



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
ФТИЗИАТРОВ

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС

Научно-практический  
медицинский журнал

№ 4, 2013

ISSN 2307-6348

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС № 4, 2013

Научно-практический медицинский журнал «МедАльянс»

основан в 2012 году

## **Редакционная коллегия:**

Главный редактор – П.К. Яблонский

Заместитель главного редактора – М.В. Шульгина

Научный редактор – М.Г. Бирон

Ответственный секретарь – Н.Ю. Исаева

Исполнительный директор – В.В. Локтионова

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

## **Редакционный совет:**

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

Дизайнер – Н.В. Мелёшкина

Верстка – В. С. Алтухова

Менеджер по рекламе – А.Е. Пиневич

Статьи для публикации в журнале направлять на электронный адрес: [medalliance@inbox.ru](mailto: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

Наш сайт: [www.nasph.ru](http://www.nasph.ru), e-mail: [medalliance@inbox.ru](mailto:medalliance@inbox.ru), тел: +7 (812) 579-25-54, тел./факс: +7 (812) 740-74-62

Подписано в печать 13.12.2013, формат 210 x 279 мм, печать офсетная, бумага мелованная. Тираж 3000 экз.

## Дорогие коллеги!

Мы представляем вам четвертый номер нашего журнала – заключительный номер первого года его существования. При создании журнала «Медицинский альянс» мы ставили своей целью создание единого информационного пространства, позволяющего объединить усилия фтизиатров, пульмонологов, хирургов, онкологов, терапевтов и врачей других специальностей в нашем общем деле – укреплении здоровья нации. Сейчас мы подводим первые итоги нашей работы.

Первый год существования журнала показал, что нам удалось добиться большого разнообразия тематик публикуемых материалов, однако большая их часть была связана с туберкулезом. Среди тем этого года были вопросы организации противотуберкулезных мероприятий для детей и взрослых, сочетанной инфекции туберкулеза и ВИЧ – особенностей ее диагностики, лечения и эпидемиологии, туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, патогенеза туберкулеза и характеристики возбудителя, вакцинопрофилактики и создания новых вакцин.

Большое внимание вопросам организации работы противотуберкулезных учреждений в нашем журнале в этом году связано с тем, что сегодня мы переживаем период их реформирования. Наш журнал был первым, в котором публиковались проекты новых концепций химиотерапии и этиологической диагностики, медико-социального сопровождения лечения туберкулеза, рекомендации по расчету потребностей в противотуберкулезных препаратах и реагентах для проведения этиологических исследований.

Мы стараемся представить разные точки зрения по спорным вопросам фтизиатрии, печатая статьи авторов, представляющих разные точки зрения на одну и ту же проблему. Вы высоко оценили появившиеся в журнале дискуссии.

В четвертом номере мы открываем еще одну рубрику – «Лучшие практики». Первой публикацией этой рубрики стала статья наших белорусских коллег, в которой они делятся своим опытом по реорганизации этиологической диагностики в Республике Беларусь. В этой рубрике мы будем публиковать ваши статьи, описывающие успешный опыт по борьбе с туберкулезом.

Еще одним направлением в журнале стали публикации воспоминаний советских фтизиатров – рубрика «Как это было». Нам важно создать летопись отечественной фтизиатрии, и мы надеемся на ваше сотрудничество в той области.

Задачами следующего года являются:

- расширение публикаций по смежным с фтизиатрией специальностям,
- регистрация журнала в Российском индексе научного цитирования – РИНЦ,
- издание электронной версии журнала.

Мы надеемся поддержать уже сложившийся имидж журнала как обсуждающего наиболее острые вопросы фтизиатрии и смежных специальностей, отражая достижения отечественных и зарубежных специалистов. Мы надеемся на ваше активное обсуждение поднятых в журнале проблем.

До встречи в новом году!

*С уважением,  
Главный редактор журнала «Медицинский альянс»,  
Президент Национальной ассоциации фтизиатров  
директор ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии»,  
д.м.н., профессор  
**П.К. Яблонский***



| Содержание  | Content |
|---|---------|
| <i>Информационное сообщение</i>   |         |
| Организационный комитет II Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров.....   | 6       |
| <i>Information</i>  |         |
| Organizational committee II Congress of the National association of phthisiologists .....   | 6       |
| <br><i>Обзор Л.М. Гринберг, Р.Б. Бердников, Д.Л. Кондрашов</i>  |         |
| Патоморфоз туберкулеза и алгоритмы построения патологоанатомического диагноза .....   | 11      |
| <i>Review L.M. Grinberg, R.B. Berdnikov, D.L. Kondrashov</i>  |         |
| Pathomorphism of tuberculosis and pathology diagnosis formulation .....   | 11      |
| <br><i>Оригинальная статья О.Б. Нечаева</i>   |         |
| Перспективы и возможности выполнения индикаторов Госпрограммы развития здравоохранения<br>Российской Федерации до 2020 года по туберкулезу.....                       | 19      |
| <i>Original article O.B. Nechaeva</i>   |         |
| Prospects and realization opportunities of the tuberculosis indicators of the state programme of healthcare<br>development of the Russian Federation up to 2020 ..... | 19      |
| <br><i>Комментарии В.Б. Галкин</i> .....  | 27      |
| <i>Comments V.B. Galkin</i> .....   | 27      |
| <br><i>Оригинальная статья С.А. Стерликов</i>   |         |
| Организационные аспекты повышения эффективности профилактических<br>флюорографических осмотров .....  | 28      |
| <i>Original article S.A. Sterlikov</i>  |         |
| Improving fluorography screening efficiency: managerial aspects .....   | 28      |
| <br><i>Лучшие практики Е.М. Скрыгина, О.М. Залуцкая, О.М. Калечиц</i>   |         |
| Реорганизация сети лабораторной диагностики туберкулеза в условиях высокой распространенности<br>множественной лекарственной устойчивости: опыт Беларуси.....         | 35      |
| <i>Best practices E.M. Skryahina, O.M. Zalutskaya, O.M. Kalechits</i>   |         |
| Reorganization of the TB laboratory network in the context of high prevalence of multi-drug resistance:<br>the experience of Belarus.....                             | 35      |
| <br><i>Оригинальная статья. Н.И. Еремеева, М.А. Кравченко, Д.В. Вахрушева, В.В. Канищев, К.В. Бобровская,<br/>Т.В. Умпелева</i>                                       |         |
| Оценка контаминации внешней среды противотуберкулезного стационара как компонент системы<br>инфекционного контроля .....  | 41      |
| <i>Original article N. Eremeeva, M. Kravchenko, D. Vakhrusheva, V. Kanishev, K. Bobrovskaya, T. Umpeleva</i>  |         |
| Evaluation of the environment contamination in TB facilities as a component of infection control system .....   | 41      |
| <br><i>Комментарии М.В. Шульгина</i> .....  | 53      |
| <i>Comments M.V. Shulgina</i> .....   | 53      |
| <br><i>Оригинальная статья А.С. Жарков, В.А. Шкурупий, Е.А. Лядов, Б.В. Певченко, В.Н. Беляев, А.В. Троицкий,<br/>Е.П. Гуляева, Т.Н. Быстрова, В.П. Куликов</i>       |         |
| Оценка фармакокинетических параметров и токсичности противотуберкулезного средства на основе<br>окисленного декстрана и гидразида изоникотиновой кислоты .....        | 55      |

|  |    |
|--|----|
| <i>Original article A.S. Zharkov, W.A. Shkurupy, E.A. Lyadov, B.V. Pevchenko, V.N. Belyaev, A.V. Troitsky, E.P. Gulyaeva, T.N. Bystrova, V.P. Kulikov</i>  |    |
| Evaluation of pharmacokinetic parameters and toxicity of anti-tuberculosis drug based on oxidized dextran and the hydrazide of isonicotinic acid .....   | 55 |
| <i>Оригинальная статья М.Л. Витовская, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных, Б.М. Ариэль, Д.С. Суханов, Р.А. Щеголева</i>   |    |
| Особенности регрессии туберкулезного воспаления в легких при экспериментальном лекарственно устойчивом туберкулезе в условиях применения патогенетических препаратов различного механизма действия ..... | 63 |
| <i>Original article M.L. Vitovskaya, T.I. Vinogradova, N.V. Zabolotnyh, B.M. Ariel, D.S. Sukhanov, R.A. Shegoleva</i>  |    |
| Regression of tuberculosis inflammation in the lungs in experimental drug-resistant tuberculosis in conditions of application of pathogenic drugs of different mechanism of action .....                 | 63 |
| <i>Оригинальная статья Е.В. Кульчавеня, И.И. Жукова, Д.П. Холтобин, Е.В. Брижатюк, В.Т. Хомяков, А.В. Осадчий</i>  |    |
| Демографические и клинические особенности современного туберкулеза мочеполовой системы .....   | 71 |
| <i>Original article Kulchavenya E.V., Zhukova I. I., Kholto bin D.P., Brizhayuk E.V., Khomyakov V.T, Osadchiy A.V.</i>   |    |
| Demographic and clinical characteristics of the modern urogenital tuberculosis .....   | 71 |
| <i>Проекты методических рекомендаций Г.С. Баласанянц</i>   |    |
| Концепция развития фтизиатрической санаторной помощи больным туберкулезом в Российской Федерации .....   | 79 |
| <i>Projects of methodical recommendations G.S. Balasanyanz</i>   |    |
| Concept of TB sanatorium services development in the Russian Federation .....  | 79 |
| <i>Первая районная научно-практическая конференция А.Л. Чужов</i>  |    |
| «Организация работы фтизиатрической службы в Пушкинском районе» .....  | 85 |
| <i>1st district conference A.L. Chizhov</i>  |    |
| TB services' activities organization in pushkin district .....   | 85 |
| <i>Как это было. Е.С.Овсянкина</i>   |    |
| Воспоминания - род встречи (Д.Х. Джебаран) .....   | 87 |
| <i>How it was E.S. Ovsyankina</i>  |    |
| Memories are a kind of rendezvous (D.H. Jerbran).....  | 87 |
| <i>Юбилей Н.Ю.Исаева</i>   |    |
| Возраст не имеет значения! .....   | 93 |
| <i>Anniversaries N.Yu. Isaeva</i>  |    |
| It does not matter how old are you.....  | 93 |
| <i>Для авторов</i> .....   | 95 |
| <i>To authors</i> .....  | 95 |

## ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ

### II Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров

*Организационный комитет*

### II Congress of the National association of phthisiologists

*Organizational Committee*

27-30 ноября 2013 года в Санкт-Петербурге состоялся 2-й Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров. Делегаты со всех регионов России, некоторых стран ближнего и дальнего зарубежья имели возможность ознакомиться с достижениями российской фтизиопульмонологии и опытом зарубежных коллег за прошедший год, обменяться опытом.

Организационный комитет Конгресса подготовил научную программу Конгресса «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом», охватывающую все аспекты современной фтизиатрии.

С 8 утра до 19 часов вечера параллельно проходили научные школы, симпозиумы, дискуссии за круглым столом, пленарные заседания. Основной приоритет научных сообщений Конгресса отмечен в плоскости междисциплинарных подходов к решению проблем фтизиатрии.

Конгресс посетили 1157 участников, прошедших регистрацию, среди них члены Национальной Ассоциации Фтизиатров из Санкт-Петербурга, Новосибирска, Екатеринбурга, Архангельска, Республики Чувашия и других регионов России, Республик Беларусь, Украина, Казахстан.



Первое пленарное заседание Конгресса, на котором присутствовало более тысячи участников, было посвящено важнейшим вопросам организации деятельности противотуберкулезных учреждений. Заседание открылось докладом Президента Национальной Ассоциации Фтизиатров, профессора

Яблонского Петра Казимировича «Профессиональные сообщества в реализации государственных задач в области фтизиатрии», в котором был представлен системный анализ ситуации в отечественном здравоохранении в целом и во фтизиатрии. В докладе были цели борьбы с туберкулезом после 2015 года, предлагаемые Всемирной организацией здравоохранения, проведен анализ возможностей их достижения в России. Поднятые в докладе вопросы, его тональность настроили участников Конгресса на неформальное обсуждение роли саморегулируемых организаций и перспектив развития российской фтизиатрии. В пленарном заседании участвовали официальный представитель Росздравнадзора и представитель ассоциаций медицинских обществ по качеству (Улумбекова Г.Э.). Представленные доклады, посвященные государственному надзору и контролю за исполнением порядков оказания медицинской помощи и стандартов лекарственного обеспечения в Российской Федерации, а также новых государственных подходов к системе последипломного обучения врачей и перспектив внедрения системы непрерывного медицинского образования положили начало обсуждения тем качества медицинских услуг во фтизиатрических учреждениях и реформы образования в РФ и реализации федерального закона об образовании №273.

В рамках Конгресса состоялось 10 школ для врачей, слушателями которых зарегистрировались 760 врачей фтизиатров и коллег смежных специальностей.



Наибольшее количество слушателей традиционно собрала школа «Принципы диагностики и



лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Российский и международный опыт» под председательством президента НАФ, главного внештатного специалиста по торакальной хирургии, проф. П.К.Яблонского. Сложности диагностики, скоротечное течение заболевания и склонность к генерализации туберкулеза у детей раннего возраста привлекло особое внимание слушателей школы: «Особенности течения и терапии туберкулеза у детей раннего возраста. Вопросы и ответы» под председательством главного внештатного специалиста фтизиопедиатра РФ, проф. В.А. Аксеновой и главного внештатного специалиста фтизиопедиатра СЗ РФ, проф. И.Ф. Довгалюк. Внедрение в практику фтизиопедиатров и педиатров новых иммунологических тестов (Диаскинтест, Квантифероновый тест) позволили изменить представление о диагностических возможностях пробы Манту 2 ТЕ. Новые иммунологические методы в настоящее время занимают лидирующую позицию среди всех методов в дифференциальной диагностике туберкулеза у детей. Участники школы «Дифференциальная диагностика туберкулеза легких у детей: перспективы иммунологических исследований» под председательством заведующей детско-подростковым отделом ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН, проф. Овсянкиной Е.С., руководителя отдела фтизиопульмонологии ФГБУ «СПбНИИФ» МЗ РФ, к.м.н. Старшиновой А.А. и ведущего иммунолога РФ проф. Б.Е. Кноринг обозначили наиболее востребованные направления и спорные вопросы при применении иммунологических методов.



Школа «Реабилитация и санаторно-курортное лечение больных туберкулезом» была посвящена принципам организации санаторно-курортного лечения при туберкулезе. Профессор Н.Б. Корчажкина, главный внештатный специалист Минздрава России

по санаторно-курортному лечению, в докладе «Современное состояние и пути дальнейшего развития санаторно-курортного лечения в Российской Федерации» подробно осветила наиболее важные проблемы санаторного этапа реабилитации в России в новых экономических условиях. Профессор Г.С. Баласанянц рассказала о современном состоянии фтизиатрической санаторной службы и доложила о Концепции оказания санаторной фтизиатрической помощи населению.

Модераторами школы «Интерстициальные заболевания легких: дифференциальная диагностика и проблемы коморбидности» выступили авторитетные ученые и национальные лидеры российской респираторной медицины - профессор Илькович Михаил Михайлович и профессор Трофимов Василий Иванович. Переполненный зал и активная дискуссия продемонстрировали колоссальную заинтересованность фтизиатров в изучении и обсуждении междисциплинарных проблем и дифференциальной диагностики туберкулеза. От участников мероприятия поступило предложение расширить возможность обсуждения этой темы в рамках III Конгресса НАФ, запланировав проведение не только школы, но и круглого стола и симпозиума.



Школы «Диссеминированные процессы в легких: современные принципы имидж диагностики» была организована Главным внештатным специалистом Минздрава России по лучевой диагностике, профессором Тюриным И.Е. и профессором Ильковичем М.М.. В лекциях был представлен обобщенный российский и зарубежный опыт в дифференциальной диагностике диссеминированных изменений в легких, показаны возможности современных методов лучевой диагностики, и сформулирована тактика лучевого обследования при диссеминированных процессах в легких.

Традиционно широкая аудитория собралась обсудить «Новые технологии в лечении туберкулеза в условиях высокой распространенности лекарственной устойчивости». Симпозиум прошел под председательством проф. Скорнякова С.Н., проф. Павловой М.В., члена-корр. РАМН, проф. Марьяндышева А.О., в научных докладах были представлены международные и отечественные разработки по проблемам лечения и диагностики туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.



Вопросам этиологической диагностики туберкулеза был посвящен симпозиум «Пути совершенствования этиологической диагностики туберкулёза». В доклад Е.М. Скрыгиной (Республика Беларусь, Минск) «Современные подходы к диагностике и лечению туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью. Опыт Беларуси» были представлены подходы Республики в реорганизации этиологической диагностики и новые алгоритмы обследования, включающие молекулярно-генетические (GeneXpert и стриповые технологии Haine-test) и микробиологические методы – микроскопические и посев на жидкие среды с применением автоматических микробиологических анализаторов Бактек 960. Опыт разработки и внедрения новых алгоритмов этиологической диагностики туберкулёза, включая их клинические аспекты, был представлен Уральским НИИ фтизиопульмонологии (Д.В. Вахрушева). Вопросам оптимизации алгоритмов обследования, эффективности применения современных методов микробиологической диагностики, организации обследования больных на примере Хабаровского края и Республики Чувашия были посвящены доклады С.Ю. Калиниченко и Ж.В. Еленкиной.

Вопросам патоморфологии туберкулеза был посвящен симпозиум «Морфологическая диагностика

туберкулёза», в рамках которого ведущие специалисты России и Казахстана представили результаты своих исследований в области морфологической дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний легких. В симпозиуме приняли участие Л.М. Гринберг (Екатеринбург), Л.Н. Лепеха (Москва), Б.М. Ариэль (Санкт-Петербург), М.В. Ерохина (Москва), Сапаргалиева А.Д. (Республика Казахстан, Алматы) и другие патоморфологи.

Результаты фундаментальных исследований патогенеза туберкулеза и его возбудителей были представлены в докладах симпозиума «Молекулярно-биологические исследования во фтизиатрии». Идея стандартизации подходов к генотипированию клинических изолятов микобактерий туберкулеза с целью эпидемиологического контроля их распространения прозвучала в докладе О.В. Нарвской. Новейшие данные о генетическом разнообразии штаммов микобактерий туберкулеза, распространенных в России, представили ученые из Москвы и Екатеринбурга. Первые данные популяционного генетического исследования по геномному полиморфизму больных туберкулезом, проводящегося Санкт-Петербургским НИИ фтизиопульмонологии и НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, представил В.Ю. Журавлев.

Обсуждение проблем внелегочного туберкулеза на II Конгрессе НАФ носило особый междисциплинарный статус и организовано в отдельном блоке под объединяющим названием «Корневские чтения». Идеологами мероприятия выступили выходцы знаменитой «корневской» школы Ленинградского института хирургического туберкулеза (ныне Санкт-Петербургский институт фтизиопульмонологии) профессора А.Ю. Мушкин и М.С. Сердобинцев. 29 ноября 2013 г. «Корневские чтения» начались школой «Инфекционная остеология: классические принципы в новой реальности» и продолжились в рамках симпозиума «Актуальные вопросы современной хирургии инфекционных поражений скелета». Более 120 представителей различных специальностей: фтизиатры, травматологи-ортопеды, хирурги, неврологи, нейрохирурги, специалисты по лучевой диагностике, ревматологи, реабилитологи, осуществляющие диагностическую и лечебную помощь больным с патологией опорно-двигательного аппарата; посетили заседания научной школы и симпозиумов, посвященных проблемам



нойной остеологии. В работе «Корневских чтений» приняли участие врачи и научные сотрудники разных специальностей из России, Украины, Узбекистана, Таджикистана и Туркмении. Три основных блока проблем инфекционной остеологии обсуждались участниками симпозиума: применение малоинвазивных технологий в ортопедии и фтизиоостеологии, современные подходы к диагностике и лечению генерализованных инфекционных поражений скелета, в том числе в условиях иммунодефицита, и организационные и методологические особенности современного лечения воспалительных поражений скелета.



Вопросы организации и управления качеством оказания помощи больным туберкулезом красной линией прошли через все мероприятие Конгресса. Обсуждению проблем адаптации фтизиатрических учреждений к новым социально-экономическим условиям, выбора оптимального для его развития типа учреждения был посвящен круглый стол «Организация фтизиатрической помощи населению: реформы и перспективы». В докладе руководитель Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ЦНИИОЗ профессора О.Б. Нечаева были обозначены основные пути выполнения дорожной карты реформирования фтизиатрической помощи. Директор департамента здравоохранения Тюменской области И.Б. Куликова поделилась опытом работы противотуберкулезной службы Тюменской области в системе обязательного медицинского страхования в условиях одноканального финансирования медицинской помощи. В докладе главного врача республиканского противотуберкулезного диспансера Ж.В. Еленкиной, были представлены основные проблемы финансово-хозяйственного устройства противотуберкулезных учреждений (отсутствие единых утвержденных методик расчета тарифов на

медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия», слабая материально-техническая база и дефицит кадров), мешающие безболезненному переходу учреждений к работе в системе ОМС. Заместитель главного врача Воронежского ОКПТД Р.В. Никитин поделился опытом работы лечения больных с МЛУ МБТ в рамках проекта АВРАЛ- Активное Выявление больных МЛУ-МБТ, Разделение потоков больных для уменьшения риска контакта с лекарственно-устойчивыми штаммами (внутрибольничная передача) и Адекватное Лечение препаратами второго ряда.



В рамках симпозиума «Управление качеством во фтизиатрии», проходившего под руководством д.м.н., профессора Нечаевой О.Б., к.м.н. Кечаевой Н.В., профессора Линденбратена А.Л. обсуждались проблемы внедрения системы управления качеством предоставляемых медицинских услуг, роль информационно-телемедицинских систем в этом процессе, а также экономические аспекты внедрения менеджмента качества в отечественной фтизиатрии. Участники симпозиума обсудили сложности перехода от системы государственного надзора и контроля к внедрению всеобъемлющих систем обеспечения качества, существующее нормативно-правовое регулирование этих процессов и изменения в законодательстве.

В развитие этой дискуссии был организован Круглый стол «Информационные технологии во фтизиатрии», посвященный одной из важнейших тем - модернизации здравоохранения. Участники круглого стола обсудили проблемы, связанные с внедрением информационных технологий в систему мониторинга и статистического учета во фтизиатрии. Были представлены новые разработки компьютерных программ полицейских регистров, обсуждены возможности их применения в эпидемиологическом мониторинге распространения туберкулеза (В.Б. Галкин, Е.М. Белиловский).

Всего в ходе Конгресса было представлено 48 лекций

в рамках научных школ, представлено 117 устных докладов, 63 постерных докладов в пяти тематических сессиях, организовано 4 круглых стола, 13 симпозиумов, проведено общее собрание Национальной Ассоциации фтизиатров.



В этом году впервые в рамках Конгресса проведен конкурс научных работ Молодых ученых в области фтизиатрии. Конкурсная комиссия под руководством проф. Голубева Д.Н. провела экспертную оценку 19 представленных работ. Победители конкурса Бутов Дмитрий Александрович (Украина) с работой «Эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом (ВДДТБ) легких с использованием кверцетина с поливинилпирролидоном» и Башкирев Андрей Александрович (Белгород) с работой «Эпидемиологический мониторинг очагов туберкулеза как система информационного контроля и управления организацией основных противоэпидемических мероприятий учреждений ПТС и ПМСП всех уровней Белгородской области за период 2006-2012 гг» были награждены памятными знаками в ходе торжественной церемонии открытия II Конгресса.



В заключительный день работы Конгресса было проведено расширенное собрание членов Ассоциации.

Участники собрания обсудили проекты национальных клинических рекомендаций по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких, лечению туберкулеза и клинические рекомендации по диагностике и лечению костно-суставного туберкулеза. Был подведен итог трехмесячному обсуждению документов в рабочих группах. Представленные рекомендации были одобрены участниками собрания и рекомендованы для размещения на сайте Ассоциации. Для обсуждения также был представлен проект дополнений к рекомендациям по диагностике туберкулеза у детей, а также замечания и дополнения к рекомендациям по диагностике и лечению лекарственно чувствительного и рекомендациям по диагностике и лечению МЛУ туберкулеза органов дыхания, одобренных Пленумом Президиума Российского общества фтизиатров. Участники расширенного собрания членов Ассоциации рекомендовали создать рабочую группу совместно с разработчиками этих рекомендаций для устранения недостатков и расхождений с предложениями специалистов Национальной ассоциации фтизиатров и создания единых национальных клинических рекомендаций.

Прошедший II Конгресс НАФ запомнится участникам мероприятием знаковым, обогатившим новыми знаниями, новыми идеями, возможно, новыми сомнениями и, безусловно, новыми поводами для размышления о совершенствовании своей работы.



## ОБЗОР

УДК [616] (09-002-018)/[612](085-086)

## ПАТОМОРФОЗ ТУБЕРКУЛЕЗА И АЛГОРИТМЫ ПОСТРОЕНИЯ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА

*Л.М. Гринберг<sup>1,2,3</sup>, Р.Б. Бердников<sup>2</sup>, Д.Л. Кондрашов<sup>4</sup>*<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет,<sup>2</sup>Уральский НИИ фтизиопульмонологии,<sup>3</sup>Свердловский областной противотуберкулёзный диспансер,<sup>4</sup>Свердловское областное бюро судебно-медицинской экспертизы,

Екатеринбург, Россия

## PATHOMORPHISM OF TUBERCULOSIS AND PATHOLOGY DIAGNOSIS FORMULATION

*L.M. Grinberg, R.B. Berdnikov, D.L. Kondrashov*

## Резюме

В работе представлены новые данные о патоморфозе туберкулеза и алгоритмы построения диагноза в случаях смерти больных туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и при их сочетании. Подчеркивается, что в современных условиях такие случаи часто встречаются в патологоанатомической и судебно-медицинской практике, что отражает негативную фазу патоморфоза туберкулеза. При этом единого мнения в отношении построения диагнозов при ВИЧ-инфекции и ко-инфекции ВИЧ/туберкулез нет. Предлагается использовать понятие «вторичные» заболевания», которые включены в структуру «основного заболевания». Вводится новое понятие «ведущее вторичное заболевание», что позволяет упростить проведение сопоставления клинического и патологоанатомического диагнозов. Алгоритм построения диагноза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез строится с учетом стадии ВИЧ-инфекции, формы и распространенности туберкулезного процесса и наличия других вторичных заболеваний. Ассоциация туберкулеза с ВИЧ-инфекцией, алкоголизмом, наркоманией и другими ВИЧ-ассоциированными заболеваниями делает клиническую и патологоанатомическую диагностику заболеваний и патологических процессов, а также построение диагноза в этих случаях, весьма сложной проблемой.

**Ключевые слова:** туберкулез, патоморфоз, ВИЧ-инфекция, структура диагноза.

Pathomorphism of tuberculosis and pathology diagnosis formulation

L.M. Grinberg<sup>1,2,3</sup>, R.B. Berdnikov<sup>2</sup>, D.L. Kondrashov<sup>4</sup>

1Ural state medical University, 2Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, 3Sverdlovsk regional tuberculosis dispensary, 4Sverdlovsk regional Bureau of a forensic medical examination, Yekaterinburg, Russia

## Resume

New data on tuberculosis pathomorphism and pathology diagnosis formulation in cases of death of tuberculosis and HIV patients and patients with co-infection are presented. Such cases are common in pathology and forensic medical examination practices, reflecting TB pathomorphism negative phase. At the same time, there is no unified opinion regarding diagnosis formulation in HIV-infection and tuberculosis co-infection. The term "secondary diseases" is ordered to be used being included in the structure of "main disease". The new concept "leading main disease" is introduced, which allow simplifying the comparison of clinical and pathomorphological diagnosis. The algorithm of diagnosis construction in HIV/tuberculosis co-infection to be done with regard to the stage of HIV-infection, type and prevalence of tuberculosis process and the presence of other secondary diseases. Tuberculosis association with HIV-infection, alcoholism, drug addiction and other HIV-associated diseases make the clinical and pathomorphological diagnostics of the diseases and pathological processes to be quite complicated issue.

**Key words:** tuberculosis, pathomorphism, HIV infection, structure of the diagnosis.

В современных условиях в России эпидемиологическая ситуация по туберкулезу остается достаточно напряженной, несмотря на то, что основные эпидемиологические показатели в последние несколько лет имеют тенденцию к снижению. Это положение обусловлено многими причинами, среди которых можно выделить две основные позиции. Во-первых, отмечается прогрессирующий рост заболеваемости и смертности, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, алкоголизмом и наркоманией, которые являются социально обусловленными заболеваниями. Эти заболевания, сочетаясь в различных комбинациях, существенно влияют на здравоохранение и общество в целом, что, безусловно, уже определяет и будет определять,



особенности работы фтизиатров, инфекционистов, патологоанатомов, судебно-медицинских экспертов и врачей других специальностей в ближайшие десятилетия в России. Во-вторых, имеет место продолжающееся увеличение доли туберкулеза, вызванного устойчивыми формами микобактерий, что определяет существенные трудности в проведении адекватной терапии и ухудшает прогноз. В целом, следует отметить усложнение патологии туберкулеза и ассоциированных с ним заболеваний, что делает многие вопросы патологии во фтизиатрии в нашей стране весьма актуальными в современных условиях [1-4 и др.].

Цель настоящей публикации - предложить основные принципы построения диагноза при туберкулезе и ассоциированных с ним заболеваний в современных условиях негативного патоморфоза болезни.

Патоморфоз вообще, и туберкулеза в частности, понятие динамическое. Мы выделили три фазы патоморфоза туберкулеза: фаза положительной динамики (50-70-е годы), фаза стабилизации (80-е годы) и негативная фаза – с начала 90-х годов и по настоящее время [5, 6].

Мы полагаем, что в негативной фазе патоморфоза туберкулеза сегодня можно выделить две стадии. Первая стадия характеризуется ростом остро прогрессирующих форм туберкулеза (казеозная пневмония, генерализованный и диссеминированный туберкулез, туберкулезный менингоэнцефалит прогрессирующий первичный туберкулез у детей), снижением доли хронических форм (фиброзно-кавернозного туберкулеза), а также практически полным исчезновением силикотуберкулёза в структуре смертности. Следует подчеркнуть, что в этих случаях специфическая клеточная реакция выражена слабо, возможны диагностические ошибки, возрастает роль гистобактериоскопии (окраска по Циль-Нильсену), микробиологических и молекулярно-генетических (ПЦР) методов исследования патологического материала [2-4, 6-8].

Вторая стадия негативной фазы патоморфоза, начавшаяся, можно полагать, в период 2003-2005 годов, характеризуется резким ростом случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. При этом определяется существенное омоложение контингента больных, умерших от туберкулёза. Еще менее выражены (нередко практически отсутствуют) специфические клеточные реакции, что сочетается с поликаузальностью патологических процессов, прежде всего в легких.

Патоморфоз туберкулеза в современных условиях

характеризуется не только высоким уровнем основных количественных эпидемиологических показателей, но и глубокими качественными изменениями самого возбудителя (множественная лекарственная устойчивость и пр.), структуры форм заболевания, его осложнений, причин смерти и патоморфологических проявлений. [1, 5, 6]

Еще более отчетливо проявления негативного патоморфоза туберкулеза выявляются на судебно-медицинском материале. В наших исследованиях впервые на репрезентативном материале был показан существенный рост туберкулеза в структуре судебно-медицинских вскрытий. При этом почти половина умерших от туберкулеза больных, по данным судебно-медицинских вскрытий, не была известна при жизни противотуберкулезной службе [6].

В настоящее время негативную фазу патоморфоза туберкулеза во многом определяет продолжающееся развитие эпидемия ВИЧ-инфекции, в терминальной стадии которой (СПИД) частота преимущественно генерализованных форм туберкулеза составляют до 90% и более в структуре причин смерти, что резко отягощает эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в России.

Весьма существенная проблема, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией – множественность и поликаузальность поражений в этих случаях. Клиницист и патолог сталкиваются с целым набором вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции, включая микобактериальные инфекции (в том числе микобактериозы), пневмоцистную пневмонию, ЦМВ, герпес, токсоплазмоз, кандидоз, криптококкоз и другие инфекции, а также опухоли, среди которых встречаются преимущественно В-клеточные лимфомы и саркома Капоши. В большинстве случаев эти поражения развиваются у молодых людей на фоне наркомании и алкоголизма, что также накладывает свой отпечаток на течение патологических процессов [3, 4, 9, 10].

В современных условиях негативного патоморфоза большое значение имеет проблема построения диагноза при туберкулезе, ВИЧ-инфекции и при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез [2, 7, 8].

Нижеприведенные положения основаны на многолетнем опыте авторов и большом клинко-патологоанатомическом материале. В работе Bychkov A., Yamashita S., Dorosevich A. [10] проведено сравнительное исследование опубликованных в литературе наблюдений аутопсий при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез и показано, что наша серия [1] из 264 случаев ВИЧ, включая 227 случаев ко-инфекции ВИЧ/

туберкулез, на период 2011года была максимальной. В настоящее время число летальных случаев ВИЧ-инфекции, находящихся в архиве ЦПАО СО ПТД, превышает 400, в том числе ко-инфекция ВИЧ/туберкулез составляет уже более 300 секционных наблюдений.

Для того чтобы стали понятны основные принципы формулировки диагноза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез, сначала необходимо осветить предлагаемые подходы к построению диагноза при туберкулезе и ВИЧ-инфекции, в случаях, когда эти заболевания не сочетаются.

Принципы построения диагноза при туберкулезе отражены во многих руководствах прошлых лет, и основные положения в настоящее время сохраняют свое значение. Необходимо при этом отметить лишь некоторые особенности современного периода, связанные в первую очередь с негативным патоморфозом туберкулеза [1, 2, 5, 7, 8].

При построении диагноза в случае смерти больного туберкулезом необходимо использовать клиническую классификацию туберкулеза [11], которая основана на патологоанатомической классификации и не противоречит МКБ-10. Следует подчеркнуть, что только распространенные и/или прогрессирующие формы туберкулеза могут рассматриваться как основное заболевание и являться основной причиной смерти больного. При этом такие ограниченные и нередко малоактивные формы туберкулеза как очаговый туберкулез, туберкулома, инфильтративный туберкулез легких не могут явиться причиной смерти и, следовательно, не могут выступать в качестве основного заболевания даже в структуре комбинированного заболевания. Исключением являются крайне редкие случаи, когда инфильтративный туберкулез или ограниченный кавернозный туберкулез легких осложняется массивным легочным кровотечением.

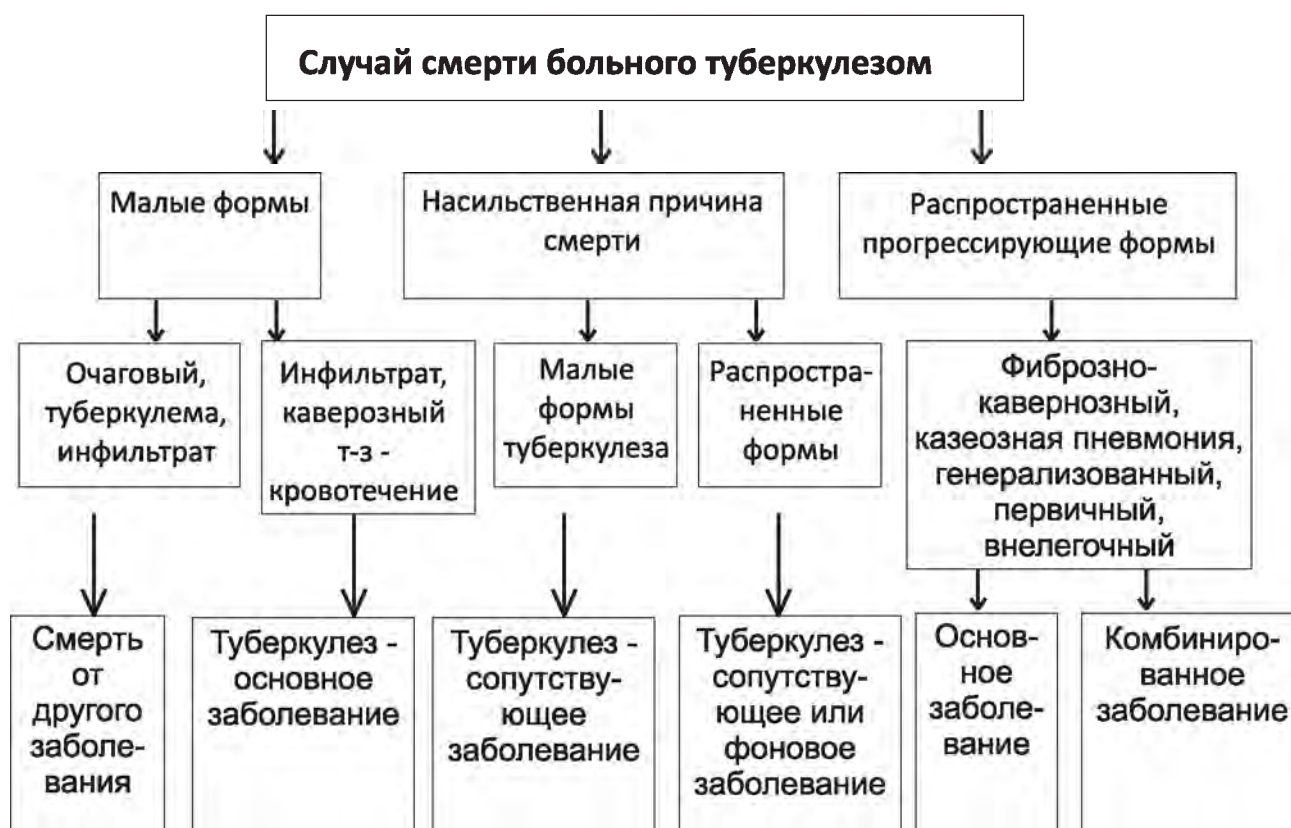


Рисунок 1. Алгоритм построения диагноза при туберкулезе

Туберкулез в диагнозе, в зависимости от его влияния на основную причину смерти больного, может быть основным заболеванием, сопутствующим заболеванием и входить в состав комбинированного основного заболевания. Кроме того, структура диагноза и основные осложнения несколько отличаются при намного чаще встречающемся туберкулезе легких у взрослых, к которому относятся

преимущественно вторичные формы туберкулеза, при туберкулезе у детей (первичный туберкулез) и при внелегочном туберкулезе (рисунок 1).

Структура диагноза при ВИЧ-инфекции имеет существенные особенности, что обусловлено, прежде всего, патогенезом заболевания. В терминальной стадии ВИЧ-инфекции (СПИД) у больного нередко выявляется такой разнообразный «букет»



нозологических форм, что правильно сформулировать диагноз оказывается довольно сложно (рисунок 2).

В зависимости от стадии развития заболевания ВИЧ-инфекция в диагнозе может быть в качестве

носительства, когда имеется только положительный лабораторный тест, а других объективных данных и признаков заболевания выявить не удалось.

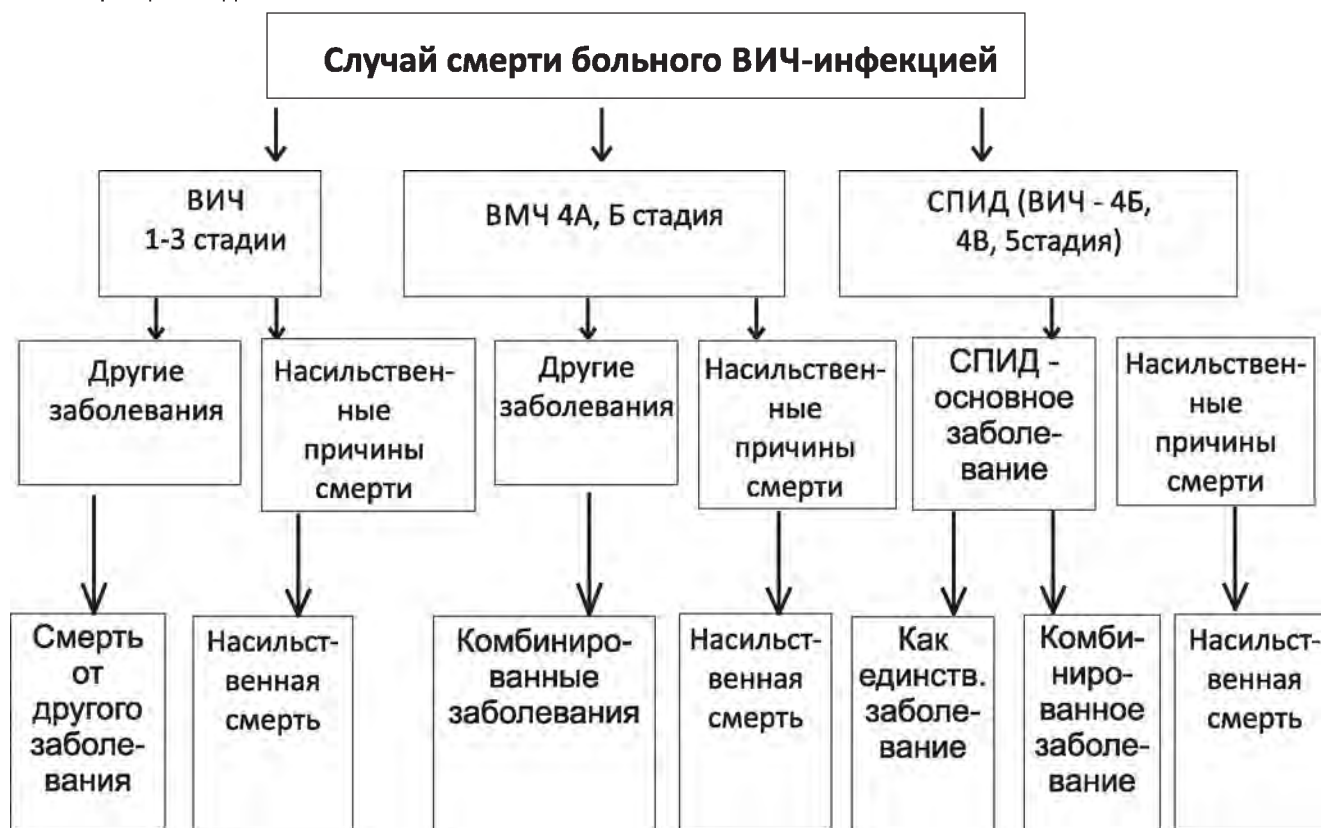


Рисунок 2. Алгоритм построение диагноза при ВИЧ/СПИД

В качестве сопутствующего заболевания ВИЧ-инфекция обычно выступает, когда заболевание находится на 1-3 стадии (по классификации В.В. Покровского). При этом из проявлений заболевания наблюдаются обычно только персистирующая лимфаденопатия и поверхностные микозы, а количество  $CD4+TLX > 500$  клеток. В этих случаях основная причина смерти больного не связана с ВИЧ-инфекцией.

