



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС

Научно-практический
медицинский журнал

№ 1, 2014

ISSN 2307-6348

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС № 1, 2014

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. Соколович, В.А. Стаханов, М.С. Сердобинцев, В.И. Трофимов, И.Е. Тюрин, В.А. Цинзерлинг, А.А. Яковлев.

Редакционный совет:

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

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012

Учредитель/издатель: Ассоциация «Национальная Ассоциация Фтизиатров»

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

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

Подписано в печать 12.03.2013, формат 210 x 279 мм, печать офсетная, бумага мелованная. Тираж 3000 экз.

Дорогие коллеги!

Начинаем новый год издания нашего журнала. В условиях снижения заболеваемости туберкулезом в стране и роста случаев МЛУ-туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ инфекцией, мы видим основной задачей журнала на этот год расширение числа и спектра обсуждаемых междисциплинарных тем. В этом году мы планируем тематические подборки публикаций по темам «Туберкулез у детей и подростков», «ВИЧ и туберкулез», публикациям научных исследований в области клинической пульмонологии и патогенеза заболеваний легких, разработке вакцин, биологии возбудителя туберкулеза, вопросам качества медицинской помощи в противотуберкулезных учреждениях. Считаем необходимым расширить число публикаций, посвященных вопросам внелегочного туберкулеза.

Важнейшей задачей редакционной коллегии является привлечение широкого круга читателей к обсуждению поднятых в журнале тем. Введение рубрик «Дискуссия», «Лучшие практики» и планируемая в этом году новая рубрика – «Консилиум», направлены на вовлечение Вас в обсуждение проблем. Вы можете присылать Ваши статьи и комментарии как в адрес редакции medaliance@inbox.ru, так и размещать комментарии на форуме сайта Национальной ассоциации фтизиатров www.naph.ru.

В первом номере этого года мы начинаем обсуждение проблемы нозокомиального туберкулеза: обзорная статья Мясниковой Е.Б. и соавторов «Нозокомиальная туберкулезная инфекция – обоснование концепции эпидемиологической диагностики» представляет анализ опубликованных данных о распространенности нозокомиальных случаев туберкулеза, сравнению российских и международных подходов к организации мероприятий инфекционного контроля. Проект методических рекомендаций О.В. Нарвской и соавторов «Молекулярно-генетические исследования возбудителя в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом» дополняют приведенные в обзоре Мясниковой и соавторов данные обзором современных молекулярно-генетических методов эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией, предлагая унификацию проводимых в настоящее время в стране исследований.

Нельзя не привлечь Ваше внимание к статье, посвященной опыту лечения больных туберкулезом из лиц БОМЖ, которая продолжает тему дискуссии, начатой в третьем номере 2013 года Медицинского Альянса «Проблемы оказания медико-социального сопровождения больным туберкулезом и пути их лечения» (В.А. Краснов и соавторы). В статье врачей 11 городской туберкулезной больницы г. Москвы, на протяжении многих лет работающих с лицами без определенного места жительства, поднимаются вопросы совершенствования нормативной базы, необходимого для улучшения положения этих обездоленных людей, организации их лечения. Не все предложения авторов статьи бесспорны, но все они продиктованы живым сочувствием и личным опытом работы с этой категорией больных. Тема социальной помощи больным туберкулезом, в том числе и лицам БОМЖ, безусловно, требует дальнейшего обсуждения профессионального сообщества. Мы надеемся, что идущая дискуссия позволит Национальной ассоциации фтизиатров сформулировать взвешенные рекомендации по работе с такими больными, подготовить предложения по изменению нормативно-правовой базы, позволяющему оказывать медицинскую помощь таким больным с наибольшим результатом.

Важную тему организации и эффективности работы фтизиатра в ЛПУ общей (нефтизиатрической) сети поднимает В.Р. Межебовский из Оренбургской государственной медицинской академии. К дискуссии по этому вопросу присоединились и врачи из Санкт-Петербурга – Е.А. Малашенков и Н.А. Скрынник. Мы надеемся, что наши читатели продолжают это обсуждение – мы ждем Ваших статей и комментариев.

Темы, поднимаемые в статьях этого номера, требуют продолжения обсуждения. Мы надеемся на установление «обратной связи» с нашими читателями.

*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

1. Обзор Е.Б. Мясникова, Н.Р. Сагиева, В.Ю. Журавлев, П.К.Яблонский
Нозокомиальная туберкулезная инфекция – обоснование концепции эпидемиологической диагностики
Review Myasnikova E.B., Sagieva N.R., Jouravlev V.Yu., Yablonskii P.K. Nosocomial TB infection: need in epidemiologic diagnosis concept
2. Оригинальная статья Стерликов С.А. Состояние и обновление основных фондов противотуберкулёзных учреждений в 2012 г
Original article Sterlikov S.A. State and renovation status of capital assets of TB medical facilities
3. Оригинальная статья Назаров С.С., Решетнева Е.В., Соловьева Н.С., Вишневский А.А., Олейник В.В.
Структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при распространенном туберкулезном спондилите у ВИЧ - позитивных и ВИЧ-негативных пациентов
Original article Nazarov S.S., Reshetneva E.V., Solovieva N.S., Vishnevsky A.A., Oleinik V.V. The structure of drug resistance in HIV-positive and HIV-negative patients with widespread tuberculosis spondylitis
4. Оригинальная статья Сердобинцев М.С., Кафтырев А.С., Бердес А.И., Луцкая О.Л. Пластика дефектов кости остеозамещающими материалами в хирургии туберкулезного коксита (клинико-экспериментальное исследование)
Original article Serdobintsev M.S, Kaftyrev A.S, Berdes A.I., Lutsкая O.L. Bone grafting in surgery of tuberculous coxitis (clinical-experimental study)
5. Оригинальная статья Распопина Н.А., Шуганов А.Е., Палеев Ф.Н., Салмаси Ж.М, Шелест Е.А. Роль цитотоксических лимфоцитов в воспалении у больных ХОБЛ в стадии обострения и ремиссии
Original article Raspopina N.A., Shuganov A.E. , Paleev F.N. , Salmasi J.M. , Shelest E.A. Lymphocyte cytotoxicity role in inflammation process in COPTD patients during disease exacerbation and remission
Обзор Беляева И.В., Строев Ю.И., Чурилов Л.П.
Первичный спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани
6. Review Belyaeva I.V., Stroeв Yu.I., Churilov L.P. Primary spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia Лучшие практики Алексеева Л.П, Мартынова М.В, Мухин А.С., Корнилова З.Х . Туберкулез у бездомных – актуальная правовая и медико–социальная задача
Original article Alekseeva L.P., Martynova M.V., Mukhin A.S., Kornilova Z.Kh.
TB in homeless people – pressing legal, medical and social problem
7. Дискуссия Межебовский В.Р. Особенности работы фтизиатра в условиях больниц общего профиля
Discussion Mezhebovskii V.R. Peculiarities of a phthisiologist activities in general in-patient hospitals
Комментарий Малашёнков Е. А.
Comments Malashenkov E.A.
Комментарий Скрынник Н.А.
Comments Skrynnik N.A.
8. Проекты методических рекомендаций Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Вязовая А.А., Лялина Л.В., Шульгина М.В., Мясникова Е.Б., Журавлев В.Ю., Белиловский Е.М., Умпелева Т.В., Кравченко М.А. Молекулярно-

генетические исследования возбудителя в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом

Projects of methodical recommendations Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vyazovaya A.A., Lyalina L.V., Shulgina M.V., Myasnikova E.B., Jouravlev V.Yu., Belilovskii E.M., Umpelova E.M., Kravchenko M.A. Causing agent molecular-genetic analysis in TB epidemiological surveillance

9. Проекты методических рекомендаций

Вахрушева Д.В., Еремеева Н.И. К вопросу о выборе методов этиологической диагностики туберкулеза

Projects of methodical recommendations Vakhrusheva D.V., Eremeeva N.I. Choosing the method of etiologic TB diagnosis

10. Юбилей Бирон М.Г. З.Х. Корнилова – двойной юбилей

Обзор

УДК 614.33:616-02-093

**НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ – ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ***Е.Б. Мясникова, Н.Р. Сагиева, В.Ю. Журавлев, П.К.Яблонский**ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России Санкт-Петербург, Россия***NOSOCOMIAL TB INFECTION: NEED IN EPIDEMIOLOGIC DIAGNOSIS CONCEPT***Myasnikova E.B., Sagieva N.R., Jouravlev V.Yu., Yablonskii P.K.**«Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology»,**Ministry of Public Health, Russian Federation», Saint-Petersburg, Russia.***Резюме**

Эпидемиологическая диагностика нозокомиального туберкулеза предусматривает выявление случаев повторного (перекрестного) заражения пациентов туберкулезом во время их лечения (пребывания) в противотуберкулезных учреждениях, а также установление причин и факторов риска возникновения данных случаев. Организация системы эпидемиологической диагностики нозокомиальной туберкулезной инфекцией в противотуберкулезных учреждениях до настоящего времени является нерешенной задачей, как в научно-методическом, так и в практическом отношении.

Исследования, проведенные в России и за рубежом, показали, что госпитализация в противотуберкулезный стационар является одной из причин (факторов риска) повторного заражения туберкулезом. Частота повторного инфицирования, выявленная и подтвержденная с использованием методов молекулярно - генетических исследований, варьировала в различных исследованиях 1,09%-15,39% (в среднем 5,26%), в отделениях для лечения пациентов с туберкулезом, вызванным возбудителем с МЛУ - 16,9%-36,99% (в среднем 25,2%).

Микобактериям, идентифицированным как этиологические агенты нозокомиальных вспышек, свойственна высокая вирулентность и высокий уровень кластеризации.

Ключевые слова: эпидемиологическая диагностика, нозокомиальный туберкулез, рецидив и обострение туберкулеза, эндогенная реактивация туберкулезной инфекции, туберкулезная реинфекция, туберкулезная суперинфекция, молекулярно-генетические исследования.

Resume

Epidemiologic diagnosis of nosocomial tuberculosis implies identification of secondary (cross-) infection cases in TB patients during their treatment (staying) in TB medical facilities, their causes and risk-factors. TB facilities nosocomial infection epidemiologic diagnosis system organization is still not developed as on scientifically validated methodic recommendations level, as well as on existing practices.

Russian and foreign studies had demonstrated that treatment in “in-patient” TB hospitals occurred one of the causes (risk factors) of the secondary TB infection. Reported secondary infection molecular-genetically validated cases frequency varies in different studies as 1,09- 15,39% (5,26%, averagely). In MDR-TB wards – 16,9%-36,99% (averagely 25,2%).

Mycobacteria identified as causing agents of nosocomial infection episodes were characterized as highly virulent and with high clustering level.

Key-words: epidemiologic diagnosis, nosocomial tuberculosis, TB recurrence and relapses, TB infection endogenous reactivation, TB reinfection, TB superinfection, molecular-genetic researches

Введение

Несмотря на достижения современной медицины, лечебно-диагностический процесс продолжает ассоциироваться с риском внутрибольничного инфицирования, как пациентов, так и медицинского персонала. Принципы профилактики нозокомиального туберкулеза в противотуберкулезных учреждениях регламентированы рядом современных нормативно-правовых документов [1-8, 10]. Однако научно обоснованная система организации изоляционно-ограничительных и противоэпидемических мероприятий в противотуберкулезных учреждениях, отсутствует. Это становится причиной того, что значительная часть противотуберкулезных учреждений, в том числе вновь строящихся и

реконструируемых, не в полной мере отвечает требованиям безопасности, что продолжает усугублять эпидемическую ситуацию.

В соответствии с национальной концепцией профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [9], задачей здравоохранения является обеспечение качества медицинской помощи и создание безопасной среды пребывания для пациентов и персонала в организациях, осуществляющих медицинскую деятельность. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются важнейшей составляющей этой проблемы в силу широкого распространения, негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства. Основными задачами Концепции являются совершенствование нормативного и методического обеспечения системы профилактики ИСМП, внедрение в систему оказания медицинской помощи населению мероприятий ИСМП, эффективность которых научно обоснована и подтверждена клиническими испытаниями и практикой [9], гармонизация отечественных нормативных документов с международными рекомендациями.

Современная нормативная база, регламентирующая организацию эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями в Российской Федерации [2], ориентирована, главным образом, на контроль инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) в отделениях хирургического профиля, гнойно-септических инфекций (ГСИ) родильниц и новорожденных, а также инфекций с гемоконтактным механизмом передачи. Для ИОХВ разработаны стандартные определения случаев, определены основные группы факторов риска, разработана система показателей, позволяющих проводить корректный эпидемиологический анализ и устанавливать причинно-следственную связь, «измерять» негативное влияние лечебно-диагностического процесса на заболеваемость [2]. Отработаны методики идентификации микроорганизмов не только в различных биологических субстратах, но и на объектах внешней среды. Применяются специальные компьютерные программы («WHOnet» и др.), позволяющие осуществлять микробиологический мониторинг чувствительности возбудителей ИОХВ к антибактериальным препаратам. Проведенные

за последние десятилетия исследования позволили получить научные данные о клинической, эпидемиологической, социальной и экономической эффективности отдельных мероприятий по профилактике ИОХВ [2].

Туберкулез, как внутрибольничная инфекция до сих пор остается недостаточно изученным заболеванием. Несмотря на очевидную актуальность проблемы, система эпидемиологической диагностики нозокомиальной туберкулезной инфекции не представлена в действующих нормативно-правовых документах [1-8]. В связи с этим, объективная статистика, отражающая истинное состояние проблемы, отсутствует [7, 8, 10-15]. В результате, не представляется возможным дать объективную оценку эффективности внедряемых программ по предотвращению перекрестного заражения пациентов противотуберкулезных учреждений.

В качестве основного индикатора эффективности системы инфекционного контроля в противотуберкулезных медицинских организациях (ПМО) в настоящее время используется показатель профессиональной заболеваемости туберкулезом сотрудников учреждений. При всей важности и безусловной социальной, медицинской и правовой значимости данного показателя он не может в достаточной степени отражать все аспекты состояния противотуберкулезного учреждения по обеспечению безопасности больничной среды.

Как российскими, так и зарубежными документами [1-8, 11] в качестве ведущих мероприятий, обеспечивающего прерывание механизма передачи туберкулезной инфекции в госпитальных условиях, представляются инженерные мероприятия, которые предусматривают наличие и адекватную эксплуатацию вентиляционных систем, а также соответствующую планировку, позволяющую «зонировать» помещения с различной степенью эпидемической опасности. Целью инженерных мероприятий является обеспечение снижения концентрации инфекционного аэрозоля в воздухе помещений до безопасных уровней путем удаления образовавшихся инфекционных аэрозолей направленным движением воздуха от «чистых» зон к «зараженным». Наряду с инженерными мерами предусматривается использование различных установок для обеззараживания воздуха в помещениях, а также использование сотрудниками и пациентами индивидуальных барьерных средств

защиты органов дыхания.

Вместе с тем, по ряду практических вопросов, касающихся роли внешней среды в эпидемическом процессе туберкулеза, российские и международные подходы имеют определенные различия. С учетом устойчивости возбудителя туберкулеза во внешней среде, в отечественных документах признается возможность инфицирования посредством заражения через «вторичные аэрозоли». В связи с этим, наряду с инженерными мерами, важной составляющей в системе противоэпидемических мероприятий является обеспечение дезинфекционных мероприятий в окружении источника инфекции и при работе с инфицированными биоматериалами.

Результаты специальных исследований, проведенные отечественными авторами [19-21,31], показали, что недооценка роли внешней среды может иметь неблагоприятные эпидемические последствия и увеличивает риск инфицирования персонала.

Очевидно, зарубежные подходы к организации противоэпидемических мероприятий в противотуберкулезных учреждениях требуют определенной адаптации с учетом особенностей популяции возбудителя, циркулирующего на территории Российской Федерации, контингента пациентов и, что немало важно, материально-технического состояния противотуберкулезных учреждений.

Таким образом, существует необходимость разработки концепции эпидемиологической диагностики нозокомиального туберкулеза, учитывающей современные знания и возможности выявления и предотвращения случаев нозокомиальной туберкулезной инфекции. Концепция должна базироваться на стандартных диагностических критериях и позволять проводить оценку эффективности внедряемых мероприятий, принимать обоснованные управленческие решения с целью предупреждения возникновения и распространения случаев туберкулеза с множественной лекарственной чувствительностью в госпитальных условиях.

Целью представленного обзора является выявление клинико-эпидемиологических характеристик нозокомиальной туберкулезной инфекции и формулирование стандартных критериев диагностики случаев перекрестной туберкулезной инфекции у пациентов противотуберкулезных медицинских организаций, что может послужить основой создания концепции эпидемиологической диагностики нозокомиального туберкулеза.

Материалы и методы

Материалами исследования явились публикации, подтверждающие возможность нозокомиальной передачи туберкулеза. Поиск доказательной базы был произведен по материалам различных российских и зарубежных периодических изданий. В анализ включены статьи, в основном опубликованные в 2005 году и позднее.

Критерии отнесения случая к нозокомиальной инфекции базируются на совокупности клинико-лабораторных, инструментальных эпидемиологических критериев. Как известно, объективным критерием, подтверждающим случай экзогенной туберкулезной суперинфекции (реинфекции) может служить подтверждение различия ДНК культур микобактерий при впервые установленном диагнозе туберкулеза и при возникновении рецидива (обострения) инфекции. В связи с этим, критериями включения материалов в данный анализ являлись публикации, авторы которых приводят доказательства нозокомиальной передачи, базирующиеся на результатах молекулярной эпидемиологии. Для изучения эпидемиологических особенностей внутрибольничного туберкулеза применялся классический метод эпидемиологического анализа, включающий специфическую совокупность приемов изучения закономерностей эпидемического процесса.

Список сокращений

ВБИ – внутрибольничные инфекции
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГСИ – гнойно-септические инфекции
ИК – инфекционный контроль
ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
ЛУ – лекарственная устойчивость
МБТ – микробактерия туберкулеза
МГИ – молекулярно-генетические исследования
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
ПМО – противотуберкулезные медицинские организации
СПИД- синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ – туберкулез (туберкулезный)
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

Определения	
Внутрибольничные (нозокомиальные) инфекции	любые инфекционные заболевания (состояния), возникшие в стационаре (и не имевшиеся до поступления в стационар даже в инкубационном периоде) и проявившиеся в условиях стационара или после выписки пациента в течение периода инкубации. Внутрибольничные (нозокомиальные) инфекции – составная часть ИСМП
Заносы инфекции	инфекционные заболевания, возникшие до поступления в стационар и проявившиеся или выявленные при поступлении (после поступления) в стационар
Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи	любое клинически выраженное инфекционное (паразитарное) заболевание, развившееся у пациента в результате оказания медицинской помощи в стационаре, амбулаторно-поликлинических условиях или на дому, а также у персонала лечебно-профилактического учреждения в силу осуществления профессиональной деятельности
Инфекционный контроль	система постоянного эпидемиологического наблюдения внутри лечебно-профилактического учреждения с анализом результатов, на основании которого организуются эффективные профилактические и противоэпидемические целенаправленные мероприятия
Истинный рецидив туберкулеза	Рецидив туберкулеза, при котором отсутствуют клинические и лабораторные признаки, подтверждающие повторное заражение новым штаммом <i>M.tuberculosis</i> .
Метод эпидемиологического анализа	специфическая совокупность приемов изучения закономерностей проявления множества событий (заболеваний, смертей и др.), позволяющих установить причины возникновения и распространения патологических состояний любой природы в популяции людей
Множественная лекарственная устойчивость	Это устойчивость МБТ к действию изониазида и рифампицина одновременно, с наличием или без наличия устойчивости к любым другим противотуберкулезным препаратам
Молекулярная эпидемиология	Совокупность специфических методов и приемов, позволяющая на основании изучения генетических характеристик популяций паразита и хозяина выявлять закономерности возникновения и распространения инфекционной заболеваемости в человеческом обществе.
Обострение (прогрессирование) туберкулеза	Появление новых признаков активного туберкулезного процесса после периода улучшения или усиление признаков болезни при наблюдении в I и II группах до клинического излечения.
Перекрестная внутрибольничная (нозокомиальная) туберкулезная инфекция	Повторное заражение пациента новым штаммом <i>M.tuberculosis</i> в госпитальных условиях, протекающее в клинически выраженной форме или без признаков активизации туберкулезной инфекции
Полирезистентность	Это устойчивость МБТ к любым двум и более противотуберкулезным препаратам без одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину.
Профессиональное заболевание туберкулезом	Случай заболевания туберкулезом работника лечебно-профилактического учреждения любого профиля, возникший в связи с его профессиональной деятельностью

Рецидив туберкулеза	Появление новых признаков активного туберкулеза у лиц, ранее перенесших туберкулез и излеченных от него, наблюдающихся в III группе или снятых с учета в связи с выздоровлением.
Смешанные культуры микобактерий туберкулеза	Определение двух (или более) генетически разнородных штаммов микобактерий туберкулеза в одной пробе материала от одного больного
Туберкулезная ко-инфекция	Повторное заражение новым (генетически отличным от первоначального) штаммом <i>M.tuberculosis</i> на фоне продолжающейся (не излеченной) туберкулезной инфекции
Туберкулезная реинфекция	Повторное заражение новым (генетически отличным от первоначального) штаммом <i>M.tuberculosis</i> , излеченных от туберкулеза лиц.
Широкая лекарственная устойчивость	Устойчивость к изониазиду и рифампицину, а также хотя бы к одному из инъекционных препаратов второго ряда (канамицин, амикацин, капреомицин) и препарату из группы фторхинолонов
Эндогенная туберкулезная реактивация	активизация остаточных очагов перенесенной ранее туберкулезной инфекции, не связанная с повторным заражением новым (иным) штаммом микобактерий туберкулеза
Экзогенная туберкулезная суперинфекция	Повторное заражение новым (иным) штаммом микобактерий туберкулеза в условиях незавершившегося существующего туберкулезного процесса или после выздоровления. Данное понятие объединяет состояния, относящиеся к туберкулезной ко-инфекции и туберкулезной реинфекции.
Эпидемиологическая диагностика	Изучение причин (факторы риска) возникновения и распространения патологических состояний
Эпидемиологический метод	Специфическая совокупность приемов, которая предназначена для изучения причин возникновения и распространения любых патологических состояний и состояний здоровья в популяции людей.
Эпидемиологический надзор	непрерывная оценка состояний и тенденций развития эпидемического процесса для определения причин его развития и своевременного принятия решений, обеспечивающих проведение адекватных ситуации мероприятий
Эпидемиологическое определение случая	набор стандартных критериев для решения вопроса о наличии или отсутствии у данного индивидуума определенного заболевания (состояния)

Туберкулез (ТБ) остается актуальной проблемой современного здравоохранения. В Российской Федерации одним из основных факторов, серьезно влияющих на показатели заболеваемости и смертности, является широкое распространение лекарственно устойчивых (ЛУ) штаммов микобактерий туберкулеза. В течение ряда последних лет в Российской Федерации отмечается неуклонный рост доли туберкулеза органов дыхания, вызванных МБТ, обладающей множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Рост МЛУ-ТБ отмечается среди всего контингента больных туберкулезом органов

дыхания, в том числе, среди впервые выявленных больных [12-15]. Рост лекарственной устойчивости, являясь одной из причин неэффективного лечения, приводит к накоплению среди населения источников инфекции, способствуя активизации эпидемического процесса.

Характерно, что доля МЛУ ТБ среди больных туберкулезом органов дыхания, ранее получавших лечение, в том числе, среди пациентов с рецидивами туберкулеза, в 2-2,5 раза выше, чем среди впервые выявленных больных [12-15]. Данное обстоятельство, с одной стороны, может являться следствием вторичной

(приобретенной) лекарственной устойчивости в результате накопления в процессе лечения мутаций, приводящих к устойчивости МБТ; с другой стороны, может быть косвенным свидетельством экзогенной суперинфекции лекарственно устойчивыми штаммами МБТ, заражение которой произошло в процессе госпитализации в противотуберкулезное учреждение [16-17].

Среди причин роста МЛУ ТБ, отмечаемой многими исследователями, является эпидемическое распространение на большинстве территорий Российской Федерации штаммов *M. tuberculosis* генетического семейства Beijing, отличающихся высокой приспособляемостью к выживанию в макрофагах *ex vivo* и высокой ассоциацией с лекарственной устойчивостью [16, 17, 25, 26].

Другой проблемой, существенно влияющей на показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза, является дальнейшее развитие в Российской Федерации эпидемии, вызванной ВИЧ [10, 12-15]. Ситуация характеризуется все более широким вовлечением в эпидемический процесс социально благополучных слоев населения за счет активизации естественных путей передачи инфекции. В результате в структуре больных СПИД накапливается контингент лиц, находящихся на поздних стадиях заболевания (4В, 4В, 5), которые гораздо в большей степени подвержены как эндогенной реактивации туберкулезной инфекции, так и экзогенной туберкулезной суперинфекции. Туберкулез у таких больных способен вызвать остро прогрессирующие процессы и развитие генерализованных форм, стремительно приводящих к летальным исходам.

Таким образом, в условиях роста популяции лиц, инфицированных ВИЧ, на фоне широкой циркуляции МЛУ штаммов МБТ, обеспечение безопасных условий пребывания в противотуберкулезных учреждениях приобретают первостепенное значение. В этой связи систему противоэпидемических и профилактических мероприятий в противотуберкулезных учреждениях следует рассматривать не только с позиций интересов конкретной противотуберкулезной медицинской организации, но и как один из ключевых элементов, способствующих стабилизации эпидемической ситуации в целом.

Изучение эпидемического процесса нозокомиального туберкулеза сопряжено со значительными методическими и организационными трудностями. Но, несмотря на всю сложность и

неоднозначное, порой скептическое отношение, некоторых специалистов к данному вопросу, возможность нозокомиальной передачи *M. tuberculosis* неоднократно была подтверждена наблюдениями как отечественных, так и зарубежных авторов [16-17, 25-27, 31, 32, 35-38].

Использование методов МГИ позволило доказать возможность экзогенной туберкулезной реинфекции [26]. Описаны случаи возникновения групповой и вспышечной заболеваемости туберкулезом в госпитальных условиях [25, 26, 37, 38]. Вместе с тем, клинико-эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции не всегда позволяют определить точное время и место заражения, и, в связи с этим, достоверно установить источник и обстоятельства инфицирования.

Эпидемический процесс туберкулезной инфекции, протекающий в госпитальных условиях [10, 38], имеет ряд отличительных особенностей. Внутрибольничная передача туберкулеза происходит в замкнутом пространстве, на относительно небольшой территории больничных корпусов, где сконцентрирована значительная часть источников инфекции и потенциально восприимчивых к инфекции людей. Как пациенты, так и персонал лечебно-профилактического учреждения, по отношению друг к другу одновременно могут являться как источниками туберкулезной инфекции, так и восприимчивым к инфекции контингентом. Поэтому передача инфекции возможна как от пациентов к медицинскому персоналу, так и от заболевших туберкулезом сотрудников к пациентам. В условиях скученности и длительного пребывания в условиях вынужденного контакта, при несоблюдении изоляционно-ограничительных мероприятий, гигиенических норм, отсутствии или неэффективности вентиляционных систем возможны случаи перекрестной суперинфекции среди пациентов. При несвоевременном выявлении и отстранении от работы заболевших сотрудников возможна передача инфекции от персонала лечебно-профилактического учреждения.

В стационарных учреждениях общей лечебной сети [10, 31, 32], риск внутрибольничного заражения туберкулезом среди пациентов связан с «заносами» своевременно не диагностированных случаев туберкулеза легких, как у пациентов, так и у медицинского персонала. К отделениям повышенного риска заноса туберкулеза относятся пульмонологические отделения многопрофильных

больниц, психиатрические больницы. Инфицированию могут способствовать длительный и тесный контакт на ограниченной территории многоместных палат, не оснащенных специальными системами очистки и обеззараживания воздуха. Особой опасности заражения могут подвергаться иммунокомпрометированные пациенты, в том числе, больные СПИД [10, 25]. Наиболее тяжелые последствия могут иметь случаи заноса туберкулеза в родовспомогательные учреждения.

В специализированных противотуберкулезных учреждениях [16, 17, 25 - 27, 38, 39], также существует вероятность нозокомиальной передачи туберкулеза среди пациентов. Риск нозокомиальной передачи туберкулеза обусловлен, главным образом, неадекватностью изоляционно-ограничительных мероприятий в отношении пациентов с различной степенью эпидемиологической значимости. Неправильная тактика разобщения потоков больных в зависимости от их эпидемического потенциала (интенсивности и продолжительности бактериовыделения, наличия лекарственной устойчивости, степени восприимчивости) является основным предрасполагающим фактором внутрибольничного распространения туберкулеза [10, 16, 17, 25, 26,]. Пребывание в общих многоместных палатах выздоравливающих пациентов совместно с пациентами, находящимися на начальной стадии лечения, а также с пациентами с неизвестным статусом относительно бактериовыделения, может способствовать перекрестной туберкулезной инфекции.

Дополнительным фактором риска, связанным с лечебно-диагностическим процессом, являются различные процедуры, сопровождающиеся усиленной индукцией мокроты (ингаляции, сбор мокроты для исследования, спирометрия). При внешней простоте и доступности, эпидемическая значимость данных процедур в условиях противотуберкулезного учреждения определяется неизбежностью возникновения массивного инфекционного аэрозоля и контаминации аппаратуры и предметов больничной среды возбудителями туберкулеза.

Особого внимания заслуживают эндоскопические исследования (бронхоскопия, ФГДС, ларингоскопия) с использованием аппаратуры, которая, при неадекватной обработке, может являться фактором передачи инфекции между пациентами [35-37].

Развитие легочного туберкулеза после

бронхоскопии описано в нескольких работах [37]. Сообщается о случае заболевания пациента активным легочным туберкулезом через 6 месяцев после бронхоскопии по поводу мелкоклеточного рака легкого. В результате ретроспективного анализа было выяснено, что бронхоскопия была выполнена через 2 дня после пациента, обследовавшегося по поводу подозрения на туберкулез легких. Идентичность штаммов микобактерии туберкулеза у этих двух пациентов подтверждена молекулярным методом. Причиной заражения признано нарушение обработки эндоскопов. Описан случай [37] выявления в лаважной жидкости 8 пациентов идентичных штаммов МБТ, обладающих множественной лекарственной устойчивостью. У пациента, проходившего бронхоскопию через 17 дней после бациллярного больного - первичного источника инфекции, развился активный туберкулез легких, приведший его к смерти через месяц после постановки диагноза. У двух других пациентов, подвергавшихся бронхоскопии через 1 и 12 дней после источника инфекции, полирезистентные штаммы МБТ выделялись из лаважной жидкости. При динамическом наблюдении диагноз туберкулеза легких у них был исключен. Эпидемиологическим расследованием были выявлены грубые нарушения правил обработки эндоскопов, способствующие колонизации микобактериями туберкулеза каналов эндоскопа и лаважной жидкости, отобранной при обследовании пациентов с помощью этих эндоскопов. Показана роль автоматических моечно-дезинфицирующих машин как резервуара и фактора передачи инфекции, связанная с несовершенством их конструкции и нарушениями режимов эксплуатации [37].

Обсуждается возможность инфицирования пациентов микобактериями туберкулеза при нарушении герметичности эндоскопического аппарата [37]. Причиной расследования послужило выявление в течение месяца в лаважной жидкости от 10 пациентов одного и того же штамма микобактерии туберкулеза. У двух человек, несмотря на превентивное лечение, проведенное после выявления в лаважной жидкости микобактерий туберкулеза четырьмя препаратами, развился активный туберкулез легких. У шести пациентов при динамическом наблюдении диагноз активного туберкулеза не подтвердился. Девяти пациентам из десяти бронхоскопия выполнялась одним из трех бронхоскопов, имеющихся в отделении. При тщательном анализе причин инфицирования

установлено, что правила обработки эндоскопов не нарушались. Однако в течение этого месяца тест на герметичность эндоскопа после каждого исследования не проводился. Микобактерии туберкулеза, проникшие в корпус эндоскопа и колонизирующие его внутренние структуры, стали недоступны для моющих и дезинфицирующих средств.

В проспективном эпидемиологическом наблюдении [16, 17], за 57 пациентами в отделении для лечения туберкулеза, вызванного МЛУ возбудителем, было установлено, что смена генотипа, выявленная методом сполиготипирования, была подтверждена у троих пациентов. Из 221 культуры МБТ, выделенной от пациентов в режиме ежемесячного микробиологического мониторинга 197 штаммов (89,2%) принадлежали к семейству Beijing. Изменение генотипов, зафиксированное у 3 пациентов, произошло в двух случаях на генотип LAM, в одном случае на Haarlem. Средняя продолжительность стационарного лечения составляла 8,8 мес. Таким образом, частота выявления пациентов с меняющимся в период госпитализации генотипом микобактерий туберкулеза составила 52,6 на 1000 пациентов.

В наблюдении за 18 пациентами [24] с рецидивами туберкулезной инфекции было проведено сравнение результатов МГИ возбудителя у одного и того же больного в разные сроки – при первичной регистрации и при рецидиве заболевания. В результате было установлено, что в 166 случаях рецидивов на 1000 человек произошла смена генотипа, что может являться косвенным свидетельством экзогенной нозокомиальной суперинфекции. При этом характерно, что изменение генотипа в 100% случаев было ассоциировано с изменением профиля лекарственной устойчивости и возникновением новой локализации очага туберкулезной инфекции. В то же время при эндогенной реактивации туберкулезной инфекции локализация туберкулезного очага не менялась, инфекционный процесс захватывал дополнительные сегменты того же легкого, а изменение лекарственной чувствительности было отмечено только у 67% больных.

Результаты исследований, [16, 17], указывают, что в период стационарного лечения 25,2% (ДИ 16,9-36,99) в противотуберкулезных отделениях для больных ВИЧ-инфекцией.

В зарубежном исследовании, проведенном в одной из больниц Южной Африки, [38] было показано, что среди 103 пациентов больных СПИД

экзогенная туберкулезная суперинфекция выявлена у 26 пациентов, что составляет 25,2% (ДИ 16,9-36,99). В том числе, у 17 пациентов - 16,5% (ДИ 9,6-26,4) инфицирование генетически новым штаммом протекало в форме ко-инфекции (то есть, на фоне продолжающейся первичной инфекции). У 7 больных - 6,79% (ДИ 2,7-14,0) суперинфекция наблюдалась в форме рецидива после клинического и выздоровления, подтвержденного бактериологически. У 2 пациентов - 1,94% (ДИ 0,23-7,01), положительные результаты бактериологических исследований, с выделением новых штаммов, были получены после 2 и более месяцев отрицательных результатов посевов. При этом отсутствовали клинические симптомы рецидивирующей инфекции.

Расследование новых случаев МЛУ туберкулеза в Латвии [25] показали, что основными этиологическими агентами инфекции, вызванной МЛУ МБТ, являются представители генетического семейства Beijing. Сходство сполиготипов МЛУ штаммов и высокая интенсивность кластерообразования изолятов указывают на эпидемиологические связи между данными случаями. По мнению авторов [25] одним из наиболее значимых факторов риска передачи возбудителя туберкулеза, обладающего МЛУ, является госпитализация в отделения противотуберкулезных учреждений, где происходит нозокомиальное инфицирование *M. tuberculosis*. Были установлены эпидемиологические связи в 32% больных МЛУ, попавших в кластеры и проходивших лечение в стационарах. Сравнимые показатели [25] авторы приводят при аналогичных исследованиях, проведенных в Иране (30%) и Афганистане (41%). Выводы, сделанные авторами, свидетельствуют, что случаи туберкулеза, вызванные возбудителем, обладающим МЛУ, преимущественно выявлялись в составе кластеров (74,0% против 33,6%, лекарственно чувствительным возбудителей).

Таким образом, в ходе данных исследований было подтверждено, что сам факт госпитализации и лечения в противотуберкулезных стационарах является причиной экзогенной туберкулезной суперинфекции (реинфекции). В современных условиях госпитализация в противотуберкулезные стационары, где происходит нозокомиальное инфицирование *M. tuberculosis*, можно расценивать как один из факторов риска возникновения ТБ, вызванного возбудителем с МЛУ.

Существующая система федерального

статистического надзора за туберкулезом [7, 8, 12 - 15], не позволяет контролировать случаи нозокомиальной суперинфекции у пациентов ни на федеральном, ни на региональном уровнях. Результаты исследований [22 - 26, 28 - 30] показывают, что клинические проявления случаев повторного заражения туберкулезом могут приниматься за случаи обострения или рецидива. При этом используемые определения случаев обострения и рецидива [5], включают лишь констатацию синдромального диагноза и не предусматривают поиск этиологической причины обострившегося или рецидивирующего течения туберкулезной инфекции. По этой причине в группу рецидивов [22, 23] оказываются включенными как «истинные» случаи рецидивирующего туберкулезного процесса, протекающие по типу эндогенной реактивации, так и новые (повторные) случаи заражения туберкулезом, вызванные иными штаммами микобактерий (экзогенная суперинфекция и/или экзогенная реинфекция). Клинические проявления при экзогенной туберкулезной реинфекции (суперинфекции), далеко не всегда имеет характерную клиническую симптоматику, позволяющую проводить дифференциальную диагностику со случаями эндогенной реактивации. По этой причине статистическое наблюдение за клиническими синдромами «обострения» и «рецидива» не могут обеспечить наблюдение за эпидемическим процессом туберкулеза в госпитальных условиях. Кроме того, по мнению ряда исследователей [38] обнаружение у пациентов в процессе лечения культур микобактерий иных генотипов, в том числе, «смешанных» культур, не всегда сопровождалось ухудшением клинического состояния пациентов. Очевидно, что данные случаи требуют детального клинико-эпидемиологического расследования и исключения технических погрешностей (контаминации образцов, ошибок в оформлении документации, маркировке и регистрации образцов материала и т.д.).

Если при впервые установленном диагнозе туберкулеза обнаружение возбудителя в клиническом материале оказывается достаточным для признания его этиологической роли, то в случае экзогенной туберкулезной реинфекции и суперинфекции этого недостаточно. Для полноценного функционирования системы эпидемиологической диагностики нозокомиального туберкулеза требуется адекватная микробиологическая диагностика, сочетающая микробиологические (бактериологические)

и молекулярно-генетические исследования. Для бесспорного доказательства повторного инфицирования в госпитальных условиях необходимо располагать, по меньшей мере, результатами локального (на уровне учреждения), а, предпочтительнее, регионального (на уровне территории) и федерального молекулярно-генетического мониторинга, позволяющего подтверждать (либо исключать) эпидемиологические связи случаев рецидивирующего течения туберкулеза с предшествующей госпитализацией в противотуберкулезные учреждения. Весьма целесообразным в этой связи представляется создание персонифицированного регистра всех случаев туберкулеза, включающего (при наличии культуры МБТ) результаты МГИ – сполиготипирования и/или полногеномного секвенирования ДНК.

Для полноценного функционирования системы эпидемиологического наблюдения за нозокомиальной туберкулезной инфекцией в госпитальных условиях необходимы санитарно-бактериологические исследования, подтверждающие или исключающие участие факторов внешней среды в перекрестной передаче микобактерий [18 - 21]. Как известно, микобактерия туберкулеза характеризуется способностью длительно сохранять жизнеспособность на объектах внешней среды, проявлять устойчивость ко многим дезинфицирующим препаратам. Это отличает возбудителя туберкулеза от других бактериальных и вирусных инфекций с воздушно-капельным механизмом передачи. В связи с этим санитарно-бактериологические исследования, базирующиеся только на контроле санитарно-показательной микрофлоры в окружении больного туберкулезом, может создавать ощущение мнимого благополучия.

Проведенный анализ литературных данных позволил получить некоторые клинико-эпидемиологические характеристики и создать «портрет» современной нозокомиальной туберкулезной инфекции. Нозокомиальная туберкулезная инфекция характеризуется следующими признаками:

1. Клинически протекает в форме рецидива или обострения с образованием новых очагов инфекции в ранее интактных локусах легких; 16,6% (ДИ 3,44-48,72) случаев рецидивов случаев – результат экзогенной туберкулезной инфекции;

2. Частота инфицирования, доказанная с использованием методов МГИ, составляет 5,26 на 100 пациентов (ДИ 1,09-15,39) в отделениях для лечения

пациентов с туберкулезом, вызванным возбудителем с МЛУ.

3. 25,2% (ДИ 16,9-36,99) пациентов в противотуберкулезных отделениях для больных ВИЧ-инфекцией переносят перекрестную экзогенную туберкулезную инфекцию .

4. Среди пациентов больных СПИД/ВИЧ-инфекцией выявлены различные клинические варианты течения экзогенной туберкулезной инфекции, основная часть которых протекает в форме суперинфекции и реинфекции.

5. Среди штаммов, ассоциированных с нозокомиальным МЛУ туберкулезом, преобладают представители генетического семейства Beijing, которое в свою очередь характеризуются высокой вирулентностью и трансмиссивностью, повышенной способностью к кластеризации, более высокой частотой первичной мультирезистентности к противотуберкулезным препаратам, способностью вызывать тяжелое, затяжное течение МЛУ-туберкулеза.

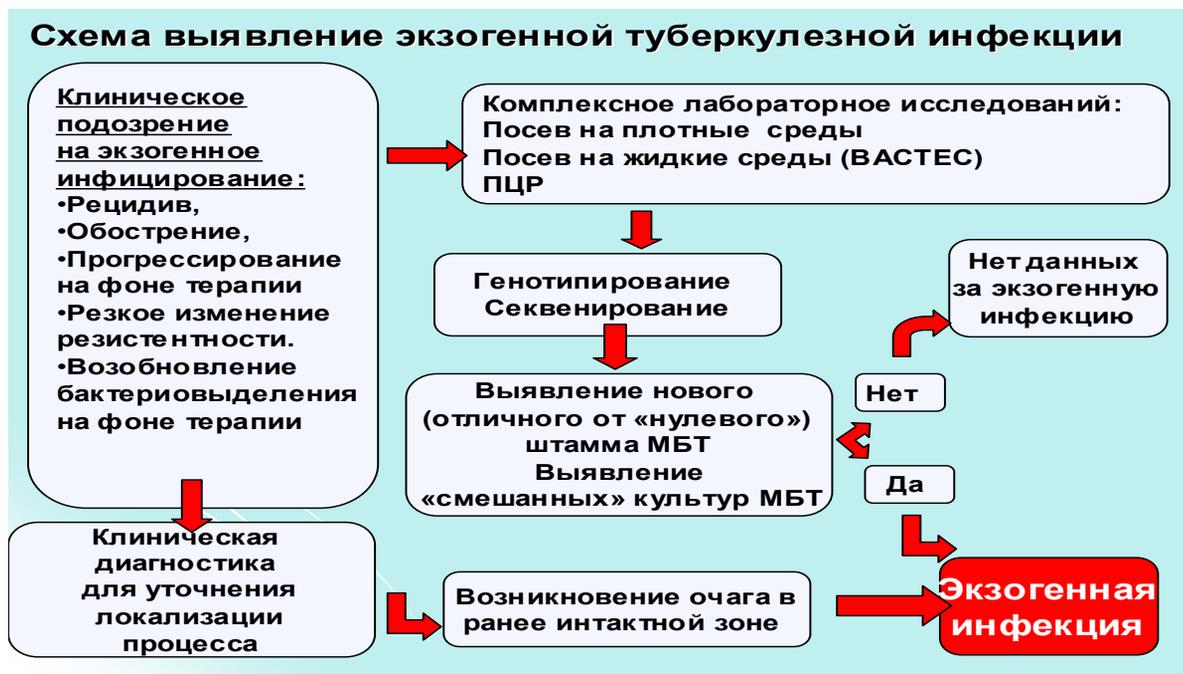
Наряду с выявлением случаев рецидивов и обострений в систему эпидемиологического наблюдения необходимо включить и другие состояния, которые могут маскировать, а точнее маркировать случаи экзогенного внутрибольничного инфицирования. Это следующие состояния:

- прогрессирование туберкулезного процесса несмотря на контролируруемую этиотропную терапию;
- возобновление бактериовыделения на фоне контролируемой этиотропной терапии;
- резкое или тотальное изменение лекарственной чувствительности, подтвержденное стандартизированными методами лабораторной диагностики.

Данные состояния требуют проведения детальной клинико-эпидемиологической дифференциальной диагностики с целью исключения возможности присоединения экзогенной инфекции.

На основании анализа публикаций схема выявления случаев экзогенной

туберкулезной инфекции может быть представлена следующим образом:



При появлении клинических подозрений на экзогенное инфицирование проводится дальнейшее исследование с помощью лабораторных и инструментальных методов диагностики с целью исключения или подтверждения возникновения новых очагов инфекции, вызванных новыми штаммами МБТ.

Критериями отнесения случая к экзогенной туберкулезной инфекции является идентификация

нового (отличного от «нулевого») штамма МБТ, или одновременное выявление «смешанных» культур МБТ при наличии клинических признаков активизации туберкулезного процесса, подтвержденные молекулярно-генетическими исследованиями.

Целью следующего этапа диагностики является подтверждение (или исключение) факта нозокомиальной трансмиссии туберкулеза. Для

реализации данного этапа необходимо иметь хорошо организованную систему локального (на уровне учреждения), и федерального (регионального) микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга, который представляет собой единую персонифицированную компьютерную базу данных полногеномного секвенирования и ДНК всех выделенных штаммов микобактерий. Для этого требуется включение исследования ДНК штаммов микобактерий туберкулезного комплекса в обязательную схему этиологической диагностики туберкулеза с целью создания банков ДНК, систем регистрации и хранения данных о каждом клиническом изоляте микобактерий туберкулезного комплекса, создание Федеральной коллекции клинических изолятов микобактерий туберкулезного комплекса.

Выводы:

1. Госпитализация в отделения противотуберкулезных медицинских организаций является одним из факторов риска экзогенной туберкулезной суперинфекции, вызванной возбудителями с МЛУ. В связи с этим, научно обоснованная организация системы инфекционного контроля в противотуберкулезных медицинских организациях следует рассматривать не только с позиций интересов отдельных противотуберкулезных учреждений, но и как один из ключевых элементов контроля туберкулезной инфекции в целом.

2. Требуется разработка и внедрение на федеральном уровне целенаправленной модели эпидемиологической диагностики нозокомиального туберкулеза с использованием чувствительных маркеров, позволяющих проводить корректный дифференциальный эпидемиологический анализ на основании стандартных критериев.

3. Для создания эффективной системы эпидемиологической диагностики нозокомиальной туберкулезной инфекции требуется широкое внедрение в практическую деятельность противотуберкулезных учреждений молекулярно-генетических методов исследований.

4. Генотипирование штаммов МБТ должно быть включено в обязательную схему этиологической диагностики туберкулеза с целью создания единого федерального банка данных, позволяющего организовать эпидемиологическое наблюдение за циркуляцией МБТ на территории Российской Федерации.

5. Требуется совершенствование и стандартизация отечественных нормативно-правовых документов и приведение их в соответствие с международными требованиями. При этом должны учитываться особенности эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации, особенности циркулирующих штаммов МБТ, особенности контингента пациентов и состояния учреждений противотуберкулезной службы.

6. Для снижения риска нозокомиальной передачи туберкулеза следует более широко использовать стационар - замещающие технологии, в том числе для оказания противотуберкулезной помощи пациентам с иммунодефицитными состояниями, уменьшить сроки стационарного лечения и усилить мероприятия инфекционного контроля в отделениях для лечения больных лекарственно устойчивым туберкулезом.

Список литературы

1. Федеральный закон от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

2. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» СанПиН 2.1.3.2630-10.

3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1295-03 «Профилактика туберкулеза».

4. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами».

5. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 N 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

6. Приказ Минздрава РФ от 15 ноября 2012 г. N 932н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом»

7. Приказ МЗ РФ от 13.12.1989 г. № 654 «О совершенствовании системы учета отдельных инфекционных и паразитарных заболеваний».

8. Приказ Росстата от 26.12.2008 г. № 326 «Об утверждении формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Месячная, годовая формы.

9. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, утвержденная 06.11.2011г. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав

потребителя и благополучия человека Г.Г. Онищенко.

10. Федорова Л.С., Юзбашев В.Г., Попов С.А., Пузанов В.А., Севастьянова Э.В., Акимкин В.Г., Фролова Н.В., Мясникова Е.Б., Волченков Г.В., Проньков В.А. Наголкин А.В. Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях / Под ред. Л.С. Федоровой. – М.- Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2013. Гл.1. - С. 8-40.

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

12. Туберкулез в Российской Федерации, 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации.- М., 2012.- 285 с.

13. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2010 – 2011 гг. Статистические материалы. М., 2012.- 60 с.

14. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные эпидемиологические показатели за 2008–2010 годы: Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ, 2011.- 156 с.

15. Российский статистический ежегодник. 2011: Стат.сб./Росстат. - Р76 М., 2011. – 795 с.

16. 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.

17. Горина Г.П., Ажикина Т.Л., Тарасова И.В., Баранов А.А., Марьяндышев А.О. Инфекция среди больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области. - Туберкулез и болезни легких. – 2012. - №5.- С.39-43.

18. 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.

19. Корначев А. С., Дмитриенко Ю. В., Семина Н. А. Интенсивность антигенного прессинга сотрудников, участвующих в процессе судебно-медицинской экспертизы трупов. Стратегия и тактика борьбы с внутрибольничными инфекциями на современном этапе развития медицины: Материалы международного конгресса – М. 2006 – С. 94-95.

20. Корначев А. С., Дмитриенко Ю. В., Семина

Н. А.. Контаминация микобактериями медицинских учреждений Тюменской и Челябинской областей и оценка угрозы внутрибольничного распространения туберкулеза. Генодиагностика инфекционных болезней: Материалы Росс. научно-практ. конф. Новосибирск. 2005. – С. 199-204.

21. Корначев А. С., Дмитриенко Ю. В., Семина Н. А. Интенсивность контаминации объектов производственной среды и сотрудников бюро судебно-медицинской экспертизы микобактериями туберкулеза. Стратегия и тактика борьбы с внутрибольничными инфекциями на современном этапе развития медицины: Материалы международного конгресса. – М. 2006 – С. 96-97.

22. Мясникова Е.Б. Вопросы эпидемиологической диагностики нозокомиального туберкулеза. Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: Мат. Всеросс. научн.-практ. конф. – СПб., 2011. – С.43-44.

23. Мясникова Е.Б. Клинико-эпидемиологические критерии диагностики нозокомиальной туберкулезной инфекции у пациентов. Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: Мат.1-го Конгр.Ассоц. фтизиатров России. – СПб. – 2012. – С. 241-242.

24. Новожилова О.В., И.А. Васильева И.А. Пузанов В.А., Черноусова Л.Н., Катулина Н.И., Яшенкова Н.М. // Причины рецидивов туберкулеза легких у больных Ивановской области. - Туберкулез и болезни легких. - 2011. - №10. - С. 55-58.

25. Нодиева А. с соавт. //Новые случаи нозокомиальной передачи и генотипы *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью. - Туберкулез и легочные заболевания. - 2011. - №1. - С. 143-150.

26. Оттен Т.Ф., Вишневецкий Б.И., Нарвская О.В. и др. Молекулярно-эпидемиологическое расследование случаев нозокомиальной туберкулезной инфекции // Материалы 9 съезда Российского общества фтизиатров. – М. – 2011.

27. Покровский В.И., Степанова Т.Ф., Корначев А.С., Семина Н.А., Голубев Д.Н.// Характеристика угроз территориального и внутрибольничного распространения туберкулеза в Российской Федерации и меры по их профилактике. Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2007.- №6. С.11-18.

28. Пузанов В., Ерохин В., Голышевская В., Васильева И., Черноусова Л., Катулина Н., Яшенкова Н., Рукосуева О., Данилова Е. Рецидив или случай

повторного заболевания туберкулезом? Новые возможности дифференциальной диагностики // Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких: Мат. научн. сессии, посв. 85-летию ЦНИИТ. РАМН. - 2006. - С. 90-91.

29. Риекстиня В., Торп Л., Леймане В. // Факторы риска ранних рецидивов туберкулеза в Латвии. - Проблемы туберкулеза и болезни легких. - 2005. № 1. - С. 43-46.

30. Рукосуева О.В., Васильева И.А., Пузанов В.А., Медведева О.А., Катулина Н.И., Яшенкова Н.А. // Клинические и микробиологические особенности рецидивов туберкулеза органов дыхания. - Проблемы туберкулеза и болезни легких. - 2008. - № 10. - С. 28-31.

31. Семина Н. А., Корначев А.С., Дмитриенко Ю.В. Особенности реализации эпидемического процесса внутрибольничного туберкулеза в бюро судебно-медицинской экспертизы // Стратегия и тактика борьбы с внутрибольничными инфекциями на современном этапе развития медицины: Мат. междунар. конгр. - М, 2006 - С. 162-163.

32. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Акимкин В.Г., Загарьянц А.И. // Особенности эпидемического процесса внутрибольничного туберкулеза в многопрофильных больницах. - Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2007. - №3. - С. 22-25.

33. Шилова М.В. // Организация противотуберкулезной помощи в России и пути модернизации организационно-методического управления диспансерным наблюдением больных туберкулезом в современных эпидемических и социально-экономических условиях. - Туберкулёз и болезни лёгких. - 2011.- № 5.- С. 236-237.

34. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2010 году // - М., 2012.- С.224

35. Agerton T., Valway S., Gore B. et al. Transmission of a highly drug-resistant strain (strain W1) of *Mycobacterium tuberculosis*. Community outbreak and nosocomial transmission via contaminated bronchoscope. JAMA 278:1073-1077. 1997.

36. Basu S., Andrews J., Poolman E., et al. Prevention of nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in rural South African district hospitals: an epidemiological modeling study. Lancet 2007; 370: 1500-1507.

37. Michele T.M., Cronin W.A., Graham N.M., et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* by a fiberoptic bronchoscope. Identification by DNA fingerprinting. JAMA. 1997, 278:1093-1095

38. Pillay, M.; Sturm A. W. Nosocomial transmission of the F15/LAM4/KZN genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in patients on tuberculosis treatment: J Tuberculosis Lung Dis. - 2010. №2 (14). - С. 223-230(8)

Оригинальная статья
УДК 616-03:08+334-02

СОСТОЯНИЕ И ОБНОВЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ФОНДОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ В 2012 ГОДУ

С. А. Стерликов

Федеральное Государственное бюджетное учреждение
«Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

STATE AND RENOVATION STATUS OF CAPITAL ASSETS OF TB MEDICAL FACILITIES

Sterlikov S.A.

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

Резюме

Состояние основных фондов медицинских организаций не изучалось более 10 лет. Выборочные исследования проводились на недостаточном материале и не позволяли оценить состояние основных фондов противотуберкулёзных учреждений в целом по России. Целью данного исследования было изучить состояние основных фондов противотуберкулёзных учреждений и оценить мероприятия по их обновлению. Были изучены сведения, представленные в форме единовременного статистического наблюдения ВР-1Ф «Финансирование противотуберкулёзных мероприятий за 2012 год», рассчитаны структура, износ, обновление основных фондов по России и по Федеральным округам с учётом дефлятора.

Стоимость основных фондов противотуберкулёзных учреждений составила 18,5 млрд. рублей, в том числе – зданий и сооружений – 11,4 млрд., оборудования – 6,4 млрд., автотранспорта – 0,7 млрд. рублей. Износ зданий лечебных и диагностических подразделений составил 47,9%, хозяйственных построек и сооружений – 60%, оборудования – 61,8%, автомобилей – 73,6%, передвижных флюорографов – 58,3%. В 2012 году на капитальный ремонт и реконструкцию зданий противотуберкулёзных учреждений было израсходовано – 2 068 775 265 рублей, на строительство – 2 351 817 188 рублей, что составляет 14,5% от первоначальной стоимости. Доля средств федерального бюджета составила 19,8%. На приобретение оборудования в 2012 году было израсходовано 2 865 630 419 рублей, что составляет 13,2% от первоначальной стоимости. Доля средств федерального бюджета составила 25%.

Износ основных фондов противотуберкулёзных учреждений превышает нормативные. Финансирование обновления основных фондов в 2012 году достаточное для постепенной ликвидации их повышенного износа. Основной источник

финансирования обновления – региональные бюджеты.

Ключевые слова: основные фонды учреждений здравоохранения, модернизация здравоохранения, финансирование противотуберкулёзных мероприятий, противотуберкулёзные учреждения.

Resume

Condition of capital assets medical organizations have not been studied for over 10 years. Sample investigations were performed on insufficient material and did not give knowledge about the state of capital assets of TB facilities in Russia. The aim of the study was to examine the state of capital assets of TB facilities and to evaluate efficacy of measures for their modernization. Data of statistical survey of TB control activities budgeting in 2012 was analyzed and structure of capital assets, their deterioration and modernization in Russia as a whole and by Federal Districts. Total value of capital assets of TB facilities amounted to 18.5 billion rubles, including - of buildings and structures - 11.4 billion rubles, equipment - 6.4 billion rubles, vehicles - 0.7 billion rubles. Depreciation of therapeutic and diagnostic units premises was 47.9%, outbuildings and structures - 60%, equipment - 61.8%, vehicles - 73.6%, mobile fluorographs - 58.3%. In 2012, major budgeting was for repairs and reconstruction of buildings of TB facilities - 2,068,775,265 rubles, for new constructions - 2,351,817,188 rubles, which is 14.5% of initial costs of all premises. Federal budget input was 19.8%. Costs of newly procured equipment were 2,865,630,419 rubles (25% of all expenses on equipment procurement), or 13.2% of the original costs of the equipment in use.

Depreciation of capital assets of TB facilities was above the recommended level. Volume of financing in 2012 was sufficient for their scale up renovation. The main source of funding for renovation was regional budgets.

Keywords: capital assets of health facilities healthcare modernization, financing of TB control activities, TB

facilities

Введение.

Социально-экономический кризис 90-х гг. минувшего столетия сопровождался дефицитом финансирования здравоохранения, в том числе по статьям, предусматривающим обновление основных фондов. Это привело к высокому износу основных фондов медицинских организаций, их недостаточной фондовооруженности [3, 4, 7].

Состояние основных фондов медицинских организаций изучались в ходе паспортизации учреждений здравоохранения, которая проводилась в 1990 и 2000 [5] гг. При этом изучалось состояние учреждений здравоохранения в целом, без выделения учреждений, оказывающих специализированную помощь больным туберкулезом.

Регулярное статистическое наблюдение включает в себя только мониторинг технического состояния зданий, в которых непосредственно осуществляется стационарная и амбулаторно-поликлиническая помощь. Выборочные исследования [2] охватывали небольшое число противотуберкулезных учреждений, и их было сложно использовать для оценки финансирования и планирования модернизации основных фондов всех противотуберкулезных учреждений.

Цель исследования – изучить состояние основных фондов противотуберкулезных учреждений. Оценить мероприятия по их обновлению.

Материалы и методы

В 2012 году в рамках участия Российской Федерации в глобальном отчете Всемирной Организации Здравоохранения по туберкулезу [8] в соответствии с письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.04.2013 г. № 17-7-1601 осуществлена разработка и сбор сведений по форме единовременного статистического наблюдения

ВР-1Ф «Финансирование противотуберкулезных мероприятий за 2012 год», которая включала себя сведения о первоначальной и остаточной стоимости зданий и сооружений (в том числе – зданий лечебных и диагностических подразделений), оборудования, автотранспорта, а также средства, выделенные на капитальный ремонт и реконструкцию, строительство новых зданий, приобретение оборудования. Сведения получены из 83 субъектов Федерации и 4 федеральных учреждений. В ходе исследования рассчитывали следующие показатели:

- износ фондов рассчитывался как отношение разницы между первоначальной и остаточной стоимостью по отношению к первоначальной стоимости;
- структура основных фондов рассчитывалась как доля каждого из разделов в общей структуре остаточной стоимости
- обновление основных фондов рассчитывали как отношение средств, выделенных на их обновление по отношению к первоначальной их стоимости с учётом дефлятора.

Результаты и обсуждение

Основные фонды организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеют три составляющие: здания и сооружения, оборудование и автотранспорт.

Суммарная стоимость основных фондов противотуберкулезных учреждений Российской Федерации составила 18,5 млрд. рублей, в том числе – зданий и сооружений – 11,4 млрд. рублей, оборудования – 6,4 млрд. рублей, автотранспорта (включая подвижные комплексы медицинского оснащения) – 0,7 млрд. рублей. Структура основных фондов по первоначальной и остаточной стоимости представлена на графике (рисунок 1).

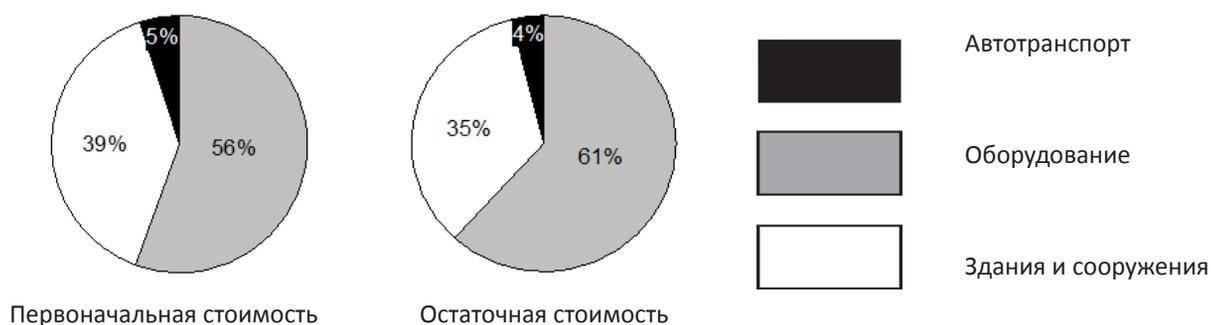


Рисунок 1. Структура первоначальной и остаточной стоимости основных фондов противотуберкулезных учреждений, %.

В структуре основных фондов противотуберкулёзных учреждений выросла доля зданий и сооружений при снижении доли оборудования и автотранспорта. Это свидетельствует о дисбалансе состояния основных фондов, обусловленном неравномерностью

финансирования обновления отдельных их компонентов.

Анализировали состояние основных фондов в разрезе федеральных округов (таблица 1).

Таблица 1. Износ основных фондов противотуберкулёзных учреждений в 2012 г.

	Здания лечебно-диагностических подразделений	Хозяйственные постройки и сооружения	Оборудование	Автомобили	Передвижные флюорографы
ЦФО	60,6	59,2	65,3	74,4	52,5
СЗФО	48,8	75,3	69,8	80,1	48,4
ЮФО	55,9	60,8	61,0	77,7	54,7
СКФО	29,9	38,5	53,1	87,4	29,0
ПФО	42,0	60,2	59,3	76,8	75,7
УФО	60,2	59,3	71,8	82,5	71,0
СФО	44,0	59,3	52,6	72,1	55,3
ДФО	28,2	44,8	49,9	59,1	55,4
Россия в целом	47,9	60,0	61,8	73,6	58,3

Износ зданий как лечебно-диагностических подразделений, так и хозяйственных построек превышал рекомендуемый максимальный уровень – 24% [6]. Наименее изношенными были здания лечебно-диагностических подразделений в Северо-Кавказском и Дальневосточном Федеральных округах. При этом здания лечебно-диагностических подразделений, как правило, были изношены меньше, чем здания хозяйственных построек и сооружений. Это обусловлено тем, что средства, выделяемые на ремонт, реконструкцию и новое строительство в первую очередь направлялись на обновление лечебно-диагностических подразделений. Не последнюю роль сыграли международные проекты по борьбе с туберкулёзом [1], в ходе реализации которых не только проводилась закупка оборудования и автотранспорта, но и по настоятельным рекомендациям экспертов проводилась модернизация бактериологических лабораторий, включая строительство новых зданий или реконструкцию старых. Меньше нормативного был износ зданий в республиках: Ингушения, Карачаево-Черкессия, Северная Осетия-Алания, Марий Эл, Татарстан, Хакасия, Саха (Якутия), Камчатском и Забайкальском краях, Белгородской, Мурманской и Еврейской Автономной областях. Тем не менее, при изучении состояния основных фондов в Республике Северная Осетия – Алания мы столкнулись

с ограничением метода для анализа состояния основных фондов. На балансе Северо-Осетинского Республиканского противотуберкулёзного диспансера состоит много старых, порой – ветхих зданий, при регулярной переоценке которых первоначальная стоимость была признана минимальной. Постройка одного нового здания привела к тому, что первоначальную стоимость основных фондов составляла стоимость вновь построенного здания с минимальным износом. Таким образом, при плохом состоянии большинства зданий и сооружений была получена благополучная с финансовой точки зрения картина. Это свидетельствует о том, что при проведении паспортизации учреждений здравоохранения нельзя ограничиваться лишь финансовыми показателями; необходим комплексный подход к изучению состояния зданий и сооружений, включающий в себя годы постройки, последней реконструкции, анализ фондооснащенности и фондовооруженности.

Износ оборудования превышал рекомендуемый максимальный уровень (не более 50%) во всех Федеральных округах, кроме Дальневосточного. По субъектам Российской Федерации, износ оборудования в целом был ниже нормативного только в 18 субъектах.

Особенность структуры автотранспорта, состоящего на балансе противотуберкулёзных учреждений –

наличие значительного количества передвижных флюорографических установок, составляющих более половины (57,6%) стоимости всего автотранспорта. В связи с этим состояние автомобилей и передвижных флюорографических установок оценивали раздельно.

Для поддержания устойчивого состояния ресурсов требуется, чтобы износ зданий не превышал 24% при обновлении в 1,6-1,8%, износ оборудования – 50% при обновлении 12,5% в год и износ транспорта 60% при обновлении в год на 20%.

Износ автомобилей был меньше рекомендуемого максимального уровня (60%) только в Дальневосточном Федеральном округе и федеральных учреждениях. По субъектам Федерации, в 15 из 78 противотуберкулёзные учреждения имели на балансе автомобили с износом меньше норматива, в

противотуберкулёзных учреждениях пяти субъектов Федерации автомобили на балансе не состояли. Передвижные флюорографические установки в большинстве Федеральных округов (исключая Приволжский и Уральский Федеральные округа) были изношены меньше норматива. По-видимому, это является результатом поставок этого оборудования в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье».

В 2012 году на капитальный ремонт и реконструкцию зданий противотуберкулёзных учреждений было израсходовано – 2 068 775 265 рублей, на строительство – 2 351 817 188 рублей. Отношение выделенных средств к их первоначальной стоимости зданий представлено на графике (рисунок 2).

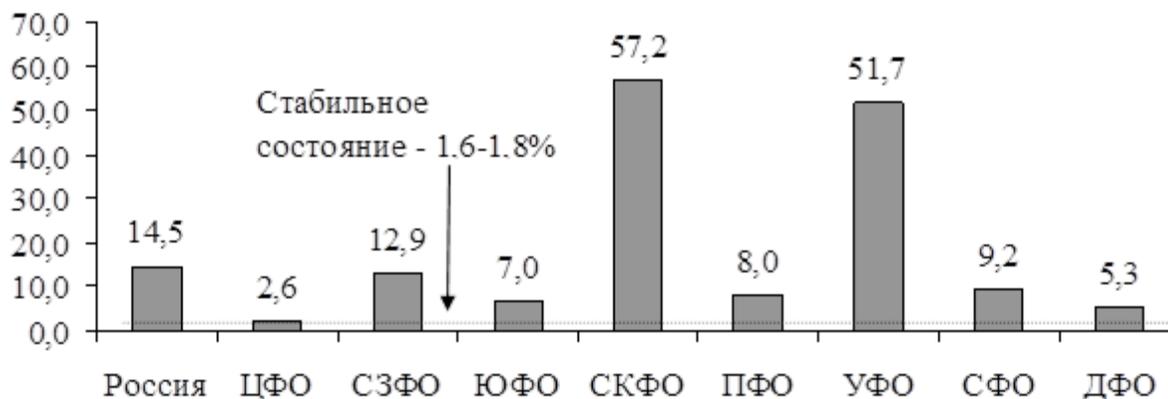


Рисунок 2. Финансирование обновления зданий и сооружений в 2012 г., % от их первоначальной стоимости.

Во всех федеральных округах средства, выделенные на обновление зданий и сооружений, превышали уровень стабильного состояния. Особенно существенным было обновление зданий в Северо-Кавказском федеральном округе, в котором проводилось новое строительство и завершалась отделка зданий противотуберкулёзных диспансеров в республиках Чечня и Карачаево-Черкессия. Строительство новых зданий противотуберкулёзных учреждений происходило и в Ханты-Мансийском АО. Таким образом, средства, направленные на

обновление зданий и сооружений в 2012 году обеспечивают снижение износа основных фондов противотуберкулёзных учреждений. В целом по России с учётом дефлятора, финансирование обновления зданий и сооружений составило 14,5%.

На приобретение оборудования в 2012 году было направлено 2 865 630 419 рублей. На рисунке 3 показано отношение расходов на приобретение оборудования к первоначальной стоимости оборудования, состоящего на балансе противотуберкулёзных учреждений.

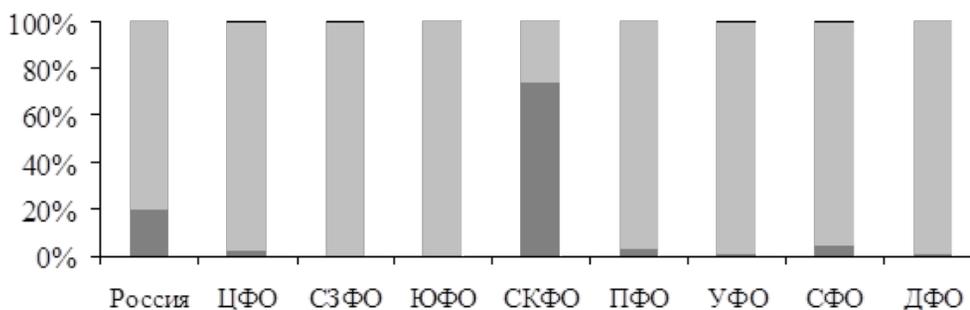


Рисунок 3. Финансирование обновления оборудования в 2012 г., в % к первоначальной стоимости.

В целом по Российской Федерации финансирование обновления оборудования с учётом дефлятора составило 13,2%, что также обеспечивало развитие. Тем не менее, в 5 Федеральных округах выделяемые средства были недостаточными для поддержания стабильного состояния.

К сожалению, в форму ВР-1Ф не было заложено изучение финансирования обновления автотранспорта. Изучение данного раздела работы планируется в ходе дальнейших исследований.

Источники финансирования обновления зданий и сооружений представлены на графике (рисунок 4).



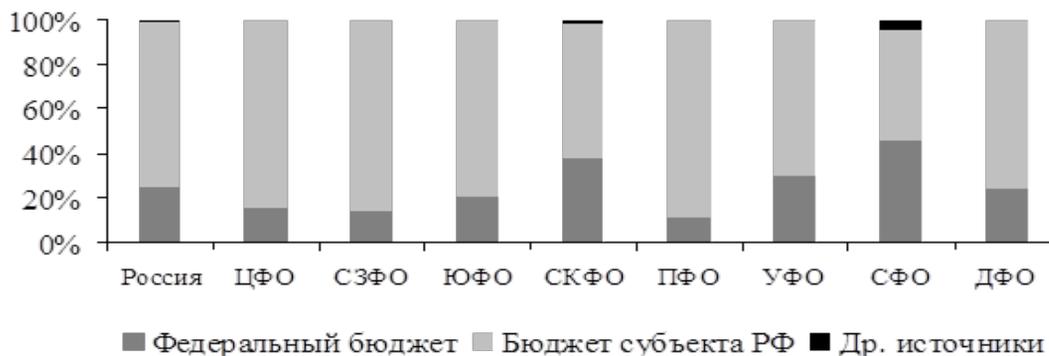
■ Федеральный бюджет ■ Региональный бюджет ■ Другие источники

Рисунок 4. Доля финансирования капитального ремонта, реконструкции и нового строительства зданий противотуберкулёзных учреждений из федерального, регионального бюджета и других источников.

Доля средств федерального бюджета составила 19,8% от общего финансирования, и была направлена преимущественно на капитальное строительство в 2 субъектах – республиках Карачаево-Черкесия и Чечня.

Финансирование обновления зданий и сооружений из других источников составило 0,3%.

Источники финансирования обновления оборудования представлены на графике (рисунок 5).



■ Федеральный бюджет ■ Бюджет субъекта РФ ■ Др. источники

Рисунок 5. Доля финансирования закупок оборудования из федерального, регионального бюджета и других источников.

Финансирование обновления оборудования также осуществлялось преимущественно из средств региональных бюджетов, хотя доля федерального финансирования была выше – 25%. Более половины этих средств (125 из 202 млн. рублей) было израсходовано в Красноярском крае.

Выводы

Износ основных фондов противотуберкулёзных учреждений выше норматива. Финансирование обновления основных фондов достаточное для постепенной ликвидации их повышенного износа. Финансирование обновления зданий и сооружений противотуберкулёзных учреждений происходит опережающими темпами. Финансирование обновления оборудования отстаёт от финансирования обновления зданий и сооружений. Это приводит к дисбалансу компонентов основных фондов. Основной источник финансирования обновления – бюджет субъектов Российской Федерации.

При проведении паспортизации учреждений здравоохранения необходимо анализировать все технико-экономические компоненты, не ограничиваясь финансовой составляющей.

Список литературы

1. Богородская Е.М. Международные программы борьбы с туберкулёзом. // Фтизиатрия: национальное руководство [Под ред. М.И. Перельмана]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. С. 68-72.
2. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулёзом в современных социально-экономических условиях. М.: Нью-Терра. 2011. 216 с.
3. Здравоохранение Дальнего Востока на рубеже веков: проблемы и перспективы. / Пригорнев В.Б., Щепин В.О., Дьяченко В.Г., Капитоненко Н.А. Хабаровск: издательство Дальневосточного государственного медицинского университета/ 2003. 368 с.
4. Мелянченко Н.Б. Общие методологические подходы к развитию здравоохранения РФ (на период 2008-2017 гг.). М. 2007. 238 с.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.07.1996 г. № 306 «О внедрении единой автоматизированной программы по сертификации и лицензированию медицинской деятельности». URL: <http://arhiv.inpravo.ru/data/base167/text167v739i630.htm>
6. Ресурсная база лечебно-профилактических учреждений: анализ состояния и развития / Стародубов В.И., Путин М.Е., Пачин М.В., Преображенская В.С. // Менеджер здравоохранения. 2004. № 1. С. 22-34.
7. Экономические методы управления в здравоохранении. / Уйба В.В., Чернышев В.М., Пушкарев О.В., Стрельченко О.В., Клевасов А.И. Новосибирск: ООО «Альфа-Ресурс». 2012. 314 с.
8. Global tuberculosis report 2013. Geneva: WHO. 289 с. URL: <http://www.resisttb.org/wp-content/uploads/2013/11/Global-TB-Report-2013.pdf>

Оригинальная статья

УДК 616-711-16-002-093

СТРУКТУРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ СПОНДИЛИТЕ У ВИЧ - ПОЗИТИВНЫХ И ВИЧ-НЕГАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

С.С. Назаров, Е.В. Решетнева, Н.С. Соловьева, А.А. Вишневский, В.В. Олейник

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ Фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Россия.

THE STRUCTURE OF DRUG RESISTANCE IN HIV-POSITIVE AND HIV-NEGATIVE PATIENTS WITH WIDESPREAD TUBERCULOSIS SPONDYLITIS

S.S. Nazarov., E.V. Reshetneva, N.S. Solovieva, A.A. Vishnevsky, V.V.Oleinik

«Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology»,

Ministry of Public Health, Russian Federation», Saint-Petersburg, Russia.

Резюме.

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 115 пациентов с распространенным туберкулезным спондилитом, прошедших лечение в период 2008-2012 гг. Показано, что лекарственная устойчивость (ЛУ) штаммов микобактерии туберкулеза встречалась у 73,0% пациентов, в том числе у 87,5%, ВИЧ-инфицированных и у 69,2% пациентов без ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных пациентов чаще, чем у пациентов без ВИЧ инфекции, выявлялись формы туберкулеза легких и внутригрудных лимфоузлов, в 9 раз чаще встречался активный процесс в легких, и в 5 раз чаще в мокроте обнаруживались микобактерии туберкулеза. Риск формирования множественной ЛУ у пациентов с иммунодефицитом был в 2,5 раза выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов. Выделение ЛУ штаммов МБТ у больных с туберкулезным спондилитом является фактором риска возникновения распространенных форм поражения позвоночника (OR=3.11);

Ключевые слова. Туберкулезный спондилит, лекарственная устойчивость, ВИЧ-инфекция.

