



МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

№ 3, 2016

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011

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

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

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

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

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

Подписано в печать 20.09.2016. Формат 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 10. Тираж 3000 экз. № заказа 1610102
Отпечатано в типографии ООО «Лесник-Принт». 192007, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 201, лит. А, пом. 3Н



MEDICAL ALLIANCE

N 3, 2016

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

Editorial Board:

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

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

V.G. Biron, PhD, MD (Science editor) (Moscow);
G.S. Balasanajnc, PhD, professor (St. Petersburg);
D.V. Vakhrusheva, PhD (Ekaterinburg);
A.A. Vizel, PhD, MD, professor (Kazan);
T.I. Vinogradova, PhD, MD, professor (St. Petersburg);
I.F. Dovgaluk, PhD, MD, professor (St. Petersburg);
E.K. Zilber, PhD, MD (St. Petersburg);
N.Yu. Isaeva, PhD, MD (St. Petersburg);
E.A. Lyadov (Novoaltaysk);
O.V. Mironenko, PhD, MD (St. Petersburg);
A.Yu. Mushkin, PhD, MD, professor (St. Petersburg);
V.V. Romanov, PhD, MD (Moscow);
D.U. Ruzanov, PhD, MD (Gomel, Belarus);
E.G. Sokolovich, PhD, MD, professor (St. Petersburg);
V.A. Stahanov, PhD, MD (Moscow);
M.S. Serdobincev, PhD, MD, professor (St. Petersburg);
V.I. Trofimov, PhD, MD, professor (St. Petersburg);
I.E. Tyurin, PhD, professor (Moscow);
V.A. Zinserling, PhD, professor (St. Petersburg);
A.A. Yakovlev, PhD, MD, professor (St. Petersburg)

Editorial Council:

V.A. Aksenova, PhD, MD, professor (Moscow);
M.L. Belyakov, PhD, MD, professor, member of the Russian
Academy of Medical Sciences (St. Petersburg);
I.A. Vasilieva, PhD, MD, professor (Moscow);
D.N. Golubev, PhD, MD, professor (Ekaterinburg);
R. Zaleskis (Latvia);
A.M. Karaskov, PhD, MD, professor (Novosibirsk);
A.O. Maryandyshev, PhD, MD, professor, member of the Russian
Academy of Medical Sciences (Arkhangelsk);
D. Migliori (Italy);
T.I. Morozova, PhD, MD, professor (Saratov);
V.A. Porhanov, PhD, MD, professor (Krasnodar);
S.N. Skornyakov, PhD, MD, professor (Ekaterinburg);
L.A. Shovkun, PhD, MD, professor (Rostov-on-Don)

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011.

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

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

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

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

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

Signed print 20.09.2016. Format 60×90¹/₈. Offset printing. Paper coated. Pr. list 10. 3000 copies. N 1610102

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



Дорогие коллеги, читатели журнала «Медицинский альянс»!

Сегодня мы снова встречаемся с вами на страницах нашего журнала, а это значит, что фтизиатрия, являясь мультидисциплинарной областью медицины, по-прежнему вызывает интерес у представителей разных специальностей и направлений деятельности, в том числе и в других странах. О том, как видят эту проблему наши немецкие коллеги, можно прочитать в данном номере в статье Президента Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова Хельмута Хана.

Интерес к фтизиатрии обусловлен тем, что проблема туберкулеза в наше время глобализации и активной коммуникации между людьми разных стран и континентов постоянно приобретает новые, ранее неизвестные грани. Не случайно мы говорим, что туберкулез сегодня — это, по существу, *новая* болезнь, которая вызывается *другим*, генетически изменившимся возбудителем, который попадает в организм *другого* человека, обремененного букетом заболеваний, ранее для человека не характерных. Так, например, М.А. Романова и соавт. в своей статье приводят данные, что из 1165 включенных в исследование боль-

ных туберкулезом детей 89% имели сопутствующую соматическую и/или инфекционную патологию.

Увеличение доли людей, имеющих иммуносупрессию инфекционного или неинфекционного генеза, является одним из основных факторов, способствующих росту заболеваемости и смертности населения от туберкулеза и снижающих эффективность лечения. Об этом свидетельствуют данные, которые приводят в своих статьях В.С. Лучкевич и соавт., Г.С. Баласанянц и соавт., И.В. Чернохаева и соавт. и др. Отдельную клинко-эпидемиологическую группу составляют больные туберкулезом, инфицированные ВИЧ. Особенности выявления, диагностики и лечения этой группы пациентов обсуждаются в статьях Т.Е. Тюльковой и соавт., З.М. Загдын и соавт.

Всемирная организация здравоохранения провозгласила на период 2016–2035 гг. цель снижения глобальной заболеваемости туберкулезом на 90% и ликвидации глобальной эпидемии. В числе ключевых мероприятий названы: ориентация на наиболее уязвимые и труднодоступные для обследования группы населения (об этом в нашем журнале пишут С.А. Сорокина и соавт., О.Н. Титова и соавт., Н.А. Кузьмичева и соавт.); оптимизация профилактики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и его лечения, а также инвестирование в научные исследования и новые методики. Таким образом, нам обозначены серьезные задачи и оптимистические перспективы.

Дорогие коллеги! Журнал «Медицинский альянс» является дискуссионной площадкой для нашего профессионального сообщества, мы всегда открыты для сотрудничества с вами.

С уважением, член редакционной коллегии
журнала «Медицинский альянс»,
ученый секретарь
Уральского НИИ фтизиопульмонологии,
кандидат биологических наук
Д.В. Вахрушева

Содержание

Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины

- 6** *Х. Хан*
Глобальная угроза инфекций и Роберт Кох, основатель медицинской микробиологии и ученый с мировым именем
- 18** *А.Л. Чужов*
Научно-практическая конференция «История развития сестринского дела. Показатели деятельности СПб ГБУЗ МПППТД № 3 за 2015 год. Организация работы первого в Санкт-Петербурге стационара на дому»
-
- ## Фтизиатрия
-
- 20** *В.С. Лучкевич, Е.А. Хасанова*
Тенденции эпидемической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор)
- 24** *С.А. Сорокина, З.М. Загдын*
Социально-экономические, культурные и психологические факторы, влияющие на распространение туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов России (обзор)
- 30** *Г.С. Баласанянц, К.В. Шалыгин*
Анализ пациентов, умерших от туберкулеза в 2015 году в Санкт-Петербурге
- 35** *Т.Е. Тюлькова, А.С. Корначев, И.Д. Медвинский*
Объективный подход к формулировке основного патологоанатомического диагноза на основании гистоморфологических признаков умерших пациентов при ко-инфекции (ВИЧ/туберкулез)
- 42** *З.М. Загдын, Т.И. Данилова, Н.Ю. Ковалев, А.Ю. Ковеленов, Н.А. Беляков, А. Румман, Р. Румман, А. Садехи, Д. Кокс, Дж. Панкович, Р. Россенес, С. Купер, В. Вобесер, Г.С. Баласанянц*
Выявление запущенных форм туберкулеза среди освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных лиц, инфицированных ВИЧ, в многоцентровом когортном исследовании

- 51** *М.А. Романова, А.В. Мордык, Е.С. Леонтьева*
Распространенность соматической и инфекционной патологии у больных туберкулезом детей в течение 15-летнего периода наблюдения
- 57** *А.С. Жарков, В.А. Шкурупий, Е.А. Лядов, Б.В. Певченко, А.В. Фролов, Д.Ю. Глазев*
Оценка результатов доклинического исследования новой противотуберкулезной композиции на основе окисленного декстрана и гидразида изоникотиновой кислоты
- 63** *И.В. Чернохаева, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, Е.В. Истомина, Е.Н. Беляева*
Эффективность лечения туберкулеза легких у пациентки с сопутствующей соматической патологией (клинический пример)
- 69** *Н.А. Кузьмичева, Т.Ю. Цыгина, Н.И. Макарова*
Особенности лечения табачной зависимости у пациентки 72 лет в условиях фтизиопульмонологического санатория (клинический пример)

Пульмонология

- 73** *О.Н. Титова, В.Д. Куликов, О.А. Суховская*
Пассивное курение и болезни органов дыхания

Сообщения

- 78** Информация учебного отдела Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии
- 80** Информация консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака
- 81** Информация о Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров в 2016 году
- 82** Правила для авторов

Content

Public health and healthcare, history of medicine

- 6** *Helmut Hahn*
The global threat of infections and Robert Koch
- 18** *A.L. Chuzhov*
Scientific-practical conference «The history of nursing. Indicators of activity TB dispensaries № 3 in 2015. Organization of the first in St. Petersburg hospital at home»

Phthisiatry

- 20** *V.S. Luchkevich, E.A. Khasanova*
The current tuberculosis epidemic situation tends in Russia (review)
- 24** *S.A. Sorokina, Z.M. Zagdyn*
Social-economic, cultural and psychological factors affected the tuberculosis and HIV-infection spread among indigenous peoples in Russia (review)
- 30** *G.S. Balasaniantc, K.V. Shalygin*
The analysis of the patients deceased of tuberculosis in Saint-Petersburg in 2015
- 35** *T.E. Tyulkova, A.S. Kornachev, I.D. Medvinskii*
An objective approach to the formulation of the main pathologic diagnosis based on the histomorphological features of deceased patients with co-infection (HIV/TB)

- 42** *Z.M. Zagdyn, T.I. Danilova, N.Yu. Kovalev, A.Yu. Kovelonov, N.A. Belyakov, A. Rumman, R. Rumman, A. Sadeghi, D. Cox, J. Pankovich, R. Rosenes, C. Cooper, W. Wobeser, G.S. Balasanyants*
Advanced presentation of screened tuberculosis in HIV-infected prisoners, released prisoners and homeless persons in a multi-centre cohort study
- 51** *M.A. Romanova, A.V. Mordyk, E.S. Leontyeva*
The prevalence of somatic and infectious diseases in children with tuberculosis during the 15-year follow-up period
- 57** *A.S. Zharkov, V.A. Shkurupiy, E.A. Liadov, B.V. Pevchenko, A.V. Frolov, D.Y. Glazev*
Evaluation of the results of preclinical studies of new antituberculosis compositions based on oxidized dextran and isonicotinic acid hydrazide
- 63** *I.V. Chernokhaeva, M.V. Pavlova, N.V. Sapoznikova, E.V. Istomina, E.N. Belaeva*
Efficacy of pulmonary tuberculosis treatment in a patient with comorbidities (clinical case)
- 69** *N.A. Kuz'micheva, T.Yu. Tsygina, N.I. Makarova*
Especially the treatment of tobacco dependence in patients 72 years of age in a pulmonology sanatorium (clinical case)

Pulmonology

- 73** *O.N. Titova, V.D. Kulikov, O.A. Sukhovskaya*
Passive smoking and respiratory diseases

УДК 327.3+616-002.5

Глобальная угроза инфекций и Роберт Кох, основатель медицинской микробиологии и ученый с мировым именем

Хельмут Хан

Президент Форума Кох–Мечников, президент Берлинского медицинского общества, профессор Берлинской клиники Шарите

The Global Threat of Infections and Robert Koch, Founder of Medical Microbiology and International Scientist

Helmut Hahn

Foreign Member of the Russian Academy of Sciences, President of Koch-Mechnikov Forum

© Helmut Hahn, 2016 г.

Резюме

Российско-немецкое сотрудничество в области общественного здоровья было утверждено протоколом шестого Петербургского Диалога в Дрездене, в октябре 2006 года. В этом году отмечается 10-летний юбилей основания Форума Кох–Мечников, российско-немецкой неправительственной организации, которая специализируется на проектах по здравоохранению, с акцентом на инфекционных заболеваниях, в особенности на туберкулезе. Следовательно, в данном случае становится уместным вспомнить Роберта Коха, «отца медицинской микробиологии», первооткрывателя микобактерий туберкулеза, кто заложил основы нашего подхода к борьбе с инфекционными заболеваниями. В этой статье описывается биография Роберта Коха, подчеркиваются его основные исследовательские достижения, открытия, методы и технические инновации. Статья также дает представление о международной активности Коха как эпидемиолога и как советника правительств мира. Его достижения в 1905 году были отмечены присуждением Нобелевской премии. Кроме того, обращается внимание на существование интенсивного обмена между Робертом Кохом и русским медицинским сообществом. На основании материалов, которые были опубликованы недавно, в статье также приводится список русских ученых, которые учились под руководством Коха или имели с ним научные кон-

такты, в частности, известный российский инфекционист, иммунолог Илья Мечников. Автор настоящей статьи является президентом Форума Кох–Мечников.

Ключевые слова: Роберт Кох, сибирская язва, туберкулез, Илья Мечников, российские ученые, немецко-российское научное сотрудничество, Форум Кох–Мечников

Resume

Russian-German cooperation in health in the realm of civil society has been sanctioned by the protocol of Sixth Petersburg Dialogue, Dresden, October 2006. This year the 10th anniversary of founding Koch–Mechnikov Forum, a German-Russian non-governmental organization specialized on projects in healthcare with focus on infectious diseases, is being celebrated. One of the main areas of cooperation are infectious diseases, notably, tuberculosis. At this occasion, therefore, is appropriate to remember Robert Koch, ‘father of medical microbiology’ and discoverer of Mycobacterium tuberculosis, who has laid the foundations of our approach to fighting infectious diseases. This article describes Robert Koch’s biography, thereby highlighting his major achievements in research, discoveries, methods, and technical innovations. It also provides insight into Koch’s intensive international activities as an epidemiologist and advisor to governments

worldwide. His career was highlighted by the award of the Nobel Prize in 1905. The text also pays attention to the intense exchange between Robert Koch and the Russian medical community. Based on recently published materials, the article also provides a list of Russian scientists, who had either studied under Koch's guidance or

had scientific contacts with him, notably the famous Russian infection immunologist, Ilya Mechnikov. The author is the president of Koch-Mechnikov Forum.

Key words: Robert Koch, anthrax, tuberculosis, Ilya Mechnikov, Russian scientists, German-Russian scientific cooperation, Koch-Mechnikov Forum

Introduction

Infectious diseases, once considered on the way of being eliminated due to the great progress in life sciences, measures of public health, and increasingly higher standards of living in financially well-to-do countries, are having a strong comeback and, still today, constitute a major challenge to health systems worldwide.

This dilemma is due to several factors:

- 1) **disparity between poor and wealthy countries:** in poor countries, either the political will or the financial resources, or both, are lacking to implement even the most elementary controls;
- 2) **migration:** with 65 million displaced people and a large number of migrant workers, effective controls are difficult to implement;
- 3) **new infectious agents:** New, hitherto unknown microorganisms are regularly making their appearance, the most recent example being Zika viruses;
- 4) **pathogenicity changes:** Infectious agents which had been well known and thoroughly studied are changing both phenotypically and genotypically to become resistant to therapeutic agents as is most dramatically demonstrated by multi-drug resistant (MDR, XDR) strains of *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*), making TB an untreatable disease in many cases.

International attempts to combat infections and German–Russian cooperation in infectious diseases: G8 Conference 2006 and 6th Petersburg Dialogue 2006

The global challenge by infectious agents in 2006 has prompted the G8 Conference of Industrialized Nations in Saint Petersburg, Russia, to deal with infectious diseases as a global challenge. In fact, the Russian president, Vladimir Putin, in his welcome to the official site of Russia's G8 Presidency emphasized the need to step up the global fight against infectious diseases and stressed the need for international cooperation: "We are convinced that the creation of a global system to monitor dangerous diseases... the interaction between experts... will have a major positive influence" [1].



Figure 1. Russian–German protocol on cooperation in health between Russian Academy of Medical Sciences and Koch-Mechnikov Forum, 6th Petersburg Dialogue, Dresden 2006

As a follow-up, just 10 years ago in October 2006 at the 6th Petersburg Dialogue in Dresden, a protocol was signed by the Russian Academy of Medical Sciences (today: the Department of Medicine at the Russian Academy of Sciences) and Koch-Mechnikov Forum, a non-governmental organization mediating the cooperation between the Russian and German medical communities, which provides the framework for current and future German-Russian projects for the "control of tuberculosis and other infectious diseases" (figure 1).

Robert Koch (1843–1910)

This actuality of infectious diseases emphasizes the importance of medical microbiology as a scientific medical discipline in its own right and makes us remember the immense contributions made by **Robert Koch**. It was Robert Koch who built the foundations on which our efforts to combat infections are still based today.

Early biography

Robert Koch (figure 2) was born third son out of a total of 13 children on December 11, 1843, into a miner's family in the German town of Clausthal in the Harz Mountains, a mining region since the middle ages. His father was a mining official from an old, much respected family, who had risen through the ranks ending up as supervisor



Figure 2. Robert Koch

over the whole mining industry of the Upper Harz mining region.

After attending gymnasium (1851–1862), Robert Koch studied medicine at Goettingen University. He passed the state board examination in 1866 and set out to work as a physician. The years between 1866 and 1872 see him in various places trying to establish himself in medical practice (Hamburg, Langenhagen near Hannover, Niemegek near Potsdam).

Due to financial necessities (after his marriage to Emmy Fraatz in 1867, the family had a daughter, Gertrud), Koch moved to Rakwitz (today: Rakoniewice, Poland), where better financial conditions existed than in the Western provinces.

A deep impression on Robert Koch made the Franco-Prussian war of 1870/71, in which he participated as a voluntary medical officer and where he got to know the misery of battle fields and field hospitals where at that time up to 60 per cent of wounded, and up to 90 per cent of operated, soldiers were doomed to death. This experience evoked his scientific interest in medical science, especially wound infections.

Wollstein (Wolsztyn) (1872–1880)

Bacillus anthracis and the one germ — one infectious disease breakthrough (1876)

In 1872, Koch was appointed official county physician at Wollstein (today: Wolsztyn, Poland) (figure 3). As such, he was not only responsible for the health of the community, but was also in charge of prophylaxis and therapy of animal diseases. In particular, anthrax was a problem in cattle and in sheep and Koch set out to find out the cause of the disease. Faithful to his chosen motto “numquam otiosus” (never idle!!!), he was incessantly working in his spare time and under makeshift laboratory conditions, doing his research work. He was supported by his wife, who had the task, amongst others, of informing her husband when the sun light was good for taking photographic pictures of bacterial preparations. For this reason, she was given the nickname, “cloud pusher”.



Figure 3. Museum of Robert Koch on Wolsztyn/Wollstein

Koch’s ideas had their origins in his experience as a student of Jakob Henle’s, professor of anatomy at Goettingen University. Henle, in his lectures to students, had expressed his conviction that microorganisms, called by him *contagium animatum*, were the causative agents of infectious diseases.

Koch published his results in 1876 under the title “Aetiology of Anthrax”, proving unequivocally that each specific microorganism (i.e., in this case, *Bacillus anthracis*) causes one specific disease (i.e. anthrax), and no others: Koch had found the one-bacterium-one-infectious-disease principle [2]!

This work put to rest the then widely held theory that miasmas (bad emanations from the soil) cause a multitude of infections and this breakthrough immediately earned him wide recognition amongst his peers.

Koch developed novel techniques for working with bacteria which still are standard in microbiological laboratories: Oil immersion microscopy, photography of bacteria, staining with aniline dyes, fixed bacterial preparations on glass slides.

Perhaps his most important technical contribution to medical microbiology was the use of pure cultures on solid media. Koch’s bacteriological work initially had been hampered by the fact that inoculation of native materials in liquid growth media produced mixed cultures. Pure cultures are, however, as Koch realized, a necessary precondition for studying the nature of bacteria. In the course of trying to produce pure cultures, Koch reasoned that, when bacterial growth were made to occur on solid media, the bacteria would be forced to stay in one place and not be allowed to spread and mix with others. In this way, he would get single colonies, all colony members derived from a single bacterium, i.e., pure clones. These clones, in turn, could then be brought to multiply in liquid media.

Koch’s success was made possible by technical innovations in lens and dye technologies of the time:



Figure 4. Zeiss microscope as used by Koch in Wolsztyn/Wollstein

The optics firm of Carl Zeiss had produced microscopes containing oil immersion lenses as a result of the joint efforts of Carl Zeiss (mechanic), Ernst Abbé (optics physicist) and Friedrich Schott, a chemist who had developed special glass for microscopic lenses (figure 4).

Aniline stains such as the ones used by Koch had become available as a by-product of dye production by big chemical companies such as Lucius Meister and Brüning, (later: Farbwerke Hoechst, today part of Aventis).

In addition, Koch made ample use of animal experimentation.

Koch published his procedures in 1877 thus enabling other researchers to do research in microbiology using the procedures he had developed. As a result, a multitude of pathogenic bacteria was detected: Koch's breakthrough initiated the "Golden Age of Bacteriology" (1876–1906)!

Wound Infections: 1878

Exceptionally prolific as Koch was, he already in 1878 published his observations on the aetiology of wound infections. His scientific interest in wound infectious had originated in his experience as a volunteer military doctor during the Franco-Prussian war of 1870/71. During his work on wound infections, Koch had realized that in infected blood, although it contained the bacteria responsible for septicaemia, the latter were invisible under the microscope. He therefore came up with the technique of methyl violet staining.

Public health service, Berlin (1880–1905):

Mycobacterium tuberculosis (M.tb) detected (1882)

Not surprisingly, the German government became aware of Koch's work and in 1880, Koch was appointed senior civil servant (*German: Regierungsrat*) at the Imperial Department of Health (*German: Kaiserliches Gesundheitsamt*) in Berlin (figure 5).

Having become a government official, Koch focused his attention on one of the most pressing health issues of the time, tuberculosis, notorious then as "white plague". In Koch's own words: "Statistics reveal that... one third of the productive population dies of tuberculosis... Thus, the public health system has every reason to focus its attention on a disease as murderous as tuberculosis" [3].



Figure 5. The building of the Imperial Department of Health, Berlin

However, *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) is a slowly growing microorganism with a generation time of 20 hours (as compared to 12 to 20 minutes with fast growing bacteria) with fastidious growth requirements and therefore is much more difficult to handle than fast growing bacteria. Therefore, bacteriological techniques had to be adapted to the requirements for working with M. tb.

Agar

Koch's work with M.tb initially was hampered by the fact that the solid media he had been using were melting at temperatures above 25 °C, whereas M.tb had to be incubated at 36 °C. After some experimentation, Koch's attention was drawn to the use of agar, the solid growth medium *per se* still in wide use in bacteriological laboratories. In contradistinction to solid media he had been using before, agar offered the advantage that it did not melt at incubation temperature of 36 °C.

He got the idea when, at the occasion of a dinner party, he saw Mrs. Fanny Angelika Hesse, wife of one of his assistants using agar-agar, a gelatine-like product from red algae, to stiffen soups. At long last, Koch had gotten what he needed: solid media for bacterial culture which do not melt at 36 °C!

Counterstaining

Due to their content of wax-like substances in their cell walls, M.tb microorganisms are unwettable and could therefore not be stained by procedures employed so far. In order to render M.tb visible under the microscope, Koch developed a method of counterstaining using vesuvin, a diazo dye widely used in industry for staining leather.

Henle-Koch postulates

Further progress came from the use of guinea pigs, an animal species highly susceptible to M.tb. Using guin-

ea pigs, Koch put down postulates, now known as the Henle-Koch postulates, which have to be fulfilled when it comes to unequivocally prove the causative role of an incriminated infectious agent:

The bacterium must:

- 1) *be regularly present in lesions of the sick, but not in the healthy, animal,*
- 2) *be cultivable in pure culture outside of the host over several passages, and*
- 3) *cause the same disease again upon injection in a healthy recipient animal.*

With the help of these methodological advances, Koch achieved his greatest scientific triumph, the detection of the causative agent of TB.

On March 24, 1882, Koch upon invitation of Emil du Bois-Reymond, professor of physiology at Berlin University, presented the results of his work in the lecture "Aetiology of tuberculosis" [3].

The lecture took place in the library room of the Institute of Physiology of Berlin University, not in the traditional Berlin Medical Society, a forum normally being reserved for new and innovative medical discoveries. It appears likely that Koch had not been invited by Rudolf Virchow, President of Berlin Medical Society, because Virchow was not convinced of Koch's data. Alternatively, Virchow, a liberal democrat in the post-1848 revolutionary tradition and a political adversary of Bismarck, possibly was not in favour of Koch for political reasons as the latter worked in the Imperial Department of Health, an institution founded by Bismarck.

Koch's presentation made a deep impression on the audience. Paul Ehrlich, Nobel Laureate of 1908, who was present, wrote many years later: "...This evening always sticks in my memory as the greatest scientific event in my life" [2]. The lecture was printed in the weekly „Berliner Klinische Wochenschrift“ (Berlin Clinical Weekly), April 10, 1882, under the title „The Aetiology of Tuberculosis“ (figure 6).

It testifies to the efficiency and patience with which Robert Koch went to work that it took him only 6 months, from August 1881 till March 24, 1882, to accomplish this

tremendous task. During that time period, he carried out 271 (!) experiments. Nowadays, March 24 is celebrated annually by WHO (World Health Organization) as the „World Tuberculosis Day“.

Ideas about Antibacterial Chemotherapy

To a practically oriented mind as Robert Koch, the availability of pure cultures opened the theoretical possibility of studying, in vitro, substances with antibacterial activity which in patients would harm the invading microorganisms while leaving the host cells unharmed. Although Koch voiced this idea as a feasible step in the fight against infections, his own attempts were not successful.

The idea, however, was later made a reality by one of his students, Paul Ehrlich, in his work on Salvarsan in 1910. This year marks the beginning of the era of chemotherapy of infections. Ehrlich's concept of selective toxicity or „magic bullet“ inspired Domagk, Fleming, Florey and Waksman, and others, to carry on on a large scale and start the era of anti-infectious chemotherapy.

Cholera Expedition to Egypt and India (1883/4) and Hamburg Cholera Epidemic (1892)

In view of the worldwide cholera epidemic of the second half of the 19th century, the German government was concerned that cholera might reach Germany sooner or later as a consequence of improved traffic infrastructure, such as railroads and the opening of the Suez Canal, and, therefore, was implementing prophylactic measures.

Upon government order, Koch organized an expedition to Egypt in order to find out the cause of cholera. In this expedition participated Koch's assistants Gaffky, Fischer, and Treskow. However, when the expedition reached Egypt, the epidemic had faded out and Koch found himself empty-handed.

As a by-product of the Egyptian expedition, however, Koch at least discovered *Haemophilus aegyptius*, causative agent of conjunctivitis.

He decided to go to India (Calcutta), where cholera was still rampant. There, in fact he succeeded in finding *Vibrio cholerae* in the guts of dead cholera patients.

During the Hamburg cholera outbreak of 1892, Koch counselled the municipal government of Hamburg. When he was inspecting the living quarters of the population in risk areas of Hamburg, he remarked "I forget that I am in Europe". Due to Koch's intervention and technical improvements in the water supply, cholera was practically eliminated from Germany [2].

In cholera work, Koch had a very influential adversary in the person of the Bavarian bacteriologist, Max von Pettenkofer, director of the first German Institute of Hygiene (University of Munich), who did not believe in Koch's findings. Pettenkofer was so much convinced that Koch was wrong that he asked Koch to send him a broth culture of viable *Vibrio* microorganisms which he swallowed in



Figure 6. Original publication of Robert Koch on «Aetiology of Tuberculosis» 1882

order to disprove Koch. Luckily, Pettenkofer survived this “heroic” experiment [2].

Professor of Hygiene at Berlin University (1885–1891)

The rapid industrialization taking place in Germany in the second half of the 19th century and the many associated public health problems made public health caused growing concern. At Munich University, hygiene had been institutionalized since 1865, whereas in Prussia, influential Rudolf Virchow objected to hygiene being given the status of an academic discipline. Finally, the decision was made by the Prussian minister Gossler to establish hygiene as an academic medical discipline and Robert Koch in 1885 was appointed professor *ordinarius* of hygiene and director of the newly founded Institute of Hygiene at Berlin University. As professor, Koch obviously did a good job. His lectures, according to contemporaries, had been painstakingly prepared, were rhetorically fluent and neither tiring nor boring. He liked to do site visits with his assistants and students, visiting slaughter houses, meat production factories, and institutions for the treatment of waste water and wastes. Nevertheless, to him as a full-blooded researcher, the university job was not satisfying over the long run and he quit university in 1891 when the new Institute of Infectious Diseases was built for him *ad personam* where in full freedom he could pursue his research interests.

The Tuberculin Scandal (1890)

Koch's innovative activities had slowed down after his return from the cholera expedition, and between 1883 and 1890 no discoveries worth mentioning were made. He was worn out and spent a considerable amount of time in the pursuit of reconstitution of his health spending extensive time periods on the island of Helgoland, on the sea shore, and in the Swiss Alps.

This situation, however, changed when he learned that his main competitor, Louis Pasteur, had developed an effective vaccine against rabies. Koch must have felt the urge to come up himself with something innovative hopefully earning him financial success as well.

At the 10th International Congress of Medicine in 1890, Koch unexpectedly presented tuberculin, a substance which he had extracted from M.tb and which he claimed was effective against tuberculosis. Koch was convinced he had found a therapeutically active agent and was supported in his convictions by occasional reports of healing successes. Koch was also lured by the expectation of financial success, predicting that the institute of infectious diseases he had been asking for, could generate profits of 4.5 million Marks annually (approximately 25–30 million USD today) from the production of tuberculin.

However, the attempt to introduce tuberculin into therapy was to become one of the rare instances when

Koch drew erroneous conclusions from his observations, making it the biggest mistake in his scientific life.

Koch had observed that guinea pigs when injected with M.tb reacted differently in dependence on whether they were uninfected, naive animals, or had been infected some weeks before reinjection.

The uninfected animals develop, upon cutaneous injection with living M.tb, a gradually (in the course of 10 to 14 days) ulcerating lesion which stays on in the form of an ulcer till the animal dies. Tuberculous animals, on the other hand, develop necrotizing lesions which are shed after a few days.

This so-called “Koch Phenomenon”, reflects the fact that previously infected animals had become ‘allergic’, i.e. reacting differently (*állos* (Greek) = other than) from a non-allergic (‘normergic’) individual.

This observation made it seem logical that tuberculin injection should be useful in treating lupus vulgaris, a tuberculous infection of the skin, and, in fact, tuberculin injections in lupus patients had positive therapeutic effects.

When physicians, on the other hand, injected tuberculin into patients with tuberculosis of inner organs, e.g., lungs, the necrotizing shedding process was initiated, too, but had the consequence that tissue of tuberculous inner organs was damaged. One had overlooked the fact that the consequences of superficial tissue (skin) reactions with consequent shedding differ from those occurring in infected internal organs (lungs) which are damaged or even destroyed by the necrotizing process set into motion by the injection of tuberculin.

At that time, the differences between allergy and immunity were not clear. Only later it was found out that the immune reaction to M.tb is a two-edged sword, leading to immunity on the one, and to tissue destruction on the other hand, in dependence on which part of the immune system has been triggered by the tuberculous infection. This question is still under intense study at present, more than 100 years after the tuberculin scandal, and has not been completely resolved yet.

Institute of Infectious Diseases (1891), an International Center of Infectiology

Koch, trying to get away from university chores and encouraged by his seeming first tuberculin successes, had asked the German Government to set up a brand-new new „Institute of Infectious Diseases“ with him as the director whilst retaining his position at the Imperial Department of Health [2].

The institute was granted to him on grounds of his merits in the aetiology of infectious diseases. The financing procedure was, however, temporarily halted when it turned out that Koch had promised too much in the context of tuberculin. Finally, however, through intervention of the responsible government official, Friedrich Althoff,

the decision was made to build the institute anyway. However, Koch had to accept harsh conditions such as of not being allowed to register patents in his own name.

The Institute of Infectious Diseases became a centre for the dispersion of bacteriological knowledge. Koch's courses in bacteriology attracted participants from all over the world, including the Russian Empire [4] (table 2).

In 1912, the Institute was posthumously named "Robert Koch-Institut" (figure 7). Under this name, it still functions as the German Federal Government's leading scientific and medical Institution for:

- 1) improving protection from transmissible and non-transmissible diseases;
- 2) providing advice to political decision makers;
- 3) analysing health trends;
- 4) developing health standards.

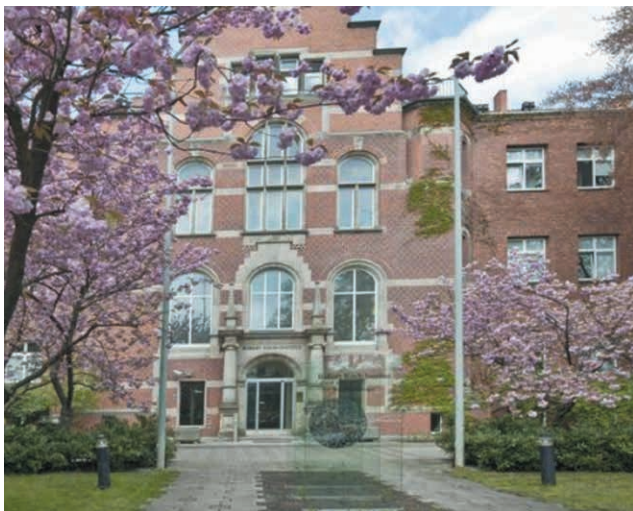


Figure 7. Robert Koch Institute, Berlin

Later years (1890–1910): Second Marriage and International Advising Activities as Epidemiologist

In 1890, struck up a relationship with Hedwig Freiberg, a lady aged 17 years, whom he had met while she was modelling for a painter doing Koch's portrait. In what today would be labelled "experimentation with human beings", Koch persuaded Hedwig to accept experimental tuberculin injections telling her that she "possibly would become quite sick, but would presumably not die" (!) [2].

In 1893, he divorced his first wife and married Hedwig. In contradistinction to his ex-wife Emmy, who disliked travelling, Hedwig became a loyal companion to him accompanying him on his extensive trips made upon invitation by various governments in the service of epidemiology and medical science (South Africa: cattle plague, malaria, Texas fever and sleeping sickness (1896); India: plague expedition (1897); Memel/Klaipeda: lepro-

sy (1897); Italy, Netherlandish India, New Guinea: Malaria (1898–99); South Africa: coastal fever, African recurrent fever and horse death (1903–05); East Africa: sleeping sickness (1906–07) [5, 6]. Indeed, Koch's scientific trips were of an adventurous nature and dangerous as well, to which Hedwig exposed herself without hesitation. One wonders as to how Koch would have managed to stay for 10 months on Sese Islands in African Lake Victoria doing work on sleeping sickness without the support of a strong, devoted woman such as Hedwig was. At the end of World War II, in 1945, Hedwig in Berlin saved Koch's golden Nobel medal under adventurous circumstances [7].

In 1908, the Kochs went to the USA and Japan. In the USA they were received by President Theodore Roosevelt. In Japan, their visit had been organized as a splendid affair by his former student and friend, Shibabasu Kitasato, the then leading Japanese bacteriologist. During the visit, Koch also met Mori Ogai, the important mediator between the Japanese and the German cultures. A shrine was erected in Koch's honour, Koch thereby being elevated to the rank of a Shinto deity in Japan.

Nobel Prize: 1905

In 1905, Koch was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine "for his investigations and discoveries in relation to tuberculosis". On December 12, 1905, at the Nobel Prize Ceremony in Stockholm, he gave a report on the "Current State of Tuberculosis Research" [8].

Koch was, however, somewhat disappointed that he was given the Nobel Prize after his former student, Emil von Behring who had gotten the Prize already in 1901.

Death

In 1910, Koch developed signs of coronary heart disease and, seeking cure, he went to the spa of Baden-Baden in May 1910, where he died quietly on the evening



Figure 8. Mausoleum of Robert Koch in Robert Koch Institute, Berlin

of May 27, 1910. His body was cremated and the ashes put into an ash-bin, which is currently resting in a small mausoleum erected in honour of Robert Koch at the Robert Koch Institute in Berlin (figure 8).

Koch's academic school

According to testimonies of his contemporaries and colleagues, Koch valued team work with his disciples and was skilled at fostering a collective spirit. His followers admired Koch's unique scientific intuition coupled with unparalleled working ethics, commitment to science along with his scope of scientific interests and activities. Well-known disciples of Robert Koch [11] are listed in table 1 below.

These people and their students formed a network of microbiologists staffing numerous laboratories all over Germany and succeeded in developing public health in Germany to high professional standards.

Koch and the Russian medical community

Koch had a significant impact on the medical community in the Russian Empire. In 1890, Koch became an Honorary Member of the Medical Section of the Society for Experimental Science at the Imperial University of Charkov and a considerable number of students from the Russian Empire spent some time with Robert Koch as students, most of them attending his bacteriological courses (table 2).

Koch and Mechnikov

Of particular interest, is the dynamic interaction between Robert Koch and Ilya Mechnikov. Koch, bacteriologist, who had discovered M.tb, and Mechnikov, immunol-



Figure 9. Olga Mechnikova, Ilya Mechnikov, Robert Koch in Paris, garden of Institute Pasteur

ogist, who had discovered phagocytosis were working in complementary fields, but knew about each other [9]. However, as is often the case with strong creative individuals, their relationship can best be described as "foes on Earth and Friends in Heaven".

