
НОВОСИБИРСКИЙ НИИ ТУБЕРКУЛЕЗА: ИЗ ПРОШЛОГО – В БУДУЩЕЕ

В. А. КРАСНОВ

NOVOSIBIRSK RESEARCH INSTITUTE OF TUBERCULOSIS: FROM THE PAST TO THE FUTURE

V. A. KRASNOV

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России



ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

01 декабря 1943 г. Приказом Совета народных комиссаров СССР в г. Новосибирске был организован научно-исследовательский институт туберкулеза, который до сих пор остается единственным федеральным центром борьбы с туберкулезом на территории Сибири и Дальнего Востока.

Уже сам факт организации ННИИТ во время Великой Отечественной войны свидетельствует о том, насколько серьезной была в те времена проблема туберкулеза в нашей стране и насколько продуманной являлась стратегия государственной власти в отношении этой опасной инфекции.

К окончанию войны институт должен был заработать на полную мощность не только как клиника для лечения больных туберкулезом, но прежде всего как научное учреждение. От ученых ждали создания новых, эффективных методов диагностики и лечения заболевания, которое постоянно балансирует на грани эпидемии и при малей-

шем ухудшении социально-экономической ситуации в стране скатывается за эту грань.

Именно тогда и определились основные направления деятельности института, которые являются его приоритетами до настоящего времени: научные исследования, клиническая и организационно-методическая работа с противотуберкулезными службами регионов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов.

Традиции – понятие, которое принадлежит сфере общественных отношений и культурологии и значительно реже используется в отношении науки. Между тем именно традиции и преемственность в сочетании с новаторством, по нашему мнению, являются главной отличительной чертой научно-исследовательской деятельности ННИИТ. В нашем понимании слово «традиция» ассоциируется не с чем-то давно ушедшим в прошлое и утратившим новизну, а с тем, что по прошествии мно-

ДЛЯ СПРАВКИ:

- В клинических отделениях ННИИТ проводят диагностику и лечение туберкулеза легких и внелегочных локализаций с использованием всего спектра современных медицинских технологий лабораторной и лучевой диагностики, бронхологии, урологии, хирургии, эндоскопии. Ежегодно в клинике проходят лечение более тысячи пациентов, выполняют от 500 до 550 высокотехнологичных операций по профилям «Торакальная хирургия» и «Урология».

- Одной из приоритетных задач института является создание системы эффективного управления фтизиатрической службой

на территории Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. Зона курации ННИИТ – это 21 субъект РФ, который занимает 66% территории России, где проживает 17% населения страны.

- С 2010 г. ННИИТ является Сотрудничающим центром Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по подготовке специалистов по борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

- Институт активно и успешно участвует в проведении международных научных и эпидеми-

ологических исследований, которые реализуются при финансовой поддержке межправительственных и неправительственных организаций и фондов.

- В коллективе ННИИТ трудятся 365 человек. Среди научных сотрудников и врачей, работающих в институте, многие являются ведущими специалистами, пользуются высоким авторитетом в российской и мировой фтизиатрии. 11 работников ННИИТ имеют ученую степень доктора медицинских наук, 20 – степень кандидата наук, 3 сотрудника удостоены почетного звания «Заслуженный врач России».

гих лет остается актуальным и современным. Немало научных гипотез, рожденных в лабораториях ННИИТ многие десятилетия назад, и в настоящее время вызывают большой интерес ученых, требуют продолжения исследований.

Сегодня, имея в институте полноценную современную исследовательскую базу, мы вновь и вновь уже на новом уровне осмысления и технических возможностей возвращаемся к тем смелым и оригинальным идеям, которые впервые были высказаны нашими учителями и коллегами в 60-70-80-е годы двадцатого столетия. Это относится, в частности, к исследованию молекулярно-клеточной природы туберкулеза, причин и механизмов возникновения лекарственной устойчивости микобактерии, к созданию способов адресной доставки противотуберкулезных препаратов в очаг поражения, а также к разработке новых подходов к хирургическому лечению туберкулеза.

Одно из направлений научной и лечебной работы ННИИТ, где особенно четко прослеживается преемственность поколений ученых, – хирургия.

Сотрудники хирургического отделения института внесли большой вклад в развитие отечественной фтизиохирургии. В 1948 г. руководитель хирургической службы института Андрей Илларионович Боровинский разработал оригинальные способы разрушения плевральных сращений при неполноценном лечебном пневмотораксе, что значительно повысило эффективность данного метода, широко применявшегося в то время. Эта работа имеет большое значение и в настоящее время, поскольку искусственный пневмоторакс сегодня вновь широко внедряется в практику противоту-

беркулезных учреждений России. Время и практика подтвердили, насколько правильными и дальновидными были воззрения профессора А. И. Боровинского и его коллег.