Resume

Retrospective clinical and laboratory data analysis of 115 patients with widespread tuberculosis spondylitis treated in 2008-2012 is presented. Drug resistant (DR) Mycobacterium tuberculosis strains were found in 73,0% of all patients, 87,5% in HIV-positive patients and 69,2% - in HIV-negative group. HIV-positive patients are more likely had additional TB loci in lungs and thoracic lymph nodes. Frequency of active tuberculosis process in lungs additionally to spondylitis was 9 times higher in HIV-positive patients, compared to HIV-negative group. The risk of multy drug resistance in immunocompromised patients was 2.45 times higher than in HIV-negative patients. The presence of DR in M. tuberculosis isolated from patients with tuberculosis spondylitis is a risk factor for spinal cord disease generalization (OR=3.11);

Keywords: tuberculosis spondylitis, drug resistance, HIV infection.

Введение. Туберкулезный спондилит (ТС) является одной из самых тяжелых форм костно-суставного туберкулеза, встречаемость которого составляет от 40 до 61,5% случаев [6]. Тяжесть течения заболевания обусловлена протяжённостью деструкции в позвоночнике и наличием осложнений. [1, 8]. В научной литературе имеются единичные сведения о встречаемости распространённых форм туберкулезного спондилита [5].

Туберкулез костно-суставной системы часто наблюдается у пациентов с иммунодефицитом и количеством CD4+ клеток менее 100 кл\мл [12, 13]. Некоторыми авторами так же отмечено увеличение распространенных форм поражения позвоночника, связанных с пандемией ВИЧ-инфекции. Так, в работах Г.Е. Лобанова (2012) [7] отмечено преобладание яркой клинической симптоматики с развитием распространенных вертебральных поражений у больных ВИЧ-инфекцией. Кроме того, ранее было отмечено, что спондилиты на фоне ВИЧ инфекции отличаются распространенным и множественным поражением позвоночника, что приводит к более быстрому развитию его деформаций и выраженным неврологическим нарушениям [10].

По данным официальной статистики, в последние 3 года продолжается рост показателя распространенности туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной чувствительностью (МЛУ), который в целом по РФ вырос в 2009-2012гг на 19,0% [11]. В то же время, наличие лекарственной резистентности возбудителя туберкулеза – микобактерий туберкулеза (МБТ) приводит к увеличению числа осложненных форм туберкулезного спондилита, удлинению сроков госпитализации и значительному удорожанию проводимого лечения.

Целью исследования явилось изучение структуры

лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при моно- и полисегментарных спондилитах у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов.

Материал и методы.

Проведен ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных пациентов, поступивших в СПб НИИФ с 2008 по 2012 г.г, исследование “группа наблюдений - контроль” (сравнение клинических групп) со сплошной Пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериями:

1. наличие у больного диагноза “туберкулезный спондилит”, подтвержденного только бактериологическими методами с определением лекарственной чувствительности штаммов МБТ;
2. факт первичной госпитализации больных в СПб НИИФ в период набора материала – с 2008 по 2012 гг.;
3. факт оперативного лечения, проведенного в СПб НИИФ;
4. поражение двух и более позвоночно-

двигательных сегментов (ПДС);

5. для больных ВИЧ-инфекцией – документированный факт проведения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), назначенной и проводимой под контролем соответствующих специализированных инфекционных учреждений.

Из исследования были исключены больные при наличии (возникновении как послеоперационного осложнения) свища.

Все включенные в исследование пациенты разделены на 2 группы:

- в группу 1 вошли 24 пациента с распространенным туберкулезным спондилитом и наличием ВИЧ-инфекции;
- в группу 2 были включены пациенты (91 случай) с распространенным туберкулезным спондилитом без сопутствующей ВИЧ инфекции.

Частота встречаемости среди включенных в исследование пациентов форм туберкулезного спондилита с различной распространенностью представлена на рисунке 1.

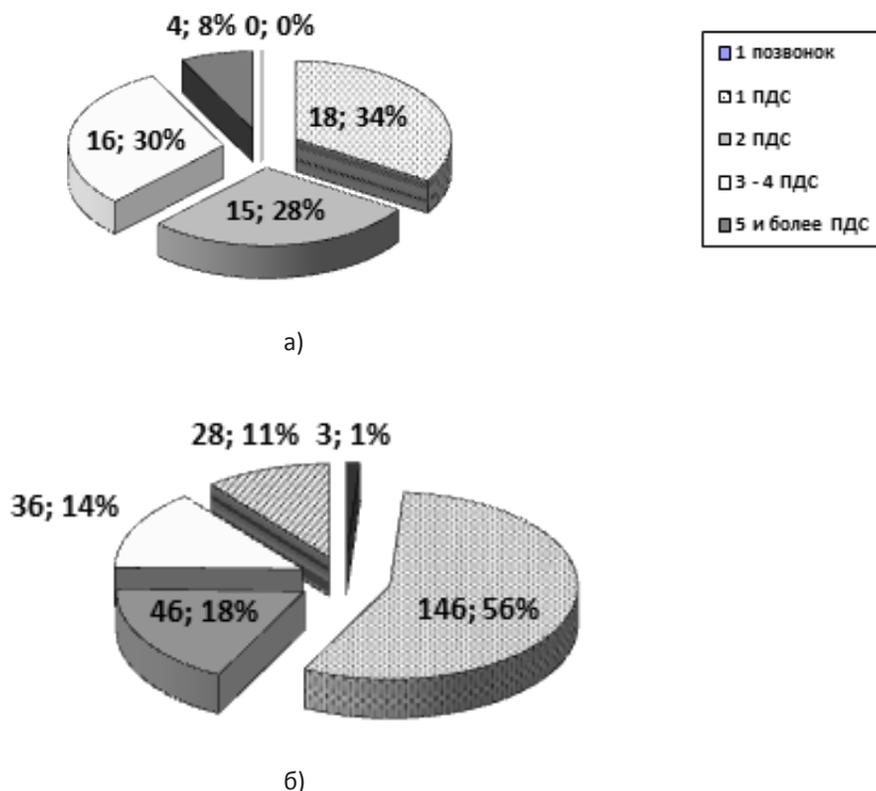


Рисунок 1. Структуры вертебрального поражения в исследованных группах больных со спондилитом: число пораженных позвонков (а - ВИЧ (+), б - ВИЧ (-))

Клинико-лучевая оценка туберкулезного спондилита проводилась в соответствии с критериями Клинической классификации внелегочного туберкулеза (2005) и с оценкой таких показателей, как распространенность спондилита (число пораженных позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) позвоночника), наличием специфических воспалительных осложнений спондилита – паравертебральных и эпидуральных абсцессов. К распространенному спондилиту относили случаи с поражением 2 и более ПДС (число пораженных позвоночно-двигательных сегментов позвоночника)

Все лучевые исследования проведены на следующих аппаратах: МРТ - TOSHIBA Exelart Vantage 1,5 T, КТ - TOSHIBA AQUILION 32, Rg - GE Proteus XR.

Выявление этиологического агента туберкулезного спондилита проводили бактериологически, методом посева операционного материала (ткань из очага деструкции, гной, грануляции) на жидкую питательную среду (Middlebrook 7H9, Becton Dickinson) и на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна II. Лекарственную устойчивость (ЛУ) определяли методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена и в системе ВАСТЕС с флуоресцентной детекцией роста микроорганизмов (ВАСТЕС MGIT 960, Becton Dickinson) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка. Оценку производили с

использованием дисперсионного многофакторного анализа с использованием программ STATPLUS 2009 и EXCEL 7.0, в том числе применяли анализ таблиц сопряженности, с применением критерия Пирсона (χ^2). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости «р» принимался равным 0,05. Меры эффекта оценивали с применением отношения факторов рисков (OR). Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова.

Результаты и обсуждение

В исследовании проведен дисперсионный анализ влияния лекарственной устойчивости на развитие распространенных форм туберкулезного спондилита у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов. Одним из изучаемых факторов был анализ давности заболевания от появления первых клинических признаков ТС до момента госпитализации в специализированную клинику для оперативного лечения. Изучение диагностической паузы в 2-х группах показало (рисунок 2), что при наличии ВИЧ-инфекции время развития диагностируемых распространенных поражений позвоночника в случае лекарственно устойчивых форм спондилита было более чем в два раза меньше, а в случае лекарственно чувствительных форм – почти в 3 раза меньше, чем в контрольной группе.

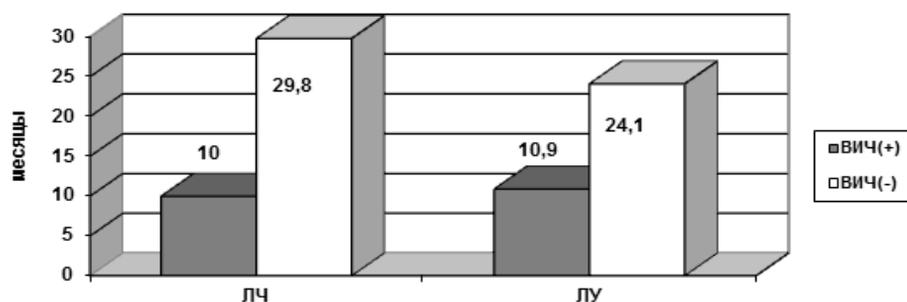


Рисунок 2. Давность заболевания туберкулезом позвоночника (диагностическая пауза).

При наличии ВИЧ-инфекции, давность заболевания достоверно в 2-3 раза короче, чем у ВИЧ-негативных больных. Объяснением этого факта может быть более быстрое и более тяжелое развитие болезни у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Одной из причин столь быстрого прогрессирования спондилита, вероятно, может быть и развитие остеопенического синдрома, поскольку и ВИЧ инфекция, и само проведение АРВТ являются факторами риска развития остеонекроза и остеопороза [15].

Характерным для сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза считается разнообразие проявлений туберкулеза с тенденцией к генерализации специфического процесса [4]. В исследовании проведен анализ зависимости встречаемости легочных форм при ЛУ и ЛЧ МБТ.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией риск развития активного легочного процесса был выше в 7 раз: 21 случай (87,5%), без сочетанной патологии – 44 (48,4%) ($\xi^2=11,84$, OR=7,48).

Таблица 1. Распределение пациентов с туберкулезным спондилитом по клиническим формам туберкулеза легких.

	Кол-во ТЛ N=63	Клинические формы туберкулеза легких									
		ОТЛ		ИТЛ		ДТЛ		ФКТЛ		ТВГЛУ	
			%		%		%		%		%
ВИЧ(+)	ЛЧ (1)	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0
	ЛУ(18)	2	11,1	3	16,7	11	61,1	0	0	2	11,1
ВИЧ(-)	ЛЧ(14)	5	35,7	4	28,6	2	14,3	0	0	3	21,4
	ЛУ(30)	3	10	7	23,3	14	46,7	5	16,7	1	3,3
χ^2 OR	5,16 0,12	2,5		1,5		0,12 1,57		0		3	

ОТЛ- очаговый туберкулез легких; ИТЛ- инфильтративный туберкулез легких, ДТЛ- диссеминированный туберкулез легких, ФКТЛ- фиброзно-кавернозный; ТВГЛУ- туберкулез внутригрудных лимфоузлов;

Нет достоверной связи между наличием туберкулеза легких у ВИЧ-негативных пациентов и ЛУ МБТ, в то время как, при ВИЧ-инфекции в 20 случаях при резистентных штаммах МБТ (95,2%) выявлен активный легочный процесс ($\chi^2=9,2$, OR=40). К тому же, в основной группе МБТ в мокроте обнаруживались в 5 раз чаще, чем у ВИЧ-негативных пациентов (OR=5,28). Тенденция к более частому выявлению активных форм туберкулеза легких у пациентов группы 1 с наличием ЛУ МБТ можно объяснить небольшим количеством наблюдений. Следует отметить тот факт, что данные о чувствительности штаммов МБТ в мокроте и операционном материале сопоставимы и не имели существенных различий.

При оценке посевов мокроты у больных 1 и 2 группы, а также лекарственной устойчивости МБТ и клинических форм туберкулеза легких (таблица 1) достоверной разницы по типу специфического процесса в органах грудной клетки не выявлено.

Лекарственная устойчивости штаммов МБТ в операционном материале в группах 1 и 2 была

выявлена в 87,5% (21 пациент) и 69,2% (63 пациента), соответственно.

Бактериологическое изучение операционного материала у больных ТС показало, что монорезистентность штаммов МБТ встречалась крайне редко и только в 4 наблюдениях у ВИЧ негативных пациентов (6,3%) (таблица 2). Полирезистентность штаммов МБТ почти в 2 раза преобладала во 2-й группе (20,6%), в то время, как множественная ЛУ доминировала в группе пациентов с ВИЧ инфекцией (90,5% и 73% соответственно). Широкая ЛУ отмечена у трети пациентов (28,6% и 33,3%), однако, отличия в их выявлении у пациентов по группам были недостоверны.

Таким образом, проведенное исследование показало, что лекарственная устойчивость встречалась в обеих группах у 73,0% пациентов (84 случая), а риск формирования множественной лекарственной устойчивости у пациентов с иммунодефицитом был в 3,15 раза выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов (OR=3,15).

Таблица 2. Характеристика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза из операционного материала у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезным спондилитом.

Таблица 2. Характеристика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза из операционного материала у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезным спондилитом.

	n=84		Тип резистентности							
			Моно-		Поли-		МЛУ		В том числе ШЛУ	
			Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
ВИЧ(+)	ЛУ	21	0	0	2	9,5	19	90,5	6	28,6
ВИЧ(-)	ЛУ	63	4	6,3	13	20,6	46	73	21	33,3
χ^2	3,22		6,19		3,92		2,74		0,59	
OR	3,11				0,44		3,15		0,79	

В проведенном исследовании распространенные поражения позвоночника при ТС у ВИЧ-позитивных пациентов встречались в 1,5 раза чаще, чем у ВИЧ – негативных (66% и 44% соответственно). Для оценки возможности влияния ЛУ на формирование распространенных форм туберкулезного спондилита у ВИЧ - положительных и ВИЧ-негативных пациентов, больные были распределены на 4 подгруппы (в зависимости от количества вовлеченных в патологический процесс ПДС) (Таблица 3). Подобное распределение пациентов показало, что при ЛЧ

МБТ преобладали 2-х сегментарные поражения (19 случаев - 62,2% от всех пациентов этой подгруппы), а при ЛУ МБТ в 2,5 раза чаще встречались полисегментарные формы ТС (>2ПДС). Поскольку ЛУ штаммы МБТ доминировали в обеих группах, как у ВИЧ-положительных, так и ВИЧ-негативных пациентов, то при количественном сравнении этих двух групп также было выявлено преобладание в 1,5 раза полисегментарных поражений позвоночника над 2-х сегментарными.

Таблица 3. Степень поражения позвоночника у ВИЧ- инфицированных и ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезным спондилитом (абс.)

	Тип ЛУ n=115		Количество пораженных позвоночно-двигательных сегментов			
			2	3	4	5 и более
ВИЧ(+)	ЛЧ	3	1	1	1	0
	ЛУ	21	8	9	2	2
ВИЧ(-)	ЛЧ	28	18	8	2	0
	ЛУ	63	19	16	21	7
χ^2	3,22		4,21	1,97	6,85	0
OR	3,11		7,58	4,5	21	

Заключение

1. Лекарственная устойчивость штаммов МБТ встречалась у 73,0% изученных случаев распространенных туберкулезных спондилитов;
2. У ВИЧ-положительных пациентов чаще, чем у ВИЧ-негативных выявляются генерализованные формы туберкулеза. К тому же в 1 группе, по сравнению со 2 группой, в 7 раз преобладал риск наличия активного легочного процесса и в 5 раз чаще обнаруживались МБТ (OR=9.33);
3. Риск формирования множественной лекарственной устойчивости у пациентов с иммунодефицитом был в 3,15 раза выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов;
4. Наличие лекарственной устойчивости

штаммов МБТ у больных является фактором риска возникновения распространенных форм поражения позвоночника (OR=3.11);

Список литературы

1. Беллендир Э.Н. Экспериментально-теоретическое обоснование развития современной хирургии внелёгочного туберкулёза // Туберкулёз: проблема диагностики, лечения и профилактики: Труды Всеросс. науч.-практ. Конф.-СПб., 2003.-С. 30-34;
2. Вишневский Б.И., Стеклова Л.Н. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания // Проблемы туберкулеза, 2008- № 12.-С. 5-8;
3. Вязовая, А. А., Соловьева, Н. С., Журавлев, В.

Ю., и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов МБТ, выделенных от больных туберкулезным спондилитом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и микробиологии, 2013. – №. 005. – С. 20-26;

4. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А.. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Инфекционные болезни.-2010.-Т.8№3.-С.5-8;

5. Ковешникова Е.Ю. Кульчавеня Е.В., Куряченко Ю.Т. Неврологические осложнения внелегочного туберкулеза. // Бюллетень сибирской медицины.-2008. С. 38-43;

6. Куклин Д.В., Баулин И.А., Беяков М.В., Дорофеев Е.А., Мушкин А.Ю. Эффективность хирургического лечения распространенного туберкулеза позвоночника с применением титановых блок-решеток для переднего спондилодеза// Хирургия позвоночника. - 2013. № 3. С.62-67;

7. Лобанов Г.Е., Мясников Д.А. Особенности выявления костно-суставного туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции// «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы Российской Федерации» (Материалы I Национального конгресса фтизиатров под ред П.К. Яблонского)- Спб, 2012 –с. 234-236;

8. Олейник В.В., Гусева В.Н., Беллендир Э.Н. и др. Восстановление опороспособности позвоночника у больных туберкулезным спондилитом // Актуальные

вопросы выявления, диагностики и лечения внелегочного туберкулеза: Труды Всеросс. научн.-практ. Конф.-СПб., 2006.-С. 203-207;

9. Оттен. Т.Ф. И.В.Мокроусов, О.В.Нарвская и др. Возможности и перспективы бактериологической диагностики микобактериоза // Проблемы туберкулеза и болезни легких.- 2004.- №5.- С.32-35;

10. Решетнева Е. В. Соловьева, Н. С., Макаровский и др. Особенности течения туберкулеза позвоночника у больных ВИЧ-инфекцией //ББК 55.14 С 56 Сборник научных трудов – 2012. – С. 158;

11. Яблонский П.К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития// Медицинский альянс -2013-№3 –С.5-25

12. Dos Santos RP, Deuschendorf C, Scheid K, et al. In-Hospital Mortality of Disseminated Tuberculosis in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. // Clin Dev Immunol. 2011[электрон. Ресурс: 2011. pii: 120278. Epub 2010 Aug 4];

13. Kahlon S.S., EastJ.W, SarriaJ.S. Mycobacterium-avium-intracellulare complex immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/AIDS presenting as osteomyelitis // AIDS Read, 2008-V. 18-N.10-P.515-518;

14. Sharma S.K., Liu J.J. Progress of DOTS in global tuberculosis control // Lancet.-2006.-Vol. 367.-P. 950-952;

15. Triant VA, Brown TT, Lee H, et al. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV infected patients in a large U.S. healthcare system // J Clin Endocrinol Metab- 2008-V.93-N.9-P.3499–3504.

Оригинальная статья

УДК 616.71/.72-002.5-089-77

ПЛАСТИКА ДЕФЕКТОВ КОСТИ ОСТЕОЗАМЕЩАЮЩИМИ МАТЕРИАЛАМИ В ХИРУРГИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО КОКСИТА (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

М.С. Сердобинцев, А.С. Кафтырев, А.И. Бердес, О.Л. Луцкая

ФГБУ «СПбНИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

BONE GRAFTING IN SURGERY OF TUBERCULOUS COXITIS (CLINICAL-EXPERIMENTAL STUDY)

Serdobintsev M.S., Kaftyrev A.S., Berdes A.I., Lutskeya O.L.

“Saint-Petersburg Research Institute for Phthisiopulmonology”,

Ministry of Public Health, Saint-Petersburg, Russian Federation

Резюме.

В эксперименте на 90 кроликах (здоровые животные и с моделированным туберкулезным оститом) доказана совместимость биоситалла и ЛитАр с костной тканью после некрэктомии очагов в условиях туберкулезного воспаления. Применение этих материалов в хирургическом лечении 74 больных туберкулезным кокситом позволило уменьшить объем интра- и послеоперационной кровопотери, добиться сопоставимых по сравнению с аутокостной пластикой функциональных результатов, сохраняющихся в отдаленные сроки наблюдения.

Ключевые слова: туберкулез костей и суставов; радикально-пластические операции; имплантат; биоситалл; ЛитАр.

Resume

During the experiment with 90 rabbits (healthy animals and animals with simulated tuberculous osteitis) and proven compatibility of Biositall and LitAr with bone tissue after necrectomy foci in terms of tuberculous inflammation. Use of these materials in the surgical treatment of 74 patients with tuberculous coxitis possible to reduce the volume of intra- and postoperative blood loss, to achieve comparable compared to autobone graft plastic functional results remaining in long-term follow.

Key words: Tuberculosis of the Bones and Joints; radical plastic surgery; implant; Biositall; LitAr

Введение

Для замещения дефектов костей при туберкулезных заболеваниях суставов в большинстве случаев используются костные алло- или аутоотрансплантаты, имеющие хорошо известные не только преимущества, но и недостатки [6], в связи с чем актуальной проблемой в ортопедии является изучение эффективности радикально-восстановительных операций (РВО) с применением искусственных биосовместимых материалов [1]. Неоспоримыми их преимуществами

являются: неограниченное количество, различные типы и размеры имплантатов, возможность замещения костных дефектов любой формы, отсутствие необходимости дополнительных доступов для взятия аутоотрансплантатов, а, следовательно, снижение продолжительности операции, операционного травматизма и кровопотери. В Санкт-Петербургском технологическом институте разработан отечественный стеклокристаллический материал марки М31 (биоситалл). В эксперименте на животных доказаны его остеокондуктивные и остеопротекторные свойства, что стало основой для промышленного производства остеозамещающих материалов медицинского назначения «Биосит-СР» и «Биосит-ХК» [7], официально разрешенных к применению в хирургии костей и суставов. ЛитАр представляет собой высокоинтегрированную смесь органического компонента коллагена и неорганического гидроксифосфата кальция [5]. Материал обладает остеоиндуктивным действием, резорбируется со скоростью, соответствующей росту новой костной ткани, при заполнении послеоперационного дефекта препятствует формированию фиброзной ткани [3, 4].

Цель исследования - экспериментальное обоснование и изучение возможности клинического использования остеозамещающих материалов (биоситалл, ЛитАр) для пластики операционных дефектов в лечении туберкулезного коксита.

Материал и методы

Исследование проведено в двух направлениях: экспериментальном и клиническом. Материалом экспериментального исследования служили 90 кроликов самцов породы шиншилла в возрасте от 7 до 12 месяцев. Для опыта использовались животные, содержащиеся в условиях вивария ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава РФ. Уход и содержание экспериментальных животных были стандартными в соответствии с требованиями приказов № 1045-73 от

06.04.1973, а также № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983, №267 МЗ РФ от 19.06.2003, «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правилами по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных», утвержденных МЗ СССР (1977) и МЗ РСФСР (1977), принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1964 г., с изменениями от 1975, 1983, 1989 и 1996 гг.). Поставлено 10 серий опыта. В 1 – 5 сериях, выполненных на здоровых животных, во время операции формировали костный дефект в дистальном эпиметафизе бедренной кости. Пластика этих дефектов в первой серии проводилась аутокостью, во второй - биоситаллом, в третьей - осуществлялась комбинированная аутокостно-биоситалльная пластика, в четвертой - выполнена монопластика костного дефекта биокомпозитом ЛитАр, в пятой - замещение костной полости аутокостью и ЛитАр. В 6 – 10 сериях использовалась модель туберкулезного остита по методике, разработанной в ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России (патент РФ № 2421823) [8]. Через 1 – 1,5 месяца после рентгенологически определяемого очага осуществлялась его некрэктомия и пластика дефекта, в том числе в шестой серии опытов аутокостью, в седьмой - монопластика биоситаллом, в восьмой - комбинацией аутокости и биоситалльными имплантатами, в девятой – ЛитАр и в десятой - комбинированная пластика аутокостью и ЛитАр. Начиная с первых суток после операции и до выведения из эксперимента, все зараженные животные получали курс туберкулоостатической терапии: изониазид внутримышечно, рифампицин, пипразинамид, этамбутол энтерально в средних терапевтических дозах, соответствующих массе каждого животного. В послеоперационном периоде проводилось рентгенологическое исследование оперированного сустава в двух проекциях. Изучали структуру костей, их взаимоотношение в суставе, состояние суставной щели, размеры суставных дефектов. Оценка оптической плотности костной ткани (ОПКТ) в зоне пластики выполнялась с помощью метода компьютерной рентгенометрии [2]. За 100% принималось значение ОПКТ в точке, соответствующей зоне исследования, на контралатеральной конечности. ОПКТ измерялась в зоне, непосредственно прилегающей к очагу поражения или к стенке операционного дефекта (пограничная зона) и в центральной части

трансплантата или импланта. Животные во всех сериях наблюдений выводились из эксперимента на 1, 2, и 4 месяца. Проводилась рентгенография полученных макропрепаратов.

Материалом клинического исследования явились результаты хирургического лечения 74 (40 мужчин и 34 женщин) больных активным прогрессирующим туберкулезным кокситом, проведенного в клинике ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава РФ в период с 2002 по 2013 год. Возраст больных колебался от 19 до 67 лет, средний - составил $45,2 \pm 1,2$ года ($40,1 \pm 1,1$ года для мужчин и $49,4 \pm 2,1$ года для женщин). Дизайн исследования: смешанное ретроспективно-проспективное когортное исследование; класс доказательности - 3. Критерии включения: больные активным прогрессирующим туберкулезным кокситом 3 стадии; выполнение РВО в условиях СПбНИИФ.

Выделены 3 группы больных: 31 больному (группа 1) проведены РВО с использованием аутокостного трансплантата, 23 пациента (группа 2) перенесли РВО, во время которой в качестве пластического материала использовали биоситалл (монопластика – 16 больных, комбинация его с аутокостью – 7 пациентов). В 20 случаях для этих целей применен ЛитАр (группа 3): у 14 больных – монопластика, у 6 – комбинация с аутокостным трансплантатом. Исследуемые группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, распространенности патологического процесса, объему пораженной костной ткани, степени нарушения функции (Harris W., 1969) [9]. Частота выполнения операций отдельными хирургами была равномерной во всех группах наблюдения. Все больные получали комплексное восстановительное лечение, включающее адекватную медикаментозную терапию (противотуберкулезные препараты до и после операции, неспецифические антибиотики, противовоспалительные средства, десенсибилизирующую терапию); функциональную реабилитацию после операций, основанную на ранней пассивной разработке движений, создании режима «разгрузки» в суставе и относительной иммобилизации конечности; физиотерапевтические процедуры, сеансы лечебной физкультуры, массажа, санаторно-курортное лечение.

В клиническом фрагменте работы применяли клинико-функциональный, рентгенологический и статистический методы исследования. Изучалась частота первичного заживления раны и осложнений в раннем послеоперационном периоде;

длительность оперативного вмешательства (мин); объем периперационной кровопотери (мл); функциональный результат оперативного лечения по Harris W. [9] при выписке пациента из стационара (25 – 30 сутки после операции) и в отдаленные сроки: через 1 – 3 – 5 лет. Для динамической оценки плотности окружающей дефект костной ткани, трансплантата и имплантата использовался метод компьютерной рентгенометрии [2]. За 100% принималась оптическая плотность костной ткани в точке, соответствующей зоне исследования, на контралатеральной конечности. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ BIOSTAT v.4.03 и Microsoft Excel 2007, в ходе которой вычисляли средние значения параметров (M), стандартное отклонение (σ) и стандартную ошибку (m).

Результаты проведенного лечения изучены через 5 – 7 месяцев у 41 больного (55,4%), через 10 – 12 месяцев - у 39 больных (52,7%). В более поздние сроки оценка результатов лечения проведена только у больных 1 и 2 групп, которым были выполнены РВО с пластикой дефектов кости аутокостью и биоситаллом и его комбинацией с аутокостью: через 2 – 4 года – у 28 пациентов (37,8%) и у 14 больных (18,9%) – через 5 и более лет. У больных 3 группы (ЛитАр-пластика) изучены только ближайшие результаты лечения в связи с тем, что это исследование ведется с 2012 года.

Статистическая обработка. Результаты лечения пациентов по шкале Harris W. оценивались путем многофакторного дисперсионного анализа, так как исследовалось одновременное воздействие более двух независимых переменных, а целью являлось проверка значимости различия между средними с помощью сравнения дисперсий. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался доверительный интервал (ДИ) и достигнутый уровень статистической значимости (p), при этом различия сравниваемых величин считали достоверными при значениях, не превышающих порогового уровня, определенного в 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Экспериментальные наблюдения показали, что заживление операционной раны первичным натяжением происходило на 12 – 14 сутки во всех сериях наблюдений. Восстановление подвижности в соседнем коленном суставе у зараженных животных (6, 7, 8, 9 и 10 серии) отставало на 2–3 недели по сравнению с таковыми результатами у здоровых. По данным визуальной оценки рентгенологической картины

зона просветления между стенками операционного дефекта и поверхностями трансплантата/имплантата к концу 2 месяца восполнялась новообразованной костной тканью в сериях с использованием аутокости и биоситалла или их комбинации (1 – 3 и 6 - 8 серии наблюдений). При ЛитАр-пластике и ее сочетании с аутокостью сохранялась зона просветления, что связано с более быстрой биодеградацией данного пластического материала. Остеопороз, отмечаемый у зараженных животных (6 – 10 серии), начинал регрессировать через 2 месяца в 6 серии наблюдений (аутокостная пластика), а в 7 - 10 сериях – через 3 – 4 месяца после вмешательства. При оценке контуров и плотности трансплантатов/имплантатов установлено, что у кроликов 4, 5, 9, 10 серий (пластика ЛитАр и его комбинация с аутокостью) плотность имплантатов через 1 месяц уменьшалась, их контуры становились нечеткими. Во 2, 3, 7, 8 сериях (пластика биоситаллом и его комбинацией с аутокостью) - с второго месяца отмечалась нечеткость контуров, а с четвертого – уменьшение контрастности периферических отделов имплантата, однако контакт с окружающей костной тканью оставался плотным.

Данная динамика рентгенологической картины объясняется постепенной биодеградацией биоситалла, начиная с его периферических отделов, и замещением новообразованной костной тканью и более ранней деградацией имплантатов ЛитАр.

Были подвергнуты анализу показатели ОПКТ в сериях зараженных животных с монопластикой (таблица 1): 6 серия – аутокость, 7 серия – биоситалл, 9 серия – ЛитАр. Дооперационные показатели ОПКТ в прилежащих к очагу деструкции областях были существенно низкими и не различались в сериях. После операции отмечалось постепенное увеличение ОПКТ, что соответствовало регрессу остеопороза, но и к 4 месяцу не достигала нормальных величин. В послеоперационном периоде динамика плотности зоны пластики (трансплантат/имплант) была различной в зависимости от вида материала. Так, при использовании аутокости (6 серия) ОПКТ постепенно повышалась и к 4 месяцу наблюдения соответствовала показателю здоровой костной ткани. В 7 серии (биоситалл) величина ОПКТ в 1,7 раза превышала нормальный показатель, что обусловлено химическим составом материала и к 4 месяцу существенно не менялась. В 9 серии наблюдений (ЛитАр) ОПКТ импланта составляла примерно 64% от нормального показателя, и за 4 месяца увеличилась на 12, 7%.

Таблица 1. Оптическая плотность костной ткани в динамике у экспериментальных животных

Се-рия	До операции	После операции							
		2-7 сутки		1 месяц		2 месяц		4 месяц	
	П.З.	Т/И	П.З.	Т/И	П.З.	Т/И	П.З.	Т/И	П.З.
6	83,3 ±4,0	95,1 ±6,9	85,7 ±6,6	95,7 ±6,7	91,4 ±1,4	97,5 ±8,9	92,4 ±6,1	100,1 ±7,4	92,8 ±6,0
7	87,2 ±9,1	170,2 ±5,1	82,4 ±4,8	167,2 ±5,9	85,7 ±6,8	167,6 ±9,0	88,7 ±4,2	166,2 5,7	92,7 ±4,2
9	79,5 ±12,0	63,9 ±8,8	80,8 ±3,4	70,0 ±9,1	89,1 ±7,2	70,4 ±4,4	90,1 ±9,8	71,9 ±7,5	92,3 ±7,6

Примечание: П.З. – пограничная зона; Т/И – трансплантат/имплант.

При оценке результатов клинического использования изучаемых материалов достоверных различий в продолжительности пластических вмешательств в группах не установлено (таблица

2). Анализ показателей интраоперационной и постоперационной кровопотери показал, что объем кровотока во время операции и по дренажам после нее был достоверно ниже у больных 2 и 3 групп.

Таблица 2. Длительность операций (минуты) и объем периоперационной кровопотери (мл) у исследуемых больных

Группа пациентов	Количество больных	Длительность операции	Объем периоперационной кровопотери
1	31	123,1±37,3	593,7±137,9
2	16 (монопластика биоситаллом)	98,3±29,1*	328,9±98,1**
3	14 (монопластика ЛитАр)	103,1±25,3*	354,7±72,4**

* – $p > 0,05$ относительно 1 группы пациентов

** – $p < 0,05$ относительно 1 группы пациентов

Послеоперационные осложнения (поверхностная инфекция области хирургического вмешательства, гематома, некроз краев ран) отмечались у 2 больных первой группы, у 1 – второй и у 2 пациентов третьей группы, т.е. значимых различий по их частоте между группами не установлено.

Анализ рентгенологических исходов радикально-восстановительных пластических операций через 1 месяц показал, что вмешательства с использованием изучаемых материалов и их комбинации с аутокостью по достижению правильных пространственных

взаимоотношений в суставе, по конгруэнтности суставных поверхностей и приближению их к анатомической норме, по расширению суставной щели не отличались от операций, при которых пластика суставных дефектов осуществлялась только аутокостным материалом.

Проведен анализ цифровой компьютерной обработки рентгенограмм оперированных суставов в различные периоды исследования (таблица 3).

Таблица 3. Оптическая плотность окружающей дефект костной ткани (пограничная зона) и зоны операционного дефекта и трансплантата (%)

Группа пациентов	До операции	После операции							
		2-7 сутки		1 месяц		6 месяцев		12 месяцев	
	П.З.	Т/И	П.З.	Т/И	П.З.	Т/И	П.З.	Т/И	П.З.
1 (n=31)	82,4 ±4,8	93,1 ±8,0	85,7 ±6,6	94,9 ±7,3	91,7 ±5,5	100,5 ±6,7	93,4 ±6,1	105,2 ±4,3	97,1 ±11,1
2 (n=23)	85,1 ±5,4	163,7 ±7,6	83,4 ±4,8	163,1 ±9,4	90,9 ±6,8	160,2 ±11,3	92,7 ±4,2	160,1 ±8,4	91,8 ±5,8
3 (n=20)	80,9 ±5,9	67,8 ±5,7	81,8 ±3,4	69,0 ±5,7	93,0 ±5,1	78,4 ±3,8	94,1 ±5,3	84,4 ±3,8	99,1 ±7,2

Примечание: П.З. – пограничная зона; Т/И - трансплантат/имплант.

Установлено, что оптическая плотность ткани вокруг очагов деструкции до операции в группах наблюдений не отличалась между собой ($p > 0,05$), что свидетельствовало об однородности выбранных сравнительных признаков. Оценивая динамику показателя через 1, 6 и 12 месяцев после операции, в группах наблюдений выявлено возрастание ОПКТ, не достигавшее 100% значения по сравнению со здоровой костной тканью, но и не различавшееся между собой ($p > 0,05$). Проведенное исследование позволило прийти к выводу, что регистрируемого достоверного уменьшения плотности костной ткани вокруг дефекта при пластике остеозамещающими материалами не выявлено, то есть отсутствует резорбция кости как реакция на имплант. Отмечена тенденция к увеличению плотности аутокостного трансплантата, которая через 1 год после операции превысила показатели здоровой кости. Установлено,

что во 2-ой группе пациентов ОПКТ биоситалла имела тенденцию к уменьшению без достоверных различий по срокам. В 3-ей группе отмечалась значительно меньшая ОПКТ импланта по сравнению со здоровой костью, связанная с его ранней биодеградацией, и постепенное ее повышение, не достигавшее значений контралатеральной конечности.

Функциональная оценка пораженного сустава по Harris W, представляющая собой интегральный показатель болевого синдрома, функции сустава и бытовой состоятельности заболевшего, до хирургического лечения не различалась между группами исследуемых больных (таблица 4). При выписке больного из клиники (25-30 сутки после операции) этот показатель существенно повышался во всех трех группах и продолжал оставаться приблизительно на таком же уровне и в отдаленные сроки наблюдения за оперированными больными.

Таблица 4. Оценка пораженного сустава по Harris W. (баллы)

Группа пациентов	До операции	После операции			
		25-30 суток	1 год	3 года	5 лет
1 (n=31)	48,6±10,2*	68,4±7,6 (ДИ=95%, $p=0,01^{**}$)*	84,1±5,9 (n=22) *	82,3±8,2 (n=20) *	87,3±5,3 (n=12) *
2 (n=23)	51,2±3,9*	71,2±4,2 (ДИ=95%, $p=0,01^{**}$)*	78,3±9,4 (n=17) *	81,7±6,9 (n=10) *	90,2±4,8 (n=6) *
3 (n=20)	46,7±5,4*	60,8±8,0 (ДИ=95%, $p=0,01^{**}$)*	80,2±11,1 (n=15) *	-	-

* – отсутствие различий между группами ($p>0,05$);

** – достоверное отличие показателя по отношению к дооперационному.

Заключение

В условиях эксперимента по данным лучевых исследований доказана идентичность процессов восстановления костной структуры в зоне пластики дефектов при использовании аутокостного материала, биоситалла, ЛитАр и их комбинаций как в условиях туберкулезного воспаления, так и на здоровых животных.

Применение остеозамещающих материалов (биоситалл, ЛитАр) в хирургическом лечении туберкулезного коксита уменьшает объем интра- и послеоперационной кровопотери. Использование указанных материалов, в том числе с аутокостью, по функциональной оценке оперированного сустава по шкале Harris W. сопоставимо с аутокостной пластикой дефекта в ближайших и отдаленных сроках наблюдения.

