

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

7

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2014

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

**Номер подготовлен НИИ фтизиопульмонологии
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В. В. ЕРОХИН**

В. А. АКСЕНОВА (зам. главного редактора), И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВА,
Е. М. БОГОРОДСКАЯ (зам. главного редактора), С. Е. БОРИСОВ, И. А. ВАСИЛЬЕВА,
Л. И. ДВОРЕЦКИЙ, О. В. ДЕМИХОВА, З. Х. КОРНИЛОВА, Ю. Н. ЛЕВАШЕВ,
В. И. ЛИТВИНОВ, О. В. ЛОВАЧЕВА (ответственный секретарь), Б. М. МАЛИЕВ,
Е. С. ОВСЯНКИНА, В. Д. ПАРШИН, С. В. СМЕРДИН, В. А. СТАХАНОВ, Е. И. ШМЕЛЕВ,
П. К. ЯБЛОНСКИЙ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Г. Л. ГУРЕВИЧ (Минск), Р. Ш. ВАЛИЕВ (Казань), Д. Н. ГОЛУБЕВ (Екатеринбург),
В. А. КРАСНОВ (Новосибирск), М. Д. САФАРЯН (Ереван), А. М. УБАЙДУЛЛАЕВ
(Ташкент), Ю. П. ЧУГАЕВ (Екатеринбург)

Научный редактор: И. В. Богадельникова

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

СОДЕРЖАНИЕ

История фтизиатрии

- Смердин С. В., Ставицкая Н. В., Богадельникова И. В.*
Организация борьбы с туберкулезом с позиций
персонифицированной медицины 3

Оригинальные статьи

- Шилова М. В.*
Совершенствование системы диспансерного наблюдения
контингентов противотуберкулезных учреждений на основе
персонального мониторинга пациентов с применением
компьютерных технологий (обоснование и условия
выполнения) 8
- Стерликов С. А.*
Характеристика и результаты основного курса лечения
впервые выявленных больных туберкулезом легких,
зарегистрированных в 2011 г. 16
- Сон И. М., Одинцов В. Е., Стерликов С. А.*
Туберкулез в учреждениях уголовно-исполнительной
системы России в 2012 г. 21
- Суменкова О. Н., Береснева Р. Е., Косарева О. А., Ставицкая Н. В.*
Комплексная диагностика туберкулеза мозговых оболочек,
центральной нервной системы и их осложнений 25
- Фролова О. П., Шчукина И. В., Фролов Е. Г., Новоселова О. А.,
Казенный А. Б.*
Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного
с ВИЧ-инфекцией 32
- Клевно Н. И.*
Чувствительность кожных тестов при туберкулезе
у детей с ВИЧ-инфекцией 37
- Грбарник А. Е., Жученко О. Г., Зангиева З. А., Есикова В. М.*
Качество жизни при гормонокорректирующей терапии
у женщин, больных туберкулезом 41
- Можокина Г. Н., Елистратова Н. А., Михайлова Л. П.,
Макарова О. В., Султанов В. С., Трусов В. Б.*
Экспериментальное обоснование применения ропрена для
профилактики поражений печени, вызванных изониазидом 47
- Иконина И. В., Корниенко С. В., Кондрасьева Л. В., Однoliko О. В.,
Сковзгирд И. Н.*
Опыт применения кожной пробы с аллергеном туберкулез-
ным рекомбинантным у детей Воронежской области 54

Обзор

- Гиллер Д. Б., Имагозhev Я. Г., Смердин С. В., Мургустов И. Б.,
Кесаев О. Ш., Короев В. В.*
Резекция единственного легкого в лечении двустороннего
деструктивного туберкулеза 60

Клинические наблюдения

- Смердин С. В., Цыбульская Ю. А., Шутихина И. В.,
Ратобильский Г. В., Селюкова Н. В., Батурич О. В.*
Возможности лучевой диагностики туберкулезного спондилита 65
- Олейниченко Е. Г., Араблинская Н. Е., Бирон Э. В., Суменкова О. Н.,
Купавцева Е. А.*
Опыт работы: случай саркоидоза с преимущественным
поражением ЦНС 71

Лекция

- Сучков С. В., Ставицкая Н. В., Notkins A., Лопухин Ю. М., Bunz F.,
Белов Ю. В., Payne K., Creeden J., Бодрова Т. А., Costiglioli V.,
Abe H., Golubnichaja O.*
Введение в предиктивно-превентивную и
персонализированную медицину:
опыт прошлого и реальности дня завтрашнего 77

CONTENTS

History of Phthisiology

- Smerdin S. V., Stavitskaya N. V., Bogadelnikova I. V.*
Organization of tuberculosis control in the context of
personified medicine 3

Original Articles

- Shilova M. V.*
Improving a system for follow-up
of tuberculosis facility contingents on the basis
of personal patient monitoring by computer
technologies (rationale and performance
conditions) 8
- Sterlikov S. A.*
The characteristics and results of a basic treatment cycle
in new-onset pulmonary tuberculosis patients registered
in 2011 16
- Son I. M., Odintsov V. E., Sterlikov S. A.*
Tuberculosis in the correctional facilities
of Russia in 2012 21
- Sumenkova O. N., Beresneva R. E., Kosareva O. A., Stavitskaya N. V.*
Complex diagnosis of tuberculous meningitis and central
nervous system tuberculosis and their complications 25
- Frolova O. P., Shchukina I. V., Frolov E. G., Novoselova O. A.,
Kazennyi A. B.*
Analysis of mortality from tuberculosis concurrent
with HIV infection 32
- Klevno N. I.*
TB skin test response in children with
HIV infection 37
- Grabarnik A. E., Zhuchenko O. G., Zangieva Z. A., Esikova V. M.*
Quality of life in female patients with tuberculosis during
hormone modulation therapy 41
- Mozhokina G. N., Elistratova N. A., Mikhailova L. P.,
Makarova O. V., Sultanov V. S., Trusov V. B.*
Experimental rationale for the use of roprene to prevent
isoniazid-induced liver damages 47
- Ikonina I. V., Kornienko S. V., Kondrasheva L. V., Odnoliko O. V.,
Skovzgirid I. N.*
The experience of use of skin test with tubercular recombinant
allergen in children in the Voronezh region 54

Overview

- Giller D. B., Imagozhev Ya. G., Smerdin S. V., Murgustov I. B.,
Kesaev O. Sh., Korojev V. V.*
Resection of the single lung in the treatment of bilateral
destructive tuberculosis 60

Clinical Observations

- Smerdin S. V., Tsybulskaya Yu. A., Shutikhina I. V., Ratobylsky G. V.,
Selyukova N. V., Baturin O. V.*
Possibilities for radiodiagnosis of tuberculous spondylitis 65
- Oleinichenko E. G., Arablinskaya N. E., Biron E. V., Sumenkova O. N.,
Kupavtseva E. A.*
Work experience: a case of sarcoidosis with predominant
CNS lesion 71

Lecture

- Suchkov S. V., Stavitskaya N. V., Notkins A., Lopukhin Yu. M., Bunz F.,
Belov Yu. V., Payne K., Creeden J., Bodrova T. A., Costiglioli V.,
Abe H., Golubnichaja O.*
Introduction to predictive, preventive and
personalized medicine: past experience
and future reality 77

**ОРГАНИЗАЦИЯ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ПОЗИЦИЙ
ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ**

С. В. СМЕРДИН¹, Н. В. СТАВИЦКАЯ¹, И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВА²

**ORGANIZATION OF TUBERCULOSIS CONTROL IN THE CONTEXT
OF PERSONIFIED MEDICINE**

S. V. SMERDIN¹, N. V. STAVITSKAYA¹, I. V. BOGADELNIKOVA²

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

²Кафедра фтизиопульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

Противотуберкулезная работа в России имеет большую историю. Ее организационные формы и содержание менялись в зависимости от динамики эпидемического процесса, связанного с распространением возбудителя туберкулеза, изменения социально-экономических условий и прогресса науки. Эти важные перемены определяли необходимость новых решений и требовали соответствующей коррекции в организации противотуберкулезной помощи.

Организованная в 1981 г. при «Русском обществе охранения Народного Здравия» под председательством профессора Н. Ф. Здекауэра комиссия по изучению мер борьбы с туберкулезом определила основополагающие компоненты противотуберкулезной работы – статистика, выявление, профилактика и санитарное просвещение, лечение. В дальнейшем развитие этих важных направлений происходило в рамках работы комиссий по изучению вопросов туберкулеза при Пироговском обществе, при Медицинском совете Министерства внутренних дел, а также в связи с активной работой Лиги борьбы с туберкулезом, которая была создана в России в 1909 г. Основы организации борьбы с туберкулезом формировались при активном участии известных российских и советских ученых – З. П. Соловьева, В. А. Воробьева, А. А. Киселя, А. Л. Лапшина, Т. П. Краснобаева, В. Д. Маркузона.

Новый важный этап развития организации противотуберкулезной помощи наступил после Октябрьской революции 1917 г. С первых дней существования советской власти борьба с туберкулезом была признана важнейшей государственной задачей. В соответствии с государственной программой борьбы с туберкулезом была сформирована самостоятельная противотуберкулезная служба, центральным звеном которой стал противотуберкулезный диспансер, появилась единая государственная статистика по туберкулезу.

В условиях социалистического здравоохранения сформировался новый тип противотуберкулезного диспансера, ставшего организационно-методическим центром борьбы с туберкулезом. К функциям диспансера, наряду с диагностикой туберкулеза и лечением больных, относилась работа по оздоровлению условий труда и быта, санитарному просвещению населения, сбору и анализу эпидемических сведений по туберкулезу, составлению комплексного плана противотуберкулезных мероприятий. Большая и многоплановая деятельность диспансеров осуществлялась в тесной и постоянной связи с общей лечебно-профилактической сетью, партийно-профсоюзными и хозяйственными организациями во всех городах и сельской местности. Она в полном объеме финансировалась и контролировалась государством.

Противотуберкулезная служба, сложившаяся в Советском Союзе, уникальна и не имеет аналогов в мире. Она отличалась устойчивой вертикалью управления, хорошо налаженным взаимодействием с учреждениями общей лечебной сети, что обеспечивало принципиальную возможность профилактики и раннего выявления туберкулеза. Уточненную диагностику туберкулеза, полноценное лечение и наблюдение больных туберкулезом обеспечивали специализированные структурные подразделения противотуберкулезной сети амбулаторного, стационарного и санаторного профилей, которые работали в тесном контакте.

В советский период проведение широких государственных мероприятий по борьбе с туберкулезом и высокое качество работы противотуберкулезных учреждений обеспечило значительное улучшение эпидемической ситуации в нашей стране. Эти успехи были высоко оценены международным сообществом на прошедшем в Москве в 1973 г. Конгрессе Международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких под председательством профессора Ф. В. Шебанова.

Важным показателем эффективной организации противотуберкулезной помощи в советский период явилось снижение среднего показателя заболеваемости туберкулезом к 1991 г. до 34,0 на 100 тыс. населения, а смертности от туберкулеза в 1989 г. до 7,4 на 100 тыс. населения. Современные данные о заболеваемости и смертности от туберкулеза более чем в 2 раза превышают вышеприведенные значения соответствующих показателей.

В связи с изменением общественно-экономического строя, произошедшего в России в 90-е годы двадцатого столетия, стройная система организации противотуберкулезной помощи была нарушена. Ситуация усугублялась политической и экономической нестабильностью общества, материальным неблагополучием многих граждан, дефицитом финансирования противотуберкулезной работы, военными конфликтами и неизбежной в связи с этими процессами миграцией населения.

В целях совершенствования организации медицинской помощи больным туберкулезом для снижения распространения туберкулеза в России была разработана и утверждена Постановлением Правительства Российской Федерации от 11.06.1998 г. № 582 Федеральная целевая программа «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России в 1998-2004 гг.». Затем вступила в действие подпрограмма «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002-2006 гг.)», утвержденная постановлением Правительства Российской Федерации № 790 от 13.11.2001 г.

Настоятельной необходимостью в Российской Федерации стала разработка Национальной программы борьбы с туберкулезом. Цель Национальной программы – максимально возможное снижение ущерба, связанного с распространением туберкулезной инфекции. При этом учитывали особенности национальной системы здравоохранения, достижения отечественной науки и практики, международный опыт, а также реалии современного российского общества.

Концепция Национальной российской программы борьбы с туберкулезом была представлена на заседании Ученого Совета Минздрава РФ главным фтизиатром-экспертом академиком РАМН М. И. Перельманом 29 февраля 2000 г. В Программе были закреплены основы организации борьбы с туберкулезом в РФ, прошедшие испытание временем:

- государственная политика признания борьбы с туберкулезом важным направлением в обеспечении безопасности общества;
- приоритетное значение противотуберкулезных мероприятий в федеральной и региональных программах здравоохранения;
- совместная работа общей лечебной сети, санитарно-эпидемиологической и специализированной противотуберкулезной службы, иных ве-

домств (Минюст, МВД, Минсельхозпром и др.) по профилактике и выявлению туберкулеза;

- разработка государственной системы мониторинга туберкулеза;
- сохранение основных структур противотуберкулезной службы Российской Федерации;
- совершенствование системы выявления первичного инфицирования и заболевания туберкулезом;
- эффективное лечение больных туберкулезом;
- централизованное государственное снабжение учреждений здравоохранения лекарственными средствами, вакцинами, туберкулином и медицинской техникой;
- регулярное обновление образовательных программ по фтизиатрии для студентов, медицинских работников и населения;
- участие населения в борьбе с туберкулезом.

Программа явилась основополагающим идеологическим документом, определяющим основной вектор развития противотуберкулезной работы в нашей стране. Она стала основой для региональных программ, подготовки правовых и нормативных документов, планирования научных исследований в области туберкулеза. Программа включала вопросы эпидемиологии и статистики, выявления, диагностики, профилактики, контролируемого лечения туберкулеза, использования компьютерных технологий, образовательной работы среди населения. Она обеспечила рациональное использование ресурсов здравоохранения и объединение усилий правительственных и административных органов, неправительственных организаций, медицинской общественности, средств массовой информации.

Были приняты законодательные акты, обеспечивающие политическую поддержку и одобрение программы борьбы с туберкулезом на федеральном и региональном уровнях:

- Федеральный закон «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18.06.2001 г. № 77-ФЗ;
- Постановление Правительства Российской Федерации о реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 25.12.2001 г. № 892.

Программа была поддержана новым Приказом Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», в котором были регламентированы основные принципы и мероприятия противотуберкулезной работы. С 2004 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 50 от 13 февраля 2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» в Российской Федерации к существующей системе мониторинга туберкулеза были добавлены принципы когортного анализа.

В ходе реализации Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002-2006 гг.)» наметилась тенденция к снижению роста показателей, характеризующих ситуацию с туберкулезом. С 2002 г. тенденция течения эпидемического процесса туберкулеза в стране изменилась, появились первые благоприятные признаки: стабилизация уровня показателя заболеваемости и смертности населения от туберкулеза, снижение показателя заболеваемости у мужчин во всех возрастных группах. Высокая политическая приверженность Российской Федерации к решению вопросов, связанных с туберкулезом, устойчиво сохранялась – 34% всего финансирования Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007-2011 гг.)» направлено на противотуберкулезные мероприятия. Такое решение было обусловлено необходимостью обеспечить устойчивость позитивных сдвигов в эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации.

В 2013 г. при подведении итогов борьбы с туберкулезом в рамках государственных программ модернизации здравоохранения отмечено, что в России за последнее десятилетие показатели, характеризующие ситуацию с туберкулезом, улучшились. По сравнению с данными 2000 г. показатель заболеваемости туберкулезом в 2012 г. снизился на 24,7% (с 90,4 до 68,1 на 100 тыс. населения). Показатель распространенности уменьшился на 41,2% (с 268,0 до 157,7 на 100 тыс. населения), а показатель инвалидности – на 41,8% (с 74,6 до 43,4 на 100 тыс. населения) по сравнению с 2001 г. Показатель смертности от туберкулеза по сравнению с 2005 г. снизился на 44,7% – с 22,6 до 12,5 на 100 тыс. населения. Благоприятная динамика также проявляется уменьшением в структуре впервые выявленного туберкулеза доли больных с деструктивными изменениями в зоне поражения до 44,9% и снижением случаев посмертной диагностики туберкулеза до 1,4%.

Указанные позитивные перемены произошли на фоне увеличения охвата населения профилактическими осмотрами в 2012 г. до 65,7% и увеличения доли больных туберкулезом, выявленных при профилактических осмотрах, до 60,7%.

Имеются основания полагать, что в настоящее время наступил этап развития эпидемической ситуации по туберкулезу, характеризующийся определенной стабилизацией эпидемического процесса.

Вместе с тем следует учитывать имеющие место важные негативные тенденции. Эффективность лечения больных туберкулезом остается на низком уровне, несмотря на некоторое улучшение его общих результатов по сравнению с данными 2009 г. В 2012 г. прекращение бактериовыделения достигнуто у 70,1% впервые выявленных больных, закрытие полостей распада – у 61,5%. Основания для перевода в III группу диспансерного наблю-

дения установлены лишь у 48,0% больных. Аналогичные показатели в 2009 г. составляли 65,4; 56,6; 42,8% соответственно.

С 2010 по 2012 г. показатели прекращения бактериовыделения, закрытия полостей распада, перевода пациентов в III группу диспансерного наблюдения изменялись незначительно. Они остаются значительно ниже значений аналогичных показателей, которые были достигнуты в период с 1982 по 1988 г. в советский период.

Одновременно отмечается последовательное увеличение распространенности множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (с 8,7 в 1999 г. до 24,3 в 2012 г. на 100 тыс. населения). Быстрыми темпами в России увеличивается число людей с ВИЧ-инфекцией. Их доля среди впервые выявленных больных туберкулезом постоянных жителей нашей страны увеличилась с 6,5% в 2009 г. до 10,7% в 2012 г. Естественно, эти факторы отрицательно влияют на эффективность лечения, препятствуют дальнейшему снижению показателя смертности и способствуют распространению туберкулезной инфекции.

Не вызывает сомнения, что для улучшения ситуации с туберкулезом следует повысить качество лабораторной бактериологической диагностики, обеспечить быстрое определение чувствительности возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. При этом необходимо поднять на более высокий уровень организацию и методику лечения больных туберкулезом, усовершенствовать диспансерное наблюдение и обеспечить эффективное взаимодействие всех специалистов, оказывающих лечебную помощь больному.

Большое значение имеют надежная организация регулярного обследования всех больных туберкулезом на ВИЧ-инфекцию, полноценное диспансерное наблюдение больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, а также усиление мер по профилактике заражения ВИЧ-инфекцией больных туберкулезом и контактирующих с ними лиц.

Проблемы, стоящие перед фтизиатрией, ждут инновационных решений. Это соответствует общей концепции инновационного развития здравоохранения, согласно которой усилия ученых должны быть сконцентрированы на приоритетных направлениях (платформах). Четыре такие направления – онкология, сердечно-сосудистые заболевания, экология человека и инфекционные болезни, к которым относится и туберкулез, уже определены Министерством здравоохранения РФ в 2012 г. Исследования, стартовавшие в рамках данного проекта, базируются на комплексном подходе. Они нацелены на быструю трансляцию научных достижений в практику, а также на использование информационных технологий в управлении лечебным процессом. Планируется разработка новых медицинских технологий и программ управления факторами риска, которые позволят снизить

показатели смертности, увеличить продолжительность жизни за счет повышения эффективности ранней диагностики и лечения.

В свете поставленных целей важно суметь научные достижения фундаментальных наук направить во фтизиатрическое русло. По-видимому, для этого требуется известная смена исследовательского мировоззрения: разрабатывать нужно не только средства «ремонта» организма, а компетенции, позволяющие предугадывать возможность возникновения патологического процесса, его динамику и исход.

Прибегая к образной формулировке, можно заметить, что современная классическая медицина – это медицина «поля битвы»: перед врачом стоит задача – спасение жизни больного человека. В большинстве случаев до появления ярко выраженных признаков болезни активные действия по восстановлению и сохранению здоровья не предпринимаются. Представляется, что медицине XXI в. необходимы новая парадигма, новый подход к диагностике патологического состояния и лечению. Разработка такого подхода может основываться на успехах генетики, в частности на расшифровке генома человека. По мнению Нобелевского лауреата Джеймса Уотсона, доказавшего двухцепочечную структуру ДНК: «Было принято считать, что наша судьба скрыта в звездах. Однако теперь мы точно знаем, что она записана в наших генах». Современная медицина, опираясь на вековые традиции, может быть персонифицированной, предиктивно-превентивной, сохраняющей и сберегающей здоровье человека на основе данных о молекулярно-генетических особенностях организма. При этом главная задача заключается не в лечении болезней, а в выявлении тех изменений, которые способны привести к заболеваниям, с последующим принятием адресных мер, направленных на их предотвращение.

В условиях все большего распространения возбудителей туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам становится все более очевидным тот факт, что «стратегия таблетки» себя в значительной степени исчерпала и решить проблему туберкулеза только с помощью этиотропной терапии не удастся. Комплексный анализ генетических предпосылок и эпигенетических факторов, определение специфических биологических маркеров, как объективных свидетельств начинающегося заболевания, может иметь решающее значение для прогресса в борьбе с туберкулезной инфекцией. Оценка основных индивидуальных рисков для здоровья позволит в каждом конкретном случае обоснованно определить тактику по минимизации угрозы развития заболевания. Проведение профилактических мероприятий в зависимости от генетической устойчивости/предрасположенности человека к туберкулезной инфекции, исследование взаимного влияния генов инфицированного человека и возбудителя,

по-видимому, могут явиться наиболее актуальными отправными точками применения принципов персонализированной медицины во фтизиатрии.

На необходимость использования принципов персонализированной медицины во фтизиатрии одним из первых обратил внимание академик РАМН М. И. Перельман. Выдающийся торакальный хирург и знаменитый врач, он признавал важность стандартов в здравоохранении, но был убежден, что в условиях клиники в вопросах диагностики и лечения необходим персонифицированный, или, как он говорил, «персональный» подход. Полагал, что успешная реализация этого подхода позволит существенно повысить общую эффективность многоплановой противотуберкулезной работы.

Для осуществления стратегии персонифицированной, предиктивно-превентивной медицины большое значение имеют организация мониторинга здоровья людей с повышенным риском заболевания туберкулезом и обеспечение оперативного персонифицированного контроля за динамикой патологического процесса в случае его возникновения.

Полноценное внедрение Государственного персонифицированного мониторинга лиц, входящих в группы риска по туберкулезу, и состоящих на учете противотуберкулезных диспансеров больных туберкулезом в полной мере соответствует задачам информатизации здравоохранения, которая обозначена в «Концепции развития здравоохранения до 2020 г.» (разделы 2.7. и 4.2.8.).

В 1997-1998 гг. в соответствии с принятым решением о государственном мониторинге здоровья населения России на базе организационно-методических кабинетов противотуберкулезных диспансеров и медицинских вычислительных центров начали создавать персональные регистры на впервые выявленных больных туберкулезом. Предполагалась разработка комплекса программ, анализирующих эффективность диспансерного слежения, лечения больных, а также эффективность раннего выявления и профилактики туберкулеза. Провели большую работу, однако в полном объеме выполнить ее не удалось.

К настоящему времени в стране созданы элементы информационно-коммуникационной инфраструктуры для нужд медицины, положено начало применению и распространению современных информационно-коммуникационных технологий в сфере здравоохранения. В субъектах Российской Федерации имеются медицинские информационно-аналитические центры, автоматизированные информационные системы фондов обязательного медицинского страхования и страховых медицинских организаций. Вместе с тем разработанные информационные системы, как правило, носят узконаправленный характер, ориентированный на обеспечение частных функций и задач. Отсутствие единого подхода при их развитии в процессе эксплуатации привело к возникновению серьезных проблем. В результате существующие информаци-

онные системы представляют собой комплекс разрозненных автоматизированных рабочих мест, а не единую информационную среду. Уровень оснащения системы здравоохранения современными информационно-коммуникационными технологиями крайне неоднороден и в основном ограничивается использованием нескольких компьютеров в качестве автономных автоматизированных рабочих мест. Еще одной проблемой в области информатизации системы здравоохранения является отсутствие унификации используемых программно-аппаратных платформ. В целом в учреждениях системы здравоохранения не формируется единого информационного пространства, поэтому электронный обмен данными между ними затруднен. В настоящее время стратегической целью является информатизация системы здравоохранения с возможностью автоматизации процесса информационного взаимодействия между учреждениями и организациями системы здравоохранения, органами управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, а также федеральными органами исполнительной власти, обеспечивающими реализацию государственной политики в области здравоохранения.

Приказом Минздравсоцразвития от 02.03.2007 г. № 143 в России создан Федеральный центр мониторинга распространения туберкулеза в Российской Федерации. Положение о Центре утверждено Приказом Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию от 20.12.2007 г. № 2690.