А. И. Боровинский создал систему поэтапного излечения больных гиперхроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, ранее считавшихся неоперабельными. Им также разработаны варианты других щадящих хирургических вмешательств, позволяющих сохранить дыхательные резервы больных. Идеи Боровинского были развиты учениками (профессор В. А. Краснов, д.м.н. А. А. Андреев и др.), а в настоящее время уже третье поколение фтизиохирургов ННИИТ (д.м.н. Д. В. Краснов, Д. А. Скворцов, Т. Г. Бессчетный) продолжает совершенствовать технику малоинвазивных операций.



Современная операционная ННИИТ



А. И. Боровинский

Так, в 2012 г. институт получил патент на изобретение «Способ лечения деструктивного туберкулеза». Речь идет об абсолютно новом подходе к хирургическому лечению больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Традиционная коллапсохирургическая операция сопряжена с серьезным косметическим дефектом в виде деформации грудной клетки. Специалисты ННИИТ разработали альтернативу, усовершенствовав метод остеопластической торакопластики. При том суть операции остается прежней – сдавить участок пораженного легкого, чтобы закрылись каверны и прекратилось бактериовыделение. Однако сегодня это выполняется через миниинвазивный доступ (разрез 4-5 см). Данная методика исключает косметический дефект и не является калечащей. Значительно уменьшилась интраоперационная кровопотеря, а продолжительность операции сократилась в среднем с 2-3 ч до 50-60 мин.

В 2007 г. в клинике ННИИТ впервые в Сибирском регионе внедрена новая методика лечения – клапанная бронхоблокация. Ее автор – ведущий научный сотрудник ННИИТ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Арнольд Левин. Метод предназначен для оказания эффективной помощи пациентам на различных стадиях заболевания, в том числе имеющим противопоказания для хирургического лечения. Доказанная эффективность метода клапанной бронхоблокации позволила включить его в перечень высокотехнологичных видов медицинской помощи.

Хирурги ННИИТ активно помогают противотуберкулезным учреждениям России внедрять новые методы лечения в клиническую практику, а сообщения специалистов института о разработанных или усовершенствованных ими подходах к хирургическому лечению туберкулеза неизменно вызывают большой интерес на российских и международных научных форумах.

Другая важная тема научных исследований в ННИИТ – внутривенная химиотерапия при туберкулезе.

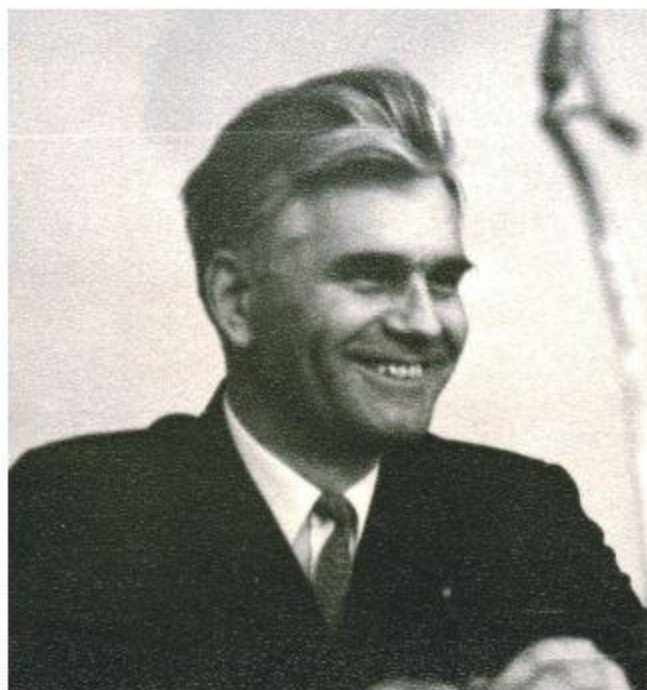
С момента появления первых противотуберкулезных препаратов начали проводить многочис-

ленные исследования в целях определения того, как часто, в каких дозах и какие лекарственные формы следует использовать при лечении больных на разных фазах туберкулезного процесса. Ответом ученых ННИИТ на поставленную задачу стало разработанное новое направление комплексной терапии при туберкулезе – интермиттирующая бактерицидная внутривенная химиотерапия с первых дней лечения, дополняемая в показанных случаях краткосрочным пневмотораксом, пневмоперитонеумом и/или ранними хирургическими пособиями. Идея принадлежала директору ННИИТ Игорю Григорьевичу Урсову.