При ограничении возможности заготовки аутокостных трансплантатов для заполнения операционных дефектов целесообразно использование биоситалла и ЛитАр.

Список литературы

1. Беллендир Э.Н. Теоретические обоснования, разработка и применение пластических операций при костно-суставном туберкулезе // Травмат. и ортопед. России. - 1995. - №6. - С.7-11.
2. Кириллова Е.С., Тетерин В.В. Новая методика цифровой обработки обзорных рентгенограмм при туберкулезных оститах у детей // Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза: науч. тр. Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2005. – С.112-114.
3. Куликов А.Н., Литвинов С.Д. Имплантационный

материал ЛитАр и сочетанная травма / А.Н. Куликов, С.Д. Литвинов // Медицинский вестник МВД. –2006.- №3.–С.7-9.

4. Леонтьев В.К., Литвинов С.Д., Судакова Т.В. Имплантационные материалы для замещения дефектов костной и хрящевой ткани / В.К. Леонтьев, С.Д. Литвинов, Т.В. Судакова // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2003. -№2. – С. 10-19.

5. Литвинов С.Д. Наноразмерный композитный материал ЛитАр – универсальный имплант / С.Д. Литвинов // Самара: Изд-во «Книга», 2008. – 242 с.

6. Маракуша И.Г. Свободная и несвободная костно-хрящевая аутопластика при прогрессирующих артритах и метатуберкулезных артрозах // Раннее хирург. лечение внелегочного туберкулеза. - Л., 1989. - С.18-20.

7. Орлов В.П. Характеристика процесса формирования костного блока при использовании имплантатов из биоситалла при травмах и заболеваниях позвоночника / В.П. Орлов, А.К. Дулаев // Российская нейрохирургия. – 2003. - № 1. – С. 11-14.

8. Пат. 2421823 РФ МПК G09B23/28. Способ моделирования туберкулезного остита различной степени тяжести. Васильева С.Н., Кафтырев А.С., Т.И. Виноградова, Сердобинцев М.С., Заболотных Н.В. Заявитель и патентообладатель ФГБУ СПбНИИФ. № 2009140048/14, заявл.29.10.09; опубл. 20.06.11. Бюл. №17.

9. Harris, W.H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation / W.H. Harris // J. Bone J. Surg. - 1969. – V. 51-A, N2. - P. 737-755.

Оригинальная статья

УДК 616.24-002-017

**РОЛЬ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТОВ В ВОСПАЛЕНИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ
В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ И РЕМИССИИ***Н.А Распопина¹, А.Е. Шуганов², Ф.Н.Палеев², Ж.М Салмаси³, Е.А Шелест²**¹ГОУ ВПО 1 МГМУ им. И.М.Сеченова, ²МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского,**³-им. Н. И. Пирогова ГОУ ВПО РНИМУ Росздрава, г. Москва, Россия***LYMPHOCYTE CYTOTOXICITY ROLE IN INFLAMMATION PROCESS IN COPD PATIENTS DURING DISEASE
EXACERBATION AND REMISSION***Raspopina N.A.¹, Shuganov A.E. ², Paleev F.N. ², Salmasi J.M. ³, Shelest E.A. ²**¹I.M. Sechnikov 1st Moscow State medical University, ²M.F. Vladimirovskii MONIKI,**³N.I. Pirogov RNIMU Roszdrav, Moscow, Russian Federation***Резюме**

Состояние иммунной системы исследовалось на примере содержания в крови цитотоксических лимфоцитов, таких как цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки у больных ХОБЛ 2 стадии (37 больных) в стадию обострения и ремиссии и у здоровых доноров (24 человека), составивших группу сравнения. Методами непрямой иммунофлуоресценции определялось относительное и абсолютное содержание периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95, мембранные иммуноглобулины mIgM и mIgG. В результате проведенного исследования оказалось, что у больных ХОБЛ наблюдалось существенное увеличение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов, независимо от стадии заболевания ($p < 0,001$). В период обострения ХОБЛ в сыворотке крови больных существенно увеличивается количество CD4, CD8, CD20, CD72, NK-клетки, mIgG+-лимфоцитов и mIgM+-лимфоцитов, вне обострения нормализуется уровень CD20, CD72, однако, количество остальных цитотоксических клеток остается высоким, что поддерживает воспаление и прогрессирующее повреждение ткани легких и бронхов.

Resume

The immune system was studied on the example of the blood levels of cytotoxic lymphocytes, such as cytotoxic T lymphocytes and NK- cells in patients with COPD stage 2 (37 patients) in the stage of exacerbation and remission, and healthy controls (24 men), making the comparison group . Methods of indirect immunofluorescence was determined relative and absolute content of peripheral blood lymphocytes expressing the antigens CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95, and membrane immunoglobulin smlgM mIgG.

The study proved that patients with COPD had a significant increase in the blood levels of cytotoxic lymphocytes , regardless of the stage of disease ($p < 0,001$). During an exacerbation of COPD in the serum of patients significantly increases the number of CD4, CD8, CD20, CD72, NK- cells , mIgG +- lymphocytes and mIgM + lymphocytes , without exacerbation normalized level CD20, CD72, however, the number of other cytotoxic cells remains high, supports progressive inflammation and tissue damage lungs and bronchi.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), immune inflammation of lung and bronchial tissues, cytotoxic lymphocytes

Введение

ХОБЛ это хроническое воспалительное заболевание, для которого характерно прогрессирующее, лишь частично обратимое ограничение воздушного потока в результате поражения мелких бронхов и легочной ткани с развитием пневмофиброза и эмфиземы, с множественными внелегочными проявлениями. Особенностью ХОБЛ является неумолимо прогрессирующее течение, особенно если продолжается воздействие на пациента патологических агентов. [6]. В результате воздействия раздражителей, например, сигаретного дыма, в воздухоносных путях развивается естественный воспалительный ответ, который характеризуется увеличением количества нейтрофилов макрофагов и лимфоцитов CD8+, повышается концентрация многих медиаторов воспаления [5]. Течение любого хронического заболевания характеризуется периодами обострения и ремиссии. Как известно, в период обострения, например при бронхиальной астме, активность воспалительного процесса повышается, в период ремиссии эти процессы существенно уменьшаются, что проявляется уменьшением числа

клеток воспалении и количества цитотоксических медиаторов. В период ремиссии прогрессирование болезни замедляется или останавливается [4] Однако при ХОБЛ, как показывают наблюдения, остановить прогрессирование болезни практически не удается, что и обуславливает постоянное ухудшение бронхиальной проходимости [4,12]. В последние годы появился ряд публикаций о важной роли цитотоксических лимфоцитов в патогенезе ХОБЛ, однако результаты этих исследований неоднозначны [8, 10, 12].

Цель исследования: оценить состояние иммунной системы у больных ХОБЛ в стадию обострения и ремиссии по изменению содержания в периферической крови различных популяций и субпопуляций лимфоцитов, в том числе цитотоксических лимфоцитов (цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки).

Материалы и методы:

Исследование проводилось на пациентах 2-х групп: 1 группа - практически здоровые люди в возрасте от 36 до 56 лет (20 мужчин и 4 женщины) (средний возраст 52,6 \pm 2,8 лет), 2-я группа-37 мужчин, страдающих ХОБЛ среднетяжелого течения (II стадия) [1]. В возрасте от 50 лет до 75 (средний возраст 58,1 \pm 1,6 лет). Все пациенты с ХОБЛ имели индекс курения не менее 20 пачка-лет, у них отсутствовали данные об атопии и бронхиальной астмы в анамнезе. Забор крови проводился в период обострения ХОБЛ до назначения СГКС и/или антибиотиков и при клинически стабильном состоянии в течение последующих 4-х недель.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась согласно протоколу "Стандартизация легочных функциональных тестов" Европейского Респираторного Общества с помощью спирометрии на аппарате компьютерного пневмотахографа «CustoVit» (Австрия). Оценивались показатели: - FEV1, FEV1%FVC, FVC а также величина дыхательного сопротивления - ВДС (комплексный показатель бронхиальной обструкции, не зависящий от влияния способности пациента выполнять дыхательный маневр).

В соответствии с поставленной задачей исследования использовались методы непрямой иммунофлюоресценции для определения относительного и абсолютного содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD56, CD72 мембранные иммуноглобулины mIgM и mIgG с помощью отечественных моноклональных антител ЛТ

и ИКО в реакции непрямой иммунофлюоресценции. Подробно методика описана в предыдущих наших работах [1,2]. В качестве вспомогательных методов проводилось выделение лимфоцитов по методу Voym в градиенте плотности фиколл-верографии, оценка жизнеспособности лимфоцитов сразу после выделения из крови и подсчета их абсолютного числа в периферической крови по критериям Фримель [3].

Статистическая обработка полученных результатов с целью оценки достоверности регистрируемых изменений проводили при большой выборке с помощью критерия t Стьюдента, при малой выборке с ненормальным распределением, а также при сравнении попарно связанных вариантов - с применением непараметрического критерия Вилксона-Манна-Уитни.

Расчеты проводили на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ "Statistica".

Результаты и обсуждение

В соответствии с целью настоящего исследования получены характеристики иммунных изменений при ХОБЛ, при этом особо пристальное внимание было уделено представительству в периферической крови трех основных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов.

Как известно, для клинической иммунологии наибольший интерес представляет изучение экспрессии мембранных гликопротеидных молекул, обозначаемых как CD3-, CD4- и CD8-антигены и характеризующих Т-клеточное звено иммунной системы. CD3-антиген является составной частью мембрано-ассоциированной структуры – антигенспецифического Т-клеточного рецептора (TcR/CD3), обеспечивающей запуск процессов антигензависимой активации Т-клетки [5]. Молекулы CD4 и CD8, распознающие структурные детерминанты антигенов соответственно II и I классов главного комплекса гистосовместимости, обеспечивают процесс иммунологического ограничения, а также способны самостоятельно, без участия TcR/CD3 передавать активирующий Т-клетку сигнал [6]. И, наконец, несмотря на известные ограничения, антигены CD3, CD4 и CD8 остаются широко используемыми маркерами для количественной оценки всей популяции Т-клеток (CD3), хелперно-индукторной (CD4) и супрессорно-цитотоксической (CD8) субпопуляций Т-лимфоцитов [3,4].

По мнению многих исследователей, изучение Т-клеточного звена иммунной системы позволяет выявлять и нарушение соотношения хелперных/цитотоксических лимфоцитов. [7].

В результате проведенного исследования оказалось, что у больных ХОБЛ наблюдалось существенное увеличение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов, независимо от стадии заболевания ($p < 0,001$). При этом в стадию ремиссии наблюдалось также снижение содержания в крови Т-лимфоцитов до $52,28 \pm 2,27\%$ по сравнению со здоровыми людьми, т.е. высокое содержание Т-лимфоцитов с фенотипом $CD3+CD4+CD8+$ ($18,44 \pm 4,02\%$), что, по-видимому, является отражением чрезмерной стимуляции Т-клеточного звена иммунной системы у этих

пациентов. (рисунок1)

Представляет интерес изучение еще одной популяции лимфоцитов, такой как естественные киллерные клетки (NK-клетки), отличающиеся от Т- и В-лимфоцитов по происхождению, и выполняемым функциям. NK-клетки первыми настраиваются на защиту организма против чужеродных и измененных клеток. Отличаются естественные киллерные клетки от основных популяций лимфоцитов и поверхностными рецепторами. В качестве маркера NK-клеток используют поверхностные антигены CD16 (низкоаффинный рецептор для Fc фрагмента IgG) и CD56, который необходим для осуществления лизиса клеток-мишеней.

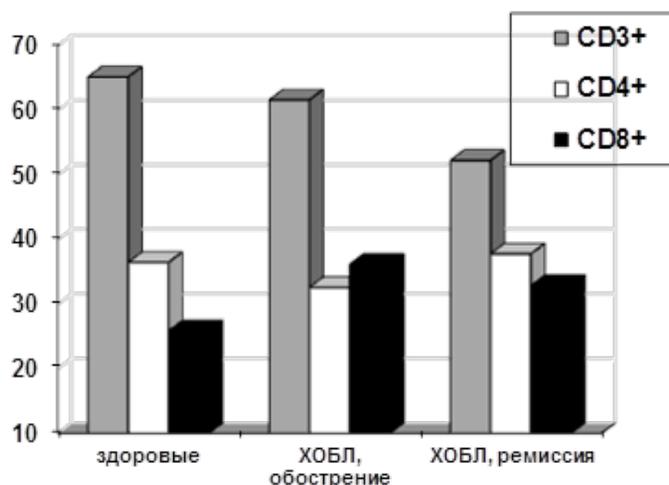


Рисунок 1. Содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций в крови больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания.

При изучении содержания естественных натуральных киллеров в крови больных ХОБЛ выявлено выраженное повышение содержания в крови количества NK-клеток (рисунок 2). ($p < 0,0001$) по сравнению со здоровыми пациентами. По-видимому,

резкое увеличение содержания NK клеток при ХОБЛ связано с увеличением в крови концентрации γ -интерферона в крови больных с тяжелым и среднетяжелым течением ХОБЛ [8].

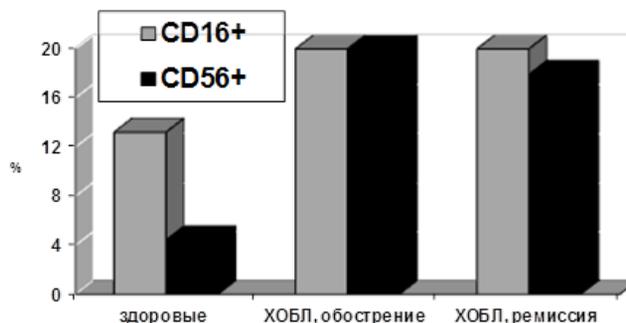


Рисунок 2. Содержание естественных киллеров в крови больных ХОБЛ.

Не менее важным является изучение и В-клеточного звена иммунной системы, основанное также на выявление различных маркеров В-лимфоцитов. Это объясняется тем, что В-лимфоциты по своим функциональным свойствам предназначены для реализации реакций гуморального иммунитета посредством выработки специфических антител. Среди наиболее важных маркеров, характеризующих В-клеточное звено, выделяют такие антигены как CD20-, CD72-, CD38-, mIgM и mIgG. CD20-антиген характеризует общее количество В-лимфоцитов.

Таблица 1. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания (в %).

Популяции лимфоцитов	Маркеры лимфоцитов	Здоровые доноры n=24	Больные ХОБЛ n=37	
			в стадии обострения n=32	в стадии ремиссии n=25
Т-лимфоциты	CD3	65,20±0,66	61,65±2,95	52,28±2,26**
	CD4	36,48±0,95	32,60±0,71*	37,86±2,61
	CD8	25,90±0,50	36,23±2,54***	32,92±1,96**
NK-клетки	CD16	13,22±0,43	25,24±3,16***	22,11±1,07***
	CD56	4,47±0,09	22,18±2,13***	17,94±1,99***
В-лимфоциты	CD20	10,15±0,16	26,35±1,92***	11,56±0,61
	CD72	10,10±0,39	18,56±2,34**	10,34±1,40
	mIgM	5,13±0,18	29,14±2,18***	13,13±0,99**
	mIgG	6,54±0,48	21,65±1,15***	12,88±1,60**

*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 (по сравнению с донорами)

Отличительной особенностью созревающих и зрелых В-лимфоцитов является наличие поверхностных иммуноглобулиновых молекул. Активно синтезируемые поверхностные иммуноглобулины отсутствуют на других клетках иммунной системы и с высокой степенью достоверности характеризуют

В-клетки [7,13]. Основными изотипами мембранных иммуноглобулинов (mIg) являются mIgM и mIgD. mIgG представлен на небольшом количестве В-лимфоцитов. Однако это количество может увеличиваться при связывании клеток с иммуноглобулином через Fc-рецептор.

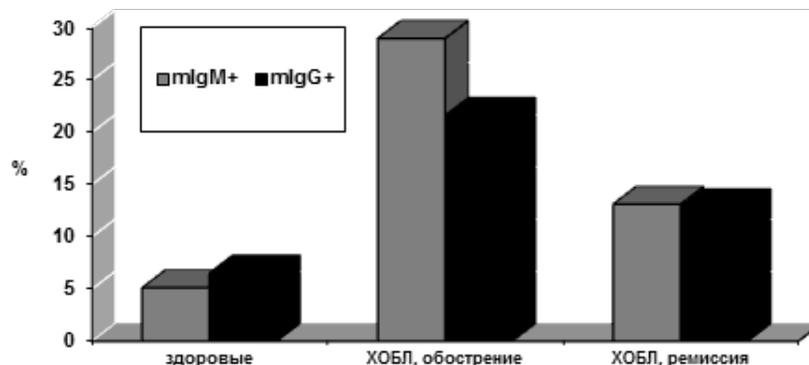


Рисунок 3. Содержание зрелых В-лимфоцитов в крови больных ХОБЛ.

Анализ содержания в периферической крови зрелых В-клеток, несущих поверхностные иммуноглобулины М и G (рисунок 4), в нашем исследовании показал их существенное увеличение у больных ХОБЛ, по отношению к здоровым людям, независимо от стадии заболевания (рисунок 3).

Из представленных результатов следует, что у обследованных больных ХОБЛ в стадии обострения имеет место существенное повышение количества В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки, что свидетельствует об активации В-клеточного звена иммунной системы в целом. Существенное повышение содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные иммуноглобулины позволяют, в свою очередь, утверждать, что у больных ХОБЛ В-клеточная активация является отражением постоянно поддерживаемого процесса антигенной стимуляции с хроническим течением. Для больных ХОБЛ, независимо от стадии заболевания характерно резкое увеличение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов, в том числе цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток.

В стадии обострения мы наблюдали однонаправленное изменение всех субпопуляций В-лимфоцитов в сторону увеличения. В то время как в стадию ремиссии ХОБЛ, в отличие от стадии обострения, не отмечено достоверных изменений содержания в периферической крови общего количества В-лимфоцитов (CD20+), а также лимфоцитов, экспрессирующих CD72-антигены. В тоже время, количество зрелых В-лимфоцитов, начавших синтез антител и экспрессирующих иммуноглобулины на клеточной мембране (mIgM+ лимфоциты) и в стадии ремиссии исследуемой патологии увеличивается. При этом остается высоким и содержание mIgG+ лимфоцитов.

Итак, проведенное исследование характера иммунных изменений при ХОБЛ выявило что, независимо от стадии заболевания ХОБЛ и в период ремиссии и при обострении характерно резкое увеличение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов: как цитотоксических Т-лимфоцитов так и NK-клеток. Вероятно, именно резкое повышение цитотоксических лимфоцитов в организме больных ХОБЛ играет ведущую роль в поддержании воспалительного процесса, приводящего к повреждению легочной ткани, быстром развитии эмфиземы и пневмосклероза у больных ХОБЛ.

Список литературы

1. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Зильбер И.Е. и др. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов при ХОБЛ. X Международный конгресс. «

Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии. С 304.20-23 мая.2009. г.Казань

2. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. Макарьков А.И. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита. Иммунология-1997.-№3.с.4-8

3. Фримель Г. Иммунологические методы. Перевод с нем.яз. М. «Медицина».1987.-472 с.

4. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E. //Suboptimal asthma control prevalence, detection and consequences in general practice.-Eur.Respir.J. 2008;31:320-332.

5. Donaldson G.D. Seemungal T.A.R., Bhoumik A., Wedzicha J.A. //Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstruction lung disease.- Thorax.2002;57:847-852

6. Global Initiative for Chronic Obstruction Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Updated 2011.(www.goldcopd.com)

7. Fairclough L., Urbanowicz R.A., Corne J., et al.// Killer cells in chronic obstructive pulmonary disease.- ClinSci (Lond) 2008; 114: 533-541

8. Folli C, Chiappori A, Pellegrini M, Garelli V, Riccio AM, De Ferrari L, Braidò F, Canonica GW.// COPD treatment: real life and experimental effects on peripheral NK cells, their receptors expression and their IFN- γ secretion.- Pulm Pharmacol Ther. 2012; 25(5):371-6

9. Harnett M., Ringley K.//The role of G-proteins versus protein tyrosine kinases in the regulation of lymphocyte activation.- Immunol.Today-1992.- V.13N12-P.482-486

10. Hodge G., Mukaro V., Holmes M., Reynolds P.N., Hodge S. // Enhanced cytotoxic function of natural killer T-like cells associated with decreased CD94 (Kp43) in the chronic obstructive pulmonary disease airway - Respirology.- 2013; 18(2):369-76.

11. Howard L.M. Reed D.J. CD 72 ligation regulates defective naïve newborn B-cell responses/Cell Immunol.1997.Feb.1;175 (2)-179-88

12. Lacota A, Prat C, Andreato F., et al.//Biomarkers in the management of COPD.- Eur.Respir.J.2009;18(112):96-104

13. Robertson M.J., Cameron C. et al.//Cortimulation of human natural killer cell proliferation : role of accessory cytokines and cell dependent signals.- Nat. Immunol.1996-1997;15(5):213-26

Soler-Cataluna J.J, Martinez-Garcia M.A. et al.//Severe acute exacerbation and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease.- Thorax .2005;60:925-931.

Обзор**УДК: 616-092: 616.25-003.219 +591.82****ПЕРВИЧНЫЙ СПОНТАННЫЙ ПНЕВМОТОРАКС И ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ***И.В.Беляева, Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов**Санкт - Петербургский государственный университет, медицинский факультет,
кафедра патологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация***PRIMARY SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA***Belyaeva I.V., Stroeve Yu.I., Churilov L.P.**Saint Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, saint-Petersburg, Russian Federation***Резюме**

В обзорной статье, содержащей, в том числе, и авторские данные и клинические наблюдения, рассматривается патогенетическая связь дисплазии соединительной ткани, в частности, марфаноидного фенотипа, со спонтанным пневмотораксом, а также патогенез и клиника спонтанного пневмоторакса у подобных больных (рисунок 3, библи.: 64 ист.).

Ключевые слова: первичный и вторичный спонтанный пневмоторакс, катамениальный пневмоторакс, патогенез, дисплазия соединительной ткани, синдром Марфана, марфаноидный фенотип.

Resume

A review with some original author's data and clinical cases included deals with the problem of pathogenetic relations between connective tissue dysplasias (especially, those with Marfan-like phenotype) and spontaneous pneumothorax. The pathogenesis and clinical manifestations of spontaneous pneumothorax in this type of patients are discussed as well [3 figs, bibl.: 64 refs].

Key words: primary and secondary spontaneous pneumothorax, catamenial pneumothorax, pathogenesis, connective tissue dysplasia, Marfan syndrome, marfanoid phenotype.

Пневмоторакс – скопление воздуха в плевральной полости. Спонтанный пневмоторакс формируется вне связи с травмой грудной клетки и диафрагмы или с лечебными воздействиями на них [10]. Впервые он описан еще в 1804 г. Р.-Т. Лаэннеком [12]. Закономерности течения пневмоторакса, равно как и механизмы всасывания воздуха из плевральной полости, были изучены в 1929–1950 гг. в Отделе экспериментального туберкулеза Ленинградского НИИ туберкулеза под руководством выдающегося отечественного патофизиолога Л.Р. Перельмана (1900–1969). Им же было продемонстрировано принципиальное различие состояния легочной ткани

при пневмотораксе (когда нарушены и вентиляция, и перфузия легких, а остаточный объем – сохранен) и ателектазе (когда нарушена вентиляция, а сохраняемая перфузия ведет к всасыванию газов и достижению глубокой безвоздушности участка легкого) [7].

Первичный СП развивается у людей без установленных предшествующих клинических признаков болезней бронхолегочного аппарата и является одним из самых распространенных неотложных состояний в торакальной хирургии [12].

По П.К. Яблонскому с соавт. [23], СП чаще возникает у молодых мужчин в возрасте от 20 до 40 лет (50, 3%), при этом соотношение мужчин и женщин – 6:1. Большинство пациентов (86, 4 %) до возникновения СП легочными заболеваниями не страдало, а у 13, 6% первый эпизод СП развился вторично, на фоне другого заболевания, чаще на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Спонтанный пневмоторакс у пациентов с ХОБЛ является угрожающим для жизни состоянием, однако прямой причинно-следственной связи между частотой вторичного СП и степенью тяжести ХОБЛ до сих пор не выявлено [16, 17].

Г.А. Кимом и А.А. Пичуровым проведен ретроспективный анализ историй болезни 1246 пациентов, госпитализированных по поводу СП в период с 1997 по 2011 годы в отделение торакальной хирургии Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГМПБ №2 Санкт-Петербурга. Среди них было 1002 мужчины и 244 женщины. СП возникал преимущественно у молодых мужчин в возрасте от 18 до 30 лет. В 1042 (84%) случаях СП был первичный, а у 204 (16%) больных он был ассоциирован с каким либо заболеванием легких. Среди больных с вторичным пневмотораксом обоего пола преобладали пациенты старше 40 лет. Наиболее часто развитие вторичного пневмоторакса наблюдалось на фоне ХОБЛ (59,3%), реже – бронхиальной астмы (7,8%), экстрагенитального эндометриоза (8,3%), лимфангиолейомиоматоза (6,4%), муковисцидоза (2%), опухоли легкого (2,9%),

туберкулеза легких (2,9%). Риск развития первичного СП снижался пропорционально увеличению возраста больных [9].

Причинным фактором, провоцирующим СП может быть кашель, физическое напряжение, травмы грудной клетки, роды. Описаны случаи его развития на фоне одышки: во время плавания, поднятия тяжестей, турпоходов, езды на велосипеде, бега, во время игры на духовых инструментах, а также на фоне стресса: воздушных полетов, при электротравме, во время экзаменационных сессий или даже менструаций [12, 22, 30]. Известен уникальный случай повторного правостороннего СП у женщины, возникающего либо во время полового акта, либо в первый день менструации, или за несколько дней до неё. Этот факт объясняли попаданием воздуха через приоткрытый маточный зев в маточные трубы, а затем – в брюшную полость. Пациентка была полностью излечена с помощью перевязки маточных труб [47]. Образование СП после развившегося пневмоперитонеума связано, по-видимому, с наличием у некоторых лиц врожденного дефекта диафрагмы, чаще – в правом ее куполе. В то же время следует отметить закономерное возникновение катамениального пневмоторакса у женщин с внетазовым эндометриозом. Его распространенность, по новейшим данным, гораздо больше, чем считалось ранее, а патогенез может быть связан не только с распространением клеток эндометрия по брюшине и прорастанием ими диафрагмы и диафрагмальной плевры, но и с эмболией клетками эндометрия и колонизацией ими плевры, чаще справа [26]. Таким образом, СП у женщин детородного возраста может быть вторичным по отношению к нераспознанному до этого внетазовому эндометриозу.

Наша аспирантка Л.А. Уша продемонстрировала случай спонтанного пневмоторакса у мужчины 60 лет во время сеанса иглоукалывания [21]. Риск развития первичного СП значительно увеличивает курение, [29, 33, 48], его даже считают важнейшим экзогенным фактором риска, подразумевая, что на самом деле речь идет о пневмотораксе, вторичном по отношению к ранним стадиям хронического поражения бронхолегочного аппарата курильщиков [10].

Любопытно, что в большинстве хирургических сообщений практически не сообщается о такой причине СП, как дисплазия соединительной ткани (ДСТ). А между тем, авторы, занимающиеся проблемой ДСТ, резонно ставят вопрос, а является ли

«первичным» СП у индивидов с ДСТ, и не правильнее ли считать его проявлением этой системной формы патологии? [4]

Учение о дисплазии соединительной ткани (ДСТ) с конца XX в. и по сей день переживает настоящий «бум», и нет такой области медицины, где не упоминалась бы ДСТ. Ей посвящены сотни публикаций, причем их число прогрессивно нарастает. Почему же возник такой вселенский интерес к этой форме патологии, которую впервые заметил и описал испано-французский врач-педиатр Антуан Бернар Марфан более 120 лет тому назад [43]?

Сегодня под ДСТ понимают нарушение её развития в эмбриональном и постнатальном периоде вследствие генетически и эпигенетически измененной продукции и самосборки внеклеточного матрикса. Наследственные заболевания соединительной ткани – генетически гетерогенны и отличаются высоким клиническим полиморфизмом. Они, как правило, носят прогрессирующий характер и лежат в основе формирования значительной части соматической патологии, которая нередко выходит на первый план и определяет прогноз основного заболевания [13, 15, 25].

Соединительная ткань – важнейшее «изобретение» природы в эволюционном развитии многоклеточного животного мира. Все органы и системы обречены иметь к ней хотя бы какое-то отношение: она представлена их стромой, служит ареной всех местных типовых патологических и мишенью ряда общих процессов (стресс), составляя более половины массы тела человека [6]. Выдающийся отечественный патофизиолог А.А. Богомолец (1881–1946) считал, что здоровье или болезнь организма зависят от функционального состояния соединительной ткани, особенности которой как раз и отличают ДСТ [2, 3]. Забвение этих системных представлений может привести к тому, что ведущими как в формулировке диагноза, так и при разработке мер реабилитации и определении прогноза жизни больных станут вторичные, а не первичные симптомы заболевания [15, 25]. Болезни соединительной ткани редко ограничиваются поражением одного лишь органа – они, по сути, полиорганны, с преобладанием патологического процесса в тех или иных органах [13]. У пациентов, у которых диспластикозависимые изменения не расцениваются как единый процесс, даже если они наблюдаются и лечатся у различных узких специалистов, – заметно больше вероятность

диагностических ошибок и хуже результаты лечения [4, 13, 25].

ДСТ объединена в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Дифференцированные ДСТ (синдромальные) – это наследственные моногенные заболевания, характеризующиеся определенным типом наследования и отчетливо очерченной клинической картиной. К ним относят: синдром Марфана, синдром Черногубова-Элерса-Данло, MASS-фенотип, синдром несовершенного остеогенеза, синдромы Стиклера, Вагнера, классическую дисплазию Книста, эпифизарную множественную дисплазию и др.

К недифференцированным (правильнее – несиндромальным) формам относят те, которые по клиническим проявлениям не укладываются в структуру какого-либо одного из наследственных синдромов, не имеют полного набора его критериев и соответствующего генного дефекта: это марфаноидный, элерсоподобный, и неклассифицируемый фенотипы. Несиндромальные формы ДСТ, по сути, служат «фенотипическими», не строго очерченными, полигенными и перекрывающимися в симптоматике неполными копиями известных синдромов, во много раз более распространенными, чем их моногенные прототипы. Е.Л. Трисветова и О.А. Юдина [20], исследовав аутопсии более 600 лиц, выявили посмертно признаки несиндромальной ДСТ в 95% случаев!

Из всего многообразия ДСТ наиболее известной и хорошо изученной моногенной её формой, связанной с аномалиями структуры фибиллина и обмена трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), является синдром Марфана – аутосомно-доминантная, мультисистемная, плейотропная болезнь, характеризующаяся высокой вариабельностью клинических проявлений. Среди несиндромальных форм преобладает сходный с ним марфаноподобный или марфаноидный фенотип. Как при синдроме Марфана [41, 49], так и при несиндромальном марфаноидном фенотипе [8] в системном кровотоке обнаружен значительный избыток ТФР- β , что служит ключевым звеном их патогенеза. Интересно, что и при эндометриозе, тесно связанном с проблемой распознанного и нераспознанного катамениального пневмоторакса, этот цитокин играет важнейшую патогенетическую роль [55].

При синдроме Марфана и марфаноподобных фенотипах известны следующие фатальные

осложнения: разрыв аневризмы аорты (грудной или брюшной отделы); расслоение аорты; отрыв аорты; тромбоэмболия легочной артерии; инфекционный эндокардит; отрывы хорд; разрывы клапанов; фатальные нарушения ритма сердца; ишемический инсульт; острая сердечная недостаточность; нередко бывает и СП [5].

В настоящее время у лиц с ДСТ выделяют более 20 основных клинических синдромов [15]. Среди них важное место занимает бронхолегочный синдром или «диспластическое легкое» [14, 24].

Бронхолегочные нарушения при ДСТ современные авторы описывают как генетически обусловленные, касающиеся архитектоники органа в виде деструкции межальвеолярных перегородок и недоразвития эластических и мышечных волокон в мелких бронхах и бронхиолах, ведущие к повышенной растяжимости и сниженной эластичности легочной ткани [13, 14, 24, 25]. Пациенты с ДСТ, особенно – марфаноидного фенотипа, представляют собой группу с высоким риском возникновения сопутствующей патологии, в частности, туберкулеза легких [11].

В понятие «бронхолегочный синдром» при ДСТ входят трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия, вентиляционные нарушения (обструктивные, рестриктивные, смешанные), а также СП [13–15].

Известно, что СП чаще всего наблюдается у высоких, тонких мальчиков [58] и молодых мужчин астенического телосложения, то есть у лиц с хабитусом, типичным для синдрома Марфана и марфаноидного фенотипа. Ведущие авторы в области изучения патогенеза ДСТ [41, 49] как одну из причин СП называют её ТФР- β -зависимые аномалии. По мнению Н.В. Путова [18], СП может быть одним из легочных проявлений болезни Марфана.

Хотя у больных с первичным СП отсутствуют клинически выраженные признаки болезней легких, у них под висцеральной плеврой в 76–100% случаев обнаруживают тонкостенные пузырьобразные образования. Эти образования диаметром до 1 см – «блебы» (blebs – буквально с англ.: вздутия) – потенциальное место разрывов, ведущих к СП [27, 31, 32, 53].

Более крупные, превышающие 2 см в диаметре, а порой сливные и гигантские по размеру воздушные кисты, не обязательно субплевральные по локализации (буллы) образуются в результате резкого увеличения объема отдельных альвеол и слияния

их между собой вследствие атрофии и полного исчезновения межальвеолярных перегородок. Размеры булл колеблются. Субплевральные буллы обнаруживают у больных СП при самых разных

операциях: во время видеоторакоскопического хирургического вмешательства, торакотомии, стернотомии, компьютерной томографии [27, 28, 31, 33, 34, 36-38, 50, 61] (рисунок 1).

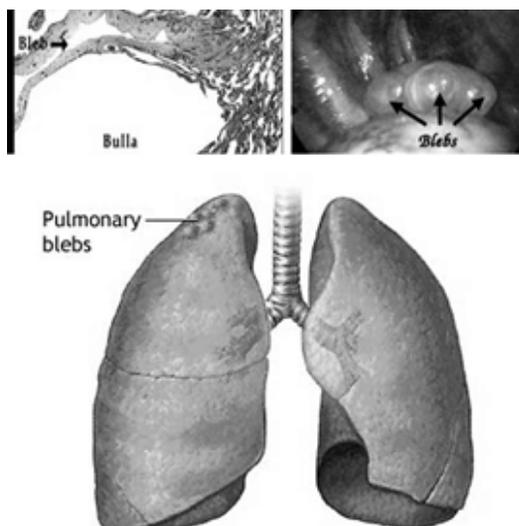


Рисунок 1. Буллы (bulla) и субплевральные вздутия (blebs) в апикальных отделах легких [1].

В контрольных исследованиях людей того же возраста (и даже курящих) буллы находили лишь в 20% случаев [40, 45]. Буллезная эмфизема и вздутия легких обнаружены на вскрытии при изучении случая внезапной смерти от разрыва аневризмы аорты молодого мужчины с марфаноподобным фенотипом [5].

Механизм образования булл остается не до конца ясным. По-видимому, в легких происходит разрушение эластических волокон, вызванное накоплением в ткани легкого нейтрофилов и макрофагов и их активацией под влиянием ТФР- β (как это показано для аортальных макрофагов при формировании аневризм, свойственных синдрому Марфана). Нельзя

отрицать роль курения или хронического воспаления с выделением соответствующих медиаторов, в том числе – протеолитического действия. Дегградация эластина является следствием дисбаланса в системе протеазы-антипротеазы (эластаза – α -1-антитрипсин) и в редокс-состоянии тканей – при избытке прооксидантов и истощении ресурсов антиоксидантной системы.

При этом протеазы и прооксиданты – факторы коррозии легочной «пружины», снижающие ее ресурс. По А.Ш. Зайчику и Л.П. Чурилову [6], эмфизема легких (включая и буллезные формы их вздутия) – всегда проблема этого механохимического баланса (рисунок 2).

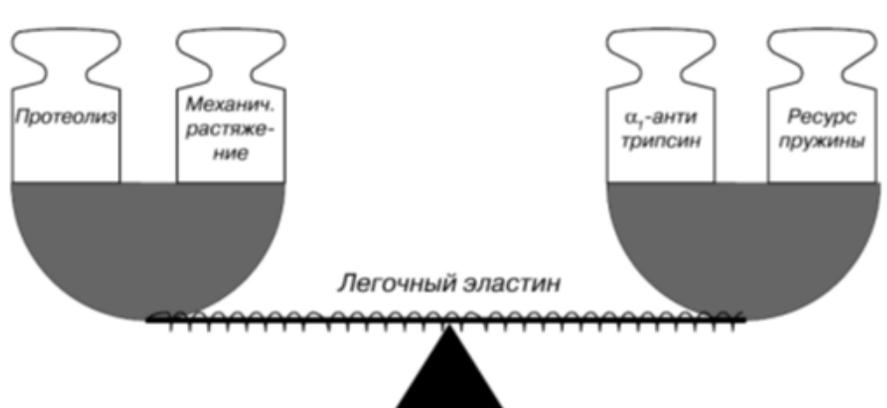


Рисунок 2. Патогенез эмфиземы легких как проблема механо-химического баланса [6].

К возникновению СП может приводить наследственная недостаточность α -1-антитрипсина (явный ранний дисбаланс в системе «протеазы-антипротеазы» со сдвигом в сторону протеолиза), приводящая к ферментативному разрушению легочной ткани (в основном у лиц молодого возраста). У курящих пациентов может сформироваться дисбаланс вследствие активации протеолитических систем компонентами табачного дыма и уменьшения количества антиоксидантов альвеолярных макрофагов, к тому же инактивирующих антипротеазы при курении [32, 39, 64].

Развитие булл, вздутий и зон повышенной плевральной проницаемости может быть связано с воспалением дистальных дыхательных путей [35], с наследственной предрасположенностью [46], с анатомическими аномалиями бронхиального дерева [29], с низким индексом массы тела, свойственным многим марфаноидам [27], а также с аномалиями соединительной ткани, сопровождаемыми избытком ТФР- β , активацией соединительнотканых макрофагов, пониженной устойчивостью соединительной ткани к депривующему метаболическому действию стресса, что наблюдается при ДСТ и лежит в основе развития кожных стрий, характерных для марфаноидного фенотипа [8, 41, 49].