ВИЧ-инфекция становится основным заболеванием только в случаях, когда иммунодефицит уже существенно выражен, т.е. имеется картина 4в, 5 стадии (СПИД), при этом количество  $CD4+TLX < 200$  клеток. Важно подчеркнуть, что больные ВИЧ-инфекцией, достигнув терминальной стадии заболевания, умирают в подавляющем большинстве случаев от других, так называемых «вторичных заболеваний». При этом создается сложная ситуация для формулировки диагноза, так как эти заболевания, учитывая нозологический принцип, не могут рассматриваться в качестве осложнений ВИЧ-инфекции. Ибо, одно заболевание (нозологическая единица) не может быть осложнением другого заболевания. С другой стороны,

все возможные формулировки с использованием различных вариантов комбинированного основного заболевания в этих случаях также не подходят. Так, нельзя в этой ситуации рассматривать ВИЧ-инфекцию в качестве фонового заболевания, так как тогда больные вообще не будут умирать от ВИЧ-инфекции. В МКБ-10 эта проблема решается с использованием словосочетания «ВИЧ-инфекция, проявляющаяся ...», например, микобактериальными инфекциями (B20.0) и пр. Конечно, это не очень четкая формулировка, особенно для России, где уже много лет принята строгая структура диагноза.

Предлагаемая схема диагноза предполагает, что при ВИЧ-инфекции в развернутых стадиях заболевания, включая терминальные (собственно СПИД), все выявленные ВИЧ-ассоциированные заболевания включаются в рубрику «вторичные заболевания». При этом данная рубрика входит в состав «основного заболевания», что не противоречит рекомендациям МКБ-10 и требованиям к структуре диагноза, принятым в отечественном учении о диагнозе.

Таким образом, структура диагноза при ВИЧ-инфекции, когда она является основным заболеванием,

имеет следующие разделы:

Основное заболевание: ВИЧ-инфекция в стадии 4в или 5 (СПИД): дата выявления, количество CD4TLX (<200 клеток), признаки иммунодефицита – атрофия лимфоидной ткани лимфатических узлов и селезенки.

Вторичные заболевания: (например) пневмоцистная пневмония (распространенность, локализация), кандидоз пищевода, саркома Капоши и пр.

Осложнения: кахексия, легочное кровотечение и пр.

Фоновые и/или сопутствующие заболевания: хроническая инъекционная наркомания, алкоголизм и пр.

По нашим данным до 70% умерших больных ВИЧ-инфекцией имеют в анамнезе данные о хронической интравенозной наркомании. Однако эти сведения редко имеют документальное подтверждение. Поляризационная микроскопия показала, что при интравенозной наркомании в интерстиции и сосудах лёгких, печени, а также в пульпе селезенки, определяются анизотропные тальк-содержащие кристаллы, которые являются «метками» героиновой инъекционной наркомании и которые необходимо дифференцировать с ингалированными пылевыми частицами [1].

Макроскопическая диагностика у секционного стола большинства вторичных заболеваний при ВИЧ-

инфекции весьма сложна, особенно, учитывая их обычную множественность. Поэтому в большинстве случаев следует рекомендовать формулировать окончательный патологоанатомический (судебно-медицинский) диагноз после проведения тщательного гистологического исследования.

Определенные затруднения могут возникать при сличении посмертного клинического и патологоанатомического (судебно-медицинского) диагнозов в случаях смерти больных ВИЧ-инфекцией. Поскольку, как мы уже отмечали, рубрика «вторичные заболевания» включена в рубрику «основное заболевание», возникает вопрос о порядке сличения вторичных заболеваний. Допустим, при правильной диагностике ВИЧ-инфекции и стадии заболевания, клинически не диагностировано одно из нескольких вторичных заболеваний, которые имели место в данном конкретном случае. Следует ли считать такой случай расхождением по 2 группе (по основному заболеванию)? Для решения этого вопроса целесообразно ввести понятие «ведущего вторичного заболевания», под которым следует понимать вторичное заболевание, сыгравшее основную роль в танатогенезе. При ошибке в диагностике этого заболевания случай следует рассматривать как расхождение по 2 группе.

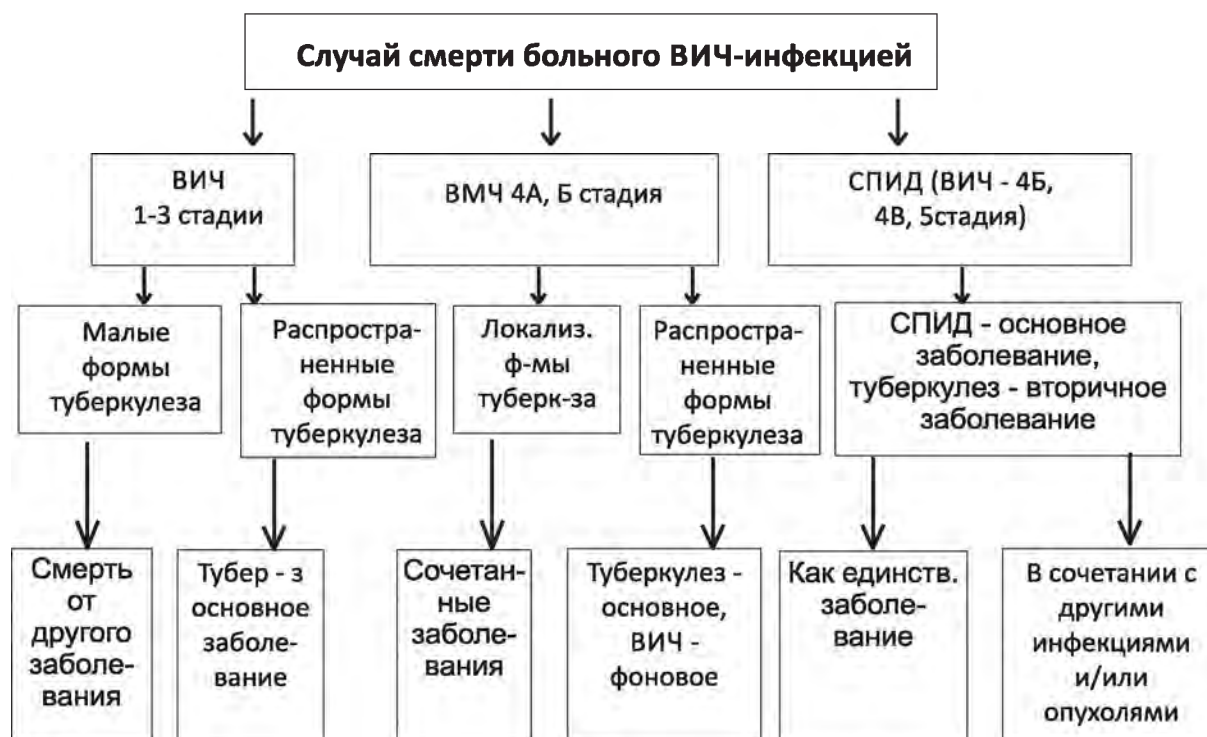


Рисунок 3. Алгоритм построения диагноза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез

Конкретные примеры формулировки диагнозов и заполнения медицинского свидетельства о смерти мы не приводим во всех вариантах в данной статье, полагая, что это есть предмет для более объемного текста. Приведем лишь три варианта. При правильно составленном диагнозе заполнение свидетельства о смерти не представляет существенных трудностей и должно основываться на рубриках, имеющих в МКБ-10. При заполнении свидетельства о смерти в подавляющем большинстве случаев используются рубрики раздела «Болезнь, вызванная ВИЧ». При этом следует учитывать закон о сохранении врачебной тайны в приложении его к ВИЧ-инфекции, и мы полагаем целесообразным не указывать в письменной форме диагнозов ВИЧ-инфекции в документе, выдаваемом родственникам и близким умершего. В свидетельстве указывается ведущее вторичное заболевание (сыграло основную роль в танатогенезе), а в шифре приводится соответствующая рубрика МКБ-10, относящаяся к ВИЧ-инфекции.

При сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулеза структура диагноза зависит от стадии ВИЧ-инфекции и формы туберкулеза. Здесь следует рассмотреть несколько вариантов, которые представлены в виде алгоритма на рисунке 3.

ВИЧ-инфекция в 1-3 стадии (количество CD4+TLX>400 клеток) не может быть причиной смерти больного и основным заболеванием. В этих случаях при распространенных и/или прогрессирующих формах туберкулеза – туберкулез основное заболевание, ВИЧ-инфекция – сопутствующее или фоновое заболевание. Если туберкулез представлен ограниченными формами – смерть больного наступила от другого заболевания или является насильственной.

При ВИЧ-инфекции в стадии 4в, 5 (собственно СПИД) туберкулез независимо от формы является вторичным заболеванием. Чаще при этом выявляются генерализованные формы, и туберкулез становится первым, а в ряде случаев, единственным вторичным заболеванием, приведшим больного к смерти. Генерализация туберкулезной инфекции в терминальной стадии ВИЧ-инфекции протекает чрезвычайно тяжело и сопровождается лимфо-гематогенным прогрессированием с поражением легких, различных групп лимфатических узлов, печени, селезенки, других внутренних органов, включая ЦНС, с развитием распространенных форм туберкулезного менингоэнцефалита. В этих случаях мы рекомендуем использовать в диагнозе термин «генерализованный

туберкулез», так как морфологическая картина при таких поражениях не укладывается в рамки классических форм гематогенно-диссеминированного туберкулеза. Термин «генерализованный туберкулез» требует дальнейшего уточнения и по нашему мнению соответствует понятию «туберкулезный сепсис».

При ограниченных формах туберкулеза в качестве «ведущего вторичного заболевания» могут выступать другие ВИЧ-ассоциированные инфекционные заболевания и опухоли.

#### Заключение

В современных условиях в России наблюдается негативная фаза патоморфоза туберкулеза, которая вступила во вторую стадию, характеризующуюся стабилизацией и даже снижением основных эпидемиологических показателей, что происходит наряду с увеличением доли лекарственно устойчивых форм заболевания и дальнейшим развитием эпидемии ВИЧ-инфекции, наркомании и алкоголизма. В этой ситуации формулировка диагноза при ВИЧ-инфекции и туберкулезе, а также при их сочетании, является весьма непростой задачей и требует достоверной диагностики стадии ВИЧ-инфекции, формы и распространенности туберкулезного процесса, выявления ВИЧ-ассоциированных заболеваний нетуберкулезной природы. В построении диагноза в этих случаях помогает знание вышеизложенных принципов (алгоритмов) построения диагноза.

#### Список литературы

1. Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д. и соавт. // ВИЧ-инфекция и туберкулез по данным патологоанатомических вскрытий.- Уральский медицинский журнал.-2011.-№1.- С.67-72.
2. Гринберг Л.М., Бердников Р.Б.// Структура диагноза при туберкулезе, ВИЧ-инфекции и при их сочетании. – Уральский медицинский журнал.- 2012.- №13.- С.73-76.
3. Пархоменко Ю.Г., Ерохин В.В., Зюзя Ю.Р. и соавт.// Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе у умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДА.- Архив патологии.- 2007.-№3.- С.26-28.
4. Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Рахманова А.Г. и соавт. //Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфозов ВИЧ-инфекции.- Архив патологии.-2010.-№2.- С.26-30.
5. Гринберг Л.М., Шулутко М.Л., Казак Т.И. Отрицательные тенденции патоморфоза туберкулеза современного периода// Пульмонология

(специальный выпуск): Труды V национального конгресса по пульмонологии.- Москва.- 1995.-N 695.

6. Гринберг Л.М., Баранова Е.Ю., Кондрашов Д.Л. Актуальные вопросы патологии и патоморфоза микобактериальных инфекций// Уральский медицинский журнал. Спец. выпуск.- 2005.- С.44-48

7. Патологоанатомическая диагностика основных форм туберкулеза (по данным секционных исследований). Методические рекомендации/под ред. В.В. Ерохина.- Москва, 2008.- 78 с.

8. Зайратьянц О.В, Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов.- М.,2008.- 420с.

9. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р. Патологоанатомическая диагностика ВИЧ-ассоциированных инфекций. Методические рекомендации//М, 2012.-80с.

10. Bychkov A, Yamashita S, Dorosevich A. Pathology of HIV/AIDS: Lessons from Autopsy Series HIV and AIDS. In: Dumais N., ed. HIV and AIDS - Updates on Biology, Immunology, Epidemiology and Treatment Strategies. 2011: 373-392

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





## ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)

### ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития ( $p < 0.05$ ).\*

### ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

Специфичность теста составляет 90–100% ( $p < 0.05$ ).\*

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

\* Статьи «Биологические исследования нового теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза» и «Специфичность. Проблемы профилактики». 2019, №2, с. 1–3.

На правах рекламы

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



Оригинальная статья  
УДК616-03:08

**ПЕРСПЕКТИВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ИНДИКАТОРОВ  
ГОСПРОГРАММЫ РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ДО 2020 ГОДА ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ**

*О.Б. НЕЧАЕВА*

*ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения»  
Минздрава РФ, город Москва*

**PROSPECTS AND REALIZATION OPPORTUNITIES OF THE TUBERCULOSIS INDICATORS OF THE STATE  
PROGRAMME OF HEALTHCARE DEVELOPMENT OF THE RUSSIAN FEDERATION UP TO 2020**

*O.B. Nechaeva*

**Резюме**

Индикаторы, утвержденные распоряжением Правительства Российской Федерации от 24.12.2012 г. № 2511-р в государственной программе развития здравоохранения до 2020 года по разделу «туберкулез», недостижимы и должны быть скорректированы. Предложены следующие индикаторы:

- охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез: рост с 65,7% в 2012 году до 68,4% в 2015 году, до 72,5% в 2020 году;
- смертность от туберкулеза: снижение показателя с 12,5 на 100 000 населения в 2012 году до 10,4 на 100 000 населения в 2015 году, до 8,2 на 100 000 населения в 2020 году;
- абациллирование контингентов больных туберкулезом: рост показателя с 42,5% в 2012 году до 44,0% в 2015 году, до 46,2% в 2020 году;
- клиническое излечение больных туберкулезом: рост показателя с 34,9% в 2012 году до 36,4% в 2015 году, до 38,9% в 2020 году.

Прогноз по показателю «заболеваемость туберкулезом»: снижение показателя с 68,1 на 100 000 населения в 2012 году до 57,7 на 100 000 населения в 2015 году, до 45,9 на 100 000 населения в 2020 году.

Стационарное звено противотуберкулезной службы по значимости и объемам выполняемых мероприятий существенно преобладает над амбулаторным, что противоречит современным подходам к организации лечебного процесса. Противоречие усиливается отсутствием опыта работы противотуберкулезных учреждений по стандартам и внешнего контроля качества оказания медицинской помощи больным туберкулезом со стороны страховых компаний. Учреждения, которые занимаются оказанием противотуберкулезной помощью населению, преимущественно маломощные и имеют не достаточно современную материально-техническую

базу, что в перспективе не позволит в полном объеме выполнять федеральные стандарты оказания медицинской помощи больным туберкулезом.

**Ключевые слова:** эпидемическая ситуация, туберкулез, ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость, противотуберкулезные учреждения

Prospects and realization opportunities of the tuberculosis indicators of the state programme of healthcare development of the Russian Federation up to 2020

O. B. NECHAEVA

Central Research Institute for Organization and Computerization in Public Healthcare, Ministry of Healthcare, Russian Federation, Moscow

**Resume**

Indicators, established by decree of the government of the Russian Federation from 24.12.2012 г. № 2511-p in government program of healthcare development until 2020 year in direction "tuberculosis" could not be achieved and should be reviewed.

The following indicators are presented:

- population coverage with preventive examinations for tuberculosis: increase from 65,7% in 2012 to 68,4% in 2015 and to 72,5% in 2020 year;
- tuberculosis mortality: decrease from 12,5 per 100 000 of population in 2012 to 10,4 per of 100 000 in 2015 and to 8,2 per 100 000 of population in 2020 year;
- abacillation of tuberculosis patients: increase from 42,5% in 2012 to 44,0% in 2015 and 46,2% in 2020 year;
- clinical recovery of tuberculosis patients: increase from 34,9% in 2012 to 36,4% in 2015 and 38,9% in 2020 year.

The forecast for the indicator of the "incidence of tuberculosis": decrease from 68,1 per 100 000 of population in 2012 to 57,7 per 100 000 of population in 2015 and 45,9 per 100 000 of population in 2020 year.

In-patient facilities of antituberculosis service in value and scope of activities significantly prevails over ambulatory, which is in contrary with modern approaches to arrangement of the treatment process. The contradiction is enhanced by lack of experience of TB facilities in complying with standards and external quality assessment by insurance companies. Most of the medical centres, which provide TB related services to population, are small and poorly equipped. In future this will not allow to fully comply with federal standards of medical services for tuberculosis patients.

**Key words:** epidemical situation, tuberculosis, HIV-infection, multi drug resistance, antituberculosis establishments

### Введение

В нормативно-методической базе, регламентирующей оказание противотуберкулезной помощи населению, за последние годы произошли существенные изменения. Утвержден новый Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации [1], существенно меняющий структуру противотуберкулезных учреждений. В соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ [5] медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи, которые в настоящее время не утверждены на уровне Минздрава России. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи рассчитана на 2013-2015 годы [2]. Туберкулез и ВИЧ инфекция до 2016 года не включены в базовую программу обязательного медицинского страхования.

К критериям доступности и качества медицинской помощи отнесен показатель «смертность населения от туберкулеза». Указом Президента России № 598 [4] Правительству Российской Федерации необходимо обеспечить снижение смертности от туберкулеза к 2018 году до 11,8 на 100 000 населения. На выполнение Указа направлено распоряжение Правительства Российской Федерации [3], утвердившее Государственную программу развития здравоохранения Российской Федерации.

### Материал и методы

Проведен анализ данных государственного статистического наблюдения (ГСН) (формы №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», №33 «Сведения о больных туберкулезом», №30

«Сведения о медицинской организации», №47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций», №61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией»). В анализе использованы показатели смертности Росстата. Показатели рассчитаны на среднегодовое население (2010-2012 годы с учетом переписи населения 2010 года).

### Результаты и обсуждение

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 24.12.2012 г. № 2511-р [3] утверждены Целевые индикаторы и показатели Госпрограммы развития здравоохранения РФ до 2020 года, в том числе по разделу «туберкулез» (рисунок 1). Анализ выполнения этих показателей представлен ниже.

В подпрограмме 1 «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни. Развитие первичной медико-санитарной помощи» с целью повышения доли больных, у которых туберкулез выявлен на ранней стадии утвержден еще один целевой индикатор по туберкулезу.

Показатель: «охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез»: рост к 2015 году – до 73,88%, к 2020 году – до 81,08% населения.

В 1985-1986 годах в России отмечался максимальный охват профилактическими осмотрами на туберкулез – 75,3-75,4%. В 2012 году он составил: всего населения всеми методами – 65,7% (2011 год – 64,4%); детей в возрасте 0-14 лет туберкулинодиагностикой – 88,6% (2011 год – 90,4%); подростков и взрослых флюорографией органов грудной клетки – 58,3% (2011 год – 56,6%);

Одновременно сокращается выявляемость туберкулеза – с 0,86 на 1 000 осмотренных в 2007-2008 годах до 0,61 на 1 000 осмотренных в 2012 году. Число больных туберкулезом, выявленных при флюорографических обследованиях, сократилось с 55 161 в 2008 году до 42 577 в 2012 году, то есть на 12 584 человека (на 22,8%).

Снижение выявления туберкулеза происходит на фоне значительного обновления парка флюорографических установок. В настоящее время флюорографические исследования выполняются преимущественно на цифровых установках (2005 год – 18,9%; 2012 год – 73,9%) флюорографами, работающими менее 10 лет (2005 год – 38,3%; 2012 год – 76,6%), что должно было привести к повышению качества.

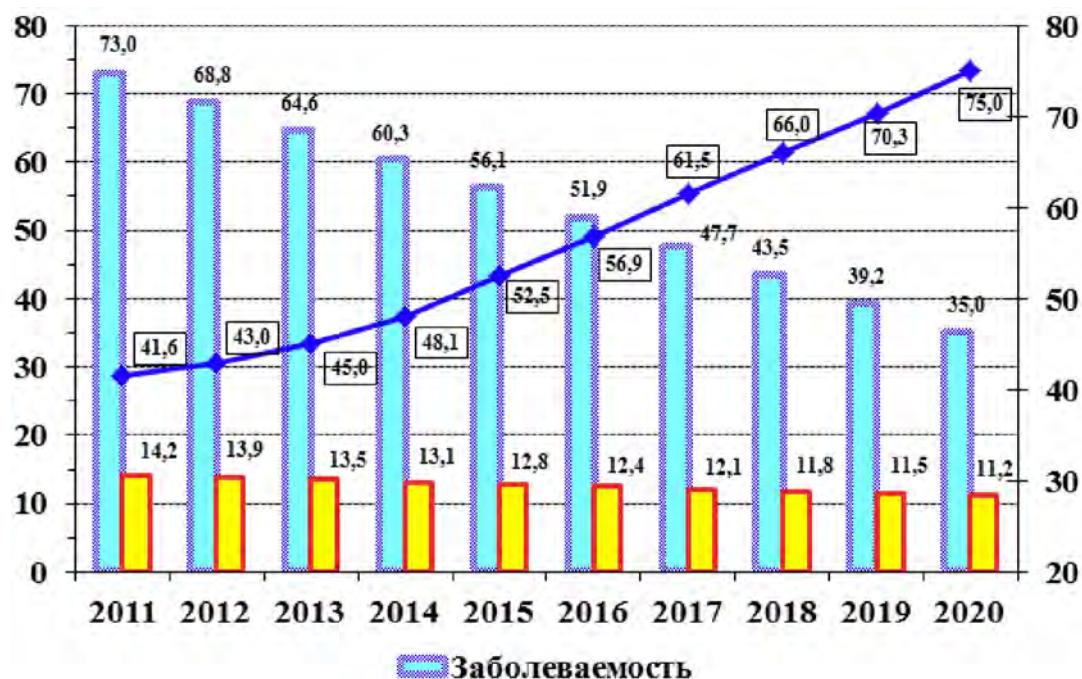


Рисунок 1. Целевые индикаторы и показатели Государственной программы развития здравоохранения Российской Федерации на 2013-2020 годы.

Причиной снижения выявляемости больных при профилактических осмотрах может быть то, что в субъектах РФ осматриваются в основном одни и те же контингенты – работающие, учащиеся, студенты, которых проще привлечь на осмотры. С группами риска по заболеваемости туберкулезом врачи первичного звена работают не достаточно. Однако статистические данные, которые могли бы выявить существенные проблемы, вызывают сомнения в своей достоверности. Участковые врачи, как правило, не знают численность длительно не осматриваемого населения. При этом в 2011 году субъекты РФ предоставили данные о том, что не осматрено флюорографически два и более года всего 5,9% населения в возрасте 15 лет и старше, в 2012 году – 5,4%.

Вызывают сомнения и отчетные данные по охвату населения профилактическими флюорографическими осмотрами. В 2012 году было сделано на пленочных флюорографах (12 407,9 тыс.) и цифровых аппаратах (55 138,2 тыс.) всего 67 546,1 тыс. флюорографических исследований с профилактической целью. При этом охвачено профилактическими флюорографическими обследованиями 70 307,6 тыс. человек (форма ГСН № 30), то есть на 2 761,5 больше, чем было выполнено исследований. Между тем число обследованных лиц никак не может быть больше числа исследований.

Видимо многие учреждения здравоохранения

в форме ГСН №30 показывают не только свою работу, но и обследования, сделанные другими учреждениями лиц, не прикрепленным к отчитывающемуся учреждению. При исполнении приказа Минздравсоцразвития от 5 февраля 2010 года № 61 «О порядке организации мониторинга реализации мероприятий, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи больным туберкулезом» субъекты РФ отчитались за 71 905,2 тыс. выполненных флюорографических обследований (2012 год).

Наблюдается низкий охват населения обследованием методом флюорографии органов грудной клетки в Архангельской (42,4% от взрослых и подростков), Брянской (45,0%), Владимирской (36,5%), Калужской (36,1%), Ленинградской (39,2%), Московской (31,2%), Мурманской (44,8%), Томской (38,3%), Тульской (37,8%) областях, городе Санкт-Петербург (38,5%), Камчатском (38,3%) и Приморском (44,0%) краях, республиках Кабардино-Балкарской (39,1%), Карачаево-Черкесской (43,1%), Карелия (36,4%) и Чеченской (22,2%). Низкие показатели зарегистрированы в Центральном (53,3%) и Северо-Западном (45,5%) федеральных округах.

**Показатель: «заболеваемость туберкулезом»:**  
**снижение показателя к 2015 году – до 56,12 на 100 000 населения, к 2020 году – до 35,0 на 100 000**



### населения.

Минимальный показатель заболеваемости туберкулезом в России отмечался в 1991 год – 34,0 на 100 000 населения. При формировании этого показателя не учтены заболевшие в местах лишения свободы (заключенных и подследственных начали включать в показатель общей заболеваемости туберкулезом с 1995 года). В те годы среди заболевших не было иностранцев, а лица БОМЖ находились в местах лишения свободы.

Эпидемия ВИЧ-инфекции начала влиять на эпидемическую ситуацию по туберкулезу только в XXI

веке. В 2012 году каждый десятый (10,7%) впервые выявленный и вставший на учет больной туберкулезом имел ВИЧ-инфекцию. К 2020 году до 20-25% впервые выявленных больных будут иметь одновременно с туберкулезом ВИЧ-инфекцию (рисунок 2). И это не позволит достигнуть утвержденного распоряжением Правительства РФ уровня индикатора.

Вместе с тем, показатель «заболеваемость туберкулезом» не может являться индикатором развития здравоохранения, так как зависит прежде всего от уровня социальных программ и только потом от работы системы здравоохранения.

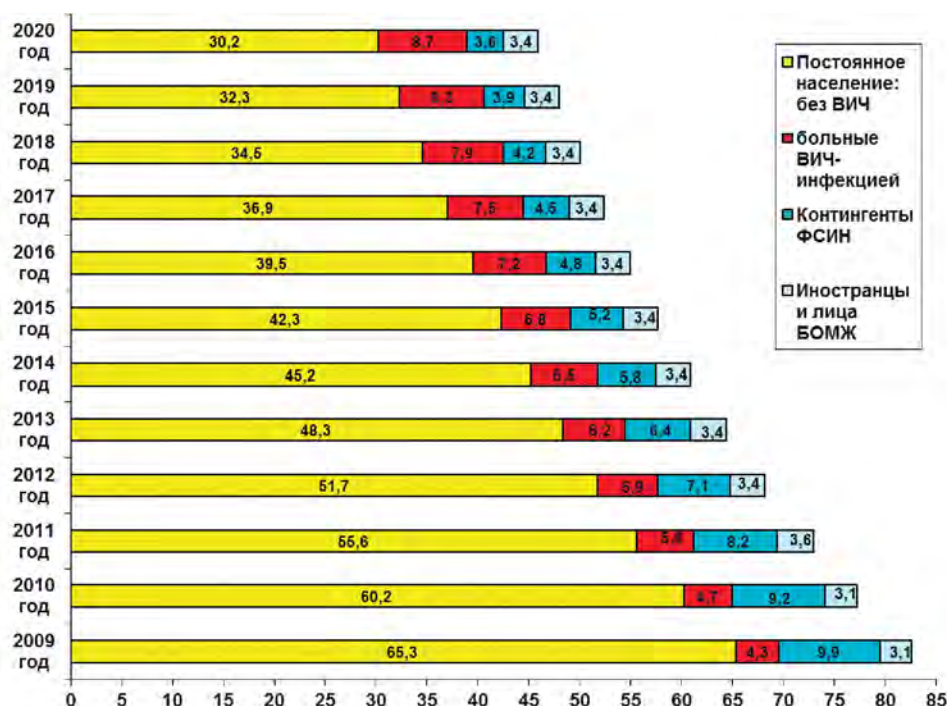


Рисунок 2. Прогноз общей заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации к 2020 году (на 100 000 населения).

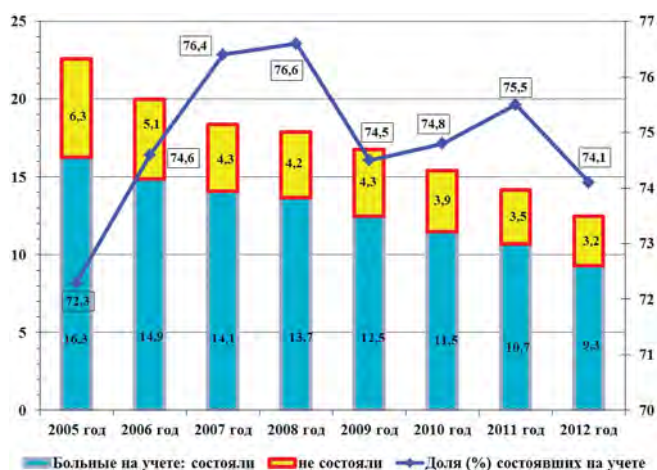


Рисунок 3. Смертность от туберкулеза в Российской Федерации (на 100 000 населения).

**Показатель: «смертность от туберкулеза»:** снижение показателя к 2015 году – до 12,8 на 100 000 населения, к 2020 году – до 11,2 на 100 000 населения.

Минимальный показатель смертности от туберкулеза в России был в 1989 году – 7,4 на 100 000 населения.

С 2005 год, когда отмечался пик показателя (22,6 на 100 000 населения), смертность от туберкулеза снизилась к 2012 году на 44,7% (рисунок 3). Смертность уменьшается быстрыми темпами, с 2005 года по 2012 год число умерших от туберкулеза сократилось в 1,8 раза.

Из всех умерших от туберкулеза состоявших на учете больных в 2012 году в стационаре умерло 70,9% (2010 год – 68,7%). Среди умерших бактериовыделение имели 79,0% больных (2010 год – 79,4%), МЛУ-ТБ – 33,9% (2010 год – 28,3%). Летальность в стационаре при туберкулезе органов дыхания составила в 2012 году 6,4%; вскрытие проведено в 69,9% случаев смерти в стационаре; расхождение в диагнозе отмечено в 3,3% случаев.

Доля туберкулеза, как причины смерти, в структуре смертности населения России от инфекционных и паразитарных болезней сокращается: 2005 год – 82,8%; 2010 год – 67,1%; 2012 год – 56,0%; так же как и в структуре смертности населения России от всех причин: 2005 год – 1,40%; 2010 год – 1,08%; 2012 год – 0,94%.

Среди больных, умерших от туберкулеза, уменьшается доля туберкулеза органов дыхания

и нарастает доля других локализаций туберкулеза (2005 год – 10,8%; 2010 год – 13,3%; 2012 год – 13,9%). Это связано с ростом числа генерализованных форм туберкулеза на фоне снижения иммунитета по разным причинам, прежде всего при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Одновременно нарастает доля других причин смерти, кроме туберкулеза, среди умерших больных туберкулезом, состоявших на учете в противотуберкулезных учреждениях: 2005 год – 40,4%; 2010 год – 46,0%; 2012 год – 50,8%. В 2012 году почти в трети случаев (30,1%) умершие от других причин больные туберкулезом имели ВИЧ-инфекцию. Более чем в половине случаев (53,5%) умирали от других причин бактериовыделители. Каждый шестой умерший не от туберкулеза (15,4%) имел МЛУ-ТБ.

Среди состоявших на учете больных туберкулезом умерли от туберкулеза и умерли от других причин при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции (как правило, от прогрессирования туберкулеза при поздних стадиях ВИЧ-инфекции) в 2009 году – 20 359 человек, в 2012 году – 17 450 человек. Это подтверждает существенное уменьшение смертности от туберкулеза, даже несмотря на то, что часть случаев смерти больных регистрируется не как смерть от туберкулеза, а как смерть от ВИЧ-инфекции.

Показатель: «абациллирование контингентов больных туберкулезом»: рост показателя к 2015 году – до 52,5%, к 2020 году – до 75,0%.

Максимальные показатели абациллирования контингентов в советские времена, в 1986-1987 годах,

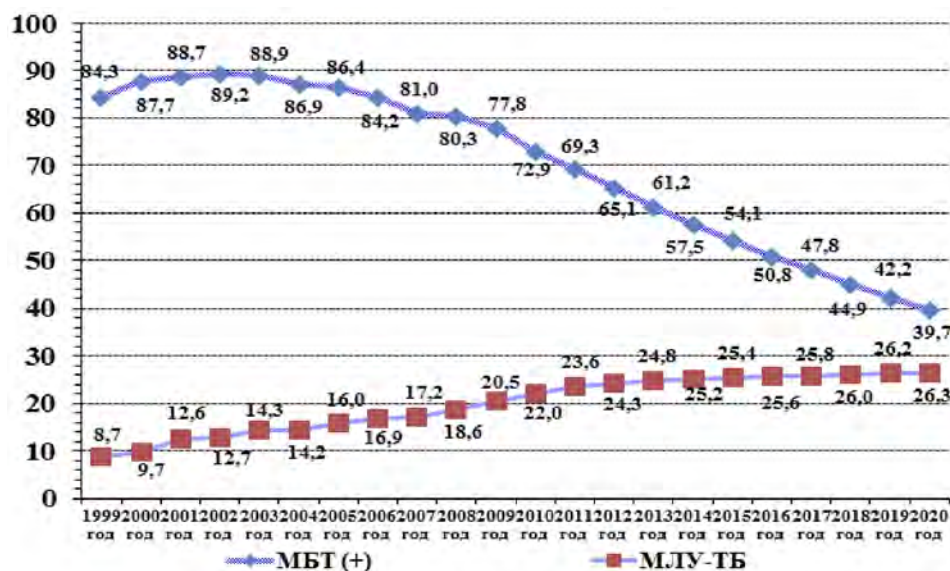


Рисунок 4. Прогноз развития МЛУ-ТБ в Российской Федерации к 2020 году (на 100 000 населения).



составляли 36,0%.

В последние годы существенно выросли показатели абациллирования среди контингентов больных, выделяющих МБТ: 2006 год – 33,7%; 2011 год – 41,6%; 2012 год – 42,5%. Особенно радует показатель абациллирования при МЛУ: 2006 год – 8,5%; 2011 год – 18,1%; 2012 год – 19,8%. Это результат централизованной закупки достаточного количества противотуберкулезных препаратов (ПТП) резервного ряда за счет средств федерального бюджета.

На снижение показателя распространенности туберкулеза с бактериовыделением абациллирование контингентов больных туберкулезом стало влиять больше, но в последние два года динамики показателя абациллирования практически нет. Если в 2005 году снижение численности больных МЛУ-ТБ происходило в основном за счет смерти больных, то в настоящее время смерть больных от разных причин и абациллирование одинаково влияют на снижение распространенности МЛУ-ТБ. Соотношение абациллированных больных и умерших от разных причин бациллярных больных туберкулезом, состоявших на учете, составило в 2005 году 1,4; в 2010 году – 2,2; в 2012 году – 2,3; при МЛУ-ТБ: 2005 год – 0,3; 2010 год – 0,7; 2012 год – 1,0.

Сложности достижения установленного распоряжением Правительства РФ показателя абациллирования контингентов будут связаны с ростом распространенности МЛУ-ТБ. К 2020 году до 65-70% больных, выделяющих МБТ, будут иметь МЛУ-ТБ (рисунок 4).

Высокая доля больных с МЛУ среди больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ, к окончанию 2012 года, наблюдалась во многих субъектах РФ и составляла в Архангельской области с Ненецким АО (57,0%), Калужской (53,0%), Нижегородской (50,6%), Новгородской (54,3%), Новосибирской (53,5%) и Псковской (57,4%) областях; республиках Алтай (55,7%), Мордовия (53,7%), Тыва (56,4%) и Хакасия (51,2%).

Среди впервые выявленных больных с МЛУ в 2009-2012 годах имеет место стабилизация показателя на уровне 4,0-4,1 на 100 000 населения.

Мы считаем, что необходимо внести индикатор «клиническое излечение туберкулеза», как один из важнейших индикаторов работы противотуберкулезных учреждений, в список целевых индикаторов и показателей Госпрограммы развития здравоохранения РФ.

**Показатели клинического излечения туберкулеза в**

советские времена не превышали 20%. Недостаточно быстро растут показатели клинического излечения туберкулеза и в последние годы (2005 год – 28,5%; 2010 год – 32,6%; 2012 год – 34,9%). Соотношение переведенных в III группу диспансерного учета и умерших от разных причин больных туберкулезом, состоявших на учете, составило в 2005 году 2,2; в 2010 году – 2,8; в 2012 году – 3,0. То есть влияние излечения больных на снижение показателя «распространенность туберкулезом» увеличивается.

Однако темпы улучшения показателей излечения туберкулеза замедлились: в 2012 году к 12 месяцам лечения у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания полости распада закрылись в 61,5% случаев (2005 год – 37,2%; 2010 год – 61,0%), абациллировано 70,1% больных (2010 год – 69,0%).

**Таким образом, существенной положительной динамики роста показателей излечения туберкулеза в 2010-2012 годах не происходит. Эффект наличия противотуберкулезных препаратов закончился, нужны новые организационные мероприятия – работа по стандартам, развертывание замещающих стационар технологий, специализированных отделений и т.д.**

Негативное влияние на улучшение показателя излечения туберкулеза оказывает значительное количество больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Среди состоящих на конец 2012 года больных туберкулезом зарегистрировано значительное число больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Свердловской (2 248 человек), Иркутской (1 945 человек), Кемеровской (1 042 человек), Московской (1 106 человек), Оренбургской (884 человек), Самарской (912 человек) и Челябинской (872 человек) областях, городах Москва (891 человек) и Санкт-Петербург (855 человек), Алтайском (839 человек) и Пермском краях (606 человек). В этих 11 субъектах РФ состоит на учете 12 200 больных с сочетанной патологией – 59,6% от всех больных, зарегистрированных в России (20 454 чел.). Больные ВИЧ-инфекцией должны дольше наблюдаться в I группе диспансерного учета и это отрицательно повлияет на показатель клинического излечения.

Таким образом, индикаторы, заложенные в государственную программу развития здравоохранения до 2020 года по разделу «туберкулез», недостижимы при сохранении современных подходов в реализации противотуберкулезных мероприятий

и эпидемических тенденций и должны быть скорректированы.

Для ускорения роста показателя клинического излечения туберкулеза необходимо обеспечить повышение эффективности использования имеющихся ресурсов. Рассмотрим эффективность использования стационарных коек в противотуберкулезных учреждениях.

В структуре противотуберкулезной службы стационарное звено существенно преобладает над внебольничным, что не отвечает современным требованиям к лечебному процессу. Например, в дневные стационары госпитализированы в 2012 году 6,5% впервые выявленных больных туберкулезом и 5,2% больных, состоящих на учете на окончание года. Одновременно отмечаем: при выявлении заболевания у 40,7% больных туберкулезом легких нет ни деструкции легочной ткани, ни бактериовыделения (по форме туберкулеза такие больные могут лечиться в условиях дневного стационара); на окончание года больных с такими малыми формами было 42,8%.

Причина недостаточного развития замещающих стационар технологий – во многих субъектах РФ число круглосуточных туберкулезных стационарных коек превышает потребность в них. Число больных туберкулезом на 1 туберкулезную койку для взрослых сократилось с 4,0 в 2005 году до 3,4 в 2012 году; на 1 туберкулезную койку для детей в возрасте 0-17 лет – с 1,2 до 1,0. Если число больных на 1 койку менее 4,0, то можно утверждать, что в туберкулезный стационар госпитализируются непоказанные больные, имеют место необоснованные повторные госпитализации.