В 70-80-е годы благодаря ННИИТ данный подход к терапии туберкулеза приобрел большую популярность не только в нашей стране, но и за рубежом. Преимущества внутривенной химиотерапии очевидны: при таком способе введения противотуберкулезных препаратов у пациентов значительно реже регистрируются случаи прерывания лечения, а самое главное – улучшение состояния больного наступает значительно быстрее в сравнении с традиционным лечением таблетированными препаратами. Однако в постсоветское время метод внутривенного лечения больных туберкулезом, да еще в интермиттирующем режиме, не получил поддержки у чиновников здравоохранения по весьма понятной причине: авторы метода опирались исключительно на клинические признаки его эффективности, иных доказательств к тому времени не было собрано.

В настоящее время исследования по внутривенной противотуберкулезной химиотерапии вновь являются одним из приоритетных направлений ННИИТ. В связи с растущим в мире интересом к внутривенной терапии туберкулеза институт возобновил работу в этом направлении, но уже на более высоком уровне, с учетом новых возможностей объективной лабораторной оценки эффективности данного способа лечения. Причем планируется провести анализ эффективности применения метода внутривенной химиотерапии не столько в условиях стационарного лечения больных, сколько на амбулаторном этапе лечения.

Имеющийся в ННИИТ опыт внутривенной химиотерапии при туберкулезе стал основой сопредельных научных исследований по направлениям «Адресная терапия туберкулеза» и «Способы усиления иммунного ответа при туберкулезе» с использованием модернизированных классических подходов и инновационных моделей: расширение спектра вводимых внутривенно химиопрепаратов и антибиотиков, применение декстранов, липосом, лиофилизированных микобактерий как носителей лекарственных средств. Часть этих исследований выполняется совместно с институтами Сибирского отделения Российской академии наук и Государственным научным центром вирусологии и биотехнологий «Вектор».



И. Г. Урсов

Первые результаты данной работы дают уверенность в том, что направление научного поиска выбрано правильно. Так, в экспериментах на модели микобактериальной инфекции у мышей была показана высокая терапевтическая эффективность сефадексов (микрочастицы поперечноспиральных молекул декстрана) и декстранов, конъюгированных с противотуберкулезным антибиотиком изониазидом. Выяснено, что потенцирование антимикобактериальной активности конъюгированного с декстраном изониазида обусловлено созданием его более высоких концентраций в непосредственном микроокружении возбудителя в клетке и модуляцией гранулематозного воспаления. Установлено, что при лечении сефадексов-изониазидом продолжительность жизни животных в остром эксперименте значительно увеличивается по сравнению с тем же показателем у животных, леченных изониазидом. В модельных экспериментах и у больных показана повышенная терапевтическая эффективность липосомальных форм противотуберкулезных химиопрепаратов (Ю. Курунов и др.).

На примере вирусных инфекций, вызванных двумя штаммами вирусов гриппа H1N1 и H5N1, продемонстрирован неспецифический характер защитного действия декстранов. В частности, на мышах линии Balb/c показано, что декстран значительно, вплоть до полного предотвращения гибели животных, увеличивает среднюю продолжительность жизни мышей, зараженных летальной дозой вирусов. При этом интраназальное введение убитых теплом микобактерий H37Rv совместно с декстраном резко усиливает иммунный ответ Th1-типа и увеличивает в 2,4 раза соотношение concentra-

ций IFN- γ /IL-10 по сравнению с контролем (введение микобактерий без декстрана).

В ННИИТ на модели острой туберкулезной инфекции у мышей исследовано действие таргетной терапии противотуберкулезным препаратом, связанным с другим высокомолекулярным носителем – карбоксиметилглюканом. С помощью метода химического синтеза создан конъюгат антибиотика моксифлоксацина с дансильрованным (то есть флуоресцентно меченным) карбоксиметилглюканом – лигандом скэвинджер-рецепторов макрофагов, способным целенаправленно транспортироваться в эти клетки, инфицированные микобактериями туберкулеза. Эффективность направленного транспорта верифицирована в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. С использованием методов флуоресцентной микроскопии и флуориметрии на макрофагах линии J774 продемонстрирована дозозависимая аккумуляция конъюгата в макрофагах при концентрациях 1-50 мкг/мл. Внутривенное введение конъюгата экспериментальным животным приводило к его быстрому накоплению в макрофагах легких и селезенки. Анализ фармакокинетики конъюгата выявил более быстрое накопление и более длительную персистенцию в тканях конъюгата по сравнению со свободным моксифлоксацином. Изучение микобактериального роста в тканях инфицированных животных показало противотуберкулезную эффективность конъюгата, на два порядка превосходящую действенность свободного антибиотика.