Экспериментальные линейные мыши с дефектом в структуре матричного микрофибриллярного гликопротеина фибриллина-1 склонны к развитию бронхолегочных поражений. У них выявляется низкая продукция антиоксидантов, снижается активность экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы, и сразу после рождения обнаруживаются нарушения развития дистальных альвеолярных перегородок. У взрослых мышей развивается деструктивная эмфизема [41]. Аномалии матрикса (даже без явных признаков эластолиза) могут способствовать формированию эмфиземы под влиянием окислительного свободно-радикального повреждения [57].

Среди лиц с синдромом Марфана существует подгруппа с эмфиземой легких, которая часто приводит у них к развитию СП. В патогенезе формирования эмфиземы существенным фактором является активация ТФР- β . Повышение активности ТФР- β сопровождается усилением апоптоза клеток в развивающихся легких [49]. Деградация эластина при эмфиземе способствует формированию вздутий и гипервоздушности легких. С помощью компьютерной томографии установлено, что легкие больных с СП

имеют как раз такую структуру. Эмфизематозные нарушения с подплевральной локализацией наблюдались преимущественно в апикальных полях. Компьютерная томография оказалась наиболее чувствительным методом в выявлении фокусов эмфиземы. Этим методом обнаружено, что у больных СП эмфизема носит распространенный характер, развивается не только в апикальных, но и в центральных частях легких [40].

Хотя буллезная эмфизема присутствует в апикальной части легких у большинства пациентов, верхушки легких при СП – не всегда место выхода воздуха в плевральную полость. Воздух может выходить через висцеральную плевру где угодно вследствие «плевральной порозности». В легких обнаруживают зоны разрушенных мезотелиальных клеток висцеральной плевры, замещенных воспалительными эластофибротическими слоями повышенной проницаемости [52-54, 60]. Воздух проникает в интерстиций, затем перемещается к корню легкого, вызывая эмфизему средостения; а когда медиастинальное давление повышается – происходит разрыв медиастинальной париетальной плевры с пневмотораксом [42]. Большой СП приводит к снижению жизненной емкости легких и повышению альвеолярно-артериального градиента кислорода, что вызывает гипоксемию различной степени. Выраженность гипоксемии как результата низкого вентиляционно-перфузионного отношения и шунтирования кровотока зависит от величины пневмоторакса. Функция же контралатерального легкого компенсаторно увеличена, поэтому гиперкапния зачастую отсутствует, развивается гипервентиляционный дыхательный алкалоз. Спадение (коллабирование) легкого может быть полным или частичным. Полное коллабирование легкого чаще возникает при первичном СП у практически здоровых лиц. Частичное коллабирование развивается при незначительном анатомическом дефекте висцеральной плевры, наличии плевральных сращений, ригидности ткани легкого вследствие воспалительных или склеротических процессов (вторичный СП) [12]. Клиника СП зависит от степени коллапса легкого, наличия осложнений и возраста больного. Может быть острый пневмоторакс (бурная картина – 63%, бессимптомная – 4,2%, латентная – 1,4%), хронический (4,2%) и рецидивирующий (5,4%). Возможен двусторонний СП, а также пневмоторакс единственного легкого. СП может возникать в любое

время суток, но чаще – в период бодрствования.

Состояние больного при СП чаще удовлетворительное. Характерны внезапные умеренные боли (80%) в соответствующей половине грудной клетки, иррадирующие в руку или шею, одышка (примерно у 54%), в основном, вследствие невозможности сделать глубокий вдох из-за болей. Кашель является третьим по частоте признаком СП (28%). На стороне поражения наблюдаются ослабление голосового дрожания, ослабленное дыхание, перкуторный коробочный звук, границы сердца смещаются в противоположную сторону. Дыхательные экскурсии уменьшаются. Один из самых частых симптомов СП – тахикардия. Пульс учащен до 90–100 ударов в минуту. Могут возникать гипотония и гипоксемия, которые представляют угрозу для жизни больного [12, 18, 56, 62].

В патогенезе расстройств, возникающих в первые минуты и часы после попадания в плевральную полость воздуха и спадения легкого, существенную роль играют рефлекторные реакции, иногда приводящие к развитию острой недостаточности кровообращения по типу коллапса или (при наличии симпатoadренальной централизации кровообращения) – плевропальмонального шока. В дальнейшем механизм патологических нарушений определяется характером сообщения плевральной полости с воздухоносными путями [18, 56, 59]. Друг за другом следуют фазы открытого и закрытого пневмоторакса. При закрытом СП количество воздуха в плевральной полости постоянно, и клиника зависит от степени спадения легкого. При ограниченном пневмотораксе и самопроизвольном закрытии бронхоплеврального сообщения воздух, попавший в плевральную полость, может постепенно всасываться, причем, по Л.Р. Перельману, расправляемое легкое оказывает поршневого эффект, способствующий достижению необходимого градиента давлений газов. Несвоевременное расправление коллабированного легкого приводит к накоплению в остаточной плевральной полости серозного экссудата, который нередко превращается в гнойный. Образование клапанного дефекта ведет к развитию пневмоторакса по клапанному типу, что способствует ранним нарушениям кровообращения. Осложнениями СП являются острая дыхательная недостаточность, острая недостаточность кровообращения (см. выше), кровоизлияния в плевральную полость, экссудативный плеврит, эмпиема плевры, подкожная эмфизема [18, 44, 56, 59].

Одной из ведущих задач при лечении СП является предотвращение повторных пневмотораксов (рецидивов), однако ни простая аспирация, ни дренирование плевральной полости не позволяют уменьшить число рецидивов [16, 28, 44, 59].

Примером, иллюстрирующим вышеизложенное, может служить случай двустороннего СП, наблюдавшийся нами в Мариинской больнице [19]. Приводим развернутую выписку из истории болезни этого пациента.

Больной Ш-ин. В., 32 лет, 22.09.1997 года пришел в госпитальную терапевтическую клинику СПбГПМА. Жаловался на общую слабость, потливость, боли в левой половине грудной клетки, выраженную одышку при малейшей физической нагрузке, кашель с трудно отделяемой мокротой и перебои в сердце в положении на левом боку. Считает себя больным около 4-х месяцев: упорный кашель, который связывал с длительным курением. Резкое ухудшение — 3 дня назад, когда он давал наркоз пациенту. В анамнезе — операция по поводу узлового зоба (1977 г.), после которой постоянно получает заместительную терапию левотироксином. При осмотре — выраженные признаки марфаноидного фенотипа: высокий рост, астеническое телосложение, арахнодактилия, «готическое» небо, гипермобильность суставов и др. Кожные покровы сухие, чистые. Пульс — 86 уд/мин., АД — 110/70 мм рт. ст. Сердце перкуторно смещено вправо. Корень легкого значительно расширен. Множество мелких лимфоузлов по верхушечной плевре. Над всей поверхностью левого легкого — тупость, дыхание резко ослаблено, подозрение на плевральный выпот. Учитывая тяжесть состояния, был госпитализирован в 6 т.о. Мариинской б-цы. При срочном рентгенологическом обследовании обнаружено полностью коллабированное к корню левое легкое. Справа — очаги пневмонической инфильтрации в верхней и средней доле легкого с диффузным усилением легочного рисунка. Смещение ортанов средостения вправо. На ЭКГ — вертикальная электрическая позиция сердца, синусовая брадикардия с ЧСС 57 уд/мин., выраженные изменения в предсердиях, местная внутрижелудочковая блокада, ранняя реполяризация, изменения миокарда в области высоких отделов боковой стенки левого желудочка. Клинический анализ крови: Лейк. — 11,4x10⁹/мкл, Эр. — 4,65x10¹²/мкл, Hb — 138 г/л, Тромбоциты — 349x10⁹/мкл, П. — 4, С. — 80, Л. — 11, М. — 5, СОЭ — 16 мм/час.

С диагнозом «левосторонний пневмоторакс» был переведён в 4 х.о. При торакокопии в левой плевральной полости обнаружено небольшое количество серозной жидкости, левое легкое полностью коллабировано. В верхней доле выявлена киста размером 3×2×2 см под фибрином. Проведено дренирование плевральной полости по Бюлау. Больной осмотрен проф. М.П. Королевым. Дренаж функционирует нормально, отделялось геморрагическое содержимое. При рентгенокопии 24.09.1997 г. левое легкое полностью не расправилось, над его верхушкой — воздух высотой 5 см и локально в нижне-наружном отделе — шириной 1,5. Подключен аппарат активного дренирования, отходило серозно-

фибринозное содержимое. При рентгенокопии 27.09.1997 г. — коллабированное до 2/3 объема левое легкое, в наружном синусе — жидкость.

При рентгенографии 1.10.1997 г. левое легкое полностью не расправилось. В связи с отсутствием положительной динамики пневмоторакса, *ex consilio* решено сделать торакотомию. Однако при предоперационной рентгенографии 4.10.1997 г. правое легкое неожиданно оказалось также коллабированным на ¼ объема, в нижнем отделе — воздух, жидкость не определяется, легочный рисунок усилен, сгущен. Заключение: двустороний пневмоторакс, левосторонний гидроторакс. (рисунок 3).



Рисунок 3. Рентгенологическая динамика спонтанного пневмоторакса правого легкого, (наблюдение Ю.И. Строева).

При рентгенографии 6.10.1997 г. правое легкое расправилось полностью. В правой полости — дренажная трубка, диффузный пневмофиброз. Левое легкое полностью коллабировано к корню, в наружном синусе — горизонтальный уровень жидкости, конец дренажной трубки — в проекции IV-го межреберья. Решено выполнить левостороннюю торакотомию.

9.10.1997 г. с 10.00 до 11.30 проф. Ф.Х. Кутушевым под эндотрахеальным наркозом произведена переднебоковая торакотомия слева по IV межреберью. В плевральной полости — скудное сукровичное содержимое. Левое легкое полностью коллабировано. В области S1 имеется участок легочной ткани с белесоватого цвета втянутым уплотнением

звездчатой формы. Произведена атипичная краевая резекция с применением сшивающего аппарата УКЛ и герметизацией этого участка погружными швами. В области S5 имеется фибриновый налет по наружному краю этого сегмента, при снятии его выявлен дефект легочной ткани, из которого поступал воздух. Произведена атипичная краевая резекция с применением аппарата УКЛ и герметизацией этого участка погружными швами. Послеоперационный диагноз: Буллезная эмфизема легких. Левосторонний спонтанный пневмоторакс.

27.10.1997г., на 35 день пребывания в Марининской больнице, по настоянию пациента он был выписан на амбулаторное лечение.

В последние годы в России наблюдается стремительный рост заболеваемости подростков допризывного и призывного возрастов, равно как и случаи внезапной смерти призванных, спровоцированные физическими нагрузками. Наши исследования показали, что подавляющая часть подростков-призывников Санкт-Петербурга, имевших диагноз «гипотрофия» и поступивших в Мариинскую больницу в целях медицинского освидетельствования, на деле имела сочетание различных признаков нераспознанной ДСТ марфаноподобного фенотипа [8]. К сожалению, до сих пор значительное число современных отечественных врачей имеет о ДСТ весьма туманные представления. Поэтому не удивительно, что многие пациенты с явной наследственной патологией не получают правильного диагноза, так как они ускользают от взора даже опытных врачей широкой практики, в частности, врачей призывных комиссий, работающих вне сферы медицинской генетики. И это в особенности касается широко распространенных ДСТ, диагностировать которые при наличии генетической настороженности достаточно просто уже при первом осмотре пациента. В этом отношении представляет интерес следующее наше наблюдение.

Подросток М-ков М.В., 19 лет, 1.04.1997 г. в 13.00 был доставлен машиной скорой помощи в приемный покой Мариинской больницы с диагнозом «спонтанный пневмоторакс». При поступлении жаловался на резкие боли в правой половине грудной клетки и одышку, которые возникли у него утром в метро. На рентгенограмме в 13.25 — легкое справа поджато до ½ объема, правосторонний пневмоторакс. Подростку была предложена срочная госпитализация по жизненным показаниям. Однако он самовольно покинул приемный покой больницы и оправился домой. Дежурному врачу приемного покоя с помощью активного вызова через поликлинику № 77 в 19.30 удалось госпитализировать его в хирургическое отделение Мариинской больницы.

В отделении он продолжал жаловаться на боли в правой половине грудной клетки, покашливал. Состояние удовлетворительное. Астеник. Кожа и слизистые были бледноваты. АД — 120/70 мм рт. ст., пульс — 80 уд./мин. Тоны сердца были чистыми. Слева выслушивалось везикулярное, резко ослабленное дыхание, живот — мягкий, безболезненный, печень и селезенка — не увеличены.

В 19.40 у больного была предпринята диагно-

стическая торакоскопия. Под местной анестезией в IV межреберье справа был выполнен торакоцентез. При осмотре правое легкое коллабировано. Между верхнедолевой и париетальной плеврой обнаружены две плевральные шварты, на одной из которых имелось кровоизлияние. Булл не обнаружено. Плевральная полость дренирована по Бюлау.

Диагноз: «Спонтанный пневмоторакс справа на почве отрыва плевральной шварты».

На контрольной рентгенограмме 3.04.97 г. : в правой плевральной полости — дренажная трубка, легкое расправилось, свободного газа и жидкости не выявлено. 4.04.97 г. дренаж из плевральной полости удален. Самочувствие оставалось удовлетворительным. Жалоб не предъявлял. 8.04.97 г. осмотрен проф. М.П. Королевым, рекомендовавшим выписать больного на амбулаторное лечение.

Вскоре после выписки из больницы подростку пришла повестка из райвоенкомата, так как он являлся призывником и не имел для отсрочки от службы в армии. И призывная врачебная комиссия признала призывника, который перенес правосторонний спонтанный пневмоторакс, годным к строевой службе. Однако в армию его все-таки не призвали. И не потому, что у него была серьезная легочная патология. Курьезность случая состояла в том, что у него одна нижняя конечность оказалась явно короче другой (что иногда наблюдается у лиц с ДСТ). И именно это явилось поводом признать его негодным к службе в армии.

А.А. Богомолец считал, что физиологические типы конституции человека определяются активной мезенхимой. Он создал учение о соотношении типов соединительной ткани организма, определяющем реактивность, по степени развития и состоянию соединительной ткани выделил такие типы конституции как: астенический (преобладает тонковолокнистая соединительная ткань), фиброзный (плотная, волокнистая соединительная ткань), пастозный (рыхлая соединительная ткань) и липоматозный (обильное развитие жировой ткани) [2]. Согласно Богомольцу, и старение сопряжено с физико-химическими и иммунобиологическими свойствами соединительной ткани: динамика организации мезенхимы определяет ход онтогенеза, т.е. «человек имеет возраст своей соединительной ткани». Богомолец указывал, что «активная мезенхима», то есть, прежде всего — фагоцитирующие клетки, иммунная система и мезенхимальные источники

биорегуляторов – влияет на дифференцировку, пролиферацию и сроки жизни всех клеток [3]. Ранее, в 1896 г. австро-венгерский терапевт Б. Штиллер ввел представление об астеническом конституциональном типе и его склонности к бронхолегочной патологии [62], которое А.А. Богомолец развил. «Совершенно правильно, – писал он, – выделен тип астеника, все более распространяющегося среди современного человека... Вся фигура тонкая, узкая, длинная: длинная тонкая шея, узкая, плоская и длинная грудная клетка, узкий таз, слабая мускулатура, крыловидные лопатки... Слабое развитие жировой ткани, тонкая бледная кожа, вялая мошонка, вялая брюшная мускулатура, склонность к паховым грыжам, малое сердце, склонность к спланхноптозу, подвижные почки...» [2].

За истекшие почти 90 лет распространенность ДСТ только выросла, конституциональный тип, описанный Б. Штиллером и А.А. Богомольцем постоянно встречается врачу. Пульмонолог и торакальный хирург, по нашему мнению, должны проявлять осведомленность в вопросах системных заболеваний соединительной ткани, диагностическую настороженность по отношению к связанным с ДСТ вторичным болезням, особенно – у конституционально предрасположенных лиц, которых нетрудно распознать при осмотре. Нельзя недооценивать роль ДСТ в патогенезе первичного и вторичного СП. По-видимому, перспективны исследования пациентов со СП и катамениальным пневмотораксом в отношении критериев марфаноидности, а также содержания ТФР-β. Привлечь к этому внимание и было целью нашей статьи.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Пневмоторакс // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7. – N 10. – С. 874 – 882.
2. Богомолец А. А. Введение в учение о конституциях и диатезах. — Харьков: Госмедиздат, 1928. — 172 с.
3. Богомолец А.А. Продление жизни. — Киев: Изд-во АН УССР, 1940. — 143 с.
4. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М. и соавт. Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной эмфиземы: останется ли «первичным» первичный спонтанный пневмоторакс? // Леч. врач. – 2012. – № 9. – С. 14.
5. Викторова И.А., Викторова С.И. Ретроспективное клинико-анатомическое исследование случая внезапной смерти мужчины с марфаноподобным фенотипом // Мед. вестн. Сев. Кавказа. — 2008. — Т. 11. — № 3. — С. 36—39.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2008. – С. 125.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Наследник Серебряного века. К 100-летию со дня рождения Л.Р. Перельмана // Мир медицины. – 2000. — № 1—2. – С. 39.
8. Калашникова А.В., Муджигова О.М., Нода М., Сесь Т.П., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Роль аутоагглютинации в патогенезе эндокринных нарушений при недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. – 2009. – Вып. 4. – С. 3—25.
9. Ким Г.А., Пичуров А.А. Вопросы эпидемиологии спонтанного пневмоторакса (анализ 1246 случаев) // Фундам. наука клин. мед. – 2012. – т. 15. – С. 137–138.
10. Лайт Р. Пневмоторакс/Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону.– М.: Практика – Мак Гроу-Хилл, 2005. - Т. 4. – с. 1782-1783.
11. Лёншин А.В., Ильин А.В., Мальцева Т.А., Тихонова Л.Ю. Синдром Марфана как фактор риска осложненного течения туберкулеза легких // Бюлл. физиол. и патол. дыхания. — 2012. — № 44. — С. 137—144.
12. Мейер А., Нико Ж., Карро Ж. Спонтанный нетуберкулезный пневмоторакс у взрослых и его лечение: Пер. с франц. — М.: Медгиз, 1964. — 138 с.
13. Нечаева Г. И., Викторова И. А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Изд-во ООО «Типография БЛАНКОМ», 2007. — 188 с.
14. Нечаева Г. И., Викторова И. А., Друк И. В., Вершинина М. В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты // Пульмонология. — 2004. — № 2. — С. 116—119.
15. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и соавт. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Леч. врач. – 2008. – № 2. – С. 22—25.
16. Пичуров А.А. Лечебная тактика при спонтанном пневмотораксе у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Автореф. дисс. ... к.м.н. – СПб., 2011. – 134 с.
17. Пичуров А.А., Оржешковский О.В., Петрунькин А.М. и соавт. Спонтанный пневмоторакс – анализ 1489 случаев // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – т.

172. — № 5. — С. 82 — 88.

18. Справочник по пульмонологии: Под ред. Н.В. Путова, Г.Б. Федосеева, А.Г. Хоменко. — Л.: Медицина, 1987. — С. 116—117.

19. Тимченко О.В. Случай спонтанного пневмоторакса у молодого мужчины с болезнью Марфана / «Студенческая наука-98»: Мат-лы. науч. конф. студентов. — СПб.: Изд. ГПМА, 1998. — Ч. 2. — С. 39—40.

20. Трисветова Е.Л., Юдина О.А. Анатомия малых аномалий сердца. — Минск: Белпринт, 2006. — 104 с.

21. Уша Л.А. Случай развития спонтанного пневмоторакса у больного во время сеанса иглоукалывания / Патология внутренних органов при нейрогормональных и обменных нарушениях: Сб. научн. трудов под ред. доц. Ю.И. Строева. — Л.: ЛПМИ, 1988. — С. 136—138.

22. Юдаева Л.С., Макацария А.Д. Беременность и родоразрешение у больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Вебера-Ослера) // *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* — 2008. — Т. 7. — № 1. — С. 16—20.

23. Яблонский П.К., Атюков М.А., Буляница А.П., Пищик В.Г. Выбор лечебной тактики и возможности прогнозирования рецидива у больных с первым эпизодом спонтанного пневмоторакса // *Медицина XXI век.* — 2005. — № 1. — С. 38—44.

24. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. — Омск, 1994. — 217 с.

25. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А., Глотов А.В. Терминология, определенная с позиции клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани. // *Врожденные дисплазии соединительной ткани: тез. симпоз.* — Омск: ОГМА, 1990. — С. 3—5.

26. Aljehani Y. Catamineal pneumothorax: Time to look differently // *Saudi Med. J.* — 2014. — V. 35. — N 2. — Pp. 115 — 122.

27. Amjadi K, Alvarez GG, Vanderhelst E, et al. The prevalence of blebs and bullae among young healthy adults: a thoracoscopic evaluation//*Chest.* — 2007. — V. 132. — Pp. 1140—1145.

28. Baronofsky ID, Warden HG, Kaufman JL, Whatley J, Hanner JM. Bilateral therapy for unilateral spontaneous pneumothorax//*J.Thorac. Surg.* — 1957. — V. 34. — Pp. 310—322.

29. Bense L, Eklund G, Wiman LG. Bilateral

bronchial anomaly. A pathogenetic factor in spontaneous pneumothorax// *Amer. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — V. 146. — Pp. 513—516;

30. Bense L, Wiman LG, Hedenstierna G. Onset of symptoms in spontaneous pneumothorax: correlation to physical activity// *Eur. J. Respir. Dis.* — 1987. — V. 71. — Pp. 181—186).

31. Donahue D.M., Wright C.D., Viale G. et al. Resection of pulmonary blebs and pleurodesis for spontaneous pneumothorax // *Chest.* — 1993. — V. 104. — №6. —P.1767—1769.

32. Fukuda Y., Haraguchi S., Tanaka S. et al. Pathogenesis of blebs and bullae of patients with spontaneous pneumothorax: an ultrastructural and immunohistochemical study// *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* — 199. — V.149. — Suppl. A. — Pp. A1022—A1022.

33. Gobbel W.G. Jr, Rhea W.G. Jr, Nelson I.A. Spontaneous pneumothorax // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1963. — V. 46. — Pp. 331—345.

34. Hagen R.H., Reed W., Solheim K. Spontaneous pneumothorax// *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1987. — V. 21. — Pp. 183—185.

35. Hatz R.A., Kaps M.F., Meimerakis G., et al. Long—term results after video—assisted thoracoscopic surgery for first—time and recurrent spontaneous pneumothorax// *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — V. 70. — Pp. 253—257.

36. Hazelrigg S.R., Landreneau R.J., Mack M. et al. Thoracoscopic stapled resection for spontaneous pneumothorax // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1993. — V. 105. — Pp. 389—393.

37. Ikeda M., Uno A., Yamane Y., Hagiwara N. Median sternotomy with bilateral bullous resection for unilateral spontaneous pneumothorax, with special reference to operative indications // *J. Thorac. Cardiovasc: Surg.*— 1988. — V. 96. — №4. — Pp. 615—620.

38. Inderbitzi R.G., Leiser A., Furrer M., Althaus U. Three years' experience in video—assisted thoracic surgery (VATS) for spontaneous pneumothorax // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1994. — V. 107. — Pp. 1410—1415.

39. Kondo T., Tagami S., Yoshioka A. et al. Current smoking of elderly men reduces antioxidants and alveolar macrophages // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — V. 149. — Pp. 178—182.

40. Lesur O., Delorme N., Fromaget J.M. et al. Computed tomography in the etiologic assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax // *Chest.* — 1990. — V. 98. — Pp. 341—347.

41. Loeyes B.L., Matthys D.M., De Paepe A.M. Genetic

fibrillinopathies: new insights in molecular diagnosis and clinical management // *Acta Clin. Belg.* – 2003. – V. 58. – Pp. 3–11.

42. Macklin M.T., Macklin C.C. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: an interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment// *Medicine (Baltimore)*. – 1944. – V. 23. – Pp. 281–358.

43. Marfan A.B. Un cas de deformation congenital des quatre membres plus prononcee aux extremités caracterisee par l'allongement des os avec un certain degre d'amincissement // *Bull. Mem. Soc. Med. Hip. (Paris)* – 1896. – No. 13. – Pp. 220–226.

44. MacDuff A., Arnold A., Harvey J. et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 // *Thorax*. – 2010. – V. 65. – Suppl. 2. – Pp. 1118–1131.

45. Mitlehner W., Friedrich M., Dissmann W. Value of computer tomography in the detection of bullae and blebs in patients with primary spontaneous pneumothorax // *Respiration*. – 1992. – V. 59. – Pp. 221–227.

46. Morrison P.J., Lowry R.C., Nevin N.C. Familial primary spontaneous pneumothorax consistent with true autosomal dominant inheritance // *Thorax*. – 1998. – V. 53. – Pp. 151–152.

47. Müller NL, Nelems B. Postcoital catamenial pneumothorax. Report of a case not associated with endometriosis and successfully treated with tubal ligation // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1986. – V.134. – N 4. – Pp. 803–804.

48. Nakamura H., Izuchi R., Hagiwara T. et al. Physical constitution and smoking habits of patients with idiopathic spontaneous pneumothorax // *Jpn. J. Med.* – 1983. – V. 22(1). – Pp. 2–8.

49. Neptune E.R., Frischmeyer P.A., Arking D.E. et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome // *Nat. Genet.* – 2003. – V. 33. – Pp. 407–411.

50. Nkere U.U., Griffin S.C., Fountain S.W. Pleural abrasion: a new method of pleurodesis// *Thorax*. – 1991. – V. 46. – Pp. 596–598.

51. Noppen M. Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause // *Eur. Respir. Rev.* – 2010. – V. 19. – N 11. – Pp. 7217–7219.

52. Noppen M. Management of primary spontaneous pneumothorax // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2003. – V. 9. – Pp. 272–275.

53. Noppen M. Do blebs cause primary spontaneous

pneumothorax? Con: blebs do not cause primary spontaneous pneumothorax // *J. Bronchol.* – 2002. – V. 9. – Pp. 319–323.

54. Noppen M., Baumann M.H. Pathogenesis and treatment of primary spontaneous pneumothorax: an overview // *Respiration*. – 2003. – V. 70. – Pp. 431–438.

55. Omwandho C.O., Konrad L., Halis G. et al. Role of TGF-betas in normal human endometrium and endometriosis//*Hum. Reprod.* – 2010. – V. 25(1). – Pp. 101–109.

56. Pearson F.G. *Thoracic Surgery*. — Philadelphia: Churchill Livingstone Publ., 2002. — 1900 p.

57. Podowski M., Calvi C.L., Cheadle C. et al. Complex integration of matrix, oxidative stress, and apoptosis in genetic emphysema // *Amer. J. Pathol.* – 2009. – V. 175(1). – Pp. 84–96.

58. Primrose W.R. Spontaneous pneumothorax: a retrospective review of aetiology, pathogenesis and management // *Scott. Med. J.* – 1984. – V. 29. – Pp. 15–20.

59. Rivas J. J., López M. F. J., López—Rodó L. M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous pneumothorax / Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery // *Arch. Bronconeumol.* — 2008. — V. 44. — № 8. — Pp. 437–448.

60. Sahn S.A., Heffner J.E. Spontaneous pneumothorax // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 342. — Pp. 868–874.

61. Schramel F.M.H., Sutedja T.G., Janssen J.P. et al. Prognostic factors in patients with spontaneous pneumothorax treated with video-assisted thoracoscopy // *Diagn. Ther. Endosc.* – 1995. – V. 2. – Pp. 1–5.

62. Steven A. Sahn M.D., Heffner J.E. Spontaneous Pneumothorax// *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 342. — Pp. 868–874.

63. Stiller B. Über Enteroptose im Lichte eines neuen Stigma neurasthenicum // *Archiv für Verdauungskrankheiten.* – 1896. – Bd. 2. – S. 281.

64. Wallaert B., Gressier B., Marquette C.H., et al. Inactivation of alpha 1-proteinase inhibitor by alveolar inflammatory cells from smoking patients with or without emphysema // *Amer. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – V. 147. – Pp. 1537–1543.

Лучшие практики

УДК 616-002.5:362.1

ТУБЕРКУЛЕЗ У БЕЗДОМНЫХ – АКТУАЛЬНАЯ ПРАВОВАЯ И МЕДИКО–СОЦИАЛЬНАЯ ЗАДАЧАЛ. П. Алексеева¹, М. В. Мартынова¹, А. С. Мухин¹, З. Х. Корнилова²¹ГКУЗ «Туберкулезная больница №11 Департамента здравоохранения города Москвы»²ФБГУ «ЦНИТ» РАМН**TB IN HOMELESS PEOPLE – PRESSING LEGAL, MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM**¹Alekseeva L.P., ¹Martynova M.V., ¹Mukhin A.S., ²Kornilova Z.Kh.¹ Tuberculosis hospital №11, Moscow Public Healthcare department,²CTRI – Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation**Резюме**

Вопросы оказания медико–социальной помощи бездомным больным туберкулезом представляют важнейшую проблему для учреждений здравоохранения. В настоящей работе представлен опыт организации медико-социальной и правовой реабилитации бездомных больных туберкулезом в условиях противотуберкулезного стационара, специализированного на эту группу больных.

В результате исследования установлено, что для работы с бездомными необходимо организация в учреждениях противотуберкулезной службы специализированных отделений психологической помощи и социальной реабилитации.

Основным инструментом социально-психологической помощи и реабилитации является:

1. Социальное обследование бездомных посредством интервью с тематизацией вопросов, анализом полученной информации для:

- выявления тех трудностей, с которыми больные сталкиваются при попытке реализации своих прав и свобод при получении жилья, работы, пенсионного обеспечения, медицинского обслуживания, и др.;

- определения направлений и объемов социальной помощи и возможных путей достижения социальной реабилитации.

2. Направленное уточнение причин утраты жилья, наличия связи с родственниками, продолжительности бездомного существования и документальное подтверждение указанных пациентом данных путем отправки запросов в различные инстанции и организации.

3. Анонимное письменное тестирование бездомных, с целью выявления общих тенденций развития, отклонений, поведенческих аномалий, свойственных данной социальной группе населения города Москвы.

Итогом этой деятельности является социализация

1/3 бездомных больных туберкулезом посредством восстановления документов, пенсионного обеспечения, восстановления родственных связей, жилищных прав, коррекции поведения и самовосприятия, определение временного приюта.

Юридически необходимо решить 3 социальных вопроса: проведение бесплатной паспортизации бездомных больных туберкулезом с освобождением их от уплаты штрафов и пошлин вследствие социально-значимого заболевания; предоставление социальной поддержки на период лечения туберкулеза; развитие сети специализированных Домов-интернатов для бездомных, не сумевших приспособиться к условиям общежития в ЦСА в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 15апреля 1995г. N338 «О развитии сети специальных домов-интернатов для престарелых и инвалидов», что снизит заболеваемость туберкулезом и увеличит продолжительность и качество жизни больных людей.

На государственном уровне необходимо провести социальную амнистию лицам, утратившим жилье вследствие собственных ошибок и несовершенства законодательства, и всем предоставить жилье по договору социального найма.

Ключевые слова: бездомные, туберкулез, медико-социальная помощь, организация здравоохранения

Resume

Medical and social support to homeless people suffering TB is one of the greatest challenges to public healthcare. In this publication experiences in medical, social and leagal rehabilitation of TB suffering homeless people in TB in-patient hospital specialized to this patients' group services.

There is urgent need in special wards for psychological services and social rehabilitations in TB medical facilities. Main instruments of social and psychological support and rehabilitation were:

1. Social examination of a homeless person should

be done by interviewing him/her according to a certain list of questions, further analysis of information obtained to:

- Reveal problems the patient meets when trying to realize his/her guaranteed civil rights such as: to get place for living, employment, pension and medical insurance, and others,

- To determine type and volume of social support needed and ways to achieve social rehabilitation. определения направлений и объемов социальной помощи и возможных путей достижения социальной реабилитации.

2. Insistent investigation of reasons of the right to housing loss, alliances, duration of homeless living, documenting data obtained from a patient by sending by quires of corresponding official organizations.

3. Anonymous testing of patients to reveal this group common tendencies in behaviour deviations.

These activities resulted in restoration of documents, pension insurance, alliances, right to housing, behavior and self-evaluation correction, providing a temporary shelter to 1/3 of TB suffering homeless people.

There is a need in revision of Federal laws to ensure three major problems decision:

- Considering social importance of the disease, to provide passports to TB suffering homeless people free-of- charge, abandoning fines and taxes;

- To provide social support for the treatment period;

- To develop a network of specialized nursing homes for homeless people who Failed to accommodate in existing Centres for Social Adaptation, in accordance with the Governmental Resolution #338 9April, 15, 1995): "On the development of special nursery homes' network for elderly and disabled people"

These will work to decrease TB morbidity and increase life interval and quality of the diseased people.

It is important to provide "social pardon" at the Federal level to people who lost their housing as a result of their personal mistakes or legislation imperfectness and to provide them all housing for social rent.

Туберкулез у бездомных остается малоизученной и актуальной медико-социальной проблемой, существенно влияющей на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в России. ГКУЗ «Туберкулезная больница №11 Департамента здравоохранения города Москвы» (ТБ№11), является единственным учреждением, в которое, согласно ведомственным

нормативным документам, в течение последних 20 лет госпитализируются бездомные больные туберкулезом, выявленные на территории Москвы.

Опыт практической работы с бездомными позволил установить, что в мегаполисе формируется значительный контингент больных туберкулезом бездомных граждан Российской Федерации, который ежегодно пополняется впервые выявленными больными: в 2012 году 7,3% - 348чел. (2011г. 7,4% - 348 чел.; 2010г. 9,6% - 459 чел. от числа всех впервые выявленных больных туберкулезом в Москве [5]). Вопросы оказания медико-социальной помощи бездомным больным туберкулезом представляют важнейшую проблему для учреждений здравоохранения [1, 9]. Вместо термина «бездомный» в литературе часто используется термин «БОМЖ», привнесенный из словарного запаса правоохранительных органов. Они определяют «БОМЖ» как лицо, не имеющее определенного (постоянного или временного) места жительства [6, 15]. К сожалению, на сегодняшний день аббревиатура «БОМЖ» приобрела в народе оскорбительный смысл. Нейтральнее звучит бездомный, что значит «не имеет права собственности на жилое помещение или право пользования им, а также не имеет регистрации по месту жительства или по месту пребывания» [11]. В социально-психологическом смысле «бездомность» означает отрезанность от родных людей, социальных групп и общественных организаций и утрату ощущения принадлежности к обществу [8]. Сэмптон Адам отмечает, что привлечение внимания к проблеме бездомности в Великобритании позволило в кратчайшие сроки изменить отношение к проблеме на государственном уровне. Так «Закон от 2002 года об арендной плате и о бездомности» обязал местные власти обеспечить жильем представителей многих уязвимых групп населения. В Британии около 90 000 хозяйств ютятся во временном жилье, поэтому для многих бездомных всё еще требуется сделать гораздо больше, чтобы выйти из замкнутого круга бездомности [16].

По данным организации «Врачи без границ» в 2004г. в Москве было зарегистрировано 28 230 чел. бездомных, что составило порядка 0,3% населения Москвы. По данным Института Социально-Экономических Проблем РАН в крупных городах насчитывается 2,2% лиц БОМЖ от населения этих городов [3].

Бездомные в нашей стране частично выпадают

из правового поля в силу отсутствия паспорта и регистрации и не имеют возможности реализации своих законных прав. Под правовым статусом человека понимают совокупность признанных и гарантируемых государством прав, свобод и обязанностей, а также законных интересов человека как субъекта права [2, 4]. В существующих государственных учреждениях социальной помощи для бездомных установлены сроки пребывания до 1 месяца для иногородних граждан, оказавшихся в Москве в ситуации, угрожающей их жизни и здоровью, и 1 год для лиц, утративших жилплощадь в Москве. Туберкулез в активной стадии является медицинским противопоказанием к приему в учреждения социальной помощи [7]. На территории Москвы и Московской области отсутствует система специальных домов-интернатов (специальных отделений) для больных туберкулезом, куда бы принимались на лечение и обслуживание граждане, частично или полностью утратившие способность к самообслуживанию и нуждающиеся в постоянном уходе, излеченные больные туберкулезом, в том числе, лица, освобожденные из мест лишения свободы (особо опасные рецидивисты и другие, за которыми, в соответствии с действующим законодательством, установлен административный надзор), а также престарелые и инвалиды, ранее судимые или неоднократно привлекавшиеся к административной ответственности за нарушение общественного порядка, занимающиеся бродяжничеством и попрошайничеством [10].

Целью настоящего исследования является изучение медико-социальных и правовых проблем бездомных больных туберкулезом, поступающих на лечение и реабилитацию в ТБ№11. В исследование не включены мигранты из стран ближнего зарубежья и различных регионов РФ а так же лица, занимающиеся бродяжничеством, но имевшие постоянное место жительства.

Для работы с бездомными, поступающими в ТБ№11, в 1995 году было организовано специальное отделение психологической помощи и социальной реабилитации (ОППСР) без коечного фонда для оказания социальной, психологической и правовой помощи. Для иногородних бездомных все возникающие вопросы решались на уровне Департамента социальной защиты населения города Москвы (отправка иногородних бездомных в места их регистрации, приобретение им железнодорожных билетов и т.д. [14]).

Первые бездомные больные стали поступать на лечение в ТБ№ 11 с 1986 года (26 человек), они все были бывшими москвичами. С распадом СССР число поступающих в ТБ№11 бездомных стало неуклонно расти, и составило в 2007г. 64,2% (1 811чел.), в 2004г. 75,5% (1 985чел) от числа всех поступивших больных. С 2005 года число бездомных стало снижаться.

За период с 2010г. по 2012г. число пролеченных бездомных больных туберкулезом составило 2581 чел.; при этом число физических лиц было 1038 чел. Коэффициент повторной госпитализации составил 68,5% от числа лиц этого контингента, что свидетельствует о доступности медицинской помощи для бездомных, проживающих в Москве. В то же время высокий уровень повторной госпитализации связан с неадекватной оценкой состояния и отсутствием приверженности к лечению. В среднем около 73% больных поступали переводом из городских больниц, куда они были госпитализированы с улицы по «скорой помощи», т.е. по экстренным и неотложным показаниям.