При этом туберкулезная стационарная койка для взрослых в 2012 году работала 313,7 дней; для детей – 314,4 дней. Средняя длительность госпитализации в 2012 году составила 86,7 дней на туберкулезной стационарной койке для взрослых и 94,0 – на койке для детей. При туберкулезе органов дыхания длительность госпитализации составляла: взрослых – 97,9 дней; детей – 131,9 дней.

В связи с передачей муниципальных учреждений здравоохранения в собственность субъектов Российской Федерации и проведением их реорганизации, происходит сокращение численности юридических лиц и увеличение мощности учреждений: 2005 год – 466 противотуберкулезных диспансеров (ПТД) и 105 туберкулезных больниц (ТБ), 2011 год – 286 ПТД и 71 ТБ, 2012 год – 249 ПТД (в 219 из них есть круглосуточные туберкулезные

стационары) и 46 туберкулезных больниц (в 11 из них есть поликлиники). Однако учреждения, которые занимаются противотуберкулезной помощью населению, преимущественно маломощные и имеют плохое оснащение, что в перспективе не позволит в полном объеме выполнять федеральные стандарты.

Из 249 ПТД имеют стационары в 88,0% случаев. При этом в ПТД есть для диагностики бактериологические лаборатории в 41,4%; биохимические лаборатории – в 4,4%; кабинеты функциональной диагностики и ЭКГ – в 61,8%; кабинеты ультразвуковой диагностики – в 43,0%; кабинеты эндоскопии – в 38,2%; флюорографические кабинеты – в 39,8%. Цитологических (2,0%) и серологических (2,8%) лабораторий практически нет, так же как и патологоанатомических отделений (4,8%). В ПТД для лечения больных туберкулезом есть физиотерапевтические кабинеты в 63,1% случаев. Редко имеются аптеки (23,7%) и АСУ (5,2%). Наиболее часто имелись рентгеновские отделения/кабинеты (95,2%) и клиничко-диагностические лаборатории (94,0%). Неясно, каким образом противотуберкулезные диспансеры, не имеющие даже рентгеновского кабинета и клиничко-диагностической лаборатории, получили лицензию для осуществления стационарного лечения больных туберкулезом.

Существенно не меняется влияние хирургических методов на излечение туберкулеза. В 2012 году прооперировано 5,8% больных туберкулезом органов дыхания (2005 год – 4,1%; 2010 год – 5,3%) и 6,4% больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (2005 год – 4,6%; 2010 год – 4,7%).

Из числа госпитализированных больных туберкулезом органов дыхания в 2012 году пролечено с помощью клапанной бронхоблокации всего 783 больных (0,5% от числа госпитализированных), в том числе 277 бронхоблокаций сделано впервые выявленным больным и 238 – больным с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. В 2010 году пролечено клапанной бронхоблокацией 451 больной.

Нельзя не отметить, что за истекший 2012 год обеспеченность врачами фтизиатрами уменьшилась: с 5,5 до 5,4 на 100 000 населения. С 2005 года по 2012 год Россия безвозвратно потеряла 1 293 врачей фтизиатров. Большая часть врачей фтизиатров имеют сертификаты (96,6%) и обладают аттестационными категориями (62,8%), чаще – высшей категорией (38,4%). Занято 92,9% должностей врачей фтизиатров в стационаре и 88,9% – в поликлинике. Коэффициент совмещения врачей фтизиатров составил в

2012 году 1,7. Нет притока молодых врачей в противотуберкулезную службу.

#### **Заключение**

Индикаторы, утвержденные распоряжением Правительства Российской Федерации от 24.12.2012 г. № 2511-р в государственной программе развития здравоохранения до 2020 года по разделу «туберкулез», недостижимы и должны быть скорректированы. Предлагаем следующие индикаторы:

- охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез: рост с 65,7% в 2012 году до 68,4% в 2015 году, до 72,5% в 2020 году;

- смертность от туберкулеза: снижение показателя с 12,5 на 100 000 населения в 2012 году до 10,4 на 100 000 населения в 2015 году, до 8,2 на 100 000 населения в 2020 году;

- абациллирование контингентов больных туберкулезом: рост показателя с 42,5% в 2012 году до 44,0% в 2015 году, до 46,2% в 2020 году;

- клиническое излечение больных туберкулезом: рост показателя с 34,9% в 2012 году до 36,4% в 2015 году, до 38,9% в 2020 году.

Прогноз по показателю «заболеваемость туберкулезом»: снижение показателя с 68,1 на 100 000 населения в 2012 году до 57,7 на 100 000 населения в 2015 году, до 45,9 на 100 000 населения в 2020 году.

#### **Список литературы**

1. Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации, утвержденный приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 932н (зарегистрирован в Минюсте РФ 07.03.2013 г. № 27557) URL: <http://www.kptd.ru/?op=con&mid=56&param=2,491,1,1>

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 22.10.2012 г. № 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов» URL: <http://www.government.ru/gov/results/21208>

3. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 24.12.2012 г. № 2511-р, утвердившее Государственную программу развития здравоохранения Российской Федерации URL: <http://правительство.рф/gov/results/22177/>

4. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 года № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» URL: <http://www.rg.ru/printable/2012/05/09/zdorovje-dok.html>

5. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» URL: <http://www.rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html>

## Комментарий к статье О.Б.Нечаевой

В.Б. Галкин

ФГБУ «СПбНИИ Фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург

## COMMENTS

V.B. Galkin

Выбор адекватных индикаторов эффективности Программ, направленных на снижение распространенности туберкулеза, - не простая задача. Как справедливо указывает автор статьи, «заболеваемость туберкулезом ... зависит прежде всего от уровня социальных программ и только потом от работы системы здравоохранения». Однако, альтернативы показателям заболеваемости и смертности как основных индикаторов эффективности Госпрограммы по туберкулезу нет. Эти же показатели выбраны основными критериями оценки эффективности стратегии ВОЗ, лежащей в основе Глобального плана «Остановить туберкулез» на 2006-2015 гг., а также на период после 2015 года.

Утверждение автора, что индикаторы «недостижимы и должны быть скорректированы», несколько преувеличено. Напротив, положительная динамика показателя смертности от туберкулеза значительно превышает расчетную: целевой показатель 2020 года (11,2 на 100000) может быть достигнут уже по итогам 2013 года.

В качестве обоснования недостижимости целевого уровня заболеваемости (35,0 на 100000) представлен прогноз динамики показателя до 2020 года. Так как методика прогноза не указана, то не совсем понятно, как учтены в этом прогнозе результаты запланированных мероприятий. Если рассчитанный тренд основан лишь на эпидемических тенденциях, наблюдаемых до начала Госпрограммы, то их её реализация как раз и должна привести к нарастанию темпа снижения показателя до уровня ниже прогноза (45,9 на 100000).

В отношении целевых индикаторов Подпрограмм нельзя не согласиться с автором, что они вызывают сомнения в адекватности.

В подпрограмме 1 «Профилактика заболеваний» с целью «повышения доли больных, у которых туберкулез выявлен на ранней стадии» утвержден целевой индикатор «охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез». При этом одной из «наиболее важных задач в рамках развития медицинской профилактики и диспансеризации населения» указана «организация дифференцированных скрининговых исследований в субъектах Российской Федерации в зависимости от уровня распространенности туберкулеза». Во-первых, в условиях внедрения еще не утвержденной системы «дифференцированных» подходов к определению нормативной доли

населения, подлежащих обследованию, показатель может измениться непредсказуемо, в том числе в сторону снижения. Во-вторых, как указывает и автор статьи, многие учреждения здравоохранения не могут адекватно отразить объемы профилактических обследований населения в отчетных формах, в том числе в отношении обследований, проведенных вне отчетывающегося учреждения. В-третьих, показатель охвата – «валовый» критерий, он не отражает качество проведения этих исследований, реализующееся в доли выявления больных на ранней стадии.

В подпрограмме 2. «Совершенствование оказания специализированной, включая высокотехнологичную, медицинской помощи ...» целевым индикатором установлена доля абацилированных больных туберкулезом от числа больных туберкулезом с бактериовыделением. Действительно, за много лет его применения этот показатель среди контингентов активных групп диспансерного учета не поднимался выше 50%, и вероятность достижения 75% уровня нереальна. Этот уровень достижим для показателя прекращения бактериовыделения среди впервые выявленных больных, который также является стандартным показателем эффективности лечения. Следует отметить, что в последние 10 лет снято требование длительности наблюдения больных на бациллярном учете не менее года, что способствует росту показателя. Однако, в таком случае сомнительна корректность его расчета: в числителе появляются случаи, не включенные в знаменатель, и при малом числе наблюдений показатель может составлять более 100%. Корректнее проводить расчет на количество бациллярных больных, состоявших на учете в течение года, но тогда показатель уменьшится. Кроме того, абациллирование (прекращение бактериовыделения) – промежуточный критерий эффективности лечения, не обязательно сочетающийся с выздоровлением. Более корректным, как и предлагает автор, является показатель клинического излечения. Однако, учитывая, что и перевод в 3 группу учета тоже может осуществляться в течение отчетного года, более рациональным представляется выбор показателя клинического излечения впервые выявленных больных, аналог которого – доля эффективного исхода курса химиотерапии – является общепринятым критерием эффективности противотуберкулезных программ.



Оригинальная статья

УДК 616-03:08/614-2

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ФЛЮОРОГРАФИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ

С.А. Стерликов

*Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России,  
Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулёза  
в Российской Федерации, Москва, Россия.*

## IMPROVING FLUOROGRAPHY SCREENING EFFICIENCY: MANAGERIAL ASPECTS

S.A. Sterlikov

### Резюме

Проведено исследование организации выявления больных туберкулёзом методом флюорографии. Дефекты формирования выборки для проведения профилактических флюорографических осмотров населения имелись в 20,7% учреждений, в которых отсутствовала флюорокартотека. Установлено, что двойное независимое чтение флюорограмм (эталонный метод) применяется лишь в 8,9% учреждений. Не являются на контроль патологии около 5% флюороположительных лиц. Избегают обследования в противотуберкулёзном учреждении 19,6% дообследованных пациентов, у которых был заподозрен туберкулёз.

Для снижения негативного влияния указанных процессов предлагается восстановить флюорокартотеки в учреждениях, в которых они утрачены, организовать двойное независимое чтение флюорограмм с введением отдельных журналов для первого и второго чтения, повысить ответственность специалистов первичного медицинского звена за своевременный контроль патологии и обращением в специализированные учреждения флюороположительных лиц, организовать контроль за документооборотом ф. № 028/у, своевременно проводить взятие мокроты для выявления возбудителя туберкулёза методом бактериоскопии у флюороположительных лиц.

При внедрении указанных мероприятий в масштабе Российской Федерации ожидается увеличение доли впервые выявленных больных туберкулёзом, выявленных при профилактических флюорографических осмотрах до 82,7%, повышение показателя выявляемости больных туберкулёзом с использованием метода флюорографии до 1,19 на 1000 обследованных.

**Ключевые слова:** выявление туберкулёза, флюорографическое обследование, двойное чтение, контроль патологии.

### Resume

Central Research Institute for Organization and Computerization in Public Healthcare, Ministry of Healthcare, Russian Federation, Moscow

A study of the organization TB detection by X-ray method was held. Sampling defects for preventive fluorography examinations of population had been in 20.7% of the institutions with a lack of X-ray card-files. It was established that the dual independent reading of X-ray films (reference method) was used only in about 8.9% of the institutions. Approximately 5% of X-ray positive individuals didn't visit them for the control of the disease. 19.6% of additionally examined patients with suspected tuberculosis avoid examination in the anti-tuberculosis institutions.

X-ray card-files reorganization in the institutions, in which they had been absent, organization of the X-ray film dual independent reading together with the introduction of separate registers for the first and second reading, an increase of the responsibility of primary care professionals for timely monitoring of the disease and appealing for care to the specialized institutions of X-ray positive persons, organization of control over the «Referral for counseling to the supporting offices» form document flow, timely samples collection for Mycobacterium tuberculosis detection by spu-tum smear method in X-ray positive individuals were proposed to reduce the negative impact of these processes.

An increase of proportion of the primary TB cases, detected at routine preventive X-ray examinations, up to 82.7%; an increase of TB patient detection rate, using X-ray method, up to 1.19 per 1,000 of examined persons are expected with the implementation of these measures all over the Russian Federation.

**Keywords:** tuberculosis screening, x-ray screenings, double reading, the control of disease.

Выявление больных туберкулёзом – система, включающая в себя ряд этапов от организации обследования до регистрации пациента как больного активной формой туберкулёза. Основным методом активного выявления больных туберкулёзом – флюорографический,



однако этот метод требует неукоснительного выполнения сложной многоступенчатой организации обследования и слежения за маршрутом движения обследуемых. Эффективность выявления больных туберкулёзом с использованием профилактических флюорографических осмотров (ПФО) в настоящее время недостаточная. Показатель выявляемости при флюорографических осмотрах в 2011 году составил 0,61 на 1000 обследованных, что существенно ниже рекомендуемого значения – 1-2 на 1000 обследованных [7]. Несмотря на широкий охват населения профилактическими флюорографическими осмотрами (в 2011 г. – 47,9% [9]), менее половины впервые выявленных больных туберкулёзом, взятых на учёт были выявлены с использованием флюорографии. Это свидетельствует о низкой эффективности работы технологической цепочки от обеспечения отбора контингентов для проведения флюорографического обследования, до обеспечения качества обследования пациентов и получения ими специализированной противотуберкулёзной помощи. Определенная доля лиц с выявленными изменениями, характерными для туберкулеза, не доходит до противотуберкулёзных учреждений [11]. В связи с этим назрела необходимость проведения детального анализа этапов и причин, приводящих к потерям больных как на основании собственных наблюдений, так и путём анализа данных исследований, проведенных ранее.

Цель исследования – изучить возможность повышения эффективности ПФО населения за счёт усиления организационной их составляющей.

#### Материалы и методы

Исследовались: 1. результаты анкетирования 246 лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), оказывающих первичную медико-санитарную помощь (ПМСП), проведенного в 2009 году;

2. анализ отчётов флюорографических кабинетов (доли флюороположительных лиц, направленных для контроля патологии и прошедших его в 6 муниципальных образованиях) и собственные наблюдения – всего 3962 пациентов;

3. мета-анализ опубликованных исследований [2, 3, 13 - 17],

3. отчёты о мониторинговых выездах в 116 медицинских организаций нетуберкулёзного профиля, проведенных автором;

4. результаты исследования эффективности двойного чтения, опубликованные другими авторами – всего 8 источников;

5. формы Федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о лечебно-профилактическом учреждении» за 2009 г. и № 33 «Сведения о больных туберкулёзом» за 2009 год.

Методы: вычисляли экстенсивные показатели, мета-анализ результатов изучения двойного независимого чтения флюорограмм, отчётных данных об уклонении лиц с выявленными при флюорографическом обследовании изменениями от контроля выявленной патологии. Статистическая обработка проводилась с применением «Статистика 10.0»

При обобщении литературных данных об эффективности двойного независимого чтения, а также исследования доли лиц, направленных для контроля выявленной патологии и прошедших его проводили мета-анализ. В первом случае рассчитывалась медианное значение показателя дополнительного выявления больных при повторных чтениях, а во втором случае – суммирование однотипной информации с целью повышения мощности исследования.

#### Результаты и обсуждение

Профилактические флюорографические осмотры населения на туберкулёз и маршрут движения флюороположительных лиц включают в себя следующие этапы:

1. организация обследования в соответствии с действующими нормативами [8];
2. производство и чтение флюорограмм;
3. контроль выявленной патологии;
4. обследование в специализированном учреждении и постановка диагноза.

В соответствии с действующими нормативами [8], частота обследования дифференцируется в зависимости от групп населения. Важный инструмент, позволяющий обеспечить своевременное обследование населения – флюорокартотека. Именно флюорокартотека позволяет, с одной стороны, выявить избыточное обследование одних, и несвоевременное обследование других лиц, уменьшить долю лиц, не обследованных 2 и более года. По данным ф. № 30 за 2012 год, в 45 из 83 субъектах Российской Федерации доля лиц, не обследованных 2 и более года, превышает 5%, а в 12 субъектах – превышает 10%, что свидетельствует о наличии дефектов формирования контингентов, подлежащих профилактическим флюорографическим осмотрам. По данным мониторинговых выездов, сделанных автором, флюорокартотека имела в 92 из 116 медицинских организаций (79,3%; 95%ДИ 71,9-86,8), однако её ведение было не всегда удовлетворительным. В остальных медицинских организациях формирование потока населения для обследования чаще всего, осуществлялось пассивно, при обращении в медицинскую организацию. Таким образом, от 15 до 30% медицинских организаций нуждаются в формировании флюорокартотек для организации целенаправленных флюорографических

осмотров подлежащего населению. Рекомендации по организации флюорокартотек были изложены нами ранее [1].

Качество чтения флюорограмм обеспечивается организацией процесса двойного независимого чтения [6, 10]. Мета-анализ работ, посвященных организации чтения флюорограмм показал, что при повторных чтениях выявлялось от 15 до 39% патологических изменений [2, 3, 13 - 17], лишь один автор [18] указал сравнительно низкое (4,6%) значение этого показателя. При проведении мета-анализа литературных данных, среднее значение дополнительного выявления патологии при втором чтении составило 25%. Сравнение эффективности двойного независимого и двойного зависимого чтения [3] показало, что при зависимом чтении дополнительно выявлялось всего лишь 14% патологических изменений; таким образом его эффективность при одинаковых затратах на персонал существенно ниже, чем независимого.

Анализ результатов анкетирования 236 ЛПУ ПМСП, показал, что двойное чтение флюорограмм применялось в 91 ЛПУ (38,6%; 95%ДИ 32,3-44,8). Ещё в 85 ЛПУ (36,0%; 95%ДИ 29,9-42,2) применялось условное двойное чтение. Одинарное чтение применялось в 60 ЛПУ (25,4%; 95%ДИ 19,8-31,0). Раздельные журналы для независимого чтения флюорограмм были лишь в 21 ЛПУ (8,9%; 95%ДИ 5,3-12,6). Во всех остальных ЛПУ чтение было зависимым, а в 12 учреждениях (5,1%; 95%ДИ 2,3-7,9) журнал отсутствовал.

Двойное независимое чтение применялось в 8,9% учреждений. В зоне их обслуживания проживало 12,0% населения выборки, а было обследовано 13,7% от общего числа обследованных флюорографически. Одинарное чтение применялось в 25,4% учреждений, в их зоне обслуживания проживало 27,7% населения выборки, а обследовано было 26,0% от общего числа обследованных флюорографически; ожидаемые потери в этих учреждениях составили 25% больных. В остальных ЛПУ чтение было двойным, но зависимым. Эти учреждения обслуживали 60,3% населения выборки, а обследовано было 60,4% от общего числа обследованных флюорографически. Ожидаемые потери в них составили 14%. В год проведения исследования было обследовано 65 966 287 человек, при этом было выявлено 52443 больных туберкулёзом. Этот процесс описывается формулой (1):

$ЧБТФг = ОФ(fэт \times вэт + фоч \times (1-Поч) \times вэт + фзч \times (1-Пзч) \times вэт)$  (1), где:

ЧБТФг – число больных туберкулёзом, выявленных с использованием флюорографического метода в 2009 г., абс.

вэт – ожидаемый при внедрении эталонного метода (двойное независимое чтение флюорограмм)

показатель выявляемости больных туберкулёзом (на 1000 обследованных);

ОФ – количество лиц, обследованных в 2009 г. методом флюорографии, тыс. чел.

фэт – частота применения эталонного метода (двойного независимого чтения) для чтения флюорограмм, разы. Источник: выборочное исследование. Оценка: 0,137 (13,7%);

Поч – потери при одинарном чтении, разы. Источник: результаты обзора и анализа литературных данных. Оценка: 0,25 (25%);

фоч – частота применения одинарного чтения, разы. Источник: выборочное исследование. Оценка: 0,26 (26,0%);

Пзч – потери при зависимом чтении флюорограмм, разы. Источник: результаты обзора и анализа литературных данных. Оценка: 0,14 (14%);

фзч – частота применения зависимого чтения, разы. Источник: выборочное исследование. Оценка: 0,604 (60,4%).

Значение вэт рассчитывается путём решения уравнения как  $ЧБТФг / (ОФ * (фэт + фоч(1-Поч) + фзч(1-Пзч))) = 52443 / (65966,287 * 0,85)$ , и получилось равным 0,94 на 1000 обследованных. Таким образом, внедрение двойного независимого чтения флюорограмм позволит увеличить выявляемость больных с 0,79 до 0,95, т.е. на 19%.

На рисунке 1 представлено формирование потока и движение больных туберкулёзом на этапах 3 и 4.

Следующий этап скрининга после возникновения подозрения на наличие патологии – дообследование пациента (контроль патологии). По данным О.Б. Нечаевой [4], из 212 больных туберкулёзом лёгких, у которых диагноз туберкулёза или рака лёгких был установлен в 1995 – 1996 гг., для контроля патологии не явилось 5,7% больных туберкулёзом и 2,2% больных раком лёгких. В 1990 г. исследование было повторено на выборке 379 впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких, выявленных в г. Свердловск [5]. Установлено, что 6,9% больных туберкулезом органов дыхания уклонились от контроля патологии при первичном выявлении у них флюоропатологии. Вероятнее всего, эти потери ещё выше, поскольку часть из больных, не явившихся для контроля патологии, умерли от различных причин, либо выбыли из региона. Нами был проведен метаанализ сведений из отчётов нескольких муниципальных образований, которые были открыто размещены в сети интернет, а также собственных сведений из отчётов. Результаты мета-анализа представлены в таблице 1.

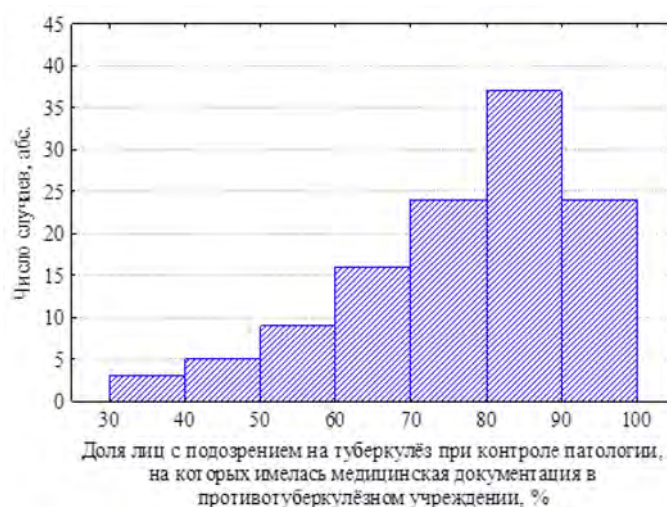


**Рисунок 1.** Схема движения больных туберкулезом, выявленных при проведении флюорографического обследования и пути их уклонения от обследования и постановки на учёт.

Таблица 1.

Результаты мета-анализа доли флюороположительных лиц, направленных на контроль патологии и прошедших его в 6 муниципальных образованиях.

| Регион, район                            | Год  | Контроль патологии |        |                    |
|--|------|--------------------|--------|--------------------|
|  |      | Направлено         | Прошли | %, [95%ДИ]         |
| Новосибирская область, Новосибирский р-н | 2010 | 268                | 243    | 90,7 [86,1-95,3]   |
| Московская обл.                          | 2008 | 294                | 287    | 97,6 [95,3-99,9]   |
| Саратовская обл., Татищевский район      | 2011 | 425                | 401    | 94,4 [91,5-97,3]   |
| Саратовская обл., Балаковский район      | 2008 | 1047               | 998    | 95,3 [93,6-97,0]   |
| Орловская область                        | 2012 | 1723               | 1643   | 95,4 [94,4-96,4]   |
| РСО-Алания, Ирафский район               | 2009 | 122                | 113    | 92,6 [87,9-97,4]   |
| Курганская обл., Белозерский район       | 2007 | 83                 | 78     | 94,0 [88,8-99,2]   |
| ИТОГО:                                   |      | 3962               | 3763   | 95,0 [94,30-95,66] |



**Рисунок 2.** Распределение ЛПУ ПМСП по доле больных, взятых на обследование в противотуберкулезных учреждениях и кабинетах.

По данным мета-анализа, 5% [95%ДИ 4,3-5,7] больных с наличием любых патологических изменений, требующих контроля патологии, его не проходят. Поскольку больные туберкулёзом, как правило, менее социально адаптированы, среди них значение этого показателя может быть ещё выше [4, 5]. Снизить долю этих лиц можно несколькими способами:

1) активизирование работы участковой службы ПМСП. Установление в качестве индикатора эффективности деятельности первичного медицинского звена показатель доли лиц, прошедших контроль патологии из числа направленных на контроль патологии;

2) микробиологическое обследование всех лиц с выявленной. Это позволит привлечь к обследованию и лечению в соответствии с действующим законодательством [12] бактериовыделителей.

Уклонение от дальнейшего обследования лиц оценивались нами в ходе проведения кураторских мониторинговых выездов путём полицейской сверки лиц, включенных в журнал контроля патологии с подозрением на ту или иную форму туберкулёза, с имеющимися в наличии на соответствующем участке диспансерного наблюдения Медицинской карты амбулаторного больного (форма 025-4/у) или Контрольной карты диспансерного наблюдения противотуберкулезных учреждений (форма 030-4/у-туб) на соответствующего пациента. При этом предполагалось, что, для проведения обследования на туберкулёз, как минимум одна из этих форм должна быть заведена. Сравнение проводилось с учётом дополнительного параметра – наличия в журнале контроля патологии графы заключительного диагноза. В разных учреждениях доля больных, у которых по данным журнала контроля патологии был заподозрен туберкулез, и сведения о которых имелись в соответствующем противотуберкулёзном учреждении или тубкабинете, была различной (рисунок 2). На выборке из 117 учреждений было установлено, что из 1407 больных с предварительным диагнозом «туберкулёз», включенных в журнал контроля патологии, в противотуберкулёзном учреждении (кабинете) имелись отметки только о 1131 больном (80,4%). Судьба 276 больных (19,6%; 95%ДИ 17,5-21,7) осталась неизвестной.

Повысить долю пациентов с выявленной при флюорографии патологией и получивших консультативную помощь в специализированных

учреждениях, можно путём внедрения механизмов обратной связи – добавлением в журнал контроля патологии граф, указывающих на заключительный диагноз специализированных учреждений (их наличие было установлено в журналах лишь 31 из 117 – 26,5 [95%ДИ 18,4-34,6] учреждений), контролю документооборота формы № 028/у «Направление на консультацию во вспомогательные кабинеты», внедрение механизмов ответственности сотрудников первичной медицинской помощи за своевременное получение больным консультативной помощи специалистов (критериев оценки деятельности врача участкового). В ряде случаев снижению числа случаев, когда больной с выявленной флюоропатологией остается неизвестным в противотуберкулезной службе может способствовать их обследование на бактериовыделение возбудителя туберкулёза в ЛПУ ПМСП. При выявлении бактериовыделения к больному, уклоняющемуся от дообследования и лечения в противотуберкулезном учреждении, может быть применена статья 10 77-ФЗ.

К сожалению, мы не смогли разработать механизм оценки обращения в учреждения нетуберкулезного профиля (онкологический диспансер и др.) направленных туда лиц с флюоропатологией, поэтому не можем однозначно говорить о потерях рентгеноположительных лиц, включая больных туберкулёзом, направленных в указанные учреждения. В связи с этим мы можем провести суммирование только прямых потерь при применении метода флюорографии в результате ненадлежащей организации чтения и контроля движения лиц с выявленной патологией:

- ненадлежащая организация чтения – 19,0%
- уклонение больных от дообследования (контроля патологии) – 5%
- уклонение больных от посещения противотуберкулезного учреждения – 19,6% (95%ДИ 17,5-21,7).

Результаты расчётов представлен в таблице 2.



Таблица 2.

Расчёт доли больных, выявленных при ПФО и показателя выявляемости в результате ликвидации потерь больных туберкулёзом при ПФО (по состоянию на 2009 год).

| Этап ликвидации потерь при ПФО                       | Количество больных, выявленных при флюорографии (расчёт) | Потери, % выявляемости, на 1000 осматриваемых (расчёт) | Показатель | Доля больных туберкулёзом взрослых, выявленных при ПФО, % (расчёт). |
|--|--|--|------------|---|
| Базовое значение, 2009 г.                            | 52443  | -  | 0,79       | 55,3  |
| Внедрение двойного независимого чтения               | 62400  | 19,0   | 0,94       | 65,9  |
| Обеспечение 100% контроля патологии                  | 65520  | 5,0  | 0,99       | 69,2  |
| Обеспечение посещения специализированного учреждения | 78362  | 19,6   | 1,19       | 82,7  |

Ликвидация потерь на всех этапах позволило бы при прочих равных условиях повысить долю лиц, выявленных при ПФО с 55,3 до 82,7%, т.е. на 49,6%. При этом его значение приблизится к предполагаемому показателю достаточной эффективности профилактических флюорографических осмотров – 1-2 на 1000 обследованных [7].

#### Выводы:

1. От 15 до 30% ЛПУ ПМСП нуждаются в формировании флюорокартотек для проведения целенаправленных флюорографических осмотров подлежащего населения.
2. От 87,4 до 94,7% ЛПУ ПМСП нуждаются в организации двойного независимого чтения флюорограмм. Из них от 19,8 до 31,0% учреждений нуждаются в организации двойного чтения флюорограмм с отдельными журналами для 1 и 2 чтения. Это позволит на 19% повысить выявляемость патологии.
3. Около 5% [95%ДИ 4,3-5,7] больных туберкулёзом уклоняются от контроля выявленной патологии. Снизить долю этих лиц можно путём внедрения критериев эффективности деятельности сотрудников ПМСП.
4. Около 19,6% [95%ДИ 17,5-21,7] больных туберкулёзом уклоняются от посещения учреждения, ведущего диспансерное наблюдение и оказывающего специализированную помощь. Необходимо внедрение механизмов, обеспечивающих контроль движения пациентов, в том числе с использованием журнала контроля патологии.
5. Потенциально снизить долю флюороположительных лиц, уклоняющихся от контроля патологии или обращения в специализированное

учреждение можно путём обязательного проведения микробиологического исследования мокроты при выявлении патологических изменений в лёгких, в том числе – собранной при подворных или поквартирных обходах сотрудниками первичного медицинского звена

#### Список литературы

1. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А., Нечаева О.Б. Возможности повышения качества проведения профилактических осмотров на туберкулёз. Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития, 2012.- № 1.- С. 34-38.
2. Вейберт Р.А. Использование различных вариантов двойной и тройной оценки для повышения выявляемости туберкулёза и других заболеваний лёгких. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1975. 19 с.
3. Иванова Е.С. Впервые диагностированный туберкулёз органов дыхания у взрослых и оптимизация методов его раннего выявления. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 1983. 45 с.
4. Нечаева О.Б. Ретроспективный анализ флюорограмм больных с ВВ туберкулёзом и раком лёгких. // Пробл. туб., 1988.- № 9.- С. 15-18.
5. Нечаева О.Б. Туберкулёз лёгких при различных методах его выявления // Пробл. туб., 1990.- № 8.- С. 21-24.
6. Организация дифференцированного флюорографического обследования населения с целью выявления заболеваний органов грудной полости. Методические рекомендации. Утв. Минздравмедпромом РФ, Государственным комитетом санитарно-эпидемического надзора РФ 22.02.1996 г. № 95/42.
7. Гуревич Г.Л., Скрыгина Е.М., Калечиц О.М.,

Богомазова А.В., Астровко А.П., Жвалевская Я.И., Белько А.Ф. // Показатели и критерии оценки эпидемической ситуации по туберкулеза и эффективности работы противотуберкулезных учреждений: Минск, 2008.- 17 с. <http://med.by/methods/pdf/133-1207.pdf>

8. Постановление Правительства Российской Федерации от 25.12.2001 г. № 892 «О реализации федерального закона «О предупреждении туберкулеза в Российской Федерации».

9. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений за 2010-2011 годы (статистические материалы). М., 2012.- 140 с.

10. Рудой Н.М. // Организация своевременного выявления больных в: Туберкулез органов дыхания [под ред. А.Г. Хоменко] М.: Медицина, 1981. 458-469.

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

12. Федеральный закон № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» (в ред. Федеральных законов от 22.08.2004 N 122-ФЗ, от 21.07.2007 N 194-ФЗ, от

18.10.2007 N 230-ФЗ, от 23.07.2008 N 160-ФЗ, от 27.07.2010 N 203-ФЗ). <http://www.rg.ru/2001/06/23/tuberkulez-dok.html>

13. Groth-Petersen E., Løvgreen A., Thillemann J. // On the reliability of the reading of photofluorograms and the value of dual reading *Acta Tuberculosis Scandinavica*.- 1952.- Vol. 26.- P. 13-37.

14. Groth-Petersen E., Møller V. // Observer error in the interpretation of photofluorograms and the value of dual reading in the Danish mass campaign *Acta Tuberculosis Scandinavica*. 1955.- Vol. 30.- P. 209-230.

15. Holm S., Nielsen H., Møller V., Winge K. // On dual reading of photofluorograms *Acta Tuberculosis Scandinavica*. 1954.- Vol. 30.- P. 63-81.

16. Williams R.G. // The value of dual reading in mass radiography *Tubercle*. 1958.- Vol. 39.- Issue 6.- P. 367 – 371.

17. Yerushalmy J., Harkness J.T., Kennedy B.R. // The role of dual reading in mass radiography. *Am. Rev. of Tuberc*. 1950.- Vol. 61.- P. 443-464

18. Eley A.J., Gough J.H. // An investigation into the reliability of single reading of miniature chest films *Tubercle*.- 1960.- Vol. 41.- Issue 6.- P. 435 – 440.

УДК 616-03:08/614-2

**РЕОРГАНИЗАЦИЯ СЕТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ: ОПЫТ БЕЛАРУСИ***Е.М. Скрягина, О.М. Залуцкая, О.М. Калечиц**ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии  
и фтизиатрии», Минск, Беларусь***REORGANIZATION OF THE TB LABORATORY NETWORK IN THE CONTEXT OF HIGH PREVALENCE OF MULTI-DRUG RESISTANCE: THE EXPERIENCE OF BELARUS***E.M. Skryahina, O.M. Zalutskaya, O.M. Kalechits***Лучшие практики**

*От редакции: Представляем Вашему вниманию статью наших белорусских коллег, в которой обобщен их опыт реорганизации лабораторной сети противотуберкулезных учреждений. В статье приводятся данные сравнительных исследований различных методов микробиологических исследований, проведенных в Беларуси, описана перестройка лабораторной сети, направленная на концентрацию исследований в хорошо оснащенных центрах с управляемым и контролируемым качеством исследований.*

**Резюме**

Результаты исследования по надзору за лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) в Республике Беларусь показали, что уровень МЛУ среди вновь выявленных пациентов составил 32,7%, среди ранее леченных – 76,6%. (В Российской Федерации 21,9% и 58,5%). Уровень ШЛУ составил 1,7%, и 16,5% соответственно. Была усовершенствована лабораторная служба Республики Беларусь с созданием хорошо оснащенной 3-х уровневой сети во главе с Республиканской референс-лабораторией (РРЛ), функционирующей на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии». В результате реорганизации лабораторной службы бактериологическая верификация туберкулеза выросла с 43,8% в 2007 г. до 76,0% в 2012 г. Внедрение в практику автоматизированных систем и молекулярно-генетических методов детекции МБТ и определения лекарственной чувствительности позволили сократить сроки диагностики туберкулеза в 2-3 раза, своевременно назначить адекватный режим химиотерапии, снизить частоту развития МЛУ МБТ. Авторами предложен алгоритм лабораторной диагностики туберкулеза и лекарственной устойчивости МБТ с использованием ускоренных методов.

Reorganization of the TB laboratory network in the context of high prevalence of multi-drug resistance: the experience of Belarus

E.M. Skryahina, O.M. Zalutskaya, O.M. Kalechits

Republican scientific-practical center of pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

**Resume**

The results of the observation study of drug resistance of Mycobacteria tuberculosis (TB) in Belarus Republic showed that the incidence of multi drug resistance (MDR) among newly revealed patients was 32,7%, among previously treated – 76,6% (in Russian Federation – 21,9% and 58,5% respectively). Extensively drug-resistant tuberculosis was 1,7% and 16,5% respectively. The laboratory service of Belarus Republic was improved by foundation of highly equipped 3-dimensional network with the head Republic Reference Laboratory (RRL), which functions on the basis of the State establishment “Republic scientific-practical center of pulmonology and phthisiology”. Reorganization of laboratory service resulted in increase of bacteriological verification of tuberculosis from 43,8% in 2007 to 76,0% in 2012 year. Implementation into practice the automated systems and molecular-genetic methods of MDR TB detection and de-termination of drug sensitivity allowed 2-3 fold reduction of the time needed for TB diagnostics, to prescribe in proper time the adequate chemotherapy regimen, decrease the incidence of MDR TB development. Authors suggested the algorithm of laboratory diagnostics of tuberculosis and drug resistance MDR using shortcut methods.

**Введение**

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в мире продолжает оставаться напряженной. Особенно настораживает тенденция к нарастанию доли лекарственно устойчивых форм туберкулеза. По данным ВОЗ за 2012 год, в мире насчитывается 310000 (220000-400000) случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), среди которых доля пациентов с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) составляет 9% (6,7 – 11,2%) [6]. Республика Беларусь занимает одно

из первых мест среди стран Европейского региона ВОЗ по высокому уровню распространенности МЛУ-ТБ [8].

Результаты исследования по надзору за лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ), проведенного в республике в сотрудничестве с ВОЗ [6, 7], показали, что уровень МЛУ среди вновь выявленных пациентов составил 32,7%, среди ранее леченных - 76,6%. Уровень ШЛУ среди вновь выявленных пациентов составил 1,7%, среди ранее леченных - 16,5% [9]. В Российской Федерации уровень распространения штаммов МБТ с МЛУ среди впервые выявленных пациентов составил 21,9%, среди ранее леченных - 58,5% [4].

Мероприятия по обеспечению качества работы



**Рисунок 1.** Лабораторная сеть (включая новые диагностические методы) в Республике Беларусь по диагностике туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм.

В задачи лабораторий I уровня входит выполнение микроскопии мазка на кислотоустойчивые бактерии (КУБ). Как правило, это лаборатории ЦРБ, где проводятся данные исследования для жителей всего района. Благодаря централизации исследований в крупных лабораториях нам удалось повысить результативность микроскопии мазка на КУБ с 0,5-0,7% в 2006-2009гг. до 1,5-2,5% в 2011-2012 гг.

Бактериологические лаборатории II уровня (городские и районные противотуберкулезные диспансеры (ПТД)) выполняют посев на МБТ. Бактериологические лаборатории III уровня (областные ПТД), кроме этого, проводят тесты на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ, оснащены автоматизированными системами для ускоренной детекции МБТ, а также оборудованием для молекулярно-генетических исследований. Быстрое выявление МЛУ-ТБ с использованием GeneXpert применяется и в лабораториях II уровня в районах с высокой заболеваемостью туберкулезом.

лабораторий входят в число приоритетных направлений в деятельности медицинских организаций. Опыт нашей работы показывает, что высокого качества исследований можно добиться только в крупных бактериологических лабораториях, укомплектованных подготовленными специалистами и оснащенных современными автоматизированными системами и оборудованием для молекулярно-генетической диагностики туберкулеза [5].

Министерством здравоохранения проведена реорганизация и модернизация бактериологической службы республики с созданием 3-х уровневой лабораторной сети (рисунок 1).

Во главе созданной лабораторной сети стоит Республиканская референс-лаборатория (РРЛ), функционирующая на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», выполняющая все виды исследований и осуществляющая на постоянной основе контроль качества бактериологических исследований, мониторинг лекарственной устойчивости МБТ, а также апробацию и внедрение новых методов диагностики. Качество тестов РРЛ на лекарственную чувствительность МБТ проверяется Супранациональной референс-лабораторией ВОЗ/ IUATLD в Стокгольме (Швеция). В результате реорганизации лабораторной службы бактериологическая верификация туберкулеза выросла с 43,8% в 2007 г. до 76,0% в 2012 г.

В последние годы в республике большое внимание уделяется внедрению в практику автоматизированных систем и молекулярно-генетических методов детекции МБТ и определения лекарственной чувствительности,



которые сокращают сроки диагностики туберкулеза в 2-3 раза по сравнению с традиционными методами, что позволяет клиницисту правильно установить диагноз туберкулеза, своевременно назначить адекватный режим химиотерапии, снизить частоту

развития МЛУ МБТ.