Mechnikov, wanting to meet Robert Koch, for whom he had highest respect, and show him his results. On his return trip to Russia in 1887, after attending the Sixth Congress of Hygiene, Metchnikov visited Koch and showed him slides of his phagocytosis work. Koch treat-

Table 1

Co-workers of Robert Koch

Name	Life span	
Emil Behring	1854–1917	First (1901) Nobel Prize in Physiology or Medicine for passive vaccination against diphtheria and tetanus with antitoxins
Paul Ehrlich	1854–1915	Worked in antimicrobial chemotherapy, developed the concept of the side-chain theory in immunology as well as the first effective medical treatment of syphilis; salvarsan Nobel Prize together with Mechnikov in 1908
Georg Gaffky	1850–1918	Co-discoverer of the etiologic agent of cholera (together with Koch), first pure culture of <i>Salmonella typhi</i> . Succeeded Koch as director of Institute of Infectious Diseases
Shibasaburo Kitasato	1852–1931	passive vaccination against diphtheria together with Behring, discovery of the etiologic agent of plague, <i>Yersinia pestis</i>
Friedrich Loeffler	1852–1915	Discovery of the etiologic agent of diphtheria, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (1884), first description of a filtrable 'invisible' pathogen (foot and mouth disease virus)
August Paul von Wassermann	1866–1925	Immune-diagnosis of syphilis

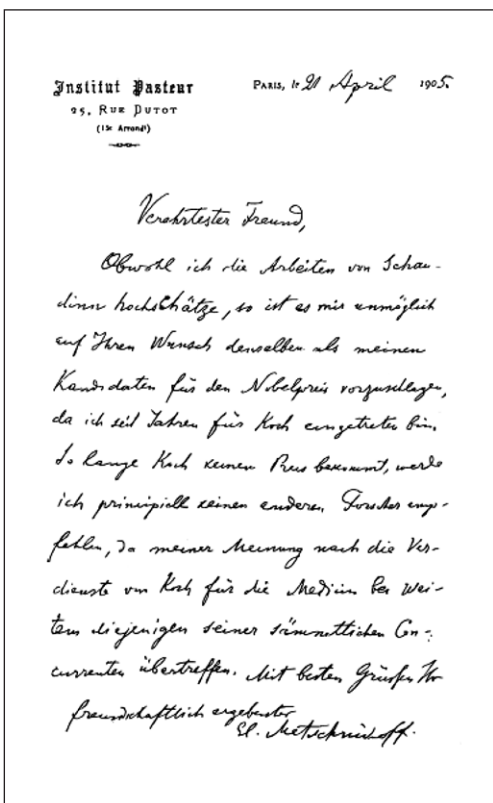


Figure 10. Letter of Ilya Mechnikov, in which he expresses his opinion on Robert Koch as the Nobel Prize candidate

ed him with undue arrogance, remarking that he was very busy and had little time. After a short inspection, Koch declared that the slides were not proving anything. The next day, Koch did see what Mechnikov wanted to show him, but he grudgingly declared “you know, I am no expert in microscopic anatomy, I am a hygienist, and, therefore, I don’t care where the spirilla lie, — intracellularly or extracellularly” [10]. Understandably, Mechnikov was very disappointed. Later, however, when Mechnikov’s phagocytosis theory had won wide acceptance, Koch changed his mind. On the photograph of 1904 (figure 9), one sees



Figure 11. A Robert Koch, L’insitut Pasteur

Mechnikov and Koch walking together in the garden of Institute Pasteur obviously on friendly terms.

Mechnikov’s later attitude towards Robert Koch is best reflected in a handwritten letter to the Nobel Prize Committee (figure 10), in which he wrote when asked to recommend candidates expressed his opinion about Koch: “...as long as Koch has not received the Prize, I can... support no other candidate...”

Perhaps the most telling detail about their relationship is the fact that Mechnikov personally brought to Berlin the plate (figure 11), which the Institute Pasteur in Paris had dedicated to the memory of Robert Koch, to be placed in the Koch Mausoleum in the Robert Koch Institute.

Besides, Koch had a considerable number of Russian students [4] who later would shape medical life in Russia (table 2).

Table 2

Citizens of the Russian Empire who studied/trained with Robert Koch

Name	Life span	Later functions and positions	Contact date/year	Activities
Blumberg , Konstantin Karl	1850–1897	Professor of Veterinary Medicine at University of Kazan, 1878–97	1887	worked in bacteriology and hygiene at the Institute of Hygiene of Berlin University under Robert Koch
Bujwid , Odo(n) Feliks Kazimierz	1857–1942	Polish bacteriologist, so-called ‘Father of Polish Bacteriology’	1885	participated in Robert Koch’s bacteriological courses
Gejdenrejch , Ljudvig Ljudvigovich	1846–1920	1877–87: Founder of the Bacteriological Laboratory at Saint Petersburg Orphanage	1881–83	postgraduate studies with Koch, Ehrlich, Weigert (Leipzig), von Nägeli (München), Louis Pasteur (Paris)

Continued table 2

Name	Life span	Later functions and positions	Contact date/year	Activities
Happich , Carl Julius Richard	1863–1923	Active in Saint Petersburg, Tartu, Rostov/Don, made important contributions to milk and milk hygiene in Russia	1891	research and bacteriological studies with Koch in Berlin
Isaev , Vasilij Isaevich	1854–1911	1896–1911: Chief physician of the Navy Hospital in Kronshadt	1892–94	research in Paris (Mechnikov) and with Koch in Berlin
Janovskij , Feofil Gavrilovich	1860–1928	Started clinical therapy of TB in the UdSSR	1886–88	postgraduate studies in Paris and in Berlin, participated in Koch's bacteriological courses
Kostychev , Pavel Andreevich	1843–1895	Started scientifically based soil research, author of the first Russian textbook on soil research	1882	studied with Koch
Liborius , Paul	1843–1898	First to grow anaerobic bacteria in pure culture	1885–86	studied in Germany, participated in Koch's bacteriological courses
Mari , Nikolaj Nikolaevich	1858–1921	Bacteriologist, epizootologist, animal pathologist	1892/1896/1898	studies in Europe, amongst others with Koch at the Institute for Infectious Diseases
Nedrigajlov , Viktor Ivanovich	1865–1923	1911–14: Founder and Head of the Faculty of Bacteriology at Charkov Medical Institute for Women After 1917: Head of the Bacteriological Lab at the Institute for Brain Science in Saint Petersburg	1896–1897	research in Berlin under supervision of Robert Koch
Pavlovskij , Aleksandr Dmitrievich	1857–1946	1896: Founder and academic head of the Institute of Bacteriology at Kiev University	1886	research stay at the Institute for Hygiene and participation in the course on bacteriology offered by Robert Koch
Popov , Michail Fe(o) dorovich	1854–1922	1913–16: distinguished professor and rector of Tomsk University Founder of the Forensic Medicine Lab at Tomsk University	1889–91	study trip to Germany and France, work with Koch and Herter in Berlin
Rabinovich-Kempner , Lydia	1871–1935	First female university lecturer on bacteriology 1912: was granted the professor title by German Emperor Wilhelm II as the first woman in Berlin and the second one in Prussia. Later she was microbiologist-in-chief at Moabit Municipal Hospital Berlin (Note: her son Dr. Robert Kempner, was Vice General Prosecutor at the Nuremberg War Criminal Trials 1945/6)	1894–95/1899–1903	assistant in the laboratory of Robert Koch
Rapchevskij , Ivan Anton Filippovich	1855–1939	1904: fighting cholera within the Siberian Railways Invented special disinfection gadgets; 1913: Scientific lead of an operation on fighting plague in the Don army, organization of typhus vaccination campaign within the Russian army	1885/1890	study trips to Germany, work with Robert Koch
Raskina , Marija Abramovna	1861/62–1942		1897	stay at the Institute for Infectious Disease of Robert Koch in Berlin

Name	Life span	Later functions and positions	Contact date/year	Activities
Semmer, Eugen Nicolai	1843–1906	1869: Pure cultures, anthrax spores and bacteria; 1874: Discovered plague bacilli in dogs; 1882: Established a bacteriological lab with the aim of producing an anthrax vaccine in Tartu; One of the founders of Russian veterinary microbiology, focused on research of anthrax, plague, tuberculosis, rabies, immunity, immunization methods, cell structures	1882	study trip to Germany to do research on anthrax, visit of Robert Koch in Berlin
Shulc, Nadina Karlowna	1839–1917	1885–91: Founder of the first bacteriological courses for doctors in Russia under the Clinical Institute of the Dutchess Elena Pavlovna in Saint Petersburg Research on malaria, plague, and cholera	1883/4–85, 1891	further medical training in Germany, attended bacteriological courses and assisted Robert Koch in his lab
Shchastnyj, Aleksej Ivanovich	1843–1899		1887–88	study trip to Germany, visit of the Institute for Hygiene and Robert Koch
Vladimirov, Aleksandr Aleksandrovich	1862–1942	Founder of Leningrad School of Microbiology «Vladimirov-Hartoch School» and one of the founders of Soviet veterinary medicine	1888 1892	research trip to Germany, visit with Robert Koch at Berlin University; research trip to Germany, visit of Robert Koch at the Institute for Infectious Diseases
Vojtov, Aleksandr Ivanovich	1852–1895	1888–95: Co-founder of the bacteriological lab together with A. Babuchin within the faculty of histology and embryology of Moscow University and one of the driving forces behind the development of bacteriological research and training at Moscow University	1887	research trip to Germany and participation at the bacteriological courses of Robert Koch

Coda

“Seldom has an investigator been able to comprehend in advance with such clear-sightedness a new, unbroken field of investigation, and seldom has someone succeeded in working on it with the brilliance and success with which Robert Koch has done this. Seldom have so many discoveries of such deci-

sive significance to humanity stemmed from the activity of a single man, as is the case with him” [12].

These words by Count K.A.H. Mörner, Rector of the Royal Caroline Institute, spoken on the occasion of the Nobel Prize award ceremony of Robert Koch on December 10, 1905, have remained unsurpassed till today when it comes to pay homage to Robert Koch and his unparalleled contribution to the benefit of mankind.

Список литературы

1. *Putin V.* Address to visitors to the official site of Russia's G8 Presidency. 2006.
2. *Vasold M.* Robert Koch, der Entdecker von Krankheitserregern // *Spektrum der Wissenschaft* 2. — 2002. — Vol. 1. — P. 104.
3. *Koch R.* Die Aetiologie der Tuberculose // *Berliner Klinische Wochenschrift*. — 1882. — Vol. 15. — P. 221–230.
4. *Fischer M.* Mikroben, Seuchen und Vakzine // *Biobibliographisches Lexikon der Bakteriologen, Hygieniker und Immunologen* zwischen Deutschland und Russland im 19. Jahrhundert Relations: published by Riha, Ortrun. — 2015. — Vol. 18.
5. *Gericke D.* Die Welt der Mikroben wird Jagdrevier // *Hoechst Heute, Mitteilungen für die Freunde der Hoechst Aktiengesellschaft*. — 1973. — Vol. 73. — P. 10–13.
6. Robert Koch: Achievements and Activities. Memorial Plate in the Robert Koch Museum. — Berlin: Robert Koch Institute, 2015.
7. *Grüntzig J.W., Melhorn H.* Robert Koch. Seuchenjäger und Nobelpreisträger. — Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 2010.

8. Nobel Prize Laureates, Robert Koch. 1905. — http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/lists/year/?year=1905
9. Шабров А.В., Князькин И.В., Марьянович А.Т. Илья Ильич Мечников. Энциклопедия жизни и творчества. — СПб.: ДЕАН, 2008. — 1264 с. *Shabrov A.V., Knyazkin I.V., Maryanovich A.T. Ilya Ilich Mechnikov. Enciklopediya zhizni i tvorchestva.* — SPb.: DEAN, 2008. — 1264 s. (rus)
10. Kosenko O. Kampf der Zellen. Die Entstehung der Immunologie im Wissenschaftsdreieck Russland — Deutschland — Frankreich. *Relationes*: published by Riha, Ortrun. — 2015. — Vol. 17. — P. 117–119.
11. TRENDS in Microbiology. — 2005. — Vol 13, No. 475.
12. Mörner K.A.H., Rector of the Royal Caroline Institute, presentation speech on the occasion of Robert Koch's Nobel Prize award ceremony, December 10 (1905) http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1905/press.html retrieved on 15.08.2016.

Поступила в редакцию 24.08.2016 г.

Сведения об авторе:

Helmut Hahn M.D. — professor emeritus (Charité), Foreign Member of the Russian Academy of Sciences, President of Koch-Mechnikov Forum. Studiengangleiter Internationale Not- und Katastrophenmedizin, Akkon-Hochschule für Humanwissenschaften, Colditzstraße 34-36, 12099 Berlin; Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstraße 59, 10117 Berlin; e-mail: hahn@kmforum.de

ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

www.diaskintest.ru

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

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

ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

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

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

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

На правах некоммерческой рекламы

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

УДК 061.3

Научно-практическая конференция «История развития сестринского дела. Показатели деятельности СПб ГБУЗ МПППТД № 3 за 2015 год. Организация работы первого в Санкт-Петербурге стационара на дому»

А.Л. Чужов

Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3,
Санкт-Петербург

Scientific-practical conference «The history of nursing. Indicators of activity TB dispensaries № 3 in 2015. Organization of the first in St. Petersburg hospital at home»

A.L. Chuzhov

TB dispensaries N 3 Petrogradsky and Primorsky districts, St. Petersburg

© А.Л. Чужов, 2016 г.

Резюме

28.04.2016 г. на базе СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский ПТД № 3» состоялась научно-практическая конференция, посвященная Международному дню медицинской сестры.

Ключевые слова: туберкулез, медсестринское дело, Международный день медицинской сестры, стационар на дому

Summary

28.04.2016 TB dispensaries № 3 Petrogradsky and Primorsky district, St. Petersburg, Primorsky PDD № 3» scientific and practical conference dedicated to the International Day of nurses.

Keywords: tuberculosis, International Nurses Day, hospital at home

28 апреля 2016 г. на базе СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский ПТД № 3» (главный врач — В.В. Козлов) состоялась научно-практическая конференция «История развития сестринского дела. Показатели деятельности СПб ГБУЗ МПППТД № 3 за 2015 год. Организация работы первого в Санкт-Петербурге стационара на дому», посвященная Международному дню медицинской сестры.

В работе конференции приняли участие главный специалист Петроградского отдела здравоохранения Е.В. Кобакин и главный специалист Приморского отдела здравоохранения Н.Г. Лебедик; всего 91 человек.

На заседании конференции заслушано 5 докладов сотрудников СПб ГБУЗ МПППТД № 3. Открыл конференцию главный врач СПб ГБУЗ МПППТД № 3 В.В. Козлов.

В центре внимания участников конференции находились различные аспекты работы медицинских сестер в условиях противотуберкулезного диспансера. С большим интересом были заслушаны доклады, раскрывающие организацию районной противотуберкулезной помощи на фоне наблюдаемых в настоящее время эпидемиологических тенденций и демографической ситуации в Петроградском и Приморском районах (Е.И. Сонец). Прирост населения зоны обслуживания происходит за счет активно растущего Приморского района, площадь которого составляет 109,87 км². Заболеваемость туберкулезом (ф-33) в 2015 г. в Петроградском районе составила 23,7, в Приморском районе — 22,4; смертность, соответственно, 5,0 и 1,5. О неблагоприятной эпидемиологической обстановке свидетельствует клиническая структура: первичные формы туберкулеза составляют до 18%, среди первичных больных выявляются случаи заболевания фиброзно-кавернозным, милиарным туберкулезом, казеозной пневмонией. Из впервые выявленных пациентов $\frac{1}{4}$ больных в Приморском и $\frac{1}{5}$ в Петроградском районе имеют сочетанную патологию туберкулез/ВИЧ.

Так как конференция была посвящена Международному дню медицинской сестры, в ряде докладов

шла речь об организации сестринского дела в СПб ГБУЗ МПППТД № 3, медсестринский состав которого насчитывает 27 человек (В.Н. Довбаш). Прозвучали доклады, посвященные истории развития сестринского дела в мире (А.А. Яковенко) и в России (Е.В. Васильева).

Организации работы первого в Санкт-Петербурге стационара на дому и дневного стационара был посвящен доклад А.Л. Чужова, в котором докладчик рассказал о предварительных результатах двухмесячной работы этих форм оказания медицинской помощи, которые он предложил называть «стационар-эквивалентными». Сообщено, что с 25 февраля 2016 г. были госпитализированы 20 человек, которыми суммарно проведено 580 пациенто-дней. Отмечена значимость роли медицинской сестры в достижении максимального эффекта лечения, совершенствовании качества медицинских услуг и поддержании мотивации больных на лечение в течение всего курса противотуберкулезной химиотерапии в условиях этих новых организационных форм.

Закрыв конференцию главный врач СПб ГБУЗ МПППТД № 3 В.В. Козлов. В своем выступлении он предложил установить традицию ежегодного проведения подобных конференций в Петроградском и Приморском районах Санкт-Петербурга.

Поступила в редакцию 28.05.2016 г.

Сведения об авторе:

Чужов Александр Львович — кандидат медицинских наук, зав. 4-м отделением с дневным стационаром (стационаром на дому) СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3», 197343, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16, лит. А, тел.: 496-01-13; e-mail: ptd3@zdrav.spb.ru chuzhov@mail.ru.



www.med-alyans.ru

На официальном сайте журнала «Медицинский Альянс»
вы можете скачать архив всех номеров,
направить в редакцию статью в режиме он-лайн.

Тенденции эпидемической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор)

В.С. Лучкевич¹, Е.А. Хасанова²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Противотуберкулезный диспансер № 16, Санкт-Петербург

The current tuberculosis epidemic situation tends in Russia (review)

V.S. Luchkevich¹, E.A. Khasanova²

¹ North-Western State Medical University name after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

² Antituberculous Dispensary N 16, St. Petersburg

© В.С. Лучкевич, Е.А. Хасанова, 2016 г.

Резюме

Россия входит в число стран с высоким бременем туберкулеза, снижению эпидемиологической напряженности препятствуют рост распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, низкая эффективность амбулаторного этапа лечения, а также низкая приверженность пациентов лечению.

Ключевые слова: туберкулез, химиотерапия, множественная лекарственная устойчивость

Summary

Russia is one of the countries which have a high burden of tuberculosis. Increase of multidrug-resistant tuberculosis, lack of outpatients treatment and low patients' adherence to treatment are hampering to reduce the strength of the TB epidemic situation.

Keywords: tuberculosis, chemotherapy, multi-drug resistance

Введение

Туберкулез (ТБ) относится к числу наиболее распространенных в мире заболеваний и представляет серьезную угрозу здоровью населения. По данным информационного бюллетеня ВОЗ в 2014 г. 9 млн человек заболели туберкулезом, в том числе более 500 тыс. детей; 1,5 млн человек умерли от этой болезни [1]. Он является второй по значимости причиной смерти от какого-либо одного инфекционного агента, уступая лишь ВИЧ/СПИДу. По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10 лет туберкулез останется одной из десяти ведущих причин смертности и заболеваемости в мире [1]. В ре-

зультате государство несет огромные экономические потери, так как 75% больных туберкулезом — люди наиболее трудоспособного возраста.

Туберкулез — инфекционное заболевание, лечение которого должно базироваться на принципах этиотропной антибактериальной терапии. Монохимиотерапия, а затем и полихимиотерапия противотуберкулезными препаратами, широко внедренными в практику борьбы с туберкулезом с середины XX века, способствовали не только излечению туберкулеза, но и активации защитных свойств МБТ. При этом, к сожалению, стандартизованная полихимиотерапия не всегда позволяет достичь излечения

больного. Так, по данным многолетнего мониторинга, число случаев прекращения бактериовыделения у пациентов с впервые выявленным туберкулезом в Российской Федерации не превышает 70%. Эффективность лечения больных с деструктивными формами туберкулеза легких еще ниже и редко превышает 60%. Продолжение химиотерапии с использованием препаратов второго ряда увеличивает количество больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, что снижает эффективность лечения и увеличивает смертность от этого заболевания [2–4].

Среди факторов, способствующих возникновению МЛУ и ШЛУ, на первом месте стоит низкая эффективность амбулаторного этапа лечения, которое осуществляется преимущественно без контроля приема противотуберкулезных препаратов со стороны медицинских работников, а также недисциплинированность и несознательность больных, по разным поводам уклоняющихся от систематического приема медикаментов [5]. Быстрое нарастание частоты лекарственной устойчивости стало главной причиной недостаточной эффективности современных режимов химиотерапии туберкулеза.

Распространение ВИЧ-инфекции является дополнительным фактором ухудшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу, поскольку туберкулез занимает первое место среди причин смертности таких больных [6, 7].

Лекарственно-устойчивый туберкулез является серьезной проблемой общественного здравоохранения, создающей угрозу успешному применению ДOTS — подхода, рекомендованного ВОЗ для выявления и лечения ТБ, а также для глобальной борьбы с туберкулезом.

Эпидемиологическая ситуация в России

Россия включена в список 22 стран с наибольшим бременем туберкулеза, где возникает 80% всех предполагаемых новых случаев туберкулеза в мире. Согласно оценке ВОЗ в России заболевает 1,6% заболевших во всем мире и 35,5% заболевших в Европейском регионе ВОЗ [1]. При этом в стране регистрируют 2,2% всех новых случаев туберкулеза, зарегистрированных в мире, и 38,1% случаев, зарегистрированных в Европейском регионе ВОЗ [7]. В целом в Российской Федерации сосредоточено не более 1% от общего числа больных в мире, или чуть менее 30% от числа больных, сосредоточенных в Европейском регионе ВОЗ [8].

Проблема туберкулеза как в мире, так и в Российской Федерации является все еще актуальной и приоритетной.

В Российской Федерации можно выделить три этапа в динамике эпидемической ситуации по туберкулезу. Первый этап, начавшийся в 50-е годы XX века, характеризовался постепенным снижением в 1970–80-е гг. значений эпидемиологических показателей по туберкулезу до уровня 34,0 случая на 100 тыс. населения. С 1991 г. начался второй этап, в течение которого вплоть до 2001 г. эпидемическая ситуация по туберкулезу поменялась с относительно благополучной на неустойчивую, а затем и на неблагополучную, достигнув в 2000 г. уровня 90,7 случаев на 100 тыс. населения (рост в 2,7 раза) [9].

Ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации с начала 1990-х гг. прошлого века было обусловлено целым рядом причин: снижением качества жизни населения, миграционными процессами, ростом числа социально-дезадаптированных групп населения, наличием большого резервуара инфекции в учреждениях пенитенциарной системы, ухудшением ресурсной базы противотуберкулезных учреждений и пр.

Если в 2009 г. эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации можно было расценивать как начало стабилизации, то в 2010 г. уже можно говорить о ее улучшении.

В РФ, по оценке ВОЗ, за 5 лет, с 2008 по 2012 г., количество новых случаев ТБ сократилось со 170 тыс. до 130 тыс. [1]. Заболеваемость туберкулезом начала сокращаться: 2008 г. — 85,1 на 100 тыс. населения, 2009 г. — 82,6 на 100 тыс. населения (–2,9%), 2010 г. — 76,9 на 100 тыс. населения (–6,9%) [7]. За два года показатель уменьшился на 9,6%. С 2011 г. начинается этап стабилизации эпидемиологического процесса по туберкулезу. В 2012 г. по сравнению с 2011 г. улучшились следующие показатели по туберкулезу: общая заболеваемость — снижение на 6,7% (с 73,0 до 68,1 на 100 тыс. населения) [9]. Заболевают туберкулезом преимущественно лица в возрасте 18–44 года (2012 г. — 62,4%). Доля лиц, находящихся в учреждениях ФСИН РФ, в структуре заболевших составила в 2012 г. 10,4%. Сельские жители составили в 2012 г. 28,6% от всех впервые заболевших больных туберкулезом [7]. Среди впервые выявленных больных туберкулезом в 2012 г. высока доля иностранных граждан в городах Москва (16,2%) и Санкт-Петербург (18,2%), Калужской (15,8%) области; лиц БОМЖ — в городе Москве (5,9%), Астраханской (5,1%), Воронежской (5,4%), Новгородской (7,9%) и Псковской (6,3%) областях; заключенных и подследственных — во Владимирской (25,0%) и Ивановской (20,3%) областях, республиках Коми (20,7%) и Мордовия (26,9) [10].

В 2012 г. отмечен дальнейший рост множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным

препаратам (ППП) среди контингентов, состоящих на учете на окончание года — рост на 4,2% (с 23,6 до 24,6 на 100 тыс. населения) и с 34,2 до 37,5% среди больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ, это связано с низкой преемственностью и приверженностью к лечению, медико-социальными особенностями пациентов, высоким уровнем прерывания лечения и невыполнением стандартных режимов химиотерапии, переборами в снабжении основными противотуберкулезными препаратами [5]. Кроме того, благоприятные условия для распространения лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза создают неблагоприятные социальные и экономические условия жизни всего населения или отдельных его групп, а также лиц с асоциальным поведением, лишенных не только чувства социальной ответственности, но и естественной заботы о собственном здоровье и жизни [5].

Среди впервые выявленных больных с МЛУ-ТБ в 2009–2012 гг. имеет место стабилизация показателя на уровне 4,0–4,1 на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости туберкулезом в 2013 г. по сравнению с 2006 г. снизился на 18,8%; показатель смертности населения Российской Федерации от туберкулеза с 2006 по 2013 г. снизился на 45% [10].

В 2014 г. смертность от туберкулеза в России снизилась на 11%, а заболеваемость — более чем на 5,5%. Снижение показателя смертности от туберкулеза в 2014 г. произошло в половине случаев за счет увеличения регистрации смертности от ВИЧ-инфекции пациентов с туберкулезом. Число умерших от туберкулеза сократилось на 1808 человек (соответственно 16 190 и 14 382 умерших от туберкулеза в 2013 и 2014 гг.), а чис-

ло больных туберкулезом, умерших от ВИЧ-инфекции, выросло на 844 человека (соответственно 5841 и 6685 человек). Доля туберкулеза как причины смерти в структуре смертности населения России от инфекционных и паразитарных болезней также сокращается: 2005 г. — 82,8%; 2013 г. — 50,9%, 2014 г. — 46,2%. Наихудшая эпидемическая ситуация по туберкулезу сохраняется в Дальневосточном, Сибирском, Крымском и Уральском федеральных округах.

В 2014 г. в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 1239 впервые выявленных случаев туберкулеза, из них 973 случая туберкулеза легких [11].

В 2015 г. отмечается снижение заболеваемости населения как территориально — с 45,8 до 40,71 на 100 тыс. населения, так и среди постоянных жителей — с 27,2 до 24,2 на 100 тыс. населения.

Зарегистрирована тенденция к снижению смертности до 5,3 на 100 тыс. населения, распространенности туберкулеза — до 72,9 на 100 тыс. человек.

Выводы

Несмотря на улучшение статистических показателей, в целом эпидемическая ситуация продолжает оставаться напряженной, и в первую очередь за счет роста туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [12, 13]. Формирование множественной лекарственной устойчивости к препаратам стандартной антибактериальной терапии штаммов микобактерий, как один из итогов полувекковой истории противотуберкулезной терапии, является основной отличительной чертой современного туберкулеза.

Список литературы

1. Информационный бюллетень ВОЗ. — Женева, 2015. *Informacionnyj byulleten VOZ.* — Zheneva, 2015. (rus)
2. Браженко Н.А., Браженко О.Н. Фтизиатрия. — СПб.: СпецЛит, 2014. *Brazhenko N.A., Brazhenko O.N. Ftiziatriya.* — SPb.: SpecLit, 2014. (rus)
3. Перельман М.И., Богадельникова В.И. Фтизиатрия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. *Perelman M.I., Bogadelnikova V.I. Ftiziatriya.* — M.: GEOTAR-Media, 2013. (rus)
4. Яблонский П.К., Соколович Е.Г., Аветисян А.О., Васильев И.В. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) // Медицинский альянс. — 2014. — № 3. — С. 4–5. *Yablonskij P.K., Sokolovich E.G., Avetisyan A.O., Vasilev I.V. Rol torakalnoj xirurgii v lechenii tuberkuleza legkix (obzor literatury i sobstvennyye nablyudeniya)* // Medicinskij alyans. — 2014. — N 3. — S. 4–5. (rus)
5. Колпакова Т.А., Татарина А.А., Мальцев А.В., Ситникова А.В., Федоров М.А., Кудля Н.В. Медико-социальные характеристики и приверженность к лечению больных с множественной лекарственной устойчивостью в условиях стационара // Медицина и образование в Сибири. — 2005. — № 3. *Kolpakova T.A., Tatarinova A.A., Malcev A.V., Sitnikova A.V., Fedorov M.A., Kudlya N.V. Mediko-socialnye karakteristiki i priverzhennost k lecheniyu bolnyx s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivostyu v usloviyax stacionara* // Medicina i obrazovanie v Sibiri. — 2005. — N 3. (rus)
6. Загдын З.М., Галкин В.Б., Баласанянц Г.С. Резервуар МЛУ ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией в территориях Северо-Запада России // Медицинский альянс. — 2015. — № 1. — С. 26–27. *Zagdyn Z.M., Galkin V.B., Balasanyanc G.S. Rezervuar MLU TB sredi bolnyx VICH-infekcij v territoriyax Severo-Zapada Rossii* // Medicinskij alyans. — 2015. — N 1. — S. 26–27. (rus)
7. Нечаева О.Б. Аналитический обзор по туберкулезу в Российской Федерации за 2012–2014 годы. — <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html>. *Nechaeva O.B. Analiticheskij obzor po tuberkulezu v Rossijskoj Federacii za 2012–2014 gody.* — <http://www.mednet.ru/>

- ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html. (rus)
8. Габбасова Л.А., Касаева Т.Г., Яблонский П.К., Михайлова Л.А., Кормачева Е.Н. Туберкулез в Российской Федерации // Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. — 2013. — С. 10. Gabbasova L.A., Kasaeva T.G., Yablonskij P.K., Mixajlova L.A., Kormacheva E.N. Tuberkulez v Rossijskoj Federacii // Analiticheskij obzor statisticheskix pokazatelej, ispolzuemux v Rossijskoj Federacii i v mire. — 2013. — S. 10. (rus)
 9. Галкин В.Б., Баласанянц Г.С., Белиловский Е.М., Яблонский П.К. Прогноз изменения числа случаев заболевания туберкулезом в странах с наибольшим бременем туберкулеза // Медицинский альянс. — 2014. — № 3. — С. 14. Galkin V.B., Balasanyanc G.S., Belilovskij E.M., Yablonskij P.K. Prognoz izmeneniya chisla sluchaev zabolevaniya tuberkulezom v stranax s naibolshim bremenem tuberkuleza // Medicinskij alyans. — 2014. — N 3. — S. 14. (rus)
 10. Государственные статистические формы отчетности №№ 8, 30, 33, 61. — <http://rmiac.onego.ru/stat.html>.
 - Gosudarstvennye statisticheskie formy otchetnosti NN 8, 30, 33, 61. — <http://rmiac.onego.ru/stat.html>. (rus)
 11. Отраслевые экономические показатели противотуберкулезной работы в 2009–2014 гг. — М., 2015. — 18 с. Otrasleyve ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoj raboty v 2009–2014 gg. — M., 2015. — 18 s. (rus)
 12. 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 // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 5. — С. 236. Shilova M.V. Organizaciya protivotuberkuleznoj pomoshhi v Rossii i puti modernizacii organizacionno-metodicheskogo upravleniya dispansernym nablyudeniem bolnyx tuberkulezom v sovremennyx epidemicheskix i socialno-ekonomicheskix usloviyax // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2011. — N 5. — 236 s. (rus)
 13. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор. — М., 2013. — 280 с. Tuberkulez v Rossijskoj Federacii 2011 g. Analiticheskij obzor. — M., 2013. — 280 s. (rus)

Поступила в редакцию 31.08.2016 г.

Сведения об авторах:

Лучкевич Владимир Станиславович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, вице-президент МАНЭБ, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, пав. 2-4; e-mail: luchkevich@mail.ru;

Хасанова Елена Александровна — главная медицинская сестра, председатель секции первичного здравоохранения РОО ЛО «Профессиональная ассоциация специалистов сестринского дела»; Противотуберкулезный диспансер № 16, 198099, Санкт-Петербург, Кировский район, Оборонная ул., д. 33; e-mail: ptd16@list.ru.



Приглашаем Вас на
V КОНГРЕСС
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ ФТИЗИАТРОВ

Регистрация на сайте: www.nasph.ru

Социально-экономические, культурные и психологические факторы, влияющие на распространение туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов России (обзор)

С.А. Сорокина¹, З.М. Загдын²

¹ Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Институт народов Севера, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Social-economic, cultural and psychological factors affected the tuberculosis and HIV-infection spread among indigenous peoples in Russia (review)

S.A. Sorokina¹, Z.M. Zagdyn²

¹ The Herzen State Pedagogical University of Russia, Institute of Peoples of the North, St. Petersburg

² St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© С.А. Сорокина, З.М. Загдын, 2016 г.

Резюме

Представлен обзор исследований, посвященных анализу распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов России, изложен отечественный и зарубежный опыт изучения факторов, влияющих на эпидемиологическую ситуацию по социально обусловленным заболеваниям. Отмечается, что основные исследования на эту тему проводились в период с 60-х до конца 80-х гг. XX в., причем, в отличие от туберкулеза, проблемы ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов практически не исследуются. В статье отражен вклад Ленинградского научно-исследовательского института туберкулеза (ныне СПб НИИФ) в изучение заболевания и снижение его эпидемиологических показателей у малочисленных народов. Анализ опубликованных работ показал, что современное состояние научно-практических исследований распространения социально обусловленных заболеваний среди северных этносов не отвечает изменившимся условиям. Большая часть имеющихся на сегодня научных

работ носит разрозненный, описательный характер. По мнению авторов статьи, разработка современных программ охраны здоровья коренных малочисленных народов возможна только на основе междисциплинарных циркумполярных исследований. В целом факторами распространения социально обусловленных заболеваний среди коренных малочисленных народов Севера ученые называют совокупность причин: низкий уровень жизни, плохие бытовые условия, особенности физиологии, менталитета и психологии, развитые родственные связи, отход от традиционной системы питания, недостаточный уровень медицинского обслуживания, отсутствие навыков безопасного полового поведения, наличие вредных привычек, миграционные процессы, нарушение экологического равновесия.

Ключевые слова: коренные малочисленные народы, устойчивое развитие, социально обусловленные заболевания, туберкулез, ВИЧ-инфекция, сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, этнокультурология, этнопсихология, биомедицина

Summary

The article provides an overview of the studies devoted to the TB and HIV-infection situation analyses among indigenous minorities in Russia, described national and foreign experience of studying the factors which affect the epidemic situation of socially determined diseases. It is noted the subject mostly carried out in the period from the 60th to the end of the 80s of the twentieth century, and in contrast to tuberculosis, HIV-infection among indigenous peoples is studied slightly. The article reflects the contribution of the Leningrad TB Research Institute (now St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology) in studying tuberculosis spread and reducing its epidemiological indicators in the Northern indigenous people. The published studies are showed that the current scientific and practical research in spreading of socially caused diseases among northern ethnic groups does not meet the changed circumstances.

The currently available studies are fragmented and have descriptive character. According to the authors, the development of modern health programs in Indigenous Peoples is only possible based on the circumpolar interdisciplinary research. Also it is overviewed the foreign studies which described the TB and HIV-infection situation in indigenous people worldwide. In general, among the socially determined diseases factors in indigenous peoples, scientists are notified the complex of reasons, such as: low life quality, poor living conditions, features of physiology, mentality and psychology, strong family ties, loss of traditional feeding system, inadequate medical care, lack of safe sexual behavior skills, the presence of harmful habits, migration, environmental violation.

Keywords: indigenous people, sustainable development, socially determined diseases, tuberculosis, HIV-infection, TB/HV co-infection, ethnoculturology, ethnopsychology, biomedicine

В период продолжающегося роста распространения таких социально обусловленных заболеваний, как туберкулез, ВИЧ-инфекция и их сочетание, на фоне интенсивных процессов урбанизации, глобализации и миграции особо уязвимыми являются коренные малочисленные народы, которые в силу этнокультурных и этнопсихологических особенностей имеют низкую адаптивную способность к быстро меняющимся условиям, подвержены заболеваниям, особенно коммуникативным инфекциям, имеют высокий уровень смертности.

По мнению исследователей, в настоящее время в нашей стране никто не располагает полной и достоверной медико-демографической информацией по аборигенным народам Севера России [1]. В 1960–80-х гг. состоянию здоровья и жизненному уровню коренных малочисленных народов уделялось большое внимание, информация о распространенности на Севере тех или иных заболеваний, в том числе туберкулеза, собиралась и анализировалась. Ленинградский научно-исследовательский институт туберкулеза (ныне Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии) впервые в стране обратил свои научные интересы к повышенной заболеваемости туберкулезом на территории проживания северных этносов. В 1979 г. в институте был создан отдел «Эпидемиология туберкулеза и организация противотуберкулезной помощи в районах Крайнего Севера». Институт стал головным в стране по проблеме борьбы с туберкулезом в северных округах, был разработан и внедрен бригадный метод обследования живущих на Крайнем Севере. За 10 лет деятельности института было достигнуто значительное снижение всех эпидемиологических показателей туберкулеза, результаты научной работы легли в основу

нескольких кандидатских и докторских диссертаций. В ходе перестройки и реформы системы здравоохранения централизованный сбор и систематизация статистических данных по аборигенным народам Севера постепенно сворачивались, научно-практические исследования прекратились и в последующем не возобновлялись. Система сбора и оценки медико-демографической информации среди аборигенных народов Севера в наше время полностью утрачена [1].

Большая часть исследований по изучению распространения туберкулеза среди коренных этносов была проведена в 1970–80-х гг. и представляет собой описание эпидемической ситуации, особенностей клинического течения заболевания, без акцентуации внимания на причинах и факторах их возникновения. Тем не менее такие исследования были ценны для своевременного выявления и лечения туберкулеза среди народов Севера с целью быстрого улучшения напряженной эпидемической ситуации. В этот период научные работы носили преимущественно выездной характер с посещением отдаленных стойбищ кочевников-оленьеводов. По мнению И.В. Анисимова, экспедиции в условиях Севера являются одним из самых результативных методов по изучению эпидемической ситуации по туберкулезу и ее улучшению. По результатам полевых исследований правительством страны принимались специальные меры для усиления противотуберкулезных мероприятий в том или ином регионе [2].

Современное состояние научно-практических исследований распространения социально обусловленных заболеваний среди коренных малочисленных народов не отвечает изменившимся условиям. В период эпидемии таких заболеваний, как туберкулез и ВИЧ-инфекция, в условиях активного промышленного

освоения Севера необходимо знание реальной медико-социальной и демографической картины среди аборигенных народов. Существующие программы охраны здоровья коренных этносов неэффективны; на наш взгляд, разработка современных систем возможна только на основе междисциплинарных циркумпольных исследований, начало которым положено такими учеными, как Л.И. Абрютин, В.И. Хаснулин, А.Г. Банзарова, Ю.А. Гончан, С.Х. Хакназаров, А.И. Козлов, П.Ю. Харитонов, Г.Г. Вершубская, А.Б. Шилов, В.В. Гафаров и др. Отметим, что большая часть имеющих на сегодня научных работ по состоянию здоровья коренных народов и их культурных или иных особенностей носит разрозненный характер, они не системны, отрывочно представляют лишь одну или несколько этнических особенностей (уклад жизни, система питания, психология, отдельная нозология) и имеют преимущественно описательный характер, без глубокого анализа взаимосвязи тех или иных характеристик.

Сравнивая данные прошлых и современных исследований, можно констатировать, что и в советский период, и в настоящее время заболеваемость туберкулезом коренных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока довольно высока. М.А. Тырылгин и соавт. отмечают, что в 1970-е гг. риск заболевания туберкулезом среди коренных народов Крайнего Севера был в 3–4 раза выше, чем среди жителей центральных регионов России [3]. Инфицированность туберкулезом взрослых жителей Якутии и Чукотки составляла 91,4% [4]. Заболеваемость внелегочным туберкулезом среди коренных жителей Крайнего Севера в 1980-е гг. была в 4,7 раза выше среднероссийского показателя [5]. В 1985–1990 гг. доля детей коренных жителей Крайнего Севера, заболевших туберкулезом, составила 30,6%, против 4,0% среди пришлых детей, что свидетельствовало о сохранении большого резервуара экзогенной инфекции [6]. На территории Эвенкии, по мнению В.С. Денисова, эпидемия туберкулеза вышла из-под контроля, за пять лет (1996–2001 гг.) заболеваемость туберкулезом увеличилась на 24%, приблизившись к показателю в пенитенциарных учреждениях [7]. К основным трудностям медицинского обслуживания малых народностей Хабаровского края в 1980-е гг. А.Л. Брант и соавт. относят: сложные географические условия, большую разобщенность поселков, плохую связь между ними, особенности быта и условий труда [8].