Среди бездомных, проходивших лечение в ТБ№11, доля бывших москвичей в последние 3 года составляла 27,7%, остальные бездомные местом последнего проживания называли 73 субъекта РФ (рисунок 1). Многие бывшие жители других регионов предпочитают проживать в Москве, не желая возвращаться к месту прежнего жительства, где (как они считают) их «обидели», где у них нет никаких перспектив. При социальной реабилитации, проводимой в ТБ№11 медицинскими психологами и специалистами по социальной работе, 120 человек излеченных от туберкулеза, отправленные к прежнему месту жительства через учреждения социальной защиты для бездомных города Москвы, снова вернулись в Москву бродяжничать. Выбирая местом своего проживания Москву, иногородние бездомные не нарушают ст.5 Федерального Закона от 25.06.93г №5242-1 ФЗ «О праве граждан Российской Федерации на свободу передвижения, выбор места пребывания и жительства в пределах Российской Федерации» [14].

Проживали бездомные до заболевания туберкулезом в Центрах социальной адаптации г. Москвы (ЦСА) в 2012г. - 5,5%, в 2011г. - 2,4%, в 2010г. - 6,4% бывших москвичей от числа поступивших на лечение в ТБ №11 в эти годы соответственно. Остальные до госпитализации в ЛПУ обитали на вокзалах, на улицах столицы, чердаках, подвалах, в подъездах жилых и нежилых зданий, на стройках - в вагончиках. После

прохождения курса лечения по поводу туберкулеза эти лица направляются сотрудниками ОППСР в ЦСА, но редко удерживаются там более 1 месяца и при

ухудшении состоянии здоровья поступают обратно в больницу, поэтому столь короткое пребывание в ЦСА только отчасти можно назвать приютом.

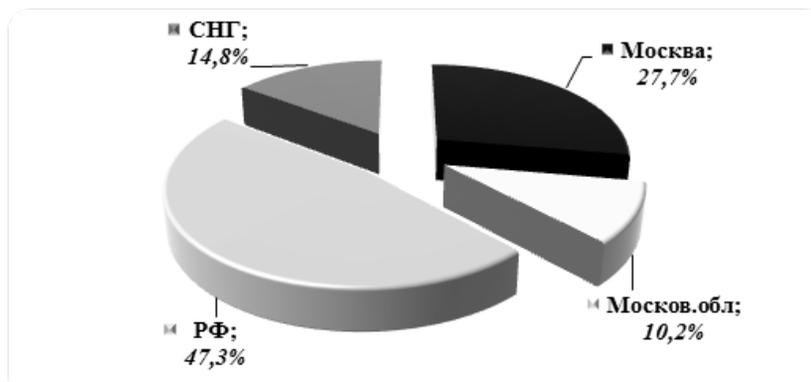


Рисунок 1. Распределение по регионам последнего проживания бездомных больных туберкулезом в ТБ№11 в 2010 – 2012гг.

В среднем за 3 года число бездомных больных туберкулезом мужчин, прошедших в ТБ№11 в 10 раз превышало число женщин. Возрастной состав бездомных мужчин и женщин был практически идентичен. На рисунке 2 показано, что лица в

возрасте до 20 лет поступали редко, бездомные до 30 лет составили в среднем 5,7%. Основные контингенты бездомных представлены людьми трудоспособного возраста (от 31 года и старше).

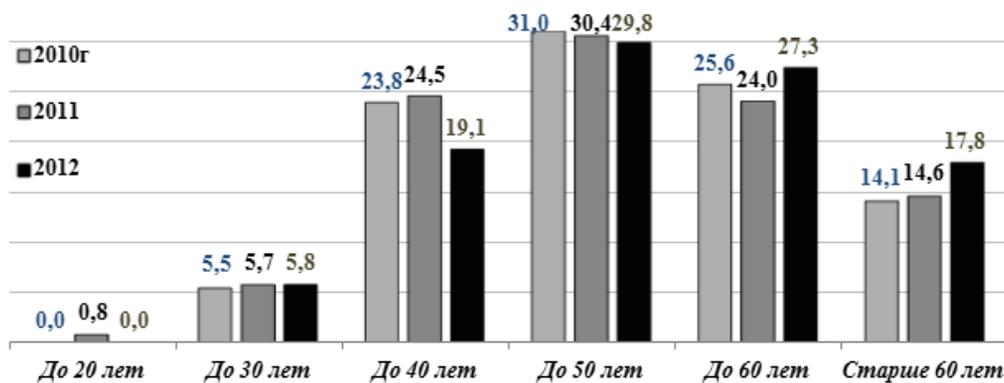


Рисунок 2. Распределение по возрасту бездомных больных в ТБ№11 в 2010-2012гг.

Кроме того, 15,5% бездомных больных были пенсионерами, из них только 1,0% получали пенсию.

Подавляющая часть бездомных больных туберкулезом, находящихся на лечении в ТБ№11, являлись инвалидами по тяжести течения туберкулеза и совокупности сопутствующих заболеваний.

Внесение изменений в порядок прохождения медико-социальной экспертной комиссии (МСЭК) и оформления документов на группу инвалидности в последние годы сократило количество больных, имеющих возможность получить группу инвалидности, т.к. в период лечения в стационаре бюро МСЭ не принимают на экспертизу больных до истечения 12 месяцев лечения. Установленную группу инвалидности получили только 12% пролеченных бездомных, хотя 23,5% бездомных больных полагалась группа

инвалидности по туберкулезу или совокупности заболеваний ввиду их необратимого характера и стойкого ограничения физических возможностей (потеря конечностей, зрения, слуха, деменция и т.д.).

Оптимальным выходом из сложившейся ситуации является создание информационной базы данных бездомных, содержащей персонифицированную информацию о бездомных инвалидах, проживающих на подведомственной территории, что позволит улучшить эпидемическую ситуацию по туберкулезу в РФ, обеспечить преемственность в деятельности медицинских и социальных служб, занимающихся решением проблем бездомных больных туберкулезом, а также учесть проблемы инвалидности среди них.

В настоящее время Приказом Минздрава России от 15 ноября 2012г. № 932-н «Об утверждении

порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» определено, что бездомные больные туберкулезом должны лечиться в стационаре до клинического излечения туберкулеза, т.е. от 1 года до 2-3 лет [12]. Увеличение сроков лечения позволит улучшить качество социальной помощи: возможность восстановления документов, устройства на работу, восстановление паспорта и т.д.

Без социальной реабилитации бездомным больным туберкулезом практически невозможно устроиться на работу, т.к. работодатель действует в соответствии с

законом.

Проведенное нами исследование опровергает утверждение о тотальном тунеядстве бездомных и подтверждает, что больные туберкулезом, в том числе бактериовыделители с МБТ+ и с множественной лекарственной устойчивостью, работают в местах скопления народа. Перечень мест работы и трудовой деятельности, которой занимаются бездомные в перерывах между курсами стационарного лечения, меняется незначительно (рисунок 3).



Рисунок 3. Анализ сферы профессиональной занятости бездомных больных туберкулезом. Представлены усреднённые данные за 2010-2012 гг.

Как видно из рисунка 3, ведут полностью паразитический образ жизни лишь 7,0% бездомных больных туберкулезом, 40,8% находили временный заработок в виде различных подсобных работ, 41,2% работали по различным специальностям без оформления трудовых отношений в различных организациях. Инвалиды и пенсионеры составляют 11,0%; они предпочитают находиться в стационаре в связи с получением ухода и отсутствием затрат на проживание. Многие больные прерывают лечение для поиска подработки, т.к. нет возможности приобрести предметы гигиены и первой необходимости (99%

бездомных больных курят). Учитывая сложность трудоустройства бездомных больных туберкулезом, необходимо законодательно предусмотреть им пособие по безработице и другие социальные выплаты.

Главной причиной потери жилья до 2005 года было заключение в места лишения свободы (МЛС) - 43,7%, второй по встречаемости - семейные проблемы - 29,0% [2]. За прошедшие 3 года наблюдаются значительные изменения причин потери жилья. Сведения приведены в таблице 1.

Таблица 1. Анализ причин потери жилья среди бездомных больных туберкулезом в 2010-2012гг.(%)

Наименование причины	2010г	2011г	2012г
Семейные проблемы (уехал сам, без жилья после развода, выписан родственниками или по суду, выписан как умерший)	54,4	51,3	50,3
Выписан при отбытии срока в МЛС	30,5	23,3	23,1
Махинации при продаже или обмене	6,8	16,2	16,6
Окончание срока прописки в общежитии	3,5	3,4	4,4
Без жилья вследствие военных действий или стихии	2,2	2,2	2,0
Бывший воспитанник детского дома	1,4	1,8	1,8
Никогда было дома и регистрации	1,2	1,8	1,8

Основной причиной потери жилья стали различные семейные проблемы. Доля пребывания в заключении, как причины потери жилья, снизилась с 43,7% до 23,1%. Увеличилось доля лиц, потерявших жильё в связи с махинациями при продаже и обмене квартир. Для решения проблемы жилья приходится тратить много времени и усилий для налаживания отношений между родственниками. Чаще всего проблему можно разрешить только в суде, но только 30% больных решаются подать заявление в суд для восстановления

в жилищных правах, что в значительной мере определяется сохранностью интеллекта, уровнем образования и возможностью приспособления к жизни в условиях бездомности.

Определенный интерес для осуществления медико-социальной реабилитации изучим уровень образования бездомных больных, который из года в год изменяется незначительно. Усредненные показатели уровня образования бездомных за 3 года приведены на рисунке 4.

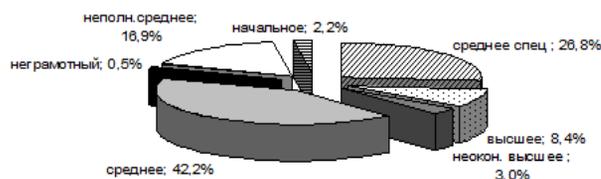


Рисунок 4. Уровень образования бездомных больных туберкулезом в ТБ№11. Представлены усреднённые данные за 2010-2012 гг.

Полученные данные опровергают миф о низком уровне образования бездомных. Лица с низким образовательным уровнем, не превышающим 9 классов, составляют 19,6%, в то время как с высоким профессионально-образовательным статусом - 38,2% от числа бездомных больных туберкулезом (среднее профессиональное, высшее и неоконченное высшее образование). Уровень образования в ситуации бездомности не влияет на социальное положение бездомного в обществе и на возможности

трудоустройства. Вышеизложенное приводит к длительной бездомности и дальнейшей социальной деградации. Чем продолжительнее период, тем меньше возможности отстоять жилищные права вследствие истечения срока давности подачи исков, трудностей в определении виновника события. Анализ продолжительности периода бездомности больных туберкулезом, проходивших лечение в ТБ№11 в 2010-2012гг. представлен в таблице 2.

Таблица 2. Продолжительность периода бездомности больных туберкулезом (%)

Длительность бездомности	2010г	2011г	2012г	ИТОГО в среднем за 3 года
- до 2-х лет	5,3	5,3	6,7	5,9
- до 5-ти лет	16,8	14,2	13,5	14,8
- до 10	23,6	21,3	16,9	20,7
- 10-15	18,5	21,8	22,4	21,0
- 15-20	18,0	17,8	18,5	18,2
- 20-30	12,7	12,7	13,8	13,2
- более 30 лет	3,9	5,1	6,4	4,3
Никогда не было жилья	1,2	1,8	1,8	1,7

Бездомными 5 и более лет были 79%, только 4,8% из них проживали в Центрах социальной адаптации, т.к. не удерживались в местах общего проживания вследствие характерологических особенностей, отсутствия навыков человеческого общежития, наличия множества вредных привычек.

Чтобы правильнее понять первоисточник возникшей проблемы, связанной с утратой жилья, необходимо хронологически проанализировать существовавшее жилищное законодательство СССР, перешедшее по наследству Российской Федерации. Действовавшая ранее ч.1 ст.60 ЖК РСФСР допускала возможность признания утраты права на жилую площадь лиц, осуждаемых к лишению свободы на срок свыше шести месяцев, по вступлении приговора в законную силу. Указанное положение было признано утратившим силу с 23 июня 1995г. постановлением Конституционного Суда РФ от 23 июня 1995г. №8-П, как не соответствующее ст.40 (ч.1) и ст.55 (ч.3) Конституции

Российской Федерации. К сожалению, последний законодательный акт не имел обратной силы и не распространялся на те правоотношения, которые возникли до его принятия. Фактически вне правового поля оказались лица, осужденные до 23.06.95г. Возвратившись из мест лишения свободы, они стали первыми бездомными (от 30,5% до 23,1% по таблице №1), т.к. указанным документом были поставлены в неравные условия с лицами, осужденными после 23 июня 1995г. Решение Конституционного Суда 23.06.95 №8-П начало активно использоваться исполнительными органами власти только с 1998г., а в некоторых регионах - еще позже.

Примерно 2/3 бездомных больных имеют опыт пребывания в местах лишения свободы. Сроки пребывания в МЛС бездомных, проходивших лечение туберкулеза в ТБ№11 в 2010-2012гг., отражены на рисунке 5.

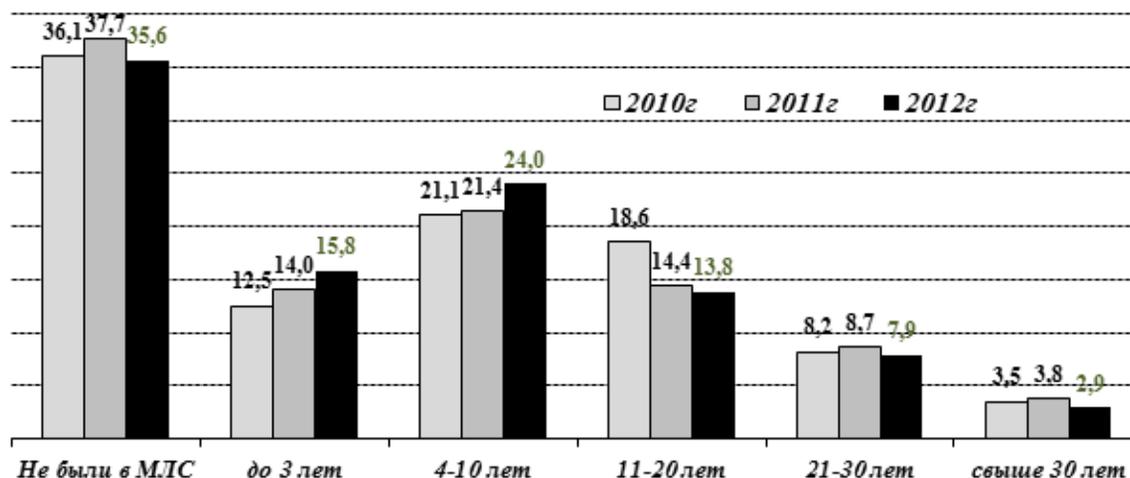


Рисунок 5. Анализ сроков пребывания в МЛС бездомных, проходивших лечение туберкулеза в ТБ№11 (в %)

В результате этого больные туберкулезом со сроком пребывания в заключении, превышающим 15 лет, стали первыми бездомными к настоящему времени со стажем бездомности от 20 более лет, утратив право на жилище при осуждении, и до настоящего времени не могут его восстановить, несмотря на множество проводимых судебных процессов.

Проводимая в 90-е годы политика на приватизацию жилья, при отсутствии достаточной ориентации граждан в происходящих в стране переменах, рост криминальных риэлтерских услуг на рынке жилья, творившийся хаос в регистрации практически сыграли решающую роль в потере жилища определенной частью населения. Ликвидация очередности на получение жилья, в связи с приведением организационно-правовых форм предприятий в соответствие с новым Гражданским кодексом РФ, лишила граждан возможности улучшения жилищных условий, а проживавшие в общежитиях вообще остались собственными жильцами. Жилье перестало предоставляться органами исполнительной власти. Лица, отбывшие наказание, также после освобождения оказывались на улице. Не находя себе жилья, совершая преступления, они снова оказывались в местах лишения свободы. В этой неразберихе неудавшаяся семейная жизнь, осложнение взаимоотношений с родственниками и многие другие семейные причины, которые выталкивали человека на улицу, становились субъективными факторами потери жилья (54,4%-50,3% по таблице №2).

Таким образом, «бездомными становятся, а не рождаются». Однако реально гарантированные Конституцией РФ права ущемляются, и бездомные практически дискриминируются из-за своего «вне общественного» положения в элементарных правах, в т.ч. и праве на жилище, предусмотренного ст.40 Основного Закона. К тому же из п.5 ст.14 Федерального закона от 18.06.2001г. №77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» (ред.от от 18.07.2011г.), усматривается забота законодателя о внеочередном предоставлении жилья больным заразными формами туберкулеза, проживающим в квартирах, в которых, исходя из занимаемой жилой площади и состава семьи, нельзя выделить отдельную комнату.

Необходимо обратить внимание на следующие статьи ЖК РФ. Во-первых, норма распространяется только на лиц, проживающих в квартирах, т.е. имеющих место жительства, но не на бездомных.

ст. 49 ЖК РФ (введен в действие с 01.03.04г.), предоставление жилой площади по договору социального найма осуществляется малоимущим гражданам, признаваемыми таковыми органами государственной власти и нуждающимися в жилой площади. Во-вторых, согласно п.4 ст.51 ЖК РФ одним из оснований для признания граждан нуждающимися является проживание в составе семьи, в которой имеется больной, страдающий тяжелой формой хронического заболевания.

Таким образом, для постановки на учет для получения социального жилья необходимо быть малоимущим, проживать в семье и страдать заразной формой туберкулеза. На практике бездомные больные имеют только последнее - туберкулез, в то время, как, согласно действующему законодательству, для признания малоимущим требуется наличие правового статуса, подтвержденного документом, удостоверяющим личность, и соответствующей регистрации по месту жительства. Наличие же бездомности свидетельствует об отсутствии всех указанных условий, тем более семьи и проживания в ней. Диалог о постановке на учет прекращается сразу же после установления факта отсутствия паспорта и данных о регистрации.

Важной частью оказания противотуберкулезной помощи больным является их реабилитация на амбулаторном этапе. Пройдя курс лечения в больнице, бездомный снова возвращается на улицу в привычную для себя среду обитания. Проблемы социальной дезадаптации не устраняются. Человек снова оказывается без жилья и средств к существованию, что приводит к реактивации туберкулеза. Отсутствие постоянного места пребывания, где могли бы осуществляться профилактические мероприятия как в очаге туберкулезной инфекции, создает условия, когда, после выписки бездомных по окончании интенсивной фазы лечения или их самовольного ухода из больницы в поисках заработка, они продолжают бесконтрольно распространять туберкулез в местах своего обитания, часто в местах большого скопления людей.

В период лечения в стационаре ТБ№11 по поводу туберкулеза проводится разработанная клиникой программа по медико-социальной, психологической и правовой реабилитации бездомных. Каждый больной в течение 2-5 дней с момента поступления в стационар, проходит первичное обследование для составления программы реабилитации с целью восстановления прав бездомного в социуме, оформляется социальное

дело.

Работа по ресоциализации ведется с учетом проблем, нерешенных самим пациентом: восстановление утраченных социальных связей с семьей, если она была у больного; документов, удостоверяющих личность; утраченного жилья (при помощи юрисконсульта больницы); иногда восстановление «в живых» человека, объявленного родственниками умершим.

Основным инструментом социально-психологической помощи и реабилитации является индивидуальная работа, которая включает системный анализ с использованием следующих методов:

1. Социальное обследование бездомных посредством интервью с тематизацией вопросов, анализом полученной информации для:

- выявления тех трудностей, с которыми больные сталкиваются при попытке реализации своих прав и свобод при получении жилья, работы, пенсионного обеспечения, медицинского обслуживания, и др.;

- определения направлений и объемов социальной помощи и возможных путей достижения социальной реабилитации.

2. Направленное интервьюирование бездомных, обратившихся за помощью, по выяснению биографических данных с обязательным включением вопросов о причинах утраты жилья, социально-бытовых условиях существования, родственниках и родственных отношениях, продолжительности бездомного существования и т.д., а также последующее документальное подтверждение указанных пациентом данных путем отправки запросов в различные инстанции и организации сотрудниками ОППСР.

3. Выявление личностных особенностей бездомных больных, определяющих их дезадаптацию, посредством психологического обследования, наблюдения, опроса, тестирования.

4. Анонимное письменное тестирование бездомных, с целью выявления общих тенденций развития, отклонений, поведенческих аномалий, свойственных данной социальной группе населения города Москвы.

Итогом вышеперечисленной деятельности является социализация 1/3 бездомных больных туберкулезом: восстановление документов, пенсионного обеспечения, восстановления родственных связей, жилищных прав, коррекции поведения и самовосприимчивости, определение временного приюта.

Социальная работа с больными часто прерывается

на неопределенный срок в связи с их самовольным уходом из стационара. Разные эксцессы в виде повторной утраты всех документов каждым третьим больным, возвращения выбывших из стационара в криминогенную среду обитания, нередко - и в СИЗО, приводит к ликвидации всех достигнутых результатов социальной помощи.

В течение 2010-2012гг. при поступлении в больницу только 34% бездомных больных туберкулезом имели документы, удостоверяющие личность (паспорт или его ксерокопию без информации о регистрации, справку ФСИН об освобождении, иногда – военный билет).

Ежегодно по вопросу восстановления документов в ОППСР обращается в среднем 300 бездомных больных, заводится от 150 до 250 дел по утрате паспорта, составляется и отправляется от 1500 до 1700 различных запросов. Имеются большие сложности выполнения работы по документированию, что обусловлено в основном субъективной трактовкой действующего законодательства исполнителями ответов на запросы. В частности, нередки отказы компетентных органов в предоставлении ответа по выписке из домовой книги, ссылаясь на ФЗ№152 «О персональных данных», хотя запрашиваются архивные сведения.

При установлении или подтверждении гражданства более чем в 30 % случаев в ответах на запросы указывается отсутствие документального подтверждения предоставленных пациентами сведений, что связано с реорганизацией органов местного самоуправления, переименованием или ликвидацией организаций (ДЭЗ, домоуправление, колхоз, завод и т.д.), утратой архивов или новым территориальным делением и переименованием городов, поселений, улиц.

Вышеизложенное в сочетании с последствиями асоциального образа жизни, когда больные нередко не помнят место своего рождения, название ЗАГСа, сведения о родителях, адрес ЖЭУ, ЕРКЦ, место последней прописки, и другую информацию о ранее полученных документах. Часто отсутствует выписка из домовой книги и иные документы, необходимые для восстановления паспорта, определения пенсии, дубликата справки об освобождении, подтверждения гражданства или законности пребывания на свободе и на территории РФ, что в половине случаев не позволяет восстановить документы бездомным больным туберкулезом.

Регламент УФМС требует оплаты штрафов и

фотографий - суммарно восстановление паспорта обходится больному человеку примерно в 3 тысячи рублей; что является проблемой для больного, находящегося на стационарном лечении, из-за отсутствия государственной социальной поддержки.

Отсутствие документов делает невозможным даже постановку на учет в службе занятости для получения пособия по безработице.

В больнице больные обеспечиваются бесплатной юридической помощью, у юристконсульта ОППСР они получают необходимую правовую консультацию, составляют иски и прочие документы для восстановления в своих гражданских правах. Юридическое сопровождение социальной реабилитации осуществляется в среднем 400-450 чел. в год.

Работа ОППСР по устройству на проживание после окончания срока лечения пациента включает подготовку документов для перевода излеченных в Дома-интернаты, ЦСА или к прежнему или постоянному месту жительства (ПМЖ). Организуется сбор и отправка медицинской документации в соответствующие организации, согласование направления бездомного с администрацией ЦСА и бронирование места, оформление путевок, направлений в Дома-интернаты через отдел по работе с бездомными Департамента социальной защиты населения города Москвы, решение транспортных вопросов; договоренность с благотворительными организациями о покупке билетов, а также приобретение билетов.

Выводы

1. Для работы с бездомными необходима организация в учреждениях противотуберкулезной службы специализированных отделений психологической помощи и социальной реабилитации в соответствии с Приказом МЗ РФ №932 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом».

2. Не имели документов, удостоверяющих личность, 66,0% бездомных больных, прошедших лечение в больнице. В половине случаев восстановление документов было невозможно.

3. Только 12% бездомных пациентов в нашем исследовании имели инвалидность, 88% не могли получить материальную и финансовую поддержку государства на период болезни.

4. Через 12 месяцев лечения 23,5% нуждались в определении группы инвалидности по туберкулезу

или совокупности заболеваний.

5. Нуждаются в назначении пенсии по старости 14,5% больных, которые не могут ее самостоятельно оформить в связи с невозможностью документирования их, вследствие различной степени и генеза поражения интеллектуальной и мнестической функций.

6. Для исполнения Приказа Минздрава России №932н от 15.11.12г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» необходима организация лечебно-трудовых мастерских для обеспечения трудовой занятости, с целью материальной поддержки бездомных больных туберкулезом, проходящих стационарное лечение.

7. Безотказность госпитализации для лечения, в том числе повторно, в туберкулезные стационары, подведомственные Департаменту здравоохранения города Москвы, обеспечила за период 2010-2012гг. выживание 1 038 бездомным больным туберкулезом. Реализуя положения Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» (ред.от 23.07.2008г.), больные, проходящие лечение в ТБ №11, получают соответствующую установленным нормам противотуберкулезную стационарную помощь, в том числе и в решении социальных вопросов.

8. Для того, чтобы разорвать «порочный круг» бездомности у больных туберкулезом, необходимо решить всего 3 социальных вопроса: а) проведение бесплатной паспортизации бездомных больных туберкулезом с освобождением их от уплаты штрафов и пошлин вследствие социально-значимого заболевания; б) предоставление социальной поддержки на период лечения туберкулеза; в) развитие сети специализированных Домов-интернатов для бездомных, не сумевших приспособиться к условиям общежития в ЦСА, в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 15апреля 1995г. N338 «О развитии сети специальных домов-интернатов для престарелых и инвалидов», что снизит заболеваемость туберкулезом и увеличит продолжительность и качество жизни больных людей.

9. На государственном уровне необходимо провести социальную амнистию лицам, утратив жилье вследствие собственных ошибок и несовершенства законодательства, и всем предоставить жилье по договору социального найма.

В итоге правовая амнистия в отношении всех лиц,

фактически находящихся на территории Российской Федерации, не имеющих принадлежности к гражданству другого государства, и их паспортизация будут способствовать предупреждению распространения туберкулеза в Российской Федерации.

Список литературы

1. Алексеева Л.П., Атамановская К.М., Розанова Ю.К., Петровская М.В., Мартынова М.В. «Организация медико-социальной реабилитации больных без определенного места жительства». Сборник научных трудов: «Материалы научно-практической конференции, посвященной 85-летию Московской туберкулёзной клинической больницы №3», М.: 1999, стр. 98.;
2. Алексеева Л.П., Мухин А.С., Зебницкая И.С. «Правовые и медико-социальные проблемы лиц без определенного места жительства больных туберкулезом»./Сборник научных трудов к 80-летию ведущего противотуберкулезного учреждения Москвы, 10-летию Московского научно-практического Центра борьбы с туберкулезом//М.«Медицина и жизнь»:2007,стр. 68-72.;
3. Алексеева Л.П., Петровская М.В., Мартынова М.В. «Опыт работы по социальной реабилитации больных туберкулезом органов дыхания». Сборник научных трудов к 80-летию ведущего противотуберкулезного учреждения Москвы, 10-летию Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, М. «Медицина и жизнь»: 2007, стр. 132-138.;
4. Алексеева Л.С. Бездомные как объект социальной дискредитации//Ж.Социальные исследования, 2003, №9;
5. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н., Кочеткова Е.Я., Овсянкина Е.С., Горбунов А.В. «Туберкулез в городе Москве (2001г.)»// Аналитический обзор МНПЦ БТ// М., 2012г.;
6. Барихин А.Б. Большой юридический энциклопедический словарь. М., 2002. С. 473;
7. Единый порядок приема и работы с бездомными гражданами в учреждениях социальной помощи (ЦСА, ДНП, социальных гостиницах), пп 1.6, 3.1 и 4.1 upload/documents/homeless_citizens.doc
8. Браун Ш. Бездомность (homelessness) // Психологическая энциклопедия. Под ред. Корсини Р., Ауэрбах А. , М., 2-е изд. - СПб.: Питер, 2006, с. 84-86
9. Петровская М.В., Розанова Ю.К., Мартынова М.В., Алексеева Л.П., Атамановская К.М. «Социальная реабилитация больных туберкулезом органов дыхания, принципы и опыт работы». Сборник научных трудов: «IV (XIV) съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров», М.: 1999, стр. 34;
10. Постановление Правительства РФ от 15апреля 1995г. N338 «О развитии сети специальных домов-интернатов для престарелых и инвалидов»;
11. Потапенко Ю.И. Методический материал «Проблема бездомности в России и пути ее решения» по данным проекта «Люди на обочине жизни» 21.10.2007г. <http://www.buro-potapenko.ru/component/k2/item/118-qlyudi-na-obochine-zhizniq.html>;
12. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012г. № 932-н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» (Приложение 15, п.11);
13. Распоряжение Правительства Москвы от 18.06.04г №1221-РП «Об оказании помощи иногородним бездомным гражданам в проезде к прежнему или постоянному месту жительства железнодорожным транспортом»;
14. Федеральный Закон от 25.06.93г. №5242-1 ФЗ «О праве граждан Российской Федерации на свободу передвижения, выбор места пребывания и жительства в пределах РФ»;
15. Юридическая энциклопедия / Под ред. М.Ю. Тихомирова. М., 2001. С. 494;
16. Сэмпсон Адам. Бездомность в Великобритании (03 июля 2008). Полит.ру {Институт свободы} 30 мая 2010г. <http://www.polit.ru/institutes/2008/07/03/bezdom.html>

Дискуссия**УДК 616.24-16+614.2****ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ ФТИЗИАТРА В УСЛОВИЯХ БОЛЬНИЦЫ ОБЩЕГО ПРОФИЛЯ***В.Р.Межебовский**Оренбургская государственная медицинская академия МЗ РФ***PECULIARITIES OF A PHTHYSIOLOGIST'S ACTIVITIES IN GENERAL IN-PATIENT HOSPITALS***Mezhebovskii V.R.**Orenburg state medical academy, Ministry of Public Health, Russian Federation*

Осуществление работы по туберкулезу в лечебно-профилактических учреждениях общей (нефтизиатрической) сети является важной составной частью борьбы с туберкулезом [10]. Эта работа заключается в первую очередь в раннем выявлении туберкулеза среди контингента больных, находящихся под наблюдением данных учреждений [2, 7]. Ей придается не меньшее значение, чем раннему выявлению туберкулеза среди «здорового» населения, а также лиц, уже находящихся под наблюдением фтизиатрических учреждений.

Формы осуществления этой работы в городских условиях всегда были различны. До конца 1980-х годов обычно практиковались консультативные приемы больных, направляемых для этого из больниц общего профиля в противотуберкулезные учреждения. Вариантом этой же формы был консультативный осмотр, проводимый на базе больницы общей сети фтизиатром специализированного учреждения [6].

С начала 1990-х годов в связи с ухудшением эпидемической обстановки по туберкулезу существовала иная форма работы. В некоторых крупных учреждениях общей лечебной сети практиковали введение фтизиатра в штат на постоянной основе.

Оренбургская областная клиническая больница явилась учреждением, которое в 1990-1993 гг. использовала именно этот вариант организации работы.

Ввиду накопленного 18-летнего опыта работы стало возможным подведение итогов и оценка этой деятельности.

Последнее тем более важно, что сегодня в различных кругах медицинской общественности дискутируется вопрос о возможности осуществления противотуберкулезной работы в масштабах всей страны силами не фтизиатрической службы, а общей лечебной сети.

Если эта во многом заимствованная из опыта зарубежной медицины идея получит развитие, то работники общей лечебной сети окажутся в ситуации, требующей от них владения навыками профессии

фтизиатра. Именно поэтому изучение возможности работы фтизиатра в условиях крупной больницы общего профиля представляет особый интерес, поскольку может оказаться альтернативным путем оказания противотуберкулезной помощи.

Кроме того, такой опыт будет полезен каждому врачу, работающему в области бронхолегочных заболеваний в условиях многокочечного лечебного учреждения общего профиля.

Представлен анализ работы штатного фтизиатра областной клинической больницы за 18 лет (1988 – 2006) гг.

Больница имела в своем составе поликлинику, рассчитанную на 600 посещений в день и стационар на 1050 коек.

Стационар включал 11 отделений терапевтического и 11 – хирургического профиля. В числе первых имелись отделения терапии, гастроэнтерологии, нефрологии, неврологии, восстановительного лечения, кардиоаритмологии, гематологии, эндокринологии, пульмонологии, ревматологии и кардиологии общей мощностью на 650 коек.

Хирургическая служба была представлена отделениями урологии, кардиохирургии, сосудистой хирургии, рентгеноконтрастных методов диагностики и лечения, нейрохирургии, общей хирургии, травматолого-ортопедии, отоларингологии, гинекологии и двумя офтальмологическими общей мощностью 400 коек. До 1994 года имелось отделение торакальной хирургии.

Лечебно-диагностические мероприятия по туберкулезу осуществлял фтизиатр, имеющий опыт лечебной, организационной и научной работы в области фтизиатрии и пульмонологии.

Первое, с чего пришлось начинать – это несколько изменить организацию работы.

С этой целью в порядке инициативы была достигнута «трехсторонняя» договоренность (больница-фтизиатр-противотуберкулезный диспансер), согласно которой фтизиатр был наделен правом в пределах больницы самостоятельно решать все лечебно-диагностические

и организационные задачи, связанные с работой по туберкулезу.

Следует отметить, что администрация как Областной клинической больницы, так и Областного противотуберкулезного диспансера сразу же поддержала это предложение, без чего реализация заложенной в него идеи была бы невозможной.

Благодаря данному решению больница в лице фтизиатра получила возможность самостоятельно решать лечебно-диагностические вопросы по туберкулезу независимо от противотуберкулезного учреждения, что упростило работу и существенно сократило временные затраты.

Фтизиатр при этом имел «запасную» возможность представлять отдельных больных на рассмотрение ЦВКК областного противотуберкулезного диспансера. Это позволило согласовать и выработать рациональную тактику обследования и лечения диагностически сложных больных, а в отдельных случаях ускорить их перевод в противотуберкулезное учреждение.

Второе обстоятельство, вскоре обнаруженное в процессе работы и потребовавшее вмешательства, заключалось в недостаточной ориентации врачей относительно больных, представляющих собой группу риска по туберкулезу и поэтому нуждающихся в помощи фтизиатра (речь идет о конце 1980-х - начале 1990-х годов).

Последнее объяснялось тем, что существующие на этот счет приказы и инструкции Минздрава содержат далеко не полный перечень клинических ситуаций такого рода. Хороших же учебных или справочных источников в описываемый период времени не существовало, они появились лишь в последние годы. Наконец, каждый практикующий врач понимает, что невозможно заранее предусмотреть все случаи, требующие помощи «смежного» специалиста, в результате чего иногда приходится принимать решение, исходя из конкретных обстоятельств на рабочем месте [8].

Поэтому администрацией больницы по предложению фтизиатра было введено положение, согласно которому в обязательном порядке направлялись на осмотр больные следующих категорий:

- с указанием в анамнезе на перенесенный в прошлом туберкулез;
- при верхнедолевой локализации воспалительных поражений легких;
- с продолжающейся более 1 мес.

«немотивированной» лихорадкой;

- контактных по туберкулезу;
- с кровохарканьем;
- с продолжающимся более 10 дней «немотивированным» кашлем;
- при наличии в легких посттуберкулезных изменений («рентген-положительные» лица);
- с деструктивными поражениями легких;
- с пневмонией при отсутствии эффекта от проводимого в течение 2-х недель адекватного лечения;
- при наличии в бронхиальном содержимом микобактерий туберкулеза;
- с наличием жидкости в плевральной полости.

Третье обстоятельство, потребовавшее внимания и определенных организационных мероприятий – это пусть нечасто, но все-таки встречавшиеся в то время (начало 1990-х годов) ложноположительные результаты исследований мокроты на наличие ВК.

Последнее удалось быстро исправить двояким образом. Один из лаборантов был направлен на один день в областной противотуберкулезный диспансер для уточнения методики обработки и чтения мазков мокроты.

Кроме того, фтизиатр оставлял за собой право в сомнительных случаях обнаружения ВК затребовать стекла с препаратом мазка и представить их в лабораторию тубдиспансера для повторного чтения.

Эти простые действия устранили ошибки. Более того – в последние годы стали встречаться случаи, когда диагноз «туберкулез» определялся исключительно благодаря обнаружению ВК при лабораторном исследовании (например, при такой нечастой форме заболевания, как изолированный туберкулез бронхов).

Наконец, определенные трудности возникали из-за не всегда высокого качества томограмм, что, к сожалению, представляет собой весьма частое явление в учреждениях общей сети. Впрочем, с момента введения в строй компьютерного рентгеномографа этот вопрос в значительной степени потерял свою остроту.

Первое, что обращает на себя внимание при изучении отчетных данных за описываемый период – это неуклонный рост количества больных, нуждающихся в помощи фтизиатра. Если в 1989 году их число составило 195 человек, то в 1998 году – уже 291, а за 2007 год – 336 больных.

При этом увеличилось и количество ежегодно выявляемых больных с активным туберкулезом. В

1993 году их число составило 16 человек, в 1998 году – 25, в 2003 года – 29 больных, в 2007 год – 32 больных.

Всего за 18 лет была проведена диагностическая работа с 3621 больным.

Активный туберкулез был обнаружен у 8,0% (290) больных, причем у 90,0 % (261) из них был выявлен впервые.

Одновременно с туберкулезом у 3,0% больных (9 пациентов) был выявлен ВИЧ. При этом в период 1989 – 1998 гг. ВИЧ был обнаружен у 0,7% (2) больных, в период с 1999 – 2007 года значительно чаще – у 2,3% (7) больных.

Характерно, что доля лиц с выявленным активным туберкулезом оставалась постоянной и составляла 8,1 - 8,4%, несмотря на увеличение общего количества диагностических больных (16 из 195 больных в 1993 году, 25 из 291 в 1998, 24 больных из 345 в 2003 году).