По проекту «Мезенхимальные стволовые клетки при туберкулезе» на модели БЦЖ-инфекции у мышей проведена оценка влияния трансплантации аутологичных кондиционированных и некондиционированных мезенхимальных стволовых клеток на течение и исход туберкулезной инфекции. Показано, что трансплантация интактных мезенхимальных стволовых клеток оказывает иммуносупрессивное действие, тогда как введение мезенхимальных стволовых клеток с иммунофенотипом, направленно модифицированным при культивировании перед трансплантацией, приводит к выраженным иммуностимулирующему и противотуберкулезному действиям.

Проведено изучение рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО) у больных активным туберкулезом легких и здоровых доноров. Показано различие уровней экспрессии мембранных рецепторов ФНО обоих типов как на различных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток, так и при сравнении больных активным туберкулезом легких и здоровых индивидов, что подтверждает участие мембраносвязанных рецепторов ФНО в иммунопатогенезе туберкулеза легких.

В годы становления института его научная деятельность была посвящена и исследованию взаимосвязи заболевания туберкулезом человека и сельскохозяйственных животных.

Именно тогда было положено начало долгосрочной и многокомпонентной работе по изучению микробиологических особенностей туберкулезной инфекции. Эта работа активно продолжается сегодня и имеет реальные перспективы дальнейшего развития в связи с тем, что ситуация по туберкулезу в последние годы приобрела новые негативные характеристики: практически на всех территориях увеличивается число больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а также число больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез.

По оценкам отечественных и зарубежных авторов, отмечается глобализация проблемы лекарственной устойчивости: количество случаев туберкулеза с первичной множественной лекарственной устойчивостью возбудителя увеличивается во всех странах мира. При этом показатель клинического излечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в 3 раза ниже, чем больных туберкулезом без лекарственной устойчивости возбудителя, а смертность впервые выявленных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью штаммов *M. tuberculosis* в 2,5 раза выше, чем с чувствительными штаммами возбудителя.

В настоящее время в рамках основной научной темы, утвержденной для ННИИТ Министерством здравоохранения Российской Федерации, «Эпидемиологические, медико-биологические, социальные и клинические закономерности течения туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, разработка эффективных методов профилактики, диагностики, лечения и прогнозирования» в институте проводится целый ряд исследований.

Мы вплотную подошли к вопросам изучения характерных особенностей тканевых реакций при туберкулезе, в том числе в сравнении с другими гранулематозами, а также при сочетании с различными инфекциями (вирусные гепатиты, грипп и др.) на основании использования иммуноморфологических и молекулярно-генетических методов. С целью оптимизации медико-экономических подходов к деятельности противотуберкулезных учреждений анализируются факторы, которые влияют на качество оказания фтизиатрической помощи пациентам.

По результатам полученных данных институту предстоит: разработать алгоритмы комплексного обследования, лечения и реабилитации больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с хроническими гепатитами различной этиологии, ВИЧ, хронической обструктивной болезнью легких, туберкулезом бронхов; разработать и апробировать оригинальные хирургические методы и оценить их роль в системе противотуберкулезных мероприятий; усовершенствовать методы предоперацион-

ной подготовки и послеоперационного лечения больных туберкулезом, в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

С учетом того, что имеются значительные сложности диагностики и лечения туберкулеза мочеполовых путей, одно из направлений научного поиска ННИИТ – изучение механизмов развития и прогрессирования туберкулеза урогенитальной системы, разработка эффективных методов его диагностики и лечения.

Выдвигая оригинальные гипотезы о природе туберкулезной инфекции и методах эффективной борьбы с ней, наши предшественники имели весьма ограниченные технические возможности для подтверждения своих догадок и предположений. К своему 70-летию ННИИТ обладает мощной исследовательской базой, которая дает возможность вести научную работу с использованием эпидемиологических, клинико-лабораторных, микробиологических, вирусологических, иммунологических, молекулярно-генетических, статистических методов, а также с помощью компьютерного моделирования. Таким образом, в институте созданы условия для выполнения проектов с высоким уровнем научной новизны.

К примеру, системная эпидемиология во фтизиатрии – новое направление в развитии науки, когда эпидемиологические показатели оценивают не только с чисто медицинских позиций, но и в связи с другими факторами: социальное и экономическое развитие региона, эффективность работы системы управления регионом и др. Такая оценка дает возможность не просто проводить эпидемиологический мониторинг туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, но также выявлять тенденции развития эпидемического процесса в каждом регионе и, как следствие, разрабатывать адекватные противоэпидемические мероприятия.