Среди социальных факторов заболевания туберкулезом коренных жителей Севера А.В. Козлова и соавт. отмечают алкоголизм, которым страдали 25% аборигенных больных [9]. По мнению А.В. Васильева, в начале 1990-х гг. на Севере наблюдалось ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу [10]. В последующем Л.А. Надточий указывает, что несмотря на повсеместное снижение основных показателей по туберкулезу за последние десять лет, по-прежнему очень высокой

остаётся заболеваемость в республиках Алтай, Хакасия, Бурятия, Тыва (90,6; 96,6; 115,7 и 205,6 на 100 тыс. населения в 2012 г.) [11]. В монографии «Здоровье коренного населения Севера РФ: на грани веков и культур» авторы констатируют, что в 2004 г. заболеваемость туберкулезом в районах проживания коренных народов Севера равнялась 78,5 на 100 тыс. населения, что на 9,5% превышало общероссийский показатель (71,7 на 100 тыс.) [12]. В течение ряда лет смертность от туберкулеза остаётся высокой в Чукотском автономном округе: 26,8 в 2010 г. и 21,8 в 2014 г. соответственно против 15,4 и 10,1 на 100 тыс. населения в целом по России [13]. В докладе «Раннее выявление туберкулеза у коренных жителей Крайнего Севера» К.Д. Кыш указывает, что районы Крайнего Севера относятся к наиболее проблемным в плане заболеваемости и трудности выявления туберкулеза. Это обусловлено такими факторами, как суровый климат, длительный зимний период, низкая плотность населения, несовершенство транспортных схем и кочевой образ жизни [14]. П.Ю. Харитонов в своем исследовании подчеркивает, что значительная распространенность туберкулеза свойственна именно коренным малочисленным народам Севера, Сибири и Дальнего Востока. Это объясняется совокупностью социально-экономических, климатогеографических и бытовых факторов. Высокая заболеваемость туберкулезом отмечена автором у всех изучаемых этнических групп: нанайцев, ульчей, эвенков, нивхов и др. [15].

Кроме описания эпидемиологических аспектов, исследователи отмечают, что у коренных народов Севера туберкулез протекает значительно тяжелее в сравнении с иными этническими группами. Легочный процесс более распространен (73%), отмечаются высокая склонность к деструкции и бактериовыделению (71%) с длительным их сохранением, торпидностью течения, вялостью признаков интоксикации и низкой эффективностью консервативных методов лечения на фоне выраженной иммунодепрессии Т-клеточного звена иммунитета и снижения содержания иммуноглобулинов [14, 16–18].

В отличие от проблем туберкулеза, распространение ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов практически не исследуется. Ряд Центров СПИД северных регионов публикуют подробную эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции на своих сайтах, однако не вычленяют пораженность малочисленных этносов. Имеется ограниченное число публикаций, посвященных проблемам ВИЧ-инфекции среди аборигенных народов. Наиболее полно данная тема отражена в исследовании Л.Ю. Воловой и Е.В. Родиной [19]. Проведя анализ эпидемической ситуации, исследователи выявили связь распространения ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов Ямало-Ненецкого автономного округа с такими факторами, как раннее начало половой жизни,

отсутствие навыков безопасного полового поведения, наличие вредных привычек, сезонная миграция внутри округа, образ жизни и быта, которые усугубляются высокой заболеваемостью (4,1%) среди работающих в округе вахтовым методом и мигрантов. Авторы выказывают тревогу о возможности неконтролируемого распространения ВИЧ-инфекции в случае ее заноса в общины тундрового кочующего населения в силу развитости родственных отношений и малодоступности профилактических мероприятий.

Туберкулез продолжает оставаться наиболее распространенным заболеванием среди коренных народов по всему земному шару. Как отмечает Группа ООН по Межучрежденческой поддержке проблем коренных народов, наиболее уязвимыми являются женщины и дети: растет материнская и детская смертность, заболеваемость ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, малярией. Коренные народы Канады представляют приблизительно 4,3% от общего населения страны, однако около 19% заболевших туберкулезом представлены аборигенами. Риск заболевания активным туберкулезом у представителей коренного этноса в Гренландии в 45 раз выше, чем у всего датского населения. Программы Whilst, направленные на борьбу с туберкулезом, чаще всего не доходят до аборигенных народов из-за бедности, плохих жилищных условий, отсутствия доступа к медицинской помощи, наркопотребления, культуральных барьеров, языковых различий и географической удаленности [20]. Женщины коренного населения Канады инфицируются ВИЧ в 2 раза чаще, чем общая популяция, они чаще всего заражаются в подростковом возрасте. Основными факторами риска инфицирования ВИЧ являются высокая мобильность коренных жителей между городом и сельскими районами концентрации этносов и высокая вероятность заноса инфекции в эпидемически «чистые» зоны, распространенность наркопотребления, использование нестерильного инструментария, пребывание в тюрьмах, плохие условия проживания [21, 22].

Многие отечественные исследователи, изучая общее состояние здоровья и демографические характеристики, отмечают высокую заболеваемость, смертность и низкую продолжительность жизни коренных малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока в сравнении с основной популяцией и связывают их с социально-экономическим, бытовым неблагополучием, этнокультурными и психологическими особенностями [12]. В.И. Хаснулин объясняет высокую заболеваемость социально обусловленными заболеваниями коренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа тяжелыми бытовыми условиями, недостаточным учетом этнического своеобразия, традиций и обычаев коренных этносов [23]. Другой причиной неблагополучного состояния здоровья аборигенных народов является уровень и доступность

медицинских услуг. В исследовании С.Х. Хакназарова большинство респондентов — представителей коренных народов Севера — отметили проблемы низкого уровня медицинского обслуживания: отдаленность медицинских учреждений, низкую оснащенность современным диагностическим оборудованием, недостаточную квалификацию врачей или их отсутствие в небольших населенных пунктах. В числе негативных факторов были также указаны плохое качество воды и продуктов питания, нехватка денег на медикаменты. Кроме того, как отмечает автор, значительное влияние на состояние здоровья оказывают социально-экономические условия, связанные с трудоустройством, обеспеченностью жильем, материальным достатком. Не менее одной трети заболеваний вызываются неблагоприятными воздействиями окружающей среды [24]. Согласно данным Т.Г. Харамзина, относительно высокая заболеваемость и смертность коренного населения определяются условиями и уровнем жизни. Низкая грамотность коренных народов, плохие санитарные условия жилищ способствуют распространению заболеваний, передающихся контактно-бытовым путем [25].

Кроме социальных и экологических причин нездоровья аборигенов, Л.И. Абрютина называет наследственные факторы, определенный уклад жизни и также указывает на несовершенство существующей системы здравоохранения [1]. А.И. Козлов выделяет две глобальные взаимовлияющие группы факторов, которые определяют современное состояние здоровья аборигенов Севера: исторически сложившиеся медико-биологические особенности и модернизационные процессы, включающие ослабление связи с природной средой, урбанизацию, рост миграционной активности, смену этнического состава населения [26].

В ряде исследований поднимается проблема этнопсихологических факторов распространения заболеваний среди коренных народов Севера. Авторы монографии «Здоровье коренного населения Севера РФ: на грани веков и культур» причины высокой заболеваемости коренных народов связывают с особенностями их менталитета: «Проблемность демографических и социально-медицинских аспектов современной ситуации, сложившейся в регионах проживания коренных северян, связана с несформированностью самосохранительной мотивации и с отсутствием установок на принятие индивидом ответственности за собственную жизнь и здоровье» [12]. Данные социологических и социально-психологических исследований свидетельствуют о существенных трансформациях этнической идентичности коренных народов, у которых развивается целый комплекс неблагоприятных индивидуально-психологических свойств — сужение временной перспективы, пассивность и равнодушное отношение к собственному будущему [27].

Таким образом, исследуя факторы распространения социально обусловленных заболеваний среди коренных малочисленных народов Севера, ученые называют совокупность причин, в числе которых: низкий уровень жизни, плохие бытовые условия, особенности физиологии и менталитета, развитые

родственные связи, недостаточный уровень медицинского обслуживания, отход от традиционной системы питания, отсутствие навыков безопасного полового поведения, наличие вредных привычек, миграционные процессы, нарушение экологии.

Список литературы

1. *Абрютина Л.И.* Между двух огней. Влияние социальных и экологических факторов на здоровье коренных малочисленных народов Севера // Современное состояние и пути развития коренных малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока РФ. — М.: Издание Совета Федерации, 2013. *Abyrutina L.I.* Mezhdvu dvux ognj. Vliyanie socialnyx i ekologicheskix faktorov na zdorove korenyx malochislennyx narodov Severa // Sovremennoe sostoyanie i puti razvitiya korenyx malochislennyx narodov Severa, Sibiri i Dalnego Vostoka RF. — М.: Izdanie Soveta Federacii, 2013. (rus)
2. *Анисимов И.В.* Значение экспедиционных исследований в эпидемиологии туберкулеза в Якутии (к 70-летию первой экспедиции) // Проблемы туберкулеза. — 1997. — № 2. — С. 8–9. *Anisimov I.V.* Znachenie ekspedicionnyx issledovanij v epidemiologii tuberkuleza v Yakutii (k 70-letiyu pervoj ekspedicii) // Problemy tuberkuleza. — 1997. — № 2. — С. 8–9. (rus)
3. *Тырылгин М.А.* Массовые профилактические обследования на туберкулез в эпидемиологически неблагополучном регионе Крайнего Севера // Проблемы туберкулеза. — 1989. — № 11. — С. 10–14. *Tyrylgin M.A.* Massovye profilakticheskie obsledovaniya na tuberkulez v epidemiologicheski neblagopoluchnom regione Krajnego Severa // Problemy tuberkuleza. — 1989. — N 11. — С. 10–14. (rus)
4. *Тырылгин М.А.* Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера: на примере региона Якутия. — Новосибирск: Наука, 2008. — 304 с. *Tyrylgin M.A.* Problemy ohrany zdorovya naseleniya Krajnego Severa: na primere regiona Yakutiya. — Novosibirsk: Nauka, 2008. — 304 s. (rus)
5. *Ягофарова Р.К., Хокканен В.М., Ряснянская Т.Б.* Характеристика эпидемиологической ситуации по внегочному туберкулезу в территориях Крайнего Севера // Социально-экономические проблемы туберкулеза в территориях Крайнего Севера. — Якутск, 1992. — С. 30–31. *Yagofarova R.K., Hokkanen V.M., Rjasnyanskaya T.B.* Charakteristika epidemiologicheskoj situacii po vnelegochnomu tuberkulezu v territoriyax Krajnego Severa // Socialno-ekonomicheskie problemy tuberkuleza v territoriyax Krajnego Severa. — Yakutsk, 1992. — С. 30–31. (rus)
6. *Галкин В.Б., Вишневецкая Е.Б., Исаева Н.Ю.* Проблемы раннего выявления туберкулеза на Крайнем Севере // Социально-экономические проблемы туберкулеза в территориях Крайнего Севера. — Якутск, 1992. — С. 54–55. *Galkin V.B., Vishnevskaya E.B., Isaeva N.Yu.* Problemy rannego vyavleniya tuberkuleza na Krajnem Severe // Socialno-ekonomicheskie problemy tuberkuleza v territoriyax Krajnego Severa. — Yakutsk, 1992. — С. 54–55. (rus)
7. *Денисов В.С.* Фтизиатрическая служба в Эвенкийском автономном округе // Большой целевой журнал о туберкулезе. — 1999. — № 4. — С. 12–14. *Denisov V.C.* Ftiziatricheskaya sluzhba v Evenkijskom avtonomnom okruge // Bolshoj celevoj zhurnal o tuberkuleze. — 1999. — N 4. — С. 12–14. (rus)
8. *Брант А.Л., Вдовин А.М., Кутузов Н.А.* Особенности организации борьбы с туберкулезом среди малых народностей Севера Хабаровского края // Вопросы организации борьбы с туберкулезом в районах Крайнего Севера, Сибири и Дальнего Востока: Тезисы докладов научной сессии ЯНИИТ. 17–19.06.1980 г. — СПб., 1980. — С. 19–20. *Brant A.L., Vdovin A.M., Kutuzov N.A.* Osobennosti organizacii borby s tuberkulezom sredi malyx narodnostej Severa Xabarovskogo kraja // Voprosy organizacii borby s tuberkulezom v rajonax Krajnego Severa, Sibiri i Dalnego Vostoka: Tezisy dokladov nauchnoj sessii YaNIIT. 17–19.06.1980 g. — SPb., 1980. — С. 19–20. (rus)
9. *Козлова А.В., Челидзе А.В., Малиновская Л.М. и др.* Социальные факторы и туберкулез в условиях Крайнего Севера // Проблемы туберкулеза на Крайнем Севере в новых социально-экономических условиях. — Якутск, 1995. — С. 16. *Kozlova A.V., Chelidze A.V., Malinovskaya L.M. i dr.* Socialnye faktory i tuberkulez v usloviyax Krajnego Severa // Problemy tuberkuleza na Krajnem Severe v novyx socialno-ekonomicheskix usloviyax. — Yakutsk, 1995. — С. 16. (rus)
10. *Васильев А.В., Галкин В.Б.* Динамика распространения туберкулеза на Севере России // Новые технологии в диагностике и лечении туберкулеза различных органов и систем: науч. тр. и мат-лы Всероссийской конференции XV. — Т. II. — СПб., 1998. — С. 12. *Vasilev A.V., Galkin V.B.* Dinamika rasprostraneniya tuberkuleza na Severe Rossii // Novye tehnologii v diagnostike i lechenii tuberkuleza razlichnyx organov i sistem: nauch. tr. i mat-ly Vserossijskoj konferencii XV. — T. II. — SPb., 1998. — С. 12. (rus)
11. *Надточий Л.А.* Решение проблем сохранения здоровья коренных и малочисленных народов в отдельных регионах России (медико-социальные аспекты). — Красноярск, 2014. — 172 с. *Nadtochij L.A.* Reshenie problem soxraneniya zdorovya korenyx i malochislennyx narodov v otdelnyx regionax Rossii (mediko-socialnye aspekty). — Krasnoyarsk, 2014. — 172 s. (rus)
12. *Козлов А.И., Козлова М.А., Вершубская Г.Г., Шилов А.Б.* Здоровье коренного населения Севера РФ: на грани веков и культур: монография. — 2-е изд. — Пермь: ОТ и ДО, 2013. — 205 с. *Kozlov A.I., Kozlova M.A., Vershubskaya G.G., Shilov A.B.* Zdorove korennoho naseleniya Severa RF: na grani vekov i kultur: monografiya. — 2-e izd. — Perm: OT i DO, 2013. — 205 s. (rus)
13. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. — М., 2015. — 314 с. *Tuberkulez v Rossijskoj Federacii 2012/2013/2014 gg. Analiticheskij obzor statisticheskix pokazatelej, ispolzuemyx v Rossijskoj Federacii i v mire.* — M., 2015. — 314 s. (rus)

14. *Кныш К.Д.* Раннее выявление туберкулеза у коренных жителей Крайнего Севера // *Иновации в медицине. Социально значимые инфекции: мат-лы VIII российско-германской научно-практической конференции / под общ. ред. В.В. Степанова, Г. Хана. — Новосибирск: ООО «Альфа Виста», 2009. — 190 с.* *Knysh K.D. Rannee vyavlenie tuberkuleza u korennykh zhitelej Krajnego Severa // Innovacii v medicine. Socialno znachimye infekcii: materialy VIII rossijsko-germanskoj nauchno-prakticheskoi konferencii / pod obshh. red. V.V. Stepanova, G. Xana. — Novosibirsk: ООО «Alfa Vista», 2009. — 190 s. (rus)*
15. *Харитонов П.Ю.* Повышение эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания представителей коренных малочисленных народов Севера с использованием хирургических методов: дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2011. — 149 с. *Haritonov P.Yu. Povyshenie effektivnosti lecheniya bolnykh tuberkulezom organov dychaniya predstavitelej korennykh malochislennykh narodov Severa s ispolzovaniem xirurgicheskix metodov: dis. ... kand. med. nauk. — Novosibirsk, 2011. — 149 s. (rus)*
16. *Винокуров И.И., Эминова Л.М., Николаев Ю.Я., Самсонова К.П.* Особенности формирования, клинического течения и тактики хирургического лечения деструктивных форм туберкулеза легких на Севере // *Проблемы туберкулеза. — 1997. — № 2. — С. 30–32.* *Vinokurov I.I., Eminova L.M., Nikolaev Yu.Ya., Samsonova K.P. Osobennosti formirovaniya, klinicheskogo techeniya i taktiki xirurgicheskogo lecheniya destruktivnykh form tuberkuleza legkix na Severe // Problemy tuberkuleza. — 1997. — N 2. — S. 30–32. (rus)*
17. *Николаев Ю.Я.* Туберкулема легких в условиях Севера // *Проблемы туберкулеза. — 1997. — № 2. — С. 36–37.* *Nikolaev Yu.Ya. Tuberkulema legkix v usloviyax Severa // Problemy tuberkuleza. — 1997. — N 2. — S. 36–37. (rus)*
18. *Анисимов И.В., Павлова В.Т.* Иммунологический статус и заболеваемость туберкулезом населения Верхне-Вилуйского улуса Республики Саха (Якутия) // *Проблемы туберкулеза на Крайнем Севере в новых социально-экономических условиях. — Якутск, 1995. — С. 25.* *Anisimov I.V., Pavlova V.T. Immunologicheskij status i zabolevaemost tuberkulezom naseleniya Verxne-Vilyujskogo Ulusa Respubliki Saxa (Yakutiya) // Problemy tuberkuleza na Krajnem Severe v novyx socialno-ekonomicheskix usloviyax. — Yakutsk, 1995. — S. 25. (rus)*
19. *Волова Л.Ю., Родина Е.В.* Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди представителей коренных малочисленных народов Севера // *Журнал инфектологии. — 2014. — № 6 (2). — С. 76–82.* *Volova L.Yu., Rodina E.V. Epidemiologicheskaya situaciya po VICH-infekcii sredi predstavitelej korennykh malochislennykh narodov Severa // Zhurnal infektologii. — 2014. — N 6 (2). — S. 76–82. (rus)*
20. The health of indigenous peoples. Inter-agency support group on indigenous peoples' issues. 2014.
21. Aboriginal People and HIV/AIDS. Canadian AIDS Society. Published 07/27/2007. <http://www.cdn aids.ca/aboriginal-peopleandhiv aids. HIV/AIDS and indigenous population in Canada and Sub-Saharan Africa>.
22. HIV/AIDS and Indigenous Peoples: Final Report of the 5th International Policy Dialogue, October 21–23, 2009 Ottawa, Canada, International Affairs Directorate, Health Canada.
23. *Хаснулин В.И.* Этнические особенности психофизиологии коренных жителей Севера как основа выживания в экстремальных природных условиях // *Проблемы сохранения здоровья в условиях Севера и Сибири: труды по медицинской антропологии. — М., 2009.* *Hasnulin V.I. Etnicheskie osobennosti psixofiziologii korennykh zhitelej Severa kak osnova vyzhivaniya v ekstremalnykh prirodnykh usloviyax // Problemy soxraneniya zdorovya v usloviyax Severa i Sibiri: trudy po medicinskoj antropologii. — M., 2009. (rus)*
24. *Хакназаров С.Х.* Здоровье народов Севера в контексте социологических исследований // *Социальные аспекты здоровья населения. — 2013. — № 3.* *Haknazarov S.X. Zdorove narodov Severa v kontekste sociologicheskix issledovanij // Socialnye aspekty zdorovya naseleniya. — 2013. — N 3. (rus)*
25. *Харамзин Т.Г.* Здоровье обских угров в зеркале общественного мнения // *Медико-социальные проблемы коренных малочисленных народов Севера: тезисы докладов международной научно-практической конференции, 29–30 сентября 2005 г. — Ханты-Мансийск, 2005. — С. 92–94.* *Haramzin T.G. Zdorove obskix ugrov v zerkale obshhestvennogo mneniya // Tezisy dokladov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoi konferencii «Mediko-socialnye problemy korennykh malochislennykh narodov Severa»; 29–30 sentyabrya 2005 g. — Xanty-Mansijsk, 2005. — S. 92–94. (rus)*
26. *Козлов А.И.* Факторы, определяющие современное состояние здоровья аборигенов Севера // *Материалы 13-го Международного конгресса по приполярной медицине. 12–16 июня 2006 г. — Новосибирск, 2006.* *Kozlov A.I. Faktory, opredelyayushhie sovremennoe sostoyanie zdorovya aborigenov Severa // Materialy 13-go Mezhdunarodnogo kongressa po pripolyarnoj medicine. 12–16 iyunya 2006 g. — Novosibirsk, 2006. (rus)*
27. *Бучек А.А.* Этнопсихологические исследования «малых» народов Северо-Востока России // *Люди великого долга: мат-лы междунар. ист. XXVI Крашенинниковских чтений. — Петропавловск-Камчатский, 2009.* *Buchek A.A. Etnopsixologicheskie issledovaniya «malyx» narodov Severo-Vostoka Rossii // Lyudi velikogo dolga: materialy mezhdunar. ist. XXVI Krasheninnikovskix chtenij. — Petropavlovsk-Kamchatskij, 2009. (rus)*

Поступила в редакцию 25.08.2016 г.

Сведения об авторах:

Сорокина Софья Александровна — кандидат культурологии, доцент кафедры этнокультурологии Института народов Севера РГПУ им. А.И. Герцена, 198097, Санкт-Петербург, пр. Стачек, д. 30. Президент Санкт-Петербургского отделения Ассоциации коренных малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока; e-mail: nkult@yandex.ru;
Загдын Зинаида Моисеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-методического отдела СПб НИИФ, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: dinmet@mail.ru.

УДК 616-002.5

Анализ пациентов, умерших от туберкулеза в 2015 году в Санкт-Петербурге

Г.С. Баласанянц, К.В. ШалыгинСанкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
Городской противотуберкулезный диспансер, Санкт-Петербург

The analysis of the patients deceased of tuberculosis in Saint-Petersburg in 2015

G.S. Balasaniantc, K.V. ShalyginSt. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology of Ministry of health
City Tuberculosis Dispensary, St. Petersburg

© Г.С. Баласанянц, К.В. Шалыгин, 2016 г.

Резюме

В статье представлен анализ случаев смерти от туберкулеза в Санкт-Петербурге в 2015 г. Умирают в основном мужчины трудоспособного возраста, имеющие впервые выявленный туберкулез. Половина пациентов выявляются посмертно или в течение первого года наблюдения. Основной клинической формой у них является фиброзно-кавернозный туберкулез с высоким удельным весом бактериовыделения, которое в половине случаев характеризуется множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ, и поликавернозным поражением легких. Умершие пациенты имели разнообразную сопутствующую патологию, чаще всего алкогольную болезнь. Значительная часть пациентов умерли в туберкулезных стационарах со сроками пребывания от 2–3 дней до 6 мес и более.

Ключевые слова: туберкулез, смертность, фиброзно-кавернозный туберкулез, множественная и широкая лекарственная устойчивость МБТ

Summary

The analysis of tuberculosis death cases in St. Petersburg in 2015 has showed that mostly of deceased patients were able-bodied male with first detected tuberculosis. In half of cases tuberculosis was diagnosed posthumously or within the first year of supervision. The high proportion of a MDR/EDR MBT excretion and multitude lung fibrous caverns were defined at main part of them. The deceased patients had the various accompanying pathology, most often an alcoholic disease. Considerable part of patients died in tubercular hospitals with stay terms from 2–3 days to 6 and more months.

Keywords: tuberculosis, mortality, tuberculosis with fibrous caverns, multidrug resistance of MBT

Введение

Показатель смертности является одним из наиболее важных демографических показателей [1, 2]. Он характеризует не только демографическое, но и социальное и медицинское благополучие населения. На протяжении 90-х годов прошлого века и ряда лет начала нынешнего века в России был зафиксирован

негативный демографический тренд, образно названный «русским крестом»: рождаемость ежегодно снижалась, смертность увеличивалась, смертность превышала рождаемость. Указ Президента РФ № 598 от 7 мая 2012 г. поставил задачу снижения уровня смертности по ряду так называемых управляемых причин, в том числе «снижение смертности от туберкулеза...» [3].

Показатель смертности от туберкулеза включен в Государственную программу РФ «Развитие здравоохранения», в которой определено, что к 2020 г. он должен составить 11,2 на 100 тыс. населения. Показатель неуклонно снижается с 2008 г.: за 7 лет он уменьшился на 49,7% — с 17,9 до 9,0 на 100 тыс. населения. В 2015 г. снижение смертности от туберкулеза приняло плановой характер, так как Министерство здравоохранения определило не только план по данному показателю для всех территорий РФ, но и индикаторы выполнения этого плана.

В Санкт-Петербурге отмечается та же направленность: показатель смертности, будучи традиционно ниже чем в России, ежегодно уменьшается, и в 2015 г. территориальная смертность составила 5,0, а смертность постоянных жителей — 1,9 на 100 тыс. населения. Анализ структуры умерших за 2015 г. стал предметом настоящего исследования.

Материалы и методы исследования

В 2015 г. по Санкт-Петербургу от туберкулеза умер 101 пациент, известный противотуберкулезной службе. Для анализа структуры умерших и принятия адекватных управленческих решений была составлена анкета, разосланная во все противотуберкулезные учреждения города. Анкета включала 110 вопросов. Для анализа была прислана 91 (90,0%) анкета, так что результаты анкетирования можно считать репрезентативными. Практически все пациенты (88 из 91, т. е. 96,7%) были вскрыты.

Результаты исследования

В 2015 г. в Санкт-Петербурге от туберкулеза умер 91 пациент по данным ГПТД (2014 г. — 146; -55/38%). Мужчины составили большинство — 75,8%. Умершие были в возрасте 29–93 лет, средний возраст 55,2 года. Старше 70 лет 16,6%. 63,7% умерших — это люди трудоспособного возраста (рис. 1).

Следует отметить, что среди детей и в самой молодой возрастной группе (18–20 лет) смерти от туберкулеза не было. В возрастной группе 20–29 лет умерли два пациента (28 и 29 лет). В 28 лет умерла пациентка, страдающая алкогольной болезнью, с негативным отношением к наблюдению в противотуберкулезном диспансере (ПТД) с диагнозом фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации (ФКТЛ) МБТ(+), МЛУ; находилась под наблюдением ПТД 2,5 года, имела множественные каверны в обоих легких, умерла в противотуберкулезном стационаре.

Второй пациент (29 лет) имел диагноз ФКТЛ в фазе инфильтрации и обсеменения МБТ(+) ШЛУ, легочно-сердечная недостаточность, отек легких, ин-

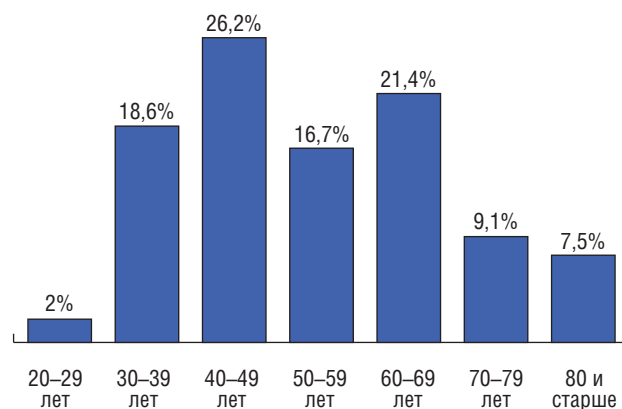


Рис. 1. Возрастной состав умерших от туберкулеза в Санкт-Петербурге за 2015 г. (в %)

токсикация. При вскрытии зафиксирована картина разрушенного правого легкого, прогрессирование туберкулеза, формирование эмпиемы плевры с бронхоплевроторакальным свищом.

Впервые выявленные случаи составили 42,9%, поздние рецидивы туберкулеза — 20,9%, больные, состоящие на учете в противотуберкулезных диспансерах (так называемые контингенты), — 36,2%. Контакт с больными туберкулезом имели 15,4%.

Среди умерших 35,2% не имели постоянной работы и не были пенсионерами. Лиц БОМЖ (ведущих асоциальный образ жизни), имевших прописку в Санкт-Петербурге, было четверо. В 67,2% случаях пациенты имели среднее образование, 27,3% — среднее специальное или неполное высшее, высшее 5,5%. 27,5% из них не имели семьи. 18 из 91 пациента (19,8%) прибыли из других территорий России, из другого государства — только один, 8 (8,8%) были прибывшие из мест лишения свободы.

В отношении 12,1% пациентов нет данных о прохождении флюорографического обследования, 60,4% — не проходили обследование два и более лет, и только 27,5% проходили ежегодно.

У 25,3% туберкулез был выявлен посмертно, в 25,3% случаев туберкулез выявлен в течение первого года наблюдения. У остальных пациентов сроки туберкулезного анамнеза варьировали в диапазоне от 2 до 16 лет, в среднем 5,5 лет.

Основной клинической формой туберкулеза был фиброзно-кавернозный туберкулез (45,1%), в одном случае такая форма туберкулеза сочеталась с раком легких. Следующей по частоте формой был диссеминированный туберкулез легких — 26,4%.

У одной пациентки 77 лет на вскрытии был обнаружен очаговый туберкулез С8, С2 правого легкого с перифокальной правосторонней серозно-фибринозной пневмонией. Двусторонний туберкулезный фибрино-

зный плеврит. Рак неясной локализации с метастазами в печени (гистологически — аденокарцинома, G2, стадия VI). Кроме того, 21.07.2015 г. у нее зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения в вертебробазиллярном бассейне. Однако причину смерти документировали как смерть от туберкулеза.

Диагноз «казеозная пневмония» у трех пациентов был установлен при жизни и у четырех — по материалам вскрытия. Цирротический туберкулез легких документировали у трех пациентов. В одном случае смерти пациента 43 лет с клиническим диагнозом цирротический туберкулез легких МБТ(-), состоящего по IIA группе диспансерного учета, при патологоанатомическом вскрытии каверны были обнаружены. Но диагноз цирротического туберкулеза, т. е. активного туберкулезного процесса у больного без бактериовыделения и деструкций, был поставлен. Следует также отметить, что у этого пациента в качестве сопутствующих заболеваний были хронический вирусный гепатит С (ХВГС), цереброваскулярная болезнь, энцефалопатия смешанного генеза, алкогольная болезнь.

Генерализованный туберкулез был установлен в 12 случаях: у одного пациента был милиарный туберкулез, у остальных — другие варианты генерализованного процесса, причем в восьми случаях точную клиническую форму определили только при вскрытии.

Внелегочные локализации, в том числе в составе генерализованных форм, были зафиксированы в 18,7%. Изолированное внелегочное поражение документировано только у одной пациентки — туберкулезный нефрит (форма не конкретизирована), 82 года, заболевание выявлено посмертно, подтверждено вскрытием, пациентка умерла дома и имела в качестве сопутствующих заболеваний гипертоническую болезнь и ИБС.

Совпадение патологоанатомического и клинического диагноза отмечено в 78,0% случаев, несовпадение, в основном по трактовке клинических форм туберкулеза, — 18,7%, не проводили вскрытия в трех случаях (3,3%).

Наиболее частыми осложнениями основного процесса были ярко выраженная интоксикация — 10 пациентов и дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность — пять случаев; у одного пациента ТЭЛА.

70,3% от всех умерших были бактериовыделители. В 4,4% от общего количества умерших определяли полирезистентные МБТ, МЛУ-МБТ — 22,0%, ШЛУ-МБТ — 30,8% (рис. 2).

Деструкции в легких были документированы у 72,5% (66) умерших, причем половина из них имели множественные деструкции, фактически разрушенные легкие. Поражения обоих легких отмечены в 78,0% случаев.

Пять пациентов имели в качестве сопутствующего заболевания ВИЧ-инфекцию, у четырех из них указаны

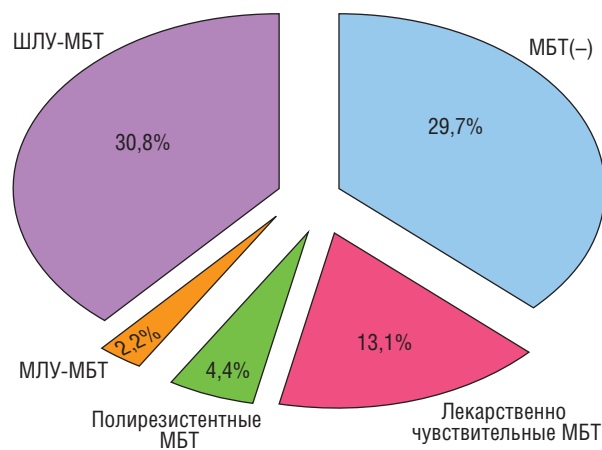


Рис. 2. Характеристика бактериовыделения среди умерших от туберкулеза в Санкт-Петербурге, 2015 г.

стадии: 1 — 4Б, 3 — 4В. Все умершие с сочетанной патологией не получали антиретровирусную терапию. Трое из них были бактериовыделители с МЛУ-МБТ. Внелегочные локализации при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции распределялись следующим образом: поражение печени — в 2 случаях, почек — 2, селезенки — 2, внутрибрюшных лимфатических узлов — 2, позвоночника — 1, менингоэнцефалит — 1, кишечника — 1.

Среди других сопутствующих заболеваний преобладали алкогольная болезнь (55/60,4%), заболевания сердечно-сосудистой системы (25/27,5%), разнообразная патология желудочно-кишечного тракта (16/17,6%), вирусные гепатиты, в основном вирусный гепатит С (17,6%), ХОБЛ (17,6%). В 8 случаях пациенты имели сахарный диабет (8,8%) и в одном — наркоманию (11,0%). Пять пациентов имели сочетанную патологию туберкулеза и рака, причем двое — даже с метастазами, но как основная причина смерти был зафиксирован туберкулез.

Были проанализированы течение туберкулеза и проводимое лечение. В четырех случаях до наступления смерти у пациентов были выполнены операции на легких, причем одному пациенту за период 2001–2015 гг. выполнили шесть операций по поводу туберкулеза легких. У одного умершего смерть развилась после непосредственного оперативного вмешательства.

Большинство пациентов (59/64,85%) умерли в противотуберкулезных стационарах, однако 20,9% умерли дома, 13,2% — в стационарах общей лечебной сети, один пациент умер на улице, и при вскрытии выявлен туберкулез.

Госпитализация в стационары была плановой в 22,0% случаях, по скорой помощи — 29,7%, по остальным случаям нет данных. В туберкулезную больницу 13,6% (8/59) пациентов были доставлены из противо-

туберкулезного диспансера, 32,1% — из стационара общей лечебной сети, 8,5% — из поликлиники общей лечебной сети, 45,8% — из дома.

Сроки пребывания в туберкулезной больнице были разными: до 1 нед — 18,7% (как правило, не более 2–3 дней); 8–30 дней — 14,3%, 1–6 мес — 18,7%, более 6 мес — 17,6%. У 30,7% в анкетах информации по этому пункту не было.

Из тех пациентов, которые умерли в противотуберкулезных стационарах, 6,8% не получали лечения вследствие краткосрочности пребывания в стационаре, всем остальным (55/93,2%) была назначена химиотерапия с разными сроками длительности.

Обсуждение результатов

Анализ случаев смерти от туберкулеза пациентов, зарегистрированных в противотуберкулезной службе в 2015 г., показал, что значительная часть умерших были люди трудоспособного возраста (63,7%), т. е. социальное бремя инфекции проявляется в виде потери трудоспособного населения. Эти данные согласуются с аналогичными исследованиями по изучению смертности от туберкулеза в нашей стране [4, 5].

Почти половина умерших были впервые выявленными пациентами. Более половины из умерших были выявлены посмертно или в течение первого года наблюдения, такие же данные были получены В.В. Логиновской и соавт. при изучении смертности от туберкулеза в Кировской области [4].

В стационарах общей лечебной сети умерли 13,2% пациентов. Этот факт, как и высокая частота посмертной диагностики, указывает на серьезные проблемы позднего выявления туберкулеза и требует коренного пересмотра работы противотуберкулезной службы в этом направлении.

Проведенное исследование обнаружило, что более 60% умерших пациентов страдали алкоголизмом, т. е. употребление алкоголя продолжает существенно ухудшать прогноз течения туберкулеза. Полученные данные соответствуют современным отечественным и зарубежным публикациям [4, 6, 7].

Основной клинической формой среди случаев смерти от туберкулеза в нашем исследовании, как и в других отечественных работах [4, 8, 9], является фиброзно-кавернозный туберкулез, диссеминированный туберкулез регистрируется существенно с меньшей частотой. Наши данные не совпадают с результатами исследований К. Dale и соавт. (2016), которые показали, что в США больные туберкулезом чаще всего умирают от диссеминированного туберкулеза или туберкулезного менингита [10].

Преобладание фиброзно-кавернозного туберкулеза, тяжелой хронической формы, в качестве

наиболее часто встречающегося диагноза можно расценивать двояко. С одной стороны, при фиброзно-кавернозном процессе летальный исход является закономерным. С другой стороны, существует действенный метод излечения таких пациентов — оперативное вмешательство, которое, как показало исследование, редко заканчивается неудачным исходом. И поэтому высокая частота случаев фиброзно-кавернозного туберкулеза среди умерших требует усиления работы всей службы по хирургическому лечению больных хроническим туберкулезом. Недаром в Планах снижения смертности от туберкулеза на 2016 г. по данному пункту была проведена коррекция и предложено оценивать оперативную активность именно в отношении пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом. Расширение показаний для хирургического вмешательства как эффективная мера предотвращения смертей среди больных туберкулезом рекомендуется М. Gupta и соавт. [11].

У половины пациентов выявляли МЛУ/ШЛУ-МБТ, что согласуется с данными литературы [11, 12]. Однако 13,1% умерших имели лекарственно-чувствительные МБТ, т. е. наличие лекарственно-чувствительных МБТ не означает обязательного благоприятного исхода болезни, и существуют такие необратимые патогенетические изменения, когда лекарственная чувствительность МБТ «не спасает» больного. Именно поэтому лечение больных туберкулезом не всегда следует ограничивать химиотерапией.

В качестве факта, положительно отражающего работу противотуберкулезной службы, нельзя не отметить высокую частоту совпадения посмертных клинического и патологоанатомического диагнозов. Тем не менее, как минимум, в двух случаях диагноз туберкулеза как основной причины смерти был выставлен ошибочно: пациентке с очаговым туберкулезом легких и пациенту с циррозом легких, который по клинической классификации считается остаточным изменением после перенесенного туберкулеза, был выставлен диагноз цирротический туберкулез. Кроме того, в трех случаях документирована смерть от туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией, несмотря на то, что ВИЧ-инфекция была в стадии СПИД (В23 по МКБ), т. е. посмертный диагноз трактован неправильно. Это указывает на необходимость проведения дополнительных мероприятий, в том числе обучающего характера, по вопросам кодирования причин смерти при туберкулезе, в первую очередь, с патологоанатомической и судебно-медицинской службами.

Только 60 пациентов умерли в стационарах противотуберкулезной службы, каждый пятый умирал дома. С эпидемической точки зрения, это очень тревожный факт, так как больной, да еще и имеющий фиброзно-кавернозный туберкулез, в этот момент не только оста-

ется без адекватной помощи, но представляет значительную эпидемиологическую опасность для окружающих.

Выводы

Таким образом, проведенный анализ выявил следующие направления снижения смертности от туберкулеза в рамках возможностей противотуберкулезной службы:

- усиление работы по раннему выявлению туберкулеза;

- повышение оперативной активности в отношении пациентов, страдающих фиброзно-кавернозным туберкулезом;
- улучшение взаимодействия с патологоанатомической и судебно-медицинской службами по вопросам кодирования посмертного диагноза;
- повышение качества оказания фтизиатрической помощи больным хроническими формами туберкулеза.

Список литературы

1. Скачкова Е.И., Шестаков М.Г., Теміржданов С.Ю. Динамика и социально-демографическая структура туберкулеза в Российской Федерации, его зависимости от уровня жизни // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 7. — С. 4–8. *Skachkova E.I., Shestakov M.G., Temirzhdanov S.Yu. Dinamika i socialno-demograficheskaya struktura tuberkuleza v Rossijskoj Federacii, ego zavisimosti ot urovnya zhizni // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2009. — N 7. — S. 4–8. (rus)*
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2014. — Geneva: World Health Organization, 2014.
3. Указ Президента РФ № 598 от 7 мая 2012 г. «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения». Указ Президента РФ N 598 от 7 мая 2012 г. «O sovershenstvovanii gosudarstvennoj politiki v sfere zdorooxraneniya».
4. Логиновская В.В., Новичкова О.Н., Манылова В.Р. Структура смертности больных туберкулезом в течение первого года с момента диагностики туберкулеза // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 4–1. — С. 101–104. *Loginovskaya V.V., Novichkova O.N., Manylova V.R. Struktura smertnosti bolnyx tuberkulezom v techenie pervogo goda s momenta diagnostiki tuberkuleza // Fundamentalnye issledovaniya. — 2014. — N 4–1. — S. 101–104. (rus)*
5. Подгаева В.А., Голубев Д.Н., Черняев И.А., Шулев П.Л. Влияние социально-экономических факторов на смертность населения от туберкулеза на Урале // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 26, № 2, вып. 1. — С. 152–158. *Podgaeva V.A., Golubev D.N., Chernyaev I.A., Shulev P.L. Vliyanie socialno-ekonomicheskix faktorov na smertnost naseleniya ot tuberkuleza na Urale // Sibirskij medicinskij zhurnal. — 2011. — T. 26, N 2, vyp. 1. — S. 152–158. (rus)*
6. Rehm J., Samokhvalov A.V., Neuman M.G., Room R., Pary C., Lonroth K. et al. The Association between Alcohol Use, Alcohol Use Disorders and Tuberculosis (TB). A Systematic Review // BMC Public Health. — 2009. — N 9. — P. 450.
7. Volkmann T., Moonan P.K., Miramontes R., Oeltmann J.E. Excess Alcohol Use and Death among Tuberculosis Patients in the United States, 1997–2012 // Tuberc. Res. — 2016. — Mar; N 4 (1). — P. 18–22.
8. Рублева Н.В. Формирование контингентов больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и их реабилитация в условиях стабилизации эпидемиологической ситуации: автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2015. — 26 с. *Rubleva N.V. Formirovanie kontingentov bolnyx fibrozno-kavernoznym tuberkulezom legkix i ix reabilitaciya v usloviyax stabilizacii epidemicheskoy situacii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, 2015. — 26 s. (rus)*
9. Сметанина Е.А., Лукьяненко Н.В., Лысов А.В., Сметанин А.Г., Леонов С.Л. Возможности статистических методов для прогнозирования смертности от туберкулеза и заболеваемости туберкулезом // Сибирское медицинское обозрение. — 2012. — Т. 75, вып. 3. — С. 125–127. *Smetanina E.A., Lukyanenko N.V., Lysov A.V., Smetanin A.G., Leonov S.L. Vozmozhnosti statisticheskix metodov dlya prognozirovaniya smertnosti ot tuberkuleza i zaboлеваemosti tuberkulezom // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. — 2012. — T. 75, vyp. 3. — S. 125–127. (rus)*
10. Dale K., Tay E., Trevan P., Denholm J.T. Mortality among tuberculosis cases in Victoria, 2002–2013: case fatality and factors associated with death // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2016. — Apr; N 20 (4). — P. 515–523.
11. Gupta M., Lobo F.D., Adiga D.S., Gupta A. A Histomorphological Pattern Analysis of Pulmonary Tuberculosis in Lung Autopsy and Surgically Resected Specimens // Patholog Res Int. — 2016. — 2016: 8132741.
12. ВОЗ. 2015. ШЛУ-ТБ. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.who.int/tb/challenges/mdr. ВОЗ. 2015. ШЛУ-ТБ. [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: www.who.int/tb/challenges/mdr. (rus)

Поступила в редакцию 06.05.2016 г.

Сведения об авторах:

Баласанянц Гоар Сисаковна — руководитель научно-методического отдела ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: balasanjanz@mail.ru;

Шалыгин Константин Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий орготделом Городского противотуберкулезного диспансера, 196158, Санкт-Петербург, Звездная ул., д. 12; e-mail: k.shalygin@mail.ru.

УДК 616.988:616-002.5:616.091.8

Объективный подход к формулировке основного патологоанатомического диагноза на основании гистоморфологических признаков умерших пациентов при ко-инфекции (ВИЧ/туберкулез)

Т.Е. Тюлькова¹, А.С. Корначев², И.Д. Медвинский¹

¹ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Екатеринбург

² Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии

An objective approach to the formulation of the main pathologic diagnosis based on the histomorphological features of deceased patients with co-infection (HIV/TB)

T.E. Tyulkova¹, A.S. Kornachev², I.D. Medvinskii¹

¹ Ural Research Institute for Phthiopulmonology, Ekaterinburg

² Tyumen Research Institute of Regional Infectious Pathology

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

Среди пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции туберкулез является одной из ведущих причин летального исхода. По данным ряда авторов гибель пациента при ко-инфекции может наступить от туберкулеза на 1–3 стадиях ВИЧ-инфекции. В клинической практике выявить стадию ВИЧ-инфекции бывает невозможно по техническим причинам (непродолжительное время пребывания в стационаре и отсутствие данных о давности ВИЧ-инфекции).

Цель исследования: объективизировать подход к формулировке основного патологоанатомического диагноза на основе гистоморфологических признаков. Изучены 34 истории болезни и протокола вскрытия 2011 г. Группы сформированы по основному патологоанатомическому диагнозу. В 1-ю группу объединены наблюдения, в которых основным патологоанатомическим диагнозом выставлен туберкулез, во 2-ю группу — ВИЧ-инфекция. Проанализировано 12 гистоморфологических признаков, встречающихся при ко-инфекции (ВИЧ/туберкулез). С применением дискриминантного анализа нами сформирована канони-

ческая функция. В ходе исследования получены новые кластеры «ТБ» и «ВИЧ» на основе группировки гистоморфологических признаков. Достоверных различий в клинических формах туберкулеза и бактериовыделении не получено. Статистические различия касались гистологических признаков: казеозного некроза, вала специфических клеток, лейкоцитарной инфильтрации, наличия фибрина, распада или каверны. На основании наличия или отсутствия этих признаков рассчитана каноническая функция, положительное значение которой позволяло отдать приоритет в определении основным патологоанатомическим диагнозом туберкулезному процессу, отрицательное — ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, гистоморфологические признаки, основной патологоанатомический диагноз, дискриминантный анализ

Summary

Among patients with advanced HIV infection, TB is a leading cause of death. According to some authors the patient's death during co-infection of TB may occur for

1–3 stages of HIV infection. In clinical practice to identify the stage of HIV infection it is not possible for technical reasons (for a short time in hospital, and the lack of data on the prescription of HIV infection). The purpose of the study to objectify approach to the formulation of the main pathologic diagnosis based on histomorphological signs. 34 studied the history and protocol of opening 2011, the Group formed by the main findings at diagnosis. In Group 1 are combined observation, where the main pathologic diagnosis of tuberculosis is exposed, the 2nd — HIV infection. It analyzed 12 histomorphological signs with co-infection (HIV-TB). Applying discriminant analysis, canonical function is formed. The study formed new clusters «TB» and «HIV» on the basis of categories

histomorphological signs. No significant differences in the clinical forms of tuberculosis and secretion MBT received. Statistical differences concerned the histologic features: cheesy necrosis shaft specific cells, leukocyte infiltration, the presence of fibrin, decay or cavity. On the basis of the presence or absence of these features offered canonical function, a positive value which allows to give the definition of the main priorities in the postmortem diagnosis of tuberculous process, the negative — HIV infection.

Keywords: tuberculosis, HIV, histomorphological features, the main anatomopathological diagnosis, discriminant analysis

Введение

Среди вторичных заболеваний, регистрируемых при ВИЧ-инфекции, ведущее место принадлежит туберкулезу (ТБ) [1–3]. Эта инфекция может дебютировать при любом уровне CD4-лимфоцитов и на любой стадии ВИЧ-инфекции [1, 3–6]. Отличия туберкулезной инфекции на разных стадиях ВИЧ-инфекции касаются клинических форм, формирующихся в зависимости от типа тканевых реакций с участием/отсутствием иммунокомпетентных клеток [4–9], и исходов заболевания. Развитие туберкулеза во второй стадии ВИЧ-инфекции при таком же уровне CD4-лимфоцитов, как при четвертой стадии [10, 11], может завершиться выздоровлением согласно эволюции ВИЧ-инфекции: после второй стадии первичных проявлений следует третья субклиническая стадия, при которой возможно кратковременное увеличение количества CD4-лимфоцитов [10], а при развитии туберкулеза на четвертой стадии ВИЧ-инфекции, как правило, наступает летальный исход [12, 13]. В настоящее время критериями, позволяющими определить давность инфицирования ВИЧ по клиническим признакам, можно назвать: истощение, аплазию лимфоидной ткани, ВИЧ-энцефалит [14, 15]; косвенным ориентиром являются длительность наблюдения по поводу ВИЧ-инфекции, уровень CD4-лимфоцитов и вирусная нагрузка (ВН) [5, 16, 17]. В практике установить стаж инфицирования ВИЧ не всегда представляется возможным, а определить содержание CD4-клеток и вирусную нагрузку невозможно по причине непродолжительного времени нахождения пациента в стационаре.

В XXI в. введено понятие о патоморфозе туберкулеза, который связан с качественными изменениями самого возбудителя и проявляется в изменении структуры клинических форм заболевания, его осложнений, причин смерти и патоморфологических проявлений [16]. То есть микобактерии играют ключевую роль в развитии, проявлениях и исходах туберкулеза. Если туберкулез, развившийся во второй А-В стадиях ВИЧ-инфекции, протекает с проявлениями, характерными для общей популяции [5], но имеется лекарственная устойчивость МБТ и/или отказ от лечения пациента, и/или поздняя диагностика, и/или нарушение алгоритма тактики ведения пациента, то исход может быть крайне негативным. Учитывая, что одной из причин негативной фазы патоморфоза является ВИЧ-инфекция [17], а уровень CD4-лимфоцитов коррелирует с тканевыми реакциями, ряд авторов отмечают, что при уровне CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл возможно развитие продуктивных тканевых реакций [7], способных ограничить микобактерии и препятствовать их распространению по организму, а значит, минимизировать риск летального исхода. В связи с тем, что количество и уровень представления тех или иных признаков (компонентов гранулем) в гистопрепаратах могут различаться, необходимы объективные критерии для оптимизации процесса верификации диагноза.

Цель исследования: объективизировать подход к формулировке основного патологоанатомического диагноза на основе гистоморфологических признаков.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проведено в 2011 г. на базе стационара ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер» и патологоанатомического отделения ГБУЗ ТО ОКБ № 1 г. Тюмени. Нами проанализированы истории болезни и протоколы вскрытия 34 пациентов, инфицированных ВИЧ и болевших туберкулезом. Исследование проводилось в 2011 г., поэтому указания выносить основным патологоанатомическим диагнозом ВИЧ при наличии таковой независимо от стадии и уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки (ВН) отсутствовали. В 1-ю группу (n=18) отнесены наблюдения, где причиной смерти определен туберкулез, а во 2-ю группу (n=16) — ВИЧ-ин-

фекция. При жизни всем пациентам проведены клинические, параклинические, рентгенологические и бактериологические обследования. Уровень CD4-лимфоцитов и ВН определены только у 48,2% больных в связи с отсутствием технических возможностей и непродолжительностью нахождения пациента в стационаре, в связи с чем эти показатели в исследовании не использованы. Гистоморфологическое описание картины легких взято из протоколов вскрытия.

Статистическая обработка материалов исследования выполнена с помощью пакета программ SPSS 14.0 (SPSS Inc, США) [18]. В работе использовались два вида данных: дискретные (типа да/нет) и интервальные (количественные показатели). Различия интервальных переменных в независимых выборках анализировались с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и t-критерия Стьюдента с поправкой на неравенство дисперсий по Levene. Статистически значимыми считали различия, когда значимость величины F-статистики и t-критерия была меньше 0,05, а доверительные интервалы (ДИ) разности средних не содержали внутри себя 0. Сравнение дискретных признаков выполнено с помощью таблиц сопряженности, при этом частоту описываемого признака в исследуе-

мых группах оценивали по наблюдаемой значимости точного критерия Фишера. Кроме этого, осуществлен расчет относительного риска и его ДИ.

Для разделения групп по изучаемым признакам применен многофакторный кластерный анализ с помощью k-средних.

Значительное количество показателей затрудняло интерпретацию полученных результатов, что решено с помощью дискриминантного анализа, который вместо массива лабораторных показателей формировал один интегральный показатель — каноническую дискриминантную функцию (КДФ) для объективной оценки определения принадлежности умерших к группе с основной причиной смерти ТБ или ВИЧ.

Результаты и их обсуждение

В начале исследования проведен кластерный анализ исследуемых выборок, основанный на встречаемости гистологических признаков при морфологическом исследовании (табл. 1).

В результате этого анализа исследуемые наблюдения были вновь стратифицированы на два кластера: ТБ (n=19) и ВИЧ (n=15). В нашем исследовании сфор-

Таблица 1

Относительный риск встречаемости отдельных гистологических признаков при исследовании секционного материала у пациентов с ко-инфекцией (ВИЧ/ТБ)

Показатель	Частота, на 100 наблюдений		Относительный риск встретить данное состояние в 1-й группе по сравнению со 2-й		
	1-я группа	2-я группа	значение	95% доверительный интервал	
				нижняя	верхняя
Число пациентов	19	15	–	–	–
Фиброз	15,8	33,3	0,47	0,13	1,67
Казеозный некроз	78,9	93,3	0,85	0,65	1,11
Вал специфических клеток	52,6	13,3	3,95	1,01	15,36
Экссудат	100,0	0,0			
Лимфоцитарная инфильтрация	36,8	40,0	0,92	0,39	2,17
Сегментоядерная инфильтрация	15,8	13,3	1,18	0,23	6,20
Лейкоцитарная инфильтрация	84,2	20,0	4,21	1,50	11,80
Фибрин	31,6	6,7	4,74	0,64	35,21
Распад каверны	42,1	73,3	0,57	0,31	1,06
Цирротические изменения	0,0	6,7	–	–	–
Гной	36,8	26,7	1,38	0,50	3,85

мированные кластеры достоверно различались между собой по трем из 12 гистологических признаков (наличию экссудации, лейкоцитарной инфильтрации и вала специфических клеток). Например, экссудация отмечалась во всех наблюдениях кластера «ТБ» и полностью отсутствовала в кластере «ВИЧ». Относительный риск встречаемости «вала из специфических клеток» и «лейкоцитарной инфильтрации» в наблюдениях, попавших в кластер «ТБ», был соответственно в 3,95 (95% ДИ 1,01–15,36) и 4,21 (95% ДИ 1,5–11,8) раза больше, чем в наблюдениях из кластера «ВИЧ» ($p < 0,05$).

В ходе дальнейшего исследования проведен расчет отношения шансов попадания наблюдений, различавшихся между собой по основному патологоанатомическому диагнозу (ТБ или ВИЧ-инфекция), в тот или иной кластер (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что у наблюдений с основным патологоанатомическим диагнозом «туберкулез» шансы попасть в кластер «ТБ» были в 7,7 (95% ДИ 1,6–35,6) раза выше, чем у наблюдений с ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, кластер «ТБ» представлял собой наблюдения, где ведущей причиной смерти являлся туберкулез, в то время как кластер «ВИЧ» объединял в себе симптомокомплекс из гистоморфологических признаков, характерный для ВИЧ-инфекции (95% ДИ 1,66; 35,69). Кроме этого, двусторонняя наблюдаемая значимость точного критерия Фишера составила 0,014 ($p = 0,01$).

Проанализировав данные табл. 2, мы выяснили, что в кластер «ТБ» перенесены 5 случаев (31,2%) из

2-й группы с основным патологоанатомическим диагнозом ВИЧ и 4 случая (22,2%) из 1-й группы с диагнозом ТБ. Эти пациенты имели морфологические признаки, характерные для противоположных групп. По данным литературы известно, что при ВИЧ-инфекции на разных стадиях развития туберкулезные гранулемы носили черты экссудативных и/или альтеративных тканевых реакций [8, 9, 15, 19]. Наличие вала специфических клеток с экссудацией и лейкоцитарной инфильтрацией более соответствовало экссудативному типу гранулем [8, 15]. В то же время отсутствие этих признаков напоминало черты альтернативных реакций, свойственных последним стадиям ВИЧ-инфекции [8, 15, 19]. При отсутствии вала из эпителиоидных клеток, недостаточно выраженном клеточном слое возможно расплавление казеозных масс с образованием зон деструкции (распада, каверн), зачастую невидимых на рентгенограмме [17]. Пять пациентов, исходно взятых во 2-ю группу, имели в морфологическом описании вал специфических клеток, лейкоцитарную инфильтрацию и экссудацию, что расценено нами как адекватная реакция иммунной системы отграничить туберкулезное воспаление. В связи с этим они перенесены в группу с ведущими гистоморфологическими признаками, характерными для туберкулеза, который и мог быть основным патологоанатомическим диагнозом. В кластер с гистоморфологическими признаками, характерными для ВИЧ, рекомендованы четыре наблюдения, в морфологической картине которых отсутствовали вал специфических клеток и лейкоцитарная инфильтрация.

Таблица 2

Оценка классификации наблюдений по данным кластерного анализа

Показатель	Группа	Кластеры		Итого, по начальным группам	Отношение шансов попадания в кластер «ТБ» у наблюдений с основным патологоанатомическим диагнозом ТБ по сравнению с ВИЧ-инфекцией		
		ТБ	ВИЧ		значение	95% доверительные интервалы	
						нижний	верхний
Частота, абс. число	1-я	14	4	18	–	–	–
	2-я	5	11	16	–	–	–
	Итого по кластерам	19	15	34	–	–	–
Доля по категории переменной «группы», %	1-я	77,8	22,2	100	7,7	1,66	35,69
	2-я	31,2	68,8	100			
	Итого	55,9	44,1	100	–	–	–
Скорректированный остаток	1-я	2,7	–2,7	–	–	–	–
	2-я	–2,7	2,7	–	–	–	–

Таблица 3

Значения канонической функции для вновь сформированных кластеров

Кластер	n	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	95% ДИ для среднего		Минимум	Максимум
					нижняя граница	верхняя граница		
«ТБ»	19	1,44	0,89	0,20	1,01	1,87	-0,55	3,06
«ВИЧ»	15	-1,82	1,12	0,29	-2,45	-1,20	-3,17	0,01
Итого	34	0,00	1,92	0,33	-0,67	0,67	-3,17	3,06

Таким образом, с учетом выявленных расхождений между исходным основным патологоанатомическим диагнозом и результатами многофакторного кластерного анализа, следует заявить, что точность определения основного патологоанатомического диагноза, осуществленного патологоанатомами, в группе ТБ составила 77,8%, а в группе ВИЧ-инфекции — 68,8%.

На наш взгляд, имевшие место расхождения при определении основного патологоанатомического диагноза связаны с ошибками при анализе большого количества различных показателей. Для минимизации подобных ошибок мы вместо 12 показателей рекомендовали использовать один критерий, представляющий собой каноническую дискриминантную функцию (КДФ). Для ее вычисления с помощью дискриминантного анализа отобрано 5 показателей, по каждому из которых сформированы канонические коэффициенты: казеозный некроз (-1,937), вал специфических клеток (1,207), лейкоцитарная инфильтрация (2,615), наличие фибрина (1,243), распад или каверна (-1,672).

Расчет значений КДФ для конкретного наблюдения осуществляли следующим образом. Если какой-либо признак из пяти выбранных присутствовал, его значение оценивалось как 1, если он отсутствовал, то приравнивался к 0. Далее полученная величина умножалась на принадлежащий ей канонический коэффициент. Произведения, исчисленные для всех пяти признаков, складывались, и к их сумме прибавляли константу, равную 0,444. В результате каждое наблюдение получало определенное количество дискриминантных баллов, с помощью которых можно было осуществлять интегральную количественную оценку вероятности установления в качестве основного патологоанатомического диагноза ТБ или ВИЧ-инфекцию [9]. Осуществление этой оценки реализовывалось следующим образом. В случае, когда сумма дискриминантных баллов имела положительное значение, причиной смерти следовало считать ТБ. При отрицательном значении КДФ причиной смерти признавалась ВИЧ-инфекция. Чем больше полученная величина отличалась от 0 в ту или иную сторону, тем выше

была точность интегральной количественной оценки данного наблюдения.

Перевод исследуемых признаков из дискретных (типа да/нет) в интервальные (количественные) позволил оценивать их методами вариационной статистики. Так, с помощью однофакторного дисперсионного анализа мы оценили достоверность различия средних значений КДФ в кластерах «ТБ» и «ВИЧ» (табл. 3).

Исходя из ДИ средних значений КДФ, представленных в табл. 3, исследуемые кластеры имели между собой достоверные различия. На это указывала и величина F-статистики, равная 89,296. Это свидетельствовало, что вариация средних значений в 89 раз выше внутригрупповой дисперсии ($p=0,000$).

Таблица 4

Результаты классификаций^{bc}

Показатель	Кластер	Предсказанная принадлежность к группе		Итого	
		кластер «ТБ»	кластер «ВИЧ»		
Исходные	Частота	«ТБ»	18	1	19
		«ВИЧ»	1	14	15
	%	«ТБ»	94,7	5,3	100
		«ВИЧ»	6,7	93,3	100
Кросс-проверенные ^a	Частота	«ТБ»	18	1	19
		«ВИЧ»	1	14	15
	%	«ТБ»	94,7	5,3	100
		«ВИЧ»	6,7	93,3	100

^a Кросс-проверка проводится только для наблюдений в анализе. При кросс-проверке каждое наблюдение классифицируется функциями, выделенными по всем наблюдениям, за исключением его самого.

^b 94,7% исходных сгруппированных наблюдений классифицированы правильно.

^c 94,7% перекрестно-проверяемых сгруппированных наблюдений классифицированы правильно.

Кроме формирования КДФ, дискриминантный анализ позволил оценить точность предсказания с помощью созданной функции принадлежности конкретного наблюдения к тому или иному кластеру. Результаты этой оценки визуализированы в табл. 4.

По данным, представленным в табл. 4, обнаружено, что по сгруппированным наблюдениям точность предсказания составила 94,7%. Аналогичный результат получен и при кросс-проверке.

В ходе нашего исследования установлено, что прижизненные лабораторные исследования не выявили статистически значимых различий между анализируемыми кластерами «ТБ» и «ВИЧ». Исключение представлял уровень альбумина ($t=2,44$, $p=0,02$). В кластере «ТБ» его средняя величина достигала 33,72, а в кластере «ВИЧ» — 28,67. Разность средних составила 5,048 (95% ДИ 0,834–9,263). Низкий уровень альбуминов у пациентов из кластера «ВИЧ», основной причиной смерти которых являлась ВИЧ-инфекция, свидетельствовал о снижении синтетической функции печени, которая у этих больных страдала в большей степени, чем у лиц, объединенных в кластер «ТБ», основной причиной смерти которых был туберкулез.

В структуре клинических форм в кластере с гистоморфологическими признаками, характерными для ТБ, преобладали диссеминированные формы туберкулеза у 15 из 19 (78,9%), тогда как во 2-й группе такие формы регистрировались в половине случаев (8 из 15), $p>0,05$. Фиброзно-кавернозный ТБ выявили у каждого третьего в кластере «ВИЧ» (33,3%), тогда как в кластере «ТБ» только в 2 из 19 случаев (10,5%), $p>0,05$. Малые формы (туберкулез внутригрудных лимфоузлов) зарегистрированы только в кластере «ВИЧ» — 3 из 15 (13,4%). Достоверных различий в клинических группах по наблюдениям, сформированным в кластеры, не выявлено, возможно, из-за малой выборки. Деструкция отмечалась в половине наблюдений (52,6%) в кластере «ТБ» и у большего количества (73,3%) в кластере «ВИЧ», $p>0,05$.

Отсутствие информации о давности инфицирования ВИЧ, уровне CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузке затрудняло определение основного патологоанатомического диагноза. При этом морфологическая картина с гистологическими признаками, облаченными в математическую формулу в виде применения интегрального показателя (КДФ), объективизировала установление причины смерти умерших при сочетанной патологии ТБ+ВИЧ. Для более точной морфологической верификации основного патологоанатомического диагноза следует работать над созданием компьютерной программы, способной минимизировать субъективизм в описании морфологической картины, унифицировав аббревиатуру выявленных признаков.

Выводы

1. В качестве объективного критерия, позволяющего определить основной патологоанатомический диагноз, возможно использовать интегральный показатель — КДФ. При положительном значении КДФ основной причиной смерти следует выставить туберкулез, при отрицательном значении — ВИЧ-инфекцию.
2. У наблюдений, имевших в спектре морфологических признаков: наличие вала специфических клеток, лейкоцитарной инфильтрации и экссудации, шансы установления ТБ в качестве основного патологоанатомического диагноза при ко-инфекции в 7,7 (95% ДИ 1,66–35,69) раза выше, чем ВИЧ-инфекции.
3. Полученные данные могут быть использованы для совершенствования эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в части установления истинных показателей смертности от каждой из указанных инфекций в случаях их сочетанного течения.

Список литературы

1. Баласанянц Г.С. К вопросу о правильном диагнозе при выявлении сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2015. — № 4. — С. 60–61. Balasanjanc G.S. K voprosu o pravilnom diagnoze pri vyjavlenii sochetaniya tuberkuleza i VICH-infekcii // Tuberkulez i socialno znachimye zaboлева-ния. — 2015. — N 4. — S. 60–61. (rus)
2. Иванов А.К., Шевырева Е.В., Скрынник Н.А., Турсунова Н.А. Лечение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания противотуберкулезного диспансера // Медицинский альянс. — 2015. — № 4. — С. 53–60. Ivanov A.K., Shevyreva E.V., Skrynnik N.A., Tursunova N.A. Lechenie bolnyx tuberkulezom i VICH-infekciej v stacionare dnevnogo prebyvaniya protivotuberkuleznogo dispansera // Medicinskij al'jans. — 2015. — N 4. — S. 53–60. (rus)
3. Ackah A.N., Coulibaly D., Digbeu H. et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire // Lancet. — 1995. — N 345. — P. 607–610.
4. Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д., Жидкова О.А., Неволин А.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез по данным патологоанатомических вскрытий // Уральский медицинский журнал. — 2011. — № 1 (79). — С. 67–71. Berdnikov R.B., Grinberg L.M., Sorokina N.D., Zhidkova O.A., Nevolin A.N. VICH-infekcija i tuberkulez po dannym patologoanatomicheskix vskrytij // Uralskij medicinskij zhurnal. — 2011. — N 1 (79). — S. 67–71. (rus)

5. *Гринберг Л.М., Бердников Р.Б.* Структура диагноза при туберкулезе, ВИЧ-инфекции и при их сочетании // Уральский медицинский журнал. — 2012. — № 13 (105). — С. 73–75. *Grinberg L.M., Berdnikov R.B.* Struktura diagnoza pri tuberkuleze, VICH-infekcii i pri ix sochetanii // Uralskij medicinskij zhurnal. — 2012. — N 13 (105). — S. 73–75. (rus)
6. *Geldmacher C., Zumla A., Hoelscher M.* Interaction between HIV and Mycobacterium tuberculosis: HIV-1-induced CD4 T-cell depletion and the development of active tuberculosis // *Curr. Opin. HIV AIDS*. — 2012. — N 7. — P. 268–275.
7. *Зюзя Ю.Р., Зимина В.Н., Пархоменко Ю.Г., Альварес Фигероа М.В., Долгова Е.А.* Корреляция морфологических признаков туберкулеза и состояния иммунного статуса при ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 11. — С. 48–53. (rus) *Zjuzja Ju.R., Zimina V.N., Parhomenko Ju.G., Al'vares Figeroa M.V., Dolgova E.A.* Korrelyaciya morfologicheskikh priznakov tuberkuleza i sostoyaniya immunnogo statusa pri VICH-infekcii // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2014. — N 11. — S. 48–53. (rus)
8. *Михайловский А.М.* Особенности клинико-морфологических проявлений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в Оренбургской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — 26 с. *Mihajlovskij A.M.* Osobennosti kliniko-morfologicheskikh proyavlenij tuberkuleza, sochetannogo s VICH-infekciej v Orenburgskoj oblasti: avtoref. ... k.m.s. — Moskow, 2011. — 26 s. (rus)
9. *Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В.* Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические аспекты // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 6. — С. 56–60. *Cinzerling V.A., Svistunov V.V.* Tuberkulez v sochetanii s VICH-infekciej: kliniko-morfologicheskie aspekty // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2014. — N 6. — S. 56–60. (rus)
10. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. акад. РАМН В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 608 с. VICH-infekciya i SPID: nacionalnoe rukovodstvo / pod red. akad. RAMN V.V. Pokrovskogo. — Moskow: GAOTAR-Media, 2013. — 608 s. (rus)
11. *Wood R., Maartens G., Lombard C.J.* Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis // *J. AIDS*. — 2000. — N 23. — P. 75–80.
12. *Семенова Н.Ю., Чеботарева Т.В., Демидов В.И., Богданова Л.И.* Клинико-морфологические проявления туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 6. — С. 51–55. *Semenova N.Ju., Chebotareva T.V., Demidov V.I., Bogdanova L.I.* Kliniko-morfologicheskie proyavleniya tuberkuleza u bolnyx na pozdnyx stadiyax VICH-infekcii // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2014. — N 6. — S. 51–55. (rus)
13. *Shankar E.M., Vignesh R., Ellegård R. et al.* HIV-Mycobacterium tuberculosis co-infection: a «danger-couple model» of disease pathogenesis // *Pathog Dis*. — 2014. — N 70. — P. 110–118.
14. *Гамусов М.Д.* Эпидемиология ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и ее особенности на современном этапе // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2011. — № 6. — С. 97–99. *Gamusov M.D.* Epidemiologiya VICH-infekcii v Rossijskoj Federacii i ee osobennosti na sovremennom etape // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. — 2011. — N 6. — S. 97–99. (rus)
15. *Михайловский А.М., Лепеха Л.Н., Ерохин В.В.* Морфология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (по данным патологоанатомического исследования) // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 10. — С. 65–70. *Mihajlovskij A.M., Lepeha L.N., Erohin V.V.* Morfologiya tuberkuleza, sochetannogo s VICH-infekciej (po dannym patologoanatomicheskogo issledovaniya) // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2014. — N 10. — S. 65–70. (rus)
16. *Гринберг Л.М.* Актуальные вопросы патологии во фтизиатрии // Научные труды Всероссийской Научно-практической конференции. 29–31.10.2008. — СПб., 2008. — С. 224–227. *Grinberg L.M.* Aktualnye voprosy patologii vo ftiziatrii // Nauchnye trudy Vserossijskoj Nauchno-prakticheskoj konferencii; 2008 October 29–31. — St. Petersburg, 2008. — S. 224–227. (rus)
17. *Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М.* Туберкулез и ВИЧ-инфекция // Социально значимые инфекции. Часть II. Микст-инфекции. — СПб.: ООО «Береста», 2011. — С. 113–118. *Nechaev V.V., Ivanov A.K., Panteleev A.M.* TB and HIV. Proc. // Socialno znachimye infekcii. Chast II. Mixt-infekcii. — St. Petersburg: ООО «Beresta», 2011. — S. 113–118. (rus)
18. SPSS® Base 14.0 Windows® Applications Guide, Copyright © 1998 by SPSS Inc. All rights reserved — Copyright © 1998 SPSS «Rus».
19. *Цинзерлинг В.А.* Нерешенные вопросы патоморфологии туберкулеза // Медицинский альянс. — 2016. — № 1. — С. 22–25. *Zinzerling V.A.* Nereshennyye voprosy patomorfologii tuberkuleza // Medicinskij al'jans. — 2016. — N 1. — P. 22–25. (rus)

Поступила в редакцию 04.08.2016 г.

Сведения об авторах:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50, тел.: 8-343-333-44-67; e-mail: tulkova@urniif.ru (контактное лицо);

Корначев Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, 625026, г. Тюмень, ул. Республики, д. 147;

Медвинский Игорь Давыдович — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, 620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50, тел. 8-343-333-44-59; e-mail: medvinsky@urniif.ru.

УДК 616-002.5+616.98:616-097

Выявление запущенных форм туберкулеза среди освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных лиц, инфицированных ВИЧ, в многоцентровом когортном исследовании

З.М. Загдын¹, Т.И. Данилова², Н.Ю. Ковалев³, А.Ю. Ковеленов⁴, Н.А. Беляков⁵, А. Румман⁶, Р. Румман⁶, А. Садехи⁶, Д. Кокс⁷, Дж. Панкович⁷, Р. Россенес^{7,8}, С. Купер^{7,9}, В. Вобесер^{6,7}, Г.С. Баласанянц¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер

³ Вологодский областной противотуберкулезный диспансер

⁴ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Ленинградской области

⁵ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями г. Санкт-Петербурга

⁶ Отделение инфекционных заболеваний Департамента здравоохранения и Университета Квинс, Канада

⁷ Канадское объединение по клиническому исследованию ВИЧ-инфекции, Ванкувер

⁸ Канадский консультативный центр по лечению ВИЧ-инфекции, Торонто

⁹ Оттавский Университет, Канада

Advanced presentation of screened tuberculosis in HIV-infected prisoners, released prisoners and homeless persons in a multi-centre cohort study

Z.M. Zagdyn¹, T.I. Danilova², N.Yu. Kovalev³, A.Yu. Kovelonov⁴, N.A. Belyakov⁵, A. Rumman⁶, R. Rumman⁶, A. Sadeghi⁶, D. Cox⁷, J. Pankovich⁷, R. Rosenes^{7,8}, C. Cooper^{7,9}, W. Wobeser^{6,7}, G.S. Balasanyants¹

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² Leningrad Region Tuberculous Dispensary

³ Vologda Region Tuberculous Dispensary

⁴ Leningrad Region AIDS Center

⁵ City AIDS Center, St. Petersburg

⁶ Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Queen's University, Canada

⁷ CIHR Canadian HIV Trials Network, Vancouver

⁸ Canadian Treatment Action Council, Toronto

⁹ University of Ottawa, Canada

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

Скрининг туберкулеза (ТБ) среди заключенных и бездомных лиц остается актуальной проблемой сохранения здоровья всего населения. В данном проспективном когортном исследовании мы оценили выявление туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных лиц в сравнении с общей популяцией. Сбор информации производился проспективно с 2008 по 2011 г. по данным персонализированного учета впервые зарегистрированных случаев сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ в Санкт-Петербурге, Ленинградской и Вологодской областях. Изучены социально-демографические, клинические и эпидемиологические характеристики пациентов и оценены факторы риска смерти от туберкулеза. В целом в анализ были включены 2888 больных: 1570 местных жителей, 777 бывших заключенных, 404 отбывающих наказание, 137 бездомных лиц. Значимых возрастных различий в группах не установлено, однако заключенные и бездомные преимущественно были мужчинами, городскими жителями, безработными и потребителями инъекционных наркотиков, реже имели бактериологическое подтверждение диагноза ТБ, чаще у них отмечались диссеминированные процессы и низкое число CD4-клеток. Значительными факторами риска смертности от ТБ были: бывшее или настоящее заключение, проживание в городе, безработица, симптомы с длительностью более 1 года, внелегочный туберкулез при выявлении CD4 менее 200 кл/мкл. Сделано заключение: у ВИЧ-инфицированных освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных туберкулез выявлялся в более запущенных формах, заболеваемость и смертность от туберкулеза среди них были также более высокими в сравнении с общей популяцией. Целенаправленное проведение раннего скрининга и своевременное начало лечебных мер могут улучшить исход туберкулеза среди данной социальной группы населения.

Ключевые слова: туберкулез и ВИЧ-инфекция, ВИЧ/ТБ, заключенные, бездомные, скрининг ТБ

Summary

Tuberculosis (TB) screening remains a substantial public health challenge in correctional facilities and the homeless population. In this prospective cohort study we evaluated TB screening of HIV-infected prisoners, released prisoners and homeless persons compared to the general population. *Methods:* Prospective data collection of newly registered HIV and TB co-infected cases was conducted in St. Petersburg, Vologda and Leningrad regions between 2008 and 2011. Social and demographic, clinical and epidemiological characteristics of patients were identified and predictors of TB-attributable mortality were assessed. *Results:* A total of 2888 patients were included in the analysis: 1570 local residents, 777 released prisoners, 404 prisoners and 137 homeless persons. There was no significant difference in age but prisoners, released prisoners and homeless persons were more likely to be male, reside in urban areas, lack fulltime employment and report injection drug use, less likely to have microbiological confirmation, presented with a greater incidence of disseminated TB, lower CD4 cell count. Significant predictors of TB-attributable mortality were current or prior incarceration, urban residence, unemployment, symptoms lasting over 1 year, extra-pulmonary TB at presentation and CD4 cell count less than 200. *Conclusions:* HIV-infected prisoners, released prisoners and homeless persons were diagnosed with TB at a significantly more advanced disease stage and presented with greater morbidity and mortality to compare to a general population. Targeted early screening and on time started treatment interventions could improve TB outcomes in these social groups.