Сравнительная характеристика методов лабораторной диагностики туберкулеза представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика методов лабораторной диагностики туберкулеза

| Метод   | Принцип метода  | Чувствительность метода                       | Длительность исследования | Специфичность                       | Кратность                                    | Результат исследования            |
|---|---|---|---------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------------------|
| Бактериологическое исследование (посев) с использованием плотных питательных сред                     | Обнаружение жизнеспособных микобактерий (колонии на поверхности питательных сред) | 10-100 клеток в пробе                         | 21-56 дней                | Высокая                             | Двукратно с целью диагностики                | Культура микобактерий выделена    |
|   |   |   |                           |                                     |  | Культура микобактерий не выделена |
|   |   |   |                           |                                     | Ежемесячно двукратно при мониторинге лечения | Культура микобактерий выделена    |
|   |   |   |                           |                                     |  | Культура микобактерий не выделена |
| Бактериологическое исследование (посев) с использованием автоматизированных систем (BAC-TEC MGIT 960) | Обнаружение ДНК микобактерий туберкулезного комплекса                             | 10-100 клеток в пробе                         | 5-42 дней                 | Высокая                             | Двукратно                                    | Культура микобактерий выделена    |
|   |   |   |                           |                                     |  | Культура микобактерий не выделена |
| GeneXpert   | Обнаружение ДНК микобактерий туберкулезного комплекса                             | 100% для КУБ+ образцов, 70% для КУБ- образцов | 2 часа                    | Не различает живые и мертвые клетки | Однократно                                   | ДНК микобактерий обнаружена       |
|   |   |   |                           |                                     |  | ДНК микобактерий не обнаружена    |
| LPA (Хайн-тест)   | Обнаружение ДНК микобактерий туберкулезного комплекса                             | 95% для КУБ+ образцов, 60% для КУБ- образцов  | 1-2 дня                   | Не различает живые и мертвые клетки | Однократно                                   | ДНК микобактерий обнаружена       |
|   |   |   |                           |                                     |  | ДНК микобактерий не обнаружена    |

Как видно из таблицы 1, ускоренные методы бактериологической диагностики туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм имеют существенные преимущества по длительности исследования по сравнению с традиционным исследованием (посевом) с использованием плотных питательных сред, не уступая последнему по достоверности полученных результатов. Для своевременной диагностики туберкулеза важно использовать такие методы, как GeneXpert и LPA, с помощью которых результат можно получить в течение одного дня. При наличии клинических признаков, характерных для туберкулеза

легких, положительный тест на ДНК микобактерий помогает врачу установить диагноз туберкулеза и начать лечение пациента, не дожидаясь результата посевов на плотных питательных средах.

Ускоренные методы бактериологической диагностики МБТ нами в последние годы широко используются для определения лекарственной чувствительности микобактерий. Автоматизированная система BACTEC MGIT 960 позволяет определить чувствительность МБТ к основным противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС): стрептомицину (S), изониазиду

(Н), рифампицину (R), этамбутолу (Е), пиазинамиду (Z), а также к ПТЛС резервного ряда: левофлоксацину (Lfx), (офлоксацину (Ofx)), капреомицину (Cm), канамицину (Km), моксифлоксацину (Mfx), амикацину (Am). В значительной степени решает проблему лекарственной чувствительности МБТ использование молекулярно-генетических методов, основанных

на определении точечных мутаций или других генетических маркеров резистентности микобактерий к ПТЛС (Н, R, фторхинолонам (Fq), аминогликозидам (AG/CP), этамбутолу) [2].

Сравнительная характеристика методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза представлена в табл. 2.

Таблица 2.

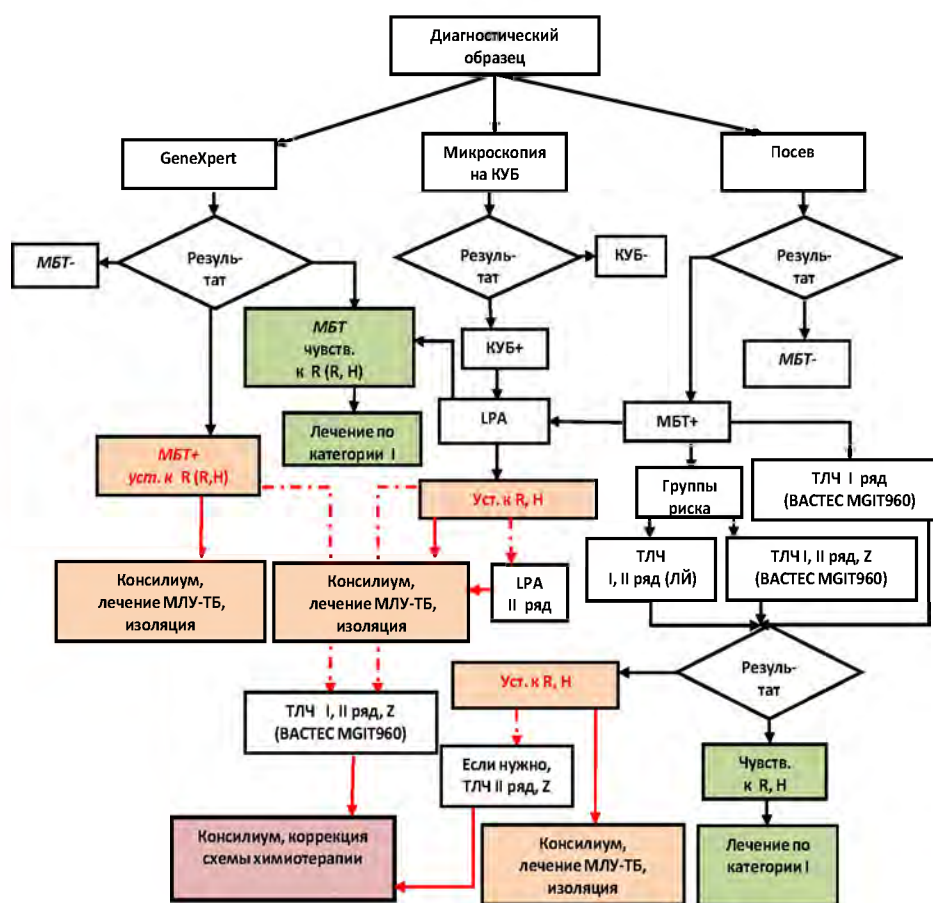
Сравнительная характеристика методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза

| Метод   | Принцип метода  | ПТЛС, к которым выполняется ТЛЧ | Достоверность результата | Длительность исследования | Вариант результата | Клиническая интерпретация |
|---|---|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|
| Бактериологическое исследование (посев) с использованием плотных питательных сред                   | Ингибирование роста микобактерий при выращивании на питательных средах, содержащих определенные концентрации ПТЛС (колонии на поверхности питательной среды)                  | H,R,S,E, Ofx, Cm, Am, Km        | Высокая                  | 28 дней                   | Чувствительность   | ЛЧ-ТБ                     |
|   |   | Eto/Pto, Cs, PAS                | Низкая                   |                           | Устойчивость       | ЛУ-ТБ                     |
| Бактериологическое исследование (посев) с использованием автоматизированных систем (BactecMGIT 960) | Ингибирование роста микобактерий при выращивании на питательных средах, содержащих определенные концентрации ПТЛС (наличие флюоресценции в пробирке с культурой микобактерий) | H,R,S,E, Lfx, Mfx, Cm, Am, Km   | Высокая                  | 7-14 дней                 | Чувствительность   | ЛЧ-ТБ                     |
|   |   | Z                               | Низкая                   | 21 день                   | Устойчивость       | ЛУ-ТБ                     |
| GeneXpert   | Детекция мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину   | R                               | 95%                      | 2 часа                    | Чувствительность   | ЛЧ-ТБ                     |
|   |   |                                 |                          |                           | Устойчивость       | МЛУ-ТБ                    |
| LPA (Хайн-тест)   | Детекция мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ПТЛС  | H, R, Fq, AG/CP                 | >90%                     | 1-2 дня                   | Чувствительность   | ЛЧ-ТБ                     |
|   |   | E                               | 60%                      |                           | Устойчивость       | ЛУ-ТБ                     |

Как видно из таблицы 2, применение автоматизированной системы BACTEC MGIT 960 значительно сокращает время получения результатов ТЛЧ МБТ. Так, при использовании плотных питательных сред Левенштейна-Йенсена результат посева можно получить в течение 21-56 дней, а определение лекарственной чувствительности требует еще 28 дней, так что общая длительность исследования может достигать 3 месяцев. С помощью системы BACTEC MGIT 960 микобактерии обнаруживаются в течение 5-42

дней, а длительность определения лекарственной чувствительности сокращается до 7-14 дней.

По данным В.Г. Яшуровой, Т.Д. Борисенко, Л.К. Сурковой [3], совпадение результатов определения лекарственной чувствительности МБТ на BACTEC MGIT 960 и на плотной среде в сравнении с международным стандартом составило для изониазида 87% и 100%, стрептомицина – 90% и 100%, рифампицина – 86% и 98%, этамбутола – 70% и 93%.



**Рисунок 2.** Алгоритм лабораторной диагностики туберкулеза и лекарственной устойчивости МБТ с использованием ускоренных методов.

К сожалению, низка достоверность результатов на лекарственную устойчивость МБТ к этионамиду (Eto), протионамиду (Pto), циклосерину (Cs) и ПАСК (PAS), полученных методом посева на плотные питательные среды.

Выявление устойчивости МБТ к рифампицину методом GeneXpert свидетельствует о МЛУ возбудителя, так как известно, что у 80-90% штаммов микобактерий резистентность к рифампицину коррелирует с устойчивостью к изониазиду. Установление устойчивости к рифампицину (GeneXpert) и/или МЛУ (LPA) с использованием ускоренных методов является основанием для представления пациента на Консилиум по МЛУ-ТБ для назначения эмпирического лечения с использованием ПТЛС резервного ряда до получения результатов ТЛЧ на жидких или плотных средах, после чего режим лечения при необходимости корректируется [1].

Алгоритм лабораторной диагностики туберкулеза и лекарственной устойчивости МБТ с использованием ускоренных методов представлен на рисунке 2.

Как видно из рисунка 2, в алгоритме диагностики туберкулеза особое внимание уделяется выявлению МЛУ возбудителя.

Ускоренное определение лекарственной чувствительности МБТ с использованием молекулярно-генетических методов проводится для следующих категорий пациентов с высоким риском МЛУ-ТБ: 1) пациенты с впервые установленным диагнозом туберкулеза, имеющие контакт с пациентом с МЛУ ТБ, освободившиеся из ИТУ, ВИЧ-инфицируемые; 2) ранее леченные пациенты.

Таким образом, внедрение в практику автоматизированной системы BACTEC MGIT 960 и молекулярно-генетических методов (GeneXpert и LPA) сокращает в 2-3 раза сроки лабораторной диагностики туберкулеза и определения лекарственной чувствительности МБТ по сравнению с традиционными методами. Ускоренные методы детекции МБТ позволяют своевременно назначать

адекватные режимы химиотерапии, снизить частоту развития лекарственной устойчивости МБТ, уменьшить общепольничные затраты на лечение пациентов.

#### Список литературы

1. Клиническое руководство по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм/ Е.М. Скрягина, Г.Л. Гуревич, А.П. Астровко, О.М. Залуцкая.- Минск.-2012.- 84с.
2. Молекулярно-генетическая диагностика туберкулеза и лекарственной устойчивости к рифампицину/ В.В. Слипень, Л.К. Суркова, О.М. Залуцкая//Матер.межд.н.-п. конф. «Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом».- Минск.- 2012.-с.183-188.
3. Преимущества использования систем ускоренной бактериологической диагностики туберкулеза в Гомельской области/ В.Г. Яшурова, Т.Д. Бондаренко, Л.К. Суркова//Матер.межд.н.-п. конф. «Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом».- Минск.- 2012.-с.191-194.
4. Применение метода ПЦР в реальном времени для определения и контроля за распространением

лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза/ М.А. Владимирский, Ю.С. Аляпкина, Д. А. Варламов и др.// Пробл.туб.- 2008.-№8.-с.38-44.

5. Руководство по лабораторной диагностике туберкулеза / О.М. Залуцкая, Е.Р. Сагальчик, Л.К. Суркова. – Минск.- 2013.-135с.

6. Русович В. Совершенствование амбулаторной модели лечения туберкулеза для предотвращения развития лекарственно-устойчивого туберкулеза/Матер. Межд.н.-п. конф.: «Проблемы мультирезистентного туберкулеза в Беларуси и пути их решения». – Минск.-2013.-с.9-11.

7. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: result of a survey in Minsk/ A.Skrahina, H.Hurevich, A.Zalutskaya, E.Sahalchyk, A.Astravko, W. van Gemert,[et al.]//Eur.Respir.J.- 2012.-Vol.39.-P.1425-1431.

8. Global tuberculosis report 2012/ World Health Organization.- Geneva, Switzerland, 2012.-p. 41-51.

9. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors/ A.Skrahina, H.Hurevich, A.Zalutskaya [et al.]// Bulletin of the World Health Organization.-2013.-Vol.91(1). – P.36-45.



Оригинальная статья

УДК616-03:08/614.33

**ОЦЕНКА КОНТАМИНАЦИИ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО СТАЦИОНАРА  
КАК КОМПОНЕНТ СИСТЕМЫ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ***Н.И. Еремеева, М.А. Кравченко, Д.В. Вахрушева, В.В. Канищев, К.В. Бобровская, Т.В. Умпелева**ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России,**г. Екатеринбург***EVALUATION OF THE ENVIRONMENT CONTAMINATION IN TB FACILITIES AS A COMPONENT OF INFECTION  
CONTROL SYSTEM***N. Eremeeva, M. Kravchenko, D. Vakhrusheva, V. Kanishev, K. Bobrovskaya, T. Umpeleva***Резюме**

Представлены результаты апробации новой технологии бактериологического контроля наличия микобактерий туберкулеза (МБТ) на поверхностях объектов производственной среды противотуберкулезного стационара. Исследовано 137 смывов с поверхностей. В исследованном противотуберкулезном стационаре 96,4% поверхностей контаминированы ДНК возбудителя туберкулеза. Наиболее интенсивный уровень контаминации ДНК МБТ отмечен на дверных ручках. Далее в убывающем порядке располагаются поверхности полов, мебели и медицинского оборудования, уборочный инвентарь, руки, спецодежда и обувь персонала, обувь и одежда пациентов, сотовые телефоны персонала и руки пациентов. В 10,9% проб выделены культуры МБТ на питательных средах. В 32,1% проб количество ДНК МБТ было достаточным для определения мутаций устойчивости, что свидетельствует, о наличии не менее 100-300 клеток МБТ в исследуемой пробе смыва. Мутации устойчивости были обнаружены в 100% случаев в генах *rpoB*, *katG* и *gyrA*. Приведены результаты оценки эффективности растворов ДС «Лизарин» в отношении культур МБТ. Для обеспечения надежной дезинфекции в отношении возбудителя туберкулеза концентрация ДВ в рабочем растворе должна быть повышена в 10 раз (при 60 мин), по сравнению с минимальной, рекомендованной производителем. Включение новой технологии в систему мер Инфекционного контроля позволит выделить возбудителя туберкулеза и/или его ДНК с поверхностей объектов, в течение 1-2 суток установить потенциальную эпидемическую опасность исследуемого объекта и применить наиболее эффективные противоэпидемические мероприятия.

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, ДНК, нозокомиальный туберкулез, инфекционный контроль, лекарственная устойчивость.

**Resume**

Federal State Budgetary Institution Ural Research Institute for Phthisiopulmonology, Ministry of Public Health, Yekaterinburg, Russian Federation,

**Abstract.** This article represents the results of testing performed to evaluate a new bacterial management technology designed to control the presence of *M.tuberculosis* in the environment of TB facilities. As part of a study, 137 surfaces were swabbed. It was found that 96.4% of investigated surfaces were contaminated with *M.tuberculosis* DNA. Door handles had the highest level of *M.tuberculosis* DNA contamination. Next to it, in descending order, were placed floor surface, furniture and medical equipment, cleaning equipment, hands, clothes and footwear belonging to staff members, shoes and clothing belonging to patients, mobile phones belonging to staff members and hands of patients. *M.tuberculosis* cultured on digest medium were indicated in 10.9 % of samples. 32.1% samples contained DNA sufficient to detect mutation resistance which is adequate to at least 100-300 *M.tuberculosis* cells on a swab. Mutation resistance were found in 100% of cases in genes *rpoB*, *katG* and *gyrA* genes, therefore *M.tuberculosis* DNA isolated from the surface is DNA with multidrug-resistant mutation. Disinfectant "Lizarin" effectiveness against *M .tuberculosis* cultures was evaluated. Disinfectant concentration should be increased in 10 times to ensure anti-*M.tuberculosis* effect, compared with the minimum concentration recommended by the manufacturer. Implementation of new bacterial management technology would allow us to detect the TB activator and/or DNA from object surfaces as well as to establish, within 24 hours, the potential epidemic danger in order to apply the most effective epidemiology measures.

**Key words:** *M.tuberculosis*, DNA, nosocomial tuberculosis, infection control, drug resistance.

**Введение**

В последние годы все большую актуальность приобретает проблема возникновения

и распространения внутрибольничного туберкулеза среди пациентов и сотрудников, как противотуберкулезных стационаров, так и среди работников лечебно-профилактических учреждений общего профиля [12]. Согласно официальным данным число профессиональных заболеваний туберкулезом органов дыхания среди медицинского персонала в течение 2006-2010 г.г. в России оставался на стабильно высоком уровне и составлял от 155 до 202 случаев в год, что в 3-50 раз выше, чем остального населения [16, 17, 26, 31, 33].

Факты перекрестного заражения пациентов, находящихся на излечении в специализированных больницах, доказаны результатами молекулярно-эпидемиологических исследований. Сравнение геномов возбудителя, выявленного у одного и того же больного в разные сроки – при первичной регистрации и при рецидиве заболевания выявило значительные изменения генотипа у 16,6% больных, что может являться косвенным свидетельством нозокомиальной суперинфекции. Политературным данным вероятность нозокомиального инфицирования среди больных в отделении стационара составляет 8% [17].

Особую остроту проблеме придает тот факт, что нозокомиальный туберкулез в противотуберкулезных учреждениях – это, по большей части, – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. Так, доля МЛУ туберкулеза у пациентов с рецидивирующей туберкулезной инфекцией в 2009 – 2010 г.г. составляла 33,4-34,7%, что более чем в 2 раза превышает данный показатель, определяемый при первичном заболевании – 15,7-17,1%. Данное обстоятельство, по мнению авторов, может объясняться как приобретенной лекарственной устойчивостью, так и следствием повторного заражения при предшествующей госпитализации [17, 26].

Необходимо отметить, что ведущим механизмом передачи туберкулезной инфекции является аэрозольный, помимо этого передача возбудителя инфекции может осуществляться и посредством вторичного аэрозоля (пылевой фазы). Крупные аэрозольные частицы во внешней среде довольно быстро оседают и смешиваются с частицами пыли. В результате трения эти частицы способны создать более тонкие фракции и в этом состоянии могут образовывать вторичный аэрозоль пылевой природы, способные проникать в терминальные отделы бронхов [26].

Кроме того, при отсутствии эффективной дезинфекции, микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивости (МЛУ)

могут длительное время сохраняться на поверхностях различных предметов. В настоящее время проведение эффективной дезинфекции поверхностей в отношении возбудителя туберкулеза является трудно достижимой задачей, чему свидетельствуют публикации последних лет [4, 6 - 8, 10, 11, 18, 28 - 30].

Таким образом, в связи с возможностью длительного сохранения жизнеспособных МБТ на объектах внешней среды, при некачественной и/или неэффективной дезинфекции предметов в окружении источника инфекции, поверхности в помещениях и бытовые вещи, загрязненные микобактериями туберкулеза, являются резервуарами жизнеспособных МБТ во внешней среде. Учитывая вероятность образования вторичного инфекционного аэрозоля, такие предметы могут быть факторами передачи и причиной распространения нозокомиальной туберкулезной инфекции.

К вопросам распространенности и концентрации возбудителя туберкулеза в окружающей бактериальной среде ученые периодически возвращаются. И практически все констатируют, что помещения отделений фтизиатрического стационара загрязнены микобактериями [1, 14, 21, 22, 32, 34]. Концентрация циркулирующего в микробных аэрозолях возбудителя туберкулеза имеет прямую зависимость от числа бактериовыделителей, находящихся в больничном помещении. Так, М.Н. Зуевой в 1996 г. было выделено 58 культур микобактерий с различных предметов в противотуберкулезных учреждениях. Из них 14 культур принадлежало туберкулезным микобактериям, 24 культуры – к медленно растущим нетуберкулезным микобактериям и 20 культур – быстрорастущим сапрофитам [9]. А.С. Корначев в 2004-2005 г.г. применил ПЦР методы для определения уровня контаминации микобактериями туберкулеза объектов производственной среды, спецодежды и рук персонала в различных типах медицинских учреждений и показал, что наиболее интенсивный уровень контаминации микобактериями отмечался в бюро судебно-медицинской экспертизы и патологоанатомических отделениях больниц. Далее располагались противотуберкулезные диспансеры и многопрофильные стационары [12, 13].

Вышеизложенное диктует необходимость осуществления санитарно-бактериологического контроля за наличием возбудителя туберкулеза на поверхностях предметов, которые могут нести высокий риск в передаче внутрибольничного туберкулеза.

Однако в настоящее время санитарно-бактериологическая оценка контаминации внешней среды микобактериями туберкулеза

противотуберкулезного стационара не осуществляется, т.к. не регламентирована действующими нормативными документами. По нашему мнению, это связано с наличием ряда причин и одной из главных причин является то, что человек не видит глазом и не чувствует органами обоняния ни присутствия микроорганизма на объектах, ни результата воздействия на него дезинфектанта непосредственно при проведении дезинфекционных мероприятий. По этой причине результаты осуществляемого в ЛПУ мониторинга микробной обстановки и бактериологического контроля эффективности дезинфекционных мероприятий носят ретроспективный характер, ограничены по видовому составу микроорганизмов, и не проводятся в отношении МБТ.

Другая возможная причина отсутствия контроля за распространенностью МБТ на поверхностях производственной среды стационара – это «давление» представлений специалистов стран с низким бременем туберкулеза (5 случаев на 100 тыс. населения) и наличием всех мер инфекционного контроля, функционирующих на самом высоком уровне. Так, в Руководстве Всемирной организации здравоохранения по биологической безопасности исследований при туберкулезе, авторы отмечают, что после оседания на поверхностях капельные частицы вновь не переходят в аэрозольное состояние и считаются неинфекционными [25]. Таким образом, в данном Руководстве полностью упраздняется роль вторичного инфекционного аэрозоля, образующегося из капель мокроты, оседающих на поверхностях, в передаче нозокомиального туберкулеза. Не смотря на то, что подобные Руководства носят рекомендательный характер, вполне возможно точное следование этим рекомендациям нашими соотечественниками.

Третьей, не менее важной, причиной являются особенности культивирования возбудителя туберкулеза, такие как: длительность сроков инкубации МБТ; неравномерное распределение возбудителей в окружающей среде; заселенность объектов окружающей среды большим количеством сапрофитов, которые препятствуют росту МБТ на питательных средах; МБТ, как и другие виды микроорганизмов, в неблагоприятных условиях внутрибольничной среды могут переходить в некультивируемое состояние, образуя покоящиеся формы, но вполне жизнеспособные и сохраняющие вирулентность. Попадая в восприимчивый организм, они способны реверсировать в вегетативные формы, и вновь регистрироваться бактериологическими методами.

И последняя, вытекающая из предыдущих, причина – использование сложных, трудоемких и несовершенных методов исследований для выявления МБТ с поверхностей предметов.

В связи с вышеизложенным, перед нами была поставлена цель разработать технологии бактериологического контроля наличия МБТ на поверхностях объектов производственной среды противотуберкулезного стационара.

#### Материалы и методы

В существующих нормативных документах (Приказ Минздрава РФ №109 2003, СП 3.1.1295-03) описана методика проведения бактериологических смывов с поверхностей в окружении больного туберкулезом в бытовых очагах туберкулезной инфекции [19, 27]. Разработанная нами технология отличается от известной: способом производства смывов (в качестве инструмента для взятия смывов предложен зонд гинекологический универсальный, в качестве смывной жидкости – нейтрализующий бульон), методом обработки смывной жидкости, включением в технологию молекулярно-генетических методов (МГМ).

Полученные и подготовленные, с помощью предложенного способа, пробы объемом 2,0 мл делили следующим образом: 1 мл пробы отбирали для определения маркера ДНК *M.tuberculosis* IS6110 с целью быстрого, в течение 1-2 суток, определения потенциальной эпидемиологической опасности исследуемого объекта; для получения культуры и определения жизнеспособности МБТ оставшееся количество пробы засекали по 0,5 мл на 2 пробирки с питательной средой Левенштейна-Йенсена. Посевы культивировали при 37°C в течение 2,5 месяцев, еженедельно просматривая для детекции роста характерных колоний. При обнаружении роста КОЕ МБТ, культуры подвергались стандартной процедуре тестирования (Приказ МЗ РФ №109 от 23.03.2003), а так же исследованию молекулярно-генетическими методами [19].

Для дифференциации изолятов на группы Beijing и non-Beijing молекулярно-генетическими методами использовали ПЦР-тест-систему «Амплитуб-Beijing», ООО «Синтол», г. Москва. ПЦР выполняли в режиме реального времени на приборе iCyclerQ5 (BioRad, США).

Определение мутаций в генах *groB*, *katG* и *inhA*, а так же *gyrA*, обуславливающих устойчивость к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, проводили с использованием тест-системы «ТБ-Биочип (MDR)», ООО «Биочип-ИМБ», г. Москва.

Генотипирование изолятов *M. tuberculosis*

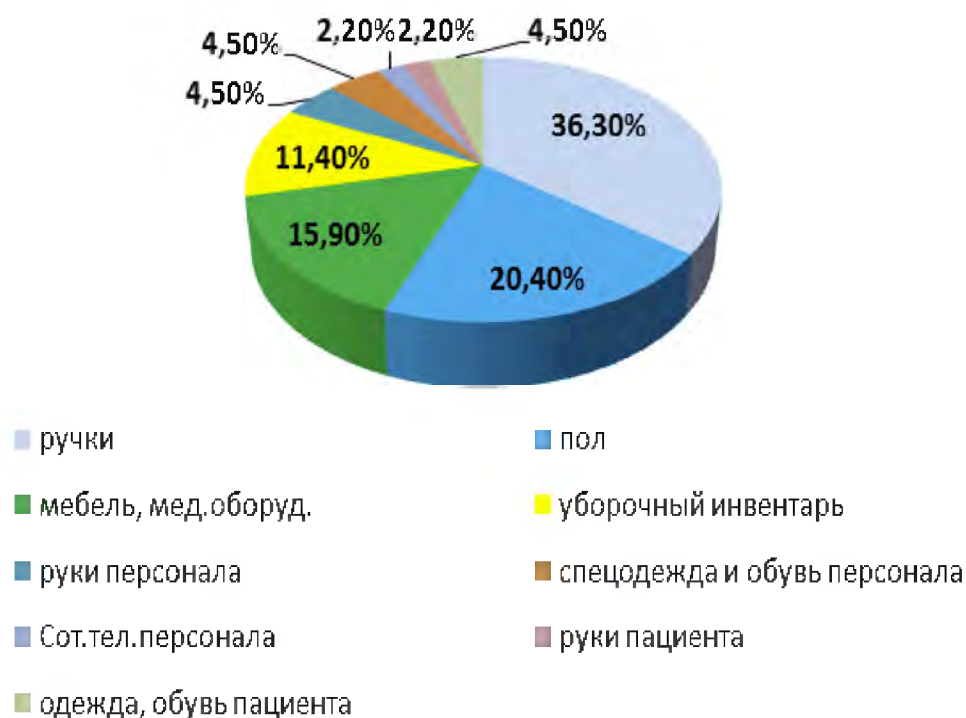
проводили методом MIRU-VNTR, используя 15 локусов: Mtub04, ETRC, MIRU04, MIRU40, MIRU10, MIRU16, Mtub21, QUB11b, ETRA, Mtub30, MIRU26, MIRU31, Mtub39, QUB26, QUB4156 [36]. Для постановки ПЦР использовали реактивы ООО «Интерлабсервис», г. Москва и праймеры, ООО «Синтол», г. Москва. ПЦР осуществляли в термоциклере «Терцик», ООО «ДНК технология». Продукт ПЦР подвергали электрофорезу в 2% агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, результаты визуализировали с помощью системы документации гелей «GelDoc», BioRad, США.

Для изучения влияния растворов дезсредства «Лизарин», которое применялось в учреждении на момент отбора проб, на жизнеспособность культур микобактерий туберкулеза, выделенных с предметов, была применена запатентованная (Патент на изобретение №2364629 от 20 августа 2009 г.) и

разрешенная к применению медицинская технология «Методика оценки эффективности дезинфицирующих средств, применяемых в противотуберкулезных учреждениях» (Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС №2009/235 от 28 июля 2009 г.) [5].

#### Результаты и обсуждение

Было произведено 137 смывов с поверхностей объектов противотуберкулезного учреждения, в следующих отделениях: отделение для лечения вновь выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением и без бактериовыделения по мазку; отделение для лечения больных хроническим туберкулезом без бактериовыделения по мазку; отделение для лечения больных хроническим туберкулезом легких с бактериовыделением по мазку.



**Рисунок 1.** Точки отбора, контаминированные ДНК МБТ в количестве, достаточном для определения наличия мутаций устойчивости.

Результаты исследований представлены в таблицах 1-5 и на рисунке 1.

Представленные в таблице 1 данные, показывают, что наличие маркера ДНК МБТ IS6110 удалось определить в 132 пробах (96,4%). Количество ДНК достаточное для определения мутаций устойчивости было зафиксировано в 17 пробах (35,4%), полученных с объектов отделения для лечения вновь выявленных

больных туберкулезом с бактериовыделением по мазку, и в 27 (75,0%) пробах, полученных с объектов отделения для лечения больных хроническим туберкулезом легких с бактериовыделением по мазку. Культуры МБТ были обнаружены в 8 (16,3%) посевах смывов, полученных с объектов отделения для



Таблица 1

## Результаты апробации новой технологии в отделениях противотуберкулезного стационара

| Наименование отделения   | Кол-во смывов, n | Наличие маркера ДНК МБТ IS6110 |      | Наличие достаточного количества ДНК для определения мутаций устойчивости |      | Культура МБТ на ПС |      |
|--|------------------|--------------------------------|------|--|------|--------------------|------|
|  |                  | Абс.                           | %    | Абс.   | %    | Абс.               | %    |
| Отделение для лечения в/в больных туберкулезом с бактериовыделением и без бактериовыделения по мазку | 49               | 48                             | 97,9 | 17   | 35,4 | 8                  | 16,3 |
| Отделение для лечения больных хроническим туберкулезом без бактериовыделения по мазку                | 51               | 48                             | 94,1 | —  | —    | —                  | —    |
| Отделение для лечения больных хроническим туберкулезом легких с бактериовыделением по мазку          | 37               | 36                             | 97,3 | 27   | 75,0 | 7                  | 19,4 |
| Итого:   | 137              | 132                            | 96,4 | 44   | 32,1 | 15                 | 10,9 |

лечения вновь выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением по мазку, и в 7 (19,4%) посевах смывов, полученных с объектов отделения для лечения больных хроническим туберкулезом легких с бактериовыделением по мазку.

Таким образом, в результате применения новой технологии бактериологического контроля поверхностей объектов окружающей среды ЛПУ в отношении возбудителя туберкулеза, удалось установить, что 96,4% исследованных поверхностей противотуберкулезного стационара контаминированы ДНК МБТ.

Кроме того, в отделениях для лечения больных туберкулезом легких с бактериовыделением по мазку в 32,1% случаях количество ДНК позволяет детектировать мутации устойчивости, а в 10,9% позволяет выделить культуры с поверхностей объектов. Полученные данные показывают, что поверхности

противотуберкулезного стационара резервируют МБТ и являются эпидемически опасными объектами. Помимо этого, новая технология позволяет, быстро, в течение 1-2 дней выделить ДНК МБТ и определить потенциальную эпидемиологическую опасность исследуемого объекта.

Данные таблицы 2 позволяют констатировать, что в 97,9% смывов количество микобактериальных кле-ток на обследуемых объектах составляло от 1 до 10, в 33,1% смывах – от 100, в 10,9% смывов – более 1000. Реальное количество МБТ в пробе, по данным специалистов лабораторий молекулярно-генетических методов исследований, может превышать, гарантируемое методиками количество в несколько раз.

Таким образом, в 10,9% случаев на обследуемых поверхностях находилось от 1000 жизнеспособных клеток МБТ.

Таблица 2

## Массивность контаминации поверхностей объектов противотуберкулезного стационара МБТ, исходя из чувствительности методов

| Вид исследования  | Положительные пробы, полученные с поверхностей, % | Предполагаемое количество МБТ в пробе, КОЕ |
|---|---|--|
| Наличие маркера ДНК IS6110 ( РТ-ПЦР)  | 97,9%   | 1-10                                       |
| Наличие достаточного количества ДНК для определения мутаций устойчивости (тест-система «ТБ-Биочип») | 33,1%   | 100-300                                    |
| Наличие роста культур МБТ на среде Левенштейна-Йенсена  | 10,9%   | ≥1000                                      |

Данные, представленные в таблице 3, демонстрируют результаты определения мутаций устойчивости ДНК МБТ в пробах, где количество ДНК было достаточным для проведения данных исследований. Так, в 44 (100%) пробах были обнаружены мутации устойчивости

в генах *rpoB*, *katG* и *gyrA*. Т.е., в 100% случаев всех выделенных ДНК с поверхностей в количестве достаточном для определения мутаций устойчивости к ПТП – это ДНК с мутациями полирезистентности к ПТП.

Таблица 3

Характеристика мутаций устойчивости ДНК МБТ, определенных тест-системой «ТБ-Биочип»

| Ед. учета | Мутации устойчивости (n=44) к: |                |                   |                  |                  |
|-----------|--------------------------------|----------------|-------------------|------------------|------------------|
|           | R – <i>rpoB</i>                |                | H                 |                  | FQ - <i>gyrA</i> |
|           |                                |                | <i>katG</i>       | <i>inhA</i>      |                  |
|           | Ser531 --> Leu                 | His526 --> Arg | Ser315 --> Thr(1) | <i>inhA</i> _T15 | Asp94 --> Gly    |
| Абс.      | 44                             | 2              | 44                | 3                | 44               |
| %         | 100%                           | 4,5%           | 100%              | 6,8%             | 100%             |

На рисунке 1 представлены точки отбора контаминированные ДНК МБТ с установленными мутациями устойчивости. Наиболее интенсивный уровень контаминации отмечен на дверных ручках (палат, туалетов, процедурных кабинетов). Далее в убывающем порядке располагались поверхности полов, мебели и медицинского оборудования, уборочный инвентарь (ведра и ветошь), руки, спецодежда и обувь персонала, обувь и одежда пациентов, сотовые телефоны персонала и руки пациентов.

Данные о генотипировании культур, выделенных с поверхностей предметов ПТС, и их чувствительности к ПТП, представлены в таблице 4. Для 13 культур была исследована их лекарственная чувствительность методом абсолютных концентраций. Все эти культуры оказались устойчивыми к препаратам I ряда, канамицину и каприомицину; 8 (61,5%) культур резистентны к офлоксацину. Несмотря на то, что 4 культуры фенотипически проявили чувствительность к офлоксацину, молекулярно-генетические методы

позволили выявить мутации устойчивости к этому препарату. В связи с этим, можно констатировать, что все культуры, выделенные с поверхностей в противотуберкулезном стационаре – это культуры с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Это обстоятельство объясняется тем, что больные, выделяющие микобактерии туберкулеза (МБТ) с МЛУ находятся в стационарах дольше, чем больные, выделяющие лекарственно чувствительные МБТ.

Результаты MIRU-VNTR-типирования позволили определить, что 9 культур МБТ представляют генотип Beijing, в 4-х пробах обнаружена смесь генотипов Beijing и Ural, что свидетельствует о перекрестной контаминации объектов МБТ.

Таким образом, с поверхностей объектов ПТС выделены культуры МБТ принадлежащие, преимущественно генетическому семейству Beijing, с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Таблица 4

Генотипическая принадлежность и чувствительность культур МБТ, выделенных с поверхностей противотуберкулезного стационара, к противотуберкулезным препаратам

| Отделение  | Точки отбора проб                          | Генотипы культур МБТ | Чувствительность МБТ к ПТП, определенная методом абсолютных концентраций |     |     |   |   |    |     |    |     |     |
|--|--|----------------------|--|-----|-----|---|---|----|-----|----|-----|-----|
|  |  |                      | Str  | Inh | Rif | E | K | Pt | Pas | Cs | OfI | Cap |
| Отделение для лечения в/в больных туберкулезом с бактериовыделением и без бактериовыделения по мазку | Обувь мед.сестры процедурного кабинета     | Beijing              | R  | R   | R   | S | R | R  | S   | S  | R   | R   |
|  | Ручка двери санитарной комнаты             | Beijing              | R  | R   | R   | S | R | R  | S   | S  | R   | R   |
|  | Подоконник (место для курения)             | Beijing              | R  | R   | R   | S | R | R  | S   | S  | R   | R   |
|  | Пол туалета                                | Beijing              | R  | R   | R   | S | R | R  | S   | S  | R   | R   |
|  | Ведро для мытья полов (санитарная комната) | Beijing              | R  | R   | R   | S | R | R  | S   | S  | R   | R   |
|  | Пол санитарной комнаты                     | Beijing              | R  | R   | R   | S | R | R  | S   | S  | R   | R   |
|  | Руки пациента                              | Beijing + Ural       | Нет данных   |     |     |   |   |    |     |    |     |     |
| Отделение для лечения больных хроническим туберкулезом легких с бактериовыделением по мазку          | Пол кабины для сбора мокроты               | Beijing + Ural       | R  | R   | R   | S | R | R  | S   | S  | R   | R   |
|  | Пол туалета                                | Beijing + Ural       | R  | R   | R   | S | R | R  | S   | S  | R   | R   |
|  | Ручка двери палаты                         | Beijing + Ural       | R  | R   | R   | S | R | R  | S   | S  | S   | R   |
|  | Ручка водопроводного крана в палате        | Beijing + Ural       | R  | R   | R   | S | R | R  | S   | S  | S   | R   |
|  | Обувь мед.сестры процедурного кабинета     | Beijing + Ural       | R  | R   | R   | S | R | R  | S   | S  | S   | R   |
|  | Ручка двери туалета                        | Beijing + Ural       | Нет данных   |     |     |   |   |    |     |    |     |     |

Str - стрептомицин, Inh- изониазид, Rif- рифампицин, E- этамбутол, K - канамицин, Pt - протионамид, Pas - ПАСК, Cs - циклосерин, OfI - офлоксацин, Cap - капреомицин, R - резистентный, S - чувствительный

Культуры МБТ, выделенные с поверхностей объектов противотуберкулезного стационара были подвергнуты воздействию туберкулоцидных растворов ДС «Лизарин», т.к. данное ДС в течение полугода использовалось в этом учреждении для текущей дезинфекции поверхностей объектов. В связи с тем, что культуры были выделены с поверхностей объектов, было очевидно, что дезинфекционные мероприятия, проводимые в исследуемых отделениях, были недостаточными для уничтожения жизнеспособных клеток возбудителя туберкулеза. Полученные данные по оценке эффективности рекомендованных

Инструкцией по применению режимов применения ДС «Лизарин» на культуры МБТ, выделенные с поверхностей, подтвердили предположение об их низкой туберкулоцидной активности. В частности, после воздействия растворов в концентрации 0,5% (45 мин воздействия), 1,0% (45, 60 и 90 мин воздействия) и 2,0% (10 мин воздействия) был обнаружен сплошной рост МБТ (более 100 КОЕ) всех изолятов, выделенных с поверхностей. 10-ти минутное воздействие 2,0% раствора ДС «Лизарин» на культуры МБТ, выделенные с поверхностей, было недостаточным даже для достижения бактериостатического эффекта.