Центр выполняет функции федерального организационно-методического подразделения по мониторингу противодействия распространению туберкулеза в России. Его основная цель – обеспечить единое информационное пространство по проблеме туберкулеза в стране посредством создания и развития национальной системы мониторинга туберкулеза, основными компонентами которой являются:

- мониторинг мероприятий по предотвращению распространения туберкулеза, оказанию медицинской и социальной помощи при туберкулезе, включая оценку качества оказания медицинской помощи;
 - эпидемический мониторинг;
 - мониторинг ресурсного обеспечения противотуберкулезной службы, включая финансово-экономический мониторинг;
 - мониторинг лекарственного обеспечения;
 - мониторинг лабораторной диагностики при выявлении и лечении туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети и противотуберкулезной службы;
 - мониторинг эффективности федеральной целевой программы, целевых программ субъектов Российской Федерации, целевых муниципальных и международных программ по противодействию распространения туберкулеза в Российской Федерации.

Непосредственным результатом деятельности Центра являются подготовка и публикация ежегодных статистических материалов:

- отраслевые показатели противотуберкулезной работы;
- ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений Российской Федерации;
- обзоры основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации.

Большая и очень важная работа, проводимая Федеральным центром мониторинга распространения туберкулеза в Российской Федерации, является хорошей основой для дальнейшего развития информатизации во фтизиатрии, направленной на создание условий для использования возможностей персонализированной медицины.

Естественно, необходимость информатизации распространяется на все медицинские специальности. Однако во фтизиатрии, с учетом социальной значимости проблемы туберкулеза, напряженной эпидемической ситуации, а также обстоятельств, связанных с необходимостью длительного поэтапного лечения больных и угрозой распространения лекарственно-устойчивых возбудителей заболевания, эта необходимость является особенно актуальной. Создание полноценной многоуровневой базы данных контингентов противотуберкулезных диспансеров с возможностью ее оперативного использования имеет большое значение для осуществления персональной лечебной тактики в отношении каждого конкретного больного, позволит эффективно проводить профилактические и диагностические мероприятия.

«Каждый больной туберкулезом должен получить свое место на жестком диске компьютера...», – так образно обозначал ближайшие задачи по созданию единой базы данных больных туберкулезом академик М. И. Перельман. Эта задача, сформулированная Михаилом Израйлевичем еще в 1998 г., должна получить достойное воплощение с учетом существующих в настоящее время для этого предпосылок.

Имеются все основания полагать, что единая информационная среда и централизованный контроль диспансерного наблюдения, оперативное получение информации и взаимодействие всех участников противотуберкулезной работы с помощью компьютерных технологий позволят поднять организацию борьбы с туберкулезом на новый, более высокий, уровень и создадут лучшие условия для реализации принципов персонализированной медицины.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ставицкая Наталья Васильевна

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО

«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

заместитель директора по научной работе.

127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Тел.: 8 (495) 681-07-46.

Поступила 15.04.2014

© М. В. ШИЛОВА, 2013
УДК 614.446.3(470+571)

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ КОНТИНГЕНТОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПЕРСОНАЛЬНОГО МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ОБОСНОВАНИЕ И УСЛОВИЯ ВЫПОЛНЕНИЯ)

М. В. ШИЛОВА

IMPROVING A SYSTEM FOR FOLLOW-UP OF TUBERCULOSIS FACILITY CONTINGENTS ON THE BASIS OF PERSONAL PATIENT MONITORING BY COMPUTER TECHNOLOGIES (RATIONALE AND PERFORMANCE CONDITIONS)

M. V. SHILOVA

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации постепенно улучшается, но остается весьма напряженной. В последние годы темпы снижения эпидемиологических показателей туберкулеза повысились. За 4 последних года показатель заболеваемости туберкулезом снизился на 19,9%, показатель смертности населения за последние 7 лет – на 44,8%. В 2012 г. показатель распространенности туберкулеза находился на самом низком уровне за весь период статистического надзора за этим показателем. Для лучшего управления диспансерным наблюдением больных активным туберкулезом и пациентов, состоящих на учете в группах повышенного риска заболевания туберкулезом, необходима модернизация учета контингентов противотуберкулезных учреждений (ПТУ) для персонального мониторинга контингентов ПТУ с использованием компьютерных баз данных.

Для повышения достоверности расчета показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза необходимо организовать и вести базы данных (БД) на трех уровнях: БД противотуберкулезной структуры (I уровень), БД всех противотуберкулезных структур, входящих в регион (II уровень), и БД федерального уровня (III уровень).

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиология, заболеваемость, смертность, диспансерное наблюдение, организация, компьютерные технологии, база данных.

The tuberculosis epidemic situation in the Russian Federation is gradually improving, but remaining very tense. The decline rates of tuberculosis epidemiological parameters have increased in recent years. The incidence of tuberculosis has dropped by 19.9% in the past 4 years, its mortality rates have fallen by 44.8% in the past 7 years. In 2012, the prevalence of tuberculosis shows the lowest level throughout the period of its statistical surveillance. For better management of follow-up monitoring of patients with active tuberculosis and patients from the groups of high risk of tuberculosis, it is necessary to upgrade the recording system for the vocational schools' population in order to perform the individual monitoring of these population groups using the computer databases.

In order to improve the reliability of estimates of tuberculosis morbidity and mortality rates, it is necessary to establish and maintain databases (DB) at three levels: the DB of TB service (level 1), the DB of all regional TB services (level 2), and the DB of services at federal level (level 3).

Key words: tuberculosis, epidemiology, morbidity, mortality, follow-up, organization, computer technologies, database.

Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации постепенно улучшается, но остается весьма напряженной. Уровень организации диспансерной помощи контингентам противотуберкулезных учреждений (ПТУ) не позволяет достигнуть в ближайшие годы основную цель – уменьшение резервуара туберкулезной инфекции.

Стратегия и тактика организации противотуберкулезной помощи населению строятся на основе реального уровня распространенности туберкулеза в стране. Реальный уровень распространенности туберкулеза определяется показателями,

характеризующими эпидемическую ситуацию с туберкулезом, при условии их достоверности. Анализ достоверности показателей заболеваемости населения туберкулезом и смертности от туберкулеза показал, что имеют место ошибочные заключения при установлении диагноза туберкулеза у впервые выявленных больных и при определении причин смерти больных туберкулезом. Кроме того, наблюдаются случаи повторной регистрации больных с рецидивом туберкулезного заболевания в качестве впервые выявленных больных туберкулезом. Достоверность показателей зависит от ка-

чества диспансерного наблюдения больных туберкулезом и контингентов групп риска. Не во всех противотуберкулезных организациях, туберкулезных отделениях и кабинетах при ЦРБ (ПТУ) диспансерное наблюдение контингентов осуществляется на должном уровне. В некоторых субъектах Федерации головные ПТУ не в полной мере осуществляют централизованный контроль качества диагностики «новых случаев туберкулеза», учета и регистрации впервые выявленных больных туберкулезом и диспансерного наблюдения контингентов ПТУ [1, 2, 4]. Для повышения качества диспансерного наблюдения контингентов ПТУ и достоверности эпидемиологических показателей заболеваемости населения туберкулезом необходимо совершенствование системы диспансерного наблюдения контингентов ПТУ и тактики сбора статистической информации.

Цель исследования – обоснование необходимости совершенствования системы управления организацией противотуберкулезной работы в Российской Федерации и повышения качества контроля формирования основных показателей, характеризующих эпидемическую ситуацию с туберкулезом, с применением компьютерных технологий на основе системы централизованного контроля и управления противотуберкулезными мероприятиями на уровне головных ПТУ.

Материалы и методы

Работа основана на анализе данных официальной государственной статистики более чем за 40 лет и собственных научных исследований.

Конечной целью организации противотуберкулезной помощи населению является уменьшение основного резервуара туберкулезной инфекции – числа больных туберкулезом. Показатель распространенности туберкулеза в значительной мере зависит от качества диспансерной работы ПТУ и в связи с этим недостаточно объективно отражает эпидемическую обстановку с туберкулезом.

В 2012 г. показатель распространенности туберкулеза находился на самом низком уровне за весь период статистического надзора за этим показателем и составил 157,7 на 100 тыс. населения (рис. 1). За последние 11 лет этот показатель снизился на 41,2% – в 1,7 раза (в 2001 г. – 268,0, в 2003 г. – 265,9, в 2004 г. – 218,3 на 100 тыс. населения). С чем же связано такое выраженное снижение показателя распространенности туберкулеза и отражает ли оно истинное уменьшение числа больных активным туберкулезом в таком масштабе за этот период времени? Существенное снижение распространенности туберкулеза произошло в 2004 г. – за один год на 17,9% – вследствие перехода на новую систему диспансерного наблюдения, предусматривающую значительное сокращение времени диспансерного наблюдения больных активным туберкулезом [2]. При сохра-

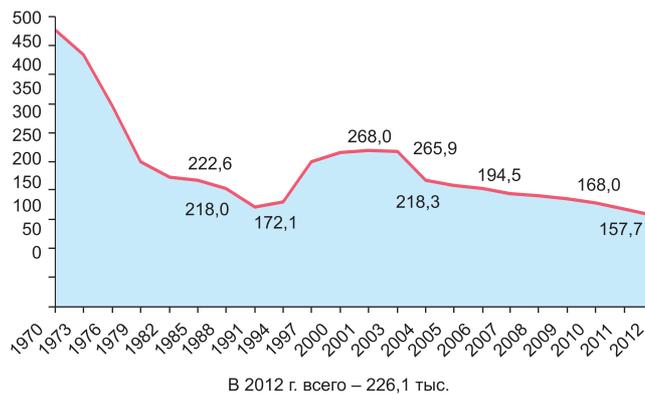


Рис. 1. Показатель распространенности туберкулеза (на 100 тыс. населения РФ)

нении прежней системы диспансерного наблюдения показатель распространенности туберкулеза составлял бы 186,3 на 100 тыс. населения и соответствовал бы уровню 2009 г. Уменьшился и резервуар туберкулезной инфекции – число больных, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ). Распространенность туберкулеза с бактериовыделением МБТ снизилась в 2012 г. по сравнению с 2002 г. на 27,0% – с 89,2 до 65,1 на 100 тыс. населения. Несмотря на снижение, показатель распространенности туберкулеза с МБТ(+) в 2012 г. превышал его минимальный уровень в 1992 г. на 11,7%. Одной из основных причин большого числа источников инфекции туберкулеза являются чрезвычайно низкие результаты лечения больных туберкулезом. Таким образом, снижение показателя распространенности туберкулеза не в полной мере отражает реальный темп уменьшения основного резервуара туберкулезной инфекции.

Показатель смертности населения РФ от туберкулеза интенсивно снижается последние 7 лет, за которые он уменьшился на 44,7%, т. е. в 1,8 раза (рис. 2). Число сохраненных жизней в 2012 г. по сравнению с 2011 г. равно 2,3 тыс. (в 2011 г. – 1,6 тыс., в 2010 г. – 2,0 тыс.). Несмотря на снижение, показатель смертности населения от туберкулеза в 2012 г. в 1,6 раза превышал его уровень в 1989 г., когда он был минимальным – с 7,7 до 12,5 на 100 тыс. населения.



Рис. 2. Смертность от туберкулеза населения РФ (на 100 тыс. населения)

Информативность коэффициента смертности населения от туберкулеза в значительной мере зависит от достоверности определения причин смерти. Установлено, что в значительной мере ошибочные заключения о причинах смерти больного обусловлены неправильной трактовкой причины смерти больных туберкулезом при наличии у них сопутствующих заболеваний или внешних воздействий, а также при затихающем туберкулезном процессе или его излечении. Среди всех умерших больных туберкулезом из числа состоявших на учете в ПТУ системы МЗ в 2012 г. значительное число – более половины (50,8%) – умерло от **нетуберкулезных заболеваний и внешних причин** (в 2011 г. – 47,3%, в 2010 г. – 46,0%).

Достоверность показателей смертности зависит также от дефекта заполнения врачами свидетельства о смерти (47%), от неправильной интерпретации патологоанатомами и судебно-медицинскими экспертами патоморфологической картины туберкулеза, особенно при посмертной диагностике заболевания (55%), а также от отсутствия патолого-анатомического вскрытия (15-40%). Примерно в 20% неправильно оформленных свидетельств о смерти имеет место несколько дефектов одновременно.

Ретроспективный анализ обоснованности определения причины смерти от туберкулеза показал, что при отсутствии **централизованного контроля** качества оформления свидетельства о смерти гипердиагностика туберкулеза составляет от 9 до 16% от общего числа случаев смерти. В последние годы появилась тенденция к гиподиагностике туберкулеза, которая колеблется от 1,5 до 5,5%, а в отдельных учреждениях до 20% и более [5]. Несмотря на то что показатель смертности населения в целом реально отражает положительную динамику эпидемического процесса туберкулезной инфекции, в ряде регионах РФ требуются верификация и повышение качества контроля его формирования.

Территориальный показатель заболеваемости населения туберкулезом, при формировании которого учитываются все впервые выявленные больные туберкулезом, заболевшие на территории РФ, независимо от ведомственной принадлежности, места проживания и гражданства больного последние 4 года имеет выраженную тенденцию к снижению – он уменьшился на 19,9% (рис. 3). Однако по сравнению с 1991 г. территориальный показатель заболеваемости туберкулезом населения России остается в 2 раза более высоким. По величине показатель заболеваемости находится на уровне 1975 г. Выраженный рост территориального показателя заболеваемости туберкулезом населения России с 1995 г. обусловлен двумя факторами: истинным ростом заболеваемости и изменением системы учета впервые выявленных больных туберкулезом. В 1995 г. были разработаны новые подходы к регистрации и учету всех впер-

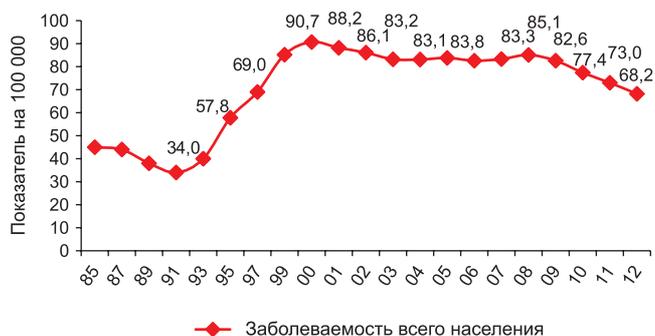


Рис. 3. Территориальный показатель заболеваемости туберкулезом (на 100 тыс. населения РФ)

вые выявленных больных туберкулезом на территории РФ. В связи с этим в государственную отчетную статистику стали включаться в отчетную форму № 8 сведения обо всех впервые выявленных на территории России больных туберкулезом, ранее не учитываемых: больных пенитенциарных, некоторых других ведомств, лиц БОМЖ, иностранных граждан, иммигрантов и вынужденных переселенцев. Однако показатель заболеваемости населения туберкулезом и в настоящее время не в полной мере отражает реальное число впервые заболевших туберкулезом на территории РФ. Это обусловлено тем, что не все ведомства (Министерство обороны, миграционные службы и др.) предоставляют в головные ПТУ сведения обо всех впервые выявленных больных туберкулезом для учета их по форме № 8, на основе которой производится расчет показателя заболеваемости населения РФ туберкулезом. Диапазон колебаний показателей заболеваемости населения туберкулезом даже рядом расположенных регионов, входящих в один и тот же федеральный округ, весьма существенен – от 5-10% до 1,5 раза. Территориальный показатель заболеваемости туберкулезом с бактериовыделением за последние три года уменьшился на 20,0% и равен 28,6 на 100 тыс. населения. Однако, несмотря на существенное снижение этого показателя, он значительно превышает – в 2 раза – соответствующий показатель в 1991 г. (14,5 на 100 тыс.), когда он был минимальным.

На эпидемическую обстановку с туберкулезом, с одной стороны, и на достоверность показателя заболеваемости, с другой, значительное влияние оказывают миграционные процессы. За последние 7 лет доля впервые заболевших туберкулезом из числа мигрантов (внутренней миграции и иностранных граждан) увеличилась в 4,8 раза среди всех впервые выявленных больных туберкулезом – с 1,5 до 7,2%.

Снижению общего показателя заболеваемости всего населения туберкулезом противоречит рост показателя заболеваемости туберкулезом детей. За три последних года показатель заболеваемости туберкулезом детей увеличился на 12,96% – с 14,7 в 2009 г. до 16,6 на 100 тыс. населения. В 2012 г.

повысился и показатель заболеваемости туберкулезом подростков (детей 15-17 лет) по сравнению с предыдущим годом на 5,6% и составил 32,1 на 100 тыс. населения (в 2011 г. – 30,9 на 100 тыс. населения) (рис. 4). Анализ причин роста показателя заболеваемости туберкулезом детей и подростков позволил прийти к заключению, что он обусловлен двумя факторами. С одной стороны, рост этих показателей обусловлен изменением тактики выявления первичного инфицирования и заболевания туберкулезом детей и подростков при скрининговых осмотрах и отменой превентивного лечения их при диспансерном наблюдении в VI группе диспансерного учета (ГДУ) при отрицательной реакции на пробу с диаскинтестом при положительной реакции на туберкулин [3], с другой стороны, гипердиагностикой туберкулеза – взятием на учет детей с мелкими кальцинированными очагами, выявленными при КТ, при положительной реакции на пробу с диаскинтестом, независимо от клинических проявлений.

Анализ достоверности территориальных показателей заболеваемости туберкулезом населения в разных регионах показал, что имеют место ошибочные заключения при установлении диагноза. Гипердиагностика туберкулеза составляет 10-15%, гиподиагностика – 5-20%. Кроме того, изучение качества заполнения извещений о впервые выявленных больных туберкулезом и сведений о больных, ранее снятых с учета ПТУ в связи с выздоровлением, позволило выявить в 2-5% случаев повторную регистрацию больных с реактивацией туберкулезного заболевания в качестве впервые выявленных больных туберкулезом. Эти данные свидетельствуют о том, что в ряде субъектов Федерации головные ПТУ не в полной мере осуществляют централизованный контроль качества диагностики «новых случаев туберкулеза», регистрации и учета впервые выявленных больных туберкулезом [1, 2, 4].

Сбор достоверной информации о впервые выявленных больных осложняют следующие факторы:

- миграция населения (внутренняя и внешняя),

- миграция больных туберкулезом (внутренняя и внешняя),

- непредоставление некоторыми ведомствами в головные ПТУ сведений о впервые выявленных больных туберкулезом для включения их в отчетную форму № 8,

- отсутствие сведений по разным регионам РФ о ранее переболевших туберкулезом и снятых с учета ПТУ в связи с выздоровлением.

Таким образом, при формировании показателей смертности населения от туберкулеза и заболеваемости туберкулезом имеются определенные погрешности, которые требуют применения более совершенной системы учета и регистрации новых случаев заболевания туберкулезом и смерти от туберкулеза для их верификации.

Изучение результатов диспансерного наблюдения контингентов ПТУ позволило выявить серьезные недостатки.

На диспансерном учете в ПТУ в конце 2012 г. состояло 1 500,3 тыс. пациентов, что на 59,0 тыс. (3,8%) меньше, чем в предыдущем году (в 2011 г. – 1 559,3 тыс., в 2003 г. – 2 348,3).

Больные активным туберкулезом, состоящие на учете в ПТУ по I и II ГДУ, составляют 15,1% среди всех пациентов, состоящих на диспансерном учете. Пациенты, направленные специалистами учреждений первичной медико-санитарной помощи для уточнения диагноза (0 ГДУ), составляют всего 5,3 (в 2011 г. – 15,4%, в 2002 г. – 16,4%). Преимущественное большинство составляют пациенты из групп риска – 79,6%, состоящие под наблюдением по III, IV и VI ГДУ.

Каковы результаты диспансерного наблюдения **всех больных активным** туберкулезом?

Анализ результатов диспансерного наблюдения 240,2 тыс. больных активным туберкулезом, состоявших на учете в ПТУ в 2011 г., показал, что к началу 2012 г. излечено было всего 33,8% больных (рис. 5). Всего в течение года умерло 27 тыс. больных туберкулезом – 11,2%. Следовательно, каждый 9-й больной активным туберкулезом из числа находившихся под диспансерным наблюдением

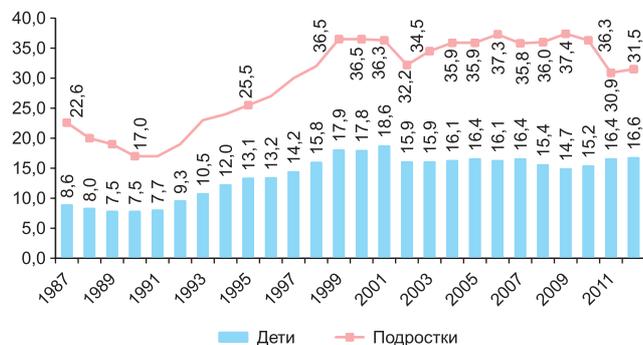


Рис. 4. Показатель заболеваемости туберкулезом детей (0-14 лет) и подростков (15-17 лет) на 100 тыс. соответствующего населения. РФ

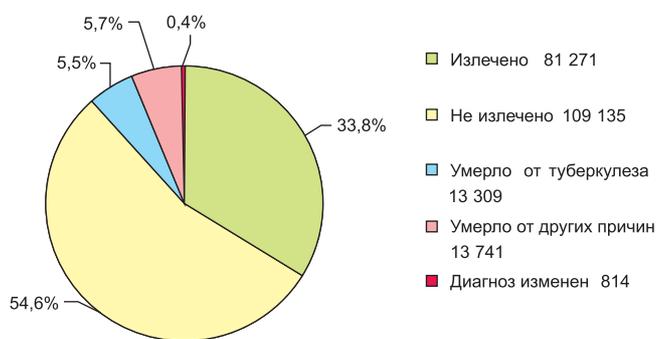


Рис. 5. Результаты диспансерного наблюдения 240,2 тыс. больных активным туберкулезом, состоявших на учете в ПТУ в 2011 г., к концу 2012 г. РФ

нием умер в течение года от туберкулеза, от других болезней или от внешних причин.

Каковы же результаты диспансерного наблюдения **впервые выявленных больных** активным туберкулезом?

Изучена судьба 80,7 тыс. впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания (ТОД), взятых на учет в 2011 г., к концу 2012 г., которые находились под диспансерным наблюдением в среднем 1,5 года (рис. 6). За этот период времени было достигнуто клиническое излечение у 47,6% больных ТОД. У 17,1% больных процесс был расценен фтизиатрами как хронический, т. е. трудно поддающийся излечению, и они были переведены во IIА и IIБ ГДУ. В течение полутора лет наблюдения с момента выявления умерло больных ТОД от туберкулеза и других болезней и внешних причин 9,2% – 7,8 тыс. Следовательно, в среднем в течение полутора лет наблюдения умер каждый 10-й впервые выявленный больной ТОД. Эти данные свидетельствуют об имеющихся место серьезных недостатках организации лечения больных и преемственности их диспансерного наблюдения на разных этапах лечения.

Определенные недостатки имеют место и при наблюдении пациентов III, IV и VI ГДУ. О недостатках диспансерного наблюдения пациентов III ГДУ свидетельствует высокий уровень реактивации у них туберкулеза – 1 814,5 на 100 тыс. пациентов, находящихся под наблюдением по III ГДУ. Значительно увеличилась доля больных с реактивацией туберкулеза среди всех состоящих на учете больных с активным туберкулезом, она возросла с 2001 по 2012 г. в 2,5 раза – с 2,1 до 5,2%.

Весьма высокой остается заболеваемость туберкулезом лиц, находящихся в бытовом контакте с больным туберкулезом с установленным выделением МБТ – в 2012 г. 574,0 на 100 тыс. контактирующих лиц, несмотря на снижение его на 35,9% за 9 лет (в 2003 г., 897,5 на 100 тыс. контактирующих лиц). Снижение этого показателя за последние 4 года обусловлено уменьшением заболеваемости туберкулезом в очагах инфекции только взрослых.

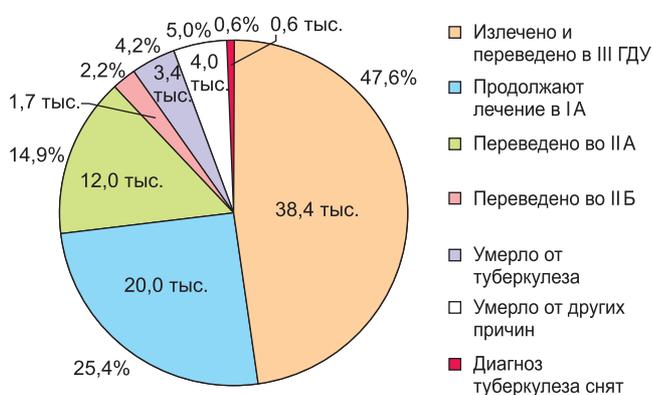


Рис. 6. Судьба 80,7 тыс. впервые выявленных больных ТОД, взятых на учет ПТУ в 2011 г., к концу 2012 г. РФ

Заболеваемость туберкулезом детей 0-17 лет, проживающих в очагах бактериовыделителей, с 2008 г. увеличилась на 30,7% – с 541,0 в 2008 г. до 707,1 на 100 тыс. населения в 2012 г.

Тревожная ситуация складывается последние 3 года с диспансерным наблюдением детей 0-17 лет, находящихся под наблюдением ПТУ по VI ГДУ (рис. 7). Заболеваемость туберкулезом детей и подростков VI ГДУ возросла в 2012 г. по сравнению с 2008 г. в 1,7 раза ($p < 0,005$). Увеличение заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0-17 лет произошло во всех подгруппах VI ГДУ. Особенно выросла за последние три года заболеваемость туберкулезом детей с гиперергическими реакциями на туберкулин (VIБ ГДУ) – в 1,8 раза. Повышение заболеваемости туберкулезом детей и подростков VI ГДУ обусловлено отменой проведения химиопрофилактики для предупреждения развития активного туберкулеза у детей и подростков VI ГДУ при положительной реакции на туберкулин, но отрицательной реакции на препарат диаскин-тест [3, 5].

Таким образом, уровень организации диспансерной помощи контингентам ПТУ не позволяет достигнуть в ближайшие годы основную цель – уменьшение резервуара туберкулезной инфекции. Основная задача на ближайшее время – модернизация управления диспансерным наблюдением больных активным туберкулезом и пациентов, состоящих на учете в группах повышенного риска заболевания туберкулезом, на основе персонального учета контингентов ПТУ с применением компьютерных технологий и организации базы данных (БД).

Для персонального мониторинга контингентов ПТУ необходимо, по нашему мнению, организовать и вести БД на трех уровнях – БД противотуберкулезной структуры ПТД, ПТУ, кабинет/отделение ЦРБ и т. д. (I уровень), БД всех ПТУ, входящих в регион (II уровень), и БД федерального уровня (III уровень). БД разных уровней имеют разные задачи и объемы. БД регионального уровня и всех ПТУ должны содержать сведения о каж-



Рис. 7. Показатель заболеваемости туберкулезом детей 0-17 лет VI ГДУ. РФ (на 100 тыс. детей VI ГДУ)

дом пациенте, состоящем на учете в ПТУ и снятых с учета в связи с излечением туберкулеза и изменением места жительства, а также в связи со смертью больного туберкулезом от всех причин (рис. 8).

Основная задача БД I уровня – осуществление слежения за каждым пациентом и своевременное принятие адекватного решения о тактике ведения больного на каждом этапе наблюдения. БД регионального уровня предназначена для осуществления централизованного контроля качества и своевременности проведения всех диагностических, лечебных и профилактических мероприятий по отношению к каждому пациенту, состоящему на учете во всех ПТУ данного субъекта Федерации.

БД федерального уровня предназначена для сбора соответствующих сведений из БД всех субъектов Федерации и обеспечения их необходимой информацией о больных, изменяющих место жительства, прервавших курс лечения, о пациентах, ранее состоявших на учете в других ПТУ, и прочее на основании сведений, полученных из БД всех регионов (рис. 9). На основе БД федерального уровня осуществляется, кроме того, контроль достоверности формирования показателей заболева-

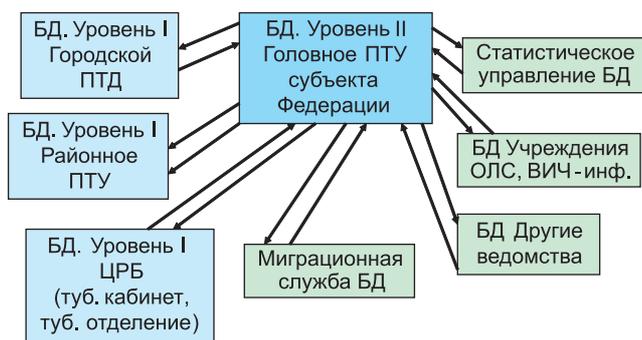


Рис. 8. Взаимодействие ПТУ на основе БД субъекта Федерации (уровень II) и БД каждого ПТУ региона (уровень I) для персонального мониторинга контингентов ПТУ РФ

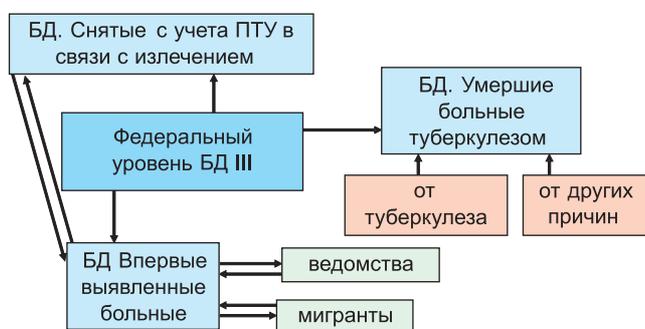


Рис. 9. Содержание БД федерального уровня для мониторинга больных туберкулезом и показателей заболеваемости и смертности населения от туберкулеза. РФ

емости населения туберкулезом и смертности населения от туберкулеза.

Обязательные условия организации персонального учета контингентов ПТУ с применением компьютерных технологий: создание БД на все контингенты ПТУ; введение единой электронной карты каждого пациента ПТУ; оперативное (по событиям) внесение сведений в карту БД; введение в электронную карту единого индивидуального номера пациента.

Электронная карта пациента включает: карту диспансерного наблюдения больного, истории болезни больного круглосуточного и дневного стационара и санатория для больных туберкулезом.

Важнейшее условие работы с БД – качественное ведение электронной карты пациента. Основной принцип заполнения и ведения единой электронной карты пациента – введение всех данных по событийности. Сведения в электронную карту вносят работники соответствующих подразделений. В карте пациента указывают: план и даты назначения обследований, результат и даты выполненных исследований, даты планируемой и фактической явки пациента, план и результаты проведенного лечения, даты изменения состояния больного (например, даты МБТ +/-, CV +/- и прочее), консультации специалистов – даты назначения и исполнения, результаты, прочее.

На федеральном уровне БД «Туберкулез» должна состоять из 3 разделов: БД впервые выявленных больных; БД пациентов, снятых с учета ПТУ в связи с излечением туберкулеза; БД больных туберкулезом, умерших от туберкулеза и других причин (рис. 9).

Взаимодействие субъектов Федерации на основе БД с федеральной БД «Туберкулез» представлено на рис. 10. Все ПТУ на основе своих БД передают сведения обо всех состоящих на учете пациентах в центральную БД головного ПТУ субъекта Федерации по событийности. Главные ПТУ регионального уровня на основании своих

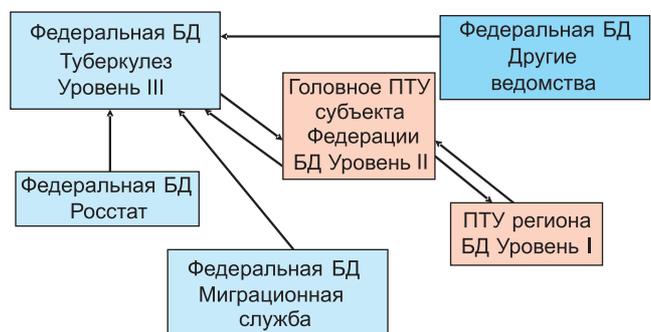


Рис. 10. Взаимодействие служб на основе федеральной БД «Туберкулез», БД субъектов Федерации, БД всех ПТУ региона и других соответствующих федеральных учреждений для персонального мониторинга больных туберкулезом и показателей заболеваемости и смертности населения от туберкулеза. РФ

БД передают в федеральную БД «Туберкулез» сведения, только необходимые для федерального уровня. Федеральная БД, располагая соответствующими сведениями из БД всех субъектов Федерации, также соответствующими сведениями из других заинтересованных ведомств, снабжает необходимой информацией головные ПТУ регионального уровня. Головные ПТУ регионального уровня изучают полученные данные и снабжают БД всех ПТУ региона необходимыми сведениями. Основой работы по организации диспансерного наблюдения контингентов ПТУ должна оставаться система централизованного контроля и управления противотуберкулезными мероприятиями на уровне головных ПТУ [2, 4]. Взаимодействие всех учреждений на основе БД должно происходить оперативно, что позволит своевременно выбрать правильную индивидуальную тактику наблюдения и лечения каждого больного и повысить качество диспансерного наблюдения пациентов. С другой стороны, головные ПТУ, обладая необходимыми сведениями, имеют все возможности устранить имеющиеся недостатки при формировании показателей заболеваемости населения туберкулезом и смертности, что приведет к повышению их достоверности.

Объем информации, который должен ежегодно поступать в федеральную БД «Туберкулез» из региональных БД, сравнительно небольшой. Например, в 2012 г. следовало бы ввести в БД информацию всего о 231 тыс. пациентов из БД всех 83 субъектов Федерации – впервые выявленные больные туберкулезом составляли 97,5 тыс., пациенты, снятые с учета ПТУ в связи с излечением, – 81,7 тыс., больные туберкулезом из числа мигрантов – 25,2 тыс., умершие больные туберкулезом – 27,0 тыс., в том числе от туберкулеза – 13,3 тыс., от других причин – 13,7 тыс. Следовательно, объемы ежегодного введения информации в федеральную БД невелики и могут быть выполнены специалистами, обслуживающими БД как регионального, так и федерального уровней.

Для осуществления оперативного управления наблюдением контингентов ПТУ на основе персонального учета с применением компьютерных технологий и повышения достоверности показателей заболеваемости и смертности населения от туберкулеза необходимо разработать соответствующие нормативно-правовые документы на федеральном и региональном уровнях и соответствующее программное обеспечение, усовершенствовать учетно-отчетную документацию, обеспечить компьютерной техникой все ПТУ субъектов Федерации с выходом в Интернет, обучить персонал и прочее.

Заключение

Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации постепенно улучшается, но остается весьма напряженной. В последние

годы темпы снижения показателей, характеризующих эпидемическую обстановку с туберкулезом, повысились. За 4 последних года показатель заболеваемости туберкулезом снизился на 19,9%, показатель смертности населения за последние 7 лет – на 44,8%. При формировании показателей смертности населения от туберкулеза и заболеваемости туберкулезом имеются **определенные погрешности**, которые требуют совершенствования системы надзора за регистрацией и учетом новых случаев заболевания туберкулезом и смерти от туберкулеза. Однако, несмотря на снижение этих показателей, они в 1,5-2,0 раза превышают минимальный уровень в 1990-1991 гг. Показатель распространенности туберкулеза с 2001 г. снизился на 41,2% и находится на самом низком уровне за весь период статистического надзора за этим показателем. Столь выраженное снижение показателя распространенности туберкулеза обусловлено не улучшением качества диспансерной работы, а главным образом переходом в 2004 г. на новую систему диспансерного наблюдения, предусматривающую значительное сокращение времени диспансерного наблюдения больных активным туберкулезом. Анализ качества диспансерной работы ПТУ позволил выявить серьезные недостатки наблюдения как больных активным туберкулезом, так и пациентов групп риска. Основная задача на ближайшее время – модернизация управления диспансерным наблюдением больных активным туберкулезом и пациентов, состоящих на учете в группах повышенного риска заболевания туберкулезом, на основе персонального учета контингентов ПТУ и повышение достоверности показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза применением компьютерных технологий и организации БД. Для персонального мониторинга контингентов ПТУ необходимо, по нашему мнению, организовать и вести БД на трех уровнях – БД противотуберкулезной структуры ПТД, ПТУ, кабинет/отделение ЦРБ и т. д. (I уровень), БД всех ПТУ, входящих в регион (II уровень), и БД федерального уровня (III уровень). БД разных уровней имеют разные задачи и объемы. Основой работы по организации диспансерного наблюдения контингентов ПТУ с применением компьютерных технологий должна оставаться система централизованного контроля и управления противотуберкулезными мероприятиями на уровне головных ПТУ. Однако организация этой работы будет осуществляться на более высоком уровне. Для повышения качества диспансерного наблюдения пациентов ПТУ с применением компьютерных технологий необходимо разработать соответствующие нормативно-правовые документы на федеральном и региональном уровнях и программное обеспечение, усовершенствовать учетно-отчетную документацию, обеспечить компьютерной техникой все ПТУ субъектов Федерации с выходом в Интернет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ № 324 МЗМП РФ от 22 ноября 1995 г. «О совершенствовании противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации».
2. Приказ № 109 МЗСР РФ от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
3. Приказ № 855 МЗСР РФ от 29 октября 2009 г. «О внесении изменений в Приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109». «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
4. Шилова М. В., Бутаева Т. А. Система централизованного контроля за противотуберкулезными мероприятиями: Методические рекомендации. МЗ РСФСР от 13.11.1979 г. М., 1979. – С. 21.
5. Шилова М. В. Туберкулез в Российской Федерации в 2011 г. – Монография. – М. – Ростов-на-Дону, 2012 г. – С. 223.

6. Шилова М. В. Своевременное выявление больных туберкулезом органов дыхания в России – одно из главных направлений профилактической медицины // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. – М., 2013. – № 1. – С. 22-28.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шилова Маргарита Викторовна

НИИ фтизиатологии ГБОУ ВПО

«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела мониторинга и организации противотуберкулезной помощи.

127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Тел.: 8 (495) 681-17-20.

E-mail: mar-1930@mail.ru

Поступила 25.12.2013

ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ОСНОВНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В 2011 г.

С. А. СТЕРЛИКОВ

THE CHARACTERISTICS AND RESULTS OF A BASIC TREATMENT CYCLE IN NEW-ONSET PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS REGISTERED IN 2011

S. A. STERLIKOV

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

В статье приведены характеристика и исходы курса химиотерапии впервые выявленных пациентов с туберкулезом, зарегистрированных для лечения в 2011 г. Установлено дальнейшее снижение эффективности лечения как всех впервые выявленных пациентов в совокупности, так и пациентов с положительным результатом микроскопии мокроты при регистрации. Основная причина снижения эффективности лечения пациентов с туберкулезом – рост лекарственной устойчивости возбудителя. Сохраняет актуальность проблема недостаточного контроля химиотерапии, а также недостаточная приверженность к лечению. Более половины впервые выявленных пациентов с положительным результатом микроскопии мокроты прерывают курс лечения в срок до 3 мес. Наличие бактериовыделения или распада легочной ткани является прогностически неблагоприятным признаком, требующим мультипрофессионального подхода к лечению пациента.

Ключевые слова: впервые выявленные пациенты с туберкулезом, эффективность лечения, результаты химиотерапии, множественная лекарственная устойчивость возбудителя.

The paper gives the characteristics and outcomes of a chemotherapy cycle in new-onset tuberculosis patients registered for treatment in 2011. It shows a further reduction in the efficiency of treatment in both all first detected patients taken together and sputum smear-positive patients at registration. The main reason for lowering the efficiency of treatment in patients with tuberculosis is its higher drug resistant pathogen. Inadequate chemotherapy control and poor treatment adherence remain relevant. More than half of the first detected patients with positive sputum smear microscopy results discontinue a treatment cycle in the periods for up to 3 months. Bacterial excretion or lung tissue decay is a poor predictor requiring a multiprofessional approach to treating the patient.

Key words: first detected patients with tuberculosis, efficiency of treatment, chemotherapy results, multidrug resistance in the pathogen.

В настоящее время продолжается четвертый этап развития эпидемического процесса по туберкулезу, который расценивают как стабилизацию [1]. Однако эта стабилизация не носит устойчивого характера, что связано с ростом распространенности множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) и усилением влияния инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1, 7]. Указанная тенденция влияет на эффективность лечения больных туберкулезом, в том числе на эффективность первого курса их лечения. Выявление у больных туберкулезом МЛУ МБТ требует их перерегистрации для лечения по 4-му режиму химиотерапии [2], что приводит к повышению продолжительности лечения до 18 мес. и более [3].

Впервые снижение эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких (ТЛ) было отмечено в 2009 г. и было расценено как следствие изменения правил регистрации исходов лечения [2, 6, 7]. Последующее наблюдение показало, что снижение эффективности лечения впервые выявленных пациентов с ТЛ – объектив-

ный процесс, нуждающийся в дальнейшем изучении [5].

Цель исследования – оценить динамику показателей эффективности диагностики и лечения впервые выявленных больных ТЛ и ранжировать причины, снижающие эффективность их лечения.

Материалы и методы

Анализировали показатели, рассчитываемые в соответствии с рекомендованными методиками на основании сведений из форм отраслевого статистического наблюдения № 2-ТБ, 7-ТБ, 8-ТБ и 10-ТБ для пациентов, зарегистрированных для лечения в 2011 г. [4, 5]. Использовали стандартные статистические методы анализа информации: вычисление средних величин, 95%-ных доверительных интервалов (ДИ), достоверности различий между выборками (p), отношения шансов, коэффициента корреляции по Пирсону (r). Для классификации основных проблем, препятствующих эффективному лечению в разных субъектах Федерации, использовали кластерный анализ по методу k -средних.

Результаты и обсуждение

В 2011 г. в гражданском секторе здравоохранения было зарегистрировано 78 386 случаев лечения впервые выявленных пациентов с ТЛ, в последующем у 1 132 (1,3%) из них диагноз был снят в ходе лечения.

Охват впервые выявленных пациентов с ТЛ микроскопией мокроты составил 98,8%. Бактериовыделение с использованием метода микроскопии мокроты выявили в 26 290 случаях – 33,9% (95%-ный ДИ 33,6-34,2). Это несколько меньше, чем аналогичный показатель в 2010 г. – 34,2% (95%-ный ДИ 33,9-34,5), однако статистическая достоверность различий недостаточна ($p = 0,27$). При этом качество микроскопических исследований ухудшилось – доля впервые выявленных пациентов с ТЛ, имеющих положительный результат микроскопии мокроты, среди пациентов с деструкцией легочной ткани снизилась с 59,2 до 58,1% ($p = 0,003$). Доля впервые выявленных пациентов с деструкцией легочной ткани снизилась с 45,8% в 2010 г. до 44,7% в 2011 г. ($p < 0,001$). Это подтверждает объективный характер вывода о снижении качества микроскопических исследований. В том случае, если бы оно было обусловлено улучшением диагностики деструкции легочной ткани, следовало бы ожидать не снижения, а роста данного показателя. Доля впервые выявленных больных ТЛ без деструкции легочной ткани и бактериовыделения, определяемого методом микроскопии мокроты, существенно не менялась. В 2010 г. она составляла 47,5%, а в 2011 г. – 47,7%; $p = 0,5$. Доля впервые выявленных больных ТЛ с бактериовыделением, обнаруженным в общей лечебной сети, по сравнению с 2010 г. практически не изменилась и составила 18,0% (в 2010 г. – 18,1%; $p = 0,8$).

Охват впервые выявленных пациентов с ТЛ культуральной диагностикой увеличился с 92,6 до 94,2% ($p < 0,001$). Повышение показателя охвата культуральными исследованиями связано с началом работы бактериологической лаборатории в Чеченской Республике. Доля впервые выявленных пациентов с ТЛ, имеющих положительный результат культуральной диагностики, сохранилась на уровне 45,8%. Доля впервые выявленных пациентов с ТЛ, тестированных на лекарственную чувствительность МБТ, изменилась незначительно – с 93,3 до 93,4% ($p = 0,68$). Однако в течение года произошел существенный рост первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, в том числе первичной МЛУ. С 2010 по 2011 г. первичная ЛУ МБТ выросла с 37,0 до 40,0% ($p < 0,001$). Первичная МЛУ МБТ в этот же период увеличилась с 17,1 до 19,1%; $p < 0,001$. Таким образом, при сопоставимых показателях качества культуральной диагностики ухудшились первоначальные условия лечения пациентов в виде роста частоты ЛУ МБТ.

Повышение риска первичной ЛУ МБТ мало отразилось на назначении впервые выявленным пациентам режимов лечения, включающих препараты резервного ряда. В 2010 г. доля режимов

химиотерапии, включающих только препараты основного ряда (I, III, IIА), составляла 90,0%. В 2011 г. она составила 90,7%. Тем не менее нельзя утверждать, что эти результаты лечения были достигнуты только с использованием препаратов основного ряда, поскольку при выявлении в ходе лечения ЛУ к изониазиду или рифампицину (но не одновременно к изониазиду и рифампицину) с сохранением бактериовыделения через 3 мес. от начала лечения может осуществляться продление интенсивной фазы химиотерапии с заменой изониазида или рифампицина двумя препаратами резервного ряда [3].

Доля впервые выявленных пациентов с ТЛ с эффективным курсом химиотерапии (КХТ) продолжала снижаться. У пациентов, зарегистрированных для лечения в 2011 г., она составила 66,6% (в 2010 г. – 67,9%; $p < 0,001$). Для того чтобы идентифицировать основные проблемы, препятствующие эффективному лечению пациентов с ТЛ, проанализировали результаты лечения «индикаторной» группы впервые выявленных пациентов с ТЛ, у которых при регистрации было обнаружено выделение МБТ методом микроскопии мокроты (рис. 1).

Среди пациентов индикаторной группы снижение эффективности лечения началось на 2 года раньше, чем у всех впервые выявленных пациентов с ТЛ в совокупности, – с 2007 г. Вероятно, это снижение было обусловлено ростом частоты МЛУ МБТ в то время, когда эти пациенты еще были перерегистрированы для лечения на IV режим химиотерапии с соответствующим исходом лечения. После внедрения обязательной перерегистрации на IV режим химиотерапии при выявлении МЛУ МБТ [2] доля перерегистрированных пациентов непрерывно росла. Доля исхода «неэффективный КХТ» после перехода на новую систему регистрации снизилась с 15,5 до 11,0% ($p < 0,001$); в дальнейшем она изменялась в пределах 10,9 до 11,7%, что обусловлено недостаточным контролем лечения.

Летальность пациентов с ТЛ от туберкулеза в ходе первого КХТ, в первую очередь, зависит от эффективности работы системы их выявления. Несмотря на то что эффективная работа системы активного выявления не гарантирует выявления всех пациентов в стадии, когда массивное бактериовыделение еще не началось [9], эта работа способствует выявлению курабельных пациентов. Совершенствование системы активного выявления привело к снижению доли пациентов из индикаторной группы, умерших от туберкулеза к 2009 г., до уровня 7,4-7,5% с последующей стабилизацией этого показателя. Однако с самого начала когортного наблюдения (с 2005 г.) отмечался рост доли впервые выявленных пациентов с ТЛ, в том числе из индикаторной группы, умерших от других причин, что соотносится с ростом доли впервые выявленных пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции ($r = 0,999$).

На протяжении всего периода наблюдения отмечалось снижение доли пациентов с ТЛ, прервав-

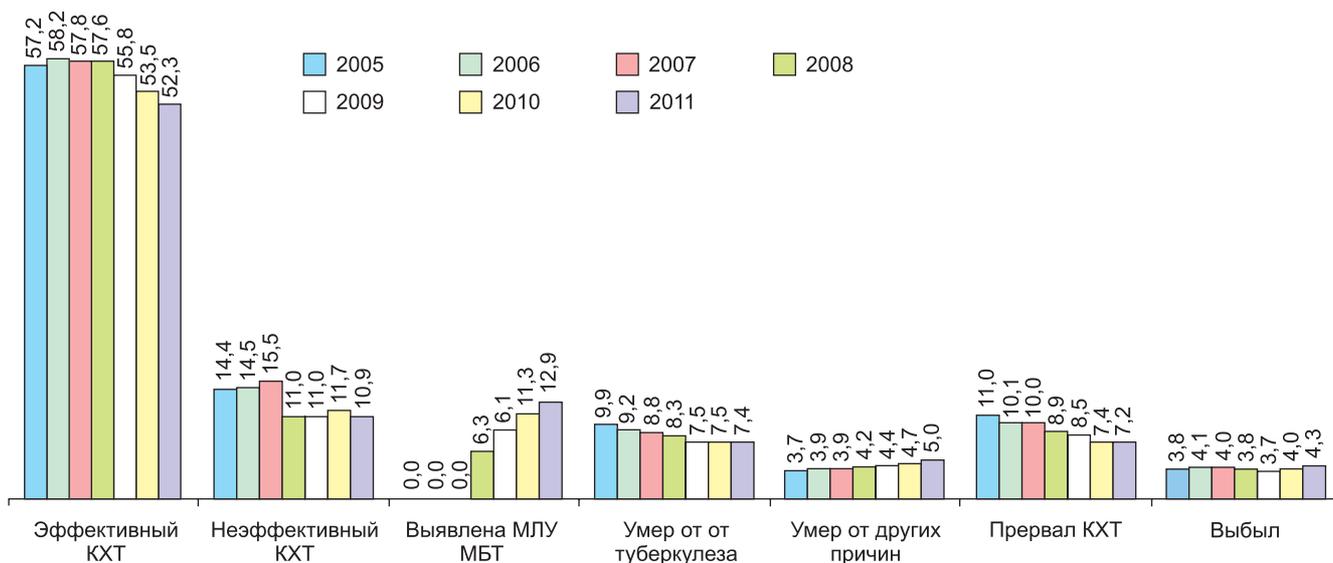


Рис. 1. Динамика исходов курсов химиотерапии (КХТ) у впервые выявленных пациентов с туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты

ших КХТ. Доля пациентов с ТЛ, выбывших в неизвестном направлении, на протяжении всего периода наблюдения изменялась в диапазоне 3,7-4,3%. Оба этих исхода отражают недостаточную приверженность пациентов к лечению.

Каждая из причин снижения эффективности лечения пациентов индикаторной группы составляет около четверти всех неблагоприятных исходов КХТ (рис. 2).

Ведущая причина недостаточной эффективности лечения – выявление МЛУ МБТ – составила 27% неблагоприятных исходов. К сожалению, форма 10-ТБ не позволяет оценить долю пациентов с выявленной МЛУ МБТ. Однако 6 субъектов Федерации прислали соответствующие сведения,

из которых следовало, что исход «выявлена МЛУ МБТ» у пациентов с ТЛ индикаторной группы регистрировался до окончания 3-го мес. лечения у 60,1% (95%-ный ДИ 54,4-65,8) пациентов, у которых этот исход был зарегистрирован в конце лечения.

На втором месте находятся причины, приводящие к летальному исходу: позднее выявление (15,6% неблагоприятных исходов) и сопутствующая патология (10,5% неблагоприятных исходов). Позднее выявление чаще всего приводит к смерти от туберкулеза, а сопутствующая патология – к смерти от других причин. Среди всех пациентов с ТЛ из индикаторной группы, умерших к окончанию КХТ, от туберкулеза умерло 59,8% (95%-ный ДИ 58,1-61,4) пациентов в целом по России и 60,0% (95%-ный ДИ 58,2-61,9) пациентов в 67 субъектах Федерации, предоставивших форму 10-ТБ. По данным субъектов Федерации, предоставивших форму 10-ТБ, летальный исход пациентов с ТЛ от любых причин до 3-го мес. лечения наступал у 57,4% всех умерших пациентов с ТЛ. Это означает, что часть пациентов умирала от туберкулеза уже после 3 мес. лечения, что может быть связано в том числе с прекращением лечения.

На третьем месте находятся причины, приводящие к недостаточной приверженности пациентов к лечению и исходам «прервал КХТ» и «выбыл» (15,2 и 9,0% неблагоприятных исходов соответственно). Для снижения риска этих исходов разрабатывают программы по оказанию психосоциальной помощи, преимущественно проводимой на амбулаторном этапе лечения, т. е. после 2-3 мес. химиотерапии. Тем не менее, по данным формы 10-ТБ, 51,1% (95%-ный ДИ 48,1-54,1) впервые выявленных больных ТЛ с положительным результатом микроскопии мокроты прерывают прием препаратов в первые 3 мес. лечения. Среди пациентов, выбывших в неизвестном направлении, 33,5% (95%-ный ДИ 30,4-36,6) выбыли до окончания

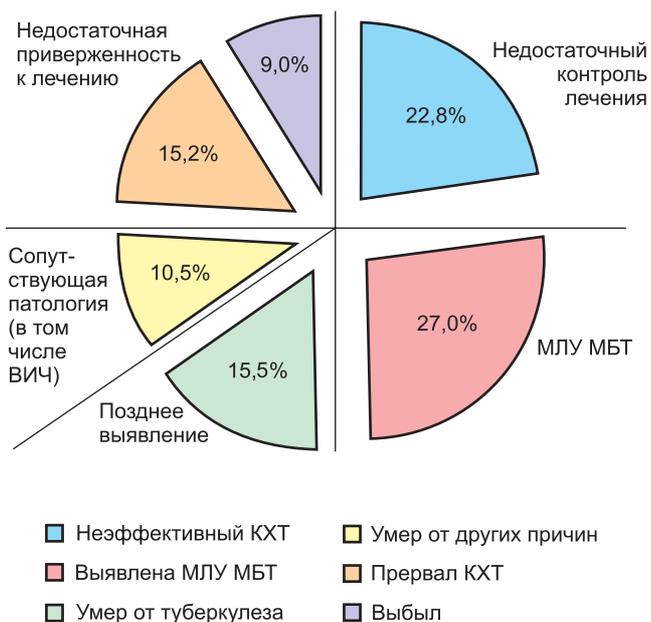


Рис. 2. Неблагоприятные исходы у впервые выявленных пациентов с ТЛ и их причины

3-го мес. лечения. Таким образом, мероприятия по мотивированию пациентов к лечению необходимо начинать в более ранние сроки до начала лечения.

Несмотря на то что наблюдаемое лечение регламентировано действующими нормативными документами, недостаточный контроль химиотерапии приводит к регистрации исхода «неэффективный КХТ» у 10,9% пациентов индикаторной группы, что составляет 22,8% от всех неблагоприятных исходов лечения. Среди пациентов с неэффективным КХТ у 55,5% сохранялось бактериовыделение, подтвержденное методом микроскопии мокроты на 5-м мес. лечения или позже, а у 44,5% определялось бактериовыделение, подтвержденное посевом или имелись иные признаки активного туберкулеза.

Спектр проблем, препятствующих эффективному излечению пациентов с ТЛ, в различных регионах неодинаков. В результате проведенного кластерного анализа было получено 3 кластера (группы) регионов в зависимости от преобладания тех или иных проблем, препятствующих эффективному лечению, фактически – приоритетных направлений развития системы организации противотуберкулезной помощи в них (рис. 3 и 4).

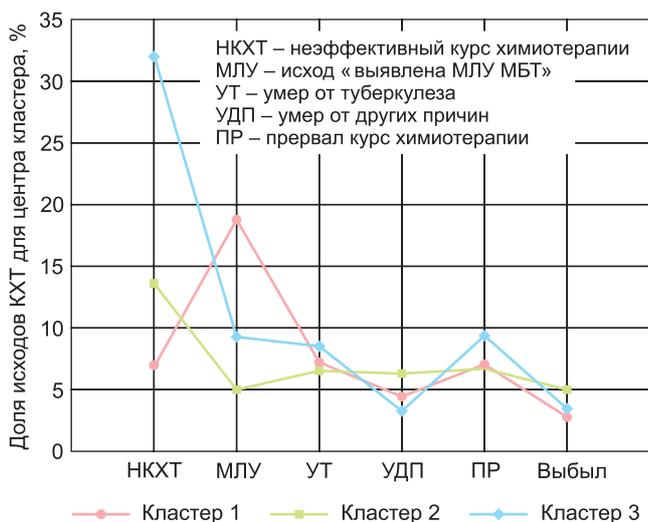


Рис. 3. Результаты кластерного анализа причин, препятствующих эффективному лечению пациентов с туберкулезом в различных регионах России

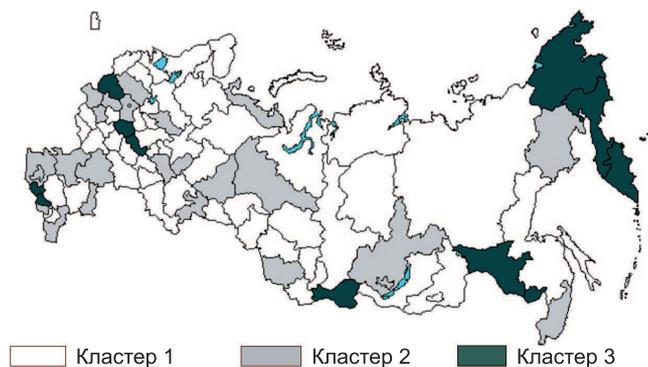


Рис. 4. Карта регионов РФ с распределением по кластерам

В регионах первой группы преобладающей причиной, снижающей эффективность лечения, является наличие МЛУ МБТ (в среднем $18,8 \pm 6,3\%$). Приоритетными направлениями совершенствования противотуберкулезной работы в указанных регионах могут быть усиление контроля за очагами туберкулезной инфекции, предотвращение внутрибольничной трансмиссии возбудителя, повышение эффективности лечения больных туберкулезом, вызванным МЛУ МБТ.

В регионах второй группы среди причин, препятствующих эффективному лечению, преобладает недостаточный контроль химиотерапии в совокупности с дефектами диагностики ЛУ МБТ (доля пациентов с неэффективным КХТ составляет в среднем $13,6 \pm 5,2\%$). Приоритетным мероприятием для улучшения результатов лечения пациентов с туберкулезом этого кластера является усиление контроля химиотерапии, качества диагностики туберкулеза.

В регионах третьей группы имеется комплекс проблем, связанных с недостаточным контролем приема противотуберкулезных препаратов (доля пациентов с неэффективным КХТ составила в среднем $32,0 \pm 10,4\%$) в совокупности с недостаточной приверженностью к лечению (доля пациентов, прервавших КХТ, составила в среднем $9,3 \pm 5,8\%$). Имеются дефекты выявления больных туберкулезом, определяемые по высокой летальности от туберкулеза в ходе первого КХТ (значение этого показателя составило в среднем $8,5 \pm 3,8\%$). Приоритет в регионах этой группы следует уделить разработке и реализации комплексной системы психосоциальной помощи пациентам с туберкулезом с повышением их приверженности к контролируемому лечению. Также необходимо улучшать выявление больных туберкулезом.

Отчетные формы мониторинга позволяют стратифицировать случаи лечения не только по результатам микроскопического исследования, но также и по результатам культуральной диагностики и наличию деструкции легочной ткани. Наименьшая эффективность лечения была у впервые выявленных пациентов с ТЛ с положительным результатом микроскопии мокроты ($52,3\%$; 95%-ный ДИ $51,7-52,9$). Сопоставимая эффективность лечения отмечалась у впервые выявленных пациентов с деструкцией легочной ткани ($53,2\%$; 95%-ный ДИ $52,7-53,7$). Несколько лучше были результаты лечения пациентов с положительным результатом посева – $54,8\%$ (95%-ный ДИ $54,3-55,4$). Это было обусловлено тем, что в эту группу, наряду с наиболее эпидемически опасными пациентами, входили лица, у которых возбудитель был обнаружен только с помощью метода посева.

Тем не менее риск неблагоприятного исхода курса лечения при наличии бактериовыделения по сравнению с пациентами без бактериовыделения был существенно выше. Шансы на благоприятный исход у пациентов с бактериовыделением, определяемым с использованием метода микроскопии мокроты, составляли лишь $0,39$ ($p < 0,01$)

по сравнению с пациентами, у которых результаты микроскопии были отрицательными или не были документированы. Аналогичный результат (0,39; $p < 0,01$) был получен и у пациентов с положительным результатом посева мокроты по сравнению с пациентами с отрицательным или недокументированным его результатом. Среди причин, приводящих к неблагоприятному исходу у пациентов с положительным результатом культуральной диагностики, преобладают МЛУ МБТ (32,6%; 95%-ный ДИ 31,9-33,4), недостаточная приверженность к лечению (исходы «прервал КХТ» и «выбыл» суммарно составляют 24,8%; 95%-ный ДИ 24,1-25,5) и недостаточный контроль лечения (21,4%; 95%-ный ДИ 20,7-22,0). Вклад остальных причин существенно меньше.

Шанс благоприятного исхода у пациентов с деструкцией легочной ткани по сравнению с пациентами с ТЛ без деструкции составил 0,33 ($p < 0,01$). К сожалению, отчетные данные не позволяют разделить исходы «неэффективный КХТ» и «выявлена МЛУ МБТ». Суммарно эти причины составляют чуть менее половины (49,5%; 95%-ный ДИ 48,8-50,3) от общего числа неблагоприятных исходов лечения. Недостаточная приверженность к лечению послужила причиной неблагоприятного исхода у 26,9% (95%-ный ДИ 26,3-27,6) пациентов с деструкцией легочной ткани. Смерть от туберкулеза у пациентов с деструкцией легочной ткани составила 14,5% от общего числа неблагоприятных исходов лечения, что несколько меньше, чем у пациентов с положительным результатом микроскопии мокроты (рис. 2).

Таким образом, как бактериовыделение, так деструкция легочной ткани – прогностически неблагоприятные признаки, при наличии которых пациенты нуждаются в оказании им не только медицинской, но и психосоциальной помощи.

Выводы

1. В 2011 г. произошло снижение качества выявления бактериовыделения с использованием микроскопии мокроты.

2. Отмечается статистически достоверный рост первичной ЛУ возбудителя (в том числе – множественной).

3. Снижение эффективности лечения пациентов с ТЛ, имеющих массивное бактериовыделение, определяемое методом микроскопии мокроты, связано прежде всего с перерегистрацией на IV режим лечения в связи с выявлением МЛУ МБТ.

4. Поскольку более половины наиболее эпидемиологически опасных впервые выявленных пациентов с ТЛ прерывают КХТ в первые 3 мес. лечения, мероприятия по мотивированию их к лечению целесообразно начинать в более ранние сроки.

5. Среди причин, снижающих эффективность лечения эпидемиологически опасных впервые выявленных пациентов с ТЛ, наибольшее ранговое место принадлежит МЛУ МБТ. На втором месте находятся недостаточный контроль химиотерапии и недостаточная приверженность к нему. На третьем месте – комплекс причин, приводящих к летальному исходу от туберкулеза, прежде всего – несвоевременное выявление заболевания.

6. Наличие у пациента бактериовыделения, определяемого любым методом, и/или деструкции легочной ткани – прогностически неблагоприятный признак, требующий мультипрофессионального подхода к его лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева О. Б., Эйсмонт Н. В. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации // Эпидемиол. и гигиена. – 2012. – № 4. – С. 6-13.
2. Отдельные разъяснения по заполнению учетно-отчетной документации, утвержденной Приказом Минздрава России от 13 февраля 2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза». Информационное письмо от 19.12.2008 г. – М., 2008. – 10 с.
3. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Режим доступа: <http://law7.ru/legal2/se5/pravo510/index.htm>
4. Расчет показателей регистрации и лечения больных туберкулезом с использованием когортного анализа: Метод. рекомендации. М., 2008. – 24 с.
5. Стерликов С. А., Сон И. М., Богородская Е. М. и др. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2010-2011 гг. Анализ основных показателей и принятие управленческих решений. – М., 2012. – 81 с.
6. Стерликов С. А., Сон И. М., Богородская Е. М. Регистрация и результаты основного курса лечения больных туберкулезом в 2009 г. // Туб. – 2012. – № 12. – С. 8-14.
7. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. М., 2011. – 280 с.
8. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2010 г. – М., 2012. – 224 с.
9. Styblo K., Danková D., Drápela J. et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961-64) // Bull. WHO, 1967, 37. – P. 819-874.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стерликов Сергей Александрович

НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
кандидат медицинских наук, заведующий отделом
мониторинга и организации противотуберкулезной
помощи.

127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

E-mail: sterlikov@list.ru

Поступила 24.10.2013

ТУБЕРКУЛЕЗ В УЧРЕЖДЕНИЯХ УГОЛОВНО-ИСПОЛНИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ РОССИИ В 2012 г.

И. М. СОН¹, В. Е. ОДИНЦОВ², С. А. СТЕРЛИКОВ³

TUBERCULOSIS IN THE CORRECTIONAL FACILITIES OF RUSSIA IN 2012

I. M. SON¹, V. E. ODINTSOV², S. A. STERLIKOV³

¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России,

²Управление организации медико-санитарного обеспечения Федеральной службы исполнения наказаний,

³НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

В 2012 г. продолжилась стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях. Показатель заболеваемости туберкулезом составил 1 085,5, смертности – 86,8 на 100 тыс. среднесписочных лиц. Темп снижения указанных показателей составил -7,9 и -23,9% соответственно. Среди заболевших снизилась доля лиц молодого возраста. Стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях России угрожает рост коинфекции туберкулеза и вируса иммунодефицита человека, а также распространение множественной лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам. Доля больных с коинфекцией туберкулеза и вируса иммунодефицита человека в 2012 г. составила 16,3%, а доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя – 22,1%. Часть освободившихся больных активным туберкулезом не встают на учет в учреждения гражданского сектора, в связи с чем представляется актуальной разработка общего регистра больных туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез в пенитенциарных учреждениях, уголовно-исполнительная система, туберкулез и ВИЧ-инфекция, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.

In 2012, the tuberculosis epidemic situation continued to be stable in the penitentiaries. Tuberculosis morbidity and mortality rates were 1085.5 and 86.8 per 100,000 average listed patients, respectively. The rate of a reduction in the above indicators was 7.9 and 23.9%, respectively. Among the patients, the proportion of young people declined. The higher incidence of tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection and the spread of antituberculosis drug-resistance in the pathogen are a threat to the stabilization of the tuberculosis epidemic situation in the penitentiaries of Russia. In 2012, the proportion of tuberculosis and human immunodeficiency virus-coinfected patients was 16.3% and that of patients with multidrug-resistant patients was 22.1%. Some released prisoners with active tuberculosis are not registered in the civil health facilities; in this connection, it is relevant to establish a total registry of patients with tuberculosis.

Key words: tuberculosis in penitentiaries, correctional system, tuberculosis and HIV infection, multidrug-resistant tuberculosis.

Распространение туберкулеза в учреждениях уголовно-исполнительной системы (УИС) оказывает существенное влияние на эпидемическую ситуацию в целом по стране [5, 8]. Во многом это связано с тем, что с санитарно-эпидемиологической точки зрения учреждения УИС представляют собой экстремальную экологическую нишу, искусственно созданную среду обитания с множеством разнообразных факторов, создающих значительную нагрузку на организм человека [3]. В течение последних лет эпидемическая ситуация по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях оставалась напряженной, но контролируемой. В 1999 г. больные туберкулезом, впервые выявленные в местах лишения свободы, составляли до четверти от всех впервые выявленных больных в Российской Федерации [6]. В 2012 г. доля впервые выявлен-

ных больных туберкулезом, диагностированных в УИС, составила 10,4% от всех впервые выявленных больных туберкулезом в России.

Достигнутую положительную динамику нельзя оценить как устойчивую. Это связано с тем, что в пенитенциарных учреждениях растет доля больных инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека [2]. Отрицательно влияет на эффективность лечения больных лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам, в первую очередь – множественная [1].

Цель исследования – изучить особенности динамики эпидемической ситуации по туберкулезу в учреждениях УИС России, определить перспективные направления совершенствования противотуберкулезной помощи в УИС.

Материалы и методы

Использовали сведения форм ведомственного статистического наблюдения 4-туб «Сводный отчет о больных туберкулезом», 1-мед «Сведения о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы, и отдельных показателях деятельности медицинской службы» за последние 5 лет (2007-2012 гг.) и 2-мед «Сведения о медицинском обслуживании подозреваемых, обвиняемых и осужденных» за 2012 г. Для анализа возрастной структуры больных использовали сведения из формы Федерального статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» за 5 лет. Для сопоставления отдельных сведений в учреждениях подчинения Минздрава России и Минюста России использовали сведения ф. № 33 «Сведения о больных туберкулезом».

Для обработки данных применяли стандартные статистические методы – вычисление экстенсивных и интенсивных показателей, достоверности различий (p). Несмотря на рекомендации [7] рассчитывать показатель заболеваемости на число лиц, прошедших через учреждения УИС России, это сделать невозможно, поскольку в официальных формах статистического наблюдения указанные сведения отсутствуют. В связи с этим расчет проводился на среднесписочную численность контингентов.

Результаты и обсуждение

Анализировали число и состав больных туберкулезом, выявленных в следственных изоляторах (СИЗО) и исправительных учреждениях (ИУ). В СИЗО больные туберкулезом чаще всего выявляются во время их первичного обследования (как правило, в первые 3 сут содержания в СИЗО), поэтому их следует учитывать как лиц, заболевших вне пенитенциарных учреждений, однако выявленных в них. Это обстоятельство позволило нам предположить, насколько больше было бы выявлено больных туберкулезом в том случае, если бы эти больные были выявлены до помещения в следственные изоляторы. Для этого рассчитывали соотношение больных, выявленных в региональных СИЗО, ко всем больным, выявленным в регионе, за исключением больных, выявленных в ИУ. В целом по России этот показатель составил 4,1%, а в отдельных регионах (Республика Мордовия и Ивановская области) – превысил 10%.

Начиная с 2005 г. отмечается постепенное уменьшение числа больных туберкулезом, выявленных в СИЗО. В 2012 г. число больных, выявленных в СИЗО, составило 3 576 человек, или 35,3% от общего числа больных, выявленных в учреждениях УИС, в 2007 г. – 5 856 (37,4%) человек. Это подтверждает улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу среди социально-деза-

даптированных слоев населения, а также косвенно свидетельствует об улучшении работы по выявлению больных туберкулезом в гражданском секторе здравоохранения. Данный вывод дополнительно подтверждается снижением доли впервые выявленных больных в СИЗО с деструктивными формами туберкулеза среди больных туберкулезом органов дыхания. Доля этих больных с 2007 по 2012 г. снизилась с 25,9 до 20,6% ($p < 0,01$).

Для оценки эпидемической ситуации по туберкулезу в учреждениях УИС анализировали показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза в ИУ (табл.).

Таблица

Основные показатели, характеризующие эпидемическую ситуацию по туберкулезу в ИУ в 2007-2012 гг.

Показатели	Годы					
	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Заболеваемость туберкулезом	1 326,2	1 217,0	1 193,6	1 212,5	1 179,6	1 085,5
Темп роста/снижения		-8,2	-1,9	1,6	-2,7	-7,9
Смертность от туберкулеза	123,8	121,9	125,3	132,2	114,0	86,8
Темп роста/снижения		-1,6	2,8	5,5	-13,7	-23,9
Частота распространения	5 429,3	5 098,4	4 974,6	4 936,3	4 822,8	4 601,8
Темп роста/снижения		-6,1	-2,4	-0,8	-2,3	-4,6

В течение последнего года произошло существенное снижение показателя заболеваемости туберкулезом в ИУ. Всего в ИУ было выявлено 6 558 случаев заболевания туберкулезом, из них – 6 469 (98,6%) больных туберкулезом органов дыхания (ТОД). Большинство впервые выявленных больных в ИУ выявлялись на ранней стадии заболевания. Доля впервые выявленных больных ТОД с деструктивными формами в 2007-2012 гг. снизилась с 28,5 до 23,4% ($p < 0,01$), что существенно меньше аналогичного показателя для гражданского сектора здравоохранения (41,6%)¹. Увеличение частоты впервые выявленных больных ТОД с деструктивными формами туберкулеза в ИУ по сравнению с СИЗО обусловлена большей частотой применения рентгеномографического исследования легких.

При анализе возрастной структуры впервые выявленных больных (рис. 1) отмечается существенное снижение доли подростков (с 53 человек – 0,4% в 2007 г. до 7 человек – 0,1% в 2012 г.) и лиц в возрасте 18-24 года (с 3 214 человек – 23,2% в 2007 г. до 1 392 человек – 13,7% в 2012 г.). Доля лиц старших возрастных групп, напротив, выросла.

¹ Для обеспечения сопоставимости показателей доля больных туберкулезом легких с распадом легочной ткани была пересчитана на число больных ТОД.

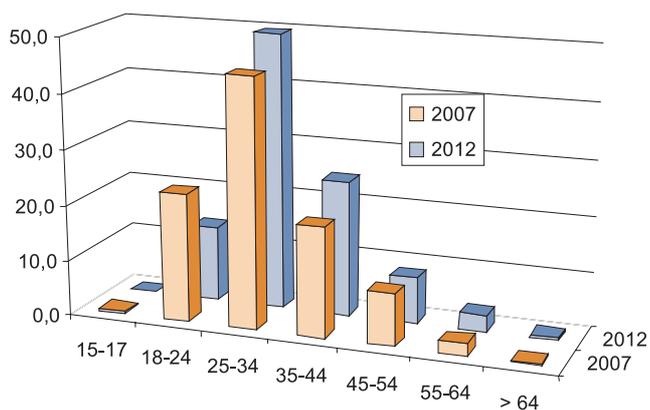


Рис. 1. Динамика возрастной структуры впервые выявленных в учреждениях УИС больных туберкулезом (2007-2012 гг.)

Наиболее выраженным был рост доли лиц в возрасте 35-44 лет (с 2 748 человек – 19,8% в 2007 г. до 2 498 человек – 24,6% в 2012 г.). Смещение показателей возрастной заболеваемости в относительно старшие возрастные группы косвенно отражает уменьшение резервуара латентной туберкулезной инфекции у лиц молодого возраста, что, в свою очередь, является следствием улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу в стране, снижения частоты первичного инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) и инфекционной нагрузки на население.

Темп снижения показателя смертности в 2011-2012 гг. впервые превысил 20%. В 2012 г. умерло от туберкулеза 524 больных, из них 16 (3,1%) умерли в СИЗО, а остальные – в ИУ, в 2011 г. умерло от туберкулеза 752 больных. В структуре умерших от туберкулеза в ИУ лишь 0,8% ранее не состояли на диспансерном учете. Состояли менее 1 года 10,4% больных. Более четверти (27,8%) умерших составляли больные с сочетанием туберкулеза и инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ТБ + ВИЧ), и более половины (68,9%) – из числа больных, выделявших МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Представленная структура умерших от туберкулеза подтверждает тезис о существенном влиянии на показатель смертности распространения туберкулеза с МЛУ МБТ и ТБ + ВИЧ [9], причем сопутствующая ВИЧ-инфекция способствует росту числа больных туберкулезом с МЛУ МБТ [10].

Частота распространения туберкулеза снижалась меньшими темпами (4,6%). Это связано с ростом доли больных с хроническими формами туберкулеза, состоящих на учете во II группе диспансерного наблюдения, которая в 2007-2012 гг. увеличилась с 33,2 до 40,7% ($p < 0,01$).

Накопление больных с хроническим туберкулезом связано с увеличением доли больных с ТБ + ВИЧ и ростом доли больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ. На графике

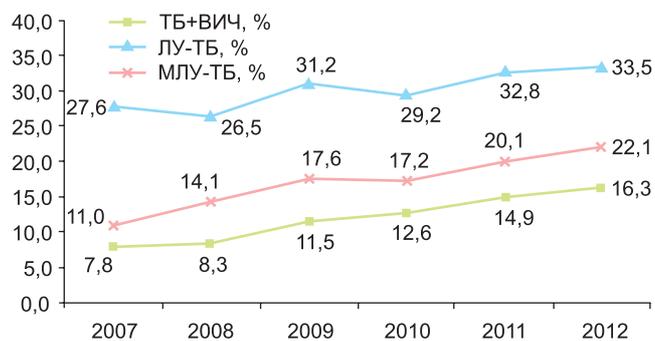


Рис. 2. Динамика доли больных с ТБ + ВИЧ, а также больных, выделяющих микобактерии, устойчивые к действию противотуберкулезных препаратов (ЛУ-ТБ), в том числе к сочетанию изониазида и рифампицина (МЛУ-ТБ)

(рис. 2) прослеживается выраженная тенденция к увеличению среди контингентов больных туберкулезом доли лиц с сочетанной ТБ + ВИЧ-патологией, а также больных, выделяющих МЛУ МБТ. С 2007 по 2012 г. доля этих больных увеличилась более чем в 2 раза. Сложившаяся ситуация требует проведения мероприятий по повышению эффективности лечения указанных больных. Наиболее перспективным представляется применение молекулярно-генетических методов исследования для своевременного выявления больных, выделяющих МЛУ МБТ, их изоляция с целью обеспечения инфекционного контроля и лечение по 4-му режиму химиотерапии.

И, наконец, следует отметить механизм влияния эпидемической ситуации по туберкулезу в пенитенциарном секторе на гражданский сектор. В 2007-2012 гг. число освободившихся больных с активным туберкулезом сократилось с 15 712 до 12 205 человек, т. е. на 22,3%. Из этого числа в 2012 г. были освобождены в связи с болезнью (т. е. в силу тяжелого течения туберкулеза) только 387 больных (3,2% от общего числа освободившихся). Остальные больные освободились в связи с окончанием срока наказания в виде лишения свободы. Тем не менее это значительное число больных, которое составило бы 5,4% от числа больных, состоящих на учете в учреждениях Минздрава России на окончание 2012 г. К сожалению, на учет в противотуберкулезные учреждения Минздрава России встало лишь 8 523 (69,8%) от общего числа освободившихся больных. Остальные больные, за исключением повторно поступивших в пенитенциарные учреждения, остались неизвестными противотуберкулезным учреждениям источниками распространения туберкулезной инфекции среди населения. В соответствии с действующим нормативным документом [4] при освобождении подозреваемого, обвиняемого или осужденного, страдающего активным туберкулезом, а также больного с подозрением на активный туберкулез (окончательный

диагноз которым из-за освобождения еще не был установлен) в противотуберкулезный диспансер, расположенный по месту предполагаемого жительства, направляется выписка из медицинской карты амбулаторного больного (истории болезни). Поскольку ряд больных не прибывают к предполагаемому месту жительства, эта информация может оказаться бесполезной. Одним из возможных вариантов решения данной проблемы может стать персонифицированный учет больных туберкулезом с формированием соответствующего регистра. Кроме того, имеются дополнительные ресурсы для повышения эффективности лечения больных туберкулезом – внедрение передовых методов лабораторной диагностики, в частности молекулярно-генетических методов диагностики, расширение использования хирургических методов лечения. На окончание 2012 г. в УИС имелось 672 среднегодовых фтизиохирургических койки, на которых проведено лечение 1 653 больных. Всего по поводу туберкулеза легких было оперировано 433 больных, хирургическая активность составила 26,2%, что, по нашему мнению, явно недостаточно.

Выводы

1. Снижение заболеваемости туберкулезом и смертности от туберкулеза в УИС можно рассматривать как критерий имеющегося улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу.

2. Меньший темп снижения частоты распространения туберкулеза в УИС связан с накоплением больных хроническим туберкулезом.

3. Большая часть больных, умерших от туберкулеза в УИС, выделяла МБТ с МЛУ возбудителя. Таким образом, для дальнейшего снижения показателя смертности от туберкулеза необходимо в первую очередь усилить мероприятия по оказанию помощи больным туберкулезом с МЛУ МБТ.

4. Для дальнейшего снижения негативного влияния освободившихся из мест лишения свободы больных с активными формами туберкулеза представляется целесообразным разработка общего регистра больных туберкулезом, а также активизация мероприятий, направленных на повышение эффективности лечения больных туберкулезом, в том числе за счет внедрения передовых методов лабораторной диагностики туберкулеза, усиления мер по инфекционному контролю и расширения хирургической помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева О. Б., Эйсмонт Н. В. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации // Соц. асп. здоровья населения. – 2011. – № 3 (19). Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/315/30/lang,ru/>
2. Пахинов В. Н., Кириллов В. С., Ефимов Е. Н. ВИЧ-инфекция в пенитенциарных учреждениях Чувашской Республики: Мат-лы науч.-практ. конф. «20 лет борьбы с ВИЧ/СПИДом в России и Чувашии» Чебоксары, 2009. – С. 11-13.
3. Пономарев С. Б., Кудашева Л. Т., Тенев В. А. Разработка интегрального индекса оценки санитарно-эпидемиологического благополучия в учреждениях УФСИН России по Удмуртской Республике. Актуальные проблемы государственного санитарно-эпидемиологического надзора в уголовно-исполнительной системе. Выпуск 2. – М.: НИИ ФСИН России, 2009. – С. 8-11.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 640, Министерства юстиции Российской Федерации № 190 от 17.10.2005 г. «О порядке организации медицинской помощи лицам, отбывающим наказание в местах лишения свободы и заключенным под стражу». Режим доступа: <http://zakonprost.ru/content/base/85330/pdf>
5. Сидорова С. В., Сафонова С. Г., Белиловский Е. М. и др. Контроль над туберкулезом в уголовно-исполнительной системе. Туберкулез в Российской Федерации, 2007 г. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации / Под ред. М. И. Перельмана, Ю.В. Михайловой. – М., 2008. – С. 78-86.
6. Туберкулез в Российской Федерации, 2009 г. М., 2011. – 280 с.
7. Шилова М. В. Методика анализа эпидемической ситуации по туберкулезу. Метод. рекомендации. – М., 2007. – 56 с.
8. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2010 г. М., 2012. – 224 с.
9. Эльтайеб О., Мосин В. Н., Буткеев Е.Ю. и др. Влияние коинфекции *Mycobacterium tuberculosis* и вируса иммунодефицита человека на результаты лечения больных туберкулезом в УИС // Сб. трудов юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию областной противотуберкулезной службы и 75-летию Новокузнецкого ГИДУВа. Кемерово, 2002. – С. 82-83.
10. Davis E. Antibiotic resistance in mycobacteria // Novartis Found. Symp. – 1998. – Vol. 217. – P. 195-208.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Сон Ирина Михайловна

ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор,

заместитель директора по науке.

127254, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

Тел./факс: 8 (495) 639-60-40, 8 (495) 619-00-70.

E-mail: son@mednet.ru

Поступила 22.05.2014

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА МОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК, ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

О. Н. СУМЕНКОВА¹, Р. Е. БЕРЕСНЕВА², О. А. КОСАРЕВА², Н. В. СТАВИЦКАЯ¹

COMPLEX DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS MENINGITIS AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUBERCULOSIS AND THEIR COMPLICATIONS

O. N. SUMENKOVA¹, R. E. BERESNEVA², O. A. KOSAREVA², N. V. STAVITSKAYA¹

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

²УКБ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

Многоликая картина клинического течения туберкулеза мозговых оболочек и центральной нервной системы затрудняет своевременную постановку диагноза. Показана необходимость комплексного подхода к диагностике специфического поражения головного мозга. Дана оценка результатов обследований с помощью компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии при туберкулезе мозговых оболочек и центральной нервной системы.

Ключевые слова: туберкулез, головной мозг, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

The multifaceted clinical presentation of tuberculous meningitis and central nervous system tuberculosis makes their timely diagnosis hard. It is shown that there is a need for a comprehensive approach to diagnosing a specific brain lesion. The results of examinations using computed tomography and magnetic resonance imaging in tuberculous meningitis and central nervous system tuberculosis are assessed.

Key words: tuberculosis, brain, computed tomography, magnetic resonance imaging.

Проблема диагностики туберкулеза мозговых оболочек и центральной нервной системы (ЦНС) сохраняет актуальность и в настоящее время. Это обусловлено тем, что эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в России продолжает оставаться весьма напряженной [8]. Экономический кризис, стрессы, ВИЧ-инфекция и другие факторы способствуют увеличению прослойки населения со сниженной сопротивляемостью организма [1]. Заболеваемость туберкулезом мозговых оболочек и ЦНС имеет прямую зависимость от этих факторов. Нейротуберкулез является одной из наиболее проблемных форм туберкулеза, так как имеет высокие показатели летальности, большой риск развития неврологических осложнений [9]. Эта проблема усугубляется ростом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) [3].

Основным механизмом патогенеза туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС является гематогенная диссеминация возбудителя из какого-либо туберкулезного очага во внутренних органах в нервную систему через сосудистые сплетения. Туберкулез мозговых оболочек и ЦНС может возникать при самых различных формах и фазах туберкулезного процесса и протекать независимо от основного процесса в других органах. Инфекция проникает в нервную систему при условии нарушения сосудистого барьера и гиперергическом состоянии сосудов. Туберкулез мозговых оболочек и ЦНС начинается с повреждения сосудистых сплетений, откуда по периваскулярным лимфатическим щелям попадает в субарахноидальное пространство,

где и возникает базиллярный тип менингита. Дискутируется и второй механизм возникновения заболевания из туберкулов, расположенных в ЦНС. Не исключаются возможности первичного очага («очаг Рича») в мозге, откуда МБТ проникают в оболочки и сосудистые сплетения [6]. По данным иностранной литературы, у 50% больных туберкулез мозговых оболочек и ЦНС развивается изолированно [10], по другим данным, отечественных авторов [4], – 22,6%. Наряду с туберкулезом мозговых оболочек, чаще встречается специфическое поражение вещества головного и спинного мозга. Оно или сопровождает туберкулезный менингит, или развивалось самостоятельно в связи с поражением сосудов головного и спинного мозга. Клинические проявления туберкулеза ЦНС разнообразны и зависят от распространенности и локализации процесса.

Нейротуберкулез может быть похож на многие неврологические заболевания, однако имеет особенности, свойственные только ему. Заключаются они в преимущественной локализации болезненного процесса на основании мозга, в развитии уже на ранних стадиях болезни поражения сосудов. Очаговые изменения, возникающие в головном мозге, являются отражением диффузного сосудистого процесса – туберкулезного васкулита, с последующими эндартериитами, тромбозами. В сочетании с воспалительными изменениями в сосудистом сплетении и оболочках они создают патоморфологический фон туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС, лежащий в основе полиморфиз-

ма его клинической картины [6]. Полиморфизм клинических проявлений туберкулеза центральной нервной системы привел к целесообразности условного выделения различных форм поражения: базиллярной, менингоэнцефалитической, спинальной [5]. К клинической классификации И. Э. Соркина была добавлена такая форма туберкулеза ЦНС, как туберкулема, которая в настоящее время выявляется у больных прижизненно с помощью компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [7].

Учитывая разнообразное проявление клинического течения туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС, его осложнений, КТ и МРТ представляют большой интерес для диагностики, контроля динамики и прогнозирования исходов лечения.

Цель исследования – проанализировать начальные проявления клинического течения и результаты комплексного обследования с использованием КТ и МРТ для диагностики туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС.

Материалы и методы

Под наблюдением в клинике находилось 124 пациента с туберкулезом мозговых оболочек, ЦНС и их осложнениями. Проанализированы особенности клинического течения болезни, неврологическая симптоматика, результаты анализов спинномозговой жидкости (СМЖ) в динамике, наличие поражения туберкулезом других органов, ответ организма на противотуберкулезное лечение и результаты КТ и МРТ. КТ-обследование проводили на компьютерном томографе Asteion Dual фирмы «Toshiba» с толщиной срезов между 3 и 5 мм. Система сбора данных 3-го поколения непрерывным вращением. МРТ-обследование выполнено на аппарате Hitachi (Arist), используя T1, T2, FLAIR изображения в аксиальном, сагитальном и коронарном режимах с толщиной слоев 5 и 10 мм. Ретроспективно проведен анализ изменений при КТ и МРТ, принимая во внимание получение сигналов с паренхиматозных патологических изменений в виде ишемии, перивентрикулярной отека, патологических утолщений менингеальных оболочек, гранулематозных образований и другие патологические изменения. Пациенты получали комплексное лечение: противотуберкулезные препараты, хорошо проникающие через гематоэнцефалический барьер, дегидратационную терапию, сосудистые средства для улучшения микроциркуляции и препараты метаболической защиты.

Результаты и обсуждение

Среди 124 пациентов с туберкулезом мозговых оболочек и ЦНС было 59 женщин и 65 мужчин в возрасте от 19 до 69 лет. Чаще болели лица трудоспособного возраста – 110 (88,7%) больных. По-

становка правильного диагноза остается трудной задачей, так как далеко не у всех пациентов диагностируется активный туберкулез в других органах. У 50 (40,3%) больных отсутствовали туберкулезные изменения в других органах, что затрудняло диагностику туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС. Активный туберкулез легких выявлен у 30 (24,2%) больных и у 17 (13,7%) – следы перенесенного туберкулезного поражения внутригрудных лимфатических узлов и легких в виде кальцинатов и плотных очагов. Таким образом, туберкулез легких, лимфатических узлов разной степени активности выявлен у 47 (37,9%) пациентов с туберкулезом мозговых оболочек и ЦНС. Генерализованный туберкулез диагностирован у 17 (13,7%) пациентов, внелегочный туберкулез различных локализаций – у 10 (8,1%). Сложность диагностики связана с отсутствием специфических признаков клинического течения в первые две недели заболевания. Клинические проявления чаще всего характеризовались нарастающей головной болью, повышением температуры тела, тошнотой, ригидностью мышц затылка. К концу второй недели заболевания появлялось поражение черепно-мозговых нервов (ЧМН), а на третьей неделе присоединялась неврологическая симптоматика в виде парезов, параличей и эпилептических приступов. В этот же период наблюдалось нарушение сознания больных в виде заторможенности, сопорозного состояния, вплоть до комы (табл. 1).

Таблица 1

Клинические проявления туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС

Клинические проявления	n = 124	Частота, %
Головные боли	110	88,7
Лихорадка	111	89,5
Тошнота, рвота	70	56,5
Ригидность мышц затылка	101	81,5
Нарушение сознания:		
заторможенность	47	37,9
сопор	13	10,5
кома	9	7,3
Поражение ЧМН	79	63,7
Другая неврологическая симптоматика (параличи, эпилептические приступы и др.)	41	33,1

Поражения ЧМН выявлены у 79 пациентов. Чаще наблюдалось поражение лицевого нерва – 40 (50,6%) больных, отводящего – 30 (38,0%) и глазодвигательного – 27 (34,1%).

У 32 (40,5%) пациентов было сочетанное поражение разных групп ЧМН.

У 107 (96,4%) пациентов из 111 (у 13 больных, начавших обследование и лечение в других лечебных учреждениях, нет данных об уровне цитоза первых пункций) при исследовании СМЖ выявлен воспалительный состав ликвора с плеоцитозом.

зом до 300 клеток и выше при тяжелом течении в 1 мкл. Характерным для туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС является лимфоцитарный состав ликвора [у 77 больных (85,6%)]. У 13 (14,4%) пациентов в начале заболевания он был нейтрофильным, но в процессе лечения стал лимфоцитарным. У 17 пациентов из 107 не имелось данных о составе плеоцитоза.

У 78 (69, 6%) больных из 112 отмечено повышение содержания белка в СМЖ (нет данных у 12 пациентов). Количество глюкозы колебалось в пределах 1,6 до 0,3 ммоль/л у 39 (47,6%) пациентов из 82 больных (у 42 больных нет данных об уровне глюкозы в первых анализах ликвора).

Такой патогномичный признак туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС, как выявление МБТ в СМЖ, встречается редко, что затрудняет своевременную диагностику. По данным нашей клиники, МБТ в СМЖ выявлены у 17 (13,7%) пациентов. В табл. 2 отражены лабораторные данные пациентов при туберкулезе мозговых оболочек и ЦНС.

Таблица 2

Лабораторные параметры СМЖ при туберкулезе мозговых оболочек и ЦНС

Параметры СМЖ	<i>n</i>	Показатели, %
Белок повышен	78	69, 6
Преобладание лимфоцитов	77	85,6
Преобладание нейтрофилов	13	14,4
Снижение глюкозы	39	47,6
Выявление МБТ методом люминесцентной микроскопии	9	7,3
Выявление МБТ методом посева	4	3,2
Выявление МБТ методом люминесцентной микроскопии и методом посева	4	3,2

Установление правильного диагноза базируется на комплексном анализе клинического течения болезни, неврологической симптоматике, результатах исследования СМЖ в динамике, данных КТ и МРТ. Применение методов нейровизуализации при туберкулезе ЦНС позволяет

определить не только локализацию, но и характер поражения головного мозга [11]. По данным литературы, при КТ и МРТ головного мозга у больных выявляются туберкулемы, гидроцефалия, отек головного мозга, ишемические инфаркты, увеличение цистерн [2].

В клинике проведено 301 КТ- и 107 МРТ-обследований головного мозга пациентам на разных этапах лечения. Из 124 больных у 34 проведено и КТ- и МРТ-обследование на начальном периоде заболевания, что имеет значение для диагностики (табл. 3). 68 больным проводили КТ головного мозга, 5 – МРТ-обследование и у 17 пациентов проведено КТ- и МРТ-обследования на разных этапах.

Наиболее частое осложнение при туберкулезном менингоэнцефалите – это гидроцефалия, которая хорошо визуализируется и при КТ, и при МРТ (17 больных – 50%). Накопление контрастного вещества в области базальных цистерн и менингеальных оболочек несколько чаще определяется при МРТ, но достоверных различий нет. Одной из нередких форм туберкулеза ЦНС является специфическая гранулема. Из 124 пациентов у 29 (23,4%) выявлены туберкулемы (28 – головного мозга, 1 больной с поражением спинного мозга). У 17 пациентов туберкулемы обнаружены на фоне активного течения менингоэнцефалита, у 12 – туберкулемы не сочетались с поражением оболочек мозга. Множественные туберкулемы выявлены у 23 (79,3%) пациентов. По локализации туберкулемы чаще всего визуализировались в теменной доле – 14 больных, в таламической области – 13, в лобной доле – 12, височной – 8, мозжечке и стволе головного мозга – по 6 больных.

В качестве иллюстраций сложности диагностики туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

У пациента К., 58 лет, в начале октября 2008 г. появились головные боли, ухудшение зрения. При консультации офтальмолога по месту жительства были выявлены изменения полей зрения по типу

Таблица 3

Изменения на КТ и МРТ у больных туберкулезом ЦНС (*n* = 34)

Патологические изменения	КТ			МРТ			<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>m</i>	<i>n</i>	%	<i>m</i>		
Гидроцефалия	17	50,00	8,57	17	50,00	8,57	0	> 0,5
Туберкулемы	11	32,35	8,02	12	35,29	8,20	0,256	> 0,6
Отек головного мозга	9	26,48	7,57	10	29,41	7,81	0,27	> 0,7
Изменение цистерн	4	11,76	5,53	6	17,65	6,54	0,687	> 0,8
Усиление сигнала оболочек головного мозга	0	0,00	0,00	2	5,88	4,04	1,458	> 0,9
Вентрикулиты	0	0,00	0,00	1	2,94	2,90	1,015	> 0,05
Норма	11	32,35	8,02	11		8,02	0	> 0,11

При КТ органов грудной клетки от 10.10.08 г. выявлен парааортальный кальцинированный лимфатический узел (рис. 4).

Так как нельзя было исключить туберкулезную природу воспалительного процесса в головном мозге, пациент был госпитализирован в НИИ фтизиопульмонологии.

В анализе ликвора отмечалось повышение лимфоцитарного цитоза до 17 клеток в 1 мкл, показатели белка, глюкозы сохранялись в пределах нормы, иммуноферментный анализ на антитела к МБТ (ИФА) был отрицательным. При КТ головного мозга от 06.11.08 г сохранялось объемное образование, накапливающее контрастный препарат в левом полушарии в области подкорковых ядер

прежнего размера, перифокальный отек прежнего объема, деформирующий передний рог левого бокового желудочка. В левой лобной доле сглаженность конвекситальных борозд (рис. 5).

При консультации офтальмолога сохранялись изменения полей зрения по типу гомонимной гемианопсии (рис. 6).

Учитывая выявление кальцинированного внутригрудного лимфоузла, воспалительный характер ликвора (лимфоцитарный плеоцитоз), изменения на КТ и МРТ головного мозга воспалительного характера и клиническое течение с длительной субфебрильной температурой тела, нельзя было исключить туберкулезу головного мозга.

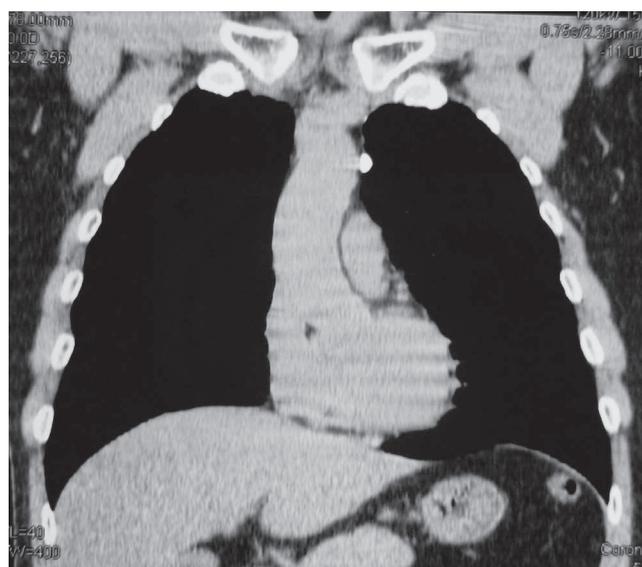
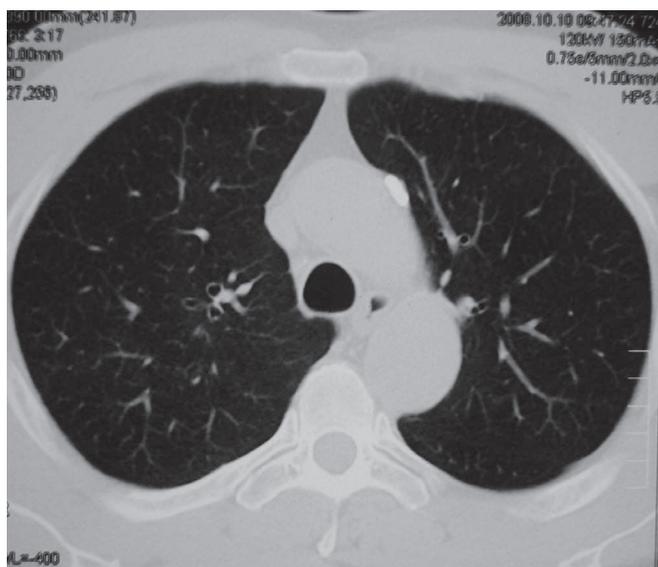


Рис. 4. КТ органов грудной клетки больного К. от 10.10.08 г. Парааортальный кальцинированный лимфатический узел

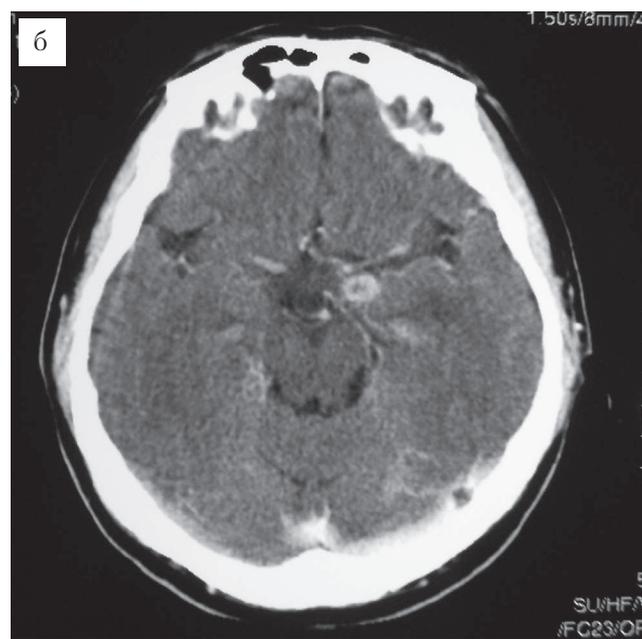
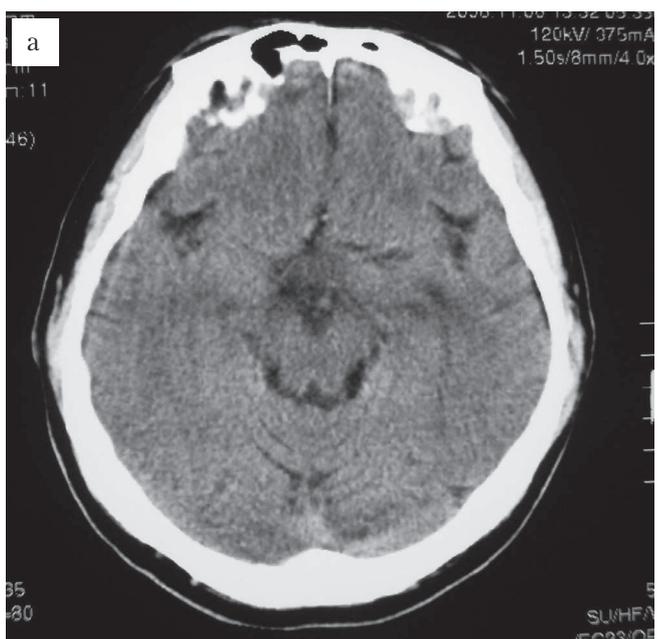


Рис. 5. КТ головного мозга пациента К. от 06.11.08 г до (а) и после (б) введения контраста

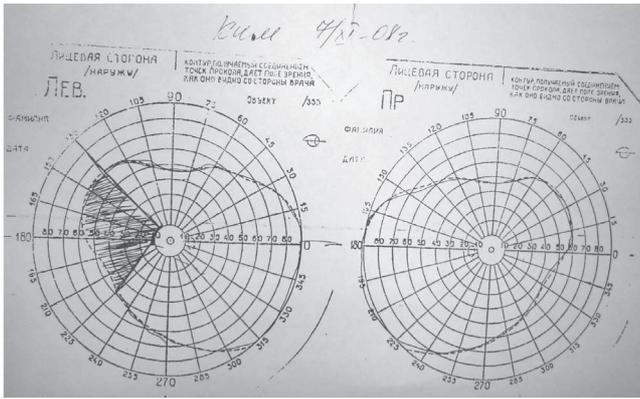


Рис. 6. Пациент К. Изменение полей зрения по типу гомонимной гемиянопии от 07.11.08 г.

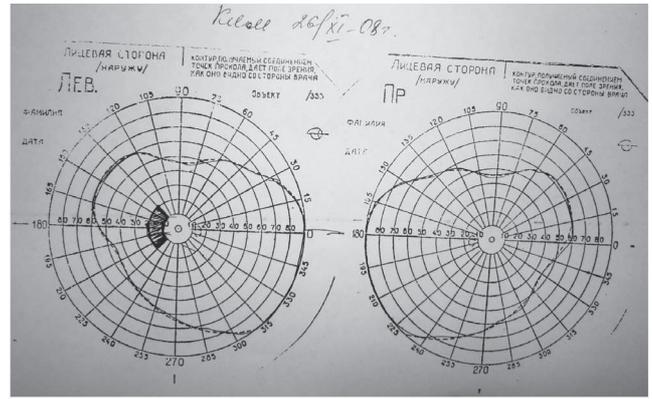


Рис. 8. Пациент К. Изменение полей зрения по типу гомонимной гемиянопии от 26.11.08 г.

На фоне противотуберкулезной терапии отмечалась положительная динамика процесса, что позволило утвердиться в правильности поставленного диагноза. При контрольном КТ-обследовании головного мозга от 25.12.08 г. отмечались уменьшение объемного образования и рассасывание перифокального отека в области подкорковых ядер. Образование равномерно накапливало контрастный препарат (рис. 7).

При осмотре окулиста от 26.11.08 г. – отмечалась выраженная положительная динамика со стороны полей зрения (рис. 8).

Продолжение дальнейшего лечения позволило добиться значительного рассасывания туберкулемы и полного восстановления полей зрения (рис. 9, 10).

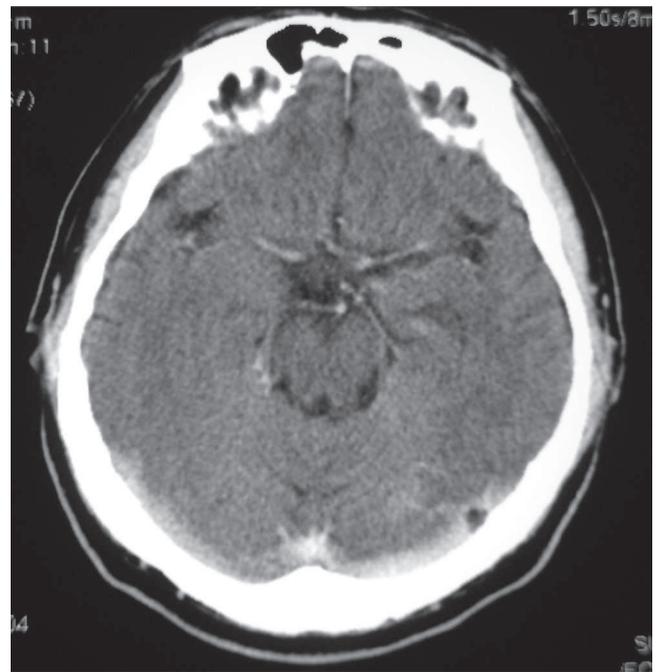


Рис. 9. КТ головного мозга пациента К. от 13.03.09 г. после введения контраста

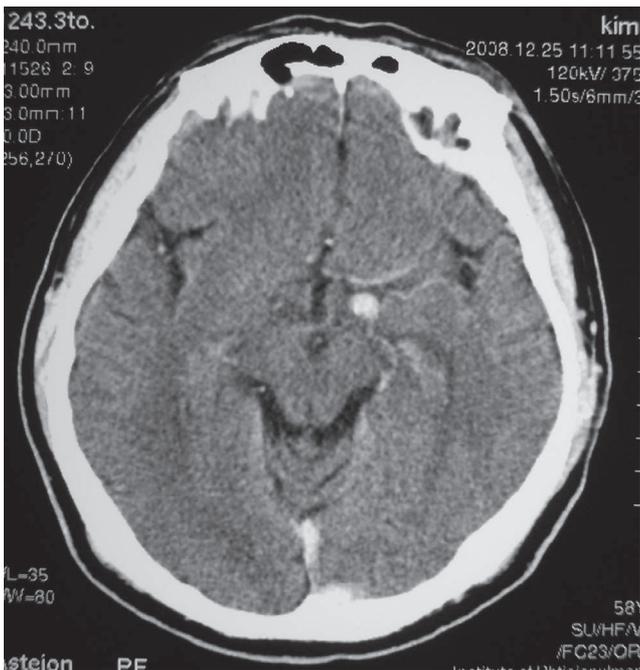


Рис. 7. КТ головного мозга пациента К. от 25.12.08 г. после введения контраста

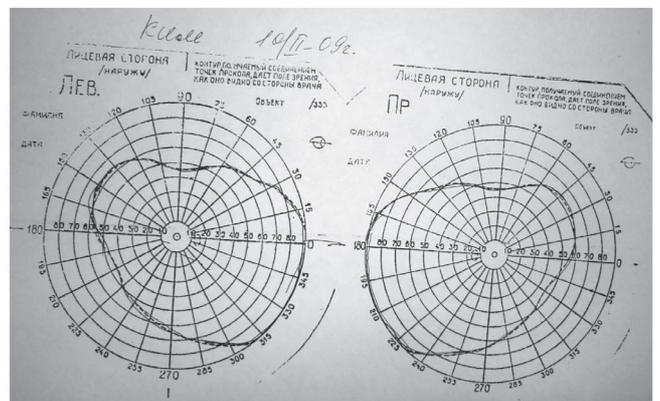


Рис. 10. Пациент К. Нормализация полей зрения от 10.02.09 г.

Контрольное обследование в 2010, 2011 и 2012 г. позволило убедиться в стойкости достигнутого эффекта лечения туберкулемы головного мозга.

При объемных образованиях головного мозга без патологии по другим органам и системам сложно диагностировать туберкулезную этиологию процесса. В данном случае выявление кальцинированного парааортального лимфатического узла позволило диагностировать туберкулезную этиологию поражения ЦНС.

Заключение

По нашим данным, сложность диагностики туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС связана с не всегда типичным течением болезни: отсутствие экстраневрального туберкулезного поражения, ослабление менингеального синдрома, отсутствие у третьей части больных поражения черепно-мозговых нервов, наличие нейтрофильного плеоцитоза в первых анализах ликвора, нормальных показателей белка и сахара, а также редкое выявление МБТ в ликворе.

Помощь в диагностике туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС оказывают такие методы нейровизуализации, как КТ и МРТ: определение характера поражений и их локализации (туберкулем, гидроцефалии, отека, воспаления).

Полученные данные показали, что нет достоверной разницы при проведении КТ или МРТ, что позволяет медицинским учреждениям выбирать любой из этих методов.

Комплексное обследование больных с туберкулезом мозговых оболочек и ЦНС повышает диагностические возможности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова К. И. Проблемы профилактики туберкулеза у взрослых // Туб. – 2013. – № 2. – С. 3-12.
2. Береснева Р. Е., Суменкова О. Н. Клиническое течение и исходы туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС // В кн.: 1-я национальная конференция с международным участием «Нейроинфекции» 28-29 мая 2000 г. Аннотированные доклады. – М., 2007.
3. Мишин В. Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. – М., 2009.
4. Покровский В. И., Литвинов В. И., Ловачева О. В. и др. Туберкулезный менингит. – М., 2005.
5. Соркин И. Э. Туберкулезный менингит. – М., 1959.
6. Футер Д. С., Прохорович Е. В. Туберкулезный менингит у детей. – М., 1963.
7. Хохлов Ю. К. Особенности поражения центральной нервной системы при туберкулезе на современном этапе: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 262 с.
8. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2011 г. – М. – Ростов-на-Дону, 2013.
9. Jesse T. Jacob, Aneesh K. Mehta, Michael K. Leonard. Fcute Forms of tuberculosis in adults // Am. J. Medicine. – 2009. – Vol. 122. – P. 12-17.
10. Menon V., Gogoi M., Saxena R. Isolated «one and a half syndrome» with brainstem tuberculoma // Indian J. Pediatrics. – 2004. – Vol. 71. – P. 469-471.
11. Price H. I., Danziger A. Computed tomography in cranial tuberculosis // AJR Am. J. Roentgenol. – 1978. – Vol. 130, № 4. – P. 769-771.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Суменкова Ольга Николаевна

НИИ фтизиопульмонологии

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

научный сотрудник.

127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4/2.

Тел./факс: 8 (495) 681-39-21, 8 (495) 681-59-88.

E-mail: sumenkova.olga@bk.ru

Поступила 10.07.2014

АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЧЕТАННОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

О. П. ФРОЛОВА^{1,5}, И. В. ЩУКИНА⁴, Е. Г. ФРОЛОВ³, О. А. НОВОСЕЛОВА², А. Б. КАЗЕННЫЙ⁶

ANALYSIS OF MORTALITY FROM TUBERCULOSIS CONCURRENT WITH HIV INFECTION

O. P. FROLOVA^{1,5}, I. V. SHCHUKINA⁴, E. G. FROLOV³, O. A. NOVOSELOVA², A. B. KAZENNYI⁶

¹Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Центр противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией Минздрава России,

²НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

³НИИ ОЗ и УЗ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

⁴ФСИН России,

⁵РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва

⁶Белгородский ОПТД

Основным критерием оценки эффективности противотуберкулезной помощи населению указом Президента определен показатель смертности от туберкулеза.

Цель – определить возможность использования этого критерия для оценки деятельности фтизиатрической службы при работе с больными ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Анализ причин диссонанса статистических данных о случаях смерти больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, по субъектам РФ выполнен на основании учетных форм № 263/у-ТВ (за 7 лет, всего 49 559), и проведено их обсуждение с рядом исполнителей.

Результаты. Анализ смертности больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, показал, что он может быть информативным только при четком понимании определений учитываемых случаев. Использование статистических данных без ясного понимания патогенеза обеих болезней ведет к некорректным выводам и может серьезно дискредитировать деятельность фтизиатрической службы.

Для оценки противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией во фтизиатрической службе необходимы отдельные критерии, построенные на четком понимании патогенеза туберкулеза на различных стадиях ВИЧ-инфекции. Основными из них должны стать те, которые отражают качество соблюдения противоэпидемических мероприятий при оказании медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, заболеваемость, смертность.

The presidential order lays down that tuberculosis mortality is a main criterion for evaluating the efficiency of antituberculosis care to the population.

Objective: to determine whether this criterion may be used to assess the activity of a phthisiatric service in its work with HIV-infected patients.

Materials and methods. Why there was a discord in statistical data on death in patients with tuberculosis concurrent with HIV infection in the subjects of the Russian Federation was analyzed applying recording form No. 263-y/TB (a total of 49,559 cases during 7 years) and discussed with a number of investigators.

Results. Analysis of death rates in patients with tuberculosis concurrent with HIV infection has shown that it may be of informative value only when the determinations of accounted cases are clearly understood. The use of statistical data without clearly understanding the pathogenesis of both diseases leads to incorrect conclusions and may considerably discredit the activity of a phthisiatric service.

The latter should have individual criteria based on the clear understanding of the pathogenesis of tuberculosis at different stages of HIV infection to assess antituberculosis care to HIV-infected patients. Of them, the basic criteria must be those reflecting the extent to which the antiepidemic measures are observed when rendering health care to HIV-infected patients.

Key words: tuberculosis concurrent with HIV infection, morbidity, mortality.

Борьба с туберкулезом в Российской Федерации определена государственной политикой. С целью ограничения распространения туберкулеза 18 июня 2001 г. принят Закон «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации». Основным критерием для оценки эффективности противотуберкулезной помощи населению Указом Президента определен показатель смертности от туберкулеза [5]. Анализ этого показателя в Российской Федерации свидетель-

ствует в пользу эффективности борьбы с данным заболеванием в целом по стране. В 2012 г. его уровень по сравнению с 2005 г. снизился с 22,6 до 12,5 на 100 тыс. населения. О том же свидетельствует показатель заболеваемости туберкулезом, за тот же период он снизился с 83,8 до 68,1 на 100 тыс. населения [3, 5]. В то же время изучение показателя смертности от туберкулеза по отдельным субъектам Федерации выявило существенные различия. При этом в ряде регионов установлено отсутствие

корреляции между показателями заболеваемости и смертности.

Цель исследования – определить возможность использования общепринятого показателя смертности от туберкулеза для оценки деятельности фтизиатрической службы при наличии большого числа больных ВИЧ-инфекцией в регионе.

Материалы и методы

Анализ причин диссонанса статистических данных о случаях смерти и заболеваемости туберкулезом проведен с учетом порядка регистрации случаев смерти больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, на основании учетных форм № 263/у-ТВ (за 7 лет, всего 49 559), представляемых из субъектов Российской Федерации, и обсуждения их с рядом исполнителей.

Результаты

Исследование показало, что диссонанс между показателями часто был связан с отсутствием четких определений учитываемых случаев. Например, в части регионов причиной смерти практически у всех больных туберкулезом, имеющих ВИЧ-инфекцию, указывался туберкулез, в других, наоборот, ВИЧ-инфекция. То есть оценка эффективности оказываемой противотуберкулезной помощи зависела не от результатов медицинской помощи, а от трактовки определений учитываемых случаев.

Анализ стадий ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом (учитывают при определении причин смерти) показал, что в ряде регионов их определение тоже трактовалось по-разному. В части регионов во всех случаях туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией рассматривали безоговорочно как критерий тяжелого иммунодефицита, в связи с чем указывали поздние стадии (4Б, 4В и 5). Пересмотр учетных документов в этих регионах показал, что формы туберкулеза и уровень CD4-лимфоцитов об этом свидетельствовали не всегда. В 17,4% случаев имели место ограниченные формы туберкулеза, не характерные для тяжелого иммунодефицита, при этом каждый третий больной сочетанной инфекцией имел уровень CD4-лимфоцитов более 350 мм³. Выявлены случаи, в которых без клинических и иммунологических признаков поражения иммунной системы смерть от фиброзно-кавернозного туберкулеза списывали на ВИЧ-инфекцию (шифр по МКБ-10 – В20-В23). В ряде наблюдений, наоборот, при миллиарном туберкулезе в условиях глубокого иммунодефицита причиной смерти указывали туберкулез (шифр по МКБ-10 – А15-А19).

При анализе качества деятельности фтизиатрической службы в регионах обычно учитывают

число случаев туберкулеза, диагностированного посмертно, и число умерших в течение года после его регистрации.

Можно ли число случаев туберкулеза, диагностированного посмертно у больных ВИЧ-инфекцией, рассматривать однозначно как критерий качества организации и осуществления противотуберкулезной помощи при большом числе больных ВИЧ-инфекцией в регионе? Например, в Московской области за 4 года число больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, выявленных посмертно, выросло в 4,4 раза [1]. Всего в области ВИЧ-инфекцию в 2012 г. имели 33 605 граждан.

Многолетний опыт работы с больными туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, показывает, что число случаев туберкулеза, диагностированного посмертно, можно рассматривать только для контингента больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции [4]. У пациентов с нормальным состоянием иммунной системы к летальному исходу действительно приводит не выявленный своевременно и, следовательно, длительно не леченный туберкулез. Регистрация большого числа таких случаев в регионе на самом деле свидетельствует о неудовлетворительной противотуберкулезной помощи населению. В случаях с ВИЧ-инфекцией использование этого критерия некорректно, так как туберкулезный процесс в условиях тяжелого иммунодефицита развивается очень быстро, при этом часто отсутствуют характерные для туберкулеза клинические проявления и изменения при лучевой диагностике.

Активное привлечение к диспансеризации больных ВИЧ-инфекцией, принятое при других хронических заболеваниях, запрещено Законом «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека» № 38-ФЗ, утвержденным 30 марта 1995 г., а добровольно проходить диспансеризацию многие больные ВИЧ-инфекцией отказываются. Одни из них боятся огласки диагноза, другие – в связи с отсутствием социальной адаптации, третьи – из-за наличия нейрокогнитивных нарушений, вызванных поражением ВИЧ-клеток нейроглии. Как правило, больные ВИЧ-инфекцией, не проходящие диспансеризацию, сами обращаются за медицинской помощью только тогда, когда их состояние резко ухудшается из-за вторичных заболеваний на фоне глубокого иммунодефицита.

Сложность привлечения к диспансеризации больных ВИЧ-инфекцией для профилактических осмотров и своевременного выявления туберкулеза в связи с действующим законодательством объясняет некорректность применения и второго критерия оценки деятельности фтизиатрической службы – числа умерших в течение года после выявления туберкулеза.

В результате очень позднего обращения за медицинской помощью больных ВИЧ-инфекцией и

необходимостью длительного обследования для выявления этиологии вторичных инфекций, из-за отсутствия характерных клинико-рентгенологических проявлений в условиях глубокого иммунодефицита такие больные поступают в противотуберкулезные учреждения часто уже инкурабельными. В связи с этим лечение становится неэффективным, но не по вине врачей.

О важности разработки дополнительных критериев для оценки оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в стране свидетельствует эпидемическая ситуация.

Число новых случаев ВИЧ-инфекции в Российской Федерации ежегодно увеличивается. За период регистрации Росстатом (с 1999 г.) оно увеличилось в 21,9 раза. Общее число больных ВИЧ-инфекцией в стране в 2012 г. составило 613 243. Число новых случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, учитываемых по той же форме, выросло в 45,5 раза. Общее число больных сочетанной инфекцией в стране 2012 г. составило 29 708. Подробнее в период с 1999 по 2012 г. эти сведения представлены на рис. 1 и 2.

Сложность и значимость проблемы туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией уже в настоящее время отмечают все специалисты фтизиатрической

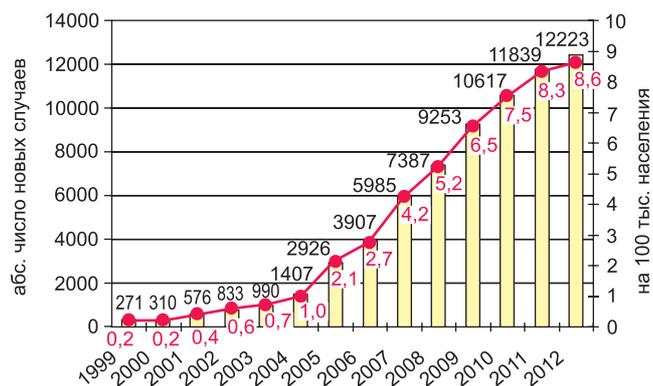


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации в период с 1999 по 2012 г. (абсолютное число больных и показатель на 100 тыс. населения)

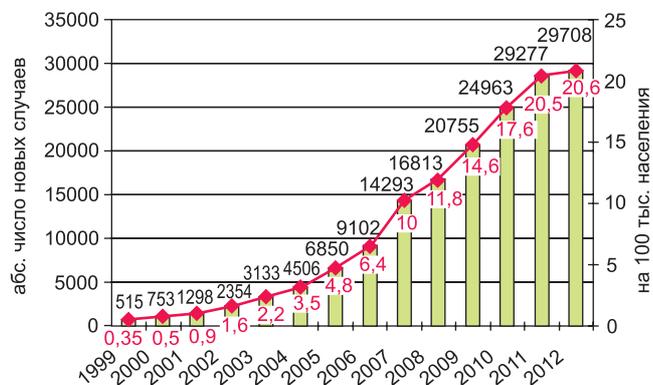


Рис. 2. Распространенность активного туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации в период с 1999 по 2012 г. (абсолютное число больных и показатель на 100 тыс. населения)

службы. Но это только верхушка айсберга, поскольку глубокий иммунодефицит на данном этапе имеют лишь 12% от всех больных ВИЧ-инфекцией. Очевидно, что по мере прогрессирования иммунодефицита у уже больных ВИЧ-инфекцией туберкулез будет регистрироваться все чаще. Данное заключение обусловлено высокой инфицированностью населения Российской Федерации микобактериями туберкулеза [5]. Особенно это относится к больным наркоманией, имеющим высокий риск заболевания как ВИЧ-инфекцией, так и туберкулезом. В 2012 г. среди всех вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции туберкулез стал причиной смерти в 50,4% случаев.

Оценка охвата диспансерным учетом по поводу ВИЧ-инфекции проведена по данным отчетной формы № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». Установлено, что среди тех, у кого ВИЧ-инфекцию выявили методом иммунного блотинга, на учет в центры СПИДа в целом по стране встали 71,5% больных, а среди состоящих на учете диспансеризацию проходили в течение отчетного года 87,3% больных. Хотя охват диспансеризацией больных ВИЧ-инфекцией в некоторых регионах, по-видимому, завышен. В отчетных формах семи субъектов Российской Федерации указано, что диспансеризацией охвачены все больные. Сложно представить, что в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции все больные, у которых она была выявлена с помощью лабораторного метода в общей лечебной сети, в 100% случаев пришли добровольно для диспансеризации в центры СПИДа, в то время как многие из них не адаптированы социально.

Оценка социального статуса больных ВИЧ-инфекцией, заболевших туберкулезом, проведена на основании изучения случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, по учетным формам 263/у-ТВ. Несмотря на то что среди изучаемого контингента лица наиболее активного трудоспособного возраста (от 25 до 44 лет) составляют 83,9%, доля неработающих среди больных сочетанной инфекцией достигает 76% (рис. 3).

Анализ контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, по путям передачи ВИЧ-инфекции показал, что 76,5% заразились при введении наркотиков, 22,7% – при половых

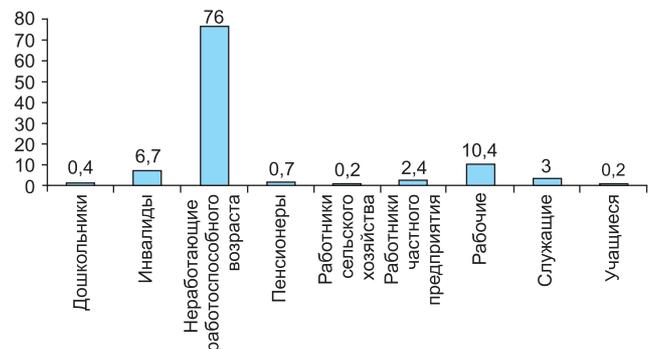


Рис. 3. Характеристика контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации по роду занятий, %

контактах и 0,5% – от матерей, главным образом в период беременности и родов.

Заболеваемость туберкулезом детей, больных ВИЧ-инфекцией, в возрасте до 14 лет за 7 последних лет (период регистрации в отчетной форме) увеличилась в 6,4 раза, хотя среди детей на поздних стадиях заболевания – только в 4,6 раза. Данный факт позволяет полагать, что у детей, больных ВИЧ-инфекцией, в возрасте до 14 лет туберкулез нередко развивается не только из-за иммунодефицита, а имеются и другие факторы – выше вероятность контакта с больными туберкулезом. В то же время ни в одном из документов по теме ВИЧ-инфекции у детей противоэпидемические мероприятия в отношении туберкулеза не предусматриваются, и критерии оценки своевременности проведения необходимых противоэпидемических мероприятий отсутствуют.

Значимость проблемы противоэпидемических мероприятий в отношении туберкулеза подтверждает, что каждый десятый больной туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имеет родственников, больных ВИЧ-инфекцией, а из них в 4,5% случаев – 2 и более, для которых контакт с больным туберкулезом крайне опасен.

Анализ последних публикаций по теме туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией показал, что нередко отсутствует ясное понимание патогенеза туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Например, указывается, что на поздних стадиях ВИЧ-инфекции гиперчувствительность замедленного типа сменяется гиперчувствительностью немедленного типа, милиарный процесс имеет продуктивный характер и пр. Очевидно, что адекватные критерии для оценки контингента больных и работы с ним можно сформулировать только при ясном понимании патогенеза патологии, корректной формулировке определений учитываемых и анализируемых случаев, особенностей контингента больных.

Очевидно, что частота заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в стране и смертности при наличии обеих инфекций находится в прямой зависимости от распространенности ВИЧ-инфекции и наркомании. Это объясняется тем, что туберкулез в большинстве случаев является только вторичным заболеванием, развивающимся в условиях иммунодефицита у инфицированных микобактериями граждан. В связи с тем, что заражение ВИЧ-инфекцией часто происходит при введении наркотиков, то есть среди лиц, относящихся к группе высокого риска заболевания туберкулезом, инфицированность микобактериями этой группы еще выше, чем в среднем по стране. Только ограничение распространения наркотиков в стране и, как следствие, уменьшение числа зараженных ВИЧ при введении наркотиков может привести к уменьшению контингента больных

туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Влиять на ситуацию по ограничению туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией фтизиатрическая служба может главным образом путем четкого выполнения противоэпидемических мероприятий в отношении групп риска. Направление больных ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунодефицитом для исключения туберкулеза из инфекционных стационаров во фтизиатрические, даже диагностические отделения недопустимо, поскольку среди контингента больных этого отделения у кого-то туберкулез имеется. Таким образом, даже если больной с тяжелым иммунодефицитом до госпитализации в противотуберкулезное учреждение не был инфицирован микобактериями туберкулеза, после пребывания в нем он становится инфицированным микобактериями туберкулеза.

Заключение

Применение существующих критериев оценки работы фтизиатрической службы при большой доле среди больных туберкулезом лиц, имеющих тяжелый иммунодефицит, обусловленный ВИЧ-инфекцией, будет некорректно характеризовать ее деятельность. Перестройка службы в связи с ложно признанной неэффективностью еще больше усугубит ситуацию.

Для объективной оценки противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в стране важна разработка корректных критериев. При формировании их важно хорошо понимать патогенез ВИЧ-инфекции, определение ее клинических стадий, принимать во внимание особенности течения туберкулеза, развивающегося в условиях иммунодефицита. С учетом всего вышесказанного в каждом конкретном случае можно корректно оценить качество профилактической и лечебно-диагностической помощи, полученной больным, а в целом при анализе контингента этих больных – адекватно оценить эпидемическую ситуацию и прогноз ее развития. На этой базе должны планироваться необходимые организационные мероприятия и определяться финансовые потребности.

Критерии оценки деятельности фтизиатрической службы по борьбе с туберкулезом среди больных ВИЧ-инфекцией обязательно должны учитывать качество противоэпидемической работы.

Очевидно, что для решения проблемы туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией важно выделить самостоятельную подпрограмму, которую должны координировать специалисты, имеющие большой опыт работы в данной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белякова Е. Ф., Горovenko Л. И., Касаткин Г. Б. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в

Московской области // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – 2013. – № 12. – С. 4-5.

2. О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения: указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 598. [Интернет]. 2012. URL: <http://www.rg.ru/printable/2012/05/09/zdorovje-dok.html>

3. Стерликов С. А., Сон И. М., Нечаева О. Б. и др. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2011-2012 гг. – М., 2013. – 47 с.

4. Фролова О. П., Рахманова А. Г., Приймак А. А. и др. Особенности течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и меры его профилактики // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1999. – № 1. – С. 67-69.

5. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2011 г. – М., 2012 г. – 223 с.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Фролова Ольга Петровна

*ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
руководитель Центра противотуберкулезной
помощи больным ВИЧ-инфекцией,
профессор кафедры фтизиатрии лечебного
факультета РНИМУ им. И. М. Сеченова.
E-mail: orfrolova@yandex.ru*

Поступила 01.11.2013

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КОЖНЫХ ТЕСТОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Н. И. КЛЕВНО

TB SKIN TEST RESPONSE IN CHILDREN WITH HIV INFECTION

N. I. KLEVNO

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

Представлены результаты кожных проб с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат диаскинтест) при туберкулезе у детей, больных ВИЧ-инфекцией. В целом проведенные исследования показали, что туберкулиновые пробы имеют определенное значение при диагностике туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией. Однако чем меньше содержание CD4-лимфоцитов в крови, тем реже регистрировали положительные реакции на кожные тесты: у больных с содержанием CD4 менее 200 клеток/мкл частота регистрации положительных реакций на туберкулин составляла примерно 20%, а при содержании CD4 более 500 клеток/мкл приближалась к таковым у больных без ВИЧ-инфекции – в пределах 85%. Чувствительность к диаскинтесту также снижалась по мере нарастания иммунодефицита и была сопоставима с чувствительностью к туберкулину.

Ключевые слова: дети, туберкулез, ВИЧ-инфекция, проба Манту, диаскинтест.

The paper presents the results of tuberculin and recombinant tuberculosis allergen (diaskintest) skin tests in HIV-infected children with tuberculosis. In general, the conducted investigations have shown that the tuberculin tests are of definite value in diagnosing tuberculosis in HIV-infected children. However, the lower the blood CD4 lymphocyte count, the less frequently the positive skin tests were recorded: the rate of recorded positive tuberculin tests was nearly 20% in patients with CD4 counts less than 200 cells/ μ l and it approximated those (within 85%) in non-HIV-infected patients with CD4 counts more than 500 cells/ μ l. The susceptibility to the diaskintest also decreased as immunodeficiency increased and it was comparable to that of the tuberculin test.

Key words: children, tuberculosis, HIV infection, Mantoux test, diaskintest.

В диагностике туберкулеза у детей большое значение имеет кожный тест с аллергеном туберкулезным (туберкулином) – проба Манту. Чувствительность диагностического туберкулинового теста высока: лишь у 10% детей с нормальным иммунитетом при активном туберкулезе результат пробы Манту оказывается отрицательным [9]. Низкая чувствительность к туберкулину (вплоть до отрицательной) может зависеть не только от состояния иммунитета каждого индивидуума, но и от клинической формы заболевания: так, результаты туберкулиновых проб оказываются отрицательными в 17% случаев милиарного туберкулеза и лишь в 3% – других форм легочного туберкулеза [10].

В литературе сводных данных о частоте отрицательных результатов туберкулиновых проб у детей с туберкулезом, протекающим на фоне ВИЧ-инфекции, нет, однако отдельные исследования показывают, что среди детей с сочетанной инфекцией доля отрицательных результатов на туберкулиновые пробы гораздо выше, чем при туберкулезе у детей без ВИЧ-инфекции [5-8].

Несмотря на чрезвычайно широкое применение туберкулиновых проб в течение многих десятилетий и обширный мировой опыт, у этого метода есть ряд серьезных недостатков, связанных с перекрестной сенсibilизацией с нетуберку-

лезными микобактериями (НТМБ) или микобактериями вакцинного штамма *M. bovis BCG* (так называемые ложноположительные реакции), что ограничивает специфичность туберкулинового теста [3]. Последние 10 лет в мировой практике активно используют новые диагностические тест-системы, разработанные на основе синтетических пептидов белков ESAT6 (early secreted antigenic target), CFP10 (culture filtrate protein), связаны с вирулентными свойствами *M. tuberculosis* и не содержатся в *M. bovis BCG* в большинстве НТМБ.

Новая тест-система на содержание интерферона- γ в цельной крови (*in vitro*) QuantiFERON®-tuberculosis (производства компании Cellestis Limited, Сент-Килда, Австралия) в 2001 г. Федеральным управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (CDC) официально одобрена для диагностики туберкулеза у взрослых с относительно нормальным иммунитетом, однако не одобрена для применения у детей (из-за сложности постановки или исключения диагноза туберкулеза) и больных ВИЧ-инфекцией [4].

В Российской Федерации на основе белков ESAT6 – CFP10 для диагностики «истинного» инфицирования *M. tuberculosis* разработан препарат для внутрикожного введения – аллерген туберку-

лезный рекомбинантный (коммерческое название Диаскинтест®), который в ходе многочисленных исследований показал высокую чувствительность и специфичность [1, 2].

Цель исследования – провести анализ чувствительности к аллергену туберкулезному (туберкулину) и аллергену туберкулезному рекомбинантному (ДСТ) у детей с сочетанной патологией – туберкулез и ВИЧ-инфекция.

Материалы и методы

Ретроспективно (по данным медицинской документации) проведен анализ результатов туберкулиновых проб Манту с 2 ТЕ ППД-Л на момент выявления и диагностики туберкулеза у 205 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, рожденных от женщин, больных ВИЧ-инфекцией. Из них: 108 детей (основная группа) были с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции и 97 детей (контрольная группа) наблюдались по перинатальному контакту по ВИЧ-инфекции, у которых впоследствии диагноз ВИЧ-инфекции не был подтвержден. Диагноз туберкулеза всем пациентам выставлен на основании клинико-рентгенологических методов исследования, в том числе компьютерной томографии органов грудной клетки; в 17,5% случаев диагноз подтвержден бактериологически (в мокроте обнаружены микобактерии туберкулеза) или морфологически (исследование биоптатов).

У 74 больных (45 – основной группы и 29 – контрольной) выполнен анализ результатов пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДСТ).

В структуре клинических форм в обеих группах преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ): 52,8% – в основной и 74,2% – в контрольной. Меньшая доля больных туберкулезом ВГЛУ в основной группе объясняется высокой частотой диссеминированных процессов (включая милиарный туберкулез с множественной локализацией) у детей с ВИЧ-инфекцией – 23,1 против 2,1% в контрольной группе. Доля больных с первичным туберкулезным комплексом составила 19,5 и 21,7% соответственно. Другие клинические формы туберкулеза встречались одинаково редко в основной и контрольной группах больных: в 4,6 и 2,0% случаев соответственно.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Для

анализа наблюдаемых частот использовали отношение долей, в качестве проверки значимости принимали нулевую гипотезу (H₀). В качестве «порогового» уровня статистической значимости взято значение $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Чувствительность к туберкулину у детей из основной и контрольной групп по данным пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л представлена в табл. 1: на момент выявления туберкулеза у 35,2% основной группы реакция на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л была отрицательной, тогда как в контрольной группе отрицательная реакция на туберкулин зарегистрирована у одного (1%) пациента. При диссеминированных процессах отрицательную реакцию на туберкулин регистрировали чаще, чем при других формах туберкулеза (ОШ = 6,0; $p < 0,01$). Сомнительные реакции на пробу Манту у детей с туберкулезом встречались редко (у 2 детей основной и 5 – контрольной группы). Анализ положительных реакций на пробу Манту показывает, что чувствительность к туберкулину у пациентов основной группы чаще была умеренной, выраженные и гиперергические реакции наблюдали лишь в 16,7% случаев, тогда как в контрольной группе – в 48,4% наблюдений ($p = 0,003$).

Таким образом, туберкулиновый кожный тест (проба Манту с 2 ТЕ) у детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией демонстрирует умеренную реакцию, а у трети детей – вообще отсутствие реакции на туберкулин.

Способность реагировать на туберкулин является в большей степени индикатором статуса клеточного иммунитета, нежели распространенности процесса. Так, у детей со сниженным содержанием CD4 Т-лимфоцитов частота отрицательных реакций составляла 86,8%, с нормальным – 13,2% (ОШ = 13,5; $p < 0,01$).

Чувствительность к туберкулину у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4-клеток представлена в табл. 2 (содержание CD4-клеток было известно у 91 пациента из 108).

Как следует из табл. 2, ответная реакция на туберкулин зависела не только от нарушений в иммунном статусе, но и от степени выраженности иммунодефицита. Число больных с положительной чувствительностью к туберкулину снижалось по мере прогрессирования снижения уровня CD4 Т-лимфоцитов в крови. Среди «туберкулинополо-

Таблица 1

Чувствительность к туберкулину у детей из основной и контрольной групп по данным пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л

Группы детей	Чувствительность к туберкулину на момент выявления заболевания										Всего детей
	отрицательная		сомнительная		5-14 мм		15-16 мм		17 мм и более		
	абс.	%	абс.	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Основная, n = 108	38	35,2	2	1,8	50	46,3	10	9,3	8	7,4	108 (100%)
Контрольная, n = 97	1	1,0	5	5,2	44	45,4	23	23,7	24	24,7	97 (100%)

Чувствительность к туберкулину у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4-клеток ($n = 91$)

Реакция на пробу Манту	Число детей абс. (%) по содержанию CD-клеток в мкл крови				
	> 500 (25)	350-499 (20-24)	200-349 (15-19)	< 200 (< 15)	< 100 (< 10)
Положительная, $n = 53$	32 (60,4)	10 (18,9)	6 (11,3)	3 (5,7)	2 (3,7)
Отрицательная, $n = 38$	5 (13,2)	7 (18,5)	8 (21,0)	10 (26,3)	8 (21,0)
Всего	37 (40,7)	17 (18,6)	14 (15,4)	13 (14,3)	10 (11)

жительных» пациентов (53 ребенка) самая высокая частота положительных реакций отмечалась у больных с содержанием лимфоцитов CD4 > 500 клеток/мкл (60,4%) и самая низкая (9,4%) – при количестве CD4-лимфоцитов < 200 клеток/мкл. Доля отрицательных реакций на туберкулин была самая низкая (13,2%) при содержании CD4 > 500 клеток/мкл и самая высокая (47,3%) – при CD4 < 200 клеток/мкл. Таким образом, по мере снижения числа лимфоцитов CD4 клеток/мкл уменьшалась частота положительных проб (с 60,4% при CD4 > 500 до 9,4% при CD4 < 200) и, естественно, частота отрицательных реакций на туберкулин нарастала (с 13,2 до 47,3% соответственно).

Соотношение отрицательных и положительных реакций на туберкулин при том или ином содержании CD4-лимфоцитов с 2 ТЕ выглядело следующим образом (рис. 1): при содержании числа CD4-лимфоцитов > 500 клеток/мкл (> 25%) отрицательные реакции на пробу Манту встречались лишь в 13,5% случаев (у 5 из 37); при содержании CD4-лимфоцитов < 500 и > 350 клеток/мкл

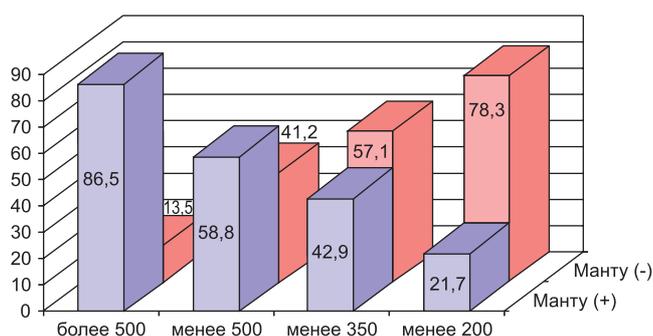


Рис. 1. Информативность пробы Манту с 2 ТЕ при различном содержании CD4-лимфоцитов в крови (доля положительных (+) и отрицательных (-) реакций)

(20-24%) отрицательные реакции на туберкулин встречались в 3 раза чаще, чем при отсутствии иммунодефицита – в 41,2% случаев (у 10 из 17); при числе CD4 < 350 и > 200 клеток/мкл (15-19%) – в 4,2 раза чаще – в 57,1% случаев (у 6 из 14) и при числе CD4 < 200 клеток/мкл (< 15%) – в 6 раз чаще, чем при отсутствии иммунодефицита, доля отрицательных реакций составляла 78,3% (у 18 из 23 больных).

Таким образом, чем меньше содержание CD4 Т-лимфоцитов в крови, тем менее информативна проба Манту с 2 ТЕ, поскольку тем чаще отмечаются отрицательные реакции при наличии туберкулезного процесса.

В свете достаточно многочисленных публикаций по применению для диагностики туберкулеза кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДСТ) представлялось интересным изучить реакцию на ДСТ у больных туберкулезом, протекающим на фоне ВИЧ-инфекции. Анализ результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного на ограниченном контингенте таких пациентов свидетельствует о том, что положительные реакции на ДСТ в основной группе регистрировалась достоверно реже ($p = 0,004$) – примерно у половины больных (48,8%), тогда как у детей контрольной группы – у подавляющего большинства (82,7%) (табл. 3).

Реакция на введение ДСТ при туберкулезе у детей с ВИЧ-инфекцией была аналогичной реакции на введение туберкулина у этих же детей: положительная в 48,8 и 55,6%, отрицательная в 51,2 и 44,4% случаев соответственно ($p > 0,05$).

Характер чувствительности на ДСТ у больных ВИЧ-инфекцией зависел от состояния иммунного статуса: при относительно сохранном иммунитете отрицательные реакции на ДСТ встречались в 10,5% случаев (у 2 из 19 детей с CD4 > 500 клеток/мкл (> 25%), при сниженном иммунитете

Результаты пробы с диаскинтестом у детей основной и контрольной групп

Группы больных	Проба с диаскинтестом				Проба Манту с 2 ТЕ			
	положительная		отрицательная		положительная		отрицательная	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная, $n = 45$	22	48,8	23	51,2	25	55,6	20	44,4
Контрольная, $n = 29$	24	82,7	5	17,3	28	96,6	1	3,4

те частота отрицательных реакций составляла 80,7% (у 21 из 26 детей с CD4 < 500 клеток/мкл (ОШ = 2,94; $p < 0,01$).

В зависимости от тяжести иммуносупрессии частота положительных реакций на ДСТ уменьшалась, а отрицательных, напротив, возрастала. Среди детей с положительными реакциями на ДСТ их частота составляла 77,3% при CD4 > 500 клеток/мкл, 18,2% – при CD4 < 500 и > 350 клеток/мкл, 4,5% – при CD4 < 350 и > 200 клеток/мкл, положительных реакций при CD4 < 200 клеток/мкл не было.

Диагностическая ценность пробы с препаратом ДСТ (рис. 2) у больных ВИЧ-инфекцией полностью зависела от состояния иммунного статуса пациента: доля положительных реакций на ДСТ среди больных с содержанием CD4-лимфоцитов > 500 (> 25%) клеток/мкл составляла 89,5% (у 17 из 19), с содержанием CD4-лимфоцитов < 500 и > 350 клеток/мкл (20-24%) – 40,0%, (у 4 из 10); при числе CD4 < 350 и > 200 клеток/мкл (15-19%) – 14,3% и при числе CD4 < 200 клеток/мкл (< 15%) – 0% (у всех 9 больных результаты теста были отрицательными).

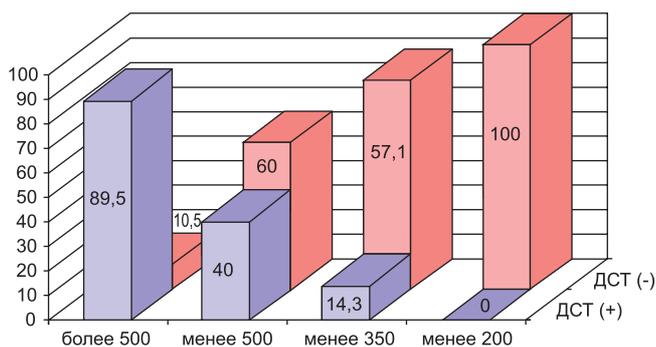


Рис. 2. Информативность пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДСТ) при различном содержании CD4-лимфоцитов в крови (доля положительных (+) и отрицательных (-) реакций)

Таким образом, кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом не превышала по своей информативности кожный тест с туберкулином (проба Манту с 2 ТЕ).

Выводы

1. Детям с ВИЧ-инфекцией необходимо проведение туберкулинодиагностики, несмотря на то, что чувствительность к туберкулину снижается у них по мере прогрессирования иммунодефицита. У больных с содержанием CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл частота положительных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ составляет примерно 20%, но при содержании CD4-лимфоцитов более 500 клеток/мкл она приближается к таковой у больных без ВИЧ-инфекции – в пределах 85%.

2. Несмотря на высокую специфичность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у больных туберкулезом, чувствительность его у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией не так высока, снижается по мере нарастания иммунодефицита и сопоставима с чувствительностью к туберкулину.

3. Отрицательные кожные тесты имеют низкое отрицательное предиктивное значение, поэтому при малейшем подозрении на туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией необходимо проведение комплекса диагностических мероприятий независимо от результатов пробы Манту и пробы с ДСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышников Л. А., Клевно Н. И. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска по заболеванию туберкулезом с использованием препарата «Диаскинтест» // Туб. – 2010. – № 2. – С.13-19.
2. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. М. А. Пальцева. – М.: Медицина, 2010. – 176 с.
3. Лебедева Л. В., Грачева С. Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза детей // Пробл. туб. – 2008. – № 1. – С. 5-9.
4. Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям / Под ред. С. Зайхнера и Дж. Рид. Туберкулез. Роан Хаэра, М. Д. Перевод осуществлен компанией EnRus (<http://www.enrus.ru/>). – М., 2006.
5. Chan S. P., Birnbaum J., Rao M. et al. Clinical manifestation and outcome of tuberculosis in children with acquired immunodeficiency syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1996. – Vol. 15, № 5. – P. 443-447.
6. Chin D. P., Osmond D., Page-Shafer K. et al. Reliability of anergy skin testing in persons with HIV infection. The pulmonary Complications of HIV Infection Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 1982-1984.
7. Johnson M. P., Coberly J. S., Clermont H. C. et al. Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus // *J. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 166. – P. 194-198. Philadelphia.
8. Moss W. J., Dedyo T., Suarez M. et al. Tuberculosis in children infected with human immunodeficiency virus: a report of five cases // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1992. – Vol. 11, № 2. – P. 114-116.
9. Starke J. R., Smith M. H. D. Tuberculosis. In J. D. Cherry (ed.), *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th edn. Philadelphia: W. B. Saunders Co. (1998). – P. 1196-239
10. Ussery X., Valway S., McKenna M. et al. Epidemiology of tuberculosis among children in the United States: 1985 to 1994 // *Pediatr. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 15. – P. 697-704.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Клевно Надежда Ивановна

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО

«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

кандидат медицинских наук,

ведущий научный сотрудник.

Тел.: 8(495) 681-92-36.

E-mail: n.i.klevno@mail.ru

Поступила 28.03.2014

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ ГОРМОНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

А. Е. ГРАБАРНИК, О. Г. ЖУЧЕНКО, З. А. ЗАНГИЕВА, В. М. ЕСИКОВА

QUALITY OF LIFE IN FEMALE PATIENTS WITH TUBERCULOSIS DURING HORMONE MODULATION THERAPY

A. E. GRABARNIK, O. G. ZHUCHENKO, Z. A. ZANGIEVA, V. M. ESIKOVA

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

Нормальное функциональное состояние органов репродуктивной системы следует расценивать как один из важнейших показателей здоровья женщин. На фоне комплексной терапии у женщин, больных туберкулезом, независимо от локализации процесса имеют место выраженные нарушения как функционального состояния яичников, способствующие различным нарушениям менструальной функции, так и анатомо-функциональные изменения в органах репродуктивной системы. Все это, несомненно, оказывает негативное воздействие на качество жизни женщин, страдающих туберкулезом.

При оценке качества жизни стало очевидным, что низкие показатели качества жизни отмечены практически у каждой третьей пациентки, страдающей туберкулезом.

Гормонокорригирующая терапия с учетом изменений гормонального статуса, наличия гормонозависимых заболеваний, характера и локализации туберкулезного поражения, особенностей проводимой специфической терапии приводит к реабилитации состояния органов репродуктивной системы и улучшает реактивность организма в целом, что сопровождается несомненным повышением качества жизни пациенток данного контингента.

Ключевые слова: гормонокорригирующая терапия, больные туберкулезом.

The normal function of reproductive organs should be regarded as one of the most important indicators of women's health. During combination therapy, female patients with tuberculosis, regardless of the location of the process, have significant ovarian functional impairments contributing to different menstrual dysfunctions, as well as anatomic and functional changes in the reproductive organs. This all is certain to negatively impact the quality of life in women suffering from tuberculosis.

In assessing the quality of life, it has become obvious that its low indicators are noted in virtually every three patients with tuberculosis.

Hormone modulation therapy with due regard for hormonal changes, the presence of hormone-dependent diseases, the pattern and location of tuberculous lesion, and the specific features of performed specific therapy results in reproductive system rehabilitation and improves the responsiveness of the body as a whole, which is accompanied by a clear increase in the quality of life in this contingent of patients.

Key words: hormone modulation therapy, patients with tuberculosis.

Начало XXI в. характеризуется некоторой стабилизацией эпидемической обстановки по туберкулезу в Российской Федерации, однако показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза не имеют выраженной тенденции к снижению [10].

В эпидемиологии туберкулеза женщины занимают особое место. Женщины, как и дети, наиболее чувствительны к различным колебаниям социальных условий, и, вполне естественно, что многие авторы связывают рост заболеваемости туберкулезом с различными социальными, возрастными, этнографическими и другими факторами [1, 7].

Нормальное функциональное состояние органов репродуктивной системы следует расценивать как один из важнейших показателей здоровья женщин, в связи с этим необходимость профилактики нарушений деятельности органов репродукции у женщин является очевидной, так как только здоровая мать может родить здорового ребенка [8].

Высокий уровень заболеваемости туберкулезом у женщин детородного возраста и отсутствие

надежного прогноза снижения уровня данной патологии в ближайшее время свидетельствуют о настоятельной необходимости более глубокого изучения параметров репродуктивного здоровья.

По данным ряда авторов [2, 3, 5, 6], у женщин, больных туберкулезом, на фоне комплексной этиотропной терапии независимо от локализации процесса имеются выраженные нарушения как функционального состояния яичников, способствующие различным нарушениям менструальной функции, так и анатомо-функциональные изменения в органах репродуктивной системы. Это характеризуется более высокой частотой (по сравнению с популяцией) гормонозависимых заболеваний – различные варианты гиперплазии эндометрия, миома матки, аденомиоз, кисты яичников, фиброзно-кистозная мастопатия и другие [4, 6, 9]. Все это, несомненно, оказывает негативное воздействие на качество жизни женщин, страдающих туберкулезом.

В современной гинекологической практике с целью коррекции вышеуказанных нарушений

репродуктивного здоровья женщин широко применяются различные группы гормонокорректирующих средств [комбинированных оральных контрацептивов (КОК)] [3-5].

С учетом постоянно ухудшающегося репродуктивного здоровья и увеличения контингента женщин в Российской Федерации, страдающих различными локализациями туберкулезного поражения, проблема реабилитации нарушений репродуктивной функции и повышения качества жизни пациенток данного контингента представляется очевидной.

Цель – повышение качества жизни женщин с туберкулезом различных локализаций путем снижения частоты и степени выраженности гормональных нарушений при использовании современных КОК.

Материалы и методы

В основу данного исследования легли данные комплексного динамического клинико-рентгенолабораторного обследования 356 женщин репродуктивного возраста с различными локализациями туберкулезного поражения, находившихся на лечении в профильных клинических подразделениях УКБ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» и Московском областном противотуберкулезном диспансере.

Обследованные женщины были разделены на следующие группы:

- I группа – 126 пациенток с туберкулезом органов дыхания, которые с целью гормонокоррекции принимали КОК. Структура клинических форм и другие характеристики туберкулезного процесса представлены следующим образом: очаговый туберкулез легких без наличия бактериовыделения и интоксикации ($n = 57$); инфильтративный туберкулез легких ($n = 28$, в том числе с наличием бактериовыделения $n = 20$); фиброзно-кавернозный туберкулез легких ($n = 21$, в том числе с наличием бактериовыделения $n = 11$); остаточные изменения после перенесенного туберкулеза легких ($n = 20$);

- II группа – 86 женщин с туберкулезом органов дыхания, не принимавших гормонокорректирующую терапию. Клинические формы и другие характеристики туберкулезного процесса: очаговый туберкулез легких без наличия бактериовыделения и интоксикации ($n = 38$); инфильтративный туберкулез легких ($n = 22$, в том числе с наличием бактериовыделения $n = 12$); фиброзно-кавернозный туберкулез легких ($n = 13$, в том числе с наличием бактериовыделения $n = 3$); остаточные изменения после перенесенного туберкулеза легких ($n = 13$);

- III группа – 78 женщин с внелегочными локализациями специфического поражения, принимавших оральные гормональные контрацептивы. Из них туберкулез гениталий был у 27 женщин (в том числе с бактериовыделением, подтверж-

денным методом посева менструальной крови – 2), костно-суставной туберкулез – у 24, туберкулез периферических лимфоузлов – у 12, туберкулезный мезаденит – у 10, туберкулезный кератит – у 5;

- IV группа – 66 женщин с внелегочным туберкулезом, не принимавших КОК. Туберкулез гениталий диагностирован у 22 женщин (в том числе у одной пациентки с бактериовыделением с использованием метода посева из менструальной крови), костно-суставной туберкулез – у 19, туберкулез периферических лимфоузлов – у 11, туберкулезный мезаденит – у 8, туберкулезный кератит – у 6.

При выполнении данной работы использовали общеклинические, лучевые (рентгенография, компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости в динамике, раздельное лечебно-диагностическое выскабливание цервикального канала и стенок полости матки, по показаниям – гистеросальпингография), морфологические (соскоб эндометрия, операционный материал), микробиологические (люминесцентная микроскопия и посев мокроты, менструальной крови, отделяемого из половых путей), радиоиммунные (содержание половых и тропных гормонов). Оценку качества жизни проводили с использованием шкалы Nottingham Health Profile (NHP) в модификации А. Н. Стрижакова и Л. Х. Костоевой (2000 г.).

Статистическую обработку результатов исследования для анализа межгрупповых различий проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента на ПК с использованием программ Statistica, а также применяли методики непараметрической статистической обработки.

Результаты и обсуждение

У значительного числа женщин всех групп наблюдения имели место указания на перенесенные детские инфекционные заболевания (ветряная оспа, корь, коклюш), среди которых преобладали острые респираторные заболевания и хронический тонзиллит. В группах, включающих больных туберкулезом органов дыхания, данные заболевания в анамнезе по сравнению с пациентками с внелегочными поражениями отмечались достоверно чаще ($p < 0,001$) и составили 74,0 и 45,8% соответственно.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что практически каждая третья больная независимо от локализации процесса отмечала наступление менструации в возрасте старше 14 лет, что почти в 2 раза превышает частоту позднего менархе в популяции в целом [4, 6, 8].

У большинства обследованных пациенток имели место различные нарушения менструальной функции: альгодисменорея, гиперполименорея. Данные изменения имелись у 155 (73,1%) боль-

ных туберкулезом органов дыхания и у 91 (63, 2%) пациентки с внелегочным туберкулезом. В то же время доля пациенток с гипоменструальным синдромом была достоверно больше ($p < 0,05$) при внелегочных локализациях специфического процесса: 23 (15,9%) и 14 (6,6%) соответственно.

В табл. 1 представлены данные исследования содержания половых, гипофизарных гормонов и стероидов в сыворотке крови у обследованных пациенток с различными формами туберкулезного поражения, а также показатели уровня этих гормонов у практически здоровых женщин репродуктивного возраста.

У всех женщин, страдающих туберкулезом, отмечено значительное повышение содержания тестостерона, которое было достоверным по сравнению со средними нормативными показателями ($p < 0,05$). Обращает внимание повышение содержания кортизола по сравнению с нормой, уровень которого не имеет достоверных различий в группах наблюдения. Тем не менее целесообразно отметить, что при туберкулезе легких его показатель у подавляющего большинства женщин находится на уровне верхней границы нормы.

Содержание эстрадиола в группах наблюдения не имело достоверных различий, но у женщин

Таблица 1

Содержание половых, гипофизарных гормонов и стероидов в сыворотке крови у обследованных женщин

Параметры	Туберкулез органов дыхания $n = 212$	Внелегочное туберкулезное поражение $n = 144$	Нормативные показатели уровня гормонов и стероидов у здоровых женщин
Тестостерон (нг/мл)	$1,6 \pm 0,5$	$1,43 \pm 0,5$	0,1-1,0
Эстрадиол (нг/мл)	$94,7 \pm 26,4$	$80,8 \pm 28,6$	70-220
Прогестерон (нг/мл)	$10,8 \pm 2,3$	$8,9 \pm 1,9$	1,7-28,8
ЛГ (МЕ/л)	$8,7 \pm 1,4$	$8,8 \pm 1,3$	0,79-10,3
ФСГ (МЕ/л)	$10,4 \pm 1,8$	$10,0 \pm 1,6$	1-12
ДГЭА (нмоль/л)	$7482,4 \pm 876,5$	$6933,9 \pm 1112,4$	270-8990
17 – ОН – прогестерон (нг/мл)	$1,84 \pm 0,7$	$2,42 \pm 0,40$	0,7-3,1
T_4 (нмоль/л)	$13,4 \pm 1,6$	$14,7 \pm 3,2$	11,5-23,2
ТТГ (МЕ/л)	$2,45 \pm 0,80$	$3,06 \pm 0,80$	0,17-4,0
Пролактин (мкЕ/мл)	$540,8 \pm 189,6$	$610,4 \pm 178,9$	40-670
Кортизол (нмоль/л)	$495,1 \pm 110,9$	$626,9 \pm 128,7$	150-660

с распространенными формами туберкулеза отмечалась некоторая тенденция к его снижению. Кроме того, имело место и некоторое снижение содержания уровня прогестерона (в пределах нормативных колебаний) у всех женщин, страдающих туберкулезом (по сравнению с нормативными значениями), что приводило к развитию эффекта относительной гиперэстрогении. Показатели содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у обследованных женщин с туберкулезным поражением также не имели достоверных различий, однако их уровень был приближен к верхней границе нормы в популяции. Все это свидетельствует о наличии глубоких нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системе у женщин, страдающих туберкулезом.

Особого внимания заслуживает наличие значительного повышения содержания тестостерона, пролактина и уровня кортизола у женщин с туберкулезом легких. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что у женщин указанного контингента уровень содержания эстрадиола имел тенденцию к снижению, а показатели ЛГ и ФСГ, напротив, к повышению. С нашей точки зрения, содержание эстрадиола, ЛГ и ФСГ можно рассматривать в качестве прогностического критерия неблагоприят-

ного течения специфического поражения органов дыхания. Этот вопрос требует дополнительного исследования совместно с фтизиатрами.

При анализе других параметров гормонального статуса (T_4 , ТТГ, ДГЭА, 17-ОН-прогестерон) принципиальных различий не отмечено. Таким образом, выявленные особенности гормонального статуса у женщин с туберкулезом органов дыхания и внелегочными формами поражения характеризуются склонностью к андрогенизации, гиперпролактинемии, относительной эстрогении, повышению показателей «стрессовых» гормонов (кортизол, тестостерон, пролактин). По-видимому, эти изменения лежат в основе нарушений менструальной функции у значительного числа женщин данного контингента, степень выраженности которых находится в прямой зависимости от тяжести туберкулезного процесса.

Анализ морфологических особенностей слизистой матки у больных туберкулезом женщины показал, что наиболее часто встречающейся патологией эндометрия была его гиперплазия в различных вариантах. Частота гиперплазии эндометрия в группе пациенток с туберкулезом легких составила 51,8% (110 случаев из 212 наблюдений). Среди всех вариантов железистая гиперплазия эндометрия отмечена в подавляющем большинстве

случаев (71 из 110 – 64,5%). Полипоз и гипоплазия эндометрия в группе больных туберкулезом органов дыхания встречались в 3,6% наблюдений, а состояние эндометрия в фазе секреции или пролиферации (варианты нормы) отмечено в 7,1% случаев.

В группе больных с внелегочными формами специфического поражения гиперплазия эндометрия выявлена в 40,9% (53 из 144) случаев с преобладанием железистого варианта (31 из 59 случаев). Полипоз эндометрия отмечен в 5,1%, гипопластичный эндометрий – в 11,9%, варианты нормы (фаза секреции или пролиферации) – в 23,6% наблюдений. Эндометрий с элементами эпителиоидно-гигантоклеточных гранулем выявлен в 4 (2,7%) случаях.

Анализ морфологического строения слизистой матки у обследованных женщин показал, что во всех группах наблюдения (туберкулез органов дыхания и внелегочные поражения) нарушения строения эндометрия по сравнению со средними популяционными значениями встречались значительно чаще и имели более выраженный характер.

Результаты ультразвукового исследования органов малого таза при различных локализациях экстрагенитального туберкулеза в целом отразили характер выявленных у пациенток данного контингента нарушений менструального цикла, гормонального гомеостаза и морфологической картины эндометрия. Полученные данные (сонографические признаки гиперплазии и полипоза эндометрия, ретенционные образования яичников) свидетельствовали о наличии выраженных дисгормональных и анатомо-функциональных нарушениях репродуктивной системы у женщин, страдающих туберкулезом, независимо от локализации специфического поражения, которые требовали соответствующей гормональной коррекции.

Выбор гормональных препаратов для коррекции был обусловлен наличием изменений гормонального гомеостаза, пролиферативных изменений в эндометрии, ретенционных образований яичников, характером нарушений менструальной функции и спецификой химического состава КОК (соотношение и качественный состав эстроген-гестагенных компонентов), обеспечивающей оптимальный эффект. Кроме этого, при назначении КОК у женщин с туберкулезным поражением принимали во внимание характер, распространенность и степень тяжести специфического поражения, а также особенности проводимой комплексной противотуберкулезной терапии и ее переносимость.

Женщинам репродуктивного возраста с активным туберкулезом органов дыхания и при внелегочных формах поражения при наличии относительной гиперэстрогении, пролиферативных изменениях эндометрия, ретенционных образований яичников с гормонокорректирующей и контрацептивной целью назначали КОК, содер-

жащие этинилэстрадиол в дозе 30 мкг и дианогест в дозе 2 мг или этинилэстрадиол в дозе 30 мкг и дезогестрел 150 мг, в циклическом режиме на протяжении 3-12 менструальных циклов по контрацептивной схеме. При наличии гиперандрогении надпочечникового или яичникового генеза и ее клинических проявлениях (*acnaevulgaris*, жирная себорея, гипертрихоз) назначали КОК, содержащий этинилэстрадиол в дозе 30 мкг и дианогест в дозе 2 мг, по контрацептивной схеме на 6-9 менструальных циклов. При остаточных изменениях в легких после излеченного туберкулеза органов дыхания с контрацептивной и гормонокорректирующей целью назначали КОК, содержащие этинилэстрадиол в дозе 30 мкг и дианогест в дозе 2 мг или этинилэстрадиол в дозе 20 мкг и дезогестрел 150 мг, по контрацептивной схеме на 6-9 менструальных циклов. Гормональную коррекцию обследованным пациенткам проводили под контролем гормонального статуса, ультразвукового мониторинга органов малого таза, по показаниям выполняли биохимические исследования крови, коагулограммы и стероидного профиля мочи, и гормонального гомеостаза. Длительность приема КОК определялась выраженностью нарушений гормонального гомеостаза, наличием гормонозависимых процессов в органах репродуктивной системы и других общих проявлений. При этом учитывали не только качественно-количественные изменения гормонального фона, но и динамику изменений данных показателей на фоне приема КОК и развития специфического процесса. Также учитывали желание женщины воспользоваться контрацептивным эффектом данных препаратов. Минимально КОК назначали в течение трех менструальных циклов, при удовлетворительной переносимости препаратов средняя продолжительность приема составила 6 ± 3 менструальных циклов, а максимальная – 18 менструальных циклов.

Оценку показателей качества жизни у обследованных женщин проводили с использованием шкалы Nottingham Health Profile (NHP), модифицированной для гинекологических больных (Костоева Л. Х., Стрижаков А. Н., 2000). Исследование проводили до и после окончания курса приема КОК. Основными показателями качества жизни служили такие ее проявления, как энергичность, социальная изоляция, особенности сна и эмоционального фона, наличие болевого синдрома. Наихудшему уровню качества жизни, согласно вышеуказанной шкале NHP, соответствует сумма баллов, равная 100.

Из данных табл. 2 следует, что низкие показатели качества жизни (сумма баллов более 70) до применения гормонокорректирующей терапии отмечены практически у каждой третьей пациентки, страдающей туберкулезом.

Неудовлетворительное качество жизни у женщин с туберкулезом органов дыхания было связано с жалобами на нарушения менструальной функции

Качество жизни у обследованных женщин до и на фоне приема КОК [по шкале Nottingham Health Profile (NHP)]

Оценка в баллах	I группа n = 126		II группа n = 86	III группа n = 78		IV группа n = 66
	До приема КОК	ПТТ + КОК		До приема КОК	ПТТ + КОК	
Менее 50 баллов	33 (26,2%)	68 (53,9%)	23 (26,7%)	18 (23,1%)	43 (55,1%)	15 (22,7%)
50-70 баллов	52 (41,3%)	36 (28,6%)	35 (40,7%)	30 (38,5%)	25 (32,1%)	26 (39,4%)
Более 70 баллов	41 (32,5%)	22 (17,5%)	28 (32,6%)	30 (38,4%)	10 (12,8%)	25 (37,9%)

(гиперполименорея, дисальгоменорея, гипоменорея), болевыми ощущениями вне органов малого таза, слабостью, дискомфортом, масталгией, наличием *acnae vulgaris* и жирной себореи, а также с проявлениями туберкулезной интоксикации и побочными эффектами проводимой специфической терапии. У большинства женщин с туберкулезным поражением из показателей качества жизни прежде всего страдали энергичность и качество эмоциональных реакций, которые в значительной степени зависят от характера гормонального гомеостаза.

На фоне приема КОК у подавляющего большинства пациенток обеих групп [92 женщины (73,1%) и 49 (62,8%) соответственно] произошла нормализация менструального цикла не только в плане его регулярности, но и с учетом объема менструальной кровопотери и выраженности болевого синдрома [до 26 (20,6%) и 15 (19,2%) соответственно].

В то же время в группе женщин с туберкулезом легких, которые не принимали оральные гормональные контрацептивы на фоне проводимой комплексной противотуберкулезной терапии, отмечена выраженная тенденция к возрастанию доли пациенток с различными нарушениями менструального цикла [с 60 (70,5%) до 72 (83,7%)].

Полученные данные демонстрируют выраженный положительный эффект нормализации менструальной функции на фоне приема КОК, что более наглядно проявилось в группе пациенток с туберкулезом легких.

При контрольном исследовании гормонального статуса у обследованных женщин на фоне приема КОК изучено содержание в сыворотке крови тех гормонов, изменение показателей которых на фоне экстрагенитального туберкулеза носило более выраженный характер (тестостерон, эстрадиол, прогестерон, ЛГ, ФСГ, пролактин).

Установлено, что у всех пациенток с экстрагенитальным туберкулезом, принимающих гормональные контрацептивы, с исходной гиперандрогемией ($1,6 \pm 0,5$ нг/мл) произошла нормализация содержания тестостерона в сыворотке крови ($0,48 \pm 0,20$ при нормативных значениях от 0,1 до 1,0 нг/мл). В данной группе пациенток также отмечены достоверное снижение содержа-

ния уровня ЛГ и ФСГ (с $8,7 \pm 1,4$ до $5,4 \pm 1,2$ МЕ/л и с $10,4 \pm 1,8$ до $5,1 \pm 1,3$ МЕ/л соответственно, $p < 0,05$) и незначительное повышение прогестерона с нормализацией уровня эстрадиола, которое в отличие от гипофизарных гормонов не имело достоверного различия (с $10,8 \pm 2,3$ до $12,6 \pm 1,6$ нмоль/л и с $94,7 \pm 26,4$ до $107,3 \pm 12,8$ пг/мл соответственно, $p > 0,05$).

Анализ показателей содержания половых и тропных гормонов в группе пациенток с экстрагенитальным туберкулезом, не принимающих оральные гормональные контрацептивы, показал, что имеющаяся исходная гиперандрогемия имела тенденцию к возрастанию (с $1,6 \pm 0,5$ до $1,8 \pm 0,5$ нмоль/л, $p > 0,05$), а содержание эстрадиола, напротив, – к снижению (с $94,7 \pm 26,4$ до $84,3 \pm 25,8$ пг/мл соответственно, $p > 0,05$). Уровень содержания тропных гормонов (ЛГ, ФСГ) в данной группе имел тенденцию к некоторому увеличению (с $8,7 \pm 1,4$ до $9,4 \pm 1,2$ МЕ/л и с $10,4 \pm 1,8$ до $11,1 \pm 1,8$ МЕ/л соответственно, $p > 0,05$).

Таким образом, анализ контрольных показателей гормонального статуса показал, что применение гормональных контрацептивов у всех пациенток с экстрагенитальным туберкулезом приводило к нормализации исходной гиперандрогемии, достоверному снижению тропных гормонов (ЛГ, ФСГ) и незначительному снижению уровня эстрадиола и прогестерона. В группе пациенток с экстрагенитальным туберкулезом, не принимавших КОК, отмечены тенденция к возрастанию исходной гиперандрогемии, содержания ЛГ, ФСГ и незначительно выраженное снижение содержания эстрадиола и прогестерона.

В группе пациенток с экстрагенитальным туберкулезом, которые принимали КОК, имело место достоверное увеличение ($p < 0,01$) числа женщин с высоким уровнем качества жизни (менее 50 баллов) с 26,2 до 53,9% за счет снижения доли женщин со средними и низкими показателями качества жизни.

В то же время в группе женщин с туберкулезом легких, которые не принимали КОК (II группа наблюдения), число пациенток с высоким качеством жизни не превысило и четверти на-

блюдений, а низкие его значения отметила каждая третья пациентка [22 (25,6%) и 29 (33,7%) соответственно].

Аналогичная закономерность прослеживается и в группе женщин с внелегочными формами поражения. Так, среди пациенток, принимавших КОК, имели место достоверное увеличение женщин с высоким уровнем качества жизни и снижение такового с неудовлетворительными показателями [с 18 (23,1%) до 43 (55,1%) соответственно, $p < 0,01$]. В группе пациенток, не применявших КОК, число женщин с высоким качеством жизни было достоверно ниже, а с низкими его значениями – достоверно выше по сравнению с контингентом женщин, пользующихся гормональной контрацепцией ($p < 0,05$).

Все эти данные свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте гормональных контрацептивов в плане регуляции менструальной функции, гормонального гомеостаза, профилактики нежеланной беременности, клинические проявления которой значительно снижали показатели качества жизни в группах наблюдения.

Выводы

1. У женщин репродуктивного возраста, страдающих туберкулезом любой локализации, на фоне проведения комплексной противотуберкулезной терапии имеют место выраженные нарушения в функционировании гипатоламо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы.

2. Нарушение функции гипатоламо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы приводит к повышению частоты различных нарушений менструальных функций (дисменорея, альгодисменорея и т. д.) и возникновению ряда гормонозависимых патологических процессов, что значительно снижает качество жизни пациенток, страдающих туберкулезом, вне зависимости от локализации процесса.

3. Гормонокорректирующая терапия с учетом изменений гормонального статуса, наличия гормонозависимых заболеваний, характера и локализации туберкулезного поражения, особенностей проводимой специфической терапии сопровождается повышением качества жизни данных пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникина О. А. Нарушения в репродуктивной системе девочек-подростков, больных туберкулезом органов дыхания // Туб. сегодня: материалы 7-го Рос. съезда фтизиатров. – М.: БИНОМ, 2003. – С. 232-232.
2. Гормональная коррекция функционального состояния яичников у больных женским половым туберкулезом: пособие для врачей / ММА им. И. М. Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии; сост.: О. Г. Жученко, Н. Г. Семькина, С. А. Махиня. – М., 1997. – 11 с.
3. Грабарник А. Е., Жученко О. Г., Есикова В. М. Особенности гормонокорректирующей терапии у женщин с туберкулезным поражением // Междисциплинарные аспекты дифференциальной диагностики и лечения больных туб.: Материалы науч.-практ. конференции 2012 г. – М.: НЬЮ ТЕРРА, 2012. – С. 20-22.
4. Гинекология: Руководство для врачей / Серов В. Н., Кира Е. Ф., Аполихина И. А. и др. / Под ред. В. Н. Серова, Е. Ф. Кира. – М.: Литтерра, 2008. – 840 с.:ил.
5. Егорова И. Л. Значение эндокринного статуса в течении и исходе туберкулеза легких: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 270 с.
6. Жученко О. Г. Репродуктивное здоровье женщин, страдающих легочным и урогенитальным туберкулезом: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 248 с.
7. Макаров О. В., Каюкова С. И., Стаханов В. А. Беременность и туберкулез // Рос. вестн. акушерства и гинекологии. – 2004. – № 1. – С. 23-26.
8. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. – М.: Медиабюро Статус презенс, 2011. – 688 с.
9. Сметник И. С. Возможности гормональной реабилитации женщин после аборта // Гедон Рихтер в СНГ. – 2002. – № 3 (11). – С. 43-46.
10. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2010 г. – М., 2011. – 108 с.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Зангиева Залина Аланбековна

НИИ фтизиопульмонологии

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

научный сотрудник лаборатории урогенитального туберкулеза, врач-уролог лечебно-диагностического отделения.

127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Тел.: 8 (495) 681-11-66.

E-mail: zangieva.z@mail.ru

Поступила 17.03.2014

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РОПРЕНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННЫХ ