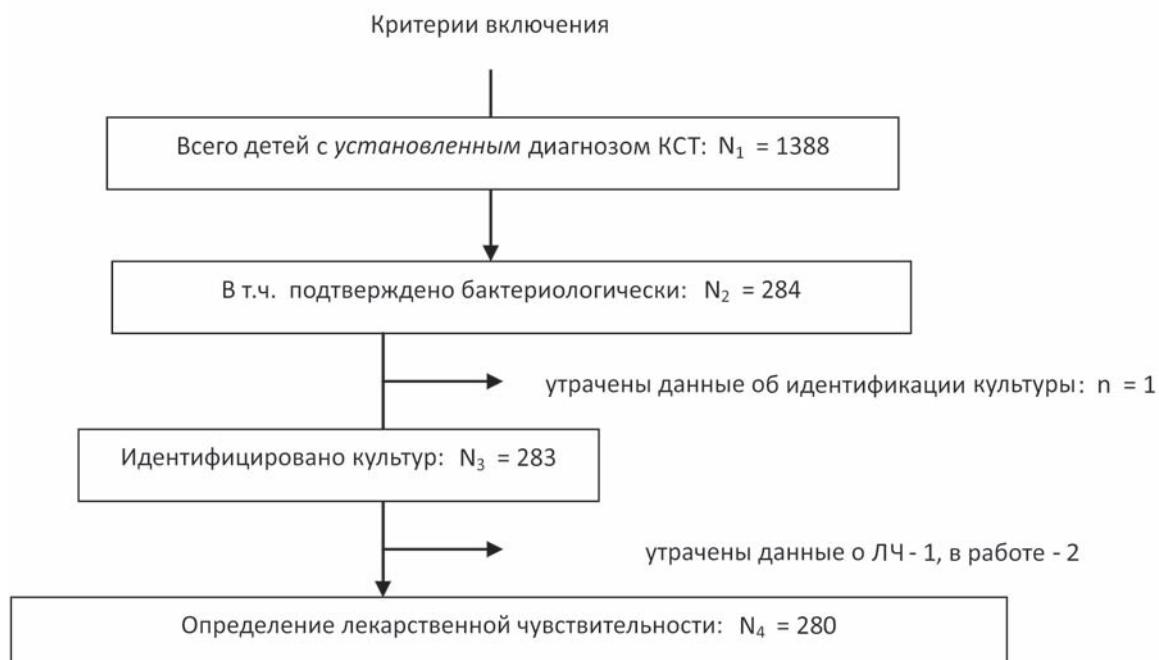
- факт оперативного лечения в детской хирургической клинике СПБНИИФ, либо в других учреждениях – сотрудниками клиники;
- установление диагноза на основании результатов гистологического и/или бактериологического исследования операционного материала;
- наличие документированных данных об исследовании материала в бактериологической лаборатории СПБНИИФ.

Ограничения (условные критерии исключения)

Не анализируются результаты молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований, диагностическая ценность которых изучается в настоящее время и которые в указанный период не применялись (ИГХ) или применялись не регулярно (ПЦР).

Материал и методы

Общая схема исследования представлена на рисунок 1.

**Рисунок 1.** Общая схема исследования

В период с 1999 по 2012 г.г. в детской хирургической клинике СПбНИИФ оперированы 1388 детей в возрасте от 10 месяцев до 17 лет с установленным по клинико-лучевым, а также гистологическим данным диагнозом костно-суставного туберкулеза. В структуре клинических форм преобладали пациенты с локальными очаговыми поражениями – 1081, туберкулезный спондилит выявлен у 196 больных, поражение крупных суставов – 109. При множественных костных локализациях учет проводили по клинически наиболее тяжелой патологии, считая таковой поражение позвоночника, менее тяжелой – артрит, наименее тяжелой – остиг.

В подавляющем большинстве (более 99%) больные оперированы в клинике института. Операционный материал от всех больных исследован методом бактериоскопии с окраской флюорохромными красителями и посевом на плотные среды (Левенштейна-Йенсена, Финна-2); посев на жидкие среды в системе BACTEC MGIT-960 используется, начиная с 2009 года. Идентификацию вакцинного штамма *M. bovis* BCG проводили на основании комплекса бактериологических, биохимических и ферментативных свойств культур, а также сполиготипирования [2, 4].

Лекарственную устойчивость микобактерий определяли методом абсолютных концентраций.

При неоднократном выделении культуры микобактерий, в т.ч. – при повторных операциях на разных очагах у одного больного, учет проводили по первому случаю идентификации.

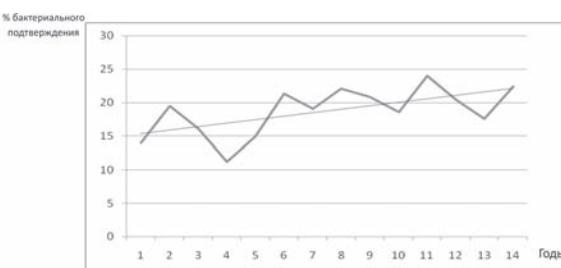
На этапах анализа из работы исключены данные по

двум утраченным культурам: в одном случае – до этапа типирования, во втором – до определения лекарственной чувствительности микобактерий (рисунок 1).

Результаты

Из материала, полученного при оперативных вмешательствах у 1388 пациентов, микобактерии туберкулезного комплекса выделены в 284 случаях, что соответствует уровню бактериологического подтверждения, равному 20,4%.

Несмотря на нарастающий тренд, за все 14 лет изучения показатель не превысил 25% при колебаниях от минимума 11,2% (2002 г.) до максимума в 24% (2009 г.) (рисунок 2).

**Рисунок 2.** Тренд бактериологической верификации костного туберкулеза у детей за 14 лет (1999 – 2012 гг.)

Распределение клинических форм костного туберкулеза, рассчитанное для всех больных с установленным (а) и доказанным (б) диагнозом, свидетельствует об их относительной сопоставимости (рисунок 3 а, б). В то же время, средний уровень бактериологической верификации для спондилитов, артритов и остигов существенно различается, и составляет соответственно 23,94%, 33,9% и 18,5% (рисунок 3 с).

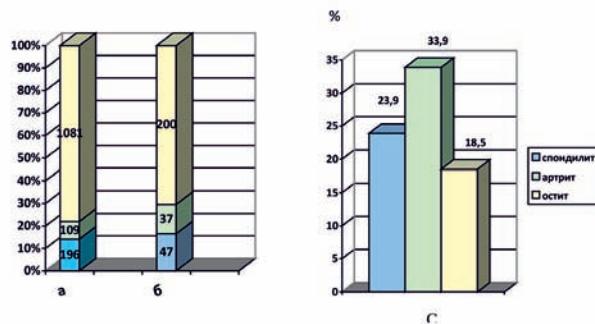


Рисунок 3. Структура клинических форм костного туберкулеза среди детей с установленным (а) и бактериологически доказанным (б) диагнозом и частота их бактериологического подтверждения (с)

Идентификация выделенных из операционного материала бактериальных культур свидетельствует о почти втрое более частом типировании вакцинного штамма *M. bovis BCG* в сравнении с *M. tuberculosis* (рисунок 4).

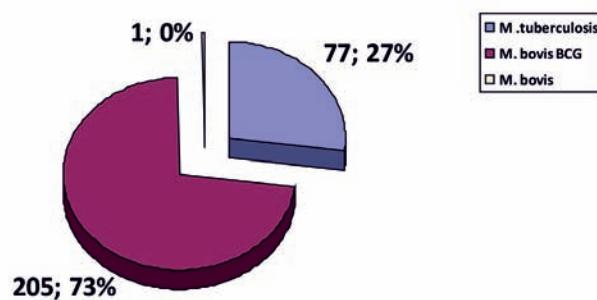


Рисунок 4. Результаты типирования 283 культур микобактерий, выделенных у детей, больных костно-суставным туберкулезом

Вместе с тем, структура клинических форм костного туберкулеза у больных с заболеванием, вызванным штаммами *M. tuberculosis* существенно тяжелее, чем при постvakцинальных осложнениях: в первой группе превалируют тяжелые поражения позвоночника и суставов, во второй - наименее тяжелые локальные формы (оститы) (рисунок 5).

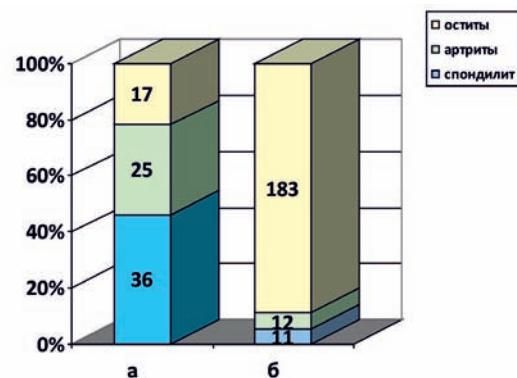


Рисунок 5. Структура клинических форм заболевания среди детей с достоверно подтвержденным костно-суставным туберкулезом, вызванным патогенными штаммами *M. tuberculosis* (а) и вакцинным *M. bovis BCG* (б)

Анализ чувствительности штаммов микобактерий к противотуберкулезным препаратам проведен по 75 из 78 культур. Результаты тестирования отражены на рисунок 5, а структура лекарственной устойчивости – на рисунок 6.

Рисунок 6. Распределение лекарственной чувствительности выделенных культур *M. tuberculosis*

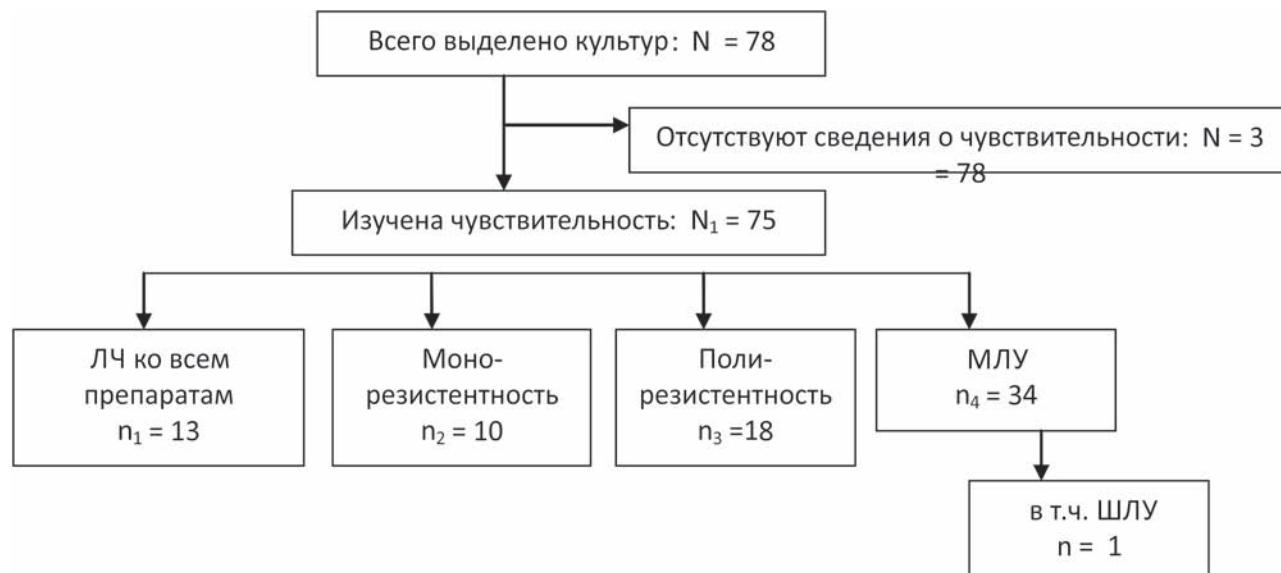


Рисунок 6. Распределение лекарственной чувствительности выделенных культур *M. tuberculosis*

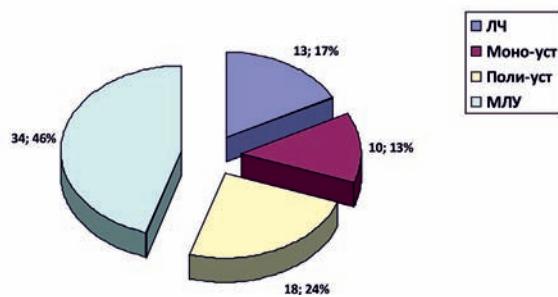


Рисунок 6. Структура лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, выделенных у 75 больных костным туберкулезом

В общей сложности устойчивость патогенных культур выявлена к 12 противотуберкулезным препаратам, при этом:

- среди культур с монорезистентностью обнаружена устойчивость к пяти разным препаратам, без какого-либо существенного преобладания одного из них;
- у полирезистентных культур существенно преобладает устойчивость к Н и S;
- при МЛУ практически 100% культур помимо Н и R устойчивы к S, от 30% до 45% - к E, Ea, K и Mb по каждому препарату (рисунок 7), при этом в 29 из 34 случаев (85,3%) микобактерии устойчивы к 4 и более (max - 7) препаратам.

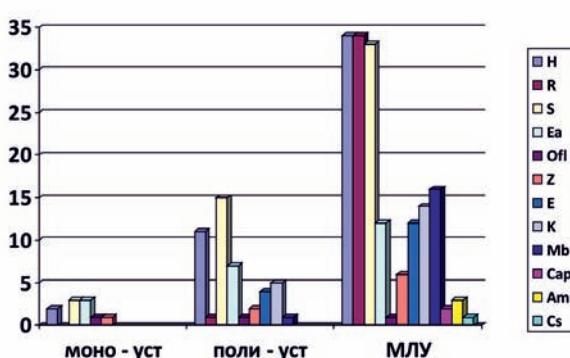


Рисунок 7. Спектр лекарственной устойчивости выделенных при туберкулезе костей и суставов у детей вирулентных культур микобактерий

Микобактерии вакцинного штамма сохраняли лекарственную чувствительность ко всем тестируемым препаратам за исключением пиразинамида и циклосерины, что является их естественным свойством.

Заключение

Адекватность химиотерапии туберкулеза базируется на раннем определении лекарственной чувствительности микобактерий. Многолетний анализ особенностей костно-суставного туберкулеза у детей, проведенный

по данным специализированной по данной патологии хирургической клиники, выявляет определенные особенности этиологической верификации диагноза (в ее современном понимании):

1. Средний уровень бактериологического подтверждения диагноза, установленного на основании типичных клинических и гистологических данных, составил 20,4% при колебаниях от 11,2% до 24%. Таким образом, в 3/4 случаев диагноз не удалось доказать культуральным методом, что заставляет, с одной стороны, согласиться с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения использовать термины "установленный, но не подтвержденный" и "доказанный (или достоверно подтвержденный)" туберкулез, а с другой – для данной группы больных провести исследование информативности молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов диагностики;

2. Наиболее высок уровень бактериологической верификации туберкулеза у детей с туберкулезом крупных суставов (33,9%); при спондилите и остеитах он составляет соответственно 23,9%, и 18,5%;

3. Структура клинических форм костного туберкулеза, вызванного *M. bovis* BCG и *M. tuberculosis*, различна: среди постvakциональных поражений значительно (81%) преобладают локальные формы – остеиты, в то время, как заболевания, вызванные патогенными штаммами, более, чем в 70% случаев протекают с поражением позвоночника или крупных суставов;

4. Среди культур *M. tuberculosis*, выделенных при туберкулезе костей и суставов у детей, подавляющее большинство представляют лекарственно устойчивые: при полирезистентности чаще отмечается устойчивость к стрептомицину и изониазиду; при мультирезистентности – в 85% имеется устойчивость к 4 и более препаратам, в том числе почти 100% микобактерий помимо тубазида и рифампицина резистентны к стрептомицину, и более 30% – к этионамиду, этамбутолу, канамицину и/или микобутину.

Список литературы.

1. Лечение туберкулеза. Рекомендации – 4-е издание// Издание ВОЗ на русском языке, 2011 г. – 184 с.
2. Потапова Ю.С., Оттен Т.Ф., Малырова Е.Ю., Вишневский Б.И. Бактериологическая диагностика и идентификация возбудителей BCG-оститов у детей // Туб и болезни легких.-2011.-№ 7.-С. 24-29.
3. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу// под ред. Ю.Н.Левашева и Ю.М.Репина. СПб. – ЭЛБИ-СПб, 2008.- 544 с.
4. Mokrousov I., Vyazovaya A., Potapova Y., Vishnevsky B., Otten T., Narvskaya O. Mycobacterium bovis BCG-Russia clinical isolate with non-canonical spoligotyping profile//. J. Clin. Microbiol. -2010. -Vol. 48. -№ 12. -P. 4686-4687.

Изменение структуры клинических форм и особенностей течения туберкулеза у детей в условиях внедрения современных иммунологических и лучевых методов диагностики

Ю.Э. Овчинникова, А.А. Старшинова, Н.В. Корнева, И.Ф. Довгалюк

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ

Резюме. Начиная с 2009 года, на фоне достоверного снижения частоты выявления малых форм заболевания, наблюдается рост числа распространенных процессов, с одномоментным вовлечением в специфический процесс нескольких групп лимфатических узлов, нередко двустороннего характера поражения. По сравнению с 2009 г. выявления осложненных форм туберкулеза возросло в 2 раза, преимущественно за счет очагов отсевов в легочной ткани. С 2009г. удельный вес детей с впервые выявлением туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов в фазе кальцинации увеличился до 54,4%, а в 2012г. составил 100%, включая выявление хронически текущего первичного туберкулеза с одновременным поражением лимфатических узлов на разных фазах воспаления, при выявлении манифестно выраженных признаков активности туберкулезной инфекции практически у всех больных. Наблюдаемые неблагоприятные тенденции в структуре клинических проявлений туберкулеза у детей могут быть связаны с улучшением диагностики при внедрении современных методов диагностики (ДИАСКИНТЕСТ® и МСКТ).

Ключевые слова: туберкулез, дети, клинические формы, течение.

Введение. Заболеваемость туберкулезом детей – важный прогностический эпидемиологический показатель, который снизился в России за последние 10 лет на 32% (2002 г.- 19,5; 2011 г. – 13,3 на 100 тыс. детского населения) [1]. В структуре клинических форм туберкулеза детей преобладает туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, удельный вес которого составляет 72-78% [2,3,4]. Применение традиционного рентгено-томографического обследования не всегда позволяет оценить характер поражения внутригрудных лимфатических узлов и легочной ткани, а туберкулиновые пробы – уровень специфической сенсибилизации организма, что приводит к достаточно частому выявлению малых форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (60-70%) на этапах обратного развития процесса (56,5% случаев) [2,4,5]. Структура клинических форм туберкулеза у детей, характер осложнений и течения заболевания во многом определяется и напрямую зависит от качества диагностики туберкулезной инфекции.

Цель настоящего исследования – провести анализ изменения структуры клинических форм туберкулеза у детей за последние десять лет в условиях внедрения современных иммунологических и лучевых методов диагностики.

Материал и методы. Для выявления особенностей структуры клинических форм и характера течения туберкулеза у детей был проведен анализ архивных и текущих данных комплексного обследования 907 детей в возрасте от 3-х до 14-ти лет, наблюдавшихся в отделении терапии туберкулеза легких у детей ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РФ в период с 2003 по 2012 гг.

С 2003 по 2008 гг. унифицированный комплекс обследования включал в себя проведение туберкулиодиагностики и рентгенологического обследования (обзорная рентгенограмма и линейные томограммы, при необходимости проводилась компьютерная томография). Всего было обследовано 658 детей.

С 2009 по 2012 гг. унифицированный диагностический комплекс включал пробу с туберкулезным рекомбинантным аллергеном в стандартном разведении – ДИАСКИНТЕСТ®, а также многослойная компьютерная томография и компьютерная ангиография. Всего в этот период было обследовано 249 пациентов.

Лучевая диагностика проводилась с применением спирального компьютерного томографа с многорядным детектором (многослойный) «Aquilion-32» (Toshiba Medical Systems Corporeton, Japan), с внутривенным болюсным введением контрастного вещества через инжектор автоматический «СТ 9000 ADV» (Liebel-Flarsheim (Mallincrodt Inc.).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерной программы Microsoft Office Word Excel 2007 с использованием методов вариационной статистики. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Из 907 детей, находившихся на обследовании в отделении детской фтизиатрии с 2003 по 2012 гг., диагноз туберкулеза органов дыхания нашел свое подтверждение у 522 пациентов. Большую часть больных составили дети в возрасте от 7 до 14 лет в период 2003-2008 гг. (52,3%; 149) и в 2009-2012 гг. (72,2%; 171), реже в возрасте от 3 до 6 лет в 2003-2008 гг. – 47,7% (136), в 2009-2012 - 27,8% (66) случаев.

В 2003-2008 гг. 67,4% больных туберкулезом детей были выявлены при профилактических осмотрах методом туберкулиодиагностики (67,4%), по контакту выявляли каждого пятого пациента (20,4%), по обращению с жалобами – 12,2% (табл. 2).

Проведенный анализ структуры клинических форм на протяжении последнего десятилетия показал, что ведущей формой специфического поражения у детей

Таблица 2. Методы выявления туберкулеза органов дыхания у детей (2003-2012 гг.)

ПЕРИОД (ГОДЫ)	МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА					
	По туберкулиодиагностике		По обращению с жалобами		По контакту с больным туберкулезом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2003-2008гг. n=285	192	67,4*	35	12,2	58	20,4
2009-2012гг. n=237	103	43,5	39	16,5	95	40,1*
Всего: n=522	295	56,5	74	14,2	153	29,3

* - p<0,05 при сравнении по годам.

Таблица 1. Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у детей (2003-2012 гг.)

ПЕРИОД (ГОДЫ)	СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ									
	ТВГЛУ		Туберкулезная интоксикация		первичный генерализованный туберкулез		ПТК		Вторичные Формы	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2003-2008 гг. n=285	220	77,2	48	16,8	27	12,3*	7	2,5	8	2,8
2009-2012гг. n=237	193	81,4	30	12,7	10	5,2	3	1,3	5	2,1
Всего: n=522	413	79,1	78	14,9	37	8,9	10	1,9	13	2,5

* - p<0,05 при сравнении по годам.

является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) (табл.1).

За период с 2003-2008 гг. удельный вес ТВГЛУ был ниже в сравнении с показателями 2009-2012 гг. – 77,2% и 81,4%, соответственно, в то время как первичный туберкулезный комплекс (сравнить 2,5% и 1,3%), туберкулезная интоксикация (сравнить 16,8% и 12,7%) и генерализованные формы туберкулеза (сравнить 12,3% и 5,2%) диагностировались чаще. Доля больных с вторичными формами туберкулеза практически не изменилась, составляя 2,8% против 2,1% соответственно. Неблагоприятные тенденции в структуре клинических проявлений туберкулеза у

детей, которые отмечены с 2009гг. могут быть связаны с внедрением современных методов диагностики (ДИАСКИНТЕСТ® и МСКТ).

В структуре осложнений ТВГЛУ в 2003-2008 гг. треть всех случаев составлял туберкулезный плеврит, в 37,8% выявляли регионарно развивающиеся очаги отсевов в легочной ткани лимфогематогенного генеза, в 24,4% диагностировали туберкулез бронхов. Периферические лимфадениты встречались в 3,5 раза реже в 2009-2012 гг. (табл.3). У всех детей с ТВГЛУ, обследованных в 2009- 2012гг. преобладали осложненные формы заболевания (53,4%). Распространенные процессы достоверно часто стали

Таблица 3. Характеристика специфического процесса при туберкулезе органов дыхания у детей (2003-2012 гг.)

ПЕРИОД (ГОДЫ)	ТУБЕРКУЛЕЗ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ					
	ТВГЛУ (малая форма)		Множественное поражение внутрирудных л/узлов, в т.ч. двусторонний процесс		Осложненное течение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2003-2008гг. n=220	89	40,5	131	59,1	45	20,5
2009-2012гг. n=193	28	14,5	165	85,2*	103	53,4*
Всего: n=413	106	25,7	309	74,8	148	35,8

* - p<0,05 при сравнении по годам.

диагностировать за период с 2009-2012гг. - 85,2% против 59,1% в 2003-2008гг.

В 2009 – 2012 гг доля распространенных процессов возросла, с одномоментным вовлечением в специфический процесс 2-3 и более групп лимфатических узлов, нередко двустороннего характера поражения – у 85,2% (165) больных, в отличие от 59,1% (131) наблюдений в предыдущие годы, (p<0,05). Отмечается увеличение выявления осложненных форм туберкулеза с 2009 г. в 2 раза (103 ребенка -53,4% против 45 детей - 20,5% в 2003-2008 гг.), преимущественно за счет очагов отсевов в легочной ткани (60,2% против 37,8%, p<0,05). Среди внелегочных локализаций первичного генерализованного туберкулеза стали диагностироваться поражение кишечника, печени, селезенки, трахеи, и достаточно редко встречающиеся поражения миндалин, туберкулезная волчанка носа. Частота выявления малых форм заболевания снизилась до 14,5% (28 детей), преимущественно за счет увеличения числа распространенных процессов.

Неблагоприятной тенденцией, свидетельствующей о существенных дефектах раннего выявления туберкулеза у детей, следует считать выявление специфического процесса во внутрирудных лимфатических узлах и легких в фазе кальцинации. С 2009г. удельный вес детей с впервые выявленным туберкулезом внутрирудных лимфатических узлов в фазе кальцинации увеличился до 54,4% (105 детей), а в 2012г. составил 100%, от всех детей, которым был поставлен диагноз «туберкулез», в том числе хронически текущий первичный туберкулез с одновременным поражением лимфатических узлов на разных фазах воспаления, с манифестно

выраженными признаками активности туберкулезной инфекции практически у всех больных (по результатам ДИАСКИНТЕСТ®).

Характерной особенностью туберкулеза органов дыхания у детей является не снижающееся за 10 лет число бактериовыделителей: среди заболевших за 2003-2012 гг. -27 (5,4%), со значительным увеличением к 2012 году обнаружения ДНК МБТ методом ПЦР – (11,1%)

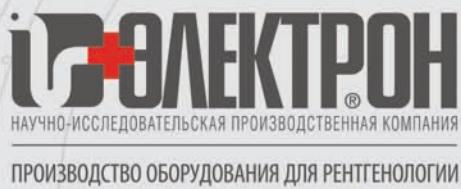
Выводы. С учетом значительного улучшения качества диагностики в 2009-2012 гг. отмечен рост удельного веса ТВГЛУ в структуре клинических форм до 81,4% с достоверным снижением генерализованного туберкулеза, также выявлены тенденции снижения выявления ПТК (1,3%) и туберкулезной интоксикации (12,7%). Наблюдается достоверное снижение частоты выявления малых форм заболевания до 14,5%, преимущественно за счет диагностики распространенных процессов, среди нередко двустороннего характера поражения – у 85,2% больных, с увеличением выявления осложненных форм туберкулеза с 2009 г. в 2 раза, преимущественно за счет очагов отсевов в легочной ткани -60,2% случаев.

Список литературы

1. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации / Е.М. Белиловский [и др.] // Туберкулез в Российской Федерации 2010 г.: Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М. – 2011. – С. 27–67.
2. Михайлова Ю.В. Распространение туберкулеза

- среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики) / Ю.В. Михайлова [и др.] // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2009. – № 1. – С. 5–10.
3. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Петракова И.Ю., Лазарева Я.В., Стажеев Л.Б., Амансахатов Р.Б. Клиническая и рентгенологическая характеристика впервые выявленного туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2007. – № 1. – С. 3-5.
4. Старшинова А.А., Павлова М.В., Скворцова Л.А., Довгалюк И.Ф. Подход к диагностике у детей туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов парааортальной группы // Пробл. туб. и болезней легких. – 2007. -№12.- С.14-17.
5. Шилова, М.В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. / М.В. Шилова // Пробл. туб. и болезней лёгких. – 2010. – № 5. – С. 14–21.

✓ ОПРЕДЕЛЯТЬ ✓ ПРЕДВОСХИЩАТЬ ✓ ЛИДИРОВАТЬ



**ДОСТУПНЫЕ ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
ДЛЯ КАЖДОЙ РОССИЙСКОЙ БОЛЬНИЦЫ!
ДЛЯ КАЖДОГО ЖИТЕЛЯ РОССИИ!**

ОТ УЗИ ДО ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

www.electronxray.ru



Вакцинный потенциал рекомбинантных гриппозных векторов, экспрессирующих микобактериальные антигены, при экспериментальном туберкулезе

**Н.В.Заболотных¹, М.А.Стукова², Т.И. Виноградова¹, М.Л. Витовская¹, А.-П.С. Шурыгина², С.Н. Васильева¹,
П.К. Яблонский¹, О.И. Киселев²**

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

²ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Для создания противотуберкулезных вакцинных кандидатов с помощью методов обратной генетики сконструированы аттенуированные рекомбинантные штаммы вируса гриппа, экспрессирующие микобактериальные белки ESAT-6, TB10.4, Ag85B, Rv3407 в различных комбинациях. Изученные штаммы имели высокие ростовые характеристики на культуре клеток Vero, были генетически стабильны, экспрессия белков-вставок подтверждена *in vitro* и *in vivo*. Оценка эффективности одного из вакцинных кандидатов, экспрессирующего ранний секреторный белок ESAT-6 (FLU/ESAT-6), показала задержку развития экспериментального туберкулеза на уровне, по ряду показателей превышающем защитное действие стандартной вакцины БЦЖ. Интраназальный способ доставки туберкулезного антигена с помощью гриппозного вектора сопровождался формированием Tx-1 иммунного ответа в периферических органах иммунной системы, связанных с верхними дыхательными путями, что может иметь неоспоримые преимущества в защите от легочных форм туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, вакцина, гриппозные векторы, профилактика, ESAT-6, Tx-1 иммунный ответ

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость совершенствования профилактической вакцинации туберкулеза, способной обеспечить эффективный контроль распространения инфекции, не вызывает сомнений. Сыграв большую положительную роль в предотвращении развития распространенных форм туберкулеза у детей и подростков, вакцина БЦЖ - живой аттенуированный штамм *Mycobacterium bovis* - во многом перестала удовлетворять требованиям практического здравоохранения. В последнее время развитие туберкулеза при контакте с бактериоуделителем отмечается не только у некачественно привитых или не привитых детей, но и у эффективно БЦЖ-вакцинированных [2]. По-прежнему серьезной, и даже имеющей тенденцию роста проблемой вакцинации БЦЖ остаются поствакцинальные осложнения, затрагивающие костную систему [1]. Существенным недостатком вакцины БЦЖ является снижение напряженности поствакцинального противотуберкулезного иммунитета уже через 2-3

года после вакцинации [3]. Неэффективность БЦЖ, как показано в работах последних лет, нередко определяется исходной поляризацией иммунного ответа в сторону Tx-2, вызванной дезинтеграцией субпопуляционного состава Т-лимфоцитов и паразитарными инвазиями [9].

Расшифровка иммунологических механизмов защиты от туберкулеза и идентификация антигенов, распознаваемых при протективных реакциях, открыли широкие возможности для разработки новых противотуберкулезных вакцин. К настоящему времени на различных стадиях доклинических и клинических исследований находятся более 10 вакцинных кандидатов, которые разрабатываются как с целью замены используемой вакцины БЦЖ, так и для проведения «бустерных» вакцинаций, способных длительно поддерживать специфический иммунитет на адекватном уровне [8]. Перспективным направлением в области разработки новых противотуберкулезных вакцин является создание препаратов, предназначенных для введения через дыхательные пути и ориентированных на формирование иммунного ответа в месте внедрения патогена [5].

С 2006 года в лаборатории экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий СПб НИИФ совместно с НИИ гриппа исследуется вакцинный потенциал аттенуированных рекомбинантных штаммов вируса гриппа с модифицированным геном NS1, экспрессирующих микобактериальные белки. За счет нарушения основной функции полноразмерного белка NS1 как антагониста системы интерферона I типа такие штаммы теряют способность к полноценной репликации в организме хозяина, что обеспечивает безопасность их использования в качестве вакцинных препаратов [4]. В то же время в зоне вирусной репликации происходит выработка большого количества цитокинов, способствующих поляризации иммунного ответа в сторону Tx-1 звена, обеспечивая иммуноадьювантный эффект вирусов гриппа с модифицированным NS1 геном [11]. Иммунологические свойства конструкций подобного типа, а также возможность их интраназального введения определяют перспективы использования гриппозных векторов для защиты от туберкулеза, в контроле которого решающую роль играет развитие полноценного Tx-1 иммунного ответа [8, 9].

Целью настоящей работы явилась оценка

эффективности одного из вакцинальных кандидатов, экспрессирующего ранний секреторный белок ESAT-6 (FLU/ESAT-6), в защите от экспериментальной

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Конструирование рекомбинантных штаммов вируса гриппа. Рекомбинантные NS геномные фрагменты, содержащие последовательности, кодирующие микобактериальные белки ESAT-6, TB10.4, Ag85B, Rv3407 в различных комбинациях синтезированы и клонированы в двунаправленные экспрессионные плазмиды pHW_B754 в компании Geneart AG (Регенсбург, Германия). В ряде конструкций с целью посттрансляционного разделения микобактериального белка с N-терминальной областью NS1 белка, между ними введена синтезированная последовательность (51 нуклеотид), кодирующая участок сайта узнавания клеточными протеазами белка 2A (NFDLLKLAGDVESNLGP) пикорновируса, который обладает свойством саморазрезания перед последним пролином. Плазмиды, кодирующие остальные геномные фрагменты вируса гриппа, за исключением НА, сконструированы на основе кДНК копий генов, полученных с матрицы вируса, стабильно экспрессирующего зеленый флуоресцентный белок GFP [6]. Клетки Vero (ВОЗ) получены из Европейской Коллекции Клеточных Культур (Salisbury, Wiltshire SP4 0JG, Великобритания) на 134 пассаже и росли в среде DMEM/F12 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки и 2 mM L-glutamine. Для получения рекомбинантных штаммов использована техника трансфекции клеток Vero соответствующими плазмидами путем электропарации при помощи оборудования Nucleofector II (Amaxa) в соответствии с инструкцией по использованию. Наличие рекомбинантного NS гена со вставкой нуклеотидных последовательностей, кодирующей микобактериальные белки в различных комбинациях, подтверждалось секвенированием продуктов ОТ-ПЦР.

Инфекционный титр вирусов определяли методом бляшкообразования на клетках Vero под 0,6% агаровым покрытием, с добавлением питательной среды DMEM/HamF12, 4mM L-глютамина, 5мкг/мл трипсина, 0,01% DEAE-дексстрана (Pharmacia), и выражали в бляшкообразующих единицах (БОЕ/мл).

Иммунизация животных и моделирование экспериментального туберкулеза. Эффект иммунизации рекомбинантными гриппозными векторами оценивали на 320 мышах - самцах линии C57 black/6 (питомник «Столбовая» Научного центра биомедицинских технологий РАМН). Иммунизацию животных проводили двукратно инTRANАЗАЛЬНО, без наркоза, в дозе 106 БОЕ/животное, с интервалом 3 недели. Генерализованный туберкулезный процесс у мышей моделировали введением в латеральную хвостовую вену взвеси

трехнедельной культуры вирулентной культуры *M. tuberculosis* Erdman (106 КОЕ/мышь), полученной из Государственного НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Тарасевича, через 3 недели после второй иммунизации. Контролями служили зараженные невакцинированные животные (контроль заражения), иммунизированные PR/8 вирусом «дикого» типа в дозе 105 БОЕ/мышь (контроль вакцины) а также вакцинированные подкожно БЦЖ в дозе 105 КОЕ/мышь на первом сроке введения FLU/ESAT-6. Результаты оценивали через 6 недель после заражения. Выведение мышей из опыта осуществлялось с соблюдением Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований, предусматривающих гуманное отношение к животным. Эффект протективного действия FLU/ESAT-6 оценивали по показателям тяжести течения экспериментального туберкулезного процесса: летальность; динамика массы; гистологическое исследование легких, бактериологическое исследование легких и селезенки.

Для гистологического изучения легкие фиксировали в 10% формалине, заливали в целлоидин-парафин-масло, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

При бактериологическом исследовании осуществляли дозированный посев гомогенатов легких и селезенки на плотную яичную среду Левенштейна-Йенсена методом серийных разведений. Нижняя граница чувствительности метода - 2×10^3 КОЕ. Массивность роста МБТ выражали в десятичных лог (\log) от числа колониеобразующих единиц (КОЕ) на массу легких. Расчет индекса защиты органа проводился при вычитании Ig КОЕ иммунизированных мышей из Ig КОЕ мышей группы контроля заражения. При оценке результатов положительным эффектом по задержке роста МБТ считается индекс защиты $\geq 0,5 \log$.

Определение продукции ИФН- γ в супернатантах культур клеток селезенки и трахеобронхиальных лимфоузлов проводили с использованием иммуноферментных тест систем QuantikineTM (R&D Systems, Minneapolis) в соответствии с инструкцией по использованию. Уровень ИФН- γ (пкг/мл) в исследуемых образцах рассчитывали по калибровочной кривой в зависимости оптической плотности и от концентрации цитокина.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием параметрического теста Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона - Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Восемь рекомбинантных штаммов вируса гриппа, экспрессирующих микобактериальные белки ESAT-6, TB10.4, Ag85B, Rv3407 в различных комбинациях,

получены с помощью методов обратной генетики. При интраназальном заражении мышей в дозе 5,5 log БОЕ/мышь полученные штаммы обладали способностью размножения в легких животных до титров 1-1,5 БОЕ/мл 10% суспензии легких, не вызывая при этом гибели животных, т.е. являлись аттенуированными по сравнению с исходными родительскими штаммами. Отсутствие патологии в легких иммунизированных животных, а также снижения их массы тела, подтверждало аттенуацию штаммов. Генетические и молекулярные механизмы аттенуации гриппозных векторов и их безвредность для животных могут определяться как нарушением основной функции полноразмерного NS1 белка как антагониста системы интерферона I типа, так и отсутствием функциональных доменов в карбоксильной части NS1 белка, связанных с патогенностью вируса гриппа [4].