Научные знания, которые будут получены по результатам ряда других исследований, также претендуют на абсолютную научную новизну, в частности информация о циркуляции различных генетических вариантов микобактерий туберкулеза и тенденциях распространения этих штаммов в регионе, о вызываемых ими формах заболевания, данные о механизмах развития туберкулеза с множественной, широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, с ВИЧ у населения Сибири и Дальнего Востока.

Ученые ННИИТ активно работают, чтобы получить научно обоснованные сведения о молекулярно-клеточных механизмах развития экспериментальной модели микобактериальной инфекции, новых подходах к этиотропной, патогенетической терапии и хирургии туберкулеза различных локализаций, а также о закономерностях формирования онтофилогенетических предпосылок к



*Директор ННИИТ д.м.н., профессор,
Владимир Александрович Краснов*

развитию инфекционно-воспалительных изменений в органах мочеполовой системы.

ННИИТ Минздрава России является одним из аккредитованных центров проведения клинических испытаний двух новых лекарственных средств. Одновременно сотрудники института участвуют в разработке новой высокоэффективной формы противотуберкулезного антибиотика, которая целенаправленно транспортируется в клетки, инфицированные *M. tuberculosis*. В эксперименте уже доказана перспективность организации клинических испытаний наноконъюгата моксифлоксацин-карбоксиметилглицан для лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя.

С 2010 г. ННИИТ имеет статус Сотрудничающего центра ВОЗ по подготовке специалистов по вопросам борьбы с туберкулезом с множе-

ственной лекарственной устойчивостью. Не будет преувеличением сказать, что с этого времени начались новый этап развития ННИИТ, его активное позиционирование не только на российском, но и на международном уровне. Кроме роли организатора обучающих программ, перед Сотрудничающим центром стоят и другие важные стратегические цели – усиление международного партнерства ННИИТ в противотуберкулезных проектах, продвижение достижений российской фтизиатрической школы в мировую практику. В частности, наличие такой организации в структуре института дает возможность ННИИТ принимать участие в формировании специализированных методических материалов ВОЗ; делегировать своих специалистов как экспертов для участия в международных проектах; иметь своевременную информацию о состоянии противотуберкулезных программ в мире и в России; привлекать специалистов ВОЗ и зарубежных научно-исследовательских центров для участия в обучающих и исследовательских проектах в Сибири и на Дальнем Востоке.

В ограниченном журнальном пространстве невозможно пересказать всю историю института, назвать всех сотрудников, чьи имена на протяжении десятилетий формировали научный и клинический авторитет учреждения, перечислить все выполненные за 70 лет и выполняемые сегодня научные исследования. Поэтому решено было сконцентрироваться в этой статье на главном: преемственность и инновационность в научной работе ННИИТ. Самое ценное, чем обладает наш институт, – это его история. Мы не только относимся с огромным уважением к работе своих предшественников, но и видим в ней основы настоящих и будущих научных исследований.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Краснов Владимир Александрович
ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор, директор,
заслуженный врач РФ.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: 8 (383) 203-78-25.
E-mail: nniit@sibnet.ru

Поступила 10.02.2014

ПАЗЕР

АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ГРАНУЛЫ ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

- ✓ Собственное активное вещество в препарате обладает большей чистотой, стабильностью и содержит меньше примесей, что приводит к улучшенному качеству готового продукта.
- ✓ Меньший размер гранул обеспечивает более быстрое и эффективное высвобождение из брюшной полости, образуется меньше м-аминофенола, увеличивается биодоступность и уменьшается гепатотоксичность.
- ✓ Специальное покрытие замедляет и контролирует высвобождение лекарственного препарата, что обеспечивает оптимальный уровень содержания препарата в сыворотке крови на более длительный период, более высокую эффективность (поддерживается более длительный период MIC) и меньшую токсичность.
- ✓ Не содержит железа – безопасен для ВИЧ-инфицированных пациентов, не вызывает увеличение содержания железа в крови.
- ✓ Единственный продукт, в составе которого не содержится натрия и сахар, что обуславливает лучшую переносимость пациентом и меньшую вероятность возникновения устойчивости.
- ✓ Удобная упаковка разовой дозировки.
- ✓ Температурный контроль для хранения и легче контролировать клиническое применение препарата.



Джейкобус Фармасьютикл Кампани Инк, США 

Официальный дистрибьютор ООО «Медикал лизинг - консалтинг»

125284 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр.1

+7 (495) 232-01-40

e-mail: info@medcon.ru

www.medcon.ru