Таблица 5

Результаты изучения влияния растворов ДС «Лизарин» на жизнеспособность культур МБТ, выделенных с поверхностей объектов противотуберкулезного стационара

| Отделение  | Точки отбора проб                          | Генотипы культур МБТ | Количество КОЕ МБТ ( $M \pm m$ ), выросшее на ПС Левенштейна-Йенсена, после воздействия ДС «Лизарин», с повышенными концентрациями растворов при 60 минутной экспозиции: |                       |                       |                       |                       |
|--|--|----------------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|  |  |                      | 2,0%<br>(0, 28% по ДВ)   | 3,0%<br>(0,42% по ДВ) | 4,0%<br>(0,56% по ДВ) | 5,0%<br>(0,70% по ДВ) | 6,0%<br>(0,84% по ДВ) |
| Отделение для лечения в/в больных туберкулезом с бактерио-выделением и без бактерио-выделения по мазку | Обувь мед.сестры процедурного кабинета 1   | Beijing              | >100   | 1,3±0,4               | 0                     | 0                     | 0                     |
|  | Ручка двери санитарной комнаты             | Beijing              | >100   | 0                     | 0                     | 0                     | 0                     |
|  | Подоконник (место для курения)             | Beijing              | 1,5±0,5  | 0                     | 0                     | 0                     | 0                     |
|  | Пол туалета 1                              | Beijing              | 2,5±0,5  | 0                     | 0                     | 0                     | 0                     |
|  | Ведро для мытья полов (санитарная комната) | Beijing              | 32±19  | 0                     | 0                     | 0                     | 0                     |
|  | Пол санитарной комнаты                     | Beijing              | 17,5±3,5   | 0                     | 0                     | 0                     | 0                     |
|  | Руки пациента                              |                      | 6,5±0,5  | 0                     | 0                     | 0                     | 0                     |
| Отделение для лечения больных хроническим туберкулезом легких с бактерио-выделением по мазку           | Пол кабины для сбора мокроты               | Beijing              | >100   | 3,5±0,8               | 1,3±0,4               | 0                     | 0                     |
|  | Пол туалета 2                              | Beijing              | >100   | 0,7±0,3               | 0                     | 0                     | 0                     |
|  | Ручка двери палаты                         | Beijing + Ural       | >100   | 0                     | 0                     | 0                     | 0                     |
|  | Ручка водопроводного крана в палате        | Beijing + Ural       | 6,0±1,2  | 0                     | 0                     | 0                     | 0                     |
|  | Обувь мед.сестры процедурного кабинета 2   | Beijing + Ural       | 3,0±1,0  | 0                     | 0                     | 0                     | 0                     |

Эти результаты свидетельствуют о высокой устойчивости МБТ, находящихся на поверхностях объектов, к воздействию туберкулоцидных растворов ДС «Лизарин». Возможно, микобактерии туберкулеза адаптировались к систематическому воздействию низких концентраций катионных

поверхностно-активных веществ (КПАВ), входящих в состав действующих веществ (ДВ) данного ДС, что сопровождалось фенотипическими изменениями клеток. Кроме того рост резистентности мог происходить за счет селекции устойчивых вариантов возбудителя туберкулеза под действием низких



концентраций химических веществ. Действительно в 0,5% растворе ДС «Лизарин» суммарно содержится всего лишь 0,075% ДВ, в 1,0% растворе – 0,15% ДВ, что является недостаточным для достижения туберкулоцидного эффекта при воздействии на МБТ.

Известно, что достаточной концентрацией КПАВ в качестве ДВ в растворах ДС для инактивации жизнеспособности МБТ является концентрация ДВ не менее 0,2–0,3% при времени воздействия 60 минут [23].

В связи с этим, нами были проведены исследования, в которых концентрации растворов, соответственно и концентрации ДВ в них, были увеличены, с целью экспериментального поиска режима дезинфекции ДС «Лизарин» с реальной туберкулоцидной активностью. Время воздействия составляло 60 минут. Результаты исследования представлены в таблице 5.

Как видно из данных, представленных в таблице 5, к 60-ти минутному воздействию 2,0% раствора (0,28% по ДВ) ДС «Лизарин» все культуры проявили устойчивость, поскольку обнаружен рост КОЕ МБТ на поверхности питательной среды, однако интенсивность роста разных культур была неодинаковой. На культуры выделенные с обуви медицинской сестры процедурного кабинета, с ручки двери санитарной комнаты, пола кабины для сбора мокроты, пола туалета и ручки двери палаты указанный режим не оказал никакого влияния, ни бактериостатического ни, тем более, бактерицидного, поскольку после его воздействия был обнаружен интенсивный, более 100 КОЕ, рост МБТ. В то же время, было отмечено значительное снижение интенсивности роста остальных культур МБТ, хотя рост единичных колоний МБТ был зафиксирован, что свидетельствует о наличии устойчивых к данному режиму воздействия, отдельных особей возбудителя. После воздействия 3,0% раствора (0,42% по ДВ) на культуры, выделенные с поверхностей, рост у подавляющего большинства из них не был обнаружен. Хотя были выделены культуры с обуви медицинской сестры процедурного кабинета (обнаружен рост  $1,3 \pm 0,4$  КОЕ), с пола кабины для сбора мокроты ( $3,5 \pm 0,8$  КОЕ) и с пола туалета ( $0,7 \pm 0,3$ ). Увеличение концентрации раствора ДС «Лизарин» до 4,0% (0,56% по ДВ) позволило инактивировать большинство культур, за исключением культуры, выделенной с пола кабины для сбора мокроты, т.к. был обнаружен рост единичных колоний ( $1,3 \pm 0,4$  КОЕ). Только 5,0% раствор (0,70% по ДВ) обеспечил инактивацию жизнеспособности всех испытанных культур. Следовательно, реальной туберкулоцидной

активностью обладает режим применения ДС «Лизарин» с концентрацией рабочего раствора 5,0%, содержащего 0,70% ДВ при времени воздействия 60 мин. Концентрация раствора 5,0% превышает в 10 раз минимальную туберкулоцидную концентрацию, рекомендованную Инструкцией по применению (0,5% (0,07% по ДВ)). Таким образом, минимальной концентрацией КПАВ в составе ДС «Лизарин», вызывающей полное подавление заметного невооруженным глазом роста микобактерий туберкулеза, выделенных с поверхностей объектов противотуберкулезного стационара, является 0,7% концентрация.

### Заключение

Результаты исследований, представленные в данной работе, позволяют констатировать, что в исследованном противотуберкулезном стационаре 96,4% поверхностей контаминированы ДНК МБТ. В 32,1% проб количество ДНК МБТ было достаточным для определения мутаций устойчивости, что свидетельствует, исходя из чувствительности методов, о наличии не менее 100–300 клеток МБТ в исследуемой пробе смыва. Мутации устойчивости были обнаружены в 100% случаев в генах *groV*, *katG* и *gyrA*, т.о. ДНК МБТ выделенные с поверхностей в количестве достаточном для определения мутаций устойчивости – это ДНК с мутациями полирезистентности к ПТП.

Наиболее интенсивный уровень контаминации ДНК МБТ отмечен на дверных ручках (палат, туалетов, процедурных кабинетов). Далее в убывающем порядке располагаются поверхности полов, мебели и медицинского оборудования, уборочный инвентарь (ведра и ветошь), руки, спецодежда и обувь персонала, обувь и одежда пациентов, сотовые телефоны персонала и руки пациентов.

Обнаружение ДНК МБТ на предметах внутрибольничной среды, на руках, одежде и обуви пациентов – больных туберкулезом, является следствием естественного распространения возбудителя от источника инфекции. Поэтому меры Инфекционного контроля должны быть направлены на минимизацию рисков загрязнения МБТ окружающего больного предметов и распространения возбудителя в помещениях стационара. Наиболее перспективными мероприятиями для достижения этой цели является, на наш взгляд: ранняя и быстрая диагностика бациллярной формы заболевания; своевременное определение пациентов с МЛУ туберкулезом; макси-

мально раннее начало адекватной этиотропной терапии; изоляционно-ограничительные мероприятия; обязательное использование бактериовыделителями барьерных средств защиты органов дыхания; обучение пациентов мытью рук перед каждым выходом из палат и после одевания хирургических масок; обучение пациентов культуре кашля. Для предотвращения переноса МБТ из палат на подошвах обуви необходимо использовать бахилы.

В связи с тем, что культуры МБТ, выделенные с поверхностей, принадлежат к генетическому семейству Beijing и являются культурами с экстремальной лекарственной устойчивостью, необходимо построение системы изоляционно-ограничительных мероприятий, основанное на разделении потоков больных на основе дифференциации изолятов *M. tuberculosis* на генетические группы Beijing и nonBeijing.

Наиболее перспективным изоляционно-ограничительным мероприятием, по нашему мнению, является создание КОМФОРТАБЕЛЬНЫХ палат для бактериовыделителей, исключающих необходимость выхода для посещений туалетных и душевых комнат, где пересекаются потоки больных, и изоляция больных в этих палатах должна длиться до прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом ПОСЕВА. Авторы понимают, что в настоящее время, создание таких палат в масштабе государства является практически невыполнимой задачей, но когда-то и полет в космос считался фантастической идеей, а был реализован гражданами нашей страны!...

Выявления ДНК МБТ с мутациями полирезистентности, соответствующее микробному загрязнению 100-300 и более микобактериальных клеток (исходя из чувствительности метода), на сотовых телефонах сотрудников, также представляет следствие естественного распространения возбудителя в условиях противотуберкулезного стационара, но вряд ли является допустимым. В связи с тем, что сотовые телефоны выносятся за пределы противотуберкулезных стационаров, они могут стать факторами передачи экстремально-устойчивых форм возбудителя к восприимчивому организму, входящему в круг общения сотрудника. Для предупреждения распространения нозокомиального туберкулеза подобным образом, целесообразно в перечень мер инфекционного контроля внести пункт, запрещающий использование личных сотовых телефонов персоналом во время выполнения функциональных обязанностей

в помещениях с высоким риском возникновения и распространения нозокомиального туберкулеза.

Помимо этого, обеспечение противотуберкулезных стационаров адекватно функционирующими системами принудительной приточно-вытяжной вентиляции с фильтрами тонкой очистки позволит снизить уровень контаминации воздуха инфекционными аэрозолями, предотвратить образование вторичных аэрозолей и, как следствие, снизить контаминацию поверхностей.

Результаты оценки эффективности растворов ДС «Лизарин» в отношении культур МБТ, выделенных с поверхностей, показали, что для обеспечения надежной дезинфекции в отношении возбудителя туберкулеза концентрация ДВ в рабочем растворе должна быть повышена в 10 раз (при 60 минутном воздействии), по сравнению с минимальной, рекомендованной производителем. Необходимо отметить, что среди более 500 наименований ДС зарегистрированных и разрешенных к применению в РФ, более половины представляют ДС подобные испытанному в данной работе – ДС на основе КПАВ. Поэтому, в соответствии с Руководством Р.4.2.2643-10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности» и Методическими указаниями МУ 3.5.2596-10 от 20.03.10 г. «Методы изучения и оценки туберкулоцидной активности дезинфицирующих средств», при выборе ДС для применения в противотуберкулезном учреждении необходимо руководствоваться перечнем зарегистрированных в России ДС, режимы которых тестированы на тест-микобактерии *M.terrae* (перечень большинства ДС размещен на сайте [www.dezreest.ru](http://www.dezreest.ru)) [15, 24, 35].

В целом, включение новой технологии бактериологического контроля наличия МБТ на поверхностях объектов производственной среды противотуберкулезного стационара в систему мер Инфекционного контроля позволит обнаружить возбудителя туберкулеза и/или фрагменты его нуклеиновых кислот (ДНК) с поверхностей объектов, что может служить маркером контаминации и накопления клеток МБТ на этих объектах внутрибольничной среды, и в течение 1-2 суток установить потенциальную эпидемическую опасность исследуемого объекта, а так же применить наиболее эффективные противоэпидемические мероприятия.

## Список литературы

1. Благодарный Я.А. Источники туберкулеза и меры профилактики. – Алма-Ата. – 1980. – 244 с.
2. Вишневский Б.И., Оттен Т.Ф., Нарвская О.В., Вишневская Е.Б. Клиническая микробиология// Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу. Под. ред. чл.-корр. РАМН проф. Ю.Н. Левашева, проф. Ю.М.Репина. С-Петербург: ЭЛБИ-Спб. – 2006. – С. 95-115.
3. Горина Г.П., Власова Н.А., Марьяндышев А.О. и др. Нозокомиальная инфекция среди больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области // Материалы 9 съезда Российского общества фтизиатров. – М. – 2011.
4. Еремеева Н.И., Кравченко М.А., Канищев В.В., Федорова Л.С. Вопросы преодоления устойчивости микобактерий разных видов с дезинфицирующим средствам// Дезинфекционное дело. – 2007. – №3. – С. 35-39.
5. Еремеева Н.И., Кравченко М.А., Канищев В.В. Методика оценки эффективности дезинфицирующих средств, применяемых в противотуберкулезных учреждениях// Усовершен. мед.технология. Разрешена к применению Росздравнадзором, разрешение № 2009/235.
6. Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В., Канищев В.В. Роль дезинфекционных мероприятий в системе комплекса мер биологической безопасности противотуберкулезного учреждения // «Фтизиатрия и пульмонология». – 2011. – №2. – С. 156-158.
7. Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В., Кравченко М.А. Результаты оценки микобактерицидной активности дезсредств //Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №4. – С. 137-138.
8. Еремеева Н.И., Канищев В.В., Кравченко М.А., Вахрушева Д.В., Умпелева Т.В. Экспериментальная оценка устойчивости лекарственно-чувствительных культур *Mycobacterium tuberculosis* разных генетических кластеров к воздействию дезинфицирующих средств на основе катионных поверхностно-активных веществ // Медицинский академический журнал, Приложение. – 2012. – ноябрь – С.316-318.
9. Зуева М.Н. Эффективное выделение микобактерий с поверхностей различных материалов / Дис. канд. мед. наук, 1996.
10. Канищев В.В. Отвечает ли задачам профилактики ВБИ использование в ЛПО дезсредств в режиме, рекомендуемом в отношении бактерий (кроме туберкулеза) // Дезинфекционное дело. – 2011. – №2. – С.36- 44.
11. Канищев В.В., Еремеева Н.И. Некоторые научные и практические аспекты применения дезинфицирующих средств в практике ЛПО // Поликлиника. - 2013. - № 4(2). – С. 104-110.
12. Корначев А.С. Особенности эпидемического процесса внутрибольничного туберкулеза и его профилактики / Дисс. д-ра мед. наук. М, 2006.
13. Корначев А.С., Семина Н.А., Журавлев А.Л. и соавт. Оценка интенсивности контаминации микобактериями туберкулеза производственной среды различных типов медицинских учреждений // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – №2. – С. 52-54.
14. Космодамианский В.Н. Пути и способы заражения туберкулезом. Скрытая инфекция / Многотомное руководство по туберкулезу. – М. – 1959. – Т.1. – С. 54-58.
15. МУ 3.5.2596-10 от 20.03.10 г. «Методы изучения и оценки туберкулоцидной активности дезинфицирующих средств».
16. Мясникова Е.Б. Вопросы эпидемиологической диагностики нозокомиального туберкулеза // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – Санкт-Петербург. – 2011. – С.43-44.
17. Мясникова Е.Б. Клинико-эпидемиологические критерии диагностики нозокомиальной туберкулезной инфекции у пациентов // Материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров» «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации». – Санкт-Петербург. – 2012. – С. 241-242.
18. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Утверждена 06.11.2011 Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко.
19. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации / Приказ № 109 МЗ РФ от 21.03.03.
20. Оттен Т.Ф., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. и др. Молекулярно-эпидемиологическое исследование случаев нозокомиальной туберкулезной инфекции // Материалы 9 съезда Российского общества фтизиатров. – М. – 2011.
21. Платонов Г.И. Обсемененность

объектов микобактериями как критерий оценки эпидемиологической опасности очага туберкулезной инфекции // Материалы Всесоюзной конференции по санитарной микробиологии. – М. – 1978. – С. 57.

22. Платонов Г.И., Бобрелова А.Г., Зудина М.А. и др. К вопросу организации бактериологического контроля заключительной дезинфекции в очагах туберкулеза // Сборник научных трудов Московского НИИ вакцин и сывороток вып. 27. – М. – 1978. – С. 52-55.

23. Проект методических рекомендаций МР.1.3.5.-11 «Обоснование выбора химических дезинфицирующих и стерилизующих средств для применения в организациях, осуществляющих медицинскую деятельность». [www.niid.ru](http://www.niid.ru).

24. Руководство Р 4.2.2643-10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности».

25. Руководство по биологической безопасности лабораторных исследований при туберкулезе. Всемирная организация здравоохранения. – 2013.

26. Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях / Под ред. Л.С. Федоровой. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада»», 2013. – 192 с.

27. СП 3.1.1295-03 «Профилактика туберкулеза».

28. Федорова Л.С. Проблемы дезинфекции при нозокомиальной туберкулезной инфекции //

Сборник трудов Российской научно-практической конференции. – Москва. – 1998. – С.67.

29. Федорова Л.С. Туберкулез и дезинфекция // Дезинфекционное дело. – 2007. – №3. – С. 31-34.

30. Федорова Л.С. Направления и перспективы исследований в области дезинфекции // Эпидемиология и гигиена. – 2012. – №4. – С. 46-49.

31. Черноусова Л.Н., Пузанов В.А. и др. Лабораторная диагностика туберкулеза. Методические материалы к проведению цикла тематического усовершенствования. – М.: Р.Валент. – 2012. – 704 с.

32. Чугунихина Н.В. Идентификация, циркуляция и выживаемость МБТ в помещениях фтизиатрических стационаров / Автореф. дис. канд. – М., 1973.

33. Яблонский П.К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития // Мед. альянс. – 2013. – №3. – С. 5-24.

34. Яковлев Н.И. Эпидемическая опасность различных очагов туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза. – 1989. – №4. – С. 3-6.

35. Аналитический портал «Дезреестр» [www.dezreest.ru](http://www.dezreest.ru)

36. Philip Supply et al. Proposal for Standardization of Optimized Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable-Number Tandem Repeat Typing of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol. 2006.



КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ Н.И. ЕРЕМЕЕВОЙ, М.А. КРАВЧЕНКО, Д.В. ВАХРУШЕВОЙ,  
В.В. КАНИЩЕВА, К.В. БОБРОВСКОЙ, Т.В. УМПЕЛЕВОЙ

Оценка контаминации внешней среды противотуберкулезного стационара как компонент системы  
инфекционного контроля

*М.В. Шульгина*

COMMENTS

*M.V. Shulgina*

Статья Н.И. Еремеевой и соавторов является очередной публикацией этих авторов очень важных для всех, работающих во фтизиатрии, результатов исследований контаминации поверхностей в противотуберкулезных учреждениях и подбору оптимальных методов дезинфекции. В представленной в этом номере работе приведены результаты оценки контаминации поверхностей в различных подразделениях бактериологическими методами и методом ПЦР. Авторы наглядно показали неэффективность рекомендуемых режимов дезинфекции препаратом «Лизарин». В статье также приводятся рекомендации по применению новой технологии инфекционного контроля, основывающейся на ПЦР-методе выявления ДНК возбудителя туберкулеза на поверхностях в противотуберкулезных стационарах. Конечно, наличие ДНК МБТ на поверхностях не означает наличие жизнеспособных и способных к заражению микобактерий. Однако мы вправе требовать, чтобы методы уборки помещений приводили к наилучшей очистке поверхностей и инвентаря, поэтому использование ДНК МБТ как маркера качественной дезинфекционных мероприятий оправдано.

Не умаляя большую значимость данного исследования для развития системы инфекционного контроля нельзя не отметить, что исследованные смывы были сделаны в отделениях для бациллярных и небациллярных больных туберкулезом. Однако, по современным требованиям [1], должно быть и отделение для МЛУ больных. При условии изоляции больных с МЛУ туберкулезом и соблюдением административных и инженерных правил инфекционного контроля, трудно ожидать обнаружение ДНК МЛУ возбудителя на поверхностях в отделениях для больных с лекарственно чувствительным туберкулезом, тем более абациллярных. При выполнении требований действующего Порядка оказания помощи больным туберкулезом и рекомендаций по инфекционному контролю [ 2, 3] не будет необходимости разделения потоков еще и на группы Beijing/ не Beijing. Введением дополнительного тестирования по генотипу во всех

учреждениях противотуберкулезной службы в настоящее время кажется нецелесообразным, поскольку оно не дает большей информации, чем тестирование на наличие МЛУ.

В нашей стране, в отличие от многих других стран мира, предотвращению заражения «вторичным аэрозолем» уделяется первостепенное внимание. Однако исследования самих авторов, доказавшие неэффективность применявшихся на протяжении более десяти лет в противотуберкулезных учреждениях нашей страны дезинфицирующих средств [1], являются косвенным свидетельством против значимости «вторичного аэрозоля» для распространения инфекции. Этот жестокий эксперимент, непреднамеренно поставленный на сотрудниках противотуберкулезных учреждений, показал, что при отсутствии эффективной дезинфекции всплеска заболеваний персонала не было зафиксировано. Поэтому сейчас, в условиях снижения заболеваемости бациллярными формами туберкулеза и значительном улучшении по сравнению с первой половиной 20 века бытовых условий у большинства наших сограждан, а также условий в противотуберкулезных учреждениях, необходимо провести исследование истинной значимости такого пути заражения в современных условиях.

Список литературы

1. Еремеева Н.И. Сравнительная оценка чувствительности микобактерий к воздействию дезинфицирующих средств /Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук, Оренбург, 2009, 24 с.
2. Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации, утвержденный приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 932н URL: <http://www.kptd.ru/?op=con&mid=56&param=2,491,1,1>
3. Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях / Под ред. Л.С. Федоровой. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада»», 2013. – 192 с.



Общество с ограниченной ответственностью  
"Медикал лизинг-консалтинг"

**(495) 232-01-40**  
многоканальный

## НАША ЦЕЛЬ - ПОБЕДА НАД ТУБЕРКУЛЕЗОМ

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

### КОМПАНИЯ ПРЕДЛАГАЕТ ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ОЧИСТКИ

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

*«Медикал лизинг-консалтинг» ООО – официальный дистрибьютор 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,  
Пфайзер Интернэшнл, Фатол Арцнаймиттель ГмбХ и др.*



Bayer



PHARMA V.A.M.  
VALERIEUS ALLEGROMYCELS

## Оригинальная статья

УДК 611.08:615-9

## ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕННОГО ДЕКСТРАНА И ГИДРАЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

<sup>1</sup>А.С. Жарков, <sup>2</sup>В.А. Шкурупий, <sup>3</sup>Е.А. Лядов, <sup>1</sup>Б.В. Певченко, <sup>1</sup>В.Н. Беляев,<sup>2</sup>А.В. Троицкий, <sup>2</sup>Е.П. Гуляева, <sup>2</sup>Т.Н. Быстрова, <sup>4</sup>В.П. Куликов<sup>1</sup>Открытое акционерное общество «ФНПЦ «Алтай», г. Бийск,<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Новосибирск,<sup>3</sup>Краевое государственное казенное учреждение здравоохранения

«Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Барнаул,

<sup>4</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Алтайский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул.

## EVALUATION OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS AND TOXICITY OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUG BASED ON OXIDIZED DEXTRAN AND THE HYDRAZIDE OF ISONICOTINIC ACID

A.S. Zharkov, W.A. Shkurupiy, E.A. Lyadov, B.V. Pevchenko, V.N. Belyaev,

A.V. Troitsky, E.P. Gulyaeva, T.N. Byistrova, V.P. Kulikov E

## Резюме

В статье представлены результаты доклинических исследований противотуберкулезного средства на основе окисленных декстранов и гидразида изоникотиновой кислоты. В результате проведенной работы были установлены фармакокинетические характеристики и параметры острой токсичности разрабатываемого противотуберкулезного средства. По показателю летальности животных, проявлению реакции со стороны нервно-мышечной и сердечно-сосудистой систем (клонические судороги, атаксия, гипер- и гипокинезия, выделение пены изо рта) декстразид показал большую токсичность по сравнению с ГИНК при однократном внутрибрюшинном и внутривенном введении. При этом препарат не оказывал токсического воздействия на интегральные показатели у большинства выживших экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** Декстразид, окисленный декстран, полиальдегиддекстран, изониазид, гидразид изоникотиновой кислоты, фармакокинетика, острая токсичность.

## Resume

The article presents the results of pre-clinical studies of antituberculosis drug based on oxidized dextran and the hydrazide of isonicotinic acid. As results of conducted study pharmacokinetic characteristics and parameters of acute toxicity of developing drug were determined. After single intraperitoneal and intravenous administration dex-trazide showed greater toxicity compared with INH as evidenced by the mortality of animals, the manifestations of the responses from the neuro-muscular and cardiovascular systems (clonic convulsions, ataxia, hyper- and hypokinesia, foam). At the same time the drug had no toxic effects on integral indicators of the majority of the survived experimental animals.

**Key words:** Dextrazide, oxidated dextrazide, polyaldehyde dextran, isoniazid, isonicotinic acid hydrazide, pharmacokinetics, acute toxicity

## Введение

В настоящее время перед руководством РФ стоит задача снижения числа больных туберкулезом с критической отметки (в среднем более 83 человек на 100 тыс. населения). Для решения данной проблемы предлагается противотуберкулезная фармацевтическая композиция (ФК) «Декстразид» (ДЗ) для внутривенного введения, состоящая из конъюгата гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) с высокомолекулярным окисленным декстраном (ОД) и свободного ГИНК.

Окисленные декстраны являются новым перспективным типом сырья для фармацевтической промышленности и представляют собой

вспомогательное вещество, используемое в процессе изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств. Химически активные группы, образующиеся в результате окисления декстранов, могут ковалентно связываться (конъюгировать) с лекарственными низкомолекулярными соединениями, что позволяет значительно улучшить их терапевтические свойства: обеспечить внутриклеточную пролонгированность действия, что особенно актуально при создании лекарственных средств для лечения инфекций с внутриклеточной персистенцией возбудителя, например, туберкулеза [6].

Научные основы создания противотуберкулезной фармацевтической композиции с использованием конъюгата ГИНК с окисленным декстраном разработаны под руководством академика РАМН В.А. Шкурупия. Ранее было показано, что такой конъюгат обладает способностью подавлять развитие популяции *Mycobacterium tuberculosis*, оказывая внутриклеточное воздействие [1]. Такой механизм действия конъюгата, входящего в состав ФК, определяет отличие и уникальность разрабатываемого противотуберкулезного средства по сравнению с существующими в настоящее время препаратами, которые действуют внеклеточно. При этом наличие ОД в ФК позволяет снизить в 2-2,5 раза гепатотоксичность ГИНК [1]. Свободный ГИНК в ФК в свою очередь, обеспечивает эффективное подавление развития внеклеточной популяции *Mycobacterium tuberculosis*. По антимико-бактериальной активности *in vitro* ДЗ не уступает ГИНК, в тоже время за счет ОД

ДЗ значительно менее гепатотоксичен и обладает большей антибактериальной активностью в отношении внеклеточной и внутриклеточной популяции микобактерий [1]. Минимальная ингибирующая активность (МИК) ДЗ (по ГИНК) соответствует МИК ГИНК и составляет 0,015–0,05 мг/мл.

При выполнении работ в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса РФ на 2007-2013 гг.» в ОАО «ФНПЦ «Алтай» впервые в РФ создано опытно – промышленное производство окисленных декстранов, а с 2012 года в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» реализуется государственный контракт №14.N08.12.0007 «Доклинические исследования противотуберкулезной фармацевтической композиции на основе конъюгата гидразида изоникотиновой кислоты и декстрана».

Целью работы является проведение доклинических исследований инновационной ФК на основе конъюгата ГИНК и окисленного декстрана для чего в представленной работе решались задачи по оценке фармако-кинетических параметров и острой токсичности ФК по основному действующему веществу.

#### Материалы и методы

При проведении исследований использовались опытные партии ДЗ, изготовленные ОАО «ФНПЦ «Алтай».

Таблица 1

Содержание компонентов в фармацевтической композиции ДЗ

| Наименование компонента                       | Содержание компонента |
|---|-----------------------|
| Содержание конъюгата в ДЗ                     | 55,5 мг/мл            |
| Содержание ГИНК в конъюгате (в 1 г конъюгате) | 16 мг/г               |
| Содержание свободного ГИНК в ДЗ               | 53 мг/мл              |

Исследования проводились на мышах линии АСR и нелинейных мышах, крысах линии Wistar в соответствии с ГОСТ Р 52379-2005. «Надлежащая клиническая практика», приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики», наставлениям по диагностике туберкулеза животных, утвержденных Департаментом ветеринарии от 18.11.2002 г. по [2, 5, 7].

При исследовании фармакокинетики Научным

центром клинической и экспериментальной медицины, доза вводимого раствора по ГИНК составляла 30 мг/кг. Животных взвешивали непосредственно перед введением вещества для расчета дозы на животное. Растворы ДЗ вводили внутривенно в хвостовую вену. Забор крови проводили из яремной вены, предварительно подвергнув животное легкому эфирному наркозу, в следующие временные точки после введения ДЗ: 5, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300 мин. Кровь центрифугировали 15 мин при 2000 об/мин на центрифуге MiniSpin (Eppendorf) и



полученную сыворотку крови исследовали мето-дом ВЭЖХ со спектрофотометрической детекцией ГИНК. ВЭЖХ анализ проводили с использованием модульного хроматографического комплекса HPLC Shimadzu LC-20AD, на колонке BioSep-SEC-S 3000 Phenomenex 300x7,8 мм; элюент - 0,1 М Трис-фосфатный буфер pH 7,1; скорость подачи элюента – 1 мл/мин; объем пробы – 20 мкл; длина волны детектирования – 264 нм.

Исследование фармакокинетики ДЗ в тканях органов (печень, почки, селезенка) проводили цитохимическим методом с использованием флуоресцентно-абсорбционной микроскопии и дифференциально-интерференционного контраста. Для визуализации ДЗ использовали его в виде модельного соединения, получаемого при конъюгации гидразида биотина и ОД (ДЗbt). Выбор исследуемых органов обусловлен требованиями методических рекомендаций по исследованию фармакокинетики новых лекарственных средств, в частности вводимых внутривенно [7].

Доза вводимого раствора по ДЗbt составляла 125 мг/кг. Животных взвешивали непосредственно перед введением вещества для расчета дозы на животное. Растворы ДЗbt вводили внутривенно в хвостовую вену. Забор органов проводили, предварительно умерщвляя мышей дислокацией шейных позвонков под эфирным наркозом, в следующие временные точки после введения ДЗbt: 1, 5, 24, 48 и 72 часа.

После извлечения органы замораживали при температуре -200 С. Через 2-3 дня после замораживания, образцы органов не размораживая помещали в аппарат для получения криостатных срезов в криотоме CryoStar NX70 (Microm, Германия, «Thermo Scientific») и делали серию криостатных срезов толщиной 30 мкм. Срезы помещали на предметные стекла SUPERFROST («Thermo Scientific») и проводили стандартную цитохимическую окраску, включающую последовательную инкубацию образцов с конъюгатом стрептавидин-пероксидазой (30 мин) и инкубацию в субстрате с хромогеном диаминобензидином (2 мин). Гистологические препараты, полученные таким образом, фотографировали при помощи цифровой камеры AxioCam HR в микроскопе AxioVision Z1 («Zeiss», Германия) при увеличении объектива x20 для дальнейшего морфометрического анализа, используя для калибровки изображений морфометрический модуль программы «AxioVision v.8».

При проведении морфометрического анализа цифровых изображений окрашенных цитологических

препаратов применялась морфометрическая программа «ВидеоТест Морфо 3.2» (г. Санкт-Петербург). Для количественной оценки содержания ДЗbt в препарате в автоматическом режиме определяли суммарную площадь окраски (в квадратных пикселях – пиксель кв.).

Исследование острой токсичности лекарственной субстанции ДЗ Алтайским государственным медицинским университетом продолжалось 16 дней и было проведено на 70 нелинейных мышах, массой  $32,9 \pm 4,3$  грамма, 70 крысах линии Wistar, массой  $251,7 \pm 38$  грамм. Все животные были разделены на равные группы, соответствующие дозировке лекарственной субстанции, вещества сравнения и контрольного вещества (физиологический раствор). Вещества вводились внутривенно. Объем вводимого раствора соответствовал массе животного и составлял 0,06 мл / 10 г мыши и 0,6 мл / 100 г крысы. Необходимая дозировка препарата достигалась его разведением 0,9% раствором NaCl, непосредственно в шприце, перед инъекцией. Для достижения сопоставимости результатов дозировка ДЗ устанавливалась на основе содержания в препарате ГИНК. Наблюдение за животными, находящимися в эксперименте проводилось ежедневно. Оценка физиологического состояния животных/смертности проводилась дважды в первый день (в первой и второй половинах дня) и один раз в день в течение последующих 13-ти дней наблюдений. Взвешивание животных на весах ViBRA AJH-4200CE (Япония) проводилось в первый день исследования (до инъекции), и, впоследствии, один раз в неделю. Измерение температуры тела животных производилось в первый день исследования (до инъекции), и, впоследствии, один раз в неделю. Определение двигательной активности и выраженности исследовательского/оборонительного поведения с использованием установки «Открытое поле» [1, 5] (НПК «Открытая наука», Россия), предназначенной для оценки выраженности поведенческих элементов грызунов в новых (стрессогенных) условиях. Тестирование проводилось на 2-ой день после введения препарата, а далее, на 8-ой и 15-ый день.

Острая токсичность рассчитывалась по соотношению количества павших/выживших животных при помощи пробит-анализа по методу Прозоровского [4].

Полученные результаты были обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для всех количественных данных вычисляли групповое

Таблица 2

Фармакокинетические параметры ДЗ (по изменению концентрации ГИНК в сыворотке крови) при однократном внутривенном введении (средняя масса животных в группе 0,03 кг, доза 30 мг/кг по ГИНК).

| Параметр        | Значение    | Единица измерения                     |
|-----------------|-------------|---------------------------------------|
| $T_{1/2}$       | 194±53      | мин                                   |
| $AUC_{0-t}$     | 2,8±0,7     | мг/мл <sup>-1</sup> мин <sup>-1</sup> |
| $AUC_{\infty}$  | 3,4±0,4     | мг/мл <sup>-1</sup> мин <sup>-1</sup> |
| $AUMC_{\infty}$ | 540,4±73,0  | мг/мин <sup>-2</sup> мл <sup>-1</sup> |
| MRT             | 161±13      | мин                                   |
| $V_{ss}$        | 42±15       | мл                                    |
| CI              | 0,312±0,065 | мл/мин                                |

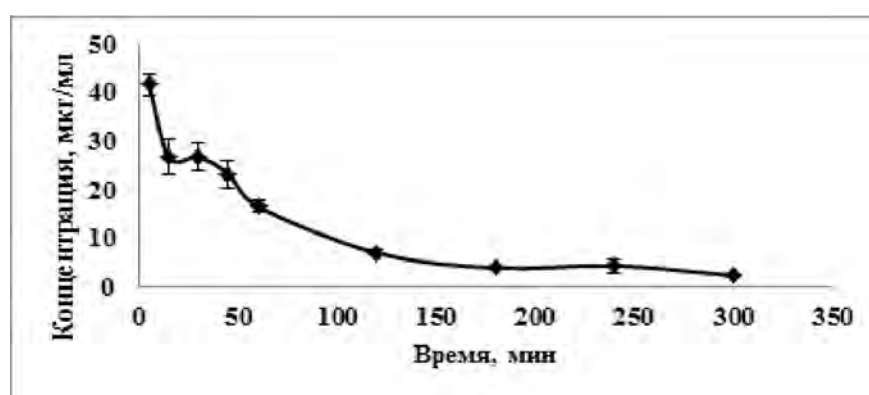


Рисунок 1. Концентрация ДЗ в сыворотке крови, по ГИНК.

Таблица 3

Распределение и элиминация ДЗbt по органам после однократного внутривенного введения (пиксел кв. — единица измерения суммарной площади окраски).

| Орган     | Контроль       | Содержание ДЗbt в криостатных срезах органов, пиксел кв. |            |            |              |            |
|-----------|----------------|--|------------|------------|--------------|------------|
|           |                | 1 ч.   | 5 ч.       | 24 ч.      | 48 ч.        | 72 ч.      |
| Селезенка | 6261,9±1216,9  | 16226±1807   | 62997±4460 | 43313±5130 | 26001±2066   | 13150±2127 |
| Почки     | 5351,75±943,4  | 88109±6920   | 83524±6276 | 72356±5971 | 17176,6±2398 | 12780±4729 |
| Печень    | 11792,9±3855,6 | 25798±3976   | 46425±7761 | 68970±6646 | 22999±4127   | 20561±3966 |

Таблица 4

Смертность в группах мышей.

| Вещество                        | Доза, мг\кг | Количество погибших животных, n | Общее количество животных в группе, n |
|---------------------------------|-------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| Декстразид                      | 600         | 10                              | 10                                    |
|                                 | 400         | 9                               | 10                                    |
|                                 | 200         | 0                               | 10                                    |
| Декстразид (по суммарному ГИНК) | 330         | 10                              | 10                                    |
|                                 | 220         | 9                               | 10                                    |
|                                 | 110         | 0                               | 10                                    |
| Изониазид                       | 300         | 8                               | 10                                    |
|                                 | 200         | 4                               | 10                                    |
|                                 | 100         | 0                               | 10                                    |
| 0,9% раствор NaCl               | 0           | 0                               | 10                                    |

среднее арифметическое в группе, стандартную ошибку среднего (SE), доверительный интервал ( $P=0,95$ ;  $t=1,96$ ). Для анализа фармакокинетических параметров использовали программу PK Solutions, USA. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета программ OriginPro 7.5.

Параметры острой токсичности (LD10, LD16, LD50 и LD84) определялись при помощи пробит-анализа по методу Прозоровского с указанием доверительного интервала для LD50.

### Результаты

Как видно из результатов на рисунке 1 и в таблице 2 параметры элиминации ДЗ из крови (по ГИНК) в наибольшей степени соответствует литературным данным фармакокинетики ГИНК, в частности T1/2

ДЗ  $3,23 \pm 0,88$  часа, а в литературных данных этот показатель для ГИНК составил  $3,91 \pm 1,06$  часа [9]. После однократного внутривенного введения ДЗ мышам в дозе 30 мг/кг по ГИНК полное выведение из системного кровотока ГИНК происходит в течение 5-6 часов.

ДЗbt при однократном внутривенном введении мышам определяется в ткани почек в максимальной концентрации через один час после введения, в ткани селезенки через пять часов, в ткани печени через 24 часа. Через 72 часа концентрация ДЗbt в тканях почек, селезенки и печени снижалась, приближаясь к фоновым значениям (таблица 3).

Результаты исследования острой токсичности у мышей приведены в таблицах 4 и 5.

Исходя из данных о количестве павших/выживших животных был проведен пробит-анализ и определены основные параметры острой токсичности (таблица 5).

Таблица 5

Параметры острой токсичности Декстразида и ГИНК у мышей.

|                   | ДОЗА (мг/кг)                    |                       |
|-------------------|---------------------------------|-----------------------|
|                   | Декстразид (по суммарному ГИНК) | ГИНК                  |
| LD <sub>10</sub>  | 103,1                           | 130,7                 |
| LD <sub>16</sub>  | 123,3                           | 152,3                 |
| LD <sub>50</sub>  | 195,0 (144,3 – 245,7)           | 229,2 (204,9 – 253,5) |
| LD <sub>84</sub>  | 266,6                           | 306,1                 |
| LD <sub>100</sub> | 286,8                           | 344,6                 |

Таким образом, исходя из результатов таблицы 4 и 5, для всех ЛД Декстразид (по суммарному ГИНК) более токсичен, чем ГИНК, что может быть обусловлено наличием в составе ФК ОД, обеспечивающего более эффективное поступление ГИНК в клетки организма.

При исследовании острой токсичности ДЗ и ГИНК для крыс нам не удалось достигнуть среднесмертельной дозы, что говорит о том, что она составляет более 300 мг/кг. Это позволяет сделать заключение о низкой токсичности исследуемых веществ для крыс, аналогично данным, полученным в работах [3, 11]. Этот факт, по нашему мнению, может быть связан с низкой видовой чувствительностью некоторых видов грызунов к ГИНК, описанной в [8,10].

При однократном внутрибрюшинном и внутривенном введении ДЗ и ГИНК токсическое действие веществ в максимальных и средних дозах проявлялось реакцией со стороны нервно-мышечной и сердечно-сосудистой систем (клонические судороги, атаксия, гипер- и гипокинезия, выделение пены изо

рта). Данные реакции при соответствующей дозировке препаратов могли заканчиваться летальным исходом в течение первых 6 часов с момента введения препаратов. Животные, выжившие после первых суток эксперимента, в дальнейшем не проявляли выраженных внешних признаков интоксикации, а физиологическое состояние у них находилось в пределах нормы.

В результате патологоанатомического исследования павших во время эксперимента животных было установлено, что основными причинами смерти являлись отек легких, отек мозга, кровоизлияния в головной мозг, с прорывом в боковые желудочки, острая печеночная недостаточность и острая сердечная недостаточность.

При макроскопическом исследовании внутренних органов и анализе коэффициентов их масс у животных, подвергнутых эвтаназии после окончания эксперимента, были обнаружены гепато- и спленомегалия у подавляющего числа

мышей, получавших максимальные и средние дозы препаратов. В группах мышей, получивших минимальные дозы препаратов, была обнаружена спленомегалия у 70% мышей в группе, которой вводился 200 мг/кг ДЗ и у 30% мышей в группе, которой вводился ГИНК в той же дозе. Гепатомегалия была выявлена у 80% мышей в обеих указанных группах.

У крыс изменения, обнаруженные в ходе макроскопического исследования, встречались редко. При макроскопическом исследовании животных, составляющих интактные группы, не было выявлено никакой видимой патологии. Однократное внутрибрюшинное и внутривенное введение ДЗ и ГИНК не оказывало токсического воздействия на интегральные показатели (масса тела, температура) у большинства выживших экспериментальных животных. Прирост массы тела экспериментальных животных во время наблюдения находился в пределах физиологической нормы.

Отклонения в динамике прироста массы тела у мышей в группе, которой вводили 300 мг/кг ГИНК, связаны с большим процентом павших животных в данной группе. Колебания температуры тела мышей находились в пределах физиологической нормы для каждого вида животных (мыши – 38-39°C).