Key words: tuberculosis and HIV, HIV/TB, prisoners, homeless, tuberculosis screening

Введение

Туберкулез является одной из основных причин заболеваемости и смертности среди людей, живущих с ВИЧ [1, 2]. В России с начала 1990-х гг. показатель зарегистрированных случаев туберкулеза имел непрерывный рост [3], составив примерно 83,2 случая на 100 000 в 2003 г. [4]. В последние годы, при имеющейся тенденции к снижению показателя (57,8 на 100 000 в 2015 г.), ситуация по туберкулезу по-прежнему остается напряженной. Это отчасти подпитывается растущей эпидемией ВИЧ-инфекции [3, 5]. Кроме того, в маргинальных группах населения, включая за-

ключенных и бездомных, как полагают, наблюдается более высокий уровень заболевания ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом и вирусным гепатитом [6, 7]. В различных регионах России заболеваемость туберкулезом в пенитенциарной системе в 2002 г. колебалась от 1,163 на 100 000 до 4,173 на 100 000 [5, 8–10]. В Санкт-Петербурге и прилегающей к нему Ленинградской области проживает более 7 млн человек, в том числе более 50 тыс. ВИЧ-инфицированных пациентов [11]. В 2014 г. заболеваемость туберкулезом в городе была 40,5 на 100 000 и 851 на 100 000 в учреждениях уголовно-исполнительной системы [11].

Несмотря на такую тревожную тенденцию, существует недостаток информации о практике скрининга туберкулеза в маргинальных слоях населения. В нескольких отчетах развивающихся стран имеются указания о существенной разнице данных по скринингу туберкулеза среди маргинальных слоев населения, включая заключенных и бездомных [12–14]. Кроме того, имеющиеся различия в показателях смертности от туберкулеза в данной популяции преимущественно были связаны с несвоевременной диагностикой и существованием барьеров для получения своевременного лечения.

Цель исследования: описание клинического и эпидемиологического профиля и результатов скрининга ТБ среди ВИЧ-инфицированных освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных в сравнении с общей популяцией в трех субъектах Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург, Ленинградская и Вологодская области).

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. В настоящее проспективное когортное исследование были включены все впервые зарегистрированные случаи активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов, установленные по результатам радиологического исследования с бактериологическим подтверждением диагноза и без него в Санкт-Петербурге, Ленинградской и Вологодской областях. Случаи туберкулеза выявлялись в ходе рутинного, планового скрининга пациентов, состоящих на диспансерном учете в Центрах СПИД и при обращении больного в любое медицинское учреждение, включая противотуберкулезное, с теми или иными жалобами, которые могли вызвать предположение о наличии туберкулеза. На каждый установленный случай туберкулеза заполнялась «Карта персонального учета на больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией» (форма № 263/у-ТБ). Все выявленные случаи сочетанной инфекции в изучаемых территориях были разделены на четыре группы — категории (критерии включения):

- 1) местные жители;
- 2) заключенные, отбывающие наказание в федеральной пенитенциарной системе в настоящее время;
- 3) освобожденные из мест лишения свободы, осевшие в изучаемых регионах;
- 4) бездомные.

Из анализа исключались пациенты, прибывшие из других территорий России, и иностранные иммигранты. Период исследования — с 1 января 2008 г. по 1 января 2011 г., с последующим анализом данных в течение одного года.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS (версия 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL). Частота и распределение выборки изучаемых групп в начале были определены с использованием описательных анализов. Затем выбирался соответствующий статистический тест: двойной Т-тест или критерий суммы рангов Манна–Уитни, которые были использованы для сравнения распределения непрерывных переменных между группами, в зависимости от того, были ли данные распределены нормально или нет. Тест χ^2 был использован для категориальных переменных. Дисперсионный анализ (ANOVA) был применен для сравнения переменных в трех и более группах. Значение $p < 0,01$ считалось значительным достоверным различием. Переменные с значительным достоверным различием были идентифицированы и использованы для построения логистической модели регрессии для вычисления предикторов смертности от туберкулеза.

Результаты исследования

Демографические и социально-экономические характеристики. В течение исследуемого периода всего было выявлено 3003 случая сочетанной инфекции. Мы исключили 115 пациентов, как не соответствующих критериям включения; из них 96 человек прибыли из других регионов России и 19 больных были гражданами других стран. В целом критериям включения соответствовали 2888 пациентов, которые вошли в окончательный анализ. Среди них 1570 (54,4%) являлись местными жителями, они не имели указаний в анамнезе о пребывании в местах лишения свободы, 777 (26,9%) были бывшими заключенными, 404 (14,0%) отбывали наказание в пенитенциарных учреждениях в период исследования и 137 (4,7%) не имели определенного места жительства. На рисунке показано число впервые зарегистрированных случаев сочетанной инфекции со стратификацией по региону и году установления диагноза ТБ. Преобладающая часть участников исследования были выявлены в Санкт-Петербурге (66,0%), 29,5% — в Ленинградской области и 4,5% — в Вологодской области (рисунок).

Демографические и социально-экономические характеристики исследуемой популяции отражены в табл. 1. Мы не выявили существенных статистических различий в распределении переменной в исследуемых группах в зависимости от региона происхождения пациента. Большинство больных (84,6%) были городскими жителями, что соответствовало данным переписи общей популяции в изучаемых территориях. Тем не менее освобожденные и отбывающие наказание заключенные и бездомные лица преимуще-

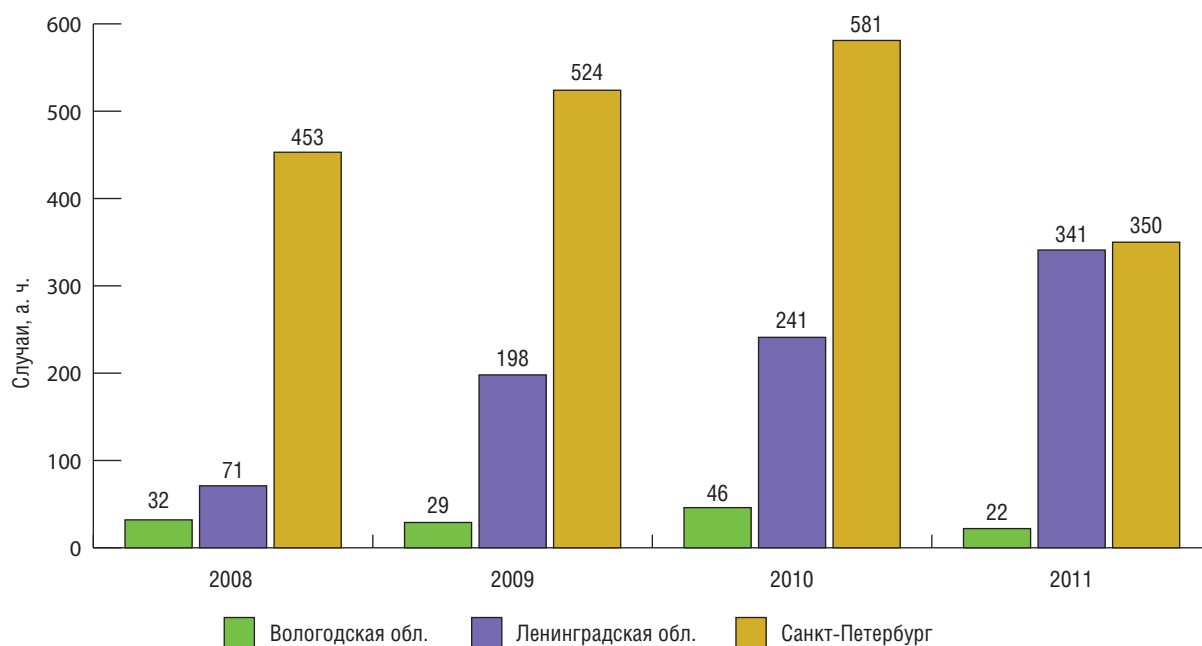


Рисунок. Впервые зарегистрированные случаи сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции по годам и регионам выявления

ственно проживали в городских районах, в сравнении с местными жителями (соответственно 92,6%, 92,1% и 90,4% против 81,6%, $p < 0,01$). Кроме того, по сравнению с местными жителями, преобладающая часть отбывающих наказание и освобожденных заключенных и бездомных лиц была представлена мужчинами (соответственно 63,8% против 90,5%, 89,6% и 80,3%, $p < 0,001$). Средний возраст исследуемой популяции был 32,9 года ($SD=7,1$), без существенных различий при стратификации по признаку пола, региона или категории самого случая. Также не было никаких существенных статистических различий в среднем возрасте участников исследования в период первого положительного теста на ВИЧ. Освобожденные заключенные имели более низкий уровень занятости по сравнению с местными жителями (8,8% против 18,8%, $p < 0,001$). Ни один из бездомных пациентов не сообщил о полной трудовой занятости. Эти данные имеют большие расхождения по сравнению с общим уровнем официальной безработицы в изучаемых регионах в период проведения исследования, который колебался от 3,9 до 9,0% [14].

ВИЧ-статус. Наиболее распространенным фактором риска передачи ВИЧ-инфекции было внутривенное употребление наркотиков. Освобожденные и отбывающие наказание заключенные и бездомные более часто инфицировались ВИЧ парентеральным путем, по сравнению с местными жителями (соответственно 90,5%, 86,6% и 72,3% против 61,9%, $p < 0,001$). Большинство пациентов имели продвинутые стадии

ВИЧ-инфекции, согласно классификации ВОЗ (88,6% с 4-й стадией). Не было отмечено каких-либо статистически значимых различий во всех исследуемых группах по данному признаку. Бывшие и отбывающие наказание заключенные и бездомные чаще имели число CD4-лимфоцитов менее 200 кл./мкл на момент выявления туберкулеза (соответственно 44,5%, 51,7% и 64,5% по сравнению с 36,4% среди местных жителей, $p < 0,001$).

Скрининг и диагностика ТБ. Средняя продолжительность периода между выявлением ВИЧ-инфекции и установлением диагноза туберкулеза составила 4,3 года ($SD=1,1$). Никаких статистически достоверных различий не было отмечено внутри исследуемых групп по данной характеристике. По сравнению с освобожденными и отбывающими наказание заключенными и бездомными местные жители сообщали больше информации о возможном туберкулезном контакте (соответственно 3,1%, 16,1% и 23,4% против 57,5%, $p < 0,001$), и у них выявление и регистрация туберкулеза в Центрах СПИД отмечались чаще (соответственно 10,3%, 0,5% и 8,8% против 14,1%, $p < 0,001$), что свидетельствует об адекватном отношении к своему здоровью и большей приверженности к наблюдению и лечению, чем в маргинальных слоях населения. У всех пациентов, у которых туберкулез выявлялся в Центрах СПИД, количество CD4-клеток было выше, чем у тех, у которых диагноз ТБ устанавливался в других учреждениях (23,2% CD4-клеток < 200 , $p < 0,01$), и они имели менее продвинутую стадию ВИЧ-ин-

Характеристика пациентов, вовлеченных в исследование и стратифицированных по категориям

Переменная		Группы				p value
		местные жители (n=1570)	освобожденные (n=777)	отбывающие (n=404)	бездомные (n=137)	
Мужчины, абс. ч. (%)		1001 (63,8)	703 (90,5)	362 (89,6)	110 (80,3)	<0,001
Регион, абс. ч. (%)	Санкт-Петербург	886 (56,4)	631 (81,2)	280 (69,3)	111 (81,0)	NS
	Ленинградская обл.	624 (39,7)	140 (18,0)	62 (15,3)	25 (22,5)	
	Вологодская обл.	60 (3,8)	6 (0,8)	62 (15,3)	1 (4,0)	
Средний возраст на начало исследования, годы		33,1 (7,9)	31,1 (5,7)	34,3 (6,9)	33,0 (5,9)	NS
Средний возраст при положительном тестировании ВИЧ, годы		29,4 (9,2)	26,0 (6,8)	32,4 (6,9)	32,0 (5,9)	NS
Продолжительность периода между установлением ВИЧ-инфекции и диагностикой ТБ, годы		5,1 (1,2)	4,7 (1,1)	4,4 (1,3)	3,5 (1,2)	NS
Городской житель, абс. ч. (%)		1281 (81,6)	719 (92,9)	339 (92,1)	122 (90,4)	<0,01
Полная занятость, абс. ч. (%)		295 (18,8)	69 (8,8)	0 (0)	0 (0)	<0,001
Пути передачи ВИЧ-инфекции, абс. ч. (%)	ПИН	972 (61,9)	703 (90,5)	350 (86,6)	99 (72,3)	<0,001
	Половой путь	598 (38,1)	74 (9,5)	54 (13,4)	38 (27,7)	<0,001
4-я стадия ВИЧ-инфекции (ВОЗ), абс. ч. (%)		1368 (87,1)	687 (88,4)	384 (95,0)	120 (87,6)	NS
Число CD4-лимфоцитов <200 кл./мкл., абс. ч. (%)		571 (36,4)	346 (44,5)	209 (51,7)	89 (64,5)	<0,001
Известный тубконтакт, абс. ч. (%)	Тубконтакт	504 (32,1)	0 (0)	75 (18,6)	89 (65,0)	<0,001
	Тюрьма	0 (0)	753 (96,9)	264 (65,3)	16 (11,6)	<0,001
	Семья	141 (9,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001
	Производственный	23 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001
	Неизвестный	902 (57,5)	24 (3,1)	65 (16,1)	32 (23,4)	<0,001
Место выявления ТБ, абс. ч. (%)	Тюремная больница	0 (0)	200 (25,7)	388 (96,0)	13 (9,5)	<0,001
	Противотуберкулезное учреждение	144 (8,8)	35 (4,4)	0 (0)	8 (5,8)	<0,001
	Центр СПИД	221 (14,1)	80 (10,3)	0 (0)	12 (8,8)	<0,001
	Общая лечебная сеть	1205 (76,8)	461 (59,3)	16 (4,0)	104 (75,9)	<0,001
Метод скрининга ТБ, абс. ч. (%)	Рентген	1426 (90,8)	741 (95,4)	402 (99,5)	129 (94,2)	NS
	Рентген + посев	136 (8,7)	54 (7)	23 (5,7)	12 (8,8)	<0,01
Симптомы активного ТБ >1 года, абс. ч. (%)		89 (5,7)	658 (84,7)	237 (58,7)	80 (58,4)	<0,001
Локализация ТБ при выявлении, абс. ч. (%)	Только легочная	189 (12,0)	70 (9,0)	125 (30,9)	16 (11,7)	NS
	Внелегочная	1381 (88)	707 (91)	279 (69,1)	121 (88,3)	<0,01
Смертность от ТБ, абс. ч. (%)		305 (19,4)	172 (22,1)	132 (32,7)	46 (33,6)	<0,001

фекции по классификации ВОЗ (61,9% — 1-я стадия, $p < 0,01$). Период проявлений симптомов заболевания до установления диагноза туберкулеза, согласно самооценке пациентов, в среднем длился от одного месяца до трех лет. Освобожденные и отбывающие наказание заключенные и бездомные чаще имели более длительный период проявлений симптомов (соответственно 84,7%, 58,4% и 58,7% с проявлениями симптомов с продолжительностью более 12 мес против 5,7%, $p < 0,001$). Рентгенограмма органов грудной клетки была наиболее распространенным методом выявления активного туберкулеза (91,4% случаев), однако у отбывающих наказание заключенных туберкулез реже подтверждался бактериологическими методами по сравнению с местными жителями, освобожденными заключенными и бездомными лицами (соответственно 5,7% против 8,7%, 7,0% и 8,8%, $p < 0,001$), что возможно связано с недостатками организации бактериологической службы в пенитенциарной системе.

Объем поражения и исход туберкулеза. В период первичной регистрации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией сведения о лекарственной устойчивости были ограничены по причине недостаточного применения экспресс-методов диагностики в Центрах СПИД и других медицинских учреждениях нетуберкулезного профиля. В настоящем исследовании данные по первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ-ТБ) были доступны только по Ле-

нинградской области за 2011 г., когда первично были зарегистрированы 11 случаев заболевания (3,2%) с МЛУ-ТБ.

По объему поражения большинство пациентов имели признаки генерализованного процесса с вовлечением внелегочных локализаций (80,6%). У освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных внелегочные локализации туберкулезного процесса встречались значительно чаще, чем у местных жителей (соответственно 91,0%, 69,1% и 88,3% против 59,0%, $p < 0,001$). За исследуемый период частота летальных исходов, обусловленных туберкулезом, среди всех групп пациентов составил 19,7%. При этом освобожденные и отбывающие наказание заключенные и бездомные значительно чаще умирали от туберкулеза, чем местные жители (соответственно 22,1%, 32,7% и 33,6% против 19,4%, $p > 0,01$). В табл. 2 приведены результаты модели логистической регрессии.

Наиболее значимыми предикторами летального исхода от туберкулеза являлись пребывание в местах лишения свободы (в прошлом или настоящем), бездомность, проживание в городских районах, безработица, длительность проявлений симптомов заболевания более 1 года до установления диагноза туберкулеза, внелегочные поражения с выраженными клиническими проявлениями и количество CD4-лимфоцитов < 200 кл./мкл.

Таблица 2

Предикторы смертности от туберкулеза при одно- и многофакторном анализе (конечная модель логистической регрессии)

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный	
	ОШ (95% ДИ)	p value	ОШ (95% ДИ)	p value
Освобожденные заключенные	1,18 (0,96–1,46)	<0,001	1,65 (1,22–2,43)	<0,001
Отбывающие наказание	2,10 (1,44–3,05)	<0,001	2,23 (1,66–3,00)	<0,001
Бездомные	2,01 (1,58–2,57)	<0,001	2,12 (1,40–3,20)	<0,001
Городской житель	2,18 (1,60–2,90)	<0,001	2,03 (1,48–2,79)	<0,001
Безработный	1,62 (1,20–1,75)	<0,001	1,37 (1,10–1,86)	0,042
ПИН	1,38 (1,12–1,70)	0,200	–	
Наблюдение в Центре СПИД	0,87 (0,66–1,16)	0,350	–	
4-я стадия ВИЧ-инфекции (ВОЗ)	0,80 (0,65–1,00)	0,055	–	
Симптомы >1 года	1,72 (1,45–2,05)	<0,001	2,00 (1,53–2,60)	<0,001
Внелегочный ТБ	1,27 (0,97–1,66)	<0,001	1,37 (1,10–1,80)	0,008
CD4-лимфоциты <200 кл./мкл	1,73 (1,38–2,16)	<0,001	1,81 (1,45–2,25)	<0,001

Обсуждение результатов

На исследованных территориях (Санкт-Петербург, Ленинградская и Вологодская области) наблюдается быстрый рост и распространение сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза [5, 8–11]. В эту эпидемию преимущественно вовлечены маргинальные слои населения, включая заключенных и бездомных. Результаты данного исследования свидетельствуют, что у освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных лиц туберкулез выявляется в распространенных формах с выраженными клиническими симптомами на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции и чаще приводит к летальным исходам.

В предыдущих исследованиях были указаны основные барьеры для завершения лечения туберкулеза среди освобожденных заключенных, которые становились бездомными, безработными, страдали алкоголизмом, наркоманией и имели трудности в подборе терапии [16–18]. Отбывающие наказание и освобожденные заключенные значительно чаще употребляли инъекционные наркотики и чаще были безработными. Эпидемия ВИЧ-инфекции в изучаемых регионах в основном обусловлена употреблением инъекционных наркотиков [18, 19]. Большинство больных (73,5%) в данном исследовании являлись потребителями инъекционных наркотиков, особенно бывшие заключенные. Тем не менее на таком фоне, как показали предыдущие исследования, употребление инъекционных наркотиков не является независимым предиктором смертности от туберкулеза, оно еще связано и с высоким риском прерывания и прекращения лечения [15]. В нашем исследовании у 25,7% освобожденных заключенных туберкулез был выявлен в период нахождения в местах лишения свободы. В большинстве случаев ограниченная информация о месте и продолжительности заключения пациента не позволяет определить период установления диагноза туберкулеза: во время нахождения в местах лишения свободы или после освобождения. При анализе в подгруппе освобожденных заключенных в сравнении с другими категориями пациентов не было установлено статистически достоверных различий в зависимости от места проведения скрининга и выявления туберкулеза. Однако освобожденные заключенные имели худшие исходы течения туберкулеза по сравнению с местными жителями. Они чаще, чем местные жители, умирали от туберкулеза, несмотря на равный доступ к медицинским услугам в противотуберкулезных учреждениях, Центрах СПИД и других медицинских организациях. Отчасти это связано с недостаточной преемственностью между учреждениями пенитенциарной и гражданской систем и их фрагментарностью [16].

Согласно рекомендациям ВОЗ основным методом скрининга туберкулеза является микроскопия мазка мокроты и применение молекулярно-генетических исследований, в частности, GeneXpert MTB/RIF, для своевременного определения МЛУ-ТБ [14, 20]. Эти принципы не в полной мере реализованы в учреждениях пенитенциарной системы страны, преимущественно из-за организационных и экономических ограничений [5]. Следовательно, по-прежнему ведущим методом скрининга туберкулеза на входе в пенитенциарное учреждение остается рентгенологическое обследование с двойным независимым чтением документации врачами-рентгенологами. Далее, в целях раннего выявления туберкулеза, отбывающие наказание заключенные подвергаются лучевому обследованию два раза в год или каждые шесть месяцев. С другой стороны, такой подход также способствует ограничению выявления туберкулеза методом микроскопии в рамках пенитенциарной системы. В нашем исследовании установление диагноза туберкулеза методом микроскопии мокроты составило лишь 5,7%, что значительно ниже данных, приведенных в ранних исследованиях, которые колебались от 12 до 19% [3, 4]. Причиной такой ситуации является отсутствие собственной бактериологической лаборатории в пенитенциарной системе Санкт-Петербурга и Ленинградской области, и бактериологические исследования вынуждены проводиться на финансово-договорной основе с лабораторной базой городского противотуберкулезного диспансера [3, 4].

Зависимость от рентгенологического скрининга туберкулеза на входе в пенитенциарное учреждение способствует несвоевременной диагностике активного туберкулезного процесса из-за нетипичного течения заболевания у ВИЧ-позитивных лиц, пропуска патологии и по другим причинам. Кроме того, недостаточное применение бактериологических методов с определением лекарственной устойчивости повышает риск развития МЛУ-ТБ в период тюремного пребывания пациента и увеличивает вероятность неэффективного лечения не установленного своевременно первичного МЛУ-ТБ. В настоящем исследовании МЛУ-ТБ в 2011 г. в Ленинградской области составил лишь 2,3%, что значительно ниже данных в ранних исследованиях, которые варьировали в пенитенциарных учреждениях российских регионов до 23% [12, 21, 22].

В нашем исследовании имеются сильные и слабые стороны, которые необходимо учитывать при интерпретации проведенного анализа. Сильными сторонами являются большой объем выборки с полными демографическими, эпидемиологическими и клиническими данными, вовлечение нескольких регионов и адекватный период длительности исследования.

Слабыми сторонами являются отсутствие информации о приеме антиретровирусной терапии в момент выявления туберкулеза, недостаточность сведений о предыдущем лечении туберкулеза и лекарственной устойчивости, а также отсутствие информации о длительности пребывания пациента в пенитенциарной системе (долгосрочное заключение, СИЗО и пр.).

Заключение

Настоящее исследование дает ценную информацию о социально-демографическом, клиническом и эпидемиологическом профиле маргинальных слоев

населения в Санкт-Петербурге и на прилегающих к нему территориях. Полученные данные показывают существенные различия в практическом подходе и результатах скрининга ТБ и частоте смертности от туберкулеза среди освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных лиц по сравнению с местными жителями. Эти знания могут оказать существенную помощь в адекватном распределении затрат для скрининга и проведения лечебно-диагностических мероприятий, включая программы по молекулярно-генетическим исследованиям, преимущественно направив их на маргинальные слои населения в условиях недостаточности ресурсов.

Список литературы

1. Global Tuberculosis Report, 2014/World Health Organization. — Geneva, 2014. — 118 p.
2. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с ко-инфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.) / Офис Европейского региона ВОЗ. — Копенгаген, 2013. — 52 с. Tuberkulez i VICH-infekcija: vedenie bolnyh s ko-infekcij. Kliničeskij protokol dlya Evropejskogo regiona VOZ (obnovlennaya versiya 2013 g.) / Ofis evropejskogo regiona VOZ. — Kopenhagen, 2013. — 52 s. (rus)
3. Bobrik A., Danishevski K., Eroshina K., McKee M. Prison health in Russia: the larger picture // J. Public Health Policy. — 2005. — Vol. 26. — P. 30–59. doi: 10.1057/palgrave.jphp.3200002.
4. Юрьева М., Сажин В. Распространение туберкулеза в пенитенциарной системе // Здравоохранение Северо-Запада. — 2002. — № 1. — С. 61–64. Yureva M., Sazhin V. Rasprostranenie tuberkuleza v penitenciarnoj sisteme // Zdravoohranenie Severo-Zapada. — 2002. — N 1. — S. 61–64. (rus)
5. Lobacheva T., Sazhin V., Vdovichenko E., Giesecke J. Pulmonary tuberculosis in two remand prisons (SIZOs) in St Petersburg, Russia // Euro Surveill. — 2005. — Vol. 10. — P. 93–96. PMID: 16077214.
6. Friedland G. Infectious disease comorbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis // J. Acquir Immune Defic Syndr. — 2010. — Vol. 55, Suppl. 1. — P. 37–42. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181f9c0b6.
7. Martin V., Cayla J.A., Bolea A., Castilla J. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in intravenous drug users on admission to prison // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2000. — Vol. 4. — P. 41–46.
8. Van Rie A., Zhemkov V., Granskaya J., Steklova L., Shpakovskaya L., Wendelboe A., Kozlov A., Ryder R., Salfmger M. TB and HIV in St Petersburg, Russia: a looming catastrophe? // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2005. — Vol. 9. — P. 74045. PMID: 16013768.
9. Vasquez C., Lioznov D., Nikolaenko S., Yatsishin S., Lesnikova D., Cox D., Pankovich J., Rosenes R., Wobeser W., Cooper C. Gender disparities in HIV risk behavior and access to health care in St. Petersburg, Russia // AIDS Patient Care STDS. — 2013. — Vol. 27. — P. 304–310. doi: 10.1089/apc.2013.0019.
10. Lobacheva T., Asikainen T., Giesecke J. Risk factors for developing tuberculosis in remand prisons in St. Petersburg, Russia — a case-control study // Eur. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 22. — P. 121–127. — doi: 10.1007/s10654-006-9068-z.
11. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. — М., 2015. — 314 с. Tuberkulez v Rossijskoj Federacii 2012/2013/2014 gg. Analiticheskij obzor statističeskix pokazatelej, ispolzuemyh v Rossijskoj Federacii i v mire. — M., 2015. — 314 s. (rus)
12. Shin S.S., Pasechnikov A.D., Gelmanova I.Y., Peremitin G.G., Strelis A.K., Mishustin, Barnashov A., Karpeichik Y., Andreev Y.G., Golubchikova V.T., Tonkel T.P., Yanova G.V., Nikiforov M., Yedilbayev A., Mukherjee J.S., Furin J.J., Barry D.J., Farmer P.E., Rich M.L., Keshavjee S. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2006. — Vol. 10. — P. 402–408. PMID: 16602404.
13. Spradling P., Nemtsova E., Aptekar T., Shulgina M., Rybka L., Wells C., Aquino G., Kluge H., Jakubowiak W., Binkin N., Kazeonny B. Anti-tuberculosis drug resistance in community and prison patients, Orel Oblast, Russian Federation // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2002. — Vol. 6. — P. 757–762.
14. Vinkeles Melchers N.V., van Elsland S.L., Lange J.M., Borgdorff M.W., van den Hombergh J. State of affairs of tuberculosis in prison facilities: a systematic review of screening practices and recommendations for best TB control // PLoS One. — 2013. — Vol. 8:e53644. doi: 10.1371/journal.pone.0053644
15. Service FSS. Unemployment Statistics. — 2011.
16. Fry R.S., Khoshnood K., Vdovichenko E., Granskaya J., Sazhin V., Shpakovskaya L., Zhemkov V., Zhemkova M., Rowhani-Rahbar A., Funk M., Kozlov A. Barriers to completion of tuberculosis treatment among prisoners and former prisoners in St. Petersburg, Russia // Int. J. Tuberc Lung Dis. — 2005. — Vol. 9. — P. 1027–1033. PMID: 16158896.
17. Ruddy M., Balabanova Y., Graham C., Fedorin I., Malomanova N., Elisarova E., Kuznetznov S., Gusarova G., Zakharova S., Melentyev A., Krukova E., Golishevskaya V., Erokhin V., Dorozhkova I., Drobniowski F. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia // Thorax. — 2005. — Vol. 60. — P. 130–135. doi: 10.1136/thx.2004.026922.

18. Иванов А.К., Шевырева Е.В., Скрынник Н.А., Турсунова Н.А. Лечение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания противотуберкулезного диспансера // Медицинский альянс. — 2015. — № 4. — С. 53–59. Ivanov A.K., Shevyreva E.V., Skrynnik N.A., Tursunova N.A. Lechenie bolnykh tuberkulezom i VICH-infekciej v stacionare dnevnogo prebyvaniya protivotuberkuleznogo dispansera // Medicinskij alyans. — 2015. — № 4. — S. 53–59. (rus)
19. Kruse G.R., Barbour R., Heimer R., Shaboltas A.V., Toussova O.V., Hoffman I.F., Kozlov A.P. Drug choice, spatial distribution, HIV risk, and HIV prevalence among injection drug users in St. Petersburg, Russia // Harm Reduct J. — 2009. — Vol. 6. — P. 22. doi: 10.1186/1477-7517-6-22.
20. Toussova O., Shcherbakova I., Volkova G., Niccolai L., Heimer R., Kozlov A. Potential bridges of heterosexual HIV transmission from drug users to the general population in St. Petersburg, Russia: is it easy to be a young female? // J. Urban Health. — 2009. — Vol. 86, Suppl 1. — P. 121–130. doi: 10.1007/s11524-009-9364-5.
20. Rodrigues C., Vadwai V. Tuberculosis: laboratory diagnosis // Clin. Lab Med. — 2012. — Vol. 32. — P. 111–127. doi: 10.1016/j.cll.2012.03.002.
21. Shin S.S., Pasechnikov A.D., Gelmanova I.Y., Peremitin G.G., Strelis A.K., Mishustin S., Bar-nashov A., Karpeichik Y., Andreev Y.G., Golubchikova V.T., Tonkel T.P., Yanova G.V., Yedilbayev A., Rich M.L., Mukherjee J.S., Furin J.J., Atwood S., Farmer P.E., Keshavjee S. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2007. — Vol. 11. — P. 1314–1320. — PMID: 18034952.
22. Kurbatova E.V., Kaminski D.A., Erokhin V.V., Volchenkov G.V., Andreevskaya S.N., Chernousova L.N., Demikhova O.V., Ershova J.V., Kaunetis N.V., Kuznetsova T.A., Larionova E.E., Smirnova T.G., Somova T.R., Vasilieva I.A., Vorobieva A.V., Zolkina S.S., Cegielski J.P. Performance of Cepheid (R) Xpert MTB/RIF (R) and TB-Biochip (R) MDR in two regions of Russia with a high prevalence of drug-resistant tuberculosis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis. — 2013. — Vol. 32. — P. 735–743. doi: 10.1007/s10096-012-1798-0.

Поступила в редакцию 27.07.2016 г.

Сведения об авторах:

Загдын Зинаида Моисеевна — кандидат медицинских наук, ст. научный сотрудник научно-методического отдела СПб НИИФ, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: dinmet@mail.ru;

Данилова Татьяна Ивановна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Ленинградского областного противотуберкулезного диспансера, 192029, Санкт-Петербург, пер. Ногина, д. 5; e-mail: ftizdti@mail.ru;

Ковалев Николай Юрьевич — врач-фтизиатр, координатор по сочетанию туберкулеза и ВИЧ-инфекции Вологодского областного противотуберкулезного диспансера, 160000, г. Вологда, Пошехонское шоссе, д. 36; e-mail: tubkoordinator@mail.ru;

Ковеленов Алексей Юрьевич — доктор медицинских наук, главный врач Центра СПИД Ленинградской области, 197022, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16; e-mail: akovelenov@mail.ru;

Беляков Николай Алексеевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Окружного Центра СПИД Северо-Запада России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16; e-mail: pasteur@GT2978.spb.edu;

Румман Амир — врач-инфекционист инфекционного отделения университета Квинс, Канада, 99 University Ave, Kingston, ON K7L 3N6, Канада; e-mail: bar21@queensu.ca;

Румман Рум — врач-инфекционист инфекционного отделения университета Квинс, Канада, 99 University Ave, Kingston, ON K7L 3N6, Канада; e-mail: bar21@queensu.ca;

Садехи Араш — врач-инфекционист инфекционного отделения университета Квинс, Канада, 99 University Ave, Kingston, ON K7L 3N6, Канада; e-mail: arash.sadeghi67@gmail.com;

Кокс Дэвид — руководитель Канадского объединения по клиническому исследованию ВИЧ-инфекции, Ванкувер, Канада, 1081 Burrard St, Vancouver, BC V6Z 1Y6, Канада; e-mail: dcox@hivnet.ubc.ca;

Панкович Джон — сотрудник Канадского объединения по клиническому исследованию ВИЧ-инфекции, Ванкувер, Канада, 1081 Burrard St, Vancouver, BC V6Z 1Y6, Канада; e-mail: jpankovich@hivnet.ubc.ca;

Россенес Рон — член Канадского объединения по клиническому исследованию ВИЧ-инфекции, Ванкувер, Канада, 1081 Burrard St, Vancouver, BC V6Z 1Y6, Канада; e-mail: ron@rosenes.com;

Купер Куртис — профессор Оттавского университета, Канада, 75 Laurier Ave E, Ottawa, ON K1N 6N5, Канада; e-mail: scooper@ottawahospital.on.ca;

Вобесер Венди — врач-инфекционист, профессор, член Канадского объединения по клиническому исследованию ВИЧ-инфекции, Ванкувер, Канада, 1081 Burrard St, Vancouver, BC V6Z 1Y6, Канада; e-mail: wendy.wobeser@gmail.com;

Баласанянц Гоар Сисаковна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-методического отдела СПб НИИФ, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: balasanjanz@mail.ru.

УДК 616-002.5-036.22-053.2/6

Распространенность соматической и инфекционной патологии у больных туберкулезом детей в течение 15-летнего периода наблюдения

М.А. Романова¹, А.В. Мордык¹, Е.С. Леонтьева²

¹ Омский государственный медицинский университет

² Специализированная детская туберкулезная клиническая больница, г. Омск

The prevalence of somatic and infectious diseases in children with tuberculosis during the 15-year follow-up period

M.A. Romanova¹, A.V. Mordyk¹, E.S. Leontyeva²

¹ Omsk State Medical University

² Specialized children's tubercular clinical hospital, Omsk

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

Возникновение тяжелых клинических форм и лекарственной устойчивости склоняет к анализу факторов риска развития туберкулеза, одним из которых является сопутствующая патология. Из 1165 детей с активным туберкулезом, участвовавших в исследовании, 83% имели сопутствующую патологию. Инфекционные и паразитарные заболевания выявлены у 29,4% обследованных ($\chi^2=9,764$, $p=0,008$), а соматические — у 75,2% ($\chi^2=19,031$, $p=0,000$), различия достоверны при сравнении пятилетних периодов. Наиболее неблагоприятной структура клинических форм туберкулеза оказалась в период с 2005 по 2010 г. Среди соматической патологии самыми распространенными являются заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, системы кровообращения. Наличие часто встречающихся классов соматической патологии у детей следует учитывать как возможный фон для развития туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, дети, факторы риска туберкулеза, сопутствующая патология

Summary

The occurrence of severe clinical forms and drug resistance requires an analysis of risk factors for tuberculosis, one of which is associated pathology. Of the 1165 children with active tuberculosis in the study 83% had comorbidities. Infectious and parasitic diseases were found in 29.4% ($\chi^2=9.764$, $p=0.008$), and somatic at 75.2% ($\chi^2=19.031$, $p=0.000$), the differences were significant when compared to the five-year periods. The most unfavorable structure of the clinical forms of tuberculosis was in the period from 2005 to 2010. Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, circulatory system are the most common among somatic diseases. These classes of somatic pathology in children should be considered as a possible background for the development of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, children, risk factors of tuberculosis, the accompanying pathology

Введение

На фоне снижающейся заболеваемости туберкулезом не исчезает острота проблемы в связи с возможностью возникновения тяжелых клинических форм, случаев множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя заболевания [1–4]. Появившиеся новые методы иммунодиагностики позволяют повысить качество выявления туберкулеза [4–7], но сохраняется вопрос, как снизить его количество. В этой связи обращают на себя внимание факторы риска развития туберкулеза, одним из которых является сопутствующая патология [8–11]. В этом ракурсе возникает интерес оценить все виды патологии, сопутствующей туберкулезу, для определения значимости каждого в развитии основного заболевания.

Материалы и методы исследования

Цель исследования реализована путем ретроспективного анализа случаев заболевания туберкулезом 1165 детей в возрасте от 0 до 14 лет за период с 2001 по 2015 г. Все дети находились на стационарном лечении и для сравнения были разделены на три временных периода: 1-й период — с 2001 по 2005 г. (n=429), 2-й период — с 2006 по 2010 г. (n=386), 3-й период — с 2011 по 2015 г. (n=350). Изолированным туберкулезом органов дыхания (ТОД) болели 1019 детей (87,5%), генерализованным — 73 (6,3%), внелегочным — 73 (6,3%). Из 1165 детей за период с 2001 по 2015 г. 968 детей (83,1%) имели сопутствующую туберкулезу соматическую и инфекционную патологию.

В 1-м временном периоде (2001–2005 гг.) было 236 мальчиков (55%), во 2-м (2006–2010 гг.) — 199 (51,6%) и в 3-м (2011–2015 гг.) — 169 (48,3%) ($\chi^2=3,512$; $p=0,173$). За весь 15-летний период заболели туберкулезом 241 ребенок раннего возраста (0–3 лет), 306 детей дошкольного (4–6 лет), 361 ребенок младшего

школьного возраста (7–11 лет) и 257 детей среднего школьного возраста (12–14 лет) ($\chi^2=40,198$; $p=0,000$). Возрастной состав детей по пятилетним периодам сравнения представлен в табл. 1.

Из социально сохранных семей было 176 детей (41%) за период 2001–2005 гг., 125 детей (32,4%) за период 2006–2010 гг., 107 детей (30,6%) за период 2011–2015 гг. ($\chi^2=11,022$; $p=0,004$). Воспитывались в социально дезадаптированных семьях (малообеспеченных, многодетных, неполных, опекаемых, воспитанников домов ребенка) 209 детей (48,7%) в 1-м периоде, 216 детей (56%) во 2-м и 181 ребенок (51,7%) в 3-м периоде ($\chi^2=4,286$; $p=0,117$). Социопатическими (употреблявшими наркотики, алкоголь, пребывавшими в местах заключения) были семьи у 44 детей (10,3%) в 1-м периоде, у 45 детей (11,7%) во 2-м периоде и у 62 детей (17,7%) в 3-м ($\chi^2=10,372$; $p=0,006$).

Работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией и одобрена членами Этического комитета ГБОУ ВПО Омского государственного медицинского университета 18.03.2014 (выписка из протокола № 60). Статистическая обработка проведена при помощи программы «Биостат 4.03». Качественные признаки обработаны при помощи критерия Пирсона χ^2 .

Статья подготовлена в рамках поддержанного РФНФ проекта «Оценка роли социального риска и наличия соматической и инфекционной патологии у детей в развитии и течении туберкулеза» № 16-16-55012 а(р).

Результаты и их обсуждение

Туберкулез органов дыхания (ТОД) встречался чаще всего у детей во все временные периоды: в 2001–2005 гг. у 356 детей (83%), в 2006–2010 гг. — у 338 (87,6%), в 2011–2015 гг. — у 325 (92,9%) ($\chi^2=17,147$; $p=0,000$). В структуре ТОД туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) у детей 1-го периода

Таблица 1

Возрастной состав детей от 0 до 14 лет в изучаемые периоды времени 2001–2015 гг.

Возрастная группа	Временные периоды			χ^2	p
	2001–2005, абс. ч. (%)	2006–2010, абс. ч. (%)	2011–2015, абс. ч. (%)		
0–3 года, из них: до 1 года	60 (14,0) 6 (10,0)	79 (20,5) 7 (8,9)	102 (29,1) 7 (6,7)	19,840	0,000
4–6 лет	104 (24,2)	125 (32,4)	77 (22,0)	11,655	0,003
7–11 лет	158 (36,8)	95 (24,6)	108 (30,9)	14,188	0,000
12–14 лет	107 (24,9)	87 (22,5)	63 (18,0)	5,479	0,065
Всего	429	386	350	–	–

диагностирован в 72,5% случаев (258 детей), 2-го периода — в 74% (250 детей), 3-го — в 67,1% (218 детей) ($\chi^2=1,853$; $p=0,396$). Первичный туберкулезный комплекс выявлен у 74 детей (20,8%) в 1-м периоде, у 48 (14,2%) во 2-м и у 79 детей (24,3%) в 3-м ($\chi^2=13,210$; $p=0,001$). Вторичные формы туберкулеза развились только у детей школьного возраста: так, очаговым туберкулезом болели по 5 детей в 1-м и 2-м периодах (1,4% и 1,5%) и 7 детей в 3-м периоде (2,2%) ($\chi^2=1,048$; $p=0,592$), а инфильтративным — 13 детей (3,7%) в 1-м периоде, 30 детей (8,9%) во 2-м, 12 детей (3,7%) в 3-м ($\chi^2=12,014$; $p=0,002$). Туберкулезный плеврит зафиксирован у 6 детей (1,7%) 1-го периода и у 4 детей 2-го и 3-го периодов (по 1,2%) ($\chi^2=0,239$; $p=0,889$). Туберкулома регистрировалась только в 2006–2010 гг. у 1 ребенка (0,3%) и у 3 детей (0,9%) в 2011–2015 гг. ($\chi^2=4,258$; $p=0,119$). Казеозная пневмония возникла у одного ребенка (0,3%) в 3-м периоде. Генерализованные формы туберкулеза в 2001–2005 гг. зарегистрированы у 22 детей (5,1%), в 2006–2010 гг. — у 34 (8,8%) и в 2011–2015 гг. — у 17 (4,9%) ($\chi^2=6,376$; $p=0,041$). Наиболее распространенным проявлением генерализованного туберкулеза было сочетание ТОД и внелегочной локализации. Так, в 1-м периоде (2001–2005 гг.) таких детей было 19 (4,4%), во 2-м — 29 (7,5%), а в 3-м — 13 (3,7%) ($\chi^2=6,230$; $p=0,044$). Диссеминированный туберкулез в составе генерализованного развился у 2 детей (0,5%) 1-го периода, у одного ребенка (0,3%) 2-го периода и у 3 детей (0,9%) 3-го ($\chi^2=1,313$; $p=0,519$). Менингоэнцефалит зафиксирован у одного ребенка (0,2%) в 2001–2005 гг., у 3 детей (0,8%) в 2006–2010 гг. и у одного (0,3%) в 2011–2015 гг. ($\chi^2=1,649$; $p=0,439$). Случай врожденного туберкулеза зафиксирован в 2006–2010 гг. Внелегочный туберкулез в 1-й временной период возник у 5 детей (11,7%), во 2-й — у 14 (3,6%), в 3-й — у 9 (2,6%) ($\chi^2=5,308$; $p=0,070$). В структуре внелегочного поражения присутствовал туберкулез мочевой системы на протяжении всех 15 лет наблюдения, а туберкулез периферических лимфатических узлов, костей, кожи, абдоминальный туберкулез только у детей 1-го и 2-го периодов (2001–2010). Осложнения возникали в 1-м (28 детей — 7,9%), 2-м (33 ребенка — 9,8%) и 3-м (26 детей — 8%) периодах ($\chi^2=1,204$; $p=0,548$). Выделение микобактерий туберкулеза было выявлено у 27 детей (6,3%) в 2001–2005 гг., у 25 детей (6,5%) в 2006–2010 гг., у 30 детей (8,6%) в 2011–2015 гг. ($\chi^2=1,807$; $p=0,405$).

За период 2001–2005 гг. 342 ребенка (79,7%) имели сопутствующую патологию, в 2006–2010 гг. таких детей было 343 (88,9%), а в 2011–2015 гг. — 283 (80,9%) ($\chi^2=13,856$, $p=0,000$). Количество выявленных заболеваний у детей росло с течением времени с пиком в период 2006–2010 гг., более значительные колебания

при этом претерпевала доля соматических заболеваний, меньшие — доля инфекционной патологии. Считаем, что это связано не только с ухудшением уровня здоровья детей, но и с расширившимися возможностями диагностики в противотуберкулезных стационарах в последние годы [5, 7].

Инфекционные и паразитарные болезни выявлены у 111 детей (25,9%) в 1-м временном периоде, у 136 детей (35,2%) во 2-м и у 95 детей (27,1%) в 3-м ($\chi^2=9,764$, $p=0,008$). В классе инфекционных и паразитарных болезней чаще встречались паразитарные, которые составили в 1-й период 24,2% (104 ребенка), во 2-й — 20,7% (80 детей) и в 3-й — 21,1% (74 ребенка) ($\chi^2=40,536$, $p=0,000$). Наиболее распространен у детей энтеробиоз, реже лямблиоз, аскаридоз, единично встречался токсокароз, токсоплазмоз, описторхоз. ВИЧ-инфекция зарегистрирована только у одного ребенка 2-го и 3-го периодов ($\chi^2=0,217$, $p=0,642$). Гепатит С зафиксирован у 11 детей (2,6%) 1-го периода, у 7 детей (1,8%) 2-го и у 5 (1,4%) 3-го ($\chi^2=2,658$, $p=0,265$). Эпштейна–Барр вирусная инфекция выявлена у одного ребенка (0,2%) в 2001–2005 гг., у 2 детей (0,5%) в 2006–2010 гг. и у 3 детей (0,9%) в 2011–2015 гг. ($\chi^2=1,618$, $p=0,445$). За время госпитализации заболели ветряной оспой в 1-й период один ребенок (0,2%), во 2-й — 59 детей (15,3%), в 3-й — 17 детей (4,9%) ($\chi^2=64,833$, $p=0,000$).

Соматическая патология (табл. 2) в 2001–2005 гг. зарегистрирована у 324 детей (75,5%), в 2006–2010 гг. — у 315 (81,6%), в 2011–2015 гг. — у 237 (67,7%) ($\chi^2=19,031$, $p=0,000$).

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани были наиболее распространены и зафиксированы у 316 детей (27,1%) в 2001–2015 гг. В структуре данного класса заболеваний обращает на себя внимание частая встречаемость нарушения осанки, дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и рахита. Нарушение осанки в 1-й период выявлено у 71 ребенка (16,6%), во 2-й — у 112 (29%), в 3-й — у 26 детей (7,4%) ($\chi^2=58,995$, $p=0,000$). На лидирующие позиции сколиоз, нарастающий с возрастом детей, выходит ввиду нарушения нормального кровообращения и вентиляции легких, способствующих развитию специфического воспаления.

ДСТ имели 16 детей (3,7%) в 2001–2005 гг., 35 детей (9,1%) в 2006–2010 гг. и 25 (7,1%) в 2011–2015 гг. ($\chi^2=19,031$, $p=0,000$). Рахит диагностирован у 9 детей (2,1%) 1-го периода, у 12 детей (3,1%) 2-го и у 9 детей (2,6%) 3-го ($\chi^2=0,828$, $p=0,661$). Артрит имели по 2 ребенка в 1-м и 2-м периодах (по 0,5% соответственно), 8 детей (2,3%) в 3-м периоде ($\chi^2=7,743$, $p=0,002$). Плоскостопие зарегистрировано у 4 детей (0,9%) в 1-й период, у 3 детей (0,8%) во 2-й и у 6 детей (1,7%) в 3-й ($\chi^2=1,668$, $p=0,434$). Косолапость, аномалии развития,

Соматическая патология у детей 0–14 лет в 2001–2015 гг.

Класс заболеваний	Временные периоды			χ ²	P
	1-й период, 2001–2005, абс. ч. (%)	2-й период, 2006–2010, абс. ч. (%)	3-й период, 2011–2015, абс. ч. (%)		
Болезни системы кровообращения	102 (23,8)	125 (32,4)	70 (20)	15,874	0,000
Болезни органов пищеварения	36 (8,4)	25 (6,5)	18 (5,1)	3,303	0,192
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	102 (23,8)	144 (37,3)	70 (20)	31,662	0,000
Болезни органов дыхания	11 (2,6)	19 (4,9)	34 (9,7)	19,343	0,000
Болезни крови	107 (24,9)	59 (15,3)	41 (11,7)	25,517	0,000
Болезни мочеполовой системы	55 (12,8)	62 (16,1)	40 (11,4)	3,630	0,163
Болезни нервной системы	86 (20)	80 (20,7)	85 (21,4)	0,225	0,894
Болезни кожи	24 (5,6)	13 (3,4)	24 (6,9)	4,680	0,096
Болезни эндокринной системы	37 (8,6)	10 (2,6)	17 (4,9)	14,639	0,000
Болезни глаза	58 (13,5)	31 (8)	44 (12,6)	6,713	0,035
Болезни уха	6 (1,4)	7 (1,8)	3 (0,9)	1,243	0,537
Новообразования	2 (0,5)	4 (1)	3 (0,9)	0,908	0,635
Травмы и последствия других внешних причин	4 (0,9)	6 (1,6)	3 (0,9)	1,016	0,602
Всего	429	386	350		

дисхондроплазия, остеохондропатия встречались единично и не во все временные периоды.

Болезни системы кровообращения выявлены у 297 больных туберкулезом детей (25,5%). Являясь одним из самых распространенных классов болезней, по большей части это была нетяжелая патология, хорошо диагностируемая в настоящее время, благодаря расширившимся возможностям неинвазивной диагностики [9]. Среди них к часто встречающейся патологии относятся вторичные миокардиодистрофии, малые аномалии сердца (МАС) и синдром вегетативных дисфункций (СВД). Вторичные миокардиодистрофии в 1-й период диагностированы у 36 детей (8,4%), во 2-й — у 60 (15,5%) и в 3-й — у 25 детей (7,1%) (χ²=15,558, p=0,000). МАС выявлены у 35 детей (8,2%) 1-го периода, у 49 детей (12,7%) 2-го и у 34 (9,7%) 3-го (χ²=4,687, p=0,096). СВД регистрировался у 29 детей (6,8%) 1-го периода, у 18 детей (4,7%) 2-го периода и у 13 детей (3,7%) 3-го (χ²=3,940, p=0,139). Реже, но во все временные отрезки встречались пороки сердца (χ²=0,497, p=0,780) и нарушения ритма (χ²=2,410,

p=0,300). Артериальная гипертензия возникла у двух детей в 2006–2010 гг., а миокардит единично в первые два пятилетних периода.

Болезни дыхательной системы за 15-летний период возникли у 64 детей (5,5%). Бронхит развился у 6 детей (1,4%) в 2001–2005 гг., у 6 (1,6%) в 2006–2010 гг. и у 19 (5,4%) в 2011–2015 гг. (χ²=14,815, p=0,000). Бронхиальная астма установлена у 2 детей (0,5%) в 1-м периоде, у 4 (1%) во 2-м и у 6 детей (1,7%) в 3-м (χ²=2,945, p=0,229). Поллиноз диагностирован у 2 детей (0,5%) в 1-й период, у 4 (1%) во 2-й и у 11 (3,1%) в 3-й период (χ²=10,322, p=0,006). Случаи альвеолита, муковисцидоза, субатрофического ринита регистрировались единично в период с 2011 по 2015 г. Бронхолегочная дисплазия отмечена также единично на протяжении 2001–2010 гг. Синусит, развившийся на этапе стационарного лечения туберкулеза, наблюдался только у 4 детей 2-го периода.

Болезни крови и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, зафиксированы у 207 детей (17,8%). Анемии регистрировались в 1-й

период у 36 детей (8,4%), во 2-й — у 28 (7,3%), в 3-й — у 41 ребенка (11,7%) ($\chi^2=4,773$, $p=0,092$). Вторичные иммунодефицитные состояния выявлены только в период 2001–2005 гг. у 87 детей (20,3%) и в период 2006–2010 гг. у 38 детей (9,8%) ($\chi^2=12,013$, $p=0,000$).

Болезни мочеполовой системы в 2001–2015 гг. диагностированы у 157 детей (13,5%). Пиелонефрит зарегистрирован у 19 детей (4,4%) в 1-й период, у 27 детей (7%) во 2-й и у 4 детей (1,1%) в 3-й период ($\chi^2=15,334$, $p=0,000$). Диагноз инфекции мочевыводящей системы выставлен в 1-й период у 9 детей (2,1%), во 2-й — у 4 (1%) и в 3-й — у 16 детей (4,6%) ($\chi^2=9,879$, $p=0,007$). Фимоз выявлен у 3 детей (0,7%) 1-го периода, у 15 детей (3,9%) 2-го и у 11 детей (3,1%) 3-го ($\chi^2=9,381$, $p=0,009$). Киста почки ($\chi^2=0,254$, $p=0,881$), аномалии почки ($\chi^2=0,148$, $p=0,929$), пузырно-мочеточниковый рефлюкс ($\chi^2=0,844$, $p=0,656$), вульвовагинит ($\chi^2=1,151$, $p=0,562$) встречались у детей редко, но во все периоды сравнения. Дисметаболическая нефропатия, гломерулонефрит, рахитоподобные заболевания, варикоцеле, синехии, нарушение менструального цикла, монорхизм и киста яичников возникали единично, не во все временные периоды.

Болезни нервной системы и психические расстройства зарегистрированы у 241 ребенка (20,7%). Задержка психического развития являлась самой популярной патологией этого класса заболеваний и встречалась в 1-й период у 44 детей (10,3%), во 2-й — у 33 детей (8,5%) и в 3-й — у 35 детей (10%) ($\chi^2=0,767$, $p=0,681$). Энурез чаще встречался в 1-й период — у 21 ребенка (4,9%), во 2-й — у 11 детей (2,8%), а в 3-й — только у 5 детей (1,4%) ($\chi^2=7,732$, $p=0,021$). Астено-невротический синдром в 1-м и 2-м периодах имели по 11 детей (2,6% и 2,8%), в 3-м — 23 ребенка (6,6%) ($\chi^2=9,930$, $p=0,007$). Значительно реже встречались невроз навязчивых движений, с максимумом в 2011–2015 гг. ($\chi^2=8,105$, $p=0,017$), нарушения поведения ($\chi^2=2,142$, $p=0,343$), нарушения сна ($\chi^2=1,313$, $p=0,519$), энцефалопатия ($\chi^2=2,520$, $p=0,284$), малые мозговые дисфункции ($\chi^2=0,897$, $p=0,639$), олигофрения ($\chi^2=3,909$, $p=0,142$), эпилепсия ($\chi^2=1,029$, $p=0,598$). Единично зафиксированы мигрени, расстройства личности, ДЦП, синдром дефицита внимания и гиперактивности, гипертензионно-гидроцефалический синдром.

Болезни кожи развились у 61 ребенка (5,2%) за три периода наблюдения. Атопический дерматит являлся наиболее распространенной патологией и встречался в 1-й период у 12 детей (2,8%), во 2-й — у 7 (1,8%), в 3-й — у 17 (4,9%) ($\chi^2=5,873$, $p=0,053$). Микозы чаще встречались в 1-й период ($\chi^2=2,545$, $p=0,280$), контактный моллюск в 3-й ($\chi^2=2,737$, $p=0,254$). Витилиго, лейшманиоз, ихтиоз, стрептодермия, склеродермия и угревая болезнь возникали единично в один из периодов.

Болезни системы пищеварения за анализируемые 15 лет наблюдались у 79 детей (6,8%). Гастрит развивался у 24 детей (5,6%) 1-го периода, у 20 детей (5,2%) 2-го и у 7 детей (2%) 3-го ($\chi^2=6,840$, $p=0,033$). Менее распространенной патологией являлась дисфункция билиарного тракта ($\chi^2=1,689$, $p=0,430$), хронический панкреатит ($\chi^2=4,183$, $p=0,124$), аномалия кишечника ($\chi^2=0,441$, $p=0,802$) и синдром раздраженного кишечника ($\chi^2=0,303$, $p=0,859$).

Болезни эндокринной системы диагностированы у 64 детей (5,5%). Чаще регистрировались ожирение ($\chi^2=3,046$, $p=0,218$) и патология щитовидной железы с максимальной регистрацией в 2001–2005 гг. ($\chi^2=17,158$, $p=0,000$), реже сахарный диабет ($\chi^2=1,934$, $p=0,380$), нарушение полового созревания ($\chi^2=3,706$, $p=0,157$), единично — хроническая надпочечниковая недостаточность и нарушение роста.

Офтальмопатология была у 133 детей (11,4%) из 1165 включенных в исследование. Во все временные периоды наибольшее распространение получила миопия, которая наблюдалась в 1-м периоде у 37 детей (8,6%), во 2-м (2006–2010 гг.) — у 19 (4,9%), в 3-м — у 30 (8,6%) ($\chi^2=5,109$, $p=0,078$). Редко регистрировались косоглазие, амблиопия, ангиопатия, гиперметропия, астигматизм, конъюнктивит. По одному пациенту зафиксировано с халязионом, птозом, анизокорией, помутнением роговицы, катарактой, дакриоциститом.

В качестве новообразований отмечены гемангиомы, опухоль яичка, лимфогранулематоз. Среди болезней уха фигурировали отит и тугоухость.

Заключение

Таким образом, наиболее неблагоприятной структура клинических форм туберкулеза оказалась в период с 2005 по 2010 г. С течением времени среди заболевших туберкулезом уменьшалась доля детей из социально сохраненных семей. Больные туберкулезом дети в большинстве случаев имели сопутствующую патологию, наибольшая распространенность которой отмечена в 2006–2010 гг., с максимальной долей инфекционной патологии. Наиболее распространены среди соматической патологии заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, системы кровообращения, затем следовали болезни нервной системы, значительно реже у детей выявлялась патология дыхательной, пищеварительной, эндокринной системы, кожи, болезни уха, новообразования, травмы и последствия внешних причин. Наличие часто встречающихся классов соматической патологии у детей следует учитывать как возможный фон для развития туберкулеза.

Список литературы

1. Васильева Е.Б., Носкова О.М., Клочкова Л.В., Лозовская М.Э., Король О.И., Ястребова Е.Б. Случай генерализованного туберкулеза у ребенка школьного возраста с поздно выявленной ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 1. — С. 56–60. *Vasileva E.B., Noskova O.M., Klochkova L.V., Lozovskaya M.E., Korol O.I., Yastrebova E.B.* Sluchaj generalizovannogo tuberkuleza u rebenka shkolnogo vozrasta s pozdno vyyavlennoj VICH-infekciej // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2015. — N 1. — S. 56–60. (rus)
2. Довгалик И.Ф., Скворцова Л.А., Овчинникова Ю.Э., Старшинова А.А. Патоморфоз и диагностика туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей // Туберкулез и болезни легких. — 2004. — № 1. — С. 33. *Dovgalyuk I.F., Skvorcova L.A., Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A.* Patomorfoz i diagnostika tuberkuleza vnutrigrudnykh limfaticeskix uzlov u detej // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2004. — N 1. — S. 33. (rus)
3. Довгалик И.Ф., Корнева Н.В. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей Северо-Запада Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 3. — С. 12–16. *Dovgalyuk I.F., Korneva N.V.* Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti tuberkuleza u detej Severo-Zapada Rossijskoj Federacii // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2011. — N 3. — S. 12–16. (rus)
4. Мордык А.В., Турица А.А., Кондря А.В., Ароян А.Р., Цыганкова Е.А. Выявление различных форм и локализаций туберкулеза у детей разного возраста: роль скринингового обследования // Российский педиатрический журнал. — 2016. — № 3. — С. 151–156. *Mordyk A.V., Turica A.A., Kondrya A.V., Aroyan A.R., Tsygankova E.A.* Vyyavlenie razlichnykh form i lokalizacij tuberkuleza u detej raznogo vozrasta: rol skringingovogo obsledovaniya // Rossijskij pediatricheskij zhurnal. — 2016. — N 3. — S. 151–156. (rus)
5. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей // Педиатр. — 2014. — № 3. — С. 46–50. *Lozovskaya M.E., Belushkov V.V., Gurina O.P., Vasileva E.B., Klochkova L.V.* Sravnitel'naya ocenka innovacionnykh testov v diagnostike latentnoj i aktivnoj tuberkuleznoj infekcii u detej // Pediatr. — 2014. — N 3. — S. 46–50. (rus)
6. Пузырева Л.В., Мордык А.В., Турица А.А. Анализ влияния способов выявления, эффективности профилактических мероприятий на структуру клинических форм туберкулеза у детей // Уральский медицинский журнал. — 2013. — № 7 (112). — С. 73–76. *Puzryeva L.V., Mordyk A.V., Turica A.A.* Analiz vliyaniya sposobov vyyavleniya, effektivnosti profilakticheskix meropriyatij na strukturu klinicheskix form tuberkuleza u detej // Uralskij medicinskij zhurnal. — 2013. — N 7 (112). — S. 73–76. (rus)
7. Яблонский П.К., Довгалик И.Ф., Старшинова А.А., Якунова О.А. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей // Медицинская иммунология. — 2013. — № 1. — С. 37–44. *Yablonskij P.K., Dovgalyuk I.F., Starshinova A.A., Yakunova O.A.* Znachenie sovremennykh immunologicheskix testov v diagnostike tuberkuleza u detej // Medicinskaya immunologiya. — 2013. — N 1. — S. 37–44. (rus)
8. Наркевич А.Н., Корецкая Н.М., Виноградов К.А., Наркевич А.А. Факторы риска развития туберкулеза легких и их оценка в современных условиях: монография. — 2016. — С. 156. *Narkevich A.N., Koreckaya N.M., Vinogradov K.A., Narkevich A.A.* Faktory riska razvitiya tuberkuleza legkix i ix ocenka v sovremennykh usloviyax: monografiya. — 2016. — S. 156. (rus)
9. Старшинова А.А. и др. Влияние факторов риска на развитие и течение туберкулезной инфекции у детей из семейного контакта в современной социально-эпидемиологической ситуации // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 6. — С. 34–39. *Starshinova A.A. i dr.* Vliyanie faktorov riska na razvitiye i techeniye tuberkuleznoj infekcii u detej iz semejnogo kontakta v sovremennoj socialno-epidemiologicheskoy situacii // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2010. — N 6. — S. 34–39. (rus)
10. Турица А.А., Иванова О.Г., Валова Н.А., Мордык А.В. Факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза у детей и подростков в Омской области // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 7. — С. 141. *Turica A.A., Ivanova O.G., Valova N.A., Mordyk A.V.* Faktory riska inficirovaniya mikobakteriyami tuberkuleza u detej i podrostkov v Omskoj oblasti // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2015. — N 7. — S. 141. (rus)
11. Турица А.А. и др. Патология почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 7. — С. 140. *Turica A.A. i dr.* Patologiya pochek u detej, inficirovannykh mikobakteriyami tuberkuleza // Tuberkulez i bolezni legkix. — 2015. — N 7. — S. 140. (rus)

Поступила в редакцию 03.09.2016 г.

Сведения об авторах:

Романова Мария Алексеевна — аспирант кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: rmar1@mail.ru;

Мордык Анна Владимировна — заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru;

Леонтьева Евгения Сергеевна — врач-фтизиатр Казенного учреждения здравоохранения Омской области «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница», 644050, г. Омск, ул. Крыловская, д. 52; e-mail: les1490@mail.ru.

УДК 615.03

Оценка результатов доклинического исследования новой противотуберкулезной композиции на основе окисленного декстрана и гидразида ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

А.С. Жарков¹, В.А. Шкурупий², Е.А. Лядов³, Б.В. Певченко¹,
А.В. Фролов¹, Д.Ю. Глазев¹

¹ Федеральный научно-производственный центр «Алтай», г. Бийск

² Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, г. Новосибирск

³ Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер, г. Барнаул

Evaluation of the results of preclinical studies of new antituberculosis compositions based on oxidized dextran and isonicotinic acid hydrazide

A.S. Zharkov¹, V.A. Shkurupiy², E.A. Liadov³, B.V. Pevchenko¹,
A.V. Frolov¹, D.Y. Glazev¹

¹ Federal research and production center "Altai", Biysk

² Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk

³ Altai Regional TB Dispensary, Barnaul

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

В статье представлены результаты доклинических исследований, проведенных в рамках реализации государственного контракта № 14.N08.12.0007, противотуберкулезной композиции на основе окисленного декстрана и гидразида изоникотиновой кислоты. В результате была установлена хроническая токсичность разработанного противотуберкулезного средства.

Ключевые слова: декстразид, окисленный декстран, изониазид, гидразид изоникотиновой кислоты, хроническая токсичность

Summary

The article presents the results of clinical trials conducted in the framework of the state contract № 14.N08.12.0007, antituberculosis agents, based on the oxidized dextran and isonicotinic acid hydrazide. Chronic developed antituberculosis compositions drugs has been established as a result of the work done.

Keywords: dekstrazid, oxidized dextran, Isoniazid, the hydrazide of isonicotinic acid, chronic toxicity

Введение

Для решения задачи снижения числа больных туберкулезом в РФ в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» реализован государственный контракт № 14.N08.12.0007 «До-клинические исследования противотуберкулезной фармацевтической композиции на основе конъюгата гидразида изоникотиновой кислоты и декстрана». По результатам выполнения контракта разработана противотуберкулезная фармацевтическая композиция (ФК) декстразид (ДЗ) для внутривенного введения, состоящая из конъюгата гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) с высокомолекулярным окисленным декстраном (ОД) и свободного ГИНК.

Окисленные декстраны представляют собой вспомогательное вещество, используемое в процессе изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств за счет химически активных групп, образующихся в результате окисления декстранов и способных конъюгировать с лекарственными низкомолекулярными соединениями, используемыми для лечения инфекций с внутриклеточной персистенцией возбудителя.

Научные основы создания противотуберкулезной фармацевтической композиции с использованием конъюгата ГИНК с окисленным декстраном, а также результаты исследования ее фармакокинетики и острой токсичности ранее были отражены в статье А.С. Жаркова и соавт. (2013) [1].

Цель работы: продолжение обсуждения результатов доклинических исследований фармацевтической композиции декстразид. В частности, в представленной работе решались задачи оценки хронической токсичности фармацевтической композиции по основному действующему веществу.

Материалы и методы исследования

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

Таблица

Содержание компонентов в фармацевтической композиции декстразид

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

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

При исследовании в ФГБНУ «НИИЭКМ» хронической токсичности ДЗ на крысах в сравнении с ГИНК (в эквивалентных по ГИНК дозам) стояла задача определить токсическое действие декстразида при его многократном введении, выявить наиболее чувствительные органы и системы организма, а также исследовать возможность обратимости вызываемых повреждений.

В процессе исследования осуществлялось многократное внутрибрюшинное (i.p.) введение растворов ДЗ в дозировке 30 мг/кг и 90 мг/кг, ГИНК в дозировке 90 мг/кг и 0,9% натрия хлорида для инъекций (объем введения 0,09 мл/100 г массы тела крысы) 2 раза в неделю (вторник и пятница), в течение 6 мес (всего 48 введений).

Клинический осмотр каждого животного на выявление признаков отклонения в состоянии здоровья от нормы проводили через 2 ч после каждого введения, а также на 3, 7, 9 и 12-е сутки после окончания введения. Перед каждым введением ФК производили взвешивание животных и каждую неделю осуществляли термометрию животных.

На следующий день после каждых 24 введений растворов и на 16-й день периода восстановления проводили оценку влияния исследуемого вещества на:

- гематологические показатели: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, количество лейкоцитов, лейкоформула, среднее содержание гемоглобина в клетке, средний объем эритроцита, количество тромбоцитов;
- гемостаз (протромбиновое время);
- на биохимические показатели крови: общий белок, холестерин, креатин, глюкоза, билирубин, ЩФ, АсАТ, АлАТ, ЛДГ.

На 2-й и 3-й дни (для самцов и самок соответственно) после каждых 24 введений растворов и на 14-й, и 15-й дни (для самцов и самок соответственно) периода восстановления проводили оценку влияния исследуемого вещества на:

- двигательную-исследовательскую активность животных в автоматизированной фотосенсорной установке Tru Scan с регистрацией общей двигательной активности, времени активности, неподвижного момента, дистанции, скорости движения, количество исследованных отверстий, количество вертикальных стоек;

- показатели мочи (лейкоциты, кетоны, нитриты, билирубин, белок, глюкоза, удельная плотность, кислотность мочи, уробилиноген, аскорбиновая кислота, эритроциты);
- кровяное давление на хвосте и исследование ЭКГ.

После каждых 24 введений растворов проводили оценку влияния исследуемого вещества на макро- и микроскопическое состояние внутренних органов: сердца, печени, легких, почек и головного мозга у первых пяти животных в каждой группе.

Результаты исследования

Анализ мочи. После 24 и 48 введений достоверно меняется только pH и объем мочи, но при этом pH находится в физиологической норме крыс (норма реакции мочи слабокислая, pH 5,0–7,0). После двух недель восстановления высокий объем мочи сохраняется, но не наблюдается достоверного увеличения количества клеточных элементов в моче.

Между группами животных, которым вводили ДЗ и ГИНК, по результатам анализа мочи значимых различий не наблюдается.

Биохимический анализ крови. В результате биохимического исследования сыворотки крови крыс, которым вводили ДЗ в дозах 30 и 90 мг/кг, а также ГИНК в дозе 90 мг/кг, обнаружены достоверные различия по сравнению с контрольными группами.

Гистологические исследования. Легкие. При гистологическом исследовании легких экспериментальных животных после 24 введений растворов во всех наблюдаемых группах не было обнаружено достоверно значимых различий. Во всех случаях наблюдали умеренное либо слабовыраженное полнокровие сосудов. Очагов некроза и патологического разрастания соединительной ткани обнаружено не было.

Печень. При морфологическом исследовании образцов печени крыс после 24 введений исследуемых веществ во всех экспериментальных группах отмечены умеренное полнокровие центральных вен, дистрофические изменения, представленные белковой (гидропической) дистрофией с минимальной степенью выраженности у животных контрольных групп и в группах, получавших ДЗ в малых дозах. Дистрофические изменения умеренной степени выраженности (зональные) отмечены у животных в группах с применением больших доз и у животных в группах с применением ИЗ. Помимо этого, у животных всех экспериментальных групп в печени обнаружены внутриворотные клеточные инфильтраты лимфомакрофагального характера. У животных всех экспериментальных групп зарегистрировано умеренное полнокровие центральных вен с формиро-

ванием тромбов в отдельных сосудах и полнокровие синусоидов. В образцах печени животных всех экспериментальных групп отмечена слабая активация гиперпластических процессов, о чем свидетельствует увеличение количества двуядерных гепатоцитов в паренхиме органа.

Почки. При морфологическом исследовании почек животных во всех экспериментальных группах после 24 введений исследуемых веществ отмечены гиперемия и отек клубочков с уменьшением субкапсулярного пространства.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии хронической нефротоксичности ДЗ после 3 и 6 мес введения его в дозировках 30 и 90 мг/кг.

Сердце. При гистологическом исследовании сердца животных во всех экспериментальных группах после 24 введений исследуемых веществ не было обнаружено достоверно значимых различий. Во всех случаях наблюдали выраженное полнокровие сосудов и умеренно выраженный интерстициальный отек. Кардиомиоциты сохраняют поперечную исчерченность, незначительно гипертрофированы и имеют признаки слабовыраженной гидропической дистрофии. Ядра кардиомиоцитов округлой формы, нормохромные. Участков некроза и инфильтрации обнаружено не было, что свидетельствует об отсутствии кардиотоксичности ДЗ.

Головной мозг. При исследовании гистологических препаратов головного мозга экспериментальных животных после 24 введений исследуемых веществ наблюдаемые структурные изменения представлены преимущественно гемодинамическими нарушениями, выраженными в полнокровии кровеносных сосудов и периваскулярном и периваскулярном отеке. Во всех экспериментальных группах отмечено полнокровие с явлениями стаза: расширенный просвет кровеносных сосудов был заполнен эритроцитами. Во всех экспериментальных группах регистрировали периваскулярный отек ткани. При оценке выраженности периваскулярного отека в ткани головного мозга экспериментальных животных наибольшие изменения отмечали у самцов, получавших вещество сравнения (ИЗ). В препаратах головного мозга крыс, получавших ДЗ, отмечали отдельные очаги с дистрофическим нарушением структуры волокон ткани мозга, однако они выявлялись не у всех животных и были слабовыраженными.

При сравнительном анализе морфологических изменений в головном мозге крыс после введения исследуемых препаратов через 3 мес (24 введения) и 6 мес (48 введений) не было выявлено отличий исследуемых веществ. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии нейротоксичности ДЗ после длительного применения в течение 3 и 6 мес в дозах 30 и 90 мг/кг.

Гемостаз, артериальное давление, ЭКГ. Данные, полученные при изучении гемостаза и артериального давления в группах, не носят систематический характер и находятся в пределах физиологической нормы. Наблюдаемые достоверные различия в группах не носят систематический характер и находятся в пределах физиологической нормы.

Двигательная активность и исследовательская реакция в тесте «Открытое поле». Введение ДЗ в дозах 30 и 90 мг/кг самцам крыс никак не повлияло на показатели ДИР животных, зарегистрированные после 24 и 48 введений, а также после двух недель восстановления, по сравнению с контрольными группами. Во всех группах (и опытных, и контрольных) были снижены скорость движения животных и пройденное ими расстояние и увеличено количество вертикальных стоек после 48 введений по сравнению с предыдущей точкой тестирования (после 24 введений).

Динамика изменения массы тела и потребления корма и воды. Характер увеличения массы тела самцов одинаков для всех групп крыс. В среднем ее прирост составил 97–99% изначальной массы животных.

Динамика изменения массы тела для самок крыс также оказалась аналогичной для всех групп.

Анализ потребления корма и воды животными показал, что на протяжении всего эксперимента не было никаких различий между группами. Суточное потребление корма у самок стабильно составляло 1320 г, что является физиологической нормой, а у самцов оно было больше подвержено колебаниям и составляло 1727 г, что также почти укладывается в физиологическую норму — 1520 г [5]. Потребление воды животными в группах не различалось, но оказалось чуть выше нормы.

Динамика изменения температуры тела. Анализ динамики температуры тела животных показал, что во всех группах у самок крыс температура тела на протяжении всего времени эксперимента была выше наблюдаемой у самцов (кроме 22-й недели), при этом с 5-й по 20-ю неделю показатели находились на уровне максимального значения нормы (37,5 °С) или несколько превышали эти значения. У самцов крыс ректальная температура тела находилась в пределах физиологической нормы и не различалась у разных групп.

Функциональные наблюдения. По результатам функциональных наблюдений животных через 2–3 ч после введения препаратов были зафиксированы следующие параметры с отклонениями от нормы: отек конечностей, единичные расчесы в области шеи, расчесы (более 10) в области шеи и головы, кровянистые выделения из носа, диарея, ухудшение шерстного покрова, ректальное кровотечение и аномальное поведение.

Отек конечностей наблюдался только у животных, которым вводили ДЗ в дозе 30 и 90 мг/кг. Еще одним достаточно часто встречающимся параметром были

расчесы — либо единичные, локализованные только в области шеи, либо в большем количестве в области шеи и головы. И те и другие расчесы были характерны для животных всех экспериментальных групп и, следовательно, могли быть результатом стресса от регулярных инъекций.

Кровянистые выделения из носа в меньшей степени встречались в контрольных группах и чаще в группах животных, которым вводили ДЗ (в дозе 30 или 90 мг/кг).

Что касается остальных параметров с отклонениями от нормы, то зафиксированные случаи их появления у животных не были регулярными, не носили какого-либо систематического характера и встречались в разных группах.