В качестве модельных штаммов для экспериментальной оценки иммуногенной и протективной активности вакциниальных кандидатов выбраны рекомбинантные штаммы вируса гриппа трех антигенных подтипов (H1N1, H2N2 и H3N2), экспрессирующие ранний секреторный белок ESAT-6 (FLU/ESAT-6). Структура рекомбинантного NS гена представлена на рис. 1а. После нуклеотидной последовательности, кодирующую 125 аминокислот белка NS1 вируса гриппа, следует последовательность, кодирующая участок сайта узнавания клеточными протеазами белка 2A пикорновируса (NFDLLKLAGDVESNLG/P) вместе с последовательностью ESAT-6 (95 аминокислот). Экспрессия ESAT-6 белка подтверждена методом Вестернблот (данные не приводятся) и иммунофлюoresцентным анализом лизатов зараженных вирусом клеток Vero с использованием моноклональных антител к белку ESAT-6. На рисунке 1б отчетливо видно свечение ESAT-6 белка, накопившегося в ядре зараженных рекомбинантным вирусом клеток Vero.

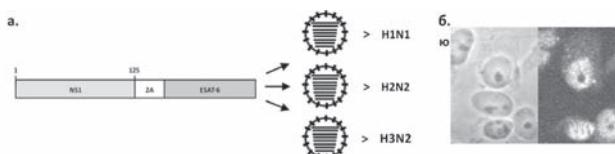


Рис.1 (а). Рекомбинантный NS1 ген, экспрессирующий ESAT-6 белок, был введен в вирусы гриппа А трех антигенных подтипов. (б). Иммунофлюоресценция: экспрессия ESAT-6 белка в ядре инфицированных клеток Vero.

Последовательная двукратная иммунизация мышей антигенно различными рекомбинантными вирусами Flu/ESAT-6 вызвала формирование существенного количества иммунореактивных CD4+ (Tx-1) лимфоцитов селезенки, которые уже через 10 дней после второй

иммунизации были способны отвечать на специфическую стимуляцию культур спленоцитов иммунизированных мышей продукцией ИФН- γ (рис.2).

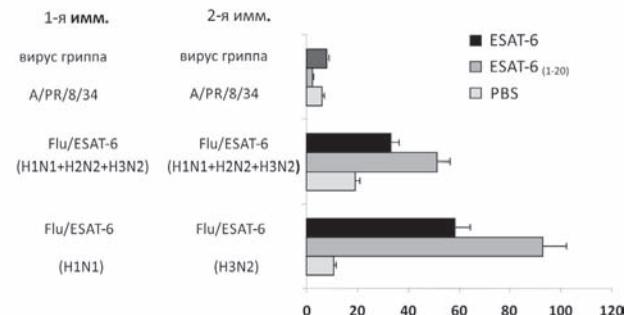


Рис. 2. Количество ИФН-гамма секретирующих клеток в ответ на стимуляцию рекомбинантным ESAT-6 белком или ESAT-6 (1-20) пептидом, содержащим H-2b-рестрикованный CD4+ Т-клеточный эпигенот в популяции клеток, полученных из селезенки C57black/6 мышей через 10 дней после второй иммунизации Flu/ESAT-6 гриппозными векторами или вирусом гриппа A/PR/8/34 «дикого» типа.

Таким образом, была подтверждена способность рекомбинантных гриппозных векторов индуцировать системный ESAT-6-специфический CD4+ Тx-1 клеточный иммунный ответ при интраназальном введении, что послужило основанием исследования профилактической эффективности штаммов при экспериментальной туберкулезной инфекции.

Двукратная последовательная интраназальная иммунизация мышей гриппозными векторами подтипов H1N1 и H3N2, проведенная за 3 недели до внутриривного заражения животных вирулентным штаммом МБТ, позитивно отразилась на интегральных показателях тяжести течения туберкулеза - летальности и обсемененности органов микобактериями туберкулеза. В то время как у зараженных невакцинированных мышей (контроль заражения) начало гибели от туберкулеза отмечено на 59 день после заражения, у вакцинированных Flu/ESAT-6 животных оно наблюдалось на 69 день. У иммунизированных Flu/ESAT-6 мышей позднее зафиксирована и 100% летальность. Так, к 137 дню после заражения погибли все невакцинированные мыши, при вакцинации Flu/ESAT-6 - 55% животных (к 250 дню - 90%). При этом средняя продолжительность жизни привитых мышей составила 137 дней, в группе контроля заражения 59 дней ($p < 0.008$, Log Rank test). У мышей, вакцинированных БЦЖ, начало гибели отмечено на 64 день (на 5 дней раньше, чем при вакцинации Flu/ESAT-6), а 100% летальность – на 250 день после инфицирования.

Бактериологическими исследованиями установлено существенное снижение массивности роста МБТ в посевах гомогенатов легких и селезенки в группе мышей, вакцинированных Flu/ESAT-6 по сравнению с

контролем заражения. Через 6 недель после заражения обсемененность МБТ легких снизилась на 1,4 log₁₀, селезенки - на 0,6 log₁₀. Защитный эффект Flu/ESAT-6 гриппозных векторов по бактериологическим данным был на уровне показателей вакцины БЦЖ. В группе мышей, иммунизированных вирусом гриппа «дикого» типа (контроль вакцины), снижения роста МБТ в посевах гомогенатов органов не отмечено.

Гистологическая оценка срезов легочной ткани выявила, что у невакцинированных мышей через 6 недель после инокуляции *M. tuberculosis* Erdman специфическое воспаление было представлено полями и крупными свежими сливными очагами инфильтрации с накоплением в альвеолах серозного, а чаще фибринозного экссудата. Альвеолы, межальвеолярные перегородки и просветы расширенных капилляров были инфильтрированы эпителиоидными клетками, макрофагами, лимфоидными элементами. Скопления нейтрофильных гранулоцитов обнаружены у всех животных контрольной группы, в 6 из 10 случаев – с распадом и образованием ядерного детрита, а в 2-х – с фокусами деструкции в центре грануллемы (рис. 3).

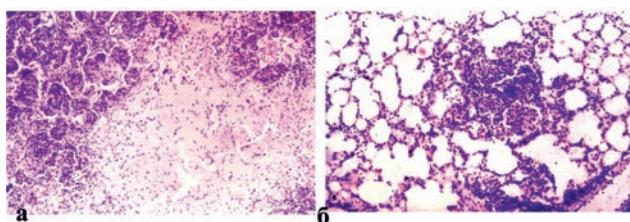


Рис. 3. Микрофотография гистологических срезов легких мышей контрольной группы мышей, вакцинированных FLU/ESAT-6 через 6 недель после заражения МБТ. (а). Очаг инфильтрации с крупным фокусом деструкции в центре и скоплением ядерного детрита по периферии грануллемы ×120. (б). Небольшой очаг инфильтрации на фоне сохранившихся альвеол в легких зараженных вакцинированных мышей ×120.

Вакцинация мышей FLU/ESAT-6 привела к снижению распространенности специфического процесса и повышению воздушности легочной ткани. У большинства животных (86%) специфическое воспаление представлено небольшими очагами инфильтрации, преимущественно лимфоидного характера, состоящими из лимфоцитов, макрофагов, единичных эпителиоидных клеток и единичных нераспадающихся нейтрофилов (рис. 3б). Практически не обнаруживалось скоплений ядерного детрита, участков некроза и скоплений нейтрофильных гранулоцитов. У всех опытных животных зарегистрированы крупные периваскулярные и перибронхиальные лимфогистиоцитарные инфильтраты, что свидетельствует об активации напряженности местного иммунитета ткани легкого.

Известно, что в формировании протективного

противотуберкулезного иммунитета ключевая роль принадлежит Т-хелперам первого типа, которые осуществляют контроль над развитием инфекции посредством выработки Tx-1 цитокинов, в первую очередь интерферона гамма [12]. В этой связи нами проведено исследование продукции ИФН-γ в супернатантах культур селезенки и трахеобронхиальных лимфоузлов иммунизированных мышей в ходе экспериментальной туберкулезной инфекции. Через 2 недели после заражения, когда при визуальном осмотре легких зараженных МБТ мышей еще не выявлялись выраженные очаги туберкулезного поражения, у всех животных отмечено достоверное снижение спонтанного и повышение ESAT-6 - индуцированного уровня продукции ИФН-γ ($p<0,001$), что согласуется с данными по высокому уровню продукции цитокина Т-лимфоцитами на ранних сроках развития туберкулезной инфекции [10].

Через 6 недель после заражения, по мере нарастания тяжести туберкулезного процесса, в контрольной группе зараженных невакцинированных мышей на фоне угнетения специфической пролиферативной активности клеток селезенки в РБТЛ (индекс стимуляции 0,63), отмечено существенное снижение выработки ИФН-γ в культуре спленоцитов и полное угнетение продукции цитокина в культуре трахеобронхиальных лимфоузлов (рис.4).

При этом во всех группах иммунизированных мышей в культурах их спленоцитов отмечен достоверно более высокий уровень продукции ИФН-γ по сравнению с контрольной группой животных ($p<0,002$). Важно отметить, что существенная выработка ИФН-γ в супернатантах культур трахеобронхиальных лимфатических узлов зарегистрирована только в группе мышей, интраназально иммунизированных гриппозными векторами (рис.4б). Полученные данные свидетельствуют о том, что интраназальный способ доставки туберкулезного антигена с помощью гриппозного вектора имеет преимущества в формировании Tx-1 иммунного ответа в периферических органах иммунной системы, связанных с верхними дыхательными путями, что может иметь неоспоримые преимущества в защите от легочных форм туберкулеза, где наиболее значимой является продукция ИФН-γ в непосредственном месте поражения микобактериями туберкулеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в данной работе рекомбинантных гриппозных векторов, экспрессирующих иммунодоминантный Т-клеточный микобактериальный антиген ESAT-6 (FLU/ESAT-6) для профилактики экспериментальной туберкулезной инфекции, позволило добиться развития протективного эффекта

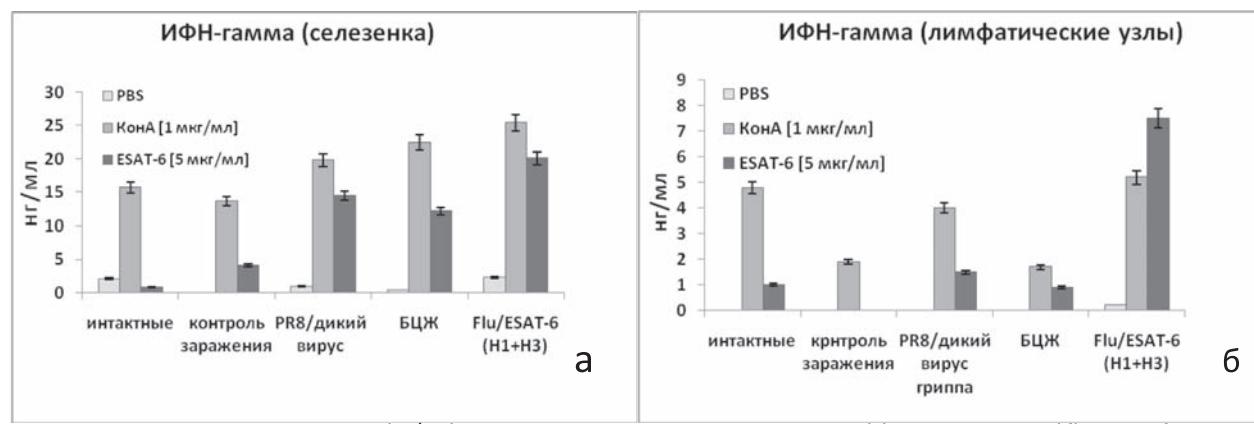


Рис 4. Концентрации ИФН-гамма (нг/мл) в супернатантах трехдневных культур (а) спленоцитов и (б) трахеобронхиальных лимфоузлов через 6 недель после заражения иммунизированных мышей вирулентным штаммом МБТ и у интактных животных.

сопоставимого, а по ряду показателей превышающего эффект вакцины БЦЖ. Иммунизация мышей FLU/ESAT-6, проведенная за 3 недели до заражения вирулентным штаммом МБТ, привела к существенному увеличению секреции ИФН-γ спленоцитами в ответ на стимуляцию ESAT-6 белком. Развитие антиген специфичного Тх-1 клеточного ответа обеспечило задержку развития экспериментального туберкулеза и его более благоприятное течение по сравнению с контрольной группой зараженных невакцинированных животных.

Протективное действие FLU/ESAT-6 проявилось в снижении летальности, повышении средней продолжительности жизни животных, уменьшении обсемененности внутренних органов. Специфическое поражение у вакцинированных FLU/ESAT-6 животных характеризовалось меньшей распространенностью инфильтративного воспаления внутренних органов, снижением альтеративного компонента и активацией местного иммунитета легочной ткани.