Наиболее часто помощь фтизиатра требовалась в подразделениях, где имелись больные с легочной патологией.

Это были отделения пульмонологии, торакальной хирургии, терапии и реанимации. Доля больных, направленных из этих отделений, составила соответственно 32,7% (591 больной из 1810), 19,5% (38 из 195 больных в 1993 году), 13,4% (351), и 10,0% (261).

Оставшиеся больные (26,8% от их общего числа) распределились между всеми прочими отделениями приблизительно поровну (по 1-2%). При этом не было ни одного подразделения, в котором хотя бы один раз в году не требовалась работа фтизиатра.

Наиболее часто выявлялись инфильтративный и очаговый туберкулез, экссудативный плеврит и туберкулома. Эти формы были обнаружены соответственно у 38,1% (111 из 290) больных, 16,6% (48) больных, 14,5% (42) и 12,1% (35) больных.

Доля лиц с диссеминированным, милиарным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, а также с туберкулезом периферических лимфоузлов, внутрибрюшных лимфоулов и изолированным туберкулезом бронхов колебалась в пределах 0,9% - 3,3% от общего числа больных туберкулезом (290).

Чаще всего требовалась дифференциация туберкулеза с неспецифическими пневмониями (у 53,3% больных) и посттуберкулезным пневмосклерозом (у 18,1% больных).

Несколько реже встречались рак легкого (7,1%), неспецифический плеврит (6,2%), легочный тромбоз (5,1%), нагноительные заболевания типа абсцесса легких (3,2%) и бронхит (3,2%).

Саркоидоз легких, фиброзирующий альвеолит, доброкачественные опухоли (хондромы), легочные поражения при системной красной волчанке и гемобластозах, а также паразитарные кисты встречались у единичных больных и составляли по 0,9% - 1,8%.

Если оценивать значение методов диагностики, то следует отметить, что у 76,3% больных (у 2762 из 3621) диагноз был определен на основании результатов клинико-рентгенологического обследования.

У 15,6% больных (565) установить диагноз оказалось возможным только в ходе динамического наблюдения.

Гистологические исследования биоптатов позволили определить диагноз у 7,1% (257) больных.

У 1,0% (36) больных диагноз был установлен по результатам бактериоскопии.

При этом определить диагноз путем одной консультации оказалось возможным только у 59,6% (у 2158 больных из 3621). Во всех остальных случаях (у 40,4% больных) потребовались две консультации и более. Чаще всего это было связано с необходимостью анализа полученного по дополнительному запросу рентгенархива или дообследования в виде постановки пробы Манту и диаскинтеста, томографии и т.п. На каждые 10 больных в среднем приходилось 14 консультаций.

Время, в течение которого определялся диагноз, колебалось в пределах 1 – 7 дней и составляло в среднем 5,2 - 0,5 дней.

Диагностические ошибки были обнаружены в ходе дальнейшего наблюдения у 7,9% (286) больных.

При этом у 7,6% (275) больных они заключались в гипердиагностике туберкулеза. В дальнейшем наблюдение и результаты лечения в условиях диагностического отделения специализированного учреждения заставили отвергнуть диагноз туберкулеза.

Следует подчеркнуть, что существующая практика традиционно допускает гипердиагностику туберкулеза. Последняя не расценивается, как грубая ошибка, поскольку обычно не имеет фатальных последствий и может наблюдаться у 65,9% больных [5].

Намного серьезнее по своему значению и последствиям гиподиагностика туберкулеза. В данном случае она была допущена у 0,3% (10 из 3621) больных. Для сравнения - отечественные авторитеты указывают на ошибки в выявлении туберкулеза в виде его гиподиагностики в условиях поликлинического

приема у 2,9% больных [4].

В данном случае ошибка у пяти больных были связаны с дифференциацией между туберкулезом и раком легкого. У пяти дифференциация проводилась между туберкулезом, пневмонией и лейкомоидным инфильтратом на фоне системных заболеваний крови.

Кроме диагностических задач, встречались и лечебно-тактические. Чаще всего это было связано с больными, страдавшими активным туберкулезом и попавшим в больницу по экстренным показаниям (0,8% - 29). Обычно это были лица, госпитализированные в отделения общей хирургии, нейрохирургии, травматологии или реанимации.

В таких случаях роль фтизиатора сводилась к проведению антибактериальной терапии на период пребывания пациента в больнице до перевода его в специализированное лечебное учреждение. Поэтому требовались определенные мероприятия по обеспечению необходимыми противотуберкулезными препаратами, контролю за биохимическими показателями функции печени и т.п.

Подводя итог изложенному, можно сформулировать основной вывод: приближение фтизиатрической деятельности к работе общей сети путем введения фтизиатора в штат крупных лечебных учреждений позволяет придать работе по туберкулезу в этих учреждениях системный характер, целенаправленно совершенствовать ее с учетом местных условий и свести до минимума возможность ошибок. При этом фтизиатру следует иметь в виду, что туберкулез встречается во всех отделениях многопрофильной больницы. Наиболее часто требуется диагностика активного и неактивного туберкулеза и пневмонии. Активный туберкулез выявляется более чем у 8% диагностических больных, причем у 90% из них заболевание определяется впервые. Для диагностики туберкулеза приходится использовать все методы исследования, хотя три четверти активного туберкулеза выявляется клинико-рентгенологическим обследованием.

Правы были отечественные клиницисты, утверждавшие, что «чем короче путь к диагнозу, тем он своевременнее и точнее» и считавшие неверным стремление отдельно обследовать с диагностической

целью легочных больных в противотуберкулезных, онкологических, пульмонологических и других учреждениях [11]. Расчленение диагностического процесса в действительности ведет лишь к тому, что «на 1000 госпитализаций больных в пульмонологические отделения требуется 1772 консультации врачей других специальностей» [3]. Поэтому для улучшения диагностики болезней органов дыхания необходимо более плотное сотрудничество фтизиатора с врачами общего профиля.

Список литературы:

1. Визель А.А., Гурылева М.Э. Туберкулез: этиология, патогенез, клинические формы, диагностика, лечение.-М: ГЭОТАР Медицина, 2000.-с.41-43.
2. Греймер М.С., Фейгин М.И. Раннее выявление туберкулеза.-Л: Медицина, 1986.-с.11-35.
3. Дедова Н.С. //Сов. здравоохранение.-М, 1981.-№11.-с.12-17.
4. Дуков Л.Г., Борохов А.И. Диагностические и лечебно-тактические ошибки в пульмонологии.-М:Медицина, 1988.-с.48.
5. Ломако М.Н., Абрамовская А.К., Альхимович В.А. и др. Ошибки в диагностике туберкулеза и неспецифических заболеваний легких //Пробл. туберкулеза.-1983.-№12.-с.17-20.
6. Незлин С.Е., Греймер М.С., Протопопова Н.М. Противотуберкулезный диспансер.-М: Медицина, 1989.-с.43-48.
7. Перельман М.И., Корякин В.А. Фтизиатрия.-М:Медицина, 1996.-86-94.
8. Пилипчук В.Н., Сердюк Т.М., Бережной А.Б. Поликлиническая пульмонология.-Київ:Генеза, 2001.-с.116-125.
9. Фтизиатрия: национальное руководство под ред. М.И.Перельмана.-М: ГЭОТАР-Медиа, 2007.-с. 53-56.
10. Хоменко А.Г. Туберкулез.-М:Медицина, 1996.-с. 174-185.
11. Шулуто М.Л. Виннер М.Г., Ворошилина Е.Н. и др. Как улучшить диагностику болезней органов дыхания (опыт организации диагностических служб в Свердловском пульмонологическом центре) //Тер. архив.-1986.-№12.-с.9-11.

КОММЕНТАРИЙ ИЗ РЕГИОНА (ОТКЛИК НА ДИСКУССИЮ)*Е. А. Малашёнков**Санкт-Петербургский ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Выявление больных туберкулезом в учреждениях общей лечебной сети — весьма серьезная проблема в нашем здравоохранении, и актуальность ее с течением времени не снижается. Это обусловлено многими факторами, и социально-экономическими в том числе. Нельзя не признать, что в последние годы в России предпринимаются определенные шаги в сторону профилактики заболеваний, внедряются, как на региональном, так и на федеральном уровне различные программы диспансеризации. И тем не менее большой массив населения все еще остается не охваченным профилактическими осмотрами и скрининговыми мероприятиями. В первую очередь это относится как раз к той части популяции, которая наиболее подвержена инфекционным заболеваниям вообще и туберкулезу в частности: это мигранты, безработные или официально не работающие, бездомные, люди, страдающие алкогольной и наркотической зависимостью, а также другие социально дезадаптированные лица. Неудивительно, что туберкулез среди упомянутых контингентов чаще всего выявляется уже не на ранней, бессимптомной стадии, а при обращении в поликлиники или больницы общего профиля.

Таким крупным многопрофильным стационарам, как Оренбургская областная клиническая больница и ей подобным, несомненно, следует иметь в своем штате постоянно действующего и опытного врача-фтизиатра. Довольно наивно предполагать, что представитель этой специальности может быть эффективно заменен несколькими десятками других врачей стационара, пусть даже прошедшими курсы первичной специализации по фтизиатрии. Впрочем, это совершенно не говорит о том, что врачам иных специальностей, в поле зрения которых часто попадают больные туберкулезом, не нужно совершенствовать свои познания в этой области. Проявление фтизиатрической настороженности другими специалистами, грамотное выполнение диагностического минимума, правильная трактовка полученных результатов, своевременное и обоснованное привлечение фтизиатра к диагностическому процессу — это залог успешной работы медицинского учреждения в деле диагностики туберкулеза.

В выявлении туберкулеза нельзя переоценить значение и таких вспомогательных служб, как рентгенологическая и лабораторная. Рентгенологи — именно эти специалисты чаще всего стоят у истоков диагноза туберкулеза. От того, насколько быстро они выявят и грамотно оценят тот или иной симптомокомплекс, которым проявляется туберкулез, зависит очень многое. К сожалению, в повседневной практике нередко приходится сталкиваться со случаями, когда больным, поступающим из многопрофильных стационаров, не только не установлен диагноз туберкулеза, но даже рентгенологические изменения, определяемые в органах дыхания, расцениваются как неспецифические, а то и вовсе остаются незамеченными. Эта проблема касается, главным образом, ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Уже ни для кого не является секретом, что туберкулез, являющийся осложнением СПИДа, имеет свои особенности течения и порой очень сильно отличается по клинико-рентгенологической картине от тех привычных форм, которые хорошо всем известны из классических руководств по фтизиатрии.

Большое значение имеют навыки лабораторной службы больницы в обнаружении кислотоустойчивых микобактерий в диагностическом материале. С другой стороны, не менее важно обеспечивать лабораторию этим материалом. Однако настороженность врачей общего профиля в отношении внелегочного туберкулеза все еще оставляет желать лучшего. Чем дальше от фтизиатрической службы, тем меньше здесь помнят о том, что КУМ вполне возможно обнаруживать при помощи всем доступного метода Циля — Нильсена не только в мокроте, но и в крови, ликворе, кале, разного рода абсцессах, в гистологических препаратах. Присутствие в больнице фтизиатра стимулирует коллег других специальностей к более полному обследованию больных на туберкулез, в том числе и с использованием современных методов диагностики (ВАСТЕС, ПЦР и др.).

К сожалению, проанализированный в статье период времени заканчивается 2006—2007 годами. А ведь именно с начала второй декады 2000-х годов в стране наблюдается резкий подъем заболеваемости туберкулезом в среде ВИЧ-инфицированных. И этот фактор, несомненно, повлиял бы на приведенные

в публикации показатели в сторону утяжеления ситуации, если бы автор расширил анализируемый период хотя бы до 2012 года. Оренбургская область, согласно данным регионального Центра СПИДа, занимает к настоящему времени по пораженности ВИЧ-инфекцией (более 1100 на 100 000 населения) седьмое место в стране и второе — в Приволжском федеральном округе, и это очень серьезный фактор,

влияющий на заболеваемость туберкулезом в регионе.

Всем своим многолетним опытом автор статьи справедливо показывает: нельзя не признать той очевидной пользы, которую приносит в многопрофильной больнице фтизиатр, рука об руку работающий с другими специалистами и являющийся полноценным участником мультидисциплинарного подхода к обследованию и лечению пациентов.

КОММЕНТАРИЙ ИЗ РЕГИОНА (ОТКЛИК НА ДИСКУССИЮ)*Н. А. Скрынник**Районный противотуберкулезный диспансер №12, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Организация работы по выявлению туберкулеза в стационарах общего профиля в современных условиях требует управленческих решений на разных уровнях еще и потому, что с разрушением четкой системы раннего выявления туберкулеза, существовавшей ранее, смещается выявление туберкулеза из поликлинической сети на стационарную. При этом в стационарах различного профиля или отделениях, как в данной статье, существует существенная разница в необходимости привлечения фтизиатра для проведения дифференциально-диагностических алгоритмов действия по выявлению туберкулеза и дальнейшей тактике в отношении данных больных.

Не является новостью то, что эффективность бактериоскопии, произведенной в общесоматическом стационаре, для диагностики туберкулеза, составляет менее 1%, хотя автором была инициирована учеба лаборанта стационара в тубдиспансере для уточнения методики обработки и чтения мазков мокроты. Желательно было бы указать, у скольких больных бактериовыделение было диагностировано впоследствии после перевода их в противотуберкулезный стационар.

В выявлении туберкулеза преобладали клинико-рентгенологические методы диагностики (76,3%).

Интерес представляет разработанный алгоритм взаимодействия между стационаром и противотуберкулезным учреждением, связующим и организующим звеном между которыми является штатный фтизиатр стационара

В статье отмечено увеличение количества больных, нуждающихся в помощи фтизиатра и увеличение количества больных с выявленным в стационаре общего профиля туберкулезом. К сожалению, из статьи не ясно, с чем это связано.

Нет также данных по срокам предыдущего флюорографического обследования у больных с выявленным туберкулезом.

Если исходить из весьма благоприятной структуры выявленных больных (очаговый туберкулез – 16,6%, инфильтративный – 38,1%, плеврит – 14,5%) можно предположить, что сроки флюорографического обследования населения в основном соблюдаются. Это подтверждают и данные по высокому охвату населения Оренбургской области профосмотрами и доли больных туберкулезом, выявленных при

профосмотрах (Туберкулез в Российской Федерации. 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации; Москва 2011 год).

Хотелось бы видеть, что явилось причиной госпитализации в стационар общего профиля больных с выявленным у них в короткие сроки (1-7 дней) туберкулезом: туберкулез, протекавший под различными «масками» или туберкулез был выявлен как сопутствующее заболевание.

Из статьи также не ясно, и в каком режиме работает стационар, принимает ли «по скорой», и в каком объеме.

В перечне отделений, где был задействован фтизиатр, нет приемного отделения. Можно предположить, что основная масса поступающих в стационар больных – это так называемые «плановые» больные, которые, в соответствии с действующими нормативными документами, должны поступать на госпитализацию с комплексом обследования, включая и флюорографическое обследование в предыдущие годы.

Интересно было бы сравнить выявляемость в том же регионе больных туберкулезом в стационарах общего профиля, принимающих в основном urgentных больных.

Особо следует отметить, что у 90% выявленных больных туберкулез диагностируется впервые.

Увеличение числа больных туберкулезом, выявляемых в стационарах общего профиля требует анализа данного вопроса, в том числе эпидемиологического, как минимум на уровне регионов.

Перераспределение выявления туберкулеза с поликлинических учреждений на стационарные свидетельствуют о снижении работы амбулаторной сети по раннему выявлению туберкулеза, необходимости ставить фильтр в общесоматических стационарах на уровне приемных отделений для выявления туберкулеза и предотвращения формирования в стационарах очагов туберкулеза.

Проекты методических рекомендаций

УДК 614.33:616-02-093

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ В СИСТЕМЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ТУБЕРКУЛЕЗОМ

О. В. Нарвская¹, И. В. Мокроусов¹, А. А. Вязовая¹, Л. В. Лялина¹, М. В. Шульгина², Е. Б. Мясникова²,
В. Ю. Журавлев², Е. М. Белюловский², Т. В. Умпелева³, М. А. Кравченко³

¹ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»,

²ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»,

³ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»

CAUSING AGENT MOLECULAR-GENETIC ANALYSIS IN TB EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE

Narvskaya O.V.¹, Mokrousov I.V.¹, Vyazovaya A.A.¹, Lyalina L.V.¹, Shulgina M.V.², Myasnikova E.B.², Jouravlev V.Yu.²,
Belilosvskii E.M.², Umpeleva T.V.³, Kravchenko M.A.³

¹Saint-Petersburg Pasteur Research Institute for Epidemiology and Microbiology,

²saint-Petersburg Research Institute for Phthisiopulmonology, Ministry of Public Health,

³Ural Research Institute for Phthisiopulmonology Ministry of Public health, Ekaterinburg
Russian Federation

Резюме

В статье рассмотрены показания и порядок применения комплекса молекулярно-генетических методов (сполиготипирование, различные схемы MIRU-VNTR-типирования, IS6110-RFLP) генотипирования возбудителя туберкулеза - *Mycobacterium tuberculosis*. Подробно освещены вопросы интерпретации результатов и возможности использования генотипирования в сопоставлении с эпидемиологическими данными для мониторинга популяции *M. tuberculosis*, оперативного эпидемиологического анализа и прогноза в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом в условиях широкого распространения лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя эпидемиологически

и клинически значимых генотипов.

Ключевые слова: генотипирование, генотип, *M. tuberculosis*, Сполиготипирование

Resume

Indications and algorithm of *M. tuberculosis*, genotyping methods (spoligotyping, different MIRU-VNTR typing, IS6110-RFLP) use are discussed. Results' interpretation and opportunities of the methods in epidemiologic monitoring of *M. tuberculosis* population, operational epidemiological analysis and TB surveillance prognosis in high drug-resistant disease causing strains of epidemiologically and clinically significant genotypes are demonstrated.

Key words: genotyping, genotype, *M. tuberculosis*, spoligotyping

Сокращения и термины

<p>Генотипирование (genotyping) - комплекс лабораторных исследований, направленных на выявление хромосомных маркеров для дифференциации изолятов <i>M. tuberculosis</i> и установления генетических связей между ними</p> <p>Генотип (genotype) – характеристика, полученная в результате изучения хромосомной ДНК изолята <i>M. tuberculosis</i> с помощью одного или нескольких методов генотипирования (сполиготипирование, MIRU-VNTR-типирование и IS6110-RFLP и др.)</p> <p>Генетический кластер (genetic cluster) – два или более изолятов <i>M. tuberculosis</i>, имеющих одинаковые генотипы</p>	<p>Свежее заражение (recent transmission) – заражение туберкулезом, имевшее место в недавнем прошлом (в течение двух последних лет)</p> <p>Частота (выраженная в %) кластеризации – отношение числа изолятов <i>M. tuberculosis</i>, входящих в эпидемиологически подтвержденный генетический кластер, к общему числу типированных изолятов. Служит показателем эпидемического неблагополучия.</p> <p>MIRU-VNTR – типирование – метод генотипирования, основанный на анализе вариабельности количества копий тандемных нуклеотидных повторов у изолятов <i>M. tuberculosis</i></p>
--	--

<p>ПЦР-кластер - образцы ДНК <i>M. tuberculosis</i> с одинаковыми сполиготипами и одинаковыми MIRU-типами</p> <p>Совпадающие генотипы (matching genotypes) – одинаковые профили генотипирования двух или более изолятов <i>M. tuberculosis</i></p>	<p>IS6110- типирование - метод генотипирования, основанный на анализе количества и длин фрагментов хромосомной ДНК, рестрицированной с помощью фермента Pvu II в области инсерционного элемента</p>
<p>Сполиготипирование (spoligotyping, spacer oligonucleotide typing) – метод генотипирования, основанный на анализе спейсерных последовательностей, находящихся в области прямых пов-торов (Direct Repeats, DR) на хромосоме <i>M. tuberculosis</i></p>	<p>Эпидемиологически подтвержденный генетический кластер (epidemiologically confirmed genetic cluster) – генетический кластер, включающий изоляты <i>M. tuberculosis</i> с совпадающими генотипами, полученные от пациентов с установленными эпидемиологическими связями</p>

Генотипирование микобактерий туберкулеза осуществляют при проведении эпидемиологического надзора, эпидемиологической диагностики в очагах (оперативный эпидемиологический анализ) и научных исследований по следующим показаниям:

- при подозрении на групповые заболевания туберкулезом для выявления источника инфекции, определения границ и времени существования очагов, в том числе нозокомиальных;
- для выявления скрытых эпидемиологических связей между заболеваниями в случае передачи возбудителя при территориальной разобщенности больных;
- для оценки распространенности различных генотипов в популяциях *M. tuberculosis*, выявления и мониторинга эпидемиологически значимых штаммов возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), определении показателя их кластеризации, характеризующего результативность программ контроля туберкулеза;
- для дифференциации случаев недавнего заражения и/или реактивации туберкулезного процесса;
- для оценки факторов риска (в частности влияния миграции в приграничных регионах и мегаполисах) в связи с потенциальной угрозой завоза МЛУ штаммов *M. tuberculosis* на территории страны;
- для оценки роли пенитенциарной системы в распространении инфекции среди гражданского (постоянного) населения;
- для проверки качества мероприятий по инфекционному контролю в лечебных противотуберкулезных учреждениях (анализ распространения внутрибольничной инфекции и случаев заболевания персонала);
- для контроля качества лабораторных исследований (выявление ложноположительных результатов микробиологических исследований).

Применение молекулярно-генетических методов исследования *M. tuberculosis* должно рассматриваться как дополнение к регламентированным схемам микробиологической и молекулярно-генетической (ПЦР – полимеразной цепной реакции, и др.) лабораторной диагностики туберкулеза, позволяющих эффективно выявлять возбудитель, определять его лекарственную устойчивость и спектр мутаций, ассоциированных с резистентностью к противотуберкулезным препаратам.

В целом молекулярно-генетические исследования направлены на совершенствование микробиологического мониторинга возбудителя туберкулеза в целях повышения эффективности эпидемиологической диагностики, противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение новых случаев заболевания в окружении больного, и прогнозирование в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом в условиях широкого распространения МЛУ штаммов возбудителя эпидемиологически и клинически значимых генотипов.

Молекулярно-генетические методы исследования обеспечивают внутривидовую дифференциацию изолятов возбудителя туберкулеза путем анализа специфических нуклеотидных последовательностей хромосомной ДНК *M. tuberculosis* с помощью различных методов генотипирования. К их числу относят, в первую очередь, стандартизированные методы генотипирования: сполиготипирование, MIRU-VNTR-типирование и IS6110-RFLP-типирование [1, 2, 6, 8-10]. Подробное описание методик генотипирования приведено в перечне информационно-методических документов [1-3].

Метод сполиготипирования (spoligotyping, spacer oligonucleotide typing) основан на анализе полиморфизма 43 нуклеотидных последовательностей

(спейсеров), разделяющих прямые повторы (Direct Repeats, DR), линейно расположенные в DR области хромосомы *M. tuberculosis complex* [8]. В классическом варианте исследования продукты ПЦР-амплификации DR области исследуемых изолятов, меченные биотином, гибридизуют с 43 спейсерными последовательностями ДНК, последовательно

нанесенными на специальную мембрану, которую затем экспонируют на светочувствительной пленке [14]. По наличию или отсутствию в определенных участках пленки темных пятен (сигналов гибридизации) судят о присутствии или отсутствии у изолятов соответствующих спейсеров (Рисунок 1).

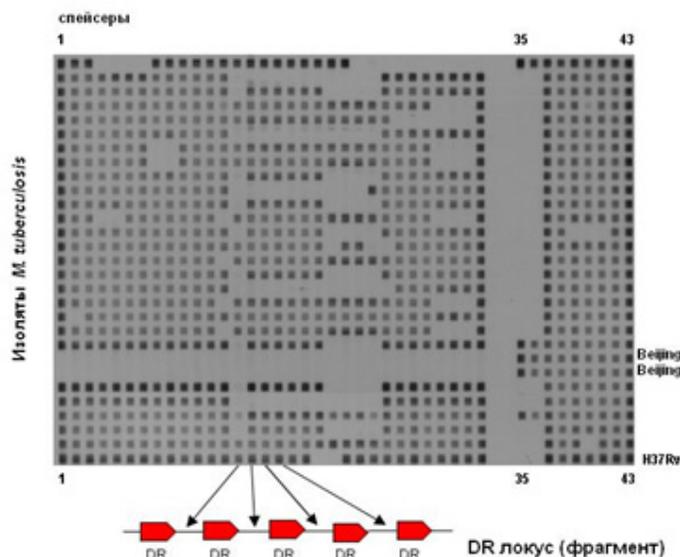


Рисунок 1. Профили сполиготипирования клинических изолятов (включая изоляты генотипа Beijing) и лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv (сканограмма мембраны) и схема структуры DR локуса (фрагмент). Слева: сполигографы изолятов *M. tuberculosis*. Порядок расположения спейсеров указан цифрами 1, 35 и 43. Внизу: схема расположения переменных спейсеров, разделяющих прямые повторы (DR).

Для сполиготипирования микобактерий туберкулезного комплекса можно использовать также метод гибридизации на биологическом микрочипе («СПОЛИГО-БИОЧИП», ООО БИОЧИП-ИМБ (Регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ № ФСР 2010/09519 от 03.10.2010 г.).

Результаты исследования представляют с помощью бинарного кода в виде сочетания знаков: букв (п и о), где п - наличие спейсера, о - отсутствие спейсера. Каждый изолят имеет определенный набор из 43 знаков, который легко переводится в восьмеричный формат и обратно с использованием http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/tools.jsp# (функция Online Tools) и для наглядности отображается графически в виде квадратов (черный - наличие спейсера и белый - отсутствие спейсера). Каждый изолят имеет определенный набор спейсеров – сполигофиль. Сполигографы (как в бинарном, так и в восьмеричном формате) можно сравнить с данными,

представленными в общедоступной глобальной обновляемой международной компьютерной базе данных SITVITWEB http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/ [4], которая содержит информацию о профилях сполиготипирования штаммов *M. tuberculosis complex*, выделенных в разных странах мира: кодовое международное обозначение сполиготипа - SIT (Spoligotype International Type) для классифицированных и ORPHAN – для неклассифицированных профилей сполиготипирования, отнесенных к генетическим линиям/сублиниям (семейства, клады) Beijing, LAM, Haarlem, T, X и др. Кроме того, возможно параллельное использование базы данных <http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/index.faces> [12].

MIRU-VNTR – типирование основано на анализе изменчивости количества хромосомных тандемных нуклеотидных повторов MIRU (Mycobacterial Interspersed Repetitive Units) - VNTR (Variable Number Tandem Repeats) у изолятов *M. tuberculosis* (рисунок 2).

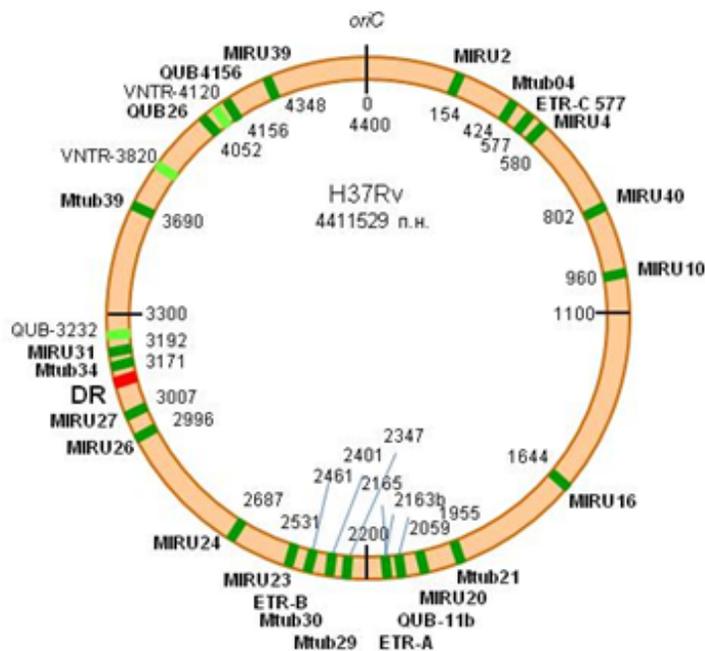


Рисунок 2. Схема расположения локусов MIRU-VNTR и DR на хромосоме штамма *M. tuberculosis* H37Rv.

Число tandemных повторов в локусах рассчитывают с помощью таблиц соответствия, поскольку молекулярная масса ампликона (продукта ПЦР-амплификации локуса), установленная путем электрофореза в агарозном геле, пропорциональна количеству нуклеотидных повторов известной протяженности [6,9]. В результате получается цифровой профиль, где каждая цифра соответствует числу tandemных повторов в определенном локусе. Каждый

изолят характеризует определенный набор цифр (число копий) для каждого нуклеотидного повтора, который сохраняется в базе данных, например, в формате Microsoft Excel. Результаты исследования выражают в виде цифрового кода, представляющего набор из 12, 15 или 24 цифр (в зависимости от схемы типирования), где каждая цифра обозначает число повторов в локусе (Рисунок 3).

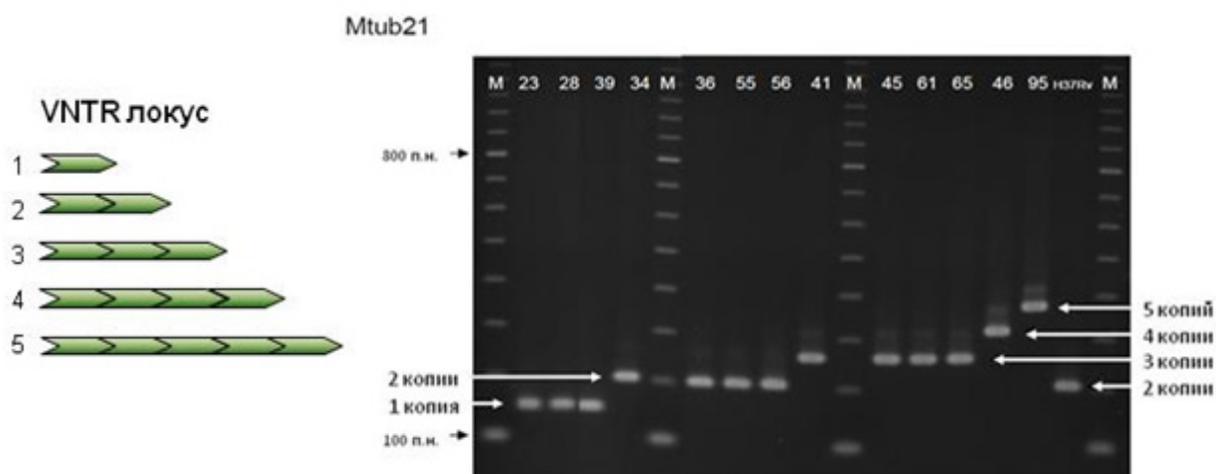


Рисунок 3. Схематическое изображение структуры локуса VNTR, содержащего разное число (1-5) копий tandemных повторов (слева); электрофореграмма ПЦР-продуктов амплификации локуса Mtub21 (VNTR1955) (справа). Вверху: М – ДНК-маркер молекулярных масс (100 пар нуклеотидов, п.н.). Цифры обозначают номера изолятов *M. tuberculosis*. Слева: черными стрелками обозначены молекулярные массы маркерных фрагментов (800 и 100 п.н.); белыми стрелками показаны продукты амплификации с соответствующим числом копий нуклеотидного повтора.

Полученные профили MIRU-VNTR-типирования можно сравнить с данными, представленными в международных компьютерных базах данных

<http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/index.faces> и http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/ [4, 12].

Развитие метода MIRU-VNTR-типирования в современных условиях происходит путем оценки дискриминирующей способности новых локусов, воспроизводимости и удобства интерпретации

результата ПЦР. Вместе с тем, первоначальная схема типирования, основанная на анализе 12 локусов MIRU, не утратила актуальности в молекулярно-эпидемиологических исследованиях [4, 5]. В настоящее время международный стандарт MIRU-VNTR-типирования рекомендует схему, включающую 24 локуса, представляющих так называемый полный «филогенетический» формат; 15 из 24 локусов входят в дискриминирующий «эпидемиологический» формат (Таблица 1).

Таблица 1. Наборы локусов различных схем MIRU-VNTR-типирования.*

Локус	Другое наименование 1	Другое наименование 2	Схема (число локусов)		
			24	15	12
154	MIRU02		X		X
424	Mtub04		X	X	
577	ETRC		X	X	
580	MIRU04	ETRD	X	X	X
802	MIRU40		X	X	X
960	MIRU10		X	X	X
1644	MIRU16		X	X	X
1955	Mtub21		X	X	
2059	MIRU20		X		X
2163b	QUB11b		X	X	
2165	ETRA		X	X	
2347	Mtub29		X		
2401	Mtub30		X	X	
2461	ETRB		X		
2531	MIRU23		X		X
2687	MIRU24		X		X
2996	MIRU26		X	X	X
3007	MIRU27	QUB5	X		X
3171	Mtub34		X		
3192	MIRU31	ETRE	X	X	X
3690	Mtub39		X	X	
4052	QUB26		X	X	
4156	QUB4156		X	X	
4348	MIRU39		X		X

* Наименования локусов приведены согласно <http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/miruChooser.faces> [12].

Схемы MIRU-VNTR были разработаны на основе анализа ряда региональных и локальных коллекций штаммов, однако при этом особенности генетической структуры популяций *M. tuberculosis* в таких крупных регионах мира как территории бывшего СССР и стран Восточной Азии не были учтены в полной мере [2, 3, 5, 9, 10, 12]. Эти популяции

характеризуются относительным или абсолютным преобладанием штаммов генетического семейства Beijing, недостаточно дифференцируемых даже с применением 24-локусной схемы MIRU-VNTR-типирования. В этой связи, были дополнительно оценены так называемые гипервариабельные локусы VNTR (QUB3232, VNTR3820, VNTR4120 [6]) и

предложена оптимизированная схема субтипирования российской популяции Beijing на основе анализа 7 наиболее полиморфных локусов [1, 7]. Таким образом, в настоящее время при анализе российских изолятов *M. tuberculosis* наиболее дискриминирующими следует считать 7 локусов (Mtub21, QUB11b, MIRU26, QUB26, QUB3232, VNTR3820, VNTR4120) для штаммов генотипа Beijing и 15 локусов (Mtub04, ETR-C, MIRU04, MIRU40, MIRU10, MIRU16, Mtub21, QUB11b, ETR-A, Mtub30, MIRU26, MIRU31, ETR-E, Mtub39, QUB26) для штаммов других генотипов. По мере накопления данных о структуре популяции *M. tuberculosis* в России схемы MIRU-VNTR-типирования российских изолятов могут быть оптимизированы.

Результаты генотипирования изолятов *M. tuberculosis*, полученные с использованием методов, основанных на применении ПЦР, целесообразно дополнить данными о спектре мутаций, ассоциированных с устойчивостью *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам. В Российской Федерации эту информацию получают в процессе ПЦР-диагностики туберкулеза и ускоренного определения лекарственной чувствительности возбудителя путем выявления мутаций в генах *rpoB* (у рифампицин-резистентных штаммов), *katG*, *inhA* и межрегуляторной области генов *ahpC-oxuR* (у изониазид-резистентных штаммов) непосредственно в респираторном материале, например с помощью тест-системы «ТБ-БИОЧИП» (ООО БИОЧИП-ИМБ) или комплекта реагентов «Амплитуб-МЛУ-РВ» (Компания Синтол) для ПЦР в формате реального времени.

Метод IS6110-RFLP-типирования (англ., Restriction Fragment Length Polymorphism - полиморфизм

длин фрагментов рестрикции) используют для выявления варибельности штаммов *M. tuberculosis*, обусловленной различиями в числе копий инсерционного элемента IS6110 (размером 1355 пар нуклеотидов, п.н.) и их расположении на хромосоме бактерии. Метод основан на анализе количества и длин фрагментов хромосомной ДНК, рестрицированной с помощью фермента Pvu II в области инсерционного элемента IS6110 – уникального генетического маркера микобактерий туберкулезного комплекса (*Mycobacterium tuberculosis complex*) [6, 11, 15].

Выделение в очагах туберкулеза штаммов *M. tuberculosis* с одинаковыми профилями IS6110 свидетельствует об их идентичности и служит доказательством эпидемиологической связи между заболеваниями, что позволяет достоверно установить источник или общность источника для нескольких заболеваний, а также подтвердить передачу возбудителя от больного контактным. Для системы эпидемиологического надзора не менее важно идентифицировать эпидемические штаммы на конкретной территории и следить за их распространением [1, 5, 7, 11, 12]. Большинство эпидемиологически несвязанных штаммов *M. tuberculosis* имеют индивидуальные профили IS6110 (рисунок 4).

Компьютерная обработка профилей IS6110 с помощью специального программного обеспечения позволяет создать локальные, а в перспективе – федеральный банки данных как основу для совершенствования эпидемиологического и микробиологического мониторинга туберкулеза.

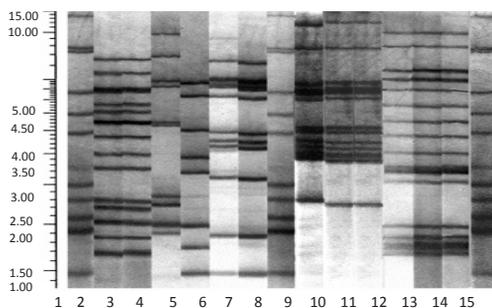


Рисунок 4. IS6110-RFLP профили ДНК штаммов *M. tuberculosis*.

Шкала слева – ДНК-маркер молекулярных масс. 1, 8, 15 - штамм *M. tuberculosis* 14323 (контрольный); 2, 3; 6, 7; 9-11 и 12-14 - штаммы с идентичными профилями из двух семейных очагов (эпидемиологически связанные случаи); 4, 5; 8 - штаммы с различными профилями (эпидемиологически несвязанные случаи).

Стратегия генотипирования возбудителя туберкулеза Полную характеристику популяции возбудителя туберкулеза в масштабах страны обеспечивает тотальное генотипирование всех изолятов *M. tuberculosis* (по аналогии с определением паттернов лекарственной чувствительности) с помощью

методов сполиготипирования и MIRU-VNTR – типирования, которые основаны на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако наиболее целесообразным и наименее затратным в условиях широкого распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) в Российской Федерации представляется генотипирование МЛУ изолятов *M. tuberculosis* с помощью методов сполиготипирования и MIRU-VNTR – типирования при подозрении на

принадлежность нескольких случаев заболевания к единой цепи заражений и для мониторинга циркулирующих МЛУ штаммов возбудителя.

Учитывая неоднородность российской популяции возбудителя туберкулеза (более 200 сполиготипов, представляющих более 20 генетических семейств/линий) и доминирование штаммов эпидемиологически и клинически значимого генотипа Beijing (около 50% [1, 7]), целесообразно использовать следующую схему генотипирования *M. tuberculosis* (рисунок 5).

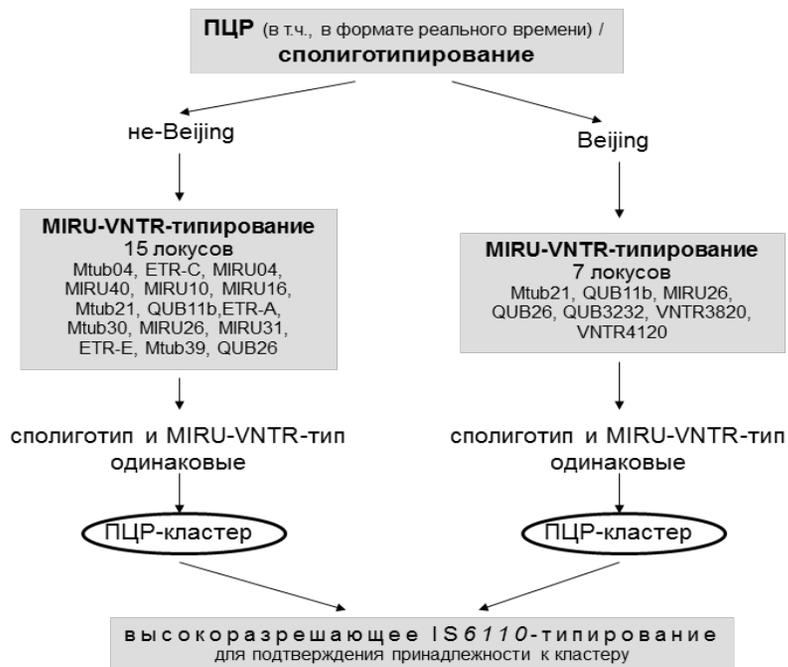


Рисунок 5. Схема генотипирования *M. tuberculosis*.

Согласно схеме (рисунок 5) на первом этапе осуществляют генотипирование возбудителя путем анализа образцов ДНК, выделенной непосредственно из исследуемого материала (мокрота) или из чистых культур *M. tuberculosis*. Для этого, в зависимости от оснащённости лаборатории, используют методы, основанные на ПЦР: сполиготипирование для определения принадлежности изолята *M. tuberculosis* к генотипу Beijing или другим генотипам («не-Beijing») [14, 15] или ПЦР (в том числе, в формате реального времени, тест-система «Амплитуб-Beijing», ООО «Синтол», г. Москва).

Далее, образцы, содержащие ДНК *M. tuberculosis*, отнесенных к генотипу Beijing по результатам ПЦР и/или сполиготипирования, подлежат MIRU-VNTR-типированию¹ с использованием 7 наиболее дискриминирующих локусов², а именно MIRU26,

1 Штаммы Beijing характеризуют отсутствие 1-34 из 43 спейсеров в профиле сполиготипирования.

2 По мере накопления данных о профилях MIRU-VNTR-типирования российских штаммов *M. tuberculosis* количество и перечень локусов могут быть изменены.

QUB26, QUB11b, Mtub21, QUB3232, VNTR3820, VNTR4120 [1, 14, 15].

Образцы ДНК *M. tuberculosis* других генотипов, условно объединяемых в группу «не-Beijing», подлежат сполиготипированию (если таковое не проведено) и MIRU-VNTR-типированию по 15 стандартным локусам (Mtub04, ETR-C, MIRU04, MIRU40, MIRU10, MIRU16, Mtub21, QUB11b, ETR-A, Mtub30, MIRU26, MIRU31, ETR-E, Mtub39, QUB26).

При регистрации результатов генотипирования отмечают все образцы, содержащие ДНК *M. tuberculosis* с одинаковыми сполиготипами и одинаковыми MIRU-типами, относя их к определенному ПЦР-кластеру (Рисунок 5). За редким исключением *M. tuberculosis* с совпадающими генотипами получают от больных, вовлеченных в единую цепь заражений.

Цифровая интерпретация полученных результатов ПЦР-анализа существенно облегчает компьютерное сравнение профилей генотипирования изолятов *M. tuberculosis*, хранение и обмен информацией.

Для анализа ПЦР-кластера, включающего изоляты *M. tuberculosis* не менее 3 пациентов, на втором этапе (как правило, в специализированных лабораториях) проводят дальнейшее генотипирование ДНК, выделенной из чистых культур *M. tuberculosis*, используя метод IS6110-RFLP [13]. Сходство профилей IS6110-RFLP-типирования оценивают визуально или путем компьютерной обработки с помощью специального программного обеспечения.

Интерпретация результатов генотипирования изолятов *M. tuberculosis* в сопоставлении с эпидемиологическими данными

Эпидемиологическое обследование и противоэпидемические мероприятия, которые проводятся в обычной практике, не позволяют контролировать в полной мере эпидемический процесс в очагах туберкулеза³, поскольку опрос

3 Под эпидемическим очагом туберкулеза понимают «место пребывания источника *M. tuberculosis* вместе с окружающими его людьми и обстановкой в тех пределах пространства и времени, в которых возможно возникновение новых заражений и заболеваний». МУ № 2000/185 «Организация и содержание противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза». СПб, 2001.

больного и контактных лиц не дает возможности верифицировать эпидемиологические связи между предполагаемым источником инфекции и вторичными случаями.

В случае подтверждения принадлежности изолятов *M. tuberculosis* к единому генетическому кластеру⁴ в зависимости от цели исследования и выбранного приоритета в порядке убывания (таблица 2) принимается решение о необходимости дальнейших действий для установления эпидемиологических связей между больными.

Установление генетических связей между изолятами *M. tuberculosis* путем сравнения их генотипов в сопоставлении с эпидемиологическими данными позволяет выявить больных, вовлеченных в единую цепь заражений, и отличить их от пациентов, у которых болезнь связана с реактивацией возбудителя в случаях инфицирования в относительно отдаленном прошлом [5].

4 Генетический кластер (genetic cluster) – два или более изолятов *M. tuberculosis*, имеющих одинаковые генотипы.

Таблица 2. Оценка приоритетности исследования генетических кластеров *M. tuberculosis*.

Приоритет	Тип кластера	Обоснование приоритета
1.	включает изоляты <i>M. tuberculosis</i> пациентов с подозрением на ложно-положительный результат культуральной диагностики туберкулеза	Необходимость выявления пациентов, у которых туберкулез отсутствует, и прекращение лечения
2.	включает изоляты <i>M. tuberculosis</i> трех и более больных из группы высокого риска* при наличии возможной эпидемиологической связи	Необходимость подтверждения или исключения случаев свежего заражения в больших кластерах, включающих больных из группы высокого риска
3.	включает изоляты <i>M. tuberculosis</i> двоих больных из группы высокого риска при наличии возможной эпидемиологической связи	Малые кластеры при наличии пациентов из группы высокого риска требуют внимания
4.	включает изоляты <i>M. tuberculosis</i> трех и более больных из группы низкого риска при наличии возможной эпидемиологической связи	Требуется внимания изучение крупных кластеров
5**.	включает изоляты <i>M. tuberculosis</i> больных из группы высокого риска при отсутствии даже возможной эпидемиологической связи	Низкая вероятность установления новых эпидемиологических связей
6.	включает изоляты <i>M. tuberculosis</i> больных из группы низкого риска при отсутствии даже возможной эпидемиологической связи	Практически полное отсутствие вероятности установления новых эпидемиологических связей

Как правило, эпидемиологическому исследованию подлежат лишь высоко приоритетные генетические кластеры изолятов 1-3 [5].

Полученные результаты позволяют подтвердить или опровергнуть предположения о связи между случаями заболевания и, с некоторой долей вероятности, выявить скрытые пути передачи возбудителя, а также случаи ложноположительной интерпретации результатов культурального исследования.

Результаты генотипирования *M. tuberculosis*

должны быть интерпретированы в свете данных о наличии эпидемиологических связей между больными для того, чтобы выявить цепочку заражений и организовать необходимые противоэпидемические мероприятия, направленные на прекращение распространения штамма возбудителя или прекращение необоснованного лечения при диагностических ошибках, связанных с ложноположительным результатом лабораторной диагностики (Рисунок 6).

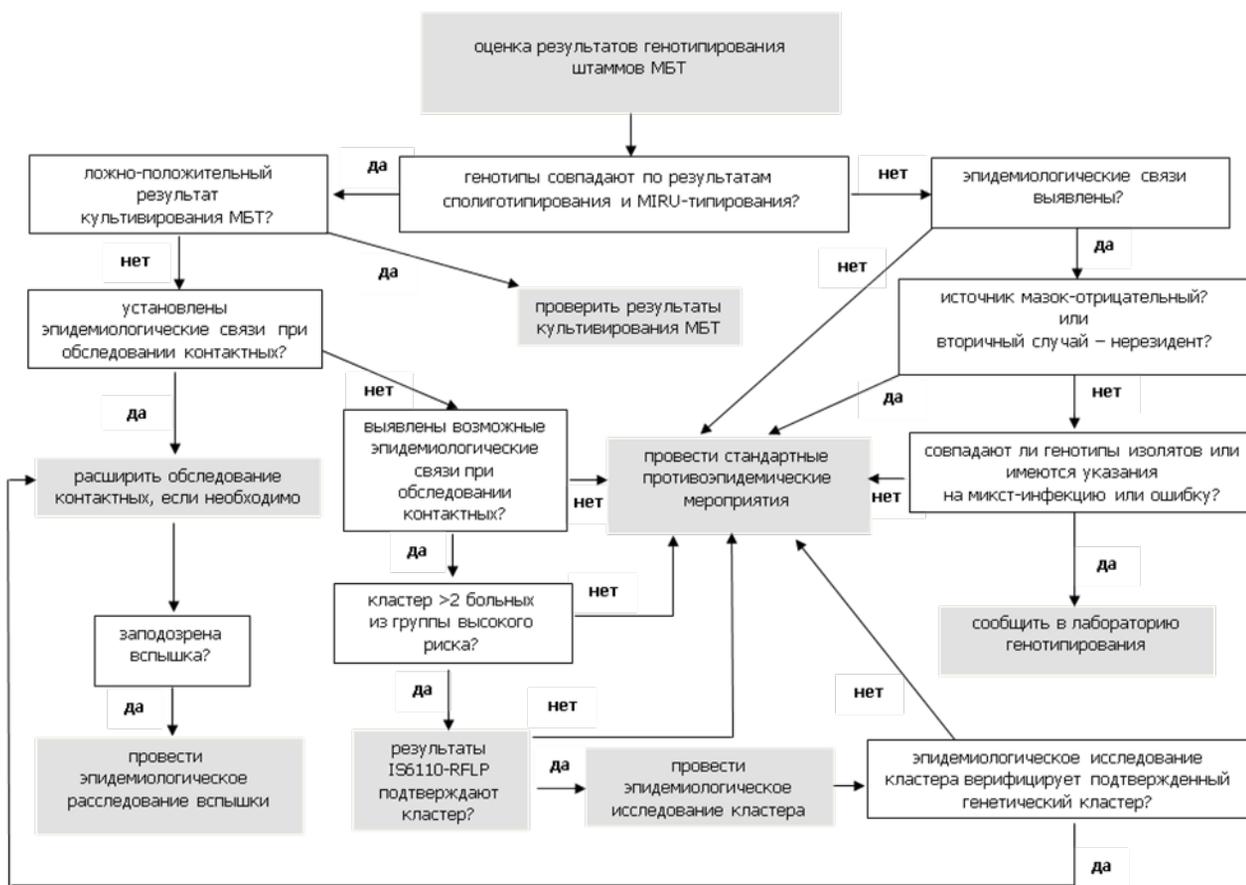


Рисунок 6. Схема анализа результатов генотипирования штаммов *M. tuberculosis* в эпидемиологических исследованиях [5].

Интерпретируя результаты генотипирования возбудителя, полагают, что больные, инфицированные штаммами *M. tuberculosis* с идентичными генотипами, вероятно, заразились друг от друга или от общего источника. Однако больных следует считать вовлеченными в одну и ту же цепь передачи возбудителя лишь при наличии установленной эпидемиологической связи, объясняющей, где и как могло произойти заражение. Иными словами, должны быть установлены пространственные (географические) и временные границы очага.

Таким образом, представителями эпидемиологически подтвержденного генетического кластера считаются изоляты *M. tuberculosis*, которые принадлежат к единому генетическому кластеру и были получены от больных с установленными эпидемиологическими связями.

Если генотипы изолятов, полученных от двух и более больных, не совпадают, это означает, что больные не вовлечены в одну и ту же цепь передачи возбудителя, т.е. заражение не имело места в течение предыдущих двух лет.

Более сложная ситуация возникает, когда генотипы изолятов, полученных от двух и более больных совпадают, т.е. изоляты принадлежат к одному и тому же кластеру, что предполагает заражение одним и тем же штаммом, однако при отсутствии эпидемиологической связи такие больные не считаются вовлеченными в единую цепочку передачи возбудителя (заражений).

Как правило, от одного источника заражаются 1-2 человека. Распространение определенного штамма возбудителя поддерживается годами, и кластеры могут включать сотни случаев. В таких кластерах первичные, вторичные и последующие источники идентифицировать нелегко. Наличие лишь возможной эпидемиологической связи (указаний на совместное проживание, вероятность общения по месту работы и в других местах, подверженность одинаковым факторам риска, случайные контакты и т.п.) требует сбора дополнительной информации для оценки вовлеченности больных в единую цепочку новых заражений (недавней передачи возбудителя).

По мере выявления эпидемиологически подтвержденных ПЦР-кластеров и выяснения динамики заражений появляется возможность установления источника (источников) заражения. Однако в ряде случаев источник заражения выявить не удается, что требует расширения границ эпидемиологических исследований.

Использование результатов генотипирования *M. tuberculosis* для мониторинга распространения туберкулеза

Основным количественным показателем оценки результатов генотипирования *M. tuberculosis* является частота кластеризации, представляющая собою отношение числа случаев, входящих в ПЦР-кластеры к числу случаев, не входящих в кластеры, выраженное в процентах.

Однако данный показатель не учитывает характера эпидемиологических связей между случаями. Поэтому более информативным является показатель частоты эпидемиологически подтвержденных заражений – процент числа случаев, входящих в ПЦР-кластеры, включающие изоляты *M. tuberculosis* с совпадающими генотипами, полученные от пациентов с эпидемиологическими связями, установленными при рутинном обследовании контактных.

Возможно также сравнение инцидентности кластеризованных и некластеризованных случаев, которые рассчитывают путем деления числа тех и других случаев в году на территориальную численность населения.

Список литературы

1. Мокроусов И.В., Вязовая А.А., Старкова Д.А., Нарвская О.В. Высокоразрешающее типирование штаммов генотипа Beijing российской популяции *Mycobacterium tuberculosis* // Туберкулез и болезни легких, 2012.-N 7.-С.46-53.
2. Allix-Beguec C., Harmsen D., Weniger T., Supply P., Niemann S. Evaluation and strategy for use of MIRU-VNTRplus, a multifunctional database for online analysis of genotyping data and phylogenetic identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates // J. Clin. Microbiol. — 2008. — Vol. 46. — P. 2692–2699.
3. Allix-Béguet C., Fauville-Dufaux M., Supply P. Three-year population-based evaluation of standardized *Mycobacterium tuberculosis* Interspersed Repetitive-Unit-Variable-Number Tandem-Repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. — 2008. — Vol. 46. - №4. — P. 1398 – 1406.
4. Demay C., Liens B., Burguiere T., Hill V, Couvin D, Millet J, Mokrousov I, Sola C, Zozio T, Rastogi N. SITVITWEB – a publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology // Infection, Genetics and Evolution. - 2012. – Vol. 12. - # 4. – P. 755-766.
5. Guide to the Application of Genotyping to Tuberculosis Prevention and Control. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. - 2004. – 80 p.
6. Iwamoto T, Yoshida S, Suzuki K, Tomita M, Fujiyama R, Tanaka N, Kawakami Y, Ito M. Hypervariable loci that enhance the discriminatory ability of newly proposed 15-loci and 24-loci variable-number tandem repeat typing method on *Mycobacterium tuberculosis* strains predominated by the Beijing family // FEMS Microbiol Lett. 2007. – Vol. 270 – P.67-74.
7. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., Millet J., Otten T., Vishnevsky B., Rastogi N. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype in Russia: in search of informative variable-number tandem-repeat loci // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - № 11. - P. 3576-3584.
8. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 35. – P. 907 - 914.
9. Supply P., Allix C., Lesjean S., Cardoso-Oelemann M., Rüsche-Gerdes S., Willery E., Savine E., de Haas P., van Deutekom H., Roring S., Bifani P., Kurepina N., Kreiswirth B., Sola C., Rastogi N., Vatin V., Gutierrez MC., Fauville M., Niemann S., Skuce R., Kremer K., Lochter C., van Soolingen D. Proposal for standardization of optimized mycobacterial

interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. - 2006. – Vol. 44. – P. 4498-4510.

10. Supply P., Lesjean S., Savine E., Kremer K., van Soolingen D., Locht C. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units // J. Clin. Microbiol. – 2001 № 39. –P. 3563–3571.

11. Van Embden J., Cave M., Crawford J. et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // J. Clin. Microbiol. – 1993. – V. 31. – P. 406-409.

12. Weniger T., Krawczyk J., Supply P., Niemann S, Harmsen, D. MIRU-VNTRplus: a web tool for polyphasic genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria // Nucleic Acids Res. – 2010. – Vol. 38. - Suppl. W326-331.

Информационно-методические документы

1. МУ № 2000/185 «Организация и содержание противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза». СПб, 2001.

2. Пособие для врачей «Генетическое маркирование возбудителя туберкулеза и его применение в эпидемиологическом обследовании очагов». СПб, 2003. -12 с. (Утв. МЗ РФ 20.12.02, протокол № 5).

3. Пособие для врачей «Генотипирование возбудителя туберкулеза методом сполитипирования». СПб, 2004. – 19 с. (Утв. МЗ РФ 02.12.04, протокол № 5.)

4. Выявление микобактерий туберкулеза генотипа Beijing методом полимеразной цепной реакции. Методические рекомендации. СПб, 2010. – 12 с. (Утв. Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, протокол № 3).

**Проекты методических рекомендаций
УДК 616-02-16-093**

К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ МЕТОДОВ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Д. В. Вахрушева, Н. И. Еремеева

*ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии», Министерство здравоохранения России,
г. Екатеринбург, Российская Федерация*

CHOOSING THE METHOD OF ETIOLOGIC TB DIAGNOSIS

Vakhrusheva D.V., Eremeeva N.I.

Ural Resaech Institute for Phthisiopulmonology, Ministry of Public Healthof Russia, Ekaterinburg, Russion Federation

Резюме

Статья посвящена систематизация представлений о современных возможностях и задачах, стоящих перед бактериологическими лабораториями противотуберкулезной службы. Создание нового порядка лечебно-диагностического процесса в учреждении необходимо начинать с достижения лабораторно-клинического консенсуса по спектру и количеству необходимых для клиники лабораторных исследований в рамках реализации основных принципов концепции: а) кратчайших сроков получения результатов; б) доступности обследования для всего населения, вне зависимости от географических особенностей мест проживания или социального статуса пациента; в) высокого качества, экономической эффективности и безопасности лабораторных исследований. В результате определится набор конкретных методов этиологической диагностики с учетом возможностей ресурсного обеспечения лаборатории. На основе анализа экономической целесообразности проведения в учреждении всего спектра и количества лабораторных исследований будет решен вопрос о применении аутсорсинга - передачи части исследований в другую (другие) лабораторию (и), имеющую (ие) больший ресурсный потенциал.

Ключевые слова: туберкулез, этиологическая диагностика

Resume

Systemization of modern methodical capacities and goals for TB laboratories is presented. Implementation of the new regiment of treatment and diagnosis in a medical facility should start with achieving clinical-laboratory consensus on spectrum and number laboratory tests needed by clinicians, considering major principles of the Concept of etiological diagnosis: 1) shortest turn-over time; 2) accessibility of the test to a patient notwithstanding geography of his/her place of living or

social status; 3) high quality, economic efficiency and biosafety of laboratory tests. As a result of this consensus a set of laboratory methods of etiological diagnosis applicable for a particular medical facility depending of their laboratory equipment available would be agreed. Economic analysis would help to decide on reasonability of outsourcing for some of the tests – transfer them to other laboratory (-ries) with higher capacities.

Key words: tuberculosis, etiological diagnosis

Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза в настоящее время широко обсуждаются во всех противотуберкулезных учреждениях РФ. Ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что с появлением новых возможностей быстрой этиологической диагностики принципиально по-другому должен выглядеть весь лечебно-диагностический процесс – уходят в прошлое т.н. «эмпирические режимы» химиотерапии, фтизиатрия входит в число медицинских специальностей, развивающихся в рамках доказательной медицины. Вместе с тем, учитывая тот факт, что бактериологические лаборатории противотуберкулезных учреждений в РФ существенно различаются между собой по кадровому, информационному и ресурсному обеспечению, необходима методическая помощь лабораториям практического здравоохранения по внедрению новых технологий этиологической диагностики. Целью настоящей работы является систематизация представлений о современных возможностях и задачах, стоящих перед противотуберкулезной бактериологической службой.

Основной целью бактериологической лаборатории противотуберкулезного учреждения является сопровождение лечебного процесса объективными данными об особенностях возбудителя, выделенного от пациента, что позволит клиницистам принимать адекватные терапевтические решения. Прежде, чем обсуждать диагностическую цепочку,

перечислим основные задачи этиологической диагностики туберкулеза и существующие сегодня методы их решения в лабораториях практического здравоохранения, не затрагивая методы, которые в настоящее время могут использоваться лишь в специализированных учреждениях и преимущественно для научных исследований.

Основные задачи: 1. Подтверждение/исключение наличия возбудителя в диагностическом материале. 2. Идентификация возбудителя. 3. Исследование лекарственной чувствительности возбудителя.

Методы обнаружения возбудителя в диагностическом материале: микроскопия (преимущественно - с использованием микроскопов со светодиодным источником освещения – LED-микроскопия), культуральные методы (посев на плотные и жидкие питательные среды), молекулярно-генетические методы (МГМ). Методы идентификации: культуральные (в том числе - биохимические), иммунохроматографические, молекулярно-генетические. Методы изучения лекарственной чувствительности: культуральные (на плотных и жидких питательных средах), молекулярно-генетические. При выборе методов необходимо руководствоваться следующими принципами, изложенными в современной Концепция химиотерапии и этиологической диагностики (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза: а) кратчайшие сроки получения результатов; б) доступность обследования для всего населения, вне зависимости от географических особенностей мест проживания или социального статуса пациента; в) высокое качество, экономическая эффективность и безопасность лабораторных исследований [2].

Каждый из перечисленных выше методов в определенной степени отвечает этим принципам: микроскопия и МГМ обеспечивают кратчайшие сроки получения результатов; культуральные методы (в частности, посев на плотные питательные среды) - доступность обследования для населения, невысокую стоимость, высокую диагностическую чувствительность и т.д. Вместе с тем, необходимо выбирать такие технологии, которые отвечали бы всем перечисленным требованиям. Например, как бы тщательно мы не выполняли исследование лекарственной чувствительности методом абсолютных концентраций, результаты, которые мы получим через два месяца после того, как пациент сдал

анализ, будут иметь ценность лишь для мониторинга распространения возбудителя, но не для лечебного процесса, т.к. за время анализа ЛЧ бактерий может измениться. С другой стороны, если ресурсное обеспечение противотуберкулезного учреждения не позволяет проводить молекулярно-генетические исследования или посев на жидкие питательные среды всем нуждающимся в этом пациентам, это, с точки зрения противотуберкулезной программы, также не является качественной медицинской услугой, т.к. не обеспечивает доступности обследования для всего населения, вне зависимости от географических особенностей мест проживания или социального статуса пациента. В этом случае выход состоит не в том, чтобы отказываться от этих технологий, а в том, чтобы рассмотреть (а точнее - рассчитать) вопрос о передаче части исследований в другую лабораторию, обладающую для этого достаточным производственным потенциалом. Создание современной бактериологической лаборатории и обеспечение ее качественной работы является делом сложным и затратным, и эти затраты должны быть соотнесены с теми, которые учреждение понесет в случае заключения договоров на проведение этиологических исследований с другими учреждениями. Что касается экономических затрат на проведение этиологической диагностики разными методами, они должны рассчитываться с учетом длительности пребывания пациента в стационаре, стоимости курса химиотерапии (включая купирование побочных эффектов) и т.д. Если учесть все эти аспекты, часто звучащее мнение о дороговизне ускоренных методов диагностики становится малоубедительным. Таким образом, с учетом всего вышесказанного, приоритет при выборе методов остается за молекулярно-генетическими методами, поэтому более подробно остановимся на сравнении их возможностей. В таблице 1 приведена характеристика нескольких, наиболее распространенных сегодня в ПТС, молекулярно-генетических методов.

Таблица 1. Некоторые характеристики молекулярно-генетических методов диагностики и определения детерминант лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза

Технология	Обнаружение МБТ по IS 6110	Мутации устойчивости к ПТП 1 ряда	Мутации устойчивости к ПТП 2 ряда	Идентификация НТМБ	Срок получения результата
Биочиповая	+	I, R	Fq	+	1-3 дня
Стриповая (HAIN)	+	I, R, E	K, Cap, Fq	+	1 день
Картриджная (GeneXpert)	+	R	-	-	2 часа
ПЦР-РТ	+	I, R	-	-	2 дня

Стоимость одного исследования в настоящее время сравнима для всех перечисленных методов, кроме картриджной технологии, и составляет 500-800 рублей, в зависимости от региона. Пропускная способность метода (количество образцов, которое можно проанализировать за рабочую смену) колеблется от 2 - 8 для картриджной технологии (в зависимости от модели прибора) до 48 для стриповой технологии. Исходя из возможностей каждой технологии, с учетом экономической составляющей, можно выбрать

наиболее подходящую для конкретной лаборатории.

Вместе с тем, необходимо учитывать, что набор методов, реализуемых в лаборатории, зависит от ее уровня и спектра решаемых задач. В таблице 2 приведен примерный перечень методов, рекомендуемых для лабораторий разного уровня, согласно Концепция химиотерапии и этиологической диагностики (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе [2].

Таблица 2. Рекомендации по оснащению лабораторий разных уровней, согласно [2, 4]

Тип учреждения, к которому относится лаборатория	Цель обследования	Рекомендуемые методы
Учреждение ПМСП	Этиологическое подтверждение диагноза «туберкулез» у пациентов с подозрением на это заболевание	1. Световая или люминесцентная (светодиодная) микроскопия; 2. МГМ выявления МБТ в диагностическом материале.
Районные, межрайонные ПТД	1. Этиологическое подтверждение диагноза «туберкулез» у пациентов с подозрением на это заболевание; 2. Определение инфекционной опасности больного; 3. Выявление МЛУ; 4. Контроль ХТ.	1. Люминесцентная (светодиодная) микроскопия; 2. МГМ выявления МБТ в диагностическом материале; 3. МГМ выявление устойчивости хотя бы к рифампицину.
Региональные/ межрегиональные ПТД, МЛУ-центры	В дополнение к перечисленному для районных/межрайонных ПТД: 1. Выявление МЛУ/ШЛУ ТБ; 2. Определение спектра ЛЧ МБТ; 3. Уточнение диагноза для КУБ-МГМ- или КУБ+МГМ- пациентов; 4. Контроль нозокомиальной инфекции; 5. Участие в исследованиях распространенности ЛУ.	1 Люминесцентная (светодиодная) микроскопия; 2. МГМ выявления МБТ в диагностическом материале; 3. Посев на жидкие ПС; 4. МГМ или биохимическая идентификация выделенных культур (МБТ туберкулезного комплекса /НТМБ, M.tuberculosis/M.bovis/M.bovis-BCG); к 5. МГМ исследования ЛЧ к ПТП I и II ряда ; 6. Исследования ЛЧ к ПТП I и II ряда на жидких средах.

Межрегиональные центры, профильные НИИ	В дополнение к вышеперечисленному: 1. Дифференциальная диагностика; 2. Определение ЛЧ к ПТП I и II ряда; 3. Контроль ХТ .	Дополнительно к методам, применяемым в региональных/межрегиональных ПТД, МЛУ центрах: 1. Определение вида и спектра ЛЧ НТМБ; 2. Генотипирование изолятов МБТ.
--	--	---

Таким образом, для того, чтобы определиться с выбором методов, лаборатории необходимо провести следующую работу:

- Изучить маршрутизацию и схему обследования разных категорий пациентов в учреждении (диагностические, контроль лечения, с МЛУ/ШЛУ МБТ и т.д.);

- Совместно с клиницистами создать алгоритм этиологических исследований для каждой категории пациентов, обеспечивающий выполнение современных требований к качеству исследований;

- Оценить целесообразность и возможность (как кадровую, так и материальную) качественного выполнения всего спектра и количества необходимых для пациентов исследований в данной лаборатории;

- При отсутствии целесообразности и/или возможности выполнения каких-либо видов исследований в необходимом объеме в своей лаборатории, поставить перед руководством учреждения вопрос о заключении договоров на проведение этих исследований в другой лаборатории, которая предоставит гарантии их качественного выполнения.

Особое внимание должно быть уделено двум аспектам. Во-первых, диагностические технологии должны выбираться в зависимости от возможностей и особенностей осуществления лечебного процесса в учреждении. Иными словами, любые, даже самые современные, методы будут бесполезны, если клиницисты не будут адекватно использовать их результаты для лечения пациентов. Например, если в учреждении не регламентировано, что режим химиотерапии должен назначаться только по результатам тестов ЛУ МБТ, нет смысла приобретать оборудование для молекулярно-генетических и других исследований, позволяющих получить данные о ЛЧ в течение 2-3 дней; если нет ПТП для лечения, нет смысла тратить ресурсы на тестирование МБТ к этим препаратам. Таким образом, построение диагностического алгоритма самого по себе, вне связи с лечебным процессом в конкретном учреждении,

является не просто бесполезным, но и вредным занятием, т.к. эффективное функционирование всего учреждения возможно лишь при сбалансированности интересов всех подразделений. В противном случае мы имеем дело с феноменом т.н. «субоптимизации», когда чрезмерное развитие какой-либо одной части вносит дисбаланс в функционирование всей системы.

Второй, не менее важный аспект - качество выполняемых лабораторией исследований. Часть требований, касающихся ее ресурсного обеспечения, должны учитываться при лицензировании:

- Соответствие действующим СанПиН – по количеству и качеству помещений, приточно-вытяжная вентиляция с механическим побуждением, включая зоны с отрицательным давлением;

- Обеспечение бесперебойного энергоснабжения, защиты оборудования от скачков напряжения и/или силы тока;

- Регулярное плановое инженерное обслуживание оборудования;

- Достаточное количество персонала, обученного работе с используемым в лаборатории оборудованием и обеспечивающего функционирование системы обеспечения качества. Методика расчета количества врачей и лабораторных техников в зависимости от спектра и количества исследований приведена в статье В.В. Ерохина с соавт. «Расчетные нормы времени на проведение отдельных трудовых операций в лабораториях, выполняющих микробиологическую диагностику туберкулеза», опубликованной в журнале «Туберкулез и болезни легких» [1];

- Стабильно функционирующая Система обеспечения качества и т.д.

Другая часть, которая касается непосредственно качества выполняемых исследований, учитывается при сертификации лаборатории. К настоящему времени сертификационные испытания для лабораторий противотуберкулезной службы в РФ частично выполняет Федеральная система обеспечения качества (ФСВОК). Вместе с тем, необходимо проведение государственной сертификации

лабораторий противотуберкулезной службы по ГОСТ Р ИСО 15189-2009 Лаборатории медицинский. Частные требования к качеству и компетентности [3].

Таким образом, создание нового порядка лечебно-диагностического процесса в учреждении необходимо начинать с достижения лабораторно-клинического консенсуса по спектру и количеству необходимых для клиники лабораторных исследований. В результате определится набор конкретных методов диагностики с учетом возможностей ресурсного обеспечения лаборатории (как кадрового, так и материального). Кроме того, на основе анализа экономической целесообразности проведения в учреждении всего спектра и количества лабораторных исследований будет решен вопрос о применении аутсорсинга-передачи части исследований в другую (другие) лабораторию (и), имеющую(ие) больший ресурсный потенциал.

Список литературы

1. Ерохин В.В., Севастьянова Э.В., Пузанов В.А. и др. Расчетные нормы времени на проведение отдельных трудовых операций в лабораториях, выполняющих микробиологическую диагностику туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №9. – С. 54-63.
2. Концепция химиотерапии и этиологической диагностики (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе // Медицинский альянс. – 2013. – №1. – С. 5-37.
3. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 15189-2009 Лаборатории медицинский. Частные требования к качеству и компетентности.
4. Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом (утв. Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. №932н).

ЮБИЛЕИ*З.Х. Корнилова – двойной юбилей**М.Г. Бирон***ANNIVERSARIES***Z.H. Kornilova – double anniversary**M.G. Biron*

Совсем недавно, 23 февраля, исполнилось 75 лет со дня рождения и 50 лет деятельности во фтизиатрии известного российского фтизиатра и пульмонолога Зульфиры Хусаиновны Корниловой.

З.Х. Корнилова - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ и республики Ингушетия, чл.-корр. РАЕН (1996), «Отличник здравоохранения» (2002), награждена почетными грамотами Министерства Здравоохранения РФ.

Зульфира Хусаиновна родилась в семье талантливых родителей: отец Ахметов Хусаин (1914 - 1993) – выдающийся композитор; мать Мухаметдиева Рауза (1918 - 2006) известный врач-инфекционист.

В 1963 г. Зульфира Хусаиновна окончила Башкирский государственный медицинский институт. С 1964 обучалась, а далее работала на кафедре туберкулеза в ММА имени И.М. Сеченова под руководством члена-корреспондента АМН Ф.В. Шебанова. В этот период на кафедре выросло целое поколение ярких фтизиатров, которое способствовало развитию научных исследований в области патогенеза, диагностики и лечения туберкулеза. З.Х. Корнилова успешно защитила кандидатскую диссертацию по двум специальностям: фтизиатрия и патоморфология на тему: «Параспецифические реакции у детей при первичном туберкулезе» и продолжила работу сначала ассистентом туберкулеза, затем старшим научным сотрудником и в дальнейшем - ведущим научным сотрудником кафедры. В 1983 года с приходом на заведование кафедрой академика РАМН М.И.Перельмана Зульфира Хусаиновна обеспечивала научно-информационный раздел работы кафедры, участвовала в разработке единой методической системы в обучении студентов по туберкулезу, а также организовала работу студенческого научного кружка. Многие члены этого кружка в дальнейшем стали авторитетными руководителями противотуберкулезных учреждений, фтизиатрических отделов, квалифицированными врачами других специальностей. Под руководством академика РАМН М.И. Перельмана и при содействии академиков С.Е. Северина и А.И.Струкова Зульфира Хусаиновна подготовила и защитила докторскую диссертацию по

специальностям: пульмонология и патоморфология на тему «Восстановительные процессы в легких с помощью эндогенных соединений».

С 1994 года З. Х. Корнилова работала в должности заместителя главного врача по лечебной работе Туберкулезной клинической больницы №7 г. Москвы. В клинике руководила работой молодых специалистов, совместно с профессором А.А.Савиным разработала новое направление во фтизиатрии по изучению неврологических нарушений при туберкулезе, а также по реабилитации социально-дезадаптированных лиц БОМЖ. Под ее руководством были выпущены методические рекомендации и информационные письма для врачей широкого профиля, а также учебное пособие для медицинских сестер.

В 1997 г. по приглашению академика РАМН А.Г.Хоменко Зульфира Хусаиновна переходит в ЦНИИ туберкулеза РАМН на должность заместителя директора по научно-лечебной работе. С 2004 г. она заведует общеклиническим отделом института.

С 2003 года под руководством члена-корреспондента РАМН В.В.Ерохина организует работу научных групп на базе московских туберкулезных больниц №7 и №11. В этот период З. Х. Корнилова, совместно с главными врачами больниц Ф.А.Батыровым и Л.П.Алексеевой, разрабатывает вопросы диагностики и лечения больных ТБ/ВИЧ, а также изучает особенности течения внелегочных форм туберкулеза. В 2005 г. З. Х. Корнилова стала лауреатом премии Мэра г. Москвы в области здравоохранения за серию работ, посвященных социально-дезадаптированным контингентам БОМЖ.

С 2007 г. Зульфира Хусаиновна руководит отделением новых информационных технологий, включающее центр телемедицины и Учебный Центр института. Она впервые организовала проведение дистанционных курсов обучения по фтизиатрии для регионов России, а также телемедицинские встречи, конференции с курируемыми территориями. Продолжает клиническую работу: консультирует больных в различных клиниках, в течение 30 лет является консультантом медицинского центра УДП РФ.

Особый этап в жизни Зульфиры Хусаиновны –

курация противотуберкулезной службы в республиках Северного Кавказа. Начиная с 2002 года З.Х. Корнилова неоднократно возглавляла группу специалистов ЦНИИ РАМН, обеспечивая противотуберкулезные мероприятия полевых госпиталей ВЦМК «Защита» в Северо-Кавказском регионе, организацию работы по выявлению, диагностике и лечению больных туберкулезом в лагерях беженцев. В настоящее время З.Х.Корнилова продолжает курировать противотуберкулезную службу республик Ингушетия и Чеченя, организовала в них обучение более 500 врачей и медицинских сестер фтизиатрической и

лечебно-профилактических служб по актуальным проблемам туберкулеза, участвует в мероприятиях международных организаций по обучению врачей. З.Х.Корнилова – автор 150 научных работ. Под ее руководством защищены 4 докторских и 13 кандидатских диссертаций.

Редколлегия журнала и коллеги по фтизиатрическому и пульмонологическому сообществу искренне поздравляют Зульфиру Хусаиновну с двойным юбилеем и желают юбиляру крепкого здоровья, удачи и новых творческих успехов на профессиональном поприще страны.