Выводы

В результате биохимического исследования сыворотки крови крыс, которым вводили ДЗ в дозах 30 и 90 мг/кг, а также ИЗ в дозе 90 мг/кг, обнаружены следующие достоверные различия по сравнению с контрольными группами:

- после 24 введений декстразида самкам крыс наблюдалось снижение активности АлАТ при введении как в дозировке 30 мг/кг, так и в дозировке 90 мг/кг по сравнению с контролем, что свидетельствует об антицитолитическом эффекте декстразида;
- введение декстразида в дозе 90 мг/кг самкам крыс вызвало повышение активности АсАТ по сравнению с контролем. Это свидетельствует о более низкой цитотоксичности декстразида в более низкой дозировке по сравнению с изониазидом;
- отмечена более низкая активность ЩФ у самцов крыс после 24 введений декстразида в дозе 30 мг/кг по сравнению с самцами крыс, которым вводился изониазид, что может свидетельствовать о понижении гепатотоксичности декстразида по сравнению с изониазидом;
- введение декстразида в дозе 30 мг/кг самкам крыс вызвало снижение активности ЛДГ по сравнению с контролем, что может рассматриваться как антитоксическое действие;
- введение декстразида в дозе 30 мг/кг как самцам, так и самкам крыс вызывает повышение концентрации билирубина по сравнению с группами животных, которым вводился изониазид;
- в группе самцов крыс после 24 введений декстразида в дозе 90 мг/кг отмечалось повышение концентрации общего белка по сравнению с самцами крыс, которым вводился изониазид, причем концентрация общего белка оставалась

в пределах физиологической нормы для крыс (70–80 г/л);

- после введения самкам крыс декстразида в дозе 90 мг/кг и изониазида наблюдалось повышение концентрации холестерина по сравнению с контрольной группой, что может говорить об антихолестеринемическом эффекте декстразида по сравнению с изониазидом;
- в группе с введением декстразида в дозе 30 мг/кг самкам крыс понижалась концентрация глюкозы по сравнению с животными контрольной группы. Это может свидетельствовать об умеренном гипогликемическом эффекте декстразида;
- после 24 введений изониазида самкам крыс отмечалось снижение концентрации креатинина по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о положительном влиянии декстразида на азотистый обмен, причем наблюдаемый эффект был дозозависимым.

При проведении экспериментальных работ по исследованию хронической токсичности тестируемого вещества — ДЗ в малых (30 мг/кг) и больших (90 мг/кг) дозах после 24 введений (3 мес) было проведено морфологическое исследование образцов органов (легких, печени, почек, сердца, головного мозга) крыс восьми экспериментальных групп.

Во всех экспериментальных группах как при введении 0,9% натрия хлорида для инъекций, так и при введении декстразида (30 мг/кг, 90 мг/кг) и изониазида (90 мг/кг) во всех исследуемых органах регистрировали отечно-геморрагический синдром, представленный полнокровием и стазом в сосудах среднего и мелкого калибра, множественными диапедезными кровоизлияниями, интерстициальным отеком легких, периваскулярным и перицеллюлярным отеком головного мозга, отеком и гиперемией клубочков почек, интерстициальным отеком в миокарде. Степень выраженности гемоциркуляторных нарушений не имела достоверно значимых различий у животных всех экспериментальных групп.

При исследовании деструктивных изменений в органах отмечали слабовыраженные дистрофические изменения в почках, головном мозге, сердце, которые были схожими во всех экспериментальных группах. При морфологическом исследовании образцов печени крыс всех экспериментальных групп отмечены дистрофические изменения, представленные белковой дистрофией гепатоцитов. В образцах печени животных всех экспериментальных групп исследования отмечена слабая активация гиперпластических процессов, о чем свидетельствует увеличение количества двуядерных гепатоцитов в паренхиме органа.

Таким образом, по полученным данным можно сделать вывод, что ДЗ в малых дозах (30 мг/кг) при

длительном применении (3 мес, 24 введения) не приводит к токсическим повреждениям внутренних органов (легких, печени, почек, сердца, головного мозга).

Введение ДЗ в больших дозах (90 мг/кг) в течение указанного времени не обладает нефро-, кардио- и нейротоксичностью, но может способствовать развитию умеренно выраженных деструктивных изменений в печени животных, сопоставимых с таковыми при введении ИЗ в дозе 90 мг/кг в том же режиме.

При сравнительном анализе патоморфологических изменений в печени экспериментальных животных после 3 мес (24 введения) и 6 мес (48 введений) введения исследуемых веществ отмечено уменьшение деструктивных изменений гепатоцитов в группах с введением ДЗ в разных дозах, что проявляется постепенным восстановлением структуры печени, сопоставимым с группами контроля (введение 0,9% натрия хлорида для инъекций). Полученные данные свидетельствуют об обратимости дистрофических изменений в паренхиме печени при длительном применении ДЗ (6 мес), вероятно, за счет гепатопротекторного действия окисленного декстрана в составе композиции.

При проведении гематологических исследований наблюдаемые изменения уровня гематокрита, гемоглобина и эритроцитов свидетельствуют об изменении соотношения эритроциты : плазма в сторону увеличения объема плазмы крови. Резкое увеличение количества лейкоцитов имеет прямую связь с отменной исследуемых веществ. Другие параметры находились в рамках физиологической нормы.

По данным лейкоцитарной формулы крови можно сделать вывод, что достоверные отличия по составу лейкоцитарной формулы наблюдались преимущественно после 24 введений тестируемых соединений. Выявленные различия не носят систематического характера и не связаны с токсическим действием препарата.

Наблюдаемые достоверные отличия в группах при контроле гемостаза, артериального давления, ЭКГ не носят систематического характера и находятся в пределах физиологической нормы.

Исследования влияния субстанции на двигательную активность показали, что выявленные отличия не носят какого-либо систематического характера и не свидетельствуют о токсическом влиянии ДЗ на ДИР крыс, так же как и сам препарат сравнения ИЗ не оказывает значимого влияния на поведение животных.

По результатам функциональных наблюдений животных через 2–3 ч после введения препаратов были зафиксированы следующие параметры с отклонениями от нормы: отек конечностей, единичные расчесы в области шеи, расчесы (более 10) в области шеи и головы, кровянистые выделения из носа, диарея,

ухудшение состояния шерстного покрова, ректальное кровотечение и аномальное поведение. Еще одним достаточно часто встречающимся параметром были расчесы — либо единичные, локализованные только в области шеи, либо в большем количестве в области шеи и головы. И те и другие расчесы были характерны для животных всех экспериментальных групп и, следовательно, могли быть результатом стресса от регулярных инъекций.

Что касается остальных параметров, отклоняющихся от нормы, то зафиксированные случаи их по-

явления у животных не были регулярными, не носили какого-либо систематического характера и встречались в разных группах.

Таким образом, результаты гистологических исследований коррелируют с данными биохимического исследования крови (пониженный уровень активности трансаминаз в группах животных, получавших декстразид). В итоге достоверно подтверждено, что декстразид в сравнении с изониазидом обладает значительно меньшей гепатотоксичностью и в терапевтических дозах не обладает хронической токсичностью.

Список литературы

1. Жарков А.С., Шкурупий В.А., Лядов Е.А. и др. Оценка фармакокинетических параметров и токсичности противотуберкулезного средства на основе окисленного декстрана и гидразида изоникотиновой кислоты // Медицинский альянс. — 2013. — № 4. — С. 55–61 (http://nasph.ru/MedAlliance/MedAlliance4_2013.pdf). Zharkov A.S., Shkurupij V.A., Lyadov E.A. i dr. Ocenka farmakokineticheskix parametrov i toksichnosti protivotuberkuleznogo sredstva na osnove okislennogo dekstrana i gidrazida izonikotinovoj kisloty // Medicinskij alyans. — 2013. — N 4. — S. 55–61 (http://nasph.ru/MedAlliance/MedAlliance4_2013.pdf). (rus)
2. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. — М.: Изд-во РАМН, 2007. — 536 с. Shkurupij V.A. Tuberkuleznyj granulematoz. Citofiziologiya i adresnaya terapiya. — Moskow: Izd-vo RAMN, 2007. — 536 s. (rus)
3. Нормативные правовые акты, регламентирующие доклинические исследования безопасности и эффективности фармакологических веществ в Российской Федерации // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — С. 13–27. Normativnye pravovye akty, reglamentiruyushhie doklinicheskie issledovaniya bezopasnosti i effektivnosti farmakologicheskix veshhestv v Rossijskoj Federacii // Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyx farmakologicheskix veshhestv / pod red. R.U. Xabrieva. — Moskow: Medicina, 2005. — S. 13–27. (rus)
4. Фирсов А.А., Жердев В.П., Барманова Е.Ю., Родионов А.П., Фисенко В.П. Методические указания по проведению доклинических исследований фармакокинетики фармакологических веществ и лекарственных средств // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — С. 217–229. Firsov A.A., Zherdev V.P., Barmanova E.Yu., Rodionov A.P., Fisenko V.P. Metodicheskie ukazaniya po provedeniyu doklinicheskix issledovanij farmakokinetiki farmakologicheskix veshhestv i lekarstvennyx sredstv // Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyx farmakologicheskix veshhestv / pod red. R.U. Xabrieva. — Moskow: Medicina, 2005. — S. 217–229. (rus)
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч 1. — ФГБУ «НЦЭСМП», 2012. — 944 с. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskix issledovanij lekarstvennyx sredstv. Ch 1. — FGBU «NCESMP», 2012. — 944 s. (rus)

Поступила в редакцию 10.08.2016 г.

Сведения об авторах:

Жарков Александр Сергеевич — доктор технических наук, член-корреспондент РАН, генеральный директор АО «Федеральный научно-производственный центр «Алтай», 659322, Алтайский край, г. Бийск; e-mail: post@frpc.secna.ru;

Шкурупий Вячеслав Алексеевич — директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», 630117, г. Новосибирск, e-mail: sck@centercem.ru;

Лядов Евгений Анатольевич — заместитель главного врача по медицинской части краевого государственного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер», 656002, г. Новоалтайск; e-mail: lea022@mail.ru;

Певченко Борис Васильевич — кандидат технических наук, директор по науке АО «Федеральный научно-производственный центр «Алтай», 659322, Алтайский край, г. Бийск; e-mail: post@frpc.secna.ru;

Фролов Александр Валерьевич — старший научный сотрудник АО «Федеральный научно-производственный центр «Алтай», 659322, Алтайский край, г. Бийск; e-mail: lab.nanodiamond@rambler.ru;

Глазев Дмитрий Юрьевич — руководитель лаборатории АО «Федеральный научно-производственный центр «Алтай», 659322, Алтайский край, г. Бийск; e-mail: lab.nanodiamond@rambler.ru.

УДК 616.24-002.5-078-053.2

Эффективность лечения туберкулеза легких у пациентки с сопутствующей соматической патологией (клинический пример)

И.В. Чернохаева, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, Е.В. Истомина,
Е.Н. Беляева

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Efficacy of pulmonary tuberculosis treatment in a patient with comorbidities (clinical case)

I. Chernokhaeva, M. Pavlova, N. Sapoznikova, E. Istomina, E. Belaeva

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

Низкая эффективность лечения туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий нередко связана с непереносимостью изониазида, наиболее эффективного препарата группы гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК), обладающего бактерицидной активностью. Назначение препарата Феназид® (изоникотиноилгидразин-О, N') железа(II) сульфат дигидрат) пациентам с сопутствующей патологией, обладающего лучшей переносимостью и достаточной эффективностью, перспективно. Представлен клинический пример успешного лечения диссеминированного туберкулеза легких в фазе инфильтрации с применением Феназида®.

Ключевые слова: туберкулез легких, лечение, коморбидность, Феназид®

Summary

The low efficacy of drug-sensitive *M. tuberculosis* pulmonary tuberculosis treatment is often associated with intolerance to isoniazid, the most efficient drug isonicotinic acid hydrazide group (GINK), having bactericidal activity. The prescribing of Fenazid® drug (isonicotinoilgidrazin-O, N') of iron(II)sulfate dihydrate) in patients with concomitant diseases having a better tolerability and a sufficient efficiency is perspective. It is a clinical example of successful treatment of disseminated pulmonary tuberculosis with using Fenazid® in the intensive phase.

Keywords: pulmonary tuberculosis, treatment, comorbidity, Fenazid®

Повышение эффективности лечения туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий (СЛЧ) является на сегодняшний день одной из самых актуальных проблем фтизиатрии [1, 2]. Помимо решения вопроса эпидемиологической безопасности и распространенности туберкулезной инфекции, имеет значение предотвращение развития

лекарственной устойчивости возбудителя [3–5]. Показатель прекращения бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом легких не достигает в целом по стране 75,0%, клиническое излечение констатируют только у 30,0–32,0% больных [1, 5–7].

Эффективность терапии туберкулеза легких зависит от множества факторов: наличия сопутствующей

патологии, своевременного выявления, адекватной противотуберкулезной терапии, хорошей переносимости противотуберкулезных препаратов [8–10]. По данным клиники терапии туберкулеза легких, коморбидность составляет 43% у пациентов с впервые выявленным туберкулезом. У всех ранее леченных и с рецидивом заболевания пациентов выявляется сопутствующая патология, нередко один больной имеет несколько нозологических форм, что затрудняет проведение интенсивного курса химиотерапии. Основным недостатком противотуберкулезной терапии является развитие токсических реакций со стороны печени, желудочно-кишечного тракта и нервной системы [11, 12].

Основным и наиболее активным противотуберкулезным препаратом является изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты) — синтетическое средство бактерицидного действия, обладающее высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ), в особенности активно действующих.

Механизм действия изониазида обусловлен его способностью подавлять синтез миколовой кислоты, что приводит к нарушению структуры клеточной стенки МБТ. Однако при приеме изониазида у части пациентов развиваются нежелательные побочные реакции, возникновение которых связано с его ацетилированием в печени, с отделением от изоникотинового компонента группы гидразина, которое обуславливает токсическое действие препарата. Основными побочными эффектами изониазида являются гепатотоксические (повышение аминотрансфераз, реже уровня билирубина), нейротоксические (головокружения, головные боли, нарушения сна, периферические невриты), ангиотоксические (боли в сердце) и кожные аллергические реакции (зуд, папулезные и эритематозные высыпания). Вышеперечисленные побочные токсические реакции особенно часто проявляются у больных, имеющих одно или несколько сопутствующих заболеваний, что значительно затрудняет подбор схемы химиотерапии. В связи с этим актуален выбор противотуберкулезного препарата, который не уступает по своей активности изониазиду, но не вызывает характерных для него побочных токсических реакций [8, 13].

Препарат Феназид® (изоникотиноилгидразин-О,N') железа(II)сульфат дигидрат, синтезированный в 90-х годах XX в. С.Л. Гладких и соавт. как производное препаратов группы ГИНК, представляет собой хелатный комплекс двухвалентного железа и изониазида.

В ходе доклинического изучения препарата на культурах микобактерий было установлено, что препарат Феназид® (изоникотиноилгидразин-О,N') железа(II)

сульфат дигидрат в концентрации 40 мкг/мл обладает бактерицидным, а в концентрации 10 мкг/мл и 20 мкг/мл — бактериостатическим действием. Экспериментальные данные свидетельствуют о высокой видоспецифичности Феназида® (изоникотиноилгидразин-О,N') железа(II)сульфата дигидрата, его действию в отношении подавления роста микобактерий туберкулеза, при отсутствии влияния на другие микроорганизмы. Препарат не образует в организме токсичных метаболитов, не оказывает влияния на центральную нервную систему и не обладает иммунотоксическим и аллергическим действием, относится к классу малотоксичных веществ (IV класс токсичности). Метаболизм (изоникотиноилгидразина-О,N') железа(II)сульфата дигидрата, в отличие от изониазида, идет путем окисления, а не ацетилирования, что приводит к исчезновению токсичных метаболитов. Железо, введенное в организм в виде хелатного комплекса ГИНК, не вступает ни в синергические, ни в антагонистические взаимодействия с металлами переходной группы и щелочноземельными металлами. Хелатный комплекс с железом снижает полярность молекулы изониазида и облегчает диффузию вещества через липидную оболочку микобактерии, а также обеспечивает более низкую токсичность препарата по сравнению с изониазидом. (Изоникотиноилгидразин-О,N') железа(II)сульфат дигидрат обладает тропностью к сидерофорам микобактерий туберкулеза, что обеспечивает направленный транспорт препарата в клетки микобактерий [14, 15].

Сопутствующие заболевания при туберкулезе легких, способные повлиять на переносимость химиотерапии, диктуют необходимость выбора противотуберкулезного препарата с наименьшей токсичностью и хорошей переносимостью, что подтверждает данное клиническое наблюдение.

Пациентка Б. (1954 г. р.) поступила в СПб НИИФ с диагнозом: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого МБТ (-).

Сопутствующий диагноз: бронхиальная астма смешанного генеза средней степени тяжести, вне обострения. Гипертоническая болезнь I степени (ГБ).

Из анамнеза известно, что пациентка выявлена при выполнении проверочной флюорографии. Флюорографию делала регулярно, в течение последних 12 лет определялись изменения в верхней доле левого легкого, трактовались как пневмофиброз. Туберкулезный контакт не установлен. На ФЛГ 22.06.15 г. выявлено нарастание изменений в верхней доле левого легкого.

Пациентка обследована в противотуберкулезном диспансере. Установлен диагноз туберкулеза, и больную госпитализировали в терапевтическое отделение института. При поступлении в институт состояние пациентки удовлетворительное, симптомы интоксикации выраже-

ны умеренно, по вечерам температура повышалась до субфебрильных цифр. Назначены исследования мокроты на МБТ методом микроскопии, посева на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 в систему Bactec MGIT 960, посев на плотную питательную среду Левенштейна–Йенсена, молекулярно-биологические исследования с исследованием мокроты методом Gene Xpert, а также клинические и биохимические анализы крови, в том числе определение свободного Fe^{2+} в сыворотке крови и Fe^{2+} -связывающей способности крови (ОЖСС).

Объективные данные: при осмотре — кожа и слизистые оболочки чистые, периферические лимфатические узлы не увеличены. Аускультативно: в легких дыхание слева жесткое, над остальной поверхностью легких везикулярное, частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд./мин, систолическое и диастолическое артериальное давление крови — 130/70 мм рт. ст., частота дыхания (ЧД) 17 в минуту, температура тела нормальная.

В клиническом анализе крови при поступлении: эритроциты $4,61 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 135 г/л, СОЭ 18 мм/ч, лейкоциты $6,2 \times 10^9/л$, эозинофилы 8%, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 40%, лимфоциты 46%, моноциты 7%, тромбоциты $348 \times 10^9/л$. В биохимическом анализе крови: общий белок 67 г/л; глюкоза 4,6 ммоль/л, креатинин 73 ммоль/л, АлАТ 17 ммоль/л, АсАТ 20 ммоль/л, Fe 29,2 мкмоль/л, ОЖСС 46,7 мкмоль/л. Были выявлены изменения в клиническом анализе крови в виде умеренного повышения СОЭ и увеличения количества эозинофилов. Анализ мокроты методом бактериоскопии трехкратно показал, что МБТ не обнаружены. Анализ мокроты методом посева показал, что МБТ не обнаружены. Анализ мокроты методом ПЦР ДНК показал обнаружение МБТ.

ЭКГ 08.10.15 г.: синусовый ритм, ЧСС 77 в минуту, нормальное положение ЭОС, неполная блокада правой ножки Гиса (НБПНПГ). Изменение процессов реполяризации по передней стенке.

ФВД 07.08.15, 25.08.15 г.: ЖЕЛ в пределах нормы. Умеренные нарушения проходимости дыхательных путей. Проба с бронхолитиком отрицательная.

ФЭГДС 18.08.15 г.: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Недостаточность кардии. Поверхностный гастрит.

ФБС от 11.08.15 г.: посттуберкулезные рубцы правого верхнедолевого бронха, среднедолевого бронха и Бб; стеноз левого главного бронха 2–3 степени. Левосторонний ограниченный катаральный эндобронхит.

УЗИ органов брюшной полости от 17.02.14 г.: дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП).

Проведены консультации специалистов.

Консультация офтальмолога 13.08.15 г.: гиперметропия слабой степени — ОУ, гипертоническая ангиопатия сетчатки. Прием этамбутола не противопоказан.

Консультация ЛОР-врача 17.08.15 г.: полипоз носа. Применение аминогликозидов не противопоказано.

Выполнена лучевая диагностика органов грудной клетки (компьютерная томография). В С1–3 левого легкого определяется тотальное обсеменение полиморфными очагами с формированием инфильтратов, некоторые очаги с включением извести, на фоне пневмофиброза. Единичные очаговые формирования до 0,8 см в диаметре — в С1, С6, С8 правого и в С5, С8 левого легких. ВГЛУ не увеличены. Плевроапикальные напластования с обеих сторон (рис. 1).

Пациентке назначена этиотропная терапия с учетом сопутствующей патологии. Основу лечения составили

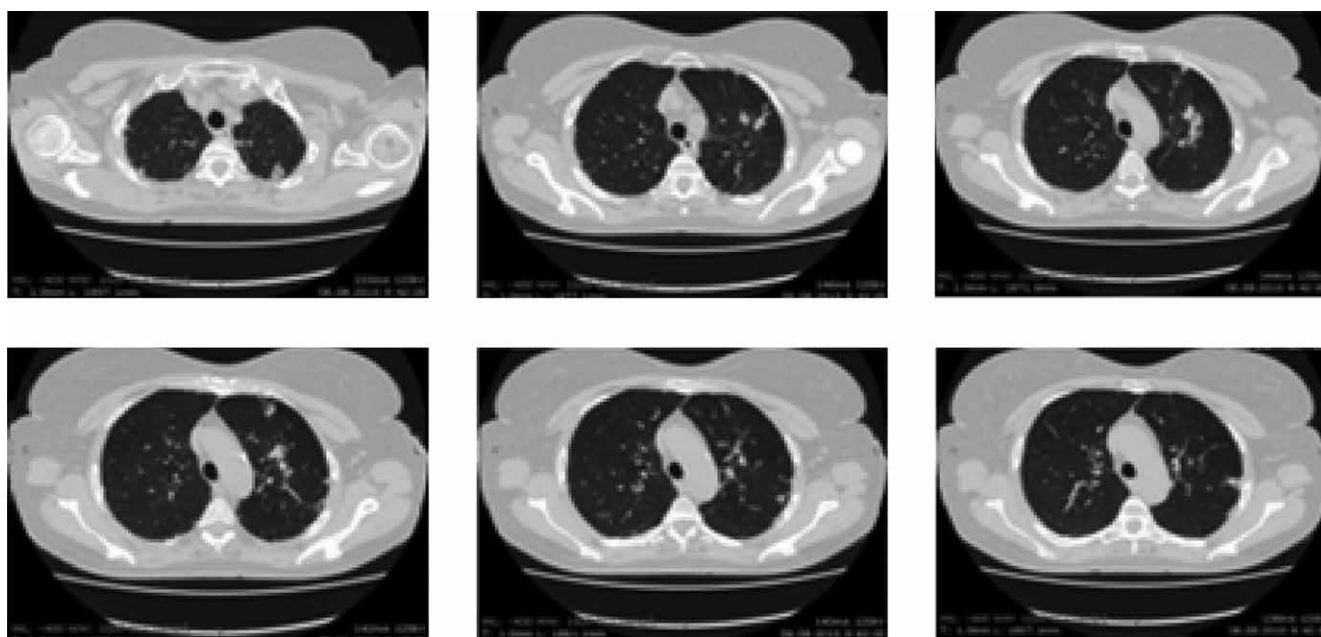


Рис. 1. КТ: выборочные сканы. Определяется инфильтрат в С1–2 левого легкого с очагами обсеменения в С1, С6, С8 правого и С5, С8 левого легких

четыре препарата, в том числе лекарственный препарат Феназид® (изоникотиноилгидразин-О,N' железа(II) сульфат дигидрат) таблетки по 250 мг производства ОАО «Фармсинтез», который назначался внутрь через 30–40 мин после еды. В первый день приема — 250 мг (1 таблетка) утром (для уточнения индивидуальной переносимости), далее при отсутствии побочных реакций — по 250 мг утром и вечером, пиразинамид — 1,5,

этамбутол — 1,2, рифампицин — 0,45, гепатопротекторы, витамины группы В в течение 2 мес интенсивной фазы терапии.

При оценке эффективности лечения учитывались сроки ликвидации или уменьшения симптомов интоксикации, локальных признаков болезни, нормализации показателей гемограммы, а также сроки прекращения бактериовыделения и рентгенологическая динамика.

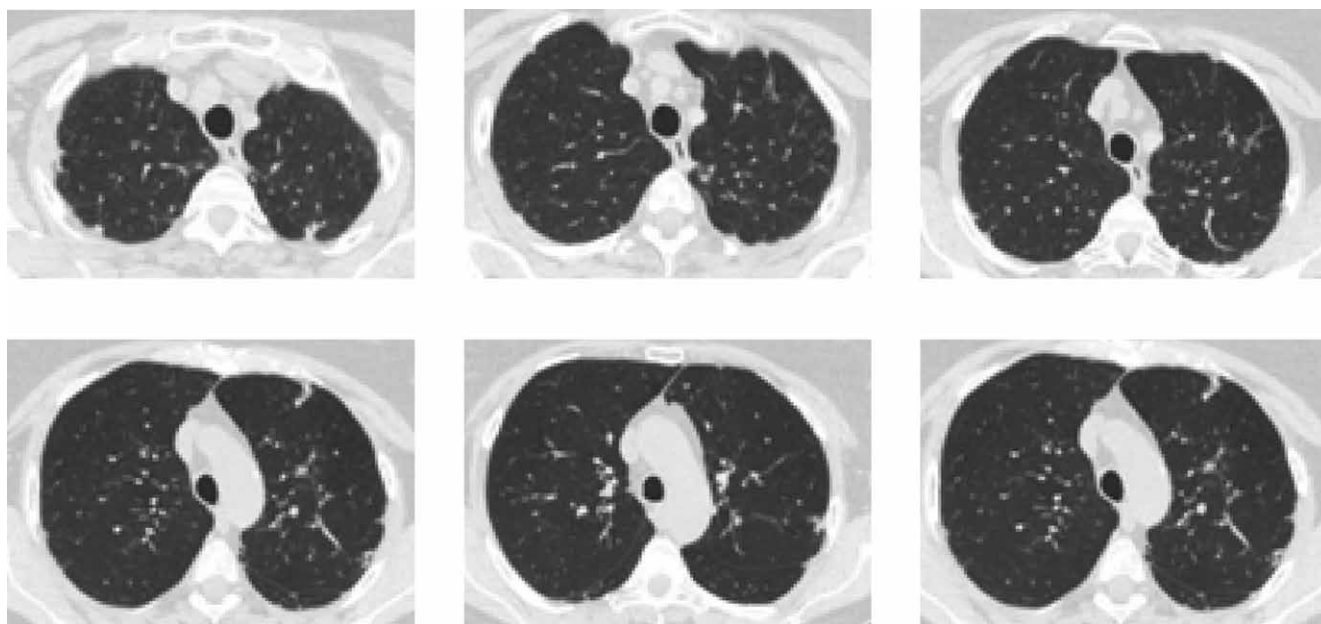


Рис. 2. СКТ: выборочные сканы после окончания интенсивной химиотерапии (2 мес)

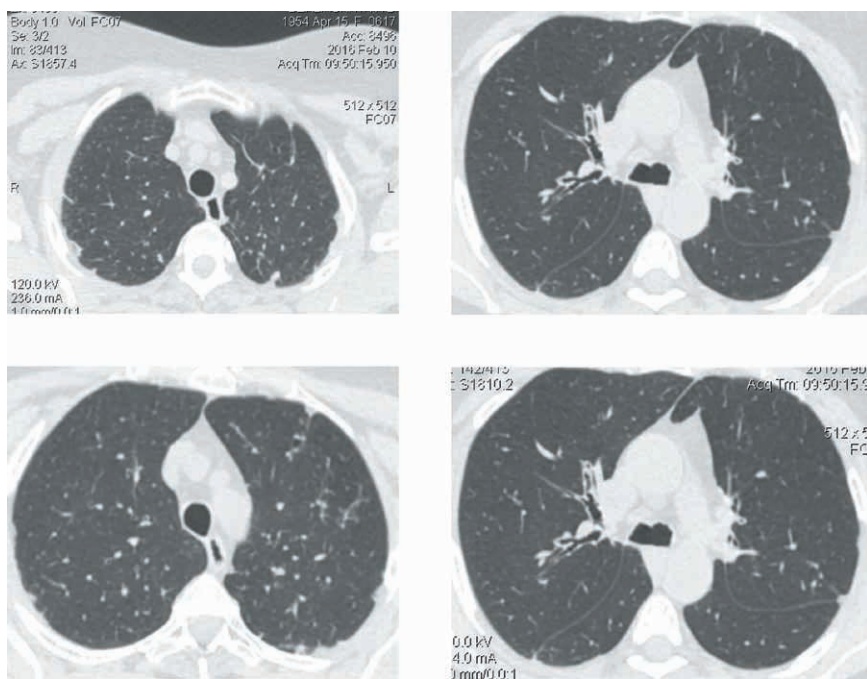


Рис. 3. КТ: визуализируются единичные плотные очаги, деструктивные изменения не определяются

К окончанию интенсивного курса химиотерапии (2 мес) симптомы интоксикации не определялись. Изменений в анализе крови выявлено не было: эритроциты $4,41 \times 10^{12}/л$, Hb 142 г/л, СОЭ 12 мм/ч, лейкоциты $7,0 \times 10^9/л$, эозинофилы 7%, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 46%, лимфоциты 42%, моноциты 2%, тромбоциты $290 \times 10^9/л$. Биохимия крови: общий белок 66 г/л, глюкоза 4,0 ммоль/л, креатинин 73 ммоль/л, АлАТ 19 ммоль/л, АсАТ 22 ммоль/л, Fe 32 мкмоль/л, ОЖСС 57,3 мкмоль/л. Анализ мокроты методом бактериоскопии через месяц лечения и перед выпиской показал, что МБТ не обнаружены. Анализ мокроты методом посева через месяц лечения и перед выпиской показал, что МБТ не обнаружены.

При выполнении контрольной СКТ установлено рассасывание большей части сливных очагов и инфильтрации в верхней доле левого легкого с сохранением плотных субплевральных немногочисленных очагов в этом легком. ВГЛУ увеличены не были (рис. 2).

Пациентка выписана на амбулаторное лечение по месту жительства (фаза продолжения). Рекомендовалось продолжить химиотерапию Феназидом®, рифампицином.

Пациентку консультировали в ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ на амбулаторном этапе в середине фазы продолжения (5 мес лечения). Состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляла, лечение переносила хорошо. Побочных реакций со стороны органов и систем выявлено не было. Клинические и биохимические показатели крови — в пределах референсных значений. На контрольной компьютерной томограмме отмечено дальнейшее уменьшение и ограничение очаговых изменений. Паци-

ентке рекомендовано продолжить терапию в прежнем режиме до 12 мес (рис. 3). По итогам контрольного обследования в 12 мес основного курса химиотерапии получена положительная рентгенологическая динамика на фоне стабильного абацеллирования.

Пациентке рекомендовано продолжить химиотерапию двумя противотуберкулезными препаратами (Феназид®, рифампицин).

Таким образом, за период лечения была достигнута выраженная положительная клиническая и рентгенологическая динамика, показатели крови нормализовались, уровни свободного Fe^{2+} в сыворотке крови и Fe^{2+} -связывающей способности в крови (ОЖСС) не изменились и были в пределах референсных значений.

Заключение

Применение (изоникотиноилгидразина-О,N') железа(II)сульфата дигидрата в комплексной терапии туберкулеза позволяет добиться высокой эффективности лечения. Назначение данного препарата пациентам с туберкулезом легких оправдано. Его хорошая переносимость, отсутствие побочных реакций и высокая эффективность позволяют получить хороший эффект от терапии при непереносимости изониазида. Препарат можно рекомендовать к широкому применению в лечении туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью при наличии сопутствующей патологии, не позволяющей проводить лечение с применением изониазида.

Список литературы

1. *Стерликов С.А.* Характеристика и результаты основного курса лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2011 г. // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 7. — С. 16–20. *Sterlikov S.A.* Kharakteristika i rezul'taty osnovnogo kursa lecheniya vpervye vyavlennykh bol'nykh tuberkulezom legkikh, zaregistrovannykh v 2011 g. // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — N 7. — S. 16–20. (rus)
2. *Шмелев Е.И. и др.* Туберкулез легких и сопутствующие заболевания респираторной системы // Пульмонология. — 2010. — № 5. — С. 38–40. *Shmelev E.I. i dr.* Tuberkulez legkikh i soputstvuyushchie zabolevaniya respiratornoi sistemy // Pul'monologiya. — 2010. — N 5. — S. 38–40. (rus)
3. *Павлова М.В. и др.* Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких у беременной женщины // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 3. — С. 67–71. *Pavlova M.V. i dr.* Osobennosti techeniya i effektivnost' terapii tuberkuleza legkikh u beremЕННОЙ zhenshchiny // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — N 3. — S. 67–71. (rus)
4. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization. — 2014. — 448 p.
5. *Старшинова А.А. и др.* Влияние факторов риска на развитие и течение туберкулезной инфекции у детей из семейного контакта в современной социально-экономической ситуации // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 6. — С. 34–39. *Starshinova A.A. i dr.* Vliyaniye faktorov riska na razvitie i techenie tuberkuleznoi infektsii u detei iz semeinogo kontakta v sovremennoy sotsial'no-ekonomicheskoy situatsii // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2010. — N 6. — S. 34–39. (rus)
6. *Яблонский П.К.* Российская фтизиатрия сегодня — выбор пути развития // Медицинский альянс. — 2013. — № 3. — С. 5–24. *Yablonskii P.K.* Rossiiskaya ftiziatriya segodnya — vybor puti razvitiya // MedAlliance. — 2013. — N 3. — S. 5–24. (rus)
7. *Шилова М.В.* Совершенствование диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезных учреждений на основе персонального мониторинга пациентов с применением компьютерных технологий (обоснование и условия выполнения) // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 7. — С. 8–15. *Shilova M.V.* Sovershenstvovanie dispansernogo nablyudeniya kontingentov protivotuberkuleznykh uchrezhdenii na osnove personal'nogo monitoringa patsientov s primeneniem komp'yuternykh tekhnologii (obosnovanie i usloviya vypolneniya) // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — N 7. — S. 8–15. (rus)
8. *Yablonskii P. et al.* Tuberculosis in Russia its history and its status today // Am. J. Respir. Clin. Care Med.— 2015. — Vol. 191, № 4. — P. 372–376.

9. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учеб. пособие. — СПб., 2011. — 88 с. *Balasyants G.S., Sukhanov D.S., Aizikov D.L. Pobochnnye deistviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya: ucheb. posobie.* — SPb., 2011. — 88 s. (rus)
10. Овчинникова Ю.Э., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Оптимизация режимов химиотерапии при первичном туберкулезе у детей // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 1. — С. 36–39. *Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Optimizatsiya rezhimov khimioterapii pri pervichnom tuberkuleze u detei // Tuberkulez i bolezni legkikh.* — 2009. — N 1. — S. 36–39. (rus)
11. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 240 с. *Ftiziatriya. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii / pod red. P.K. Yablonskogo.* — Moscow: GEOTAR-Media, 2016. — 240 s. (rus)
12. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 8. — С. 3–12. *Borzakova S.N., Aksenova V.A., Reizis A.R. Lekarstvennye porazheniya pecheni u detei, bol'nykh tuberkulezom // Tuberkulez i bolezni legkikh.* — 2010. — N 8. — S. 3–12. (rus)
13. Павлова М.В. и др. Клинико-экспериментальная оценка эффективности ремаксола при гепатотоксических проявлениях химиотерапии туберкулеза // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2015. — Т. 13, спец. выпуск. — С. 124. *Pavlova M.V. i dr. Kliniko-eksperimental'naya otsenka effektivnosti remaksola pri gepatotoksicheskikh proyavleniyakh khimioterapii tuberkuleza // Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* — 2015. — T. 13, spets. vypusk. — S. 124. (rus)
14. Борисова М.И., Стаханов В.А., Жаркова Т.И. Клиническая эффективность применения Феназида у больных туберкулезом легких с плохой переносимостью изониазида // Тезисы докладов VIII Рос. национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2001. — С. 426. *Borisova M.I., Stakhanov V.A., Zharkova T.I. Klinicheskaya effektivnost' primeneniya Fenazida u bol'nykh tuberkulezom legkikh s plokhoy perenosimost'yu izoniazida // Tezisy dokladov VIII Ros. natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo».* — M., 2001. — S. 426. (rus)
15. Сельцовский П.П. и др. Комплексные научные исследования в изучении эффективности Феназида // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 8. — С. 29–31. *Sel'tsovskii P.P. i dr. Kompleksnye nauchnye issledovaniya v izuchenii effektivnosti Fenazida // Problemy tuberkuleza.* — 2001. — N 8. — S. 29–31. (rus)

Поступила в редакцию 28.04.2016 г.

Сведения об авторах:

Чернохаева Ирина Владиславовна — младший научный сотрудник ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: chernokhaev@mail.ru;

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель направления «Фтизиопульмонология» ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: mv@spbniif.ru;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru;

Истомина Евгения Викторовна — врач-фтизиатр ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: spbniif_all@mail.ru;

Беляева Екатерина Николаевна — заведующая отделением № 1 для лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью ГБУЗ «Городская противотуберкулезная больница № 2», младший научный ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ekaterina_83@bk.ru.

УДК 613.846

Особенности лечения табачной зависимости у пациентки 72 лет в условиях фтизиопульмонологического санатория (клинический пример)

Н.А. Кузьмичева, Т.Ю. Цыгина, Н.И. Макарова

Филиал «Санаторий «Плес» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

Especially the treatment of tobacco dependence in patients 72 years of age in a pulmonology sanatorium (clinical case)

N.A. Kuz'micheva, T.Yu. Tsygina, N.I. Makarova

Branch "Sanatorium" Ples St. Petersburg Research Institute Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

Курение — один из основных факторов риска хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Отказ от курения является необходимым элементом лечения ХОБЛ, значительно осложняющей течение туберкулеза. Продемонстрирован опыт эффективного лечения табачной зависимости у пациентки старшей возрастной группы с коморбидностью в условиях санатория фтизиатрического профиля.

Ключевые слова: табакокурение, лечение табачной зависимости, хроническая обструктивная болезнь легких, санаторий.

Summary

Smoking is a major risk factor for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Quitting smoking is a necessary element of the treatment of COPD significantly oslozhnyayuschey for tuberculosis. Demonstrated experience in effective treatment of tobacco dependence in patients older age group with comorbid conditions in TB sanatorium profile.