В отличие от вакцины БЦЖ, предназначеннной, прежде всего, для парентерального введения, рекомбинантная гриппозная вакцина может применяться инTRANАЗАЛЬНО, чем достигается активация мукозального иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей, которая может явиться дополнительным барьером при аэрогенном заражении туберкулезом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аксенова В.А., Леви Д.Т., Фонина Е.В. и др. Вакцинопрофилактика туберкулеза: значение и проблемы // Пробл. туб. и болезней легких. - 2009. - №1. - С. 10-16.
- Морозов Ю.А., Хадеева П.В., Михайлова Л.В. Иммунопрофилактика туберкулеза вакциной БЦЖ у детей из контакта и из неустановленного контакта // Пробл. туб. и болезней легких. – 2005. - № 1. - С. 29-32.
- Санакоева Л.П. Специфические изменения фагоцитарной активности лейкоцитов крови у детей после вакцинации BCG // Пробл. туб. и болезней легких. - 2003. - № 8. - С. 40-43.
- Egorov A., Brandt S., Sereinig S. et al. Transfected influenza A viruses with long deletions in the NS1 protein grow efficiently in Vero cells // J. Virol. - 1998. - Vol. 72. - P.6437-6441.
- Hall L.J., Clare S., Dougan G. Probing local innate immune responses after mucosal immunisation // J Immune Based Ther Vaccines. - 2010. - Vol. 8, №5. - P.1-14.
- Kittel C., Sereinig S., Ferko B. et al. Rescue of influenza virus expressing GFP from the NS1 reading frame // Virology. - 2004. - Vol. 324. - P. 67-73.
- McShane H. Tuberculosis vaccines: beyond bacille Calmette-Guérin // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2011. – Vol. 366, N1579. - P. 2782–2789.
- Ottenhoff T.H.M., Kaufmann S.H.E. Vaccines against tuberculosis: where we are and where do we need to go. PLoS Pathogens. – 2012. – Vol. 8. - P. 1002607.
- Rafi W., Ribeiro-Rodrigues R., Ellner J.J., Salgame P. Co-infection helminthes and tuberculosis // Curr. Opin. HIV AIDS. – 2012. - Vol. 7, N 3. - P. 239–244.
- Russell D.G., Barry C.E., Flynn J.L. Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us // Science. - 2010. - Vol. 328. - P. 852-856.
- Stasakova J., Ferko B., Kittel C. et al.. Influenza A mutant viruses with altered NS1 protein function provoke caspase-1 activation in primary human macrophages, resulting in fast apoptosis and release of high levels of interleukins 1beta and 18 // J Gen Virol. – 2005. – Vol. 86, N 1. - P.85-95.
- Zuñiga J., Torres-García D., Santos-Mendoza T. et al. Cellular and Humoral Mechanisms Involved in the Control of Tuberculosis // Clin. Dev. Immunol. – 2012. – doi: 10.1155/2012/193923.



ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

Никотиновая зависимость – это добро-вольное 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.

**ЗДОРОВАЯ
РОССИЯ**

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

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

Возможности оказания консультативной телефонной помощи при отказе от табакокурения в Российской Федерации

П.К. Яблонский, О.А. Суховская, М.А. Смирнова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты работы консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака (КТЦ) СПб НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России, который был создан приказом министра здравоохранения и социального развития для обеспечения работы Всероссийской линии помощи в отказе от табакокурения (ТК). В первый год работы КТЦ 23633 человек в возрасте от 18 до 78 лет получили консультации по отказу от ТК. Среди лиц, обратившихся в КТЦ, было 66,8% мужчин и 33,2% женщин в возрасте от 18 до 78 лет. В среднем мужчины выкуривали 23,5±3,4; женщины - 18,3±2,9 сигарет в день, степень никотиновой зависимости = 5,4±0,5 и 4,9±0,6 баллов, соответственно. С возрастом увеличивалось число выкуриваемых сигарет, возрастила и степень никотиновой зависимости. Подавляющее большинство позвонивших людей (97,3 %) хотели бросить курить и имели среднюю и высокую степени мотивации к отказу от курения (71,5% и 25,8%, соответственно). Ведущими причинами отказа от курения были: ухудшение здоровья или забота о его сохранении. Анализ эффективности работы показал, что 34,8% курильщиков, получивших месячное сопровождение при отказе от курения отказались от ТК; 6,1% - снизили число выкуриваемых в день сигарет более, чем в 2 раза. Контрольный опрос через 6 месяцев показал, что не курили 22,8% лиц, получивших месячное сопровождение, и в 2,7% случаев курильщики сократили число выкуриваемых в день сигарет не менее, чем в 2 раза. Таким образом, проведенный анализ первого года работы консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака показал востребованность такой помощи и эффективность ее оказания.

Ключевые слова: табакокурение, консультативная телефонная помощь, отказ от табакокурения

Курение убивает в России около 400 тыс. человек ежегодно и является мощным источником демографического кризиса. Еще в начале 50х годов прошлого столетия немецкий химик Дитрих Хоффман опубликовал несколько работ о влиянии различных компонентов сигарет на здоровье курильщика и составил список из 44 веществ табачного дыма, которые обладают канцерогенными, мутагенными свойствами и являются системными ядами (так называемый «Список Хоффмана»). Доказана связь между табакокурением

(ТК) и развитием сердечно-сосудистых, бронхолегочных и онкологических заболеваний. Одним из самых убедительных исследований было наблюдение за 35 тысячами английских врачей в течение 50 лет [2]. Среди курящих врачей значительно чаще встречались заболевания сердца, сосудов, рак легкого и трахеи, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), а продолжительность жизни в среднем была на 10 лет меньше, чем у некурящих. К моменту публикации работы живы были 5 тысяч 766 некурящих и 134 курящих человека.

Кроме того, табачный дым вызывает снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток, оказывает токсичное влияние на слизистую бронхиального дерева, что способствует инфицированию организма. Компоненты табачного дыма оказывают влияние и на *Mycobacterium tuberculosis*: имеются данные об увеличении жизнеспособности, формировании лекарственной устойчивости (ЛУ) у 57,1% экспериментальных субкультур *Mycobacterium tuberculosis*, в том числе у 14,3% - множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Эти экспериментальные данные подтверждаются и клиническими наблюдениями: МЛУ среди злостных курильщиков (> 25 пачко-лет) встречается в 3 раза чаще, чем среди курящих менее 25 пачко-лет и в 1,5 раза чаще, чем среди некурящих [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), отказ от употребления табака является по критериям стоимости и эффективности, наиболее доступным и перспективным направлением профилактики многих заболеваний.

Большинство курящих людей готовы отказаться от табакокурения (ТК), но не могут сделать это самостоятельно вследствие развития у них никотиновой зависимости. Самостоятельно, без какой-либо помощи (согласно данным зарубежных исследователей), удается отказаться от ТК только 5% желающих бросить курить [3]. В настоящее время существуют достаточно эффективные методы терапии табачной зависимости, включающие: поведенческие методики и медикаментозную терапию.

В работе представлены результаты первого года работы Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака.

Материалы и методы.

23 сентября 2010 года распоряжением Правительства Российской Федерации была утверждена

«Концепция осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010-2015 годы». К числу мер медицинской помощи населению в отказе от ТК отнесена и консультативная телефонная помощь, которая была организована в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии на основании Приказа Минздравсоцразвития России № 261 от 01.04.2011 (приказ «Об организации Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака»). Консультативный телефонный центр помощи в отказе от потребления табака (КТЦ) начал свою работу 17 ноября 2011 года.

Курильщик звонил по телефону 8-800-200-0-200 (звонок для жителей России бесплатный). Оператор «горячей линии» «Здоровая Россия» выяснял причину звонка и, в случае, если абонента интересовали вопросы отказа от ТК, переключал звонок на специалиста КТЦ

При консультировании курильщика опрашивали по анкетам для определения степени никотиновой зависимости (тест Фагерстрома), мотивации к курению (анкета Хорна), мотивации к отказу от курения. Кроме того, фиксировали в базе данных число выкуриваемых сигарет, стаж курения, социальные факторы и статус курения через 3 и 6 месяцев после консультаций. Всего было проконсультировано 23633 человек в возрасте от 18 до 78 лет, в том числе 66,8% мужчин и 33,2% женщин. Однократное консультирование было проведено 11873 курильщикам, месячное телефонное сопровождение при отказе от курения оказано 6165 курильщикам, позвонившим в КТЦ. Курильщики, согласившиеся на поддержку при отказе от ТК по программе месячного сопровождения, получали консультацию в День отказа от курения, на 3, 7, 14, 30 дни.

В задачи консультирования входило:

1. Повышение информированности курильщиков о пагубном воздействии табачного дыма на организм, методах помощи в отказе от ТК.
2. Повышение мотивации к отказу от употребления табачных изделий.
3. Изменение психологических установок в отношении ТК и обучение адаптивным формам поведения.

4. Поддержка при отказе от ТК, обучение навыкам самопомощи при появлении симптомов отмены.

5. Разработка индивидуальных мер профилактики рецидивов ТК.

6. Анализ особенностей ТК у лиц, желающих отказаться от употребления табака и разработка наиболее эффективных мер оказания консультативной телефонной помощи в отказе от употребления табака.

Кроме того, для анализа эффективности оказанной помощи и для консультаций по предотвращению рецидивов курения специалисты КТЦ звонили курильщику на 3 и 6 месяц (всего 8 консультаций).

Результаты и обсуждение.

В первый год работы КТЦ 23633 человек в возрасте от 18 до 78 лет получили консультации по отказу от ТК.

Среди лиц, обратившихся в КТЦ, было 66,8% мужчин и 33,2% женщин в возрасте от 18 до 78 лет (в возрасте 18-34 года – 59%, 35-54 года - 28,5%, старше 55 лет - 12,5%).

Звонки поступали из всех регионов России (табл.1):

В среднем мужчины выкуривали 23,5+3,4 сигарет в день, женщины – 18,3+2,9 сигарет в день, степень никотиновой зависимости (НЗ) была 5,4+0,5 и 4,9+0,6 баллов, соответственно. С возрастом увеличивалось число выкуриваемых сигарет (особенно, после 18 лет), возрастала и степень никотиновой зависимости (табл.2).

Для анализа причин курения абонентов интервьюировали по анкете Хорна, при этом ответы на вопросы кодировались в баллах в зависимости от того, как часто курильщик использует курение в соответствующих ситуациях (всегда, часто, время от времени, редко, никогда).

Оценка мотивации курения проведена по степени выраженности фактора курения (слабая, средняя и сильная), что дает возможность представить ведущие факторы курения для обследованной категории курильщиков (табл.3). У курящего человека может быть сильно выражен как один фактор курения, так и несколько. Например, курильщик всегда курит, когда испытывает стресс (фактор «поддержка при нервном напряжении») и всегда курит, когда ему необходимо расслабиться (фактор «расслабляющий» эффект

Таблица 1. Распределение числа звонков по регионам России

Сибирский округ	Приволжский округ	Северо-Западный округ	Уральский округ	Центральный округ	Южный округ	Дальневосточный округ
16,7%	19,3%	8,8%	9,6%	27,7%	14,0%	3,9%

Таблица 2. Статус курения в зависимости от возраста.

Показатель		< 18 лет	18 – 34 года	35 – 54 года	> 54 лет	По всей группе
Число выкуриваем ых в день сигарет, шт.	Всего	16,02±1,9 3	21,12±2,4 3	24,21±3,2 3	23,05±3,9 1	22,02±3,8 1
	Мужчины	17,10±2,0 5	23,07±2,7 5	26,14±3,5 1	25,04±3,7 3	23,52±3,4 2
	Женщины	15,03±1,9 4	17,06±2,4 3	19,90±2,9 3	20,92±3,1 4	18,32±2,9 0
	Всего	4,21±0,37 4	10,22±1,2 2	23,30±2,7 2	37,10±0,4 2	16,21±0,3 2
	Мужчины	4,50±0,52 3	11,32±1,6 3	24,50±3,0 3	40,81±0,5 2	16,51±0,2 0
	Женщины	3,10±0,26 0	9,21±1,13 0	21,54±2,7 1	31,62±0,4 1	15,42±0,2 1
	Всего	3,51±0,49	5,03±0,62	5,91±0,62	5,80±0,72	5,31±0,62
	Мужчины	3,65±0,54	5,11±0,62	6,10±0,81	5,90±0,61	5,38±0,47
	Женщины	3,14±0,41	4,60±0,62	5,42±0,63	5,49±0,59	4,88±0,57

Таблица 3. Частота встречаемости факторов курения (сильная степень) среди курильщиков, обратившихся в КТЦ (на 100 чел.)

Показатель	НН	ПЗ	РЭ	МС	СЭ	ПР
По группе в целом	63,6	60,0	49,3	47,3	45,3	36,0

НН – курение как поддержка при нервном напряжении (связано с ситуациями волнения, эмоционального напряжения);

ПЗ – курение как психологическая зависимость (постоянная потребность курить в любой ситуации, вопреки запретам);

РЭ – расслабляющий эффект курения (курят больше в расслабленном состоянии, во время отдыха);

МС - желание манипулировать сигаретой (нравиться вид табачного дыма, аксессуары, часто курение связано с общением);

СЭ – стимулирующий эффект курения (курят больше на работе, во время принятия решений);

ПР – курильщик расценивает курение как привычку (курильщик курит одну сигарету за другой, даже не замечая факта курения).

курения»). В зависимости от ведущего фактора курения консультанты КТЦ обучали курильщиков методам релаксации или преодоления стресса, концентрации внимания, находили замену ритуалам курения, информировали о лекарственной терапии.

Структура факторов курения по степени выраженности представлена в таблице 4.

Подавляющее большинство позвонивших людей (97,3 %) хотели бросить курить и имели среднюю и высокую степени мотивации к отказу от курения (71,5% и 25,8%, соответственно).

Ведущими причинами отказа от курения были:

1. Ухудшение здоровья – 51,4%.
2. Для сохранения, улучшения здоровья - 19,2%
3. Из-за желания близкого человека – 7,35%
4. Ради здоровья своих детей – 6,4% (чтобы дети не дышали табачным дымом - 3,1%; в связи с беременностью – 2,7%, чтобы быть примером для детей – 0,6%)
5. Надоело курить – 4,5%
6. Чтобы перестать зависеть от сигарет- 3,7%
7. Так как курение – это не красиво – 1,8%
8. Из-за запретов на курение (дома, на работе) – 1,6%

Таблица 4. Структура факторов курения по степени выраженности

Фактор курения	Степень выраженности фактора		
	Слабая	Средняя	Сильная
Поддержка при нервном напряжении	15,8%	20,6%	63,6%
Психологическая зависимость	16,0%	24,0%	60,0%
Расслабляющий эффект курения	20,9%	29,8%	49,3%
Желание манипулировать сигаретой	31,2%	22,0%	47,3%
Стимулирующий эффект курения	29,3%	25,4%	45,3%
Привычка	32,0%	32,0%	36,0%

9. Так как курение – это уже не модно – 1,2% расстройства- 20,8%
10. В связи с занятиями спортом – 0,9% Болезни органов пищеварения -15,8%
11. Посмотрел рекламу, увидел сайт и решил Болезни мочеполовой системы - 10,0%
- попробовать бросить курить – 0,7% Болезни эндокринной системы, расстройства
- питания и нарушение обмена веществ - 5,6%
12. В связи с религиозными убеждениями – 0,5% Инфекционные заболевания - 4,2%
13. Так как все окружающие бросают – 0,4% Онкологические заболевания - 2,7%
14. По экономическим причинам – 0,35% Болезни костно-мышечной системы и
- соединительной ткани - 1,8%
- Опросы о состоянии здоровья лиц, позвонивших в КТЦ, показали, что у опрашивавшихся наиболее часто встречались болезни системы кровообращения и органов дыхания:
- Болезни системы кровообращения - 34,5% Гинекологические заболевания - 1,0%
- Болезни органов дыхания (хронические) - 30,0% Другие заболевания- <0,4%.
- Болезни нервной системы, психические Опрос по анкете для скрининговой диагностики хронического бронхита (у лиц, не имеющих диагноза хронического заболевания органов дыхания) показал,

что симптомы хронического бронхита отмечают у себя 16,4 % курильщиков.

Анализ эффективности работы консультативной телефонной линии помощи в отказе от потребления табака проводился на основании выборочных опросов курильщиков, получивших месячное сопровождение, через 1 и 6 месяцев после дня отказа от курения. 34,8% курильщиков, получивших месячное сопровождение при отказе от курения отказались от потребления табака; 6,1% - снизили число выкуриваемых в день сигарет более, чем в 2 раза. Контрольный опрос через 6 месяцев после отказа от ТК показал, что не курили 22,8% лиц, получивших месячное сопровождение, и в 2,7% случаев курильщики сократили число выкуриваемых в день сигарет не менее, чем в 2 раза. Результаты работы аналогичных линий в Европе показали, что 6-месячный отказ от курения был достигнут в 8-24 % случаев [4, 5].

Кроме того, сам факт информирования населения о наличии такого центра оказывает значимую психологическую поддержку большинству курильщиков и, как показывает опыт стран Европы, не только помогает отказаться от ТК тем, кто решил это сделать, но и способствует распространению в обществе антитабачных настроений [4].

Таким образом, проведенный анализ первого года

работы консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака показал востребованность такой помощи и эффективность ее оказания, при этом телефонное сопровождение при отказе от ТК может быть как самостоятельным видом помощи, так и дополнять медицинскую врачебную помощь.

Список литературы.

1. Шпрыков А.С. Клинические особенности туберкулёза лёгких у курящих больных // Туберкулэз и болезни лёгких. – 2011. – №9. – с.24 – 28.
2. Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors.//Br. J. Cancer. -2005 . - Vol. 14;92(3).-P. 426-429.
3. Coleman T. Special groups of smokers // BMJ. – 2004. - V. 328. - № 7439. – P. 575-577.
4. Helgason A.R., Tomson T., Lund K.E., Galanti R., Ahnve S., Gilljam H. Factors related to abstinence in a telephone helpline for smoking cessation // Eur. J. Public Health.- 2004. -V. 14.- № 3.- P. 306-10.
5. Willemsen M. C. ,Van der Meer R. M., Bot S. Description, effectiveness, and client satisfaction of 9 European Quit-lines: Results of the European Smoking Cessation Helplines Evaluation Project (ESCHER)/ EHO, 123 p.



Новые перспективы лечения туберкулеза органов дыхания

П.К. Яблонский, Т.И. Виноградова, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, С.Н. Васильева, Л.И. Арчакова, А.С. Гущин¹

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

¹ОАО «Фармасинтез»

Резюме

В доклинических исследованиях нового противотуберкулезного препарата Перхлозон® (тиоуреидоминометилпиридиния перхлората) установлены его основные фармакологические свойства, доказана высокая эффективность, безопасность, перспективность его использования в лечении туберкулеза. Клинические исследования I - III фазы позволили получить данные о клинической эффективности и переносимости препарата. Применение Перхлозона в составе комплексной терапии в течение 3 месяцев достоверно увеличивает частоту прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада у пациентов с туберкулезом, в т.ч. лекарственно-резистентным туберкулезом легких по сравнению со стандартными схемами химиотерапии, включающих фторхинолоны.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, экспериментальный туберкулез, противотуберкулезный препарат Перхлозон®, эффективность и безопасность

Устойчивая динамика снижения показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза характеризует современное положение эпидемиологической ситуации в Российской Федерации. Однако при этом сохраняется массивное ядро бактериовыделителей (по данным 2011 года – 69,3 на 100 тыс. населения, общее число бактериовыделителей к началу 2012 года составляло 99190). Сохраняется рост заболеваемости с

туберкулезом с устойчивостью к основным, наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам – множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ туберкулез): в 2011 году доля таких больных среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением составляла 19,8%, общее число больных туберкулезом с МЛУ к началу 2012 года составляло 33 744. Российская Федерация по-прежнему остается в числе стран с самым большим распространением туберкулеза с МЛУ

Появление штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) к препаратам стандартной антибактериальной терапии как один из итогов полувековой истории противотуберкулезной терапии также является отличительной чертой современной эпидемиологической ситуации. Наблюдаемое изменение биологических свойств возбудителя оказывает значительное влияние на процесс бактериовыделения и существенно определяет патоморфоз заболевания. Лекарственная резистентность микобактерий туберкулёза является одним из основных факторов, ограничивающих эффективность противотуберкулёзной терапии. Эффективность стандартных режимов химиотерапии в настоящее время остается на низком уровне. Доля впервые выявленных больных туберкулезом с эффективным курсом химиотерапии в гражданском секторе здравоохранения в 2009 году составила 68,9%, а доля больных с рецидивом заболевания – 51,7% [1,2,8].

Таблица 1

Годы введения в практику противотуберкулезных препаратов

Препараты	Год введения
стрептомицин	1943
изониазид	1952
циклосерин	1955
канамицин, амикацин	1957
рифампицин	1965
этионамид	1966
капреомицин	1967
этамбутол	1968
пиразинамид	1970
ломефлоксацин, офлоксацин	1987
ПЕРХЛОЗОН	2012

Лечение туберкулеза с МЛУ МБТ - чрезвычайно сложная задача, требующая огромных организационных и материальных ресурсов. Учитывая общественную значимость этого заболевания в оценке здоровья населения и дополнительную угрозу глобальной борьбе с туберкулезом, которую представляет МЛУ - туберкулез, необходима разработка новых противотуберкулезных препаратов [2]. Решение ее невозможно без создания новых противотуберкулезных препаратов (ПТП). Однако новые препараты с заявленной противотуберкулезной активностью не появлялись в распоряжении фтизиатров в течение многих десятилетий.

В лаборатории экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в период с 1978 по 1988 гг. проведен скрининг более 1000 новых соединений из различных химических классов по установлению их активности в отношении *M. tuberculosis*. Наиболее перспективным оказалось вещество тиоуреидоiminометилпиридиния перхлорат, синтезированное в Иркутском институте химии СО РАН и названное в последующем «Перхлозон» [3]. В исследованиях на модели экспериментального лекарственно-чувствительного туберкулеза на двух видах животных (мыши и кролики) в условиях монотерапии перхлозоном установлены его высокие протективные и терапевтические свойства: лечебный эффект нового вещества в дозе 30 мг/кг был сопоставим с изониазидом и амикацином, превосходил этамбутол и ципрофлоксацин; а в дозе 20 мг/кг – равноценен офлоксацину. Основные доклинические исследования, проведенные в 1987 – 2006 гг. в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в соответствии со стандартом GLP показали, что перхлозон является малотоксичным веществом, не оказывает структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем, а также раздражающего действия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Перхлозон обладает умеренной эмбриотоксичностью, преимущественно при введении его в период органогенеза. Тератогенное действие перхлозона проявляет только в дозе 100 мг/кг (в пять раз выше терапевтической), также при введении в период органогенеза. Нарушений в развитии плаценты и сдвигов в формировании пола не происходит. При длительном введении животным перхлозон не нарушает репродуктивную функцию, не влияет на качество развития потомства, не проявляет иммунотоксических и мутагенных свойств [4,5,6,7].

Цель исследования: Установить противотуберкулезную активность препарата в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, оценить его клиническую эффективность и безопасность применения в комплексной терапии туберкулеза легких, в том числе с МЛУ.

Материалы и методы. Противотуберкулезная активность перхлозона *in vitro* изучена в отношении 14 культур микобактерий туберкулеза (МБТ), выделенных от больных туберкулезом, с устойчивостью к 5-6 противотуберкулезным препаратам. Использованы стандартные методы двукратных разведений в жидкой синтетической среде Сотона с 10% нормальной лошадиной сыворотки и абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена. Критерием противотуберкулезной активности являлась величина минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл). Опыты по экспериментальной химиотерапии поставлены на модели туберкулеза у белых беспородных мышей, зараженных путем инокуляции в хвостовую латеральную вену бактериальной взвеси (1x10⁶ КОЕ в 0,2 мл) клинического штамма №5419 (устойчивость к 10 мкг/мл изониазида, 40 мкг/мл рифампицина, 10 мкг/мл стрептомицина, 30 мкг/мл этамбутола). В контрольной группе химиотерапия (ХТ) включала протионамид, амикацин, офлоксацин, пара-аминосалициловую кислоту (ПАСК) и циклосерин. В опытной группе офлоксацин заменили на перхлозон (20 мг/кг, перорально). Эффективность комбинации препаратов оценивали по следующим критериям: летальность, биометрические показатели легких, макро- и микроскопическая оценка их пораженности, высеваемость МБТ, фагоцитарная активность перitoneальных макрофагов (пМф).

Клиническую эффективность препарата оценивали в открытом рандомизированном исследовании. Контрольные группы больных туберкулезом легких, в том числе и с МЛУ, получали лечение препаратами по I режиму (изониазид в дозировке 10 мг/кг массы тела, рифампицин - 10 мг/кг, пиразинамид - 25 мг/кг, этамбутол - 25-30 мкг/кг) – 20 человек (группа 1A), и препаратами по IV (офлоксацин – 0,8 г/сутки, протионамид – 0,75 г/сутки, ПАСК – 8-10 г/сутки, циклосерин – 0,75 г/сутки) – 15 человек (группа 1B). В опытной группе I (31 человек) перхлозон в дозировке 14 мг/кг заменил в комбинации препаратов I режима этамбутол, а в группе II (29 человек) в комбинации препаратов IV режима – офлоксацин. Группы сопоставимы по клинико-рентгено-лабораторным данным. Все пациенты имели деструктивные изменения в легочной ткани, являлись бактериовыделителями. Эффективность терапии оценивали через 1 и 3 месяца от начала терапии по основным показателям – прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада.

Для статистической обработки полученных данных использовали методы Вилкоксона-Манна-Уитни и Стьюдента-Фишера.

Результаты и их обсуждение

В опытах *in vitro* перхлозон оказывал выраженное ингибирующее действие на жизнеспособность

Таблица 2

Показатели тяжести течения экспериментального генерализованного лекарственно-устойчивого туберкулеза мышей, получавших перхлозон в составе комплексной терапии

Условия опыта	Коэффициент массы легких (усл. ед.)	Индекс поражения легких (усл. ед.)	КОЕ МБТ из селезенки
контроль заражения	3,58±0,27	3,5±0	125,0±14,0
AOfIPtPASCs	1,81±0,16*	2,86±0,09*	93,0±38,2
APtPASCs + перхлозон	1,55±0,07*	2,41±0,1*	55,8±18,9*

* - различия достоверны при сравнении с контролем заражения ($p<0,05$)

лекарственно устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза. При этом МИК вещества варьировала от 0,78 до 6,25 мкг/мл.

На модели экспериментального МЛУ туберкулеза доказано (табл.1), что замена фторхинолонов на Перхлозон® способствовала существенному повышению эффективности лечения по протективному и терапевтическому действию по сравнению с базовой ХТ: регистрировали снижение летальности мышей и потери их массы тела в 1,2 раза ($p<0,02$), сокращение степени пораженности легких в 1,5 раза ($p<0,05$) и высеваемости МБТ в 2,2 раза ($p<0,05$).

Исследование функциональной активности перitoneальных макрофагов показало, что использование перхлозона в комплексной терапии экспериментального МЛУ туберкулеза привело к достоверной активации фагоцитарных реакций пМФ, где отмечено достоверное повышение (до уровня интактных мышей) поглотительной (по фагоцитарной активности) и стимуляция переваривающей функции пМФ ($p=0,05$, $p<0,01$) по сравнению с базовой схемой, лечение которой не привело к нормализации фагоцитоза, значимо угнетенного у зараженных нелеченых животных (табл. 2).

Таким образом, доклинические исследования показали, что перхлозон – активное противотуберкулезное вещество, обладающее выраженным антимикобактериальным действием *in vivo* и *in vitro*, протективным и терапевтическим эффектом, способностью активировать фагоцитарную функцию макрофагов, а также усиливать эффективность других противотуберкулезных препаратов.

Клинические исследования I фазы, проведенные ГНИЦ профилактической медицины (Москва) и ГНЦ Институт иммунологии РАМН (Москва) показали, что однократный прием перхлозона в дозах 400, 800, 1200, 1600 мг не нарушает функциональную активность систем организма, не оказывает негативного влияния на оцениваемые параметры (АД, ЧСС, температуру тела и лабораторные показатели). При однократном приеме перхлозона были выявлены связанные с его приемом

Таблица 3

Показатели фагоцитоза у мышей с лекарственно устойчивым генерализованным туберкулезом, получавших перхлозон в составе комплексной терапии

Условия опыта	Фагоцитарная активность (%)	Фагоцитарное число (кол-во дрожжевых клеток)	Показатель завершенности фагоцитоза (кол-во дрожжевых клеток)	Индекс завершенности фагоцитоза (усл.ед.)
интактные	63 (53-68)	6,54 (4,71-9,27)	317,2 (210-513)	2,35 (1,61-3,36)
контроль заражения	42,5 * (40-47)	4,99 (4,71-5,38)	100 * (74-120)	1,45 * (1,28-1,64)
AOfIPtPASCs	51,4* (44-60)	6,88 (4,9-10,57)	206,8 (149-279)	2,12 (1,3-2,75)
APtPASCs перхлозон	64,0 (50-71)	9,92* (6,85-13,41)	500,8* *** (303-799)	3,47* *** (3,03-4,64)

* - различия достоверны при сравнении с интактными

*** - различия достоверны при сравнении мышей, леченных перхлозоном+ ПТП, с соответствующими ПТП

нежелательные явления, такие как: сонливость, головная боль, гиперемия лица, слабость. После приема внутрь препарата Перхлозон® быстро всасывается в системный кровоток и достигает максимальных значений в течение 1,5-3 часов, период полувыведения составляет 12-24 часа.

Эффективность перхлозона при лечении больных с впервые выявленным туберкулезом легких, в т. ч . МЛУ, была изучена в трех центрах:

- ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России
- ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России
- БУЗ Орловской области «Орловский областной противотуберкулезный диспансер».

В ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России в исследование были включены 95 больных туберкулезом органов дыхания в возрасте от 18 до 45 лет, более половины из них - лица мужского пола.

В структуре клинических форм заболевших преобладал инфильтративный туберкулез легких с долевыми и полисегментарными поражениями (у 95.8% больных). Симптомы интоксикации различной степени выраженности установлены у 69 (72.6%) пациентов. Изменение гематологических показателей крови выявлено у 91 (95,8%:) больного, ускорение СОЭ от 20 до 45 мм/час у 87 (95,6%,) лейкоцитоз зарегистрирован у 36(37,9%), лимфопения – у 36(39.6%) пациентов. Деструктивные формы туберкулеза установлены у всех больных, в том числе у 32 больных (33.7) - сформированные полости распада, у остальных - пневмоногенные полости и несформированные деструктивные изменения. Бактериовыделение зарегистрировано у всех пациентов, в том числе с помощью молекулярно-генетических методов. У 29 больных выявлена МЛУ МБТ

К концу 1 месяца лечения в группе I у пациентов с лекарственно чувствительным туберкулезом симптомы интоксикации прекратились у 29 больных (93.5%), к контрольной группе IA – у 13 (65.0%). Прекращение бактериовыделения по результатам бактериоскопии к 1 месяцу в группе I достигнуто у всех больных, в контрольной группе - у 17 (85%). Значительное рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани установлено у 34 больных (97.1%) группы I, и только у 11 (55%)-в контрольной. Через три месяца все больные с лекарственной чувствительностью МБТ в группах I и IA были абациллизированы, закрытие полостей распада к этому сроку достигнуто у 68,1% и 35% , соответственно (см. рисунки 1 и 2)

В группе II больных с МЛУ МБТ прекращение бактериовыделения по результатам бактериоскопии к концу 1 месяца лечения было достигнуто у 18 пациентов (62.1%), а в контрольной группе IIA - у 5 пациентов (33,3%), к 3 месяцам –у 21 больного (72.4%) группы II, и у 8 больных (55.3%) в контрольной группе IIA. Значительная регрессия инфильтративных изменений в легочной ткани отмечена у 17 больных (60,0%) группы II и 5 (35.7%) – в группе IIA, у закрытие полостей распада – у 14 больных (48,0%) и у двух (13.2%), соответственно. Выраженная рентгенологическая динамика наблюдалась даже при неполном курсе лечения перхлозоном (16-30 дней).



Рисунок 1. Прекращение бактериовыделения при лечении перхлозоном, % больных. А – через 1 месяц, Б – через 3 месяца после начала лечения.

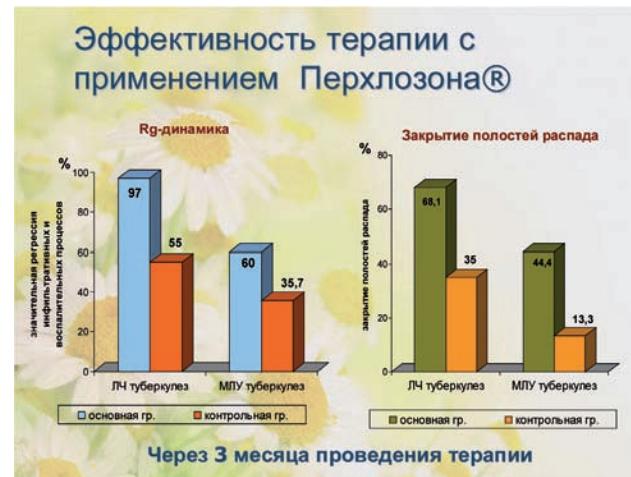


Рисунок 2. Рентгенологическая динамика через 3 месяца лечения перхлозоном, доля пациентов в %. А – со значительной регрессией инфильтративных и воспалительных процессов, Б – с закрывшимися полостями распада

Нежелательные реакции были отмечены у 10 больных, принимавших перхлозон, в том числе только диспепсические явления – у 4 больных, кожные аллергические изменения – у одного больного. У одного

пациента, получавшего перхлозон, возникли серьезные нежелательные реакции - токсико-аллергические проявления на коже и отек Квинке, ликвидация которых потребовала отмены перхлозона и назначения гормонов в высоких дозах. В контрольной группе побочные явления определяли у четырех больных в виде тошноты и рвоты.

Таким образом, проведенное экспериментально-клиническое исследование показало достаточно высокую эффективность нового препарата Перхлозон® и перспективность его использования в лечении туберкулеза. Применение перхлозона в составе комплексной терапии в течение 3 месяцев достоверно увеличивает частоту абациллирования и закрытия полостей распада у пациентов с лекарственно-резистентным туберкулезом легких по сравнению со стандартными схемами химиотерапии, включающих фторхинолоны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильева И.В., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. - 2012. - №4. - С. 3-8.
2. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: Пер. с англ. / Ред. И. Бастиан, Ф.Порталс. - М.: Медицина и жизнь, 2003. - 368 с.
3. Патент RU № 1621449 Перхлорат-4-тиоуреидоиминометил пиридиния, обладающий туберкулостатической активностью / В.Н. Елохина, А.Е. Александрова, А.С. Нахманович, Р.А. Щеголева, Р.А. Карнаухова, Т.И. Виноградова, И.Д. Калихман (гос. рег. 25.10.1993)
4. Виноградова Т.И. Совершенствование этиотропной терапии туберкулеза (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1994. – 39 с.
5. Виноградова Т.И., Александрова А.Е., Антоненкова Е.В., Елохина В.Н., Нахманович А.С. Конструирование и исследование новых веществ, обладающих противотуберкулезной активностью: оригинальное соединение «перхлозон» как возможное средство этиотропной терапии туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 1999. - № 3. – С.45-47.
6. Патент RU № 2423977 Противотуберкулезное лекарственное средство на основе 4-тиоуреидоимино-метилпиридиния перхлората, способ его получения и способ лечения / А.С. Гущин, Т.И. Виноградова, П.К.Яблонский, Г.А.Батюнин, Н.В. Заболотных, С.Н. Васильева, А.В. Малыгин (Заявка 2010115705/15, 20.04.2010 Опубликовано 20.07.2011
7. Яблонский П.К., Павлова М.В., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Арчакова Л.И., Малыгина Е.И., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Краснов В.А., Кульчавеня Е.В., Петренко Т.И., Рейхруд Т.А., Нарышкина С.Л., Жукова Е.М., Елохина В.Н., Амосова С.В., Трофимов Б.А., Гущин А.С. Первый опыт применения нового противотуберкулезного препарата ПЕРХЛОЗОН® во фтизиатрии // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всероссийской науч.-практ.конф. – СПб., 2011. – С. 269-270.

Санкт-Петербург
2013

www.amcorg.ru/naph2013/



НОЯБРЬ

24 25 26 27 28 29 30

II КОНГРЕСС
НАЦИОНАЛЬНОЙ
АССОЦИАЦИИ ФТИЗИАТРОВ



**К 50-летию научной, клинической
и педагогической деятельности
Заслуженного деятеля науки РФ,
член-корреспондента РАМН,
доктора медицинских наук, профессора
Юрия Николаевича Левашева**

Имя Ю.Н. Левашева - крупного ученого, выдающегося хирурга, талантливого педагога, вошло в историю медицины как пример честного служения своему долгу, своей профессии.

Юрий Николаевич Левашев родился 24 мая 1939 года в городе Ростов-на-Дону. Окончив школу с золотой медалью, он поступает в Ростовский-на-Дону Государственный медицинский институт, который заканчивает в 1962 году. После окончания института Ю.Н. Левашев направлен сельским хирургом в Ростовскую область, где проработал три года. Эти годы явились для него большой школой накопления практического опыта, позволившего стать профессионалом. В 1965г в жизни Ю.Н. Левашева произошло важное событие – он поступил в аспирантуру при Ленинградском институте переливания крови, где успешно выполнил и защитил кандидатскую диссертацию «Сравнительная оценка диагностических методов исследования при посттромбофлебитическом синдроме нижних конечностей» (1968 г.).

Значительный период научно-практической деятельности (1968-1999 гг.) Ю.Н. Левашева связан со Всесоюзным научно-исследовательским институтом пульмонологии МЗ СССР (ныне НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова), где он прошел путь от младшего научного сотрудника до заместителя директора по научной и лечебной работе, защитил докторскую диссертацию «Кистозная гипоплазия легких (патогенез, диагностика и хирургическое лечение)» (1979 г.).

Ю.Н. Левашев – ведущий специалист в области торакальной хирургии. Он ученик выдающихся отечественных ученых академиков А.Н. Филатова

и Ф.Г. Углова, членов-корреспондентов РАМН П.П. Коваленко и Н.В. Путова. Под их руководством Юрий Николаевич овладел общей, неотложной, сосудистой, торакальной хирургией, пульмонологией. Отсюда широкий круг научных исследований Ю.Н. Левашева, посвященных трансплантологии, разработке и усовершенствованию хирургических методов лечения специфических и неспецифических заболеваний органов дыхания.

Работы Ю.Н. Левашева стали основой современной торакальной хирургии, большинство из них посвящены ее приоритетным направлениям: изучение вопросов дифференциальной диагностики, патогенеза и хирургического лечения острых абсцессов и гангрены легких, врожденных и приобретенных заболеваний легких и плевры (кистозная гипоплазия, эмфизема, диссеминированные болезни, бронхоэктазии, пиопневмоторакс и др.). Им доказана роль анаэробной инфекции при гангрене и других деструктивных процессах в легких; введена количественная оценка тяжести клинического статуса больных, что позволило достигнуть двукратного снижения послеоперационной летальности; на основе сопоставления клинических и морфологических данных создана классификация пороков развития легких и уточнены показания к их хирургическому лечению; разработаны реконструктивно-пластические операции (циркулярные и клиновидные) при опухолевых и рубцовых стенозах трахеи и бронхов.

Под руководством Ю.Н. Левашева разработаны принципы трансплантации легких и трахеи у детей и взрослых (подбор реципиентов, организация донорской службы в Санкт-Петербурге) и впервые в Советском Союзе выполнена родственная трансплантация доли легкого матери ребенку с диссеминированным процессом и дыхательной

недостаточностью, а также пересадки легких больным с эмфиземой. Впервые в мире в 1990 году им выполнена успешная аллотрансплантация всего грудного отдела трахеи с оментопластикой со сроком наблюдения более 10 лет.

С 1999 по 2009 годы Юрий Николаевич Левашев – директор Государственного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации», заведующий кафедрой фтизиатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, главный внештатный фтизиатр Северо-Западного федерального округа РФ и Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

В должности директора профессор Ю.Н. Левашев осуществляет руководство комплексом научно-практических направлений по борьбе с туберкулезом, приоритетными из которых являются раннее выявление, дифференциальная диагностика, консервативное и хирургическое лечение туберкулеза различных органов и систем. Ю.Н. Левашевым и его учениками установлены критерии, определяющие тяжесть иммунопатогенетических проявлений и прогнозирования тенденций развития специфического процесса у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом. Разработаны и внедрены в клиническую практику методики одномоментно-последовательных двусторонних резекций легких, тактики хирургического лечения больных с отягощенными и осложненными формами туберкулеза, с целью их профилактики во фтизиохирургию внедрена оментопластика. Юрий Николаевич Левашев явился инициатором внедрения мининвазивных и высокотехнологичных оперативных вмешательств во фтизиохирургии (видеоторако-, бронхо-, плевроскопии, аргоновой обработки плевры и полостей распада и проч.).

Под руководством Ю.Н. Левашева в институте организованы молекулярно-генетическая лаборатория, отделение для лечения больных лекарственно устойчивым туберкулезом, оснащенные самым современным оборудованием, что позволяет решать приоритетные научные проблемы фтизиатрии, связанные с разработкой новых технологий диагностики и лечения туберкулеза.

Труды Ю.Н. Левашева хорошо известны широкому кругу хирургов, фтизиатров, врачей других специальностей. Он автор более 400 научных работ, 9 монографий, 6 книг, 9 руководств для врачей, посвященных различным аспектам торакальной хирургии, пульмонологии и фтизиатрии, 12 изобретений в области медицины.

Большое внимание Ю.Н. Левашев уделяет подготовке научных кадров – важнейшей задаче каждого крупного ученого. Под его руководством выполнены 16 докторских и 29 кандидатских диссертаций. В настоящее время под руководством Ю.Н. Левашева выполняются 2 докторские диссертации. Им подготовлена плеяды крупных ученых-хирургов, которые теперь сами возглавляют научные направления и ведут подготовку научно-педагогических кадров.

Ю.Н. Левашев ведет большую научно-общественную работу. Он председатель диссертационного совета при Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии по защите докторских и кандидатских диссертаций (с 2000 г.), член диссертационного совета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Ю.Н. Левашев – главный специалист по фтизиатрии Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, председатель Городской комиссии по аттестации врачей-фтизиатров Санкт-Петербурга, председатель научно-медицинского общества фтизиатров Санкт-Петербурга и Ленинградской области, почетный член Хирургического общества Н.И. Пирогова, Ростовского и Омского хирургических обществ, член Всероссийского общества пульмонологов, Европейских ассоциаций кардио-торакальных хирургов и респираторных заболеваний, Нью-Йоркской академии наук. Член редакционной коллегии журнала «Туберкулез и болезни легких» и европейского журнала «Кардио-торакальная хирургия».

Заслуги Ю.Н. Левашева признаны Государством и научно-медицинской общественностью. В 2001 году Ю.Н. Левашеву присвоено почетное звание Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, в 2004 году он избран членом-корреспондентом РАМН. За заслуги в области торакальной хирургии и многолетнюю плодотворную деятельность Ю.Н. Левашев награжден медалью «Ветеран труда» и значком «Отличник здравоохранения». В 2009 году Ю.Н. Левашев стал лауреатом международной премии года «Профессия-жизнь» в номинации «Выдающийся наставник».

Юрий Николаевич Левашев пользуется большим авторитетом и уважением сотрудников, научной общественности страны и за рубежом. Ему присущи широкая научная и врачебная эрудиция, принципиальность и последовательность в решении сложных научных задач, трудолюбие, доброжелательность.

Пожелаем ему здоровья, творческих сил и новых идей.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС»

Журнал «Медицинский альянс» принимает статьи для публикации в разделы: «Передовые статьи», «Обзоры», «Оригинальные статьи», «Опыт работы» (клинические наблюдения, исторические сведения, информационные сообщения), «Дискуссии», «Юбилеи». Все статьи рецензируются, после чего редакционная коллегия принимает решение о публикации присланного материала.

Общие правила. Рукописи статей (в двух экземплярах) и/ или их электронные варианты представляются на русском языке, напечатанные/ набранные 12 шрифтом Times New Roman через 2 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 (210 X 295 мм) с двусторонними полями по 2,5 см.

Ранее опубликованные или направленные в другие журналы статьи не подлежат публикации.

Авторы несут ответственность за тщательную выверку текста. Изложение материала должно быть ясным и последовательным без длинных исторических введений. В тексте статьи все сокращения (кроме общепринятых) расшифровываются при первом упоминании. Величины измерений должны указываться в соответствии с международной системе единиц СИ.

При написании статей в другие разделы журнала («Опыт работы», «Юбилеи») следует руководствоваться здравым смыслом и общими правилами, изложенными выше.

Рукописная статья или ее электронный вариант сопровождаются официальным направлением из учреждения (в печатном или в отсканированном виде), в котором выполнена работа (на отдельном листе) и (на отдельном листе) Ф.И.О. телефон, факс, адрес электронной почты авторов (не более двух), уполномоченных авторским коллективом поддерживать контакты с редакцией. Статьи направляются в адрес редакции почтой (включая электронный носитель) по адресу: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4 или по e-mail: medalliance@inbox.ru.

Передовые статьи пишутся исключительно по заказу редакционной коллегии журнала.

Обзоры представляют современное состояние проблемы и должны отражать критическую позицию автора(ов). Приветствуется дискуссионная направленность представляемого материала. Объем «обзора» не должен превышать 12-15 страниц.

Требования к содержанию оригинальных статей: Оригинальные статьи могут быть посвящены как клиническим и эпидемиологическим так и исследованиям в области организации здравоохранения и экспериментальным исследованиям.

Клинические исследования, результаты которых представлены в статье, должны быть выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией и одобрены этическим комитетом соответствующего учреждения, а статья должна включать ясное указание на такое соответствие и/ наличие соответствующего решения этического комитета. Применяемые в клинических исследованиях лекарственные препараты и методы их введения должны быть утверждены Фармакологическим комитетом Минздравсоцразвития РФ и разрешены для клинического использования.

Статистическая обработка результатов клинических, эпидемиологических, экспериментальных исследований и исследованиям в области организации здравоохранения (если применимо) обязательна. Результаты статистической обработки должны быть представлены в статье.

Объем оригинальных статей, не должен превышать 10-12 страниц. Статьи большего размера принимаются по согласованию с редакцией.

Оригинальные статьи оформляются следующим образом:

1. **Заглавие статьи, ФИО автора(ов) и названия учреждений, в которых они работают.** Заглавие статьи должно быть набрано жирным шрифтом. В заглавии статьи не допускаются сокращения

Фамилии авторов должны быть напечатаны обычным шрифтом, инициалы указывать перед фамилиями. В следующей строке указывается полное название учреждения (отдела, кафедры, лаборатории), город и страна (если не вытекает из названия учреждения). Если авторы работают в разных учреждениях, их фамилии сопровождаются цифровыми индексами сносок, названия учреждений также отмечаются соответствующими сносками под соответствующими номерами.

2. **Резюме** на русском языке (200-250 слов, шрифт 10 Times New Roman) + «ключевые слова» (от 3 до 10 слов);

3. **Введение,** в котором кратко освещается актуальность вопроса со ссылками на наиболее важные публикации, а также цель и задачи исследования.

4. **Материалы и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики исследованных материалов (в т.ч. больных) с указанием или ссылками на проведенные методы исследования, включая статистическую обработку данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств необходимо отмечать страну производителя.

5. *Результаты и обсуждение.* Результаты исследования представляются в логической последовательности с изложением в тексте, с наличием иллюстраций (таблицы, рисунки). Подписи к иллюстрациям даются над таблицами и под рисунками. Обсуждение результатов представляют новые аспекты проблемы, сопоставляя их, по возможности, с данными других исследователей.

6. *Выводы или заключение* содержат основные результаты проведенного исследования и представляются максимально лаконично.

7. *Список литературы.* Источники литературы располагаются в алфавитном порядке с указанием фамилий и инициалов, сначала публикации на русском языке, потом – на иностранных языках Все источники литературы нумеруются, а ссылки на них обозначаются в квадратных скобках в тексте статьи. При цитировании источников одного и того же автора, они располагаются в хронологическом порядке. Список литературы должен быть оформлен строго в соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка». За точность библиографических ссылок ответственность несет автор.

Примеры библиографических ссылок на книги:

1. Петрова М.А., Гулева Л.И., Лаврова О.В. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы при сочетании с некоторыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. – СПб., 2006. – Гл. 18. – С. 156-162.
2. Синдром хронической усталости: диагностика и лечение / под ред. Ю.В.Лобзина.- СПб.: СпецЛит, 2005.- 79с.

Примеры библиографических ссылок на журнальные статьи и другие источники:

1. Озерова Л.В., Филлипов В.П., Гедымин Л.Е. // Сравнительная ценность методов обследования больных с альвеолитами различного происхождения.- Рус. Мед. журн.- 2002.- №2. – С.16-19.
2. Перецманас Е.О. Диагностика и хирургическое лечение специфического и неспецифического спондилиита: автореф. дис....д-ра мед.наук/ Перецманас Евгений Оркович; ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии и Моск. Обл.санаторий внелег. форм. туберкулеза «Красная Роза».- М., 2006.- 46 с.
3. Сердобинцев М.С., Реснянская Т.Б. Клинико-социальные особенности туберкулеза крупных суставов в современных условиях//Туберкулез сегодня: Материалы VII российского съезда фтизиатров. – М.: Издательство БИНОМ, 2003.- С. 189.
4. Agusti A.G.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / Proc. Am. Thorac.Soc. 2005. - №2.- 367-370.
5. Tan Y.M., Chung A.Y., Chow P.K. An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 241, № 3. – P. 485-490.

После раздела «Список литературы» допускается информация об объявлении благодарности(ей) лицам и организациям, содействовавшим осуществлению данной работ

На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

8. *Название, ФИО автора(ов) и учреждения, в которых они работают* (см. «Общие правила»), а также резюме (200-250 слов,) и «ключевые слова» (от 3 до 10 слов) - на русском и английском языке (шрифт 10 Times New Roman).