У крыс в экспериментальных группах, которым вводился ГИНК в количестве 200 мг/кг и 100 мг/кг на 7-ой день отмечалось увеличение температуры до 38,2°C и 38,7°C, соответственно. На 14-ый день температура тела у животных в этих группах снизилась до 38,1°C и 38,5°C, соответственно. В остальных группах крыс при введении ГИНК и в группах крыс при введении ДЗ температура тела находилась в пределах видовой нормы (крысы – 37-38°C).

Оценка поведенческих реакций с использованием тест-системы «Открытое поле» показала, что в группе мышей, которой вводился 200 мг/кг ГИНК, на 2-ой день эксперимента произошло снижение двигательной активности на 11,6%, а в группе мышей, которой вводился 100 мг/кг ГИНК, на 8-ой день эксперимента произошло снижение исследовательской реакции в 1,5 раза, по сравнению с интактными мышами. В группах животных, которым вводили ДЗ, данные симптомы не отмечались.

При исследовании крыс было отмечено, что в группах, которым вводился 400 мг/кг и 100 мг/кг ГИНК, на 8-ой день эксперимента было отмечено снижение исследовательской реакции по сравнению с интактной группой на 70% и 60%, соответственно.

На 15-ый день эксперимента между опытными группами и интактной группой мышей не было достоверных различий, что говорит о восстановлении двигательной-исследовательской реакции. На 2-ой день эксперимента и на 15-ый день эксперимента между опытными группами и интактной группой крыс не было достоверных различий.

#### Выводы

В результате проведенных исследований было установлено, что фармакокинетика ДЗ при однократном внутривенном введении мышам состоит из двух фаз. В первой фазе (до 6 часов после введения) происходит элиминация свободного ГИНК и не захваченного клетками тканей конъюгата ГИНК с ОД, во второй фазе до 2,5 суток происходит элиминация конъюгата ГИНК с ОД из тканей внутренних органов (печень, селезенка, почки).

Определены параметры острой токсичности для ДЗ и лекарственного препарата сравнения ГИНК для мышей и крыс. Исследуемая ФК и ГИНК показали крайне низкую токсичность у крыс. Статистический анализ полученных данных по летальности животных и пробит-анализ позволяет сделать вывод о большей токсичности ДЗ по сравнению с ГИНК при однократном введении, что связано с наличием в составе ФК ОД, обеспечивающего более эффективное поступление ГИНК в клетки организма. При однократном внутрибрюшинном и внутривенном введении ДЗ и ГИНК токсическое действие веществ проявлялось реакцией со стороны нервно-мышечной и сердечно-сосудистой систем (клонические судороги, атаксия, гипер- и гипокинезия, выделение пены изо рта), при этом не оказывается токсического воздействия на интегральные показатели у большинства выживших экспериментальных животных.

#### Список литературы

1. Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон /Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. Москва. «Высшая школа», 1991 стр. 119 -122.
2. Нормативные правовые акты, регламентирующие доклинические исследования безопасности и эффективности фармакологических веществ в Российской Федерации // в: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, глава I/ под ред. Хабриева Р.У., – М.:«Медицина», 2005- 13 – 27.
3. Основы токсикологии // Куценко С.А., С-Петербург



2002, М., 2007 «Издательство РАМН». –с. 119

4. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология, 1962, т. 25, № 1, с. 115-120.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч 1. – ФГБУ «НЦЭСМП», 2012. 944 С.

6. Шкурупий В.А., Саноцкий И.В., Уланова И.П.// Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. 9. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений – М.: Медицина, 1975. –321 С.

7. Фирсов А.А., Жердев В.П., Барманова Е.Ю., Родионов А.П., Фисенко В.П./ глава III. Методические указания по проведению доклинических исследований фармакокинетики фармакологических веществ и лекарственных средств// в: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению

новых фармакологических веществ под ред. Хабриева Р.У., – М.:«Медицина», 2005- 217-229.

8. Guide for the care and use of laboratory animals - National Academy press. –Washington, D.C. 1996. – 248 p.

9. Jackson H.F., Broadhurst P.L. The effects of parachlorophenylalanine and stimulus intensity on open-field test measures in rats// Neuropsychopharmacology. – 1982, -№21, -P.1279-1282.

10. Steeve Giguère, John F. Prescott, J. Desmond Baggot Isoniazid // Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 4 edition, — Wiley-Blackwell, 2006. — 297 — 626.

11. Verma RK, Kaur J, Kumar K, Yadav AB, Misra A. Intracellular Time Course, Pharmacokinetics, and Bio-distribution of Isoniazid and Rifabutin following Pulmonary Delivery of Inhalable Microparticles to Mice // J. Antimicrob. Agents Chemother., - 2008, 52 ( 9), 3195-3201.



# ПЕРХЛОЗОН®



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

**Обеспечивает двойную противотуберкулезную защиту:**

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

**Ускоряет время закрытия очагов деструкции в легких**

**Не проявляет гепатотоксического действия**

**Подтверждает высокую приверженность к терапии у  
пациентов**

Per.№:ЛП-001899

[www.pharmasyntez.ru](http://www.pharmasyntez.ru)

На правах рекламы

**+7(395-2) 550-355  
+7(495) 750-54-37**

Оригинальная статья

УДК 611.08.24-002

**ОСОБЕННОСТИ РЕГРЕССИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ  
ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ  
ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ***М.Л. Витовская<sup>1</sup>, Т.И. Виноградова<sup>1</sup>, Н.В. Заболотных<sup>1</sup>, Б.М. Ариэль<sup>1</sup>, Д.С. Суханов<sup>2</sup>, Р.А. Щеголева<sup>1</sup>*<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «СПбСЗГМУ им. Мечникова» Минздрава РФ**REGRESSION OF TUBERCULOSIS INFLAMMATION IN THE LUNGS IN EXPERIMENTAL DRUG-RESISTANT  
TUBERCULOSIS IN CONDITIONS OF APPLICATION OF PATHOGENIC DRUGS  
OF DIFFERENT MECHANISM OF ACTION***M.L. Vitovskaya, T.I. Vinogradova, N.V. Zabolotnyh, B.M. Ariel, D.S. Sukhanov, R.A. Shegoleva***Резюме:**

исследовано влияние истинных иммунокорректоров и препаратов метаболического действия на регрессию воспалительных изменений в легочной ткани при экспериментальном лекарственно устойчивом туберкулезе. Выявлена зависимость репаративных процессов в легочной ткани мышей и функционального состояния системы фагоцитов. Сделан вывод, что выраженность процессов восстановления легочной ткани определяется различными механизмами активации системы иммунитета у данных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** экспериментальный лекарственно устойчивый туберкулез, истинные иммунокорректоры, препараты метаболического действия, регрессия воспаления, фагоцитоз макрофагов.

**Resume**

True immune correcting drugs and metabolically active drugs influence on inflammatory regression changes in lung tissue in experimental drug resistant tuberculosis was studied. Reparatory processes in mouse lung tissue were shown to be dependent on the functional state of phagocyte system. It was concluded that the intensity of the processes of lung tissue recovery was determined by different mechanisms of immune system activation by those drugs.

**Key words:** experimental drug resistant tuberculosis, true immune correcting drugs, metabolically active drugs, in-inflammation regression, macrophage phagocytosis

**Введение**

Полноценное восстановление поврежденной легочной ткани при лечении туберкулеза имеет решающее значение для прогноза положительного исхода заболевания, поскольку дистрофические изменения, характерные для специфического воспаления, часто приводят либо к хронизации патологического процесса, либо к формированию грубоволокнистого рубца, являющегося причиной нарушения функции легких. Проблема полноценного восстановления воздушности легочной ткани становится особенно актуальной в связи с широким распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий к современным противотуберкулезным препаратам, при которой проводится массивная, часто неэффективная специфическая терапия, подавляющая иммунный ответ [6].

Иммунная система участвует в регуляции процессов репарации, обеспечивая сопряженность воспаления, регенерации и фиброза [10, 13]. Эта сопряженность реализуется благодаря взаимодействию макрофагов и фибробластов – ключевых клеток разрешения воспаления, и обеспечивается медиаторами межклеточного взаимодействия – цитокинами Th1 и провоспалительными цитокинами [5, 11, 12]. Угнетение иммунитета при туберкулезе непосредственно связано и с процессами заживления: выявлена прямая корреляция незавершенности фагоцитоза с хроническим течением специфического воспаления и развитием грубых морфологических изменений в легких [4].

Целесообразность применения патогенетических средств с различными механизмами действия (иммунокорректоры, гепатопротекторы и другие) в комплексной терапии туберкулеза доказана экспериментальными исследованиями, проведенными в СПб НИИФ [3]. В экспериментах на

здоровых (неинфицированных микобактериями) животных нами установлено, что препараты янтарной кислоты (ремаксол и рунихол) стимулируют репаративную регенерацию печеночной паренхимы, производное тиопозтинов глутоксим - регенерацию легочной и печеночной ткани, беталейкин (рекомбинантный IL-1 $\beta$ ) – легочной ткани [1, 2, 7, 8].

В этой связи, целью настоящего исследования явилась оценка влияния истинных иммунокорректоров и препаратов метаболического действия при их включении в этиотропную терапию на особенности регрессии туберкулезного воспаления в легочной ткани при лекарственно устойчивом туберкулезе у мышей.

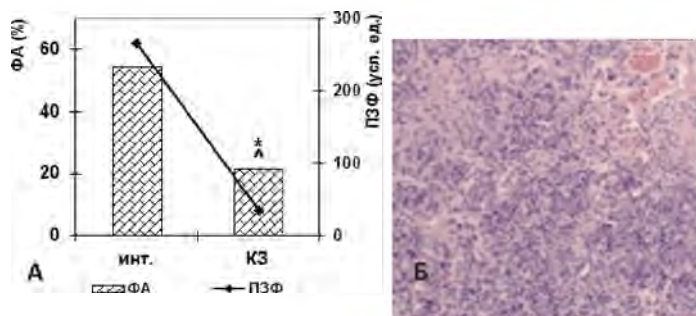
### Материалы и методы

Исследования проведены в 7 сериях экспериментов на 800 белых нелинейных мышах-самцах массой 18-20 г, инфицированных в хвостовую вену  $1 \times 10^7$  КОЕ клинического изолята №5419 СПб НИИФ, выделенного от больного впервые выявленным туберкулезом, с множественной лекарственной устойчивостью к изониазиду (10 мкг/мл), рифампицину (40 мкг/мл), стрептомицину (10 мкг/мл), этионамиду (30 мкг/мл). Во всех сериях экспериментов мыши получали химиотерапию, включающую изониазид (И) в высшей терапевтической дозе; амикацин (А), этамбутол (Е) и левофлоксацин (Fq) – в средних терапевтических дозах. Истинные иммунокорректоры назначали внутрибрюшинно: ронколейкин (1 серия экспериментов) – в дозе 12,5 мг/кг, 5 инъекций через день; беталейкин (2 серия) - 0,1мкг/кг, 1 раз в 3 дня (курс - 5 недель); бестим (3 серия) - 0,1мкг/кг, 10 инъекций; циклоферон (4 серия) - 3,6 мг/кг, 3 раза в неделю, 6 недель. Препараты метаболического действия применяли в режимах: глутоксим (5 серия) - в дозе 40 мг/кг, подкожно (курс - 4 недели); ремаксол (6 серия) - 25 мл/кг внутрибрюшинно, 14 введений, рунихол (7 серия) - в дозе 396 мг/кг, внутривентрикулярно,

14 введений. Животных выводили из опыта через 8 недель от начала комплексной этиотропной терапии в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123» и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. №755). Определяли эффективность фагоцитоза перитонеальных макрофагов (пМФ) в отношении опсонизированных дрожжей рода *Saccharomyces cerevisiae* ( $1 \times 10^7$  клеток). По полученным данным вычисляли: фагоцитарную активность пМФ (ФА); фагоцитарное число (ФЧ); показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ) и индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ). Гистологическое исследование легких проводили на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, при увеличении  $\times 300$ ,  $\times 600$  и  $\times 1500$  с помощью эргономичного микроскопа «Olympus BX45», снабженного программным обеспечением «Olympus DP-Soft». Результаты обработаны статистически с использованием непараметрического критерия U Вилкоксона-Манна-Уитни и Фишера.

### Результаты

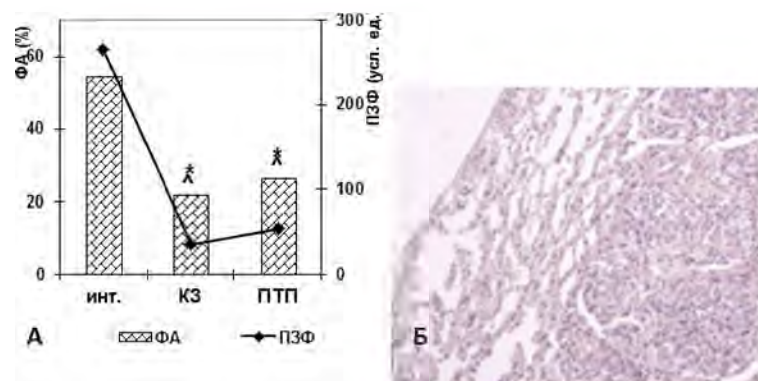
У зараженных лекарственно устойчивым штаммом №5419 СПб НИИФ нелеченных мышей (контроль инфекции) исследование фагоцитоза пМФ выявило достоверное угнетение как поглотительной, так и переваривающей способности. В различных сериях экспериментов параметры поглотительной способности были снижены по сравнению с интактным контролем в 1,3 – 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), переваривающей – в 1,6 – 10,1 раза ( $p < 0,01$ , рисунок 1А). Параллельно при морфологической оценке легких регистрировали обширные очаги инфильтрации, сливающиеся между собой, с



**Рисунок 1А** Фагоцитарная активность и показатель завершенности фагоцитоза у нелеченных зараженных мышей; \* достоверность с интактными мышами по ФА; ^ - достоверность с интактными мышами по ПЗФ; Б. Легкие мыши на 34 день после заражения. Сливные очаги специфической инфильтрации без четкой пространственной ориентации клеток, с очагами сформированного некроза. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 300$ .

Этиотропная терапия несколько уменьшила степень подавления эффективности фагоцитоза. Однако восстановление фагоцитарной функции не зарегистрировано ни по одному параметру, показатели поглотительной и переваривающей способности были значимо (в 1,3 – 7,8 раза,  $p < 0,05$ ) снижены по сравнению с интактной группой (рисунок 2А)





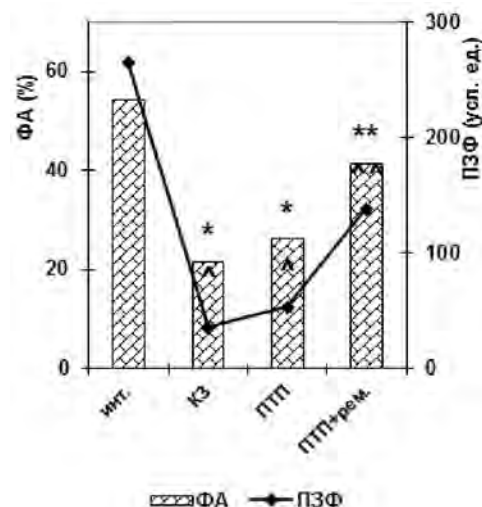
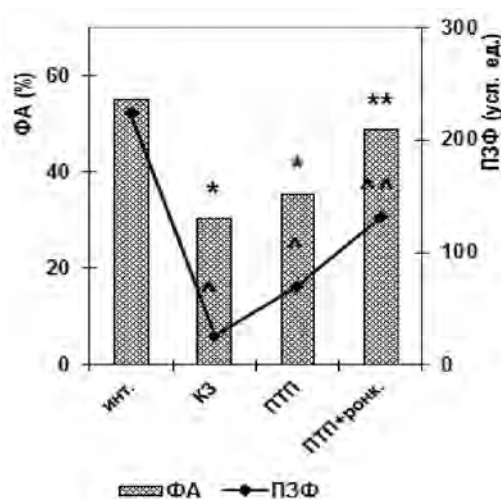
**Рисунок 2А** Показатели фагоцитоза пМФ у мышей после курса этиотропной терапии

(\* - достоверно по сравнению с интактной группой по ФА; ^ - достоверно по сравнению с интактной группой по ПЗФ); Б. Очаг специфического гранулематоза в легких мыши после курса этиотропной терапии. Окраска гематоксилином и эозином x 300.

интактной группой (рисунок 2А)

размытыми границами без четкой пространственной ориентации клеток, воздушность легочной ткани была снижена более чем на 30% площади среза, в 100% случаев обнаружены сформировавшиеся очаги некроза (рисунок 1Б). Найдены лишь единичные эмфизематозно расширенные альвеолы с сохранившейся воздушностью. Инфильтрация альвеол и межальвеолярных перегородок клетками лимфоцитарно-макрофагального ряда наблюдалась на фоне серозно-фибринозной экссудации. В клеточном составе специфических инфильтратов наряду с лимфоцитами и эпителиоидными клетками определялись крупные скопления распадающихся нейтрофильных гранулоцитов. Во всех случаях скопления эпителиоидных клеток были очень крупными, лимфоциты же образовывали лишь узкое кольцо по периферии. Лимфогистиоцитарная инфильтрация была выражена очень слабо.

При гистологической оценке результатов этиотропной терапии выявлено, что, несмотря на существенное снижение распространенности туберкулезного поражения легочной ткани, в 50% наблюдений отмечались резко выраженные экссудативно-некротические изменения легочной ткани, значительное снижение ее воздушности (рисунок 2Б). В отличие от морфологической картины в контроле заражения очаги туберкулезного воспаления потеряли сливной характер, в них не выявлено сформированных некротических фокусов, в 50% случаев регистрировались отдельные мелкие очаги инфильтрации, в которых преобладали лимфоциты, макрофаги и эпителиоидные клетки. Единичные нейтрофильные гранулоциты и их скопления встречались реже (в 66,7% случаев), наблюдалось относительное снижение числа эпителиоидных гранул (в 50–66,7% случаев). Отмечена большая



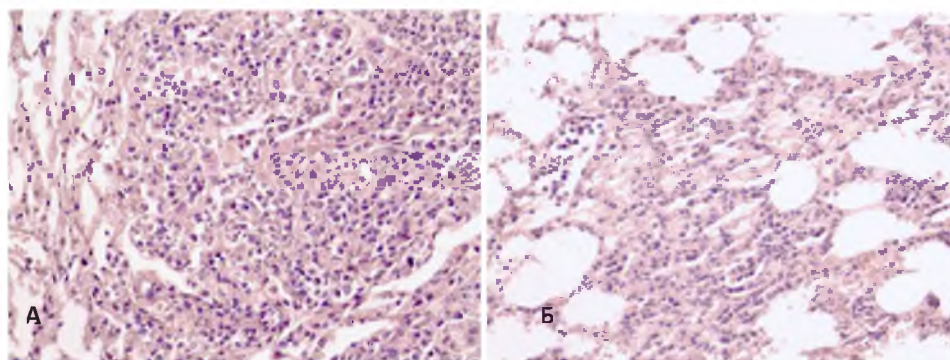
**Рисунок 3А** Влияние циклоферона на показатели фагоцитоза пМФ, по ФА (\* - достоверно по сравнению с интактной группой; \*\* - достоверно по сравнению с группой животных, получавших ПТП; по ПЗФ - ^ достоверно по сравнению с интактной группой; ^^ достоверно по сравнению с группой животных, получавших ПТП); Б. Влияние ремаксола на показатели фагоцитоза пМФ; \* - достоверно по сравнению с интактной группой по ФА; ^ - достоверно по сравнению с интактной группой по ПЗФ;

выраженность лимфогистиоцитарной инфильтрации, в основном, периваскулярной, а также незначительная перибронхиальная лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Изучение параметров фагоцитарной функции пМФ показало, что все исследованные истинные иммунокорректоры достоверно стимулировали поглотительную и переваривающую способности пМФ, ингибированные самой туберкулезной инфекцией и специфической терапией (рисунок 3А). Так, ронколейкин и бестим способствовали достоверному повышению поглотительной активности пМФ (в 1,2 – 1,4 раза по сравнению с контролем терапии,  $p < 0,05$ ), значимой стимуляции переваривающей способности (в 1,4 – 2,2 раза,  $p < 0,05$ ). Применение беталейкина сопровождалось достоверным усилением переваривающей способности макрофагов в 1,7 – 2,1 раза ( $p < 0,01$ ). Циклоферон стимулировал фагоцитарную активность пМФ в 1,4 раза [ $p < 0,05$ ], переваривающую способность - в 1,8 – 2,3 раза ( $p < 0,05$ ). Аналогичные тенденции выявлены и при использовании на фоне специфической терапии препаратов метаболического действия: глутоксим и ремаксол стимулировали и поглотительную функцию пМФ (в 1,3 – 1,6 раза,  $p < 0,05$ ) и их переваривающую

способность (в 1,6 – 2,6 раза,  $p < 0,01$ , рисунок 3Б).

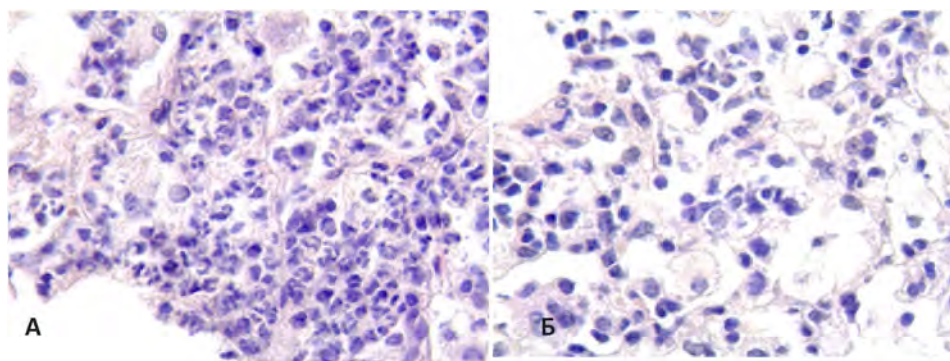
Патоморфологическое исследование срезов легких мышей, получавших истинные иммунокорректоры и препараты метаболического действия, показало, что препараты, имеющие различную направленность фармакологического действия, ускорили регрессию туберкулезного воспаления. Их использование привело к дальнейшему снижению распространенности специфического воспаления, уменьшению или исчезновению альтеративных и экссудативных изменений. Так, во всех сериях опытов снижение воздушности легочной ткани более чем на 30% площади среза регистрировалось значительно реже, чем в группе контроля лечения (от 0 до 33,3% наблюдений против 50%), специфическое воспаление было представлено преимущественно отдельными мелкими очагами инфильтрации. Выявлены отличительные особенности действия патогенетических препаратов: при использовании иммунокорректоров - отсутствие в изученных срезах крупных сливных очагов специфического воспаления, при назначении препаратов метаболического действия – снижение частоты их визуализации до 0 – 33,3% (рисунок 4А, Б).



**Рисунок 4А** Крупный сливной очаг специфического гранулематоза в легких мыши после курса этиотропной терапии. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 300$ . **Б.** Мелкий очаг специфического гранулематоза в легких мыши после курса этиотропной терапии и ронколейкина. Воздушность вокруг очага сохранена. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 300$ .

В клеточном составе очагов туберкулезного воспаления у животных, леченных иммунокорректорами и препаратами метаболического действия, преобладали лимфоциты, крупные вакуолизированные (пенистые) макрофаги и эпителиоидные клетки. Гораздо реже регистрировались единичные нейтрофильные гранулоциты и их скопления. Причем, при терапии

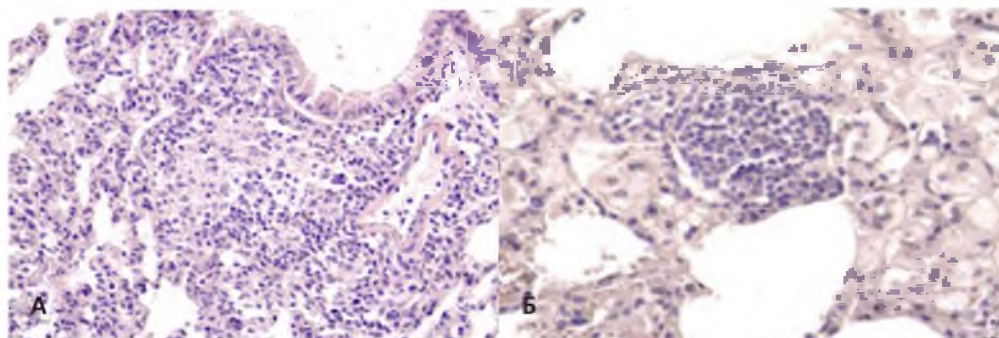
истинными иммунокорректорами ни в одном срезе легких не найдены даже единичные нейтрофильные гранулоциты (при 66,7% в группе контроля терапии,  $p < 0,01$ ), а при назначении метаболических средств единичные нейтрофильные гранулоциты и их скопления регистрировались в 5,3 раза реже, чем в группе контроля терапии ( $p < 0,02$ , рисунок 5А, Б).



**Рисунок 5А** Клеточный состав специфических инфильтратов в легких мыши после курса этиотропной терапии. Наряду с пенистыми макрофагами, лимфоцитами и эпителиоидными клетками видны скопления распадающихся нейтрофильных гранулоцитов. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 1500$ . **Б.** Клеточный состав инфильтратов в легких мыши после курса этиотропной терапии и бетаметазона. Определяются лимфоциты, макрофаги, эпителиоидные клетки и пенистые макрофаги. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 1500$ .

Под влиянием патогенетических средств в гранулемах наблюдалось снижение экссудации. Преимущественно эпителиоидно-клеточные гранулемы визуализировались в 3,0 – 6,0 раз, чем при этиотропной терапии ( $p < 0,05$ ), причем у

мышей, получавших ронколейкин и ремаксол, такие гранулемы не обнаруживались. Отмечено также более частое наличие лимфоидных гранул (в 50 – 100% наблюдений против 0 – 16,7% в контроле терапии, рисунок 6А, Б).

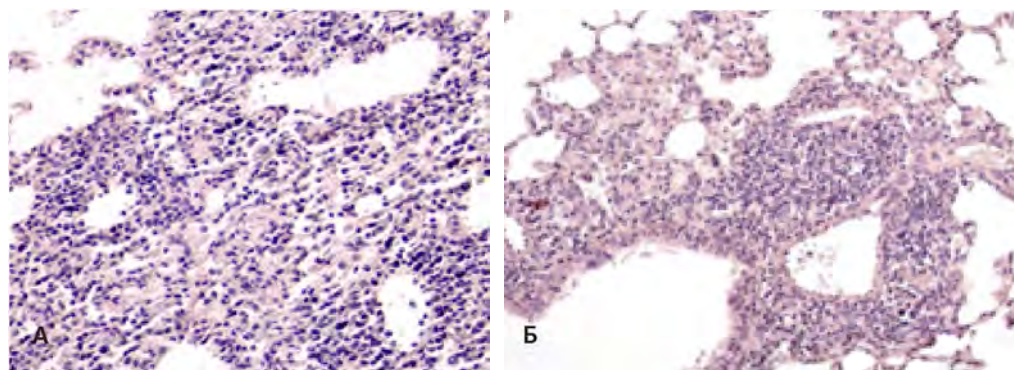


**Рисунок 6А** Легкое мыши по окончании курса этиотропной терапии. Преимущественно эпителиоидно-клеточная гранулема в очаге специфического гранулематоза, лимфоциты концентрически группируются вокруг крупного скопления эпителиоидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 600$ . **Б.** Лимфоидная гранулема в ткани легких мыши по окончании курса этиотропной терапии и ронколейкина. В очаге специфического гранулематоза большое количество пенистых макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 600$ .

В условиях применения исследованных препаратов значительно более выраженной стала лимфогистиоцитарная инфильтрация, являющаяся одним из признаков стимуляции местной иммунной реакции легких. Крупные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты регистрировались в 1,2 – 5,0 раз чаще, чем в контроле лечения. Существенно увеличилась

распространенность лимфогистиоцитарной инфильтрации, преимущественно за счет перибронхиальной. Так, ронколейкин способствовал распространению этих инфильтратов до 83,3% случаев (при их отсутствии в контроле лечения,  $p < 0,01$ ); бетаметазон, бестим, циклоферон и ремаксол – в 2,0 – 5,0 раз (рисунок 7А, Б).

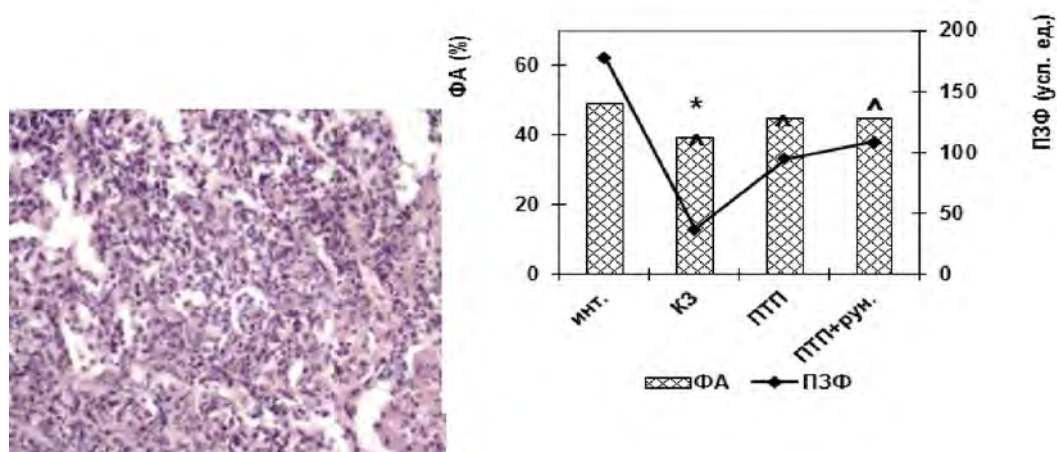




**Рисунок 7А** Очаг специфического гранулематоза в легких мыши после курса этиотропной терапии. Слабовыраженная периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином x 600. **Б.** Крупные периваскулярные и перибронхиальные лимфогистиоцитарные инфильтраты в легких мыши после курса этиотропной терапии и ронколейкина. Окраска гематоксилином и эозином x 300.

Отдельно следует сказать о выявленных нами особенностях рунихола – препарата с преимущественно гепатопротекторным механизмом действия. Ранее нами показано, что рунихол при частичной гепатэктомии у здоровых крыс значительно повышал относительное содержание гепатоцитов, участвующих в репаративной регенерации печени, стимулировал внутриклеточные регенераторные реакции [9]. Это позволило нам сделать предположение о возможном благоприятном его влиянии на инволюцию туберкулезного процесса в легких. В ходе патоморфологических исследований легочной ткани мышей, получавших рунихол на фоне этиотропной терапии, выяснилось, что препарат практически не повлиял на распространение

специфического поражения в легких (рисунок 8А). Так, выраженное (более 30% площади среза) снижение воздушности легочной ткани у мышей, получавших рунихол, зафиксировано в 66,7% случаев (против 50% в контроле лечения). Не изменился и клеточный состав очагов инфильтрации, который включал в себя, наряду с лимфоцитами, макрофагами, эпителиоидными клетками, и нейтрофильные гранулоциты (в 50% наблюдений при 66,7% в контроле терапии). Гранулемы во всех случаях были довольно многочисленными, крупными и имели, как и в группе контроля лечения, преимущественно эпителиоидно-клеточный характер. Не изменилась под действием рунихола и выраженность лимфогистиоцитарной инфильтрации.



**Рисунок 8А** Очаг инфильтрации в легких мыши после курса этиотропной терапии и рунихола. Окраска гематоксилином и эозином x 300. **Б.** Показатели фагоцитоза пМф у мышей после курса этиотропной терапии и рунихола; \* - достоверно по сравнению с интактной группой по ФА; ^ - достоверно по сравнению с интактной группой по ПЗФ.



Необходимо отметить, что рунихол практически не оказал воздействия и на поглотительную и переваривающую функцию пМФ, параметры которой были сопоставимы с группой контроля химиотерапии и достоверно ниже, чем у интактных мышей ( $p < 0,01$ , рисунок 8Б).

#### Выводы

Таким образом, исследованные истинные иммунокорректоры (ронколейкин, беталейкин, бестим, циклоферон) и препараты метаболического действия (глутоксим и ремаксол) характеризуются односторонним положительным воздействием на регрессию воспалительного процесса в легочной ткани при экспериментальном лекарственно устойчивом туберкулезе. Они восстанавливают показатели поглотительной и переваривающей способности пМФ, снижают распространенность специфического процесса, нивелируют признаки альтерации, активируют продуктивный компонент специфического воспаления - изменяют клеточный состав гранулем с преимущественно эпителиоидного на преимущественно лимфоидный, стимулируют местный иммунитет легочной ткани – усиливают лимфогистиоцитарную инфильтрацию.

Выявлены особенности рунихола – лекарственного средства с преимущественно гепатопротекторным механизмом действия. Этот препарат не оказывал влияния на фагоцитарную функцию пМФ, не изменял характер восстановления легочной ткани в ходе обратного развития туберкулезного воспаления. Полученные данные позволяют заключить, что ускорение репаративных процессов при регрессии туберкулезного воспаления в легких обусловлено иммуностимулирующим действием исследованных препаратов, выраженность которого определяется различием в механизмах активации системы иммунитета.

Результаты нашего исследования являются дополнительным обоснованием для широкого применения во фтизиатрии патогенетических препаратов, обладающих иммуностимулирующим эффектом, особенно в условиях ежегодного увеличения числа больных МЛУ туберкулезом.

#### Список литературы:

1. Васильева С.Н. Экспериментальное обоснование использования глутоксима в качестве средства сопровождения этиотропной терапии генерализованного туберкулеза: Автореф. дис. ...канд.

мед. наук. – СПб., 2004

2. Виноградова Т.И., Суханов Д.С., Заболотных Н.В., Коваленко А.Л., Васильева С.Н., Романцов М.Г. Сравнительная оценка влияния ремаксоло и адеметионина на репаративно-регенераторные процессы печени в условиях хирургического вмешательства в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 2. – С. 34-38.

3. Заболотных Н.В., Виноградова Т.И. Действие рИЛ-1-В [беталейкина] и рИЛ-2 [ронколейкина] на процессы репаративной регенерации. //Мед. иммунология. – 2002. – Т.4, №2. – С. 122.

4. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2009. - №11. – С. 3 – 8.

5. Мусина Л. А. Функциональная морфология макрофагов при регенерации тканей, индуцированной аллогенными биоматериалами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2007. – 35 с.

6. Суркова Л.К., Шаповалова Н.С., Дюсюмиева М.И. и др. Продукция цитокинов и функциональное состояние альвеолярных макрофагов в очаге воспаления у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Мед. иммунология. – 2006. – Т.8, №2-3. – С. 292-293.

7. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации печени в эксперименте // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2011. - № 1. –С.56-60.

8. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Изучение действия ремаксоло и адеметионина на процессы репаративной регенерации печени в эксперименте // XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сб. материалов конгресса. – М., 2011. – С.483.

9. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Коваленко А.Л., Васильева С.Н., Романцов М.Г. Влияние сукцинат- и метионин содержащего препарата «Рунихол» и адеметионина на процессы репаративной регенерации печени в условиях экспериментальной частичной гепатэктомии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т.75, №4. – С. 20-22.

10. Eming S.A., Hammerschmidt M., Krieg T. et al. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration

// Semin Cell Dev Biol. -2009. – Vol.20, №5. – P.517-27.

11. Ge X., Ma X., Meng J. et al. Role of Wnt-5A in interleukin-1beta-induced matrix metalloproteinase expression in rabbit temporomandibular joint condylar chondrocytes / Arthritis Rheum. – 2009. – Vol.60, № 9.- P.2714-2722.

12. Kim H.J., Song S.B., Choi J.M et al. IL-18

downregulates collagen production in human dermal fibroblasts via the ERK pathway // J. Invest. Dermatol. – 2010. – Vol.130, №3. - P.706-715.

13. Lorenzo J.A. Interaction between immune and born cells: new insights with many remaining questions // J. Clin. Invest. – 2000. - Vol. 106. – P. 749-752.



# ТЫ МОЖЕШЬ!

## 1 СТАТЬ УМНЕЕ

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

## 2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

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

## 3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ



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

**УЗНАЙ БОЛЬШЕ  
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ**  
[www.takzdorovo.ru](http://www.takzdorovo.ru)

Оригинальная статья

УДК 616.6-16-0022

**ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА  
МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ***Е.В. Кульчавеня<sup>1,3</sup>, И.И. Жукова<sup>2</sup>, Д.П. Холтобин<sup>1</sup>, Е.В. Брижатюк<sup>1</sup>, В.Т. Хомяков<sup>1</sup>, А.В. Осадчий<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза» Минздрава России,**<sup>2</sup>Новосибирский областной противотуберкулёзный диспансер,**<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск,  
Российская Федерация***DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE MODERN UROGENITAL TUBERCULOSIS***Kulchavenya E.V., Zhukova I. I., Kholto bin D.P., Brizhayuk E.V., Khomyakov V.T., Osadchiy A.V.***Резюме**

С целью анализа структуры больных мочеполовым туберкулёзом были подвергнуты ретроспективному анализу амбулаторные карты 131-го впервые выявленного больного мочеполовым туберкулёзом, находящегося на диспансерном учете в Новосибирском областном противотуберкулёзном диспансере с 2009 по 2011 годы.

Ведущей формой в структуре уротуберкулёза является туберкулёз почек, который был выявлен у 75% пациентов, причём более половины приходилось на распространённые деструктивные формы заболевания. Изолированным нефротуберкулёзом чаще болели женщины – 56,8%.

У 17% пациентов отмечено бессимптомное течение нефротуберкулёза, каждый третий предъявлял жалобы на боль в поясничной области и учащённое болезненное мочеиспускание (соответственно 35,2% и 39,8%), у 17% присутствовали симптомы интоксикации, у 9,1% – почечная колика, у 7,9% – макрогематурия. Микобактериурия при изолированном нефротуберкулёзе выявлена в 31,8%.

Туберкулёзный орхоэпидидимит развился остро у 35,7% больных, гемоспермия отмечена у 7,1%, дизурия – у 35,7%. Основные жалобы при туберкулёзе простаты – боль в промежности (31,6%), учащённое болезненное мочеиспускание (также 31,6%), гемоспермия (26,3%). Микобактерии были обнаружены в 10,5% случаев.

Урогенитальный туберкулёз не имеет патогномоничных симптомов; наиболее настораживающим является длительное расстройство мочеиспускания, гематурия, гемоспермия.

**Resume**

131 patients' case reports with newly diagnosed urogenital tuberculosis were studied to analyze structure of urogenital tuberculosis. All were patients were under observation of Novosibirsk Regional TB Dispensary in 2009 - 2011.

Leading form in the structure of urogenital tuberculosis is kidney tuberculosis, which was detected in 75% of patients, more than half were in widespread destructive forms of the disease. Women more often suffered from isolated nephrotuberculosis – 56.8%.

17% of patients had asymptomatic nephrotuberculosis, one third complained of flank pain, and frequent painful urination (respectively 35.2% and 39.8%); intoxication was in 17%, from 9.1% – renal colic, at 7.9% – gross hematuria. Mycobacteriuria was found in 31.8%.

Tuberculous orchepididymitis had acute clinical course in 35.7%, haematospermia was observed in 7.1%, dysuria - in 35.7%. Main complaints were pain in the perineum (31.6%), frequent painful urination (31.6%), haematospermia (26.3%). Mycobacteria were detected in 10.5% of cases.

Urogenital tuberculosis has no pathognomonic symptoms, most common are the long-term dysuria, hematuria, haematospermia.

**Введение**

Туберкулёз внеторакальных локализаций, несмотря на малые абсолютные числа заболевших, играет существенную роль во фтизиатрии. Это обусловлено большей частотой фатальных осложнений при некоторых формах внелёгочного туберкулёза, значительно ухудшающих качество жизни, а также высокой ассоциацией этих заболеваний с ВИЧ инфекцией.

Туберкулёз мочеполовой системы стоит на первом месте в структуре заболеваемости внелёгочным туберкулёзом в странах с высоким уровнем

заболеваемости, и на третьем месте – в странах, благополучных по туберкулёзу [5]. На первый взгляд, уротуберкулёз – довольно редкое и малозначимое заболевание. Однако 77% мужчин, умирающих от туберкулёза любых локализаций, имеют туберкулёзное поражение предстательной железы, не диагностированный прижизненно – в России это более 10000 человек ежегодно [3]. Учитывая, что туберкулез урогенитальный туберкулез приводит к бесплодию (как мужскому, так и женскому) [4], становится очевидным недостаток внимания, уделяемого этой проблеме.

Для больных мочеполовым туберкулёзом не характерен “habitus phthisicus”, симптомы интоксикации; нет ярко выраженных изменений гемограммы и патогномоничных симптомов, при изолированных формах нет изменений на флюорограмме органов дыхания. Безусловно, это затрудняет своевременное распознавание заболевания. Диагностика туберкулёза мочеполовой системы происходит, как правило, по обращаемости. В структуре впервые выявленных форм преобладают запущенные и осложнённые процессы. Так, М.Ф. Бабенко [1] наблюдал 68 больных кавернозным туберкулёзом почек. 54 из них (79,4%) регулярно проходили формальное медицинское обследование, однако при этом 25 (36,2%) не делался даже общий анализ мочи. Лишь 11 (32,4%) пациентов с явными лабораторными проявлениями заболевания (пиурия, макрогематурия, протеинурия) подверглись глубокому клиническому обследованию. Из 68 больных 18 лечились в терапевтических отделениях с диагнозами хронический пиелонефрит, эпидидимит, цистит, мочекаменная болезнь, пояснично-крестцовый радикулит, простатит, другие заболевания. Тенденцию мочеполового туберкулёза – протекать под маской

других заболеваний – отмечают и другие авторы [6].

Основополагающий в прежних условиях симптом – асептическая пиурия – в настоящее время встречается не более чем у 25% больных [2], характерные рентгенологические признаки означают позднюю диагно-стику, так как специфичны только в стадии выраженной деструкции.

Целью настоящего исследования было провести анализ структуры мочеполового туберкулёза у больных, находящихся на учете в Новосибирском областном противотуберкулёзном диспансере, и определить клиническую симптоматику заболевания на современном этапе.

#### Материал и методы

Мы подвергли ретроспективному анализу амбулаторные карты 131 впервые выявленного больного мочеполовым туберкулёзом (туберкулёз мочевых и мужских половых органов; гинекологический туберкулёз в данном исследовании не принимался во внимание). Все больные находились на диспансерном учете в Новосибирском областном противотуберкулёзном диспансере с 2009 по 2011 годы (сплошная выборка). Изучалась их клиническая и половозрастная структура заболевания, метод выявления и основные симптомы уротуберкулёза.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием приложений «Microsoft Office Excel 2003». 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывался исходя из нормального распределения Пуассона, для выявления статистической достоверности различий между группами был использован критерий Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне двусторонней статистической значимости ( $p$ ) менее 0,05.

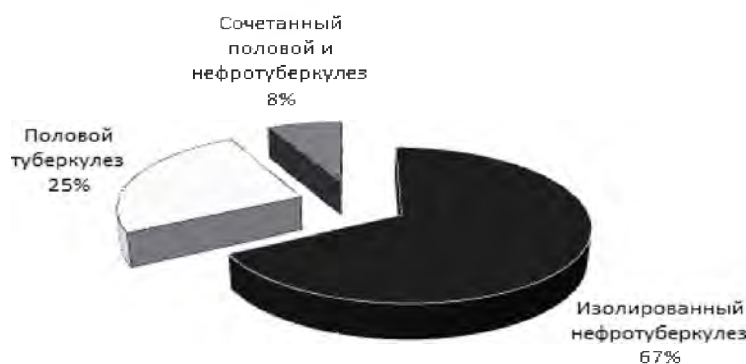


Рисунок 1 Клиническая структура мочеполового туберкулеза (n=131).



**Результаты**

Из 131 взятого на учёт пациента у 88 больных, 67,2% (ДИ 53,9- 82,8 ) был диагностирован изолированный туберкулёз почек, у 33 больных, 25,2% (ДИ 17,3 – 35,8) мужчин – туберкулёз половых органов, ещё у 10 больных, 7,6% (ДИ 3,7 – 14,0) мужчин было сочетание полового туберкулёза с нефротуберкулёзом (у всех – поликавернозный туберкулёз почек), структура заболевания представлена на рисунке 1.

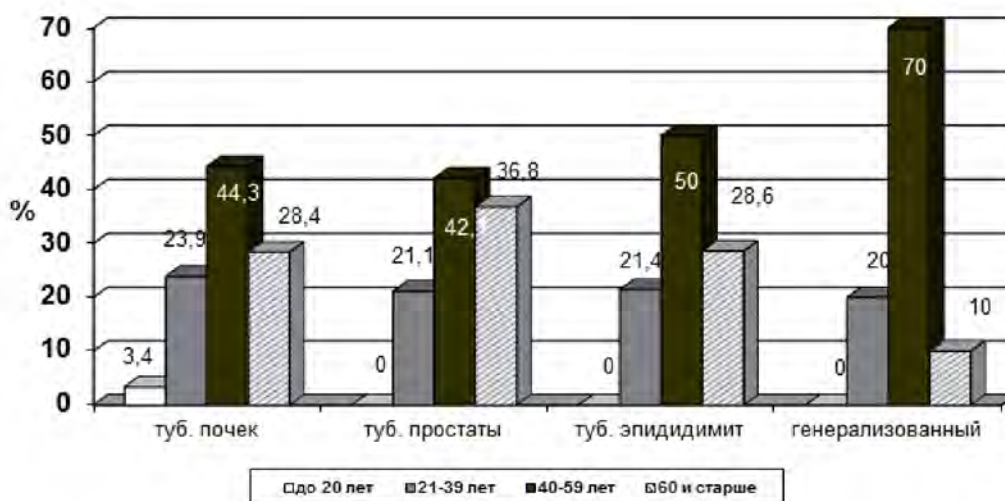
Таким образом, ведущей формой в структуре уротуберкулёза является туберкулёз почек, который был выявлен у 75% пациентов (из них у 8% в процесс были вовлечены также и половые органы). Изолированный нефротуберкулёз был выявлен у 88 больных (67%).

В целом в когорте мочеполового туберкулёза преобладали мужчины - 81 из 131 (61,8%), женщин было 50 (38,2%). Однако изолированным нефротуберкулёзом достоверно чаще ( $p<0,05$ ) болели женщины - 50 человек (56,8%) из 88, мужчин было 38 (43,2%), различия статистически незначимы ( $p=0,07$ ) (рисунок 2). С 1990 по 2008 год на долю женщин стабильно приходилось более 60%, однако с 2008 года наметилась тенденция к смещению гендерных долей, и к 2011 году соотношение числа больных мужчин и женщин достигла значений, отмеченных в зарубежной литературе - 2:1. Объективных и очевидных причин такого соотношения сформулировать не представляется возможным.



**Рисунок 2** Гендерная структура мочеполового туберкулёза (n=131) в общей когорте и в выборке больных нефротуберкулёзом.

Сравнительная возрастная характеристика пациентов с туберкулёзом почек и половых органов представлена на рисунке 3.

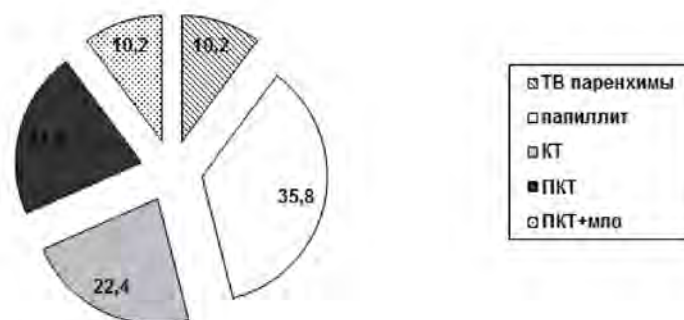


**Рисунок 3** Возрастная структура больных уротуберкулёзом, n=131

Таким образом, у лиц молодого возраста диагностируют преимущественно малые формы нефротуберкулёза, что можно объяснить более пристальным вниманием фтизиопедиатров к своим пациентам, обязательным бактериологическим обследованием детей из эпидемического очага. Напротив, запущенные распространённые процессы чаще выявляют у пациентов среднего и старшего возраста, что косвенно свидетельствует о длительном хроническом течении мочевого туберкулёза, с постепенным прогрессированием деструктивного процесса.

В структуре нефротуберкулеза, включая 10 случаев сочетанного поражения почек и мужских

половых органов (98 случаев), более половины приходилось на распространённые деструктивные формы заболевания. Изолированный кавернозный туберкулёз почек был диагностирован у 22 пациентов, 22,5% (ДИ 14,1 – 34,0), изолированный поликавернозный – у 21 больного 21,5% (ДИ 13,3 – 32,8). Однако, учитывая, что у 10 мужчин – 10,2% (ДИ 4,9 – 18,8) с генерализованным поражением мочевого туберкулёза также был поликавернозный нефротуберкулёз, доля запущенного процесса возрастает до 54,0%. Туберкулёз паренхимы почек был выявлен у 10 человек – 10,2% (ДИ 4,9 – 18,8), по поводу туберкулёзного папиллита наблюдались 35 человек – 35,7% (ДИ 24,9 – 49,8), рисунок 4.



**Рисунок 4** Структура нефротуберкулёза, n=98 (в том числе 10 больных поликавернозным туберкулёзом почек в сочетании с половым) в % ТБ паренхимы – туберкулёз паренхимы почек, КТ – кавернозный туберкулёз почек, ПКТ – поликавернозный туберкулёз почек, ПКТ+мпо - поликавернозный туберкулёз почек в сочетании с туберкулёзом мужских половых органов.

Таким образом, среди больных нефротуберкулезом сохраняется преобладание больных с распространёнными деструктивными формами туберкулёза.

При анализе клинко-возрастной структуры больных в зависимости от диагноза было установлено, что туберкулёз паренхимы почек выявлен у 10 больных (шесть мужчин и четыре женщины). Среди заболевших было двое детей в возрасте 3-х и 6-ти лет, один подросток 17-ти лет, четверо больных было в возрасте 21-39 лет, трое больных - 40-59 лет. Старше 60-ти лет не наблюдали ни одного пациента. Все дети с туберкулёзом паренхимы почек были выявлены при обследовании туберкулёзных контактов. Пациенты не предъявляли жалоб со стороны мочевого туберкулёза, то есть течение заболевания у них было бессимптомным. 17-летняя девушка страдала на протяжении пяти лет хроническим пиелонефритом (были изменения в анализах мочи, боль в области почки). Поскольку данная категория больных является группой риска, ей в плановом порядке было проведено

бактериологическое исследование мочи, выявившее микобактериурию. Среди остальных семи взрослых пациентов у трёх также было бессимптомное течение заболевания (их обследовали как контактных). У двух других отмечались симптомы интоксикации, у одного была макрогематурия, ещё у одной пациентки в анамнезе - рецидивирующая почечная колика. Таким образом, среди больных туберкулёзом паренхимы почек только три человека имели специфические урологические жалобы (почечная колика, макрогематурия, боль в поясничной области). У двух отмечались симптомы интоксикации, не позволявшие заподозрить поражение почек, а пять человек не предъявляли никаких симптомов со стороны мочевого туберкулёза вообще. Бактериологическая верификация получена у всех больных.

Среди 35 больных туберкулёзным папиллитом преобладали женщины – 22 человека (62,9%), мужчин было 13 человек (37,1%). Ни одного пациента моложе 20-ти лет среди больных туберкулёзным папиллитом не было. В возрасте 21-39 лет и 40-59

лет было по 13 человек (37,1% и 37,1%). Больных старше 50-ти лет выявлено девять человек (25,8%). Чаще всего больные с туберкулёзным папиллитом отмечали боль в поясничной области – 16 человек (45,7%), с такой же частотой встречались жалобы на учащённое болезненное мочеиспускание. Симптомы интоксикации (субфебрилитет, слабость, общее недомогание) имели девять пациентов (25,7%). Макрогематурия была у пяти больных (14,3%). Бессимптомное течение заболевания зарегистрировано в пяти случаях. Почти у всех больных зафиксировано два и более симптома. Бактериологическое подтверждение диагноза было получено лишь у семи больных (20%). У остальных 28 диагноз основывался на результатах оценки эпидемического анамнеза, клинических данных, неэффективности предшествующего неспецифического лечения, результатах провокационных проб и терапии *ex juvantibus*.

По поводу кавернозного туберкулёза почек находились на учете 22 человека. В этой группе отмечено двукратное преобладание женщин (15 пациенток), в то время как мужчин было всего 7 человек. Все пациенты были старше 20-ти лет: в возрасте 21-29 лет - 3 человека, в возрасте 40-59 лет - 11 больных. В старшей возрастной группе (более 60-ти лет) - 8 больных. Смещение пропорции в сторону старшего возраста, по сравнению с группой больных туберкулёзным папиллитом, подчёркивает несвоевременность диагностики. Вероятно, в более молодом возрасте у этих пациентов уже был туберкулёз почек, но заболевание своевременно не распознали, и лишь с течением времени, когда пациенты стали старше, а процесс более

выраженным, нефротуберкулёз был установлен. Бессимптомное течение при кавернозном туберкулёзе почек выявлено всего у трёх человек (13,6%) – по изменениям в анализе мочи, который был сделан по какому-либо другому поводу. Почечная колика была у четырех больных (18,2%), дизурия – у семи (31,8%), 15 человек (68,2%) отмечали боль в поясничной области. Микобактериурия выявлена всего у четырех больных (18,2%), диагноз преимущественно был верифицирован патоморфологически или рентгенологически.

По поводу поликавернозного нефротуберкулёза находился на учете 21 больной с изолированным туберкулёзом почек. Мужчин в этой группе было 12 (57,1%) человек, женщин – 9 (42,9%). Все больные – старше 20-ти лет: в возрасте 21-30 лет – один человек (4,8%), 40-59 лет – 12 человек (47,6%), в возрасте 60 лет и старше – 8 пациентов (38,1%). Наиболее характерным симптомом в этой группе больных была дизурия – у 12-ти больных (57,1%), боль в поясничной области присутствовала у 9-ти больных (42,9%), почечная колика отмечена у 3-х (14,3%), макрогематурия – у одного (4,8%). У одного больного туберкулёзом легких поражение почек никак себя не проявляло и было выявлено в процессе наблюдения и лечения основного заболевания случайно, методом ультразвуковой диагностики. Симптомы интоксикации встречались в 19,0% (4 больных), микобактериурия – в 33,3% (7 пациентов).

Гендерно-возрастная структура больных изолированным туберкулёзом представлена на рисунках 5 и 6.

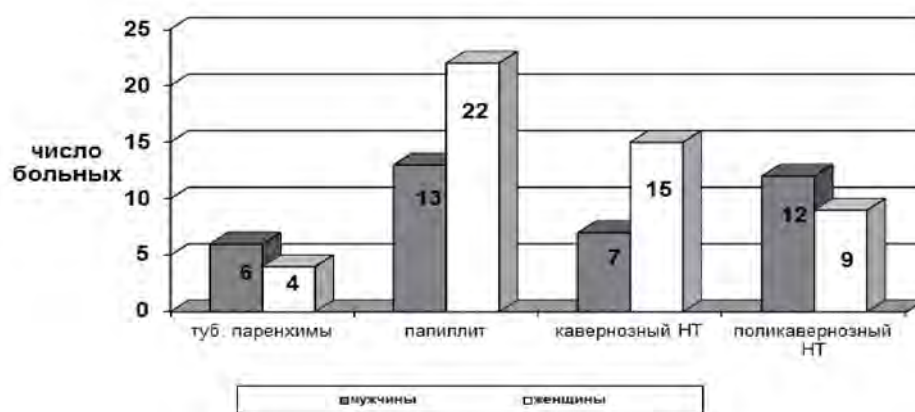
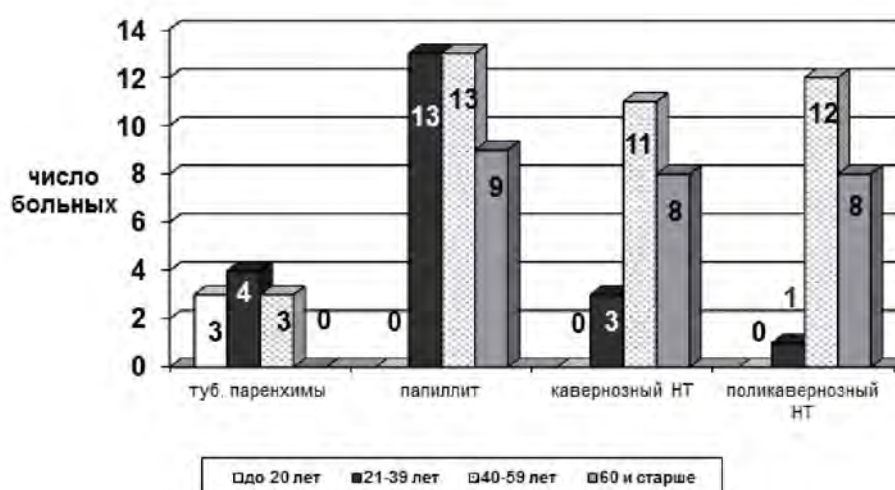


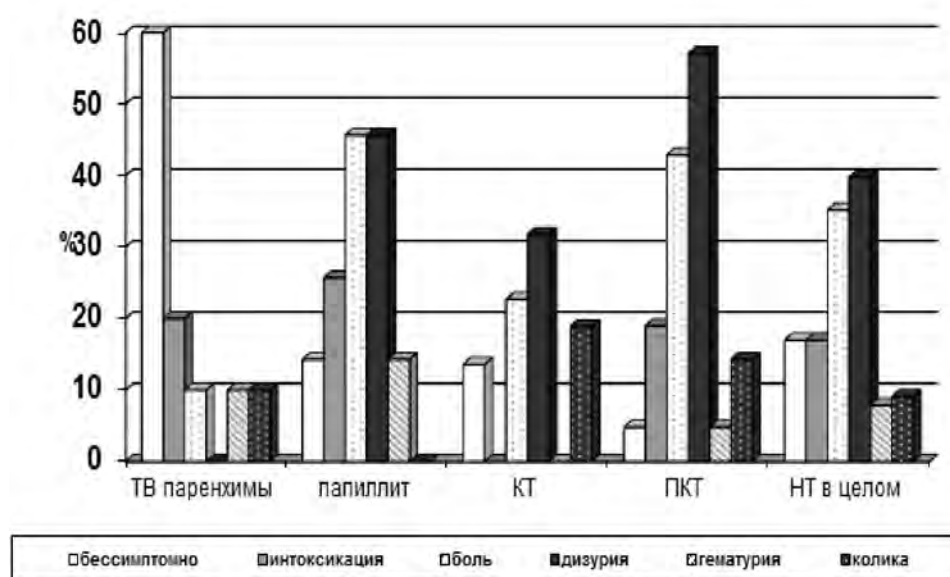
Рисунок 5 Распределение больных изолированным туберкулёзом почек по полу n=88



**Рисунок 6** Распределение больных изолированным туберкулёзом почек по возрасту n=88

Таким образом, видно закономерное преобладание среди больных с распространенными деструктивными формами нефротуберкулёза лиц старше 40 лет, что отражает патогенез туберкулёза почек - медленное прогрессирующее течение заболевания.

Нами также проанализирована структура клинической симптоматики нефротуберкулёза (рисунок 7).



**Рисунок 7** Р. Спектр жалоб у больных туберкулёзом почек, n=88

ТВ паренхимы – туберкулёз паренхимы почек, КТ – кавернозный туберкулёз почек, ПКТ – поликавернозный туберкулёз почек, НТ – нефротуберкулёз.

Таким образом, анализ клинической симптоматики свидетельствует, что даже распространённый деструктивный процесс может не вызывать у больного никаких жалоб. Напротив, наименее распространенная форма заболевания – туберкулёз паренхимы почек, у ряда больных является причиной обращения к врачу. Не установлено ни одной специфичной для нефротуберкулёза жалобы, все выявленные симптомы могут наблюдаться при ряде

других урологических заболеваний.

Туберкулёз предстательной железы был диагностирован у 19 человек, среди которых не было ни одного моложе 20 лет. В возрасте 21-39 лет было выявлено четырех человека (21,0%), 40 – 59 лет – восемь человек (42,1%), 60 лет и старше – семь больных (36,8%). Основные жалобы, которые предъявляли больные туберкулёзом простаты – боль в промежности (6 человек – 31,6%), учащённое



болезненное мочеиспускание (шесть человек – 31,6%), – также не отличались специфичностью. Гемоспермия была поводом обращения к врачу у пяти больных (26,3%), эректильная дисфункция – у двух (10,5%). Симптомы интоксикации присутствовали у одного пациента (5,3%). Бессимптомное течение заболевания отмечено у двух больных туберкулёзом легких (диагноз верифицирован патоморфологически после биопсии простаты по поводу сопутствующей доброкачественной гиперплазии). Микобактерии туберкулёза были выявлены в секрете простаты / эякуляте в двух случаях.

Туберкулёзный орхоэпидидимит диагностирован у 14 мужчин, все старше 20-ти лет. В возрасте 21-39 лет было три человека (21,4%), 40-59 лет – семь больных (50,0%), 60 лет и старше – четыре пациента (28,6%). Заболевание дебютировало увеличением яичка у восьми пациентов (57,1%), что сопровождалось болью в мошонке у пяти из них (35,7%). Гемоспермия отмечена у одного пациента (7,1%), дизурия – у пяти больных (35,7%). Острое начало зарегистрировано у пяти больных. Микобактерии туберкулеза в моче или дериватах половых желёз не выявлены ни в одном случае.

Одновременное поражение туберкулезом органов мочевой и мужской половой системы наблюдалось у 10 больных, среди которых также не встретился никто моложе 20-ти лет. В возрасте 21 – 39 лет на учёт взяты два человека, от 40 до 59 лет – семь человек, старше 60-ти – один пациент. Половина больных жаловались на расстройство мочеиспускания, боль в поясничной области отмечали три пациента, гематурию – два. По одному случаю отмечены жалобы на кровь в эякуляте и боль в промежности, ещё в одном случае имелись симптомы интоксикации. У двух человек заболевание началось с острого орхоэпидидимита, у одного основной жалобой было безболезненное увеличение придатка яичка. Микобактериурия выявлена у четырех больных.

**Проведённый анализ позволил сделать следующие выводы:**

1. Ведущей формой в структуре уротуберкулёза является туберкулёз почек, который был выявлен у 75% пациентов (из них у 8% в процесс были вовлечены также и половые органы). В структуре нефротуберкулёза, включая сочетанное поражение почек и мужских по-ловых органов, более половины приходилось на распространённые деструктивные формы заболевания. Изолированным нефротуберкулёзом

чаще болели женщины – 56,8%.

2. Преобладание среди больных с распространёнными деструктивными формами нефротуберкулёза лиц старше 40 лет отражает патогенез туберкулёза почек - медленное прогрессирующее течение заболевания.

3. У 17% пациентов отмечено бессимптомное течение нефротуберкулёза, каждый третий предъявлял жалобы на боль в поясничной области и учащённое болезненное мочеиспускание (соответственно 35,2% и 39,8%), у 17% присутствовали симптомы интоксикации, у 9,1% – почечная колика, у 7,9% – макрогематурия. Микобактериурия при изолированном нефротуберкулёзе выявлена в 31,8%.

4. Туберкулёзный орхоэпидидимит развивался остро у 35,7% больных, гемоспермия отмечена у 7,1%, дизурия – у 35,7%. Основные жалобы при туберкулёзе простаты – боль в промежности (31,6%), учащённое болезненное мочеиспускание (также 31,6%), гемоспермия (26,3%). Микобактерия обнаружена в 10,5% случаев.

5. Урогенитальный туберкулёз не имеет патогномоничных симптомов; наиболее настораживающим является длительное расстройство мочеиспускания, гематурия, гемоспермия.

#### Список литературы

1. Бабенко М.Ф. Современные проблемы диагностики туберкулёза почек у военнослужащих / М.Ф. Бабенко // Туберкулёз и болезни лёгких – 2011, (4): 45-5.
2. Кульчавеня Е.В. Трудности диагностики туберкулеза мочеполовой системы. – Новоси-бирск: «Юпитер», 2004 – 103 с..
3. Кульчавеня Е.В. Избранные вопросы фтизиоурологии / Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов. – Новосибирск: Наука, 2010 – 142 с.
4. Щербань М.Н. Диагностика, предупреждение и лечение нарушений репродуктивной функции у мужчин, больных туберкулёзом лёгких / М.Н. Щербань, Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2010 (10): 31-36.
5. Kulchavenya E. Some aspects of Urogenital Tuberculosis / E. Kulchavenya // Int J Nephrol Urol., 2010; 2(2): 351-360
6. Muttarak M., ChiangMai W.N., Lojanapiwat B. Tuberculosis of the genitourinary tract: imaging features with pathological correlation.// Singapore Med J. - 2005 - 46(10) : 568-574.



## ФТИЗАМАКС

МАКРОЗИД

ЕКОКС

МАКОКС

ФОРКОКС

ЭТОМИД

ПРОТОМИД

КАПОЦИН

КОКСЕРИН

ТЕРИЗИДОН-МАК

МАК-ПАС

ОФЛОМАК

МАКЛЕВО

## ТУБОСАН



[www.atcl.ru](http://www.atcl.ru)



**Проекты методических рекомендаций**

УДК616-03:08

**КОНЦЕПЦИЯ РАЗВИТИЯ ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ САНАТОРНОЙ ПОМОЩИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Г.С. Баласанянц

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»

**Минздрава России****CONCEPT OF TB SANATORIUM SERVICES DEVELOPMENT IN THE RUSSIAN FEDERATION**

G.S. Balasanyanz

**От редколлегии**

*Предлагаем Вашему вниманию концепцию развития фтизиатрической санаторной помощи в Российской Федерации, разработанной рабочей группой и представленной главным внештатным специалистом-фтизиатром г. Санкт-Петербург, руководителем научно-методического отдела Санкт-Петербургского института фтизиопульмонологии. В последние годы необходимость реорганизации системы фтизиатрических санаториев стала необходимостью. Мы надеемся, что публикация проекта концепции послужит началом широкого обсуждения этой проблемы российскими фтизиатрами и организаторами здравоохранения.*

**Резюме**

Санаторное лечение – важный и обязательный этап лечения больного туберкулезом. Санатории в зависимости от вида деятельности и направляемого контингента могут иметь реабилитационное, санаторно-курортное (профилактическое) или смешанное реабилитационно-санаторно-курортное направление. Смешанная направленность фтизиатрического санатория для пациентов с поражением органов дыхания больных не позволяет одновременно находиться в санатории больных на долечивании и здоровых лиц из групп риска, но дает возможность чередовать виды санаторного лечения в зависимости от сезона.

Основная цель санаториев реабилитационной направленности – долечивание пациентов, получивших стационарную специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по поводу туберкулеза. В такие санатории должны направляться больные, независимо от исходной клинической формы и локализации туберкулеза, только после окончания интенсивной фазы основного курса лечения для проведения фазы продолжения основного курса в условиях строгой контролируемости терапии. Кроме того, в реабилитационные санатории могут направляться больные после хирургического вмешательства по поводу туберкулеза различных локализаций. Во фтизиатрических санаториях санаторно-курортного (профилактического) направления осуществляется проведение оздоровительных мероприятий в отношении клинически излеченных лиц, состоящих на учете после проведения основного курса лечения, продолжающих наблюдаться в противотуберкулезных диспансерах, и лиц из групп риска по туберкулезу (контакты – взрослые и дети, включая профессиональный контакт).

**Resume**

Sanatorium is an important and obligatory stage of TB patients' treatment. Sanatoria depending on their activity and contingent should be divided as rehabilitation, preventive or mixed rehabilitation- preventive groups. The sanatorium mixed orientation for pulmonary TB patients does not mean that patients on continuation phase of treatment and healthy persons from risk groups stay at the sanatorium at one and the same time, but implies that sanatorium regiments are altered by seasons.

The basic purpose of rehabilitation sanatoria is the TB patients' treatment on continuation phase after TB stationary ward, including hi-tech medical TB treatment. Patients should be referred such sanatoria irrespective of the TB initial clinical form and localization only after the intensive phase of the basic treatment course is finished for directly observed treatment continuation phase. Patients can also be directed to a rehabilitation sanatorium after surgery for TB of various locations. In preventive TB sanatoria cured persons who completed full treatment course and persons from risk groups (contacts including professional contact) are treated.

**Ключевые слова:** туберкулез, санаторий, реабилитация, профилактика.

**Key words:** tuberculosis, sanatorium, rehabilitation, preventive therapy.

Лечение больных туберкулезом в доантибактериальную эпоху основывалось на использовании разнообразных патогенетических методов, одним из которых была климатотерапия, основанная на пребывании пациента в санаторно-курортных условиях. С момента появления антибактериальных препаратов химиотерапия на долгие годы стала, по сути, единственным успешным методом лечения больных туберкулезом разной лока-

лизации, отодвинув на второй план патогенетическую и реабилитационную терапию.

Однако в настоящее время фтизиатрия испытывает некоторое разочарование в этиотропной терапии. Эффективность лечения как пациентов с впервые выявленным туберкулёзом, так и с рецидивами заболевания недостаточно высокая, несмотря на одновременный приём значительного количества медикаментов. Полихимиотерапия часто приводит к развитию лекарственных осложнений с вынужденной отменой антибактериальных препаратов. Это, а также сопутствующие заболевания, имеющиеся у значительной части пациентов, делают невозможным выполнение стандартных режимов терапии.

Лекарственная устойчивость во всевозможных своих вариациях (множественная, широкая тотальная) также является одним из существенных препятствий для излечения больных. В этих условиях использование хирургических методов лечения становится единственным способом, позволяющим добиться прекращения бактериовыделения и дальнейшего прогрессирования туберкулёзного процесса. Однако, особенно при обширных хирургических вмешательствах, существенно страдают дыхательная и сердечно-сосудистая системы, а также функции других органов. Сформировать должную противотуберкулёзную терапию в послеоперационном периоде не всегда представляется возможным без проведения реабилитационных мероприятий.

Лечение больного туберкулёзом должно осуществляться в три этапа: стационар, санаторий, амбулаторное (диспансер). У каждого этапа свои задачи. Задача фтизиатрического стационара – изоляция больного и лечение в интенсивной фазе.

Санаторное лечение – важный и обязательный этап лечения больного туберкулёзом. Это полностью соответствует новой концепции развития российского здравоохранения в целом, когда от системы, ориентированной на лечение заболевания, здравоохранение переходит к системе, направленной на восстановление утраченных функций, трудоспособности и социального статуса больного, в которой особую значимость приобретает санаторное лечение. Использование естественных и преформированных лечебных факторов, лечебного питания и активного двигательного режима, наряду с использованием современных реабилитационных технологий, повышают эффективность лечения и ускоряют процесс реабилитации больного туберкулёзом.

Функции фтизиатрического санатория изложены в приложении 21 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулёзом в РФ (приказ №932-н от 15.11.2012г.): восстановление функциональных возможностей и трудоспособности больных туберкулёзом и проведение профилактических и реабилитационных мероприятий лицам, излеченным от туберкулеза, или лицам, получившим стационарную специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь, и нуждающимся в долечивании [1].

Основные принципы деятельности фтизиатрических санаториев регламентируются статьей 40 № 323-ФЗ от 21.11.2011г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности от 19 июля 1996 г. №291 «О совершенствовании санаторно-курортной и реабилитационной помощи больным туберкулёзом» и приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17 марта 2004 г. №124 «О совершенствовании организации санаторно-курортной помощи больным в туберкулёзных санаториях» [2,3,4].

Согласно выше представленным документам основной задачей фтизиатрического санатория должна стать реабилитационная и профилактическая медицинская деятельность. Санатории, в зависимости от вида деятельности и направляемого контингента, могут иметь реабилитационное, санаторно-курортное (профилактическое) или смешанное реабилитационно-санаторно-курортное направление. Смешанная направленность фтизиатрического санатория для пациентов с поражением органов дыхания не позволяет одновременно находиться в санатории больным на этапе долечивания и здоровым лицам из групп риска, но дает возможность чередовать виды санаторного лечения в зависимости от сезона. Например, в санаторий «Голубая бухта», находящийся на берегу моря, в летний период могут направляться только пациенты из групп риска для оздоровления, а в осенне-зимний – больные активным туберкулёзом органов дыхания в фазе продолжения основного курса лечения.

Однако в санаториях для детей легочного профиля, а также в санаториях внелегочного профиля смешанное реабилитационно-санаторно-курортное лечение может осуществляться вне зависимости от сезона при наличии возможностей раздельного размещения больных в фазе продолжения терапии и оздоравливающихся лиц.



Основная цель санаториев реабилитационной направленности - долечивание пациентов, получивших стационарную специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по поводу туберкулеза, а также медицинская реабилитация за счёт восстановления нарушенных в процессе заболевания туберкулёзом функций организма и отдельных его систем. Поэтому в такие санатории должны направляться больные, независимо от исходной клинической формы и локализации туберкулеза, только после окончания интенсивной фазы основного курса лечения для проведения фазы продолжения основного курса в условиях строгой контролируемости терапии. В случаях туберкулеза, протекающего с бактериовыделением, перед направлением в санаторий необходимо подтверждение прекращения бактериовыделения результатами двух бактериологических исследований, выполненных с интервалом в один месяц. При наличии лекарственной устойчивости МБТ обязательно приложение к выписке результатов исследования на лекарственную чувствительность МБТ к препаратам основного и резервного рядов. Для лечения больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ в санатории должны быть все необходимые в фазу продолжения резервные противотуберкулезные препараты.

Кроме того, в реабилитационные санатории могут направляться больные после хирургического вмешательства по поводу туберкулеза различных локализаций. В то же время, пациенты с хроническими формами туберкулеза (фиброзно-кавернозный, цирротический туберкулез легких, эмпиема плевры, кавернозный туберкулез почек, незакрывающиеся свищи при туберкулезе периферических лимфатических узлов), а также больные активным туберкулезом, независимо от клинической формы и наличия/отсутствия бактериовыделения в интенсивную фазу основного курса лечения не направляются во фтизиатрический санаторий.

В санаториях реабилитационной направленности больные должны получать химиотерапию только как продолжение/окончание основного курса лечения, что предполагает уменьшение лекарственной нагрузки и будет, одновременно с другими факторами, действовать как реабилитационный фактор. В реабилитационных фтизиатрических санаториях следует продолжить реализацию принципа разобщения пациентов, что позволит при возникновении обострения у одного из них в санатории избежать суперинфекции туберкулеза с

МЛУ МБТ.

Объективно оценивая практику направления контингентов в санатории, следует признать, что критерии направления на долечивание (абациллирование, положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса) не всегда соблюдаются. В связи с этим необходимо рассмотреть возможность создания боксированных палат в отдельных корпусах во всех санаториях для взрослых и для подростков.

Лечебный процесс в туберкулезном санатории должен организовываться в соответствии с нормативными документами, регламентирующими лечение больных туберкулезом, и стандартами оказания реабилитационной и санаторно-курортной помощи больным [5].

В целях повышения эффективности санаторного лечения больных туберкулезом, наряду с химиотерапией, проводимой в соответствии с новой концепцией химиотерапии, активно внедряется современная физиотерапия, широко используется действие природных лечебных факторов, элементы активного двигательного режима, водные и закаливающие процедуры с учетом локализации туберкулезного процесса и характера сопутствующих заболеваний. У больного должен быть доступ ко всем современным физиотерапевтическим технологиям, развернутой патогенетической терапии, направленной на восстановление не только пораженного органа, но и поврежденных в ходе лечения других органов и систем.

Лечебное питание осуществляется в соответствии с Инструкцией по организации лечебного питания, утвержденной Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. N 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации», с изменениями, внесенными Приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 октября 2005 г. N 624, от 10 января 2006 г. N 2, от 26 апреля 2006 г. N 316.

Следует признать, что в условиях фтизиатрических санаториев до настоящего времени используются многие методы, предложенные в далекие годы (кумысотерапия, ароматерапия, терренкур и др.). Изучение разнообразных компонентов санаторного лечения на основе доказательной медицины у больных с различными клиническими формами туберкулёза, переносимостью противотуберкулёзных препаратов, лекарственной чувствительностью и сопутствующими

заболеваниями позволит усовершенствовать уже имеющиеся технологии и разработать новые, отвечающие требованиям времени.

Современная концепция организации санаторного лечения должна предусматривать также расширение роли и значения фтизиатрических санаториев в оздоровлении контингентов, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях, что определено принципами отечественной фтизиатрической доктрины. Во взрослых фтизиатрических санаториях санаторно-курортного (профилактического) направления осуществляется проведение оздоровительных мероприятий в отношении клинически излеченных лиц, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах после проведения основного курса лечения, и лиц из групп риска по туберкулезу (контакты - взрослые и дети, включая профессиональный контакт).

Независимо от медицинской направленности фтизиатрических санаториев они должны стать важным этапом для формирования здорового образа жизни наших пациентов. Санаторий – место психологической реабилитации больных туберкулезом, поэтому в них обязательно должны быть предусмотрены кабинеты психологической помощи.

Больные туберкулезом органов дыхания при распространенном его течении часто сохраняют значительные остаточные изменения, которые являются патогенетической основой для развития последующих пульмонологических расстройств. В связи с этим все фтизиатрические санатории должны иметь современные ингаляционные и пульмонологические кабинеты, а в своем штате - пульмонолога.

Оказание фтизиатрической санаторной помощи детям должно основываться на разделении пациентов с учетом периодов развития ребенка, учитывая совокупность соответствующего уровня физического, нервно-психического развития, компенсаторно-приспособительных возможностей, определяющих своеобразие реакций и форм поведения в ответ на внешние средовые воздействия, и повседневное влияние факторов привычного образа жизни. Поэтому пребывание в санаторных условиях должно быть четко разграничено по возрастным аспектам – дети – подростки. Вторым показанием к разграничению пациентов во время пребывания в санатории является структура клинических форм туберкулеза в каждой из возрастных групп.

Для пациентов детского возраста основное направление деятельности санаториев должно быть сосредоточено как на реабилитационных

мероприятиях в фазу продолжения основного курса лечения активного туберкулеза или осложнений вакцинации БЦЖ, так и на профилактике, в том числе, для впервые выявленных детей с остаточными изменениями, детей из групп риска по заболеванию туберкулезом и инфицированных туберкулезом, а также при необходимости - изоляция из постоянного очага инфекции.

Детские санатории должны быть ориентированы на использование своего фонда для детей близлежащих климатических поясов. Детям, получающим профилактическое лечение, либо при продолжении основного курса терапии, необходимо широко использовать патогенетическую терапию, витаминно-, фитотерапию, элементы активного двигательного режима.

Задачи санаторного этапа для подростков аналогичны таковым для взрослого контингента: долечивание в фазу продолжения основного курса с необходимым объемом реабилитационных мероприятий. Подростковый возраст пациентов и структура клинических форм определяют объем реабилитационных мероприятий и оснащенность необходимым современным медицинским оборудованием.

В детских, и, особенно в подростковых санаториях, важно проведение психолого-психотерапевтической реабилитации, поэтому необходимо выделение кабинетов психологической разгрузки. Учитывая длительность пребывания в туберкулезном санатории, основным методом социальной реабилитации детей школьного возраста является обучение в средней школе, которое в туберкулезном санатории проводится одновременно с лечением. Учебно-воспитательная работа санатория обеспечивается в соответствии с действующим законодательством в сфере образования.

Структура коечного фонда туберкулезных санаториев требует рационального планирования, развития и специализации, основанного не только на анализе эпидемиологической ситуации, но и ряде других важных факторов. Основным критерием, влияющим на число развернутых в санаториях коек, должно стать требование действующих санитарных правил СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно – эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», рекомендующего в медицинских учреждениях туберкулезного профиля выделение не менее 8 кв.м. на одну развернутую койку [6].

При направлении больных туберкулезом на

санаторное лечение следует обязательно учитывать наличие сопутствующих заболеваний, контрастность климато-географических условий, особенности природных лечебных факторов в рекомендуемых санаториях.

Больных и лиц из групп риска, которым показано санаторное лечение, но отягощенных сопутствующими заболеваниями, либо с нарушениями здоровья возрастного характера, в тех случаях, когда поездка в отдаленные туберкулезные санатории может вредно отразиться на общем состоянии здоровья, следует направлять в близко расположенные фтизиатрические санатории соответствующего направления (легочные, внелегочные).

Во исполнение Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ст.21, п.7), с целью обеспечения права гражданина на получение информации в доступной для него форме, на сайте санатория должны быть размещены сведения об учреждении: об осуществляемой им медицинской деятельности, о врачебных кадрах и уровне их квалификации, о применяемых методах обследования и лечения, о питании, наличии свободных мест и другие данные [7].

Таким образом, изменившиеся условия труда и быта населения нашей страны, в том числе и больных туберкулезом, делают необходимым, помимо этиотропной терапии, использование медицинских технологий, направленных на повышение сопротивляемости организма, на восстановление функций внутренних органов и систем у больных туберкулезом. В связи с этим возобновление и расширение санаторной помощи больным туберкулезом становится дополнительным резервом в решении задач снижения основных показателей по туберкулезу, поставленных в Государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

#### Список литературы

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 29 декабря 2010 г. №1224 «Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации»
2. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 №32-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
3. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности от 19 июля 1996 г. №291 «О совершенствовании санаторно-курортной и реабилитационной помощи больным туберкулезом»
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17 марта 2004 г. №124 «О совершенствовании организации санаторно-курортной помощи больным в туберкулезных санаториях»
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003 г. №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»
6. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18 мая 2011 г. №58 «Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10» «Санитарно – эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность»
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. N 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации»

# Левифлорипин®

Оригинальная комбинация –  
универсальное решение



Новый комбинированный  
противотуберкулезный препарат –  
гарантия успеха в лечении  
лекарственно-устойчивых  
форм туберкулеза

**Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»**  
142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29  
Тел.: (495) 702-95-06. Факс: (495) 702-95-03  
[www.akrihin.ru](http://www.akrihin.ru)





**ПЕРВАЯ РАЙОННАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ  
ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В ПУШКИНСКОМ РАЙОНЕ»**

А.Л. Чужов

*СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер»*

**1ST DISTRICT CONFERENCE "TB SERVICES' ACTIVITIES ORGANIZATION IN PUSHKIN DISTRICT"**

A.L. Chizhov

*Puskinskii TB dispensary, Saint-Petersburg*

**От редакции**

*Наряду с крупными всероссийскими форумами с международным участием, каким является II Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров, в стране происходят меньшие по числу участников, но тоже очень важные для формирования единой профессиональной информационной среды конференции фтизиатров. Вопросы, обсуждавшиеся на одной из таких конференций – конференции, посвященной работе фтизиатрической службы пушкинского района Санкт-Петербурга, представлены в информационном сообщении А.Л. Чижова.*

9 октября 2013 г. на базе СПб ГБУЗ «Пушкинский ПТД» (главный врач – Козлов В.В.) состоялась Первая районная научно-практическая конференция «Организация работы фтизиатрической службы в Пушкинском районе». Организатором конференции явился Отдел здравоохранения Администрации Пушкинского района Санкт-Петербурга (начальник – Павлович Д.А.).

В работе конференции приняли участие представители медицинских учреждений Пушкинского района, сотрудники СПб НИИ фтизиопульмонологии, представители медицинских фирм и компаний. Всего 76 человека, из них – 4 профессора. Содействие и помощь в организации и проведении конференции оказала Администрация Пушкинского района.

На заседаниях конференции заслушано 8 докладов сотрудников Пушкинского ПТД. Открыл конференцию начальник отдела здравоохранения Пушкинского района Д.А. Павлович. В центре внимания участников конференции находились различные аспекты выявления туберкулеза с учетом поведенческих особенностей больных. Организаторы конференции стремились к тому, чтобы практические врачи, прослушав представленные доклады, поняли, с какими проблемами сталкиваются фтизиатры при выявлении и лечении туберкулеза органов дыхания и какие подходы к их решению можно использовать для повышения эффективности этой работы в Пушкинском районе.

С большим интересом были заслушаны доклады, раскрывающие организацию районной противотуберкулезной помощи на фоне наблюдаемых в настоящее время эпидемиологических тенденций и демографической ситуации в Пушкинском районе СПб (Чужов А.Л., Токарева Е.В.). Проблема выявления и лечения туберкулезных больных с девиантным и асоциальным поведением и вопросы фармакоэкономики нашли отражение в докладе А.Л.

Чужова.

Доклад иерея А. Антонова был посвящен помощи Русской православной церкви в лечении больных туберкулезом. Доложено, что в Храме св. вмч. Дмитрия Солунского и св. прп. Марии Египетской, расположенном в здании Пушкинского ПТД, с июня 2013г. возобновлены службы.

Особое внимание уделено роли медицинской сестры в организации лечебно-охранительного режима с учетом особенностей психологического и социального статуса больных туберкулезного контингента (Борисова В.А.).

Итоги работы дисциплинарной комиссии по профилактике нарушений больными стационара лечебно-охранительного режима противотуберкулезного учреждения подведены в докладе А.В. Бажанова.

Опыт лечения больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции обобщил М.М. Назаренко. Докладчиком выделены особенности клинического течения туберкулеза в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции и принципы назначения противотуберкулезных препаратов в сочетании с антиретровирусной терапией.

Широкое освещение получили вопросы лучевой (Демиденко М.Н.) и бронхоскопической (Деревянко А.В.) диагностики туберкулеза органов дыхания. В этих же докладах были обсуждены вопросы взаимодействия медицинских учреждений района в профилактике, диагностике туберкулеза и других заболеваний лёгких.

Выступление в рамках дискуссии проф. Б.М. Ариэля было посвящено особенностям дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания на современном этапе. Главный врач Городского ПТД В.Ф. Жемков в своем выступлении обозначил основные проблемы и задачи, стоящие перед противотуберкулезной службой Санкт-Петербурга

в настоящее время. Заведующий 3 хирургическим отделением СПб НИИ фтизиопульмонологии А.О. Аветисян свое выступление посвятил вопросам хирургического лечения туберкулеза легких и важности соблюдения преемственности в оказании консервативной и хирургической помощи больным туберкулезом.

Докладчики и выступающие в дискуссиях отметили сохраняющуюся напряженность обстановки по туберкулезу в Пушкинском районе СПб. С учетом сохраняющегося высоким риск ежегодного инфицирования детей *M. tuberculosis* (0,8) расчетная заболеваемость может превышать выявленную (22,5 на 100 тыс. населения) в 1,8 раза. В таких же соотношениях может находиться выявленное и фактическое «бацилярное ядро». Значительна доля в Пушкинском районе больных туберкулезом, уклоняющихся от лечения (25%). Из них особенную опасность представляют выделяющие лекарственно устойчивые штаммы микобактерии туберкулеза.

В ряде докладов была подчеркнута роль образа жизни больных в обострении туберкулеза. Так среди впервые выявленных больных стационара Пушкинского ПТД тюремный анамнез имели 22%, систематически нарушали лечебно-охранительный режим – 85%, систематически алкоголизировались – 37%. Учитывая значение факторов реактивации туберкулеза у взрослых, нередко определяющих течение, результативность лечения и исход заболевания, туберкулез на современном эпидемическом этапе следует отнести к болезням поведения. Поэтому систематическая работа, проводимая в рамках дисциплинарной комиссий должна стать важнейшей составляющей противотуберкулезной помощи населению. Создание подобных комиссий целесообразно во всех противотуберкулезных стационарах. Другим и не менее важным аспектом этой работы должно стать взаимодействие противотуберкулезных учреждений с представителями религиозных конфессий.

Докладчики отмечали, что, прежде всего, необходимо создать единую электронную базу данных по больным Санкт-Петербурга и Ленинградской области, уклоняющимся от лечения и не получающими полноценного лечения в силу своих поведенческих характеристик. Далее необходимо разработать дифференцированную стратегию в отношении пациентов с различными типами поведения (мотивационная поддержка лечебного процесса), обеспечивающих эффективный контроль за лечением на всех этапах. Кроме того, работа по

активной перестройке «бытового менталитета» граждан в отношении алкоголизма и табакокурения должна проводиться современными методами с учетом психологических особенностей больных туберкулезного контингента. Без решения этих задач дальнейший прогресс в лечении туберкулеза с учетом тенденций распространения лекарственно устойчивых штаммов МБТ и сочетанной патологии ВИЧ/туберкулез на современном этапе не возможен.

Приоритетным направлением должны стать совершенствование медико-социальной помощи и реабилитационных программ для бактериовыделителей и впервые выявленных больных. Условием существенного сокращения случаев употребления алкоголя и самовольного ухода из диспансера является установка системы контроля доступа на территорию и жесткий контроль над пациентами на отделении. Важным аспектом также является активная работа медицинского персонала с родными и близкими больных. Актуально введение в штат диспансера должности психиатра-нарколога и использование потенциала церкви.

Неуклонный рост числа больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией создает дополнительные трудности при диагностике. Приходится учитывать, что стандартное обследование на туберкулез (туберкулиновые пробы, рентгенологическое и бактериологическое исследования) часто становятся не информативными. В целях улучшения выявления тубинфицирования или заболевания туберкулезом целесообразно сразу после выявления ВИЧ-инфекции и до развития выраженного иммунодефицита выявлять больных, имеющих высокий риск заболевания туберкулезом. Эти больные подлежат последующему динамическому наблюдению у фтизиатра, который на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда разовьется иммунодефицит, может своевременно назначить превентивный или основной курс лечения туберкулеза.

Закрыв конференцию Д.А. Павлович. В своем выступлении он предложил установить традицию ежегодного проведения подобных конференций в Пушкинском районе. По результатам состоявшейся конференции в газете «Вестник Администрации Пушкинского района» (приложение к «Царскосельской газете») от 11.10.2013г. №17 опубликована статья. Тезисы к докладу Чужова А.Л., в котором туберкулез рассматривается в качестве болезни поведения, вошли в сборник тезисов II Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров (28-30.11.2013г.).

Как это было  
УДК929-82-96

### ВОСПОМИНАНИЕ – РОД ВСТРЕЧИ (Д.Х. ДЖЕБРАН)

*Е.С.Овсянкина*

*ФГБУ «Центральный НИИ туберкулёза» РАМН, Москва*

### MEMORIES ARE A KIND OF RENDEZVOUS (D.H. JERBRAN)

*E.S. Ovsyankina*

*Central TB Research Institute, Russian Academy of Medical sciences, Moscow, Russian Federation*

Мы часто возвращаемся в прошлое, особенно тогда, когда это прошлое помогло нам состояться и в личной, и в профессиональной жизни через реальное восприятие социальных проблем людей из глубинки в большой, как казалось богатой стране. Это не отчёт о работе, которая, в конечном счёте, была очень эффективной, мы получили признание и местных коллег, и населения. Это скорее жизнеописание того времени, человеческих взаимоотношений, той ситуации, когда хотелось работать, делать добро, познавать незнакомые стороны жизни и профессии. Я вспоминаю наши экспедиционные выезды в Денгизский район Гурьевской (ныне Атырауской) области Казахстана. Было это в конце 80-х годов уже прошлого столетия, когда все мы ещё жили в едином государстве – СССР. Там, именно там, туберкулёз воочию вошёл в моё сознание, как заболевание, связанное с социальными проблемами. Центральный НИИ туберкулёза РАМН курировал все союзные республики по вопросам туберкулёза, в том числе и Казахстан. Экспедиционные выезды были в то время одной из форм реальной специализированной помощи регионам тяжёлой ситуацией по туберкулёзу. В состав бригады входили разные специалисты: врачи и научные сотрудники клинических и лабораторных подразделений института.

Возглавляла организацию работы экспедиций в этот район профессор Иванова Елена Семёновна. Успех этой работы во многом зависел от неё, так как ей удавалось повернуть лицом к проблеме туберкулёза исполнительную власть, создать условия для работы экспедиций и жёстко контролировать выполнение рекомендаций специалистов института в межэкспедиционное время. Предстояло работать в течение 5 лет по 2 экспедиционных выезда на 1-1,5 месяца в год. Первую экспедиционную бригаду возглавил старший научный сотрудник орготдела института, кандидат медицинских наук Нефёдов Б.А. Нас было 8 человек: руководитель экспедиций, руководитель бригады, терапевт, фтизиатр, педиатр, врач микробиолог, врач рентгенолог,

рентген лаборант, лаборант микробиологической лаборатории. Ехали мы на 1,5 месяца, не представляя, что нас ждёт впереди. Проблемы начались при посадке в поезд. Нас отказались впускать в вагон с большими ящиками, наполненными реактивами и средами для микробиологических исследований. Пришлось долго уговаривать начальника поезда, объясняя ему, что мы едем работать, а не отдыхать. В поезде заняли 2 купе, в одном из которых проход был занят этими ящиками. 36 часов поездки прошли незаметно, поезд прибыл на станцию Ганюшкино глубокой ночью, за 2 минуты стоянки успели разгрузиться с помощью встречающих нас местных коллег. Жить нам предстояло в местном пансионате, который в то время частично ремонтировался. В плане бытовых условий это была самая обустроенная экспедиция: и вода, и цивилизованные санитарно-технические условия, и готовая еда. Но это была и самая тяжёлая экспедиция. Необходимо было сделать всё, чтобы люди поняли, что мы приехали к ним не с инспекторским визитом, а работать вместе с ними, помогать им реально бороться с туберкулёзом. И самое главное, что это - не разовая акция, а работа, рассчитанная как минимум на 5 лет. Адаптация была не простой. Цивилизованный быт остался дома. Надо было учиться жить и работать в новых условиях и с новыми людьми.

Денгизский район Атырауской области Казахстана был одним из самых больших и самых сложных по социальным проблемам, которые во многом были обусловлены географическими особенностями региона (степи, полупустыни) и, соответственно, тяжёлыми бытовыми условиями людей, проживающих на этой территории. Отдалённые фермы, саманные жилища, бездорожье, отсутствие очистных сооружений, а в некоторых совхозах, расположенных в полупустыне (Суюндук, Балкудук), привозная вода – это та действительность, с которой мы столкнулись, работая в экспедициях в этом районе.

В тоже время было то очаровывающее великолепие природы, которое как живая фотография хранится в памяти и сейчас. Это ночная степь, когда в свете

автомобильных фар пасущиеся коровы и зайцы, перебегающие дорогу, казались ожившими серебряными статуями. Это верблюды, которые нежились на солнце вдоль дорог. Это маленькие оазисы в полупустыне, которые с высоты птичьего полёта на «кукурузнике» казались островками жизни в огромном песчаном молчаливом море. Это и замечательная речка Шароновка в районном центре, посёлке Ганюшкино, которая в периоды нереста заполнялась рыбой, идущей с Волги, так, что ей было тесно, и она прыгала над водной гладью, сверкая днём чешуёй в лучах солнца, а ночью в лунном свете. Рыбы было столько, что женская половина нашей бригады ограничивала мужскую половину в улове. В одну из экспедиций осень выдалась очень жаркой. Мы решили искупаться в Шароновке, было ощущение, что нет свободного пространства на теле, оно всё было покрыто сколькими, копошащимися рыбами. Желания повторить купание не было.

Но самое главное – это люди. Встретили нас местные коллеги и жители приветливо и с пониманием наших задач и трудностей. Знакомство с местными жителями началось с выезда в воскресный день на Волгу. По нашей речке Шароновке, на моторных лодках нас привезли на остров, с которого открывался великолепный вид на Волгу со всем её величием, спокойствием и красотой. Хозяева получили разрешение на отлов осетра в честь нашего приезда. Рыбина была с мой рост (чуть более полутора метров). Я, да и мои коллеги, думаю, впервые попробовали настоящую уху. Сначала сварили маленькую рыбёшку, пойманную на леску с несколькими крючками (при таком обилии рыбы и удочки не нужны), а потом осетра. Да и ещё в умелых руках хозяев, действительно за 5 минут, была приготовлена чёрная икра – пятиминутка. Мы купались в высоких стогах сена, которые на этом острове выглядели, как соломенные домики, с особым ароматом экологически чистых, прелых трав, омытых волжской водой. После такого приёма этой край стал для нас ближе, роднее, понятнее. Сочетание неопишуемой красоты природы и социальные, медицинские проблемы местного населения потрясли, кажется, всех нас. Искренне захотелось помочь людям жить в гармонии с этой красивой, по-настоящему здоровой природой. Но на тот момент этой гармонии не было.

Первый визит в местный противотуберкулёзный диспансер поразил нищетой и отсутствием каких-либо элементарных санитарно-гигиенических условий, как

для персонала, так и для населения. Старое, убогое здание, куда в одном потоке, по одному коридору шли и здоровые, и больные, и взрослые, и дети. Мимо кабинета главного врача, в самый конец здания, несли на исследование мокроту в так называемую микробиологическую лабораторию. Нашему врачу микробиологу Пузанову В.А. пришлось заново создавать там эту службу. А коридорная система с его подачи сослужила добрую службу. Когда в материале, взятом со стола главного врача, выросли туберкулёзные палочки (пусть это останется тайной – со стола или из другого места), было запланировано строительство нового диспансера и разделён поток взрослых и детей. Уже через год в райцентре был новый противотуберкулёзный диспансер с разными входами для взрослых, детей и в лабораторию. Это был первый, самый значимый вклад нашей бригады в противотуберкулёзную помощь населению района.

До появления нового диспансера приёмы детей были организованы в другом здании в помещении бывшего флюорографического кабинета. Педиатр фтизиатр Арстаналиев А.У., со стажем работы 2-3 года после окончания института, поразил меня своим опытом и знаниями. Действительно, в трудностях специалистами становятся быстрее. Он прекрасно владел методиками диагностики туберкулёза у детей, включая плевральную и спинномозговую пункции. Он хорошо знал диспансерную работу. Меня поразило, что, работая в глубинке, молодые специалисты, не только фтизиатр, но и педиатры местной больницы были грамотными, успешными врачами, самосовершенствовались, имея хорошие личные медицинские библиотеки. Родители доверяли их мнению. Сейчас, спустя много лет, могу признаться, что мы учились друг у друга, несмотря на то, что мой опыт работы был больше и за плечами, была уже кандидатская диссертация, готовилась докторская, но всё это – в условиях хорошо оснащенной клиники. Я, как врач-клиницист, прежде всего, училась в экспедициях организационной и диспансерной работе практически в экстремальных условиях. До сих пор с благодарностью вспоминаю то время, которое дало мне опыт этой работы во фтизиатрии не по учебникам, а в реальной, наполненной проблемами противотуберкулёзной помощи населению, жизни.

Моя работа состояла в том, что каждый день был приём детей, проводилась постановка туберкулиновых проб безыгольным инъектором в школах, детских садах и на фермах, формировались группы риска,



проводилось углублённое обследование для выявления туберкулёза. Отбирались больные для лечения в детско-подростковой клинике нашего института. В течение нескольких лет, пока проводились экспедиции, в детско-подростковой клинике института более трети больных были из Казахстана и, прежде всего, из Денгизского района Атырауской области. Сначала было непросто уговорить родителей отправить ребёнка на лечение в Москву, так как у этого народа большая привязанность детей к родственникам и родителей к детям. Отношение к туберкулёзу было как к наследственному заболеванию, а не как к инфекции. Люди плохо себе представляли, что причина такой высокой заболеваемости туберкулёзом, не в генетике, а в социальных проблемах и менталитете, ориентированном на почитание родственных связей, сочувствии больным. Семьи, как правило, большие, все поколения проживают вместе. Уважение к пожилым людям, старикам, даже если они больны туберкулёзом, не позволяет разлучать их с детьми, «проявлять неуважение» в виде отказа от общения с ними. Поэтому это один из главных факторов распространения инфекции - передача её от взрослых к детям. Со временем, когда родители убедились, что лечение в Москве эффективно, проблем с госпитализацией в клинику института не стало.

День начинался с приёма в диспансере. Незабываемая картина. Иду утром на приём, а на пригорке, рядом с диспансером, на корточках сидят в ожидании родители с детьми, словно птички, свившие себе временное гнёздышко. Во второй половине дня пригорок постепенно пустел, а на следующий день начиналось всё сначала. Больных в районе было много, складывалось впечатление, что практически все люди в том или ином возрасте заболевали туберкулёзом. Среди детей и подростков тоже было много случаев туберкулёза. Во время первых выездов надо было настраивать себя на то, что это реальность, ведь в Москве в те годы туберкулёз у детей, да и у подростков был редкостью, тем более - тяжёлый. Трудно было себе поверить, что у 3-летнего ма-лыша кальцинация по типу «тутовой ягоды», или у 7-летнего ребёнка - долевого пневмофиброза, как исход бронхолёгочного поражения, у подростка - распространенный инфильтративный туберкулёз с распадом и бактериовыделением. Таких случаев было много.

Туберкулинодиагностику приходилось проводить самой, чтобы оценить качество противотуберкулёз-

ной помощи детям. В то время можно было работать безыгольным инъектором, и поэтому пропускная способность была высокой. За один выезд можно было сделать 500 проб при отличном качестве их постановки. Самое главное было правильно настроить инъектор накануне поездки. Проверку проводила на своих руках физиологическим раствором, поэтому носила одежду с длинным рукавом, чтобы не было немого вопроса - отчего эти следы? Дети впервые видели это чудо - инъектор, который называли пистолетом, некоторые очень боялись, поэтому выбирались для рекламы самые смелые, а дальше проблем уже не было. Изматывала не столько работа по постановке проб, сколько дорога. До некоторых населенных пунктов, ферм надо было добираться по 2-3 часа по пескам и барханам, некоторые фермы были доступны для визита только в хорошую погоду. Как бы не закрывалась машина, скрип песка на зубах к концу дня был обязательно, и щеки становились как тёрка. Но сейчас это вспоминается как самое романтическое время, да и жалеть себя было некогда.

Каждая экспедиция прибавляла авторитет нашей бригаде, так как люди ощущали реальную помощь. Состав бригады менялся, пожалуй, только я, не пропустила ни одной экспедиции.

Трудной была третья по счёту экспедиция, так как жили в том же пансионате, но в это время там был ремонт, и пригодных для жизни помещений практически не было. С потолка сыпалась штукатурка. Электрическая плитка, на которой мы готовили, работала на малой мощности. Однако еду решили готовить сами после пробы снятой с привезённых нам обедов в вёдрах. Договорились, что продукты будем брать на базе и сами готовить. В нашей бригаде было 5 человек: 4 мужчины и я. Распределили обязанности. Врач-рентгенолог Е.Н. Дженжера выбирал продукты на базе, остальные (бригадир Нефёдов Б.А, терапевт Адамович Н.В. и врач организатор Шейман В.) по очереди утром варили кофе и делали бутерброды на завтрак. Е.Н. Дженжера, как профессиональный рыбак и охотник, умело выбирал продукты на базе. Щука всегда была с икрой, которую он сам солил. Сазан свежий - на котлеты. Мясной бульон из отличного мяса. В общем, жили, не тужили, и даже не похудели.

В мои обязанности входило приготовление обедов. Дело это было не простое, если учесть, что электрическая плитка работала плохо. Мясной бульон варился всю ночь. Я так и засыпала и просыпалась под аромат варёного мяса. Утром надо было успеть сварить кашу,

вымыть посуду и вместе со всеми отправиться в очередную поездку по району.

Проблем было много, начиная с воды, которую брали прямо в речке Шароновке, без всякой очистки, как делали все местные жители (очистных сооружений не было). Даже для питья воду приходилось кипятить несколько раз, так как после первого кипячения отстой составлял, наверное, пятую часть трёхлитровой банки. Каждый раз, когда сливала отстой, у меня было одно желание и одна просьба, чтобы Господь уберёт нас от инфекций. Ведь в этом районе всегда было много случаев кишечной инфекции и гепатита. Ответственность за здоровье, моё и коллег, лежала в той экспедиции на мне, как на главном поваре. Может быть поэтому, я каждое утро, оценивала ситуацию по внешнему виду ребят (так я называла молодых людей из нашей бригады) и по скорости их посещения санитарного узла.

Несмотря на сложности быта, эта экспедиция была самой спокойной в психологическом и эмоциональном плане. Помогали, друг другу, как могли. Не усугубляли обстановку проблемами быта и своим настроением. Так только в поезде я узнала, что ситуация, когда ребята замерли в молчании у окна, была связана с плившим по речке мёртвым верблюдом. Они боялись, что если бы я эту картину увидела, то не стала бы готовить еду, ведь воду мы брали из этой речки. Я тоже, только в поезде сказала им о том, по каким критериям я оценивала их здоровье по утрам. Но за благое дело видимо берёт нас Господь от всяких инфекций.

Начиная с третьего года работы, состав бригады стал более стабильным. Возглавил бригаду великолепный организатор и человек, доктор медицинских наук Юрий Яковлевич Фишер. Он был душой бригады – поэт, музыкант, высоко эрудированный человек. Поездка на поезде превращалась в ожидаемый праздник поэзии и музыки. С этого времени рядом всегда была гитара. Работа была налажена, поэтому вечерами было время для отдыха, да и местные коллеги оказывали нам в этом поддержку, приглашали в гости. Гостеприимство было незабываемым. Всегда бешбармак, котлеты из сазана, чай с молоком и другие яства из казахской кухни. С нами всегда была гитара, на которой играл наш врач Леонид Петрович Фёдоров, а там, где было пианино, играл Юрий Яковлевич Фишер, пел песни и романсы на свои стихи, читал свои чистые и искренние стихи. К сожалению, тогда никто из нас не думал, что пройдёт время и захочется вспомнить и эти стихи, и эти песни. Надо было вести дневник, записывать всё,

в том числе стихи и песни. Вот одно из стихотворений Ю.Я. Фишера – «Бригантина». К сожалению, Юрия Яковлевича уже нет. Пусть это будет знаком доброй памяти о нём.

При свете дневном это просто картина.  
Но вот в полумраке задёрнутых штор  
Над скучной стеной воспарит бригантина  
И вынесет нас в океанский простор

Там синяя ширь и широкое небо,  
Там ветра солёного можно вдохнуть.  
Я в этих краях никогда ещё не был,  
По суше проложен мой жизненный путь.

Но в каждом из нас есть частица от Грина.  
И в каждом из нас, - будь ты юн или сед, -  
Своя бригантина, своя бригантина  
Сквозь будни несёт свой немеркнущий свет.

Всё это снимало неимоверную усталость, накопившуюся за день от поездки по пескам, и не такой острой становилась тоска по дому, по привычному для нас быту. Очень важно, когда люди в бригаде – единая команда: и дело спорится, и время летит быстрее.

Психологической разрядкой были для нас и праздники, которые совпадали с пребыванием в экспедициях. Так, в одной из поездок совпали сразу 3 праздника. В один день мы отмечали Пасху, Новруз Байрам и день Советской науки. В этот день, а это ещё было во времена СССР, мы собрались вместе и христиане, и мусульмане, и врачи, и научные сотрудники, и наша бригада в полном составе, и наши местные коллеги, как одна семья в районной гостинице посёлка Ганюшкино. Мы с врачом нашей бригады. Людмилой Николаевной Рыбкой, пекли блины, чтобы хватило на всех, завели целое ведро теста. Наши местные коллеги принесли красивые куличи, лепёшки, чёрную икру, отварную севрюгу. Когда накрыли стол, то сами удивились, насколько он был богатый и красивый. А потом поехали в степь и наслаждались красивым мусульманским праздником – Новруз Байрам. Было массовое гулянье, катание на лошадях по степи, состязания поэтов, певцов. Действительно оба эти праздника – Пасха и Новруз Байрам - символы доброты и святости.

Я упомянула, что праздник мы проводили в гостинице. Название мощное, но на самом деле это был двухэтажный дом с четырьмя большими

комнатами для жильцов, на каждом этаже по раковине с краном для холодной воды, где можно было умыться и вымыть посуду, а все остальные удобства – на улице в деревянном домике с двумя «очками». Была ещё кухня, где можно было приготовить завтрак и ужин, обеды или перекус были в диспансере или в столовой там, куда мы выезжали.

Баня тоже была проблемой, так как местная не устраивалась по санитарным нормам, то мы изобрели свою, которую называли «баня по Ганюшкински». Банная процедура проводилась ночью, под звёздным небом и лунным светом в парке около гостиницы независимо от погоды и температуры окружающей среды. В парке были арыки для полива деревьев, и шум воды в них в ночной тишине сначала испугал нас – казалось, что кто-то бродит, говорит и подглядывает за нами, как привидение. Но утром мы поняли, откуда берётся этот шум, и смеялись над собой за этот детский страх. Для бани мы брали два ведра воды (одно с холодной, другое – с горячей), расстилали полиэтиленовую плёнку на земле и поливали друг друга водой из вёдер, радость от чистоты тела была несравнимо больше, чем сами проблемы, связанные с её приобретением.

После праздников снова начинались трудовые будни. На некоторые фермы можно было попасть только на «Волге» – так мы называли местное изобретение – переделанный для поездок по степи и пескам старый передвижной флюорограф. Проходимость его была хорошая по бездорожью степей и песков, но прыгали мы на самодельных сиденьях иногда до потолка, или перемещались, как в тренажере для космонавтов, от одной стенки машины до другой, едва сохраняя равновесие. Расстояние от кузова до кабины машины было большое, поэтому водитель не всегда слышал стук в стенку, что означало просьбу остановить машину. Однажды, местный врач, чтобы остановить машину, открыл дверь машины и стал кричать водителю. В это время песок полетел в машину, как в трубу. В одно мгновение все наши вещи и мы покрылись песком. Отмыться было невозможно, так как в том совхозе, куда мы ехали, была привозная вода. В течение нескольких дней, пока мы не приехали в райцентр и не приняли баню «по Ганюшкински», песок сыпался из нас отовсюду, особенно, когда причёсывались, лился песочный дождь, белые полотенца после умывания становились песочного цвета. В голове крутилась одна и та же мысль, как в таких условиях люди могут жить, растить детей. Многие из них, прожив жизнь,

даже не представляли, что есть другие условия быта, другие возможности проведения свободного времени (театры, кинотеатры, выставки, парки и т.д.).

Может быть, поэтому этот народ очень музыкальный. Ведь песни, музыка – это та форма общения людей, которая не требует залов, а вдохновение – оно всегда рядом, если любишь свой народ, свой дом, край, в котором родился. А эта любовь, несмотря на все очевидные трудности жизни, с рождения живёт в казахском народе. Посещая школы, я всегда удивлялась, как дети хорошо знают историю своего народа, традиции, песни, поэзию, танцы. Даже в маленьких школах можно было услышать стихи Абая, услышать казахские песни, увидеть национальные танцы. В школе изучались два языка: казахский и русский. Удивляло отличное владение русским языком, особенно детей в старших классах и взрослых. Наши попытки учить казахский язык успехом не увенчались, он для нас оказался очень сложным. Попытки произнести какие-то фразы смешили ребятшек до слёз. Один раз вместо «одевайся» после осмотра, я сказала на казахском «раздевайся», и в глазах малышки заиграли смешинки, ведь всё, что можно, было уже снято! Поэтому я с восторгом смотрела на детей, которые уже в маленьком возрасте свободно владели двумя языками (казахским и русским) и, в определённых ситуациях, просила их быть переводчиками.

Конец 80-х – это годы дефицита. А в Казахстане, особенно в райцентрах, можно было кое-что приобрести. Прежде всего, это классическая литература в хороших изданиях, которую в Москве можно было приобрести только по подписке и то, надо было иметь знакомых на почте, или в издательствах. Наши домашние библиотеки хорошо пополнились за годы экспедиций. Для дома и, конечно же, на память о Казахстане везли одеяла из натуральной верблюжьей шерсти и красивой атласной ткани с казахским орнаментом. Эти книги и вещи и сейчас напоминают мне о том времени.

Провожали нас всегда с надеждой на наше возвращение и новую встречу. Пять лет прошли быстро. Самое главное, что мы ощущали все эти годы свою необходимость, значимость своей профессии для людей этой глубинки. Общение с коллегами продолжалось ещё несколько лет по переписке, даже после распада СССР. Даже сейчас случайные встречи на международных конференциях возвращают нас в те годы. Да и воспоминания нет-нет, да и напоминают о

том времени. и покажется, что это было не со мной. Остались только самые светлые, самые приятные воспоминания. Проблемы вспоминаются сейчас с юмором, хотя в то время некоторые моменты жизни в экспедиции были тяжёлыми и в физическом, и моральном плане. Воспоминания - это действительно род встречи, встречи с прошлым, которое, к сожалению, несмотря на все трудности, уже никогда не вернётся в днях наполненных романтикой, встречами с новыми людьми и пользой от своего труда. Мои ощущения о воспоминаниях в этих строчках...

Возвращаюсь в прошлое с тревогой.  
В нём всё иным мне кажется, что было.  
Мелочью вдруг стали все проблемы,  
Я не вспоминаю их, забыла.

Только боль чужая не утихла,  
Стали ближе мне родные и друзья.  
Я из прошлой жизни, но другая.  
Жизнь уроки мне свои дала...

Поняла я, что мы все едины.  
Главное богатство – человек.  
Трудности всегда преодолимы,  
Если ты настроен на успех.

Если для тебя пустыня, степи  
Тот оазис, где легко дышать,  
Только потому, что здесь ты нужен –  
Это счастье, это благодать!



## ЮБИЛЕИ

## ВОЗРАСТ НЕ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЯ!

Н.Ю.Исаева

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

## IT DOES NOT MATTER HOW OLD ARE YOU

N.Yu. Isaeva

Saint-Petersburg Research Institute for Phthisiopulmonology, Ministry of Public Health,  
Russian Federation, Saint-Petersburg

В 2013 году, 29 ноября, исполнилось 80 лет Евгении Александровне Астровой – доценту Ленинградского ГИДУВа, кандидату медицинских наук. Именно ей многие фтизиатры-педиатры России обязаны своей любовью к профессии, своими знаниями и вниманием к состоянию здоровья ребенка.

В 1958 г., окончив Ленинградский педиатрический медицинский институт, по распределению, Евгения Александровна была направлена в Шугозерскую районную больницу Ленинградской области, где стала заведующей детским отделением. Работала 3 года единственным педиатром в этой больнице, набиралась незаменимого опыта.

С 1961 по 1963 гг. Е.А.Астрова обучалась в клинической ординатуре ЛПМИ на кафедре туберкулеза у детей. Ее учителями тогда были фтизиатр Варвара Митрофановна Фролова и бактериолог Галина Васильевна Черезникова.

С 1963 по 1966 гг. Астрова работала фтизиатром-педиатром в Бокситогорской центральной городской больнице. В 1966 г. Евгения Александровна поступила в очную аспирантуру Ленинградского НИИ туберкулеза, а в 1969 году по конкурсу была зачислена ассистентом кафедры туберкулеза ГИДУВа, руководителем которой тогда была Клавдия Александровна Харчева. На кафедре Евгения Александровна проработала в течение 25 лет, защитив в 1971г. кандидатскую диссертацию.

За годы работы на кафедре Евгения Александровна помогла разобраться с проблемами туберкулеза у детей фтизиатрам Ленинграда (Санкт-Петербурга), Костромы, Калининграда, Дальнего Востока и других реги-онов России, в своих лекциях и



на семинарах поднимая порой неожиданные вопросы, касающиеся психологии ребенка, особенностей его нервной системы и физического развития при туберкулезной инфекции. Долгое время (с 1981 по 2011гг.), оставаясь бессменным председателем Центральной городской диагностической комиссии по туберкулезу у детей и подростков, Е.А. Астрова организовала работу этой комиссии так, что фтизиатры-педиатры Санкт-Петербурга приходили на нее не только для разбора своих больных, но и для учебы. По материалам ЦДК были выступления на Всероссийском съезде педиатров, Обществе фтизиатров СПб, написано около 15 печатных работ, защищена кандидатская диссертация. Всего Евгения Александровна автор более 50 печатных работ.

С 1994 года Евгения Александровна перешла на должность заместителя главного врача по медицинской части в детский туберкулезный санаторий «Петродворец», где работала до 2007 г. Все пациенты санатория были в те годы осмотрены ею, назначения всем детям были сделаны при участии ее участии. Под руководством Евгении Александровны в санатории был создан пилотный проект «Реабилитационный центр с педагогическим и валеологическим сопровождением для детей школьного возраста с малыми формами туберкулеза», работали детский психолог, невролог, физиотерапевт.

У Евгении Александровны большая семья: трое внуков и правнук! Но так же блестят ее глаза, и ямочки на щеках все те же: возраст не имеет значения. Она сейчас много времени уделяет общественной работе, но по-прежнему с удовольствием обсуждает вопросы современной фтизиатрии со своими учениками, которые гордятся таким учителем!

# III КОНГРЕСС

НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ ФТИЗИАТРОВ



# 2014

НОЯБРЬ

23 24 25 26 27 28 29 30

*Санкт-Петербург*

[www.nasph.ru](http://www.nasph.ru)



**ДЛЯ АВТОРОВ:****Политика Редакции:**

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

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

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

**Правила для авторов:**

Журнал принимает к публикации статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. В некоторых случаях журнал принимает дублирующие статьи, материалы которых во многом совпадают с уже опубликованными. В этих случаях авторы предоставляют официальное письменное заявление о том, что статья публикуется повторно согласно решению автора или редактора и эта повторная публикация не нарушает международных и российских законов об авторских правах и этических норм. Повторные публикации допускаются, если:

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

достаточной сокращенная версия;

- повторная версия точно отражает данные и их интерпретацию в первичной версии;

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

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

Это требование не распространяется на статьи, представленные на научной конференции, но неопубликованные в полном объеме, а также на те, которые приняты к публикации в виде материалов научной конференции (обычно в форме тезисов).

**Защита прав больного на сохранение конфиденциальности** («Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», 2004 г )

Больной имеет право на сохранение конфиденциальности, которое не должно нарушаться без его согласия. Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (письменные описания, фотографии, биографические данные), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие.

Несущественные детали, помогающие установить личность больного, должны быть опущены, однако запрещается искажать или фальсифицировать данные для достижения анонимности. Как правило, полную анонимность сохранить очень трудно, поэтому при появлении малейших сомнений необходимо проинформировать больного и получить его согласие на публикацию имеющихся материалов. Например, черная полоса, закрывающая глаза больного на фотографиях, - недостаточная гарантия анонимности.

Требование о получении согласия больного должно быть включено журналом в правила для авторов. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

**Авторство**

Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Участие



каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание.

Право называться автором должно основываться на:

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

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

#### **Направление материалов в редакцию**

Статьи направляются в адрес редакции почтой (включая электронный носитель) по адресу: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4 или по e-mail: [medaliance@inbox.ru](mailto:medaliance@inbox.ru).

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

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

В сопроводительном письме должно содержаться:

- 1) **Название статьи**
- 2) **Сведения об авторах**

Полностью фамилия, имя и отчество на русском и английском языках.

Полное место работы каждого автора на русском и английском, город, страна адрес электронной почты

каждого автора.

Фамилия, адрес, электронный адрес и контактный телефон автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей;

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

**4) Согласие на передачу права на публикацию** или других прав;

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

#### **ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС»**

Журнал «Медицинский альянс» принимает статьи для публикации в разделы: «Передовые статьи», «Обзоры», «Оригинальные статьи», «Лучшие практики», «Клинические наблюдения», «Проекты методических рекомендаций», «Как это было» (исторические сведения, воспоминания), «Информационные сообщения», «Юбилеи». Все статьи рецензируются, после чего редакционная коллегия принимает решение о публикации присланного материала.

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

#### **Общие правила.**

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

Заглавие статьи формулируется без аббревиатур. В выходных данных отмечаются: название статьи,



инициалы и фамилии авторов, название учреждения (отдела, кафедры, лаборатории), город и страна (если не вытекает из названия учреждения). На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. На отдельном листе следует указывать контактные, в т.ч. служебные данные каждого из авторов: фамилия, имя и отчество, полный почтовый адрес, номер телефона, факса и e-mail. Статья тщательно выверяется автором. Изложение материала должно быть ясным и последовательным, без длинных исторических введений. В тексте статьи все сокращения (кроме общепринятых) расшифровываются при первом упоминании. Величины измерений должны указываться в соответствии с международной системой единиц СИ. Ранее опубликованные или направленные в другие журналы статьи не подлежат публикации.

**Титульная страница всех статей должна содержать:**

**1. Название статьи (приводится на русском и английском языках).**

**2. Сведения об авторах**

— фамилия, имя, отчество всех авторов полностью (на русском и английском языке);

— полное название организации — место работы каждого автора в именительном падеже, страна, город (на русском и английском языке). Если все авторы статьи работают в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно;

**Вторая страница:**

**1. Резюме** на русском и английском языке (200-250 слов на русском языке, шрифт 10 Times New Roman)

**2. Ключевые слова** (от 3 до 10 слов);

Ключевые слова или словосочетания отделяются друг от друга точкой с запятой. Ключевые слова приводятся на русском и английском языке.

**3. Тематическая рубрика (код) код УДК**

**Передовые статьи.** Требования к содержанию и оформлению передовых статей определяются исключительно редакционной коллегией журнала. Обзоры отображают критическую позицию автора(ов) по соответствующей тематике с учетом данных литературы и опыта работы того или иного учреждения. Приветствуется дискуссионная направленность представляемого материала. Объем «обзора» обычно не должен превышать 12-15 страниц.

**Оригинальные статьи** оформляются следующим образом:

Объем оригинальных статей, как правило, не должен

превышать 10-12 страниц.

Каждый раздел начинается с новой страницы:

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

**2. Материал и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики исследованных материалов и/или больных, с указанием или ссылками на проведенные методы исследования, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и лекарств необходимо указывать страну-производителя. Применяемые лекарственные препараты и методы их введения должны быть утверждены в установленном порядке и разрешены для клинического использования.

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

**4. Результаты** или Результаты и обсуждение. Результаты исследования представляются в логической последовательности.

**5. Обсуждение результатов** (если этот раздел не объединен как «Результаты и обсуждение») представляет новые аспекты проблемы, сопоставляя их, по возможности, с данными других исследователей.

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

**Список литературы.** Ссылки на литературные источники для всех типов статей оформляются одинаково. Источники литературы располагаются в алфавитном порядке с указанием фамилий и инициалов сначала отечественных, затем зарубежных авторов. Работы отечественных авторов, которые опубликованы на иностранном языке, публикуются также в алфавитном порядке, как и работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке. 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 спондилита: 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 работы.

Таблицы и рисунки должны располагаться в тексте раздела «Результаты», в логическом порядке, в соответствии с текстом раздела. Подписи к иллюстрациям даются над таблицами и под рисунками.

Таблицы должны быть пронумерованы арабскими цифрами.

**Рисунки** должны быть пронумерованы арабскими цифрами и выполнены в формате pdf или jpeg. Диаграммы и графики должны быть представлены в формате, допускающем их редактирование. Представляемые диаграммы и графики в статье называются рисунком.

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



ИЮНЬ 2014 *Санкт-Петербург*

23 24 25 26 27 28 29 30

# IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

"АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ  
КАРДИО-ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ"

Регистрация на сайте: [www.thoracic.ru](http://www.thoracic.ru)



2014