Keywords: tobacco Smoking, tobacco dependence treatment, chronic obstructive pulmonary disease, sanatorium

Первые данные о взаимосвязи табакокурения и туберкулеза были опубликованы еще в 1918 г., с тех пор появилось много новых доказательств влияния табакокурения на течение и исход туберкулеза [1]. Поскольку курение, как известно, увеличивает риск инфицирования и заболевания туберкулезом, отказ от курения помогает лучше контролировать туберкулез в обществе [2, 3]. Международный союз по борьбе с туберкулезом рекомендует применять подход ABC для прекращения курения (спроси о курении, дай краткий совет, поддержи прекращение курения) у больных ту-

беркулезом курильщиков. Эти три простых шага могут быть представлены любым профессиональным работником здравоохранения, который лечит больных туберкулезом курильщиков [4]. Для тех пациентов, которые не смогли отказаться от курения при применении краткого консультирования, эффективным является медикаментозное лечение табачной зависимости в комбинации с когнитивно-поведенческой терапией, которая может быть проведена как очно, при индивидуальном или групповом консультировании, так и по телефону [2, 5].

Курение является одним из основных факторов риска заболеваний органов дыхания, в том числе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при которой развивается дыхательная недостаточность. В 90% случаев у курильщиков со стажем, как правило, развивается ХОБЛ с выраженной дыхательной недостаточностью, и отказ от курения является необходимым элементом лечения этого заболевания [6, 7], значительно осложняющего течение туберкулеза.

Лица, приверженные табакокурению, продолжают курить не ради удовольствия, а из-за необходимости избежать неприятных состояний, возникающих при отказе от курения и связанных с зависимостью от табака. Исследования показывают, что большинство взрослых курильщиков хотели бы отказаться от курения и пытались это сделать более одного раза [8].

С 2014 г. на базе филиала «Санаторий «Плес» для пациентов санатория организована служба помощи по лечению табачной зависимости [9].

Приведенный ниже клинический случай демонстрирует устойчивый положительный эффект лечения табачной зависимости у женщины 72 лет с большим стажем и интенсивностью курения в условиях фтизиопульмонологического санатория.

Пациентка В., 70 лет, поступила в санаторий «Плес» в июне 2014 года с диагнозом: клиническое излечение туберкулезного диссеминированного хориоретинита обоих глаз, III ГДУ, ХОБЛ 3 стадии, ДН I. При поступлении предъявляла жалобы на снижение зрения, нервозность, нарушение сна, судорожные подергивания в правой руке и в икроножных мышцах, боли в спине, умеренную слабость, малопродуктивный кашель, в том числе по ночам, одышку при подъеме в лестницу выше двух пролетов. На фоне хорошего аппетита отмечала снижение массы тела. Социальный статус: образование 8 классов, работала в торговой сфере, с 2004 г. на пенсии, проживает одна, жилищные условия удовлетворительные, питание регулярное. Перенесла в прошлом перелом трех ребер, аппендэктомия, экстирпацию матки. По данным медицинской документации страдает ДЭП II степени, распространенным остеохондрозом позвоночника, ДООА правого тазобедренного сустава.

При обследовании: масса 54 кг, рост 158 см, индекс массы тела 21,9. При аускультации выслушивалось жесткое дыхание, при форсированном дыхании свистящие хрипы над нижними отделами легких. При рентгенологическом исследовании от 16.04.2014 г. очаговых и инфильтративных изменений легких не выявлено.

По данным спирометрии от 28.07.2014 г.: ЖЕЛ 1,67 л (69% от должной), ОФВ₁ — 0,99 л (52% от должного). По данным пульсоксиметрии SpO₂ снижено до 92%. Заключение: легкое нарушение вентиляционной способности по рестриктивному (ограничительному) типу; значительно выраженное нарушение вентиляционной способности легких по обструктивному типу.

По данным ЭКГ от 16.06.2014 г.: ритм синусовый, 62 удара в минуту, электрическая ось не отклонена, вольтаж зубцов снижен, признаки гипертрофии левого желудочка, диффузные метаболические изменения миокарда.

По данным лабораторных методов исследования крови, мочи и мокроты отклонений не выявлено.

Пациентка была включена в программу по отказу от табакокурения. По результатам анкетирования установлено: стаж курения 30 лет (регулярное курение с 40 лет), выкуривает до 40 сигарет в день. Выявлена высокая степень никотиновой зависимости (9 баллов по тесту Фагерстрема). Пациентка два раза в жизни пыталась прекратить курение самостоятельно, но максимальный период воздержания от сигарет составил только 1 день из-за выраженных симптомов отмены в виде раздражительности, беспокойства, бессонницы. Мотивацией к отказу от курения послужило негативное отношение окружающих к курению.

С пациенткой В. была проведена беседа о вреде табакокурения и о способах отказа от табака. Программа помощи в отказе от табакокурения включала: комплекс занятий, направленных на повышение мотивации к отказу от курения, обучение методам самопомощи при возникновении желания курить, комплекс дыхательной гимнастики, комплекс гимнастики на развитие мышц плечевого пояса, пальцевую гимнастику (с тренажерами су-джок), занятия на кардиотренажерах, сеансы релаксации; седативную терапию в виде приема успокоительного фитосбора «Фитоседан» (фито-чай) через трубочку (в целях имитации закрепленного атрибута курения), а также афобазола по 1 таблетке 2 раза в день; бронхолитическую терапию (небулизированное введение беродуала) и муколитики (лазолван внутрь и ингаляционно).

Учитывая высокую степень никотиновой зависимости и наличие ХОБЛ, поведенческую и симптоматическую терапию дополнили назначением цитизина по рекомендованной производителем схеме.

В первый день участия в Программе пациентка сократила количество выкуриваемых сигарет до 10 штук. На третий день лечения цитизином полностью отказалась от курения. На момент выписки из санатория (через 45 дней) сохранялся полный отказ от табакокурения. После выписки из санатория с пациенткой поддерживалась связь по телефону: через 1, 3, 6 и 12 мес. На протяжении года пациентка не курила.

Через два года, в течение которых пациентка В. пережила тяжелые стрессовые ситуации, в том числе потерю близких, она вновь поступила на лечение в санаторий. Результат лечения табачной зависимости: не курит уже 2 года. За период наблюдения прибавила в весе 9 кг, аппетит хороший, индекс массы тела 25,3. Значительно уменьшились одышка, кашель. При аускультации хрипы в легких отсутствуют. Улучшились показатели спирометрии: ФЖЕЛ увеличилась до 73% от должной (норма), ОФВ₁ составил 62% от должного (незначительное снижение). Данные пульсоксиметрии достигли нормальных значений (96%).

Таким образом, наглядно показан устойчивый эффект лечения табачной зависимости в условиях фтизиопульмонологического санатория у пациентки старшего возраста, с высокой степенью никотиновой зависимости

при наличии коморбидности, несмотря на психологические травмы, имевшие место после завершения лечения табачной зависимости.

Список литературы

1. Яблонский П.К., Суховская О.А. Табакокурение и туберкулез (обзор литературы) // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — Т. 89, № 12. — С. 51–56. *Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. Tabakokurenije i tuberkulez (obzor literatury) // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2012. — T. 89, N 12. — S. 51–56. (rus)*
2. Яблонский П.К., Суховская О.А., Сапожникова Н.В., Смирнова М.А. Телефонное консультирование больных туберкулезом при отказе от табакокурения // Медицинский альянс. — 2014. — № 3. — С. 25–38. *Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A., Sapozhnikova N.V., Smirnova M.A. Telefonnoe konsultirovanie bolnyx tuberkulezom pri otkaze ot tabakokurenija // Meditsinskiy al'yans. — 2014. — N 3. — S. 25–38. (rus)*
3. Chiang Y.C., Lin Y.M., Lee J.A., Lee C.N., Chen H.Y. Tobacco consumption is a reversible risk factor associated with reduced successful treatment outcomes of anti-tuberculosis therapy // *Int. J. Inf. Dis.* — 2012. — Feb; Vol. 16 (2), doi: 10.1016/j.ijid.2011.10.007.
4. Bissell K., Fraser T., Chiang C.Y., Enarson D.A. Smoking Cessation and Smokefree Environments for Tuberculosis Patients, Paris, France: international Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010, doi: 10.1186/s12889-015-1972-2.
5. Филиппова О.В. Частичные агонисты никотиновых рецепторов в лечении зависимости от табака // Медицинский альянс. — 2015. — № 4. — С. 88–97. *Filipova O.V. Chastichnye agonisty nikotinovykh receptorov v lechenii zavisimosti ot tabaka // Meditsinskiy al'yans. — 2015. — N 4. — S. 88–97. (rus)*
6. Куликов В.Д., Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г. Анализ эффективности отказа от курения больных с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия депрессивных симптомов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2013. — № 2. — С. 18–20. *Kulikov V.D., Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kozyrev A.G. Analiz effektivnosti otkaza ot kurenija bolnyx s xronicheskoj obstruktivnoj boleznyu legkix v zavisimosti ot nalichija depressivnykh simptomov // Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh. — 2013. — N 2. — S. 18–20. (rus)*
7. Титова О.Н., Суховская О.А., Пирумов П.А., Козырев А.Г., Колпинская Н.Д., Куликов В.Д. Анализ различных видов помощи при отказе от табакокурения // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. — 2011. — № 1. — С. 49–55. *Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Pirumov P.A., Kozyrev A.G., Kolpinskaya N.D., Kulikov V.D. Analiz razlichnykh vidov pomoshhi pri otkaze ot tabakokurenija // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina. — 2011. — N 1. — S. 49–55. (rus)*
8. Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г., Куликов В.Д., Колпинская Н.Д., Смирнова М. Опыт оказания медицинской помощи при отказе от курения больным заболеваниями органов дыхания // Академический журнал Западной Сибири. — 2015. — Т. 11, № 3 (58). — С. 35–38. *Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kozyrev A.G., Kulikov V.D., Kolpinskaya N.D., Smirnova M. Opyt okazaniya medicinskoj pomoshhi pri otkaze ot kurenija bolnym zabolevaniyami organov dyhaniya // Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri. — 2015. — T. 11, N 3 (58). — S. 35–38. (rus)*
9. Кузьмичева Н.А., Цыгина Т.Ю., Суховская О.А., Яблонский П.К. Программа отказа от табакокурения санатория «Плес» // Медицинский альянс. — 2015. — № 4. — С. 82–87. *Kuz'micheva N.A., Tsygina T.Yu., Sukhovskaya O.A., Yablonskiy P.K. Programma otkaza ot tabakokurenija sanatoriya «Ples» // Meditsinskiy al'yans. — 2015. — N 4. — S. 82–87. (rus)*

Поступила в редакцию 31.08.2016 г.

Сведения об авторах:

Кузьмичева Наталья Александровна — главная медицинская сестра санатория «Плес», 155555, Ивановская область, г. Плес, территория санатория «Плес»; e-mail: nata090575@yandex.ru;

Цыгина Татьяна Юрьевна — директор санатория «Плес», 155555, Ивановская область, г. Плес, территория санатория «Плес»; e-mail: tsiginatata@rambler.ru;

Макарова Наталья Ивановна — зам. директора санатория «Плес», 155555, Ивановская область, г. Плес, территория санатория «Плес»; e-mail: nachmedsan@yandex.



ФТИЗАМАКС

МАКРОЗИД

ЕКОКС

МАКОКС

ФОРКОКС

ЭТОМИД

ПРОТОМИД

КАПОЦИН

КОКСЕРИН

ТЕРИЗИДОН-МАК

МАК-ПАС

ОФЛОМАК

МАКЛЕВО

ТУБОСАН

на правах некоммерческой рекламы



www.atcl.ru

УДК 614.2:613.846

Пассивное курение и болезни органов дыхания

О.Н. Титова, В.Д. Куликов, О.А. Суховская

Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Passive smoking and respiratory diseases

O.N. Titova, V.D. Kulikov, O.A. Sukhovskaya

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

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

В статье представлены данные литературы об исследованиях помещений, в которых курили, о влиянии окружающего табачного дыма на развитие и течение заболеваний легких.

Ключевые слова: пассивное курение, заболевания легких

Summary

The article presents literature data of researches of rooms, in which the smoked, about the impact of environmental tobacco smoke on the development and course of lung disease.

Keywords: environmental tobacco smoke, passive smoking, lung diseases

По данным, опубликованным в информационном бюллетене Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), табак ежегодно приводит почти к шести миллионам случаев смерти, из которых более пяти миллионов происходят среди потребителей табака, и более 600 000 — среди некурящих людей, подвергающихся воздействию вторичного табачного дыма [1]. По инициативе ВОЗ была принята Рамочная конвенция по борьбе против табака, цель которой — защита нынешнего и будущих поколений от разрушительных медицинских, социальных, экологических и экономических последствий потребления табака и воздействия табачного дыма [2]. Она определяет меры, которые необходимо предпринять на национальном, региональном и международном уровнях, чтобы сокращать распространенность потребления табака и воздействие окружающего табачного дыма.

По оценке ВОЗ табак содержит более 7000 химических соединений, 60 из которых являются известными

или предполагаемыми канцерогенами, т. е. вызывают изменения в клетках организма, приводящие к развитию раковых заболеваний, а 250 обладают доказанным цитотоксическим действием. Одиннадцать веществ, содержащихся в табачном дыме (2-нафтиламин, 4-аминобифенил, бензол, винилхлорид, этиленоксид, мышьяк, бериллий, соединения никеля, хром, кадмий и полоний-210), Международное агентство по изучению рака относит к первой группе канцерогенных веществ (т. е. с доказанным канцерогенным воздействием).

Основной поток табачного дыма образуют 35% сгорающей сигареты, 50% уходят в окружающий воздух, составляя дополнительный поток, от 5 до 15% компонентов сгоревшей сигареты остается на фильтре. В дополнительном потоке окиси углерода содержится в 4–5 раз, никотина и смол — в 50, а аммиака — в 45 раз больше, чем в основном. Таким образом, в окружающую среду попадает множество токсичных компонентов, что и обуславливает особую опасность

пассивного, или «принудительного» курения для окружающих. Кроме того, размер частиц химических соединений в побочной струе табачного дыма меньше (0,02–0,1 мкм), чем в основной (0,1–1,0 мкм), что предопределяет их большую проникающую способность и активность [3].

Согласно проведенным исследованиям [4] концентрация никотина в воздухе жилых помещений курящих семей составила от 0,004 до 12,3 мг/м³. Разброс значений определялся особенностями курения дома, числом курящих членов семьи. Содержание никотина в волосах детей в курящих семьях варьировало от 0,01 до 15,53 нг/мг (в среднем 0,31 нг/мг). В некурящих семьях соответствующие показатели составляли от 0,01 до 0,96 нг/мг (в среднем 0,09 нг/мг), т. е. медианные значения содержания никотина в волосах некурящих женщин и детей в курящих семьях были в 1,9 и 3,4 раза больше (соответственно) по сравнению с некурящими семьями. Результаты целого ряда зарубежных исследований также показывают четкую зависимость между числом курящих в семье и содержанием никотина в воздухе жилых помещений: в частности, было установлено различие по содержанию никотина в воздухе квартир курящих и некурящих в 60 раз [5, 6]. Различия в содержании никотина в воздухе жилых помещений могут быть обусловлены разными режимами и правилами курения, которых придерживаются курильщики дома. По мнению финских специалистов, предельная допустимая концентрация никотина в воздухе жилых помещений не должна превышать 0,5 мг/м³ [7]. Однако в докладе главного хирурга США отмечается, что безопасного уровня концентрации табачного дыма не существует, даже небольшая его концентрация способна вызывать нарушения состояния здоровья человека [8].

Наибольшее число публикаций о влиянии активного и пассивного курения на здоровье посвящено раку легкого. Курение повышает риск развития рака легких в 5–10 раз в зависимости от числа выкуриваемых в день сигарет и продолжительности табакокурения, при этом доказан дозозависимый эффект [9]. В 1982 г. японский ученый Т. Nīgaуата представил данные о 14-летнем исследовании 91 540 некурящих японок и их смертности от рака легкого в зависимости от курения их мужей. Оказалось, что женщины, мужья которых курили, имели риск развития рака легкого в 1,5 (если мужья курили менее 20 сигарет в день) и в 2 раза больше (если мужья курили более 20 сигарет в день), чем женщины, мужья которых не курили [10]. В большинстве работ показано, что воздействие табачного дыма на некурящих повышает риск развития рака легких на 15–34% [9, 11, 12], при этом результаты метаанализа 55 исследований показали, что женщины более восприимчивы к канцерогенному воздействию

табачного дыма (коэффициент относительного риска, ОР=1,42–1,75 у женщин и 1,08–1,65 у мужчин) [12].

Кроме того, у пассивных курильщиков чаще встречались бронхолегочные инфекционные заболевания, в частности, риск пневмококковой инфекции был выше в 1,7 раза (95% ДИ 1,33–2,07) [13]. Показано, что пассивное курение в домашних условиях является фактором риска пневмонии у пожилых людей (65 лет и старше), увеличивая риск заболевания в 1,6 раза [14].

При вынужденном вдыхании окружающего табачного дыма увеличивается заболеваемость бронхиальной астмой во взрослом возрасте в 1,21 раза (95% ДИ 1,00–1,45) [15] и ухудшается течение этого заболевания. Исследования у беременных, члены семей которых курили, показали увеличение эпизодов неконтролируемой бронхиальной астмы во время беременности почти в 3 раза по сравнению с теми, кто не подвергался воздействию табачного дыма (отношение шансов, ОШ=2,9, 95% ДИ 1,4–5,9; $p < 0,005$) [16].

Мнения по поводу влияния пассивного курения на развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) противоречивы. Есть данные о том, что пассивное курение не может быть важным фактором риска развития ХОБЛ, так как не было получено существенных различий в распространенности ХОБЛ между больными, которые никогда не курили, и теми, кто подвергался воздействию табачного дыма [17]. Исследования голландских ученых показали повышенный риск развития ХОБЛ у пассивных курильщиков в среднем на 12% (95% ДИ 1,02–1,23; $p = 0,01$) [18].

Исследований, посвященных пассивному курению и туберкулезу, немного, и они не всегда сопоставимы в связи с отсутствием данных о числе курящих членов семей, интенсивности курения и времени нахождения в прокуренном помещении. В целом метаанализ 428 статей и 12 сравнительных эпидемиологических исследований показал, что пассивные курильщики имеют более высокий риск заражения туберкулезом (ОШ=1,19, 95% ДИ 0,90–1,57) по сравнению с отсутствием вторичного табачного дыма, хотя эти данные не достигли статистической значимости [19]. Доказано влияние пассивного курения на заболеваемость туберкулезом у детей: в семьях курящих дети достоверно чаще болели туберкулезом по сравнению с семьями, члены которых не курили [20], у них был в 3 раза повышенный риск развития активного туберкулеза (ОР=3,41, 95% ДИ 1,81–6,45), причем он увеличивался, если курил один из родителей (4,2) с ухудшением бытовых условий (5,5) и уменьшением возраста детей: для детей в возрасте до 5 лет составлял уже 5,9 [21].

Воздействие пассивного курения на детей вызывает инфекции дыхательных путей, приступы астмы у младенцев и детей, увеличивает риск развития бронхиальной астмы, хронических обструктивных заболе-

ваний легких, бронхитов и других заболеваний дыхательной системы во взрослом возрасте. Риск развития инфекций дыхательных путей возрастал в курящих семьях в среднем на 42% по сравнению с некурящими [22]. Исследование детей, больных пневмонией, показало, что при наличии в семье двух и более курильщиков дети дольше находились в стационаре (в среднем 70,4 ч против 64,4 ч при отсутствии пассивного курения; ОШ=0,85, 95% ДИ 0,75–0,97) и имели большую вероятность необходимости интенсивной терапии (25,2% против 20,9%, ОШ=1,44; 95% ДИ 1,05–1,96) [22].

Для детей, находящихся на искусственном вскармливании, отношение шансов развития бронхиальной астмы под воздействием табачного дыма составляло 1,71 (95% ДИ 1,43–2,05), для детей, получающих грудное вскармливание, — 1,33 (95% ДИ 1,20–1,48) по сравнению с детьми, не подвергающимися воздействию табачного дыма, что свидетельствует о значимой роли пассивного курения в развитии астмы и об определенной протективной роли грудного вскармливания, повышающего устойчивость к респираторным воздействиям [15]. Кроме того, дети, страдающие бронхиальной астмой и подвергающиеся воздействию табачного дыма, чаще имели ожирение, страдали более тяжелой формой астмы [23], они чаще (ОШ=1,85, 95% ДИ 1,20–2,86) госпитализировались, имели худшие показатели функции внешнего дыхания — объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОШ=3,34, 95% ДИ 5,35–1,33) [24].

Мероприятия по профилактике пассивного курения

В связи с накопленными данными о пагубном влиянии окружающего табачного дыма во всем мире принимаются законы, запрещающие курение в общественных местах. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) призвала страны следовать статье 8 Рамочной конвенции по борьбе против табака (РКБТ) (ВОЗ, 2003), чтобы защитить людей от табачного дыма в закрытых общественных местах, на рабочих местах и в общественном транспорте (ВОЗ, 2009).

ВОЗ выдвинула новую концепцию борьбы с курением: комплекс из шести стратегий под общим названием «MPOWER».

- Monitor — мониторинг потребления табака и стратегий профилактики;
- Protect — защита людей от воздействия табачного дыма;
- Offer — предложение помощи в целях прекращения употребления табака;
- Warn — предупреждение об опасностях, связанных с табаком;

- Enforce — обеспечение соблюдения запретов на рекламу, стимулирование продажи и спонсорство табачных изделий;
- Raise — повышение налогов на табачные изделия.

В России закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» был принят в 2013 г. В соответствии со статьей 12 («Запрет курения табака на отдельных территориях, в помещениях и на объектах») запрещается курение табака (за исключением случаев, установленных частью 2 настоящей статьи):

- 1) на территориях и в помещениях, предназначенных для оказания образовательных услуг, услуг учреждениями культуры и учреждениями органов по делам молодежи, услуг в области физической культуры и спорта;
- 2) на территориях и в помещениях, предназначенных для оказания медицинских, реабилитационных и санаторно-курортных услуг;
- 3) в поездах дальнего следования, на судах, находящихся в дальнем плавании, при оказании услуг по перевозкам пассажиров;
- 4) на воздушных судах, на всех видах общественного транспорта (транспорта общего пользования) городского и пригородного сообщения (в том числе на судах при перевозках пассажиров по внутригородским и пригородным маршрутам), в местах на открытом воздухе на расстоянии менее чем пятнадцать метров от входов в помещения железнодорожных вокзалов, автовокзалов, аэропортов, морских портов, речных портов, станций метрополитенов, а также на станциях метрополитенов, в помещениях железнодорожных вокзалов, автовокзалов, аэропортов, морских портов, речных портов, предназначенных для оказания услуг по перевозкам пассажиров;
- 5) в помещениях, предназначенных для предоставления жилищных услуг, гостиничных услуг, услуг по временному размещению и (или) обеспечению временного проживания;
- 6) в помещениях, предназначенных для предоставления бытовых услуг, услуг торговли, общественного питания, помещениях рынков, в нестационарных торговых объектах;
- 7) в помещениях социальных служб;
- 8) в помещениях, занятых органами государственной власти, органами местного самоуправления;
- 9) на рабочих местах и в рабочих зонах, организованных в помещениях;
- 10) в лифтах и помещениях общего пользования многоквартирных домов;

- 11) на детских площадках и в границах территорий, занятых пляжами;
 - 12) на пассажирских платформах, используемых исключительно для посадки в поезда, высадки из поездов пассажиров при их перевозках в пригородном сообщении;
 - 13) на автозаправочных станциях.
2. На основании решения собственника имущества или иного лица, уполномоченного на то собственником имущества, допускается курение табака:
 - 1) в специально выделенных местах на открытом воздухе или в изолированных помещениях, которые оборудованы системами вентиляции и организованы на судах, находящихся в дальнем плавании, при оказании услуг по перевозкам пассажиров;
 - 2) в специально выделенных местах на открытом воздухе или в изолированных помещениях общего пользования многоквартирных домов, которые оборудованы системами вентиляции.
 3. Требования к выделению и оснащению специальных мест на открытом воздухе для курения табака, к выделению и оборудованию изолированных помещений для курения табака устанавливаются федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере строительства, архитектуры, градостроительства и жилищно-коммунального хозяйства, совместно с федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения, и должны обеспечивать соблюдение установленных в соответствии с санитарным законодательством Российской Федерации гигиенических нормативов содержания в атмосферном воздухе веществ, выделяемых в процессе потребления табачных изделий.
 4. Для лиц, находящихся в следственных изоляторах, иных местах принудительного содержания или отбывающих наказание в исправительных учреж-

дениях, обеспечивается защита от воздействия окружающего табачного дыма в порядке, установленном уполномоченным Правительством Российской Федерации федеральным органом исполнительной власти по согласованию с федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения.

5. Для обозначения территорий, зданий и объектов, где курение табака запрещено, соответственно размещается знак о запрете курения, требования к которому и к порядку размещения которого устанавливаются уполномоченным Правительством Российской Федерации федеральным органом исполнительной власти.
6. Органы государственной власти субъектов Российской Федерации вправе устанавливать дополнительные ограничения курения табака в отдельных общественных местах и в помещениях.

В законе указывается, что граждане, с одной стороны, имеют право на «благоприятную среду жизнедеятельности без окружающего табачного дыма и охрану здоровья от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» и, с другой стороны, обязаны «не осуществлять действия, влекущие за собой нарушение прав других граждан на благоприятную среду жизнедеятельности без окружающего табачного дыма и охрану их здоровья от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Это особенно важно понимать действующим и будущим работникам здравоохранения. Среди вышеуказанных мест, где запрещено курение, выделены территории и помещения, предназначенные для оказания образовательных, медицинских, реабилитационных и санаторно-курортных услуг, то есть места их работы и учебы. Забота о здоровье жителей нашей страны требует от работников здравоохранения добиваться полного и неукоснительного выполнения этого закона не только путем запретов, но и информирования и обучения населения, а также личным примером.

Список литературы

1. Табак ВОЗ. Информационный бюллетень № 339. 2013 г. Tabak VOZ. Informationsnyy byulleten' N 339. 2013 g. (rus)
2. Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака (PDF). Всемирная организация здравоохранения. [http://www.who.int/fctc/text_download/ru/Ramochnaya_konventsia_VOZ_po_bor'be_protiv_tabaka_\(PDF\).Vsemirnaya_organizatsiya_zdravookhraneniya_\(rus\)](http://www.who.int/fctc/text_download/ru/Ramochnaya_konventsia_VOZ_po_bor'be_protiv_tabaka_(PDF).Vsemirnaya_organizatsiya_zdravookhraneniya_(rus))
3. Радкевич Н.В., Левшин В.Ф., Слепченко Н.И. Подверженность табачному дыму женщин и детей: сб. мат-лов конф. Евразийский форум «Здоровье или табак». — 2012. — С. 17. Radkevich N.V., Levshin V.F., Slepchenko N.I. Podverzhenost' tabachnomu dymu zhenshchin i detei: sb. materialov conf. Evraziiskii forum «Zdorov'e ili tabak». — 2012. — S. 17. (rus)
4. Левшин В.Ф., Радкевич Н.В., Слепченко Н.И. Исследование пассивного курения детей и женщин в семьях // Первичная профилактика рака: инф. бюллетень. — 2009. — № 1 (9). — С. 22–27. Levshin V.F., Radkevich N.V., Slepchenko N.I. Issledovanie passivnogo kurenija detei i zhenshchin v sem'yakh // Pervichnaya profilaktika raka, inf. Byulleten'. — 2009. — N 1 (9). — S. 22–27. (rus)

5. Mackay J., Eriksen M., Shafey O. The Tobacco Atlas. — 2nd ed. — Am. Cancer Society, 2006. — 127 p.
6. Second Hand Smoke Exposure Slashed After Three Months Of Smokefree England // *Oc. Health Mag.* — 2007. — N 10. — P. 65–73.
7. Chapman S. The future of smoke-free legislation // *BMJ.* — 2007. — Vol. 335. — P. 521–522.
8. The Health Consequences of Involuntary Exposure to tobacco smoke: A Report of the Surgeon General. Washington DC: US Department of Health and Health Services, 2006. — P. 167–245.
9. Melloni B.B. Lung cancer in never-smokers: radon exposure and environmental tobacco smoke // *Eur. Respir J.* — 2014. — Oct; Vol. 44 (4). — P. 850–852.
10. Hirayama T. The first IICC Conference on cancer prevention in developing countries // *Int. J. Cancer.* — 1982. — Feb 15; Vol. 29 (2). — P. 131–132.
11. Schwartz A.G., Cote M.L. Epidemiology of Lung Cancer // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2016. — Vol. 893. — P. 21–41. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_2.
12. Fu X., Feng T., Wu M., Zhang L., Jiang C. Relationship between environmental tobacco smoke and lung cancer risk among nonsmokers in China: A meta-analysis // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2015. — Jul; Vol. 49 (7). — P. 644–648.
13. Cao S., Yang C., Gan Y., Lu Z. The Health Effects of Passive Smoking: An Overview of Systematic Reviews Based on Observational Epidemiological Evidence // *PLoS One.* — 2015. — Oct 6; Vol. 10 (10). — e0139907.
14. Almirall J., Serra-Prat M., Bolibar I., Palomera E., Roig J., Hospital I., Carandell E., Agustí M., Ayuso P., Estela A., Torres A.; Study Group of Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP). Passive smoking at home is a risk factor for community-acquired pneumonia in older adults: a population-based case-control study // *BMJ Open.* — 2014. — Jun 13; Vol. 4 (6). — e005133.
15. Liu Y.Q., Qian Z., Wang J., Lu T., Lin S., Zeng X.W., Liu R.Q., Zhu Y., Qin X.D., Yuan P., Zhou Y., Li M., Hao Y.T., Dong G.H. Breastfeeding modifies the effects of environment tobacco smoke exposure on respiratory diseases and symptoms in Chinese children: the Seven Northeast Cities Study // *Indoor Air.* — 2015. — Aug. 12.
16. Grarup P.A., Janner J.H., Ulrik C.S. Passive smoking is associated with poor asthma control during pregnancy: a prospective study of 500 pregnancies // *PLoS One.* — 2014. — Nov. 19; Vol. 9 (11). — e112435. doi: 10.1371/journal.pone.0112435. eCollection 2014.
17. Kim W.J., Song J.S., Park D.W., Kwak H.J., Moon J.Y., Kim S.H., Sohn J.W., Yoon H.J., Shin D.H., Park S.S., Kim T.H. The effects of secondhand smoke on chronic obstructive pulmonary disease in nonsmoking Korean adults // *Korean J. Intern Med.* — 2014. — Sep; Vol. 29 (5). — P. 613–619.
18. Koeverden Iv., Blanc P.D., Bowler R.P., Arjomandi M. Second-hand Tobacco Smoke and COPD Risk in Smokers: A COPD Gene Study Cohort Subgroup Analysis // *COPD.* — 2015. — Apr; Vol. 12 (2). — P. 182–189.
19. Dogar O.F., Pillai N., Safdar N., Shah S.K., Zahid R., Siddiqi K. Second-hand smoke and the risk of tuberculosis: a systematic review and a meta-analysis // *Epidemiol Infect.* — 2015. — Nov; Vol. 143 (15). — P. 3158–3172.
20. Turner R.D., Bothamley G.H. Smoking and the Transmission of Tuberculosis // *Pediatr. Infect. Dis J.* 2015. — Oct; Vol. 34 (10). — P. 1138.
21. Patra J.I., Bhatia M., Suraweera W., Morris S.K., Patra C., Gupta P.C., Jha P. Exposure to second-hand smoke and the risk of tuberculosis in children and adults: a systematic review and meta-analysis of 18 observational studies // *PLoS Med.* — 2015. — Jun. 2; Vol. 12 (6). — e1001835; discussion e1001835.
22. Ahn A., Edwards K.M., Grijalva C.G., Self W.H., Zhu Y., Chappell J.D., Arnold S.R., McCullers J.A., Ampofo K., Pavia A.T., Bramley A.M., Jain S., Williams D.J. Secondhand Smoke Exposure and Illness Severity among Children Hospitalized with Pneumonia // *J. Pediatr.* — 2015. — Oct; Vol. 167 (4). — P. 869–874. e1.
23. Pyle R.C., Divekar R., May S.M., Narla N., Pianosi P.T., Hartz M.F., Ott N.L., Park M.A., McWilliams D.B., Green J.A., Despina K.N., Joshi A.Y. Asthma-associated comorbidities in children with and without secondhand smoke exposure // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2015. — Sep; Vol. 115 (3). — P. 205–210.
24. Wang Z., May S.M., Charoenlap S., Pyle R., Ott N.L., Mohammed K., Joshi A.Y. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2015. — Nov; Vol. 115 (5). — P. 396–401. e2.

Поступила в редакцию 05.07.2016 г.

Сведения об авторах:

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, директор НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: titiva-on@mail.ru;

Куликов Валерий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией медико-социальных проблем НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: vdkulikov@mail.ru;

Суховская Ольга Анатольевна — доктор биологических наук, руководитель Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: olga.sukhovskaia@mail.ru.

Информация учебного отдела Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии

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

Основные образовательные программы:

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

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

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

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

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

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

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

Дополнительные образовательные программы:

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

Обучающимся, успешно прошедшим итоговую аттестацию, выдаются следующие документы:

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

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

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

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

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

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

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

Одним из приоритетных направлений дополнительного образования является торакальная хирургия, руководство им осуществляет директор Институ-

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

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

Имеется возможность формирования индивидуального плана обучения.

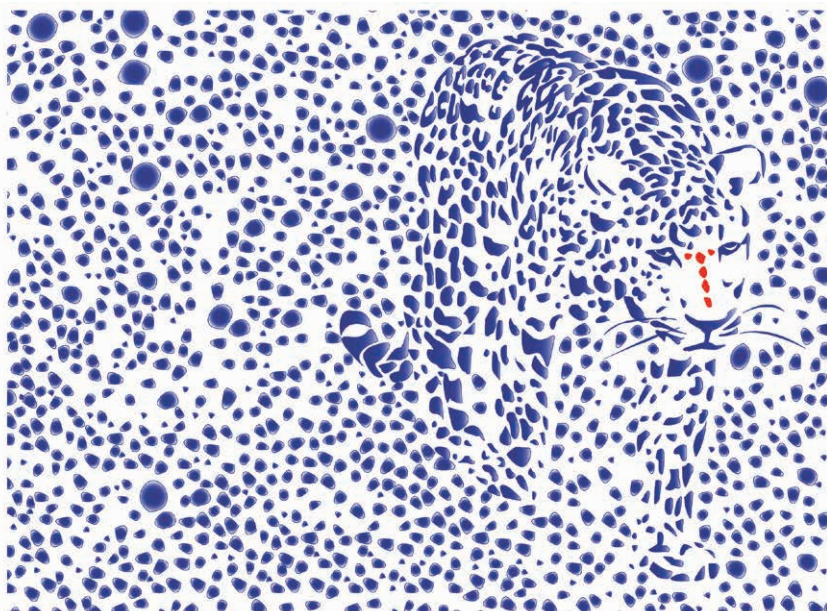
Реализация программ дополнительного образования осуществляется на договорной основе.

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

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

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

Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

T-SPOT® TB

Информация Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака

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

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

алистов Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака (КТЦ).

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

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



ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

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

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

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

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ



БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ
в отказе от курения
8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

Информация о Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров в 2016 году

Уважаемые коллеги!

17–19 ноября 2016 года в Санкт-Петербурге состоится V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (Отель Crowne Plaza Airport, Стартовая ул., д. 6А).

Тема конгресса «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы».

Междисциплинарные подходы во фтизиатрии и современные технологии организации противотуберкулезной помощи, диагностики и лечения туберкулеза станут темами, обсуждаемыми в рамках Конгресса. В том числе будут рассмотрены вопросы:

- эпидемиологии, профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза;
- лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией;
- фундаментальных основ патогенеза туберкулеза и биологических характеристик его возбудителей;
- интеграции фтизиатрии и пульмонологии;
- современных принципов ведения МЛУ/ШЛУ туберкулеза;
- инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях;
- новых технологий диагностики и лечения хронических инфекционных поражений скелета, в том числе костно-суставного туберкулеза;
- до- и последипломного образования фтизиатров в свете реформы образования в РФ.

В первый день Конгресса будут организованы школы по актуальным вопросам фтизиатрии и организации противотуберкулезной помощи населению при участии ведущих отечественных и международных специалистов.

В настоящее время формируется научная программа Конгресса. Предложения по организации

научных сессий Конгресса (научные школы, симпозиумы, круглые столы, мастер-классы) принимаются до 15 сентября 2016 года. Форма заявки и правила ее оформления представлены на сайте Конгресса. Заявку необходимо прислать по электронной почте: nasph2016@mail.ru. Решение о включении сессии в программу Конгресса будет приниматься Научным комитетом Конгресса. Информация о включении предложенной вами сессии в программу Конгресса будет выслана координатору сессии по электронной почте.

Тезисы докладов, предлагаемых вами для представления на Конгрессе, должны быть направлены по электронной почте: nasph2016@mail.ru. Тезисы принимаются Оргкомитетом до 30 сентября 2016 года, требования к тезисам докладов представлены на сайте Конгресса. Решение о включении вашего доклада в симпозиумы, круглые столы или как стендового сообщения будет принято научным комитетом Конгресса на основании их оценки рецензентами не позднее 1 октября 2016 года.

В рамках Конгресса проводится конкурс «Молодой ученый года». В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники. Положение о Конкурсе, требования к участникам, форма заявки представлены на сайте Ассоциации. Заявку необходимо прислать по электронной почте: nasph2016@mail.ru с указанием темы: «Конкурс молодых ученых» в срок до 30 сентября 2016 года.

ВНИМАНИЕ! Участие в Конгрессе — БЕСПЛАТНОЕ для делегатов организаций — членов Ассоциации и для всех участников при условии обязательной бесплатной регистрации на сайте <http://www.nasph.ru>

Организационный взнос для остальных участников составляет 2000 руб.

Правила для авторов

Общие положения

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

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

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

Плата за публикацию рукописей не взимается.

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

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

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

Направление материалов в редакцию

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

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

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

Правила оформления статей

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

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

На второй странице приводятся:

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

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

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

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

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

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

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

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

Список литературы

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

Единый список литературы должен быть представлен на русском языке и в транслитерации. Обязательная англоязычная версия каждой ссылки размещается в статье сразу за русскоязычной (исходной) ссылкой. Транслитерация подготавливается автором статьи из русскоязычных ссылок, транслитерированных в системе BSI [British Standard Institute (UK) & ISI — Institute for Scientific Information (USA)].

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

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



ПЕРХЛОЗОН®



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

Обеспечивает двойную противотуберкулезную защиту:

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

Ускоряет время закрытия очагов деструкции в легких

Не проявляет гепатотоксического действия

**Подтверждает высокую приверженность к терапии у
пациентов**

Per. №: ЛП-001899

www.pharmasyntez.ru

На правах
некоммерческой рекламы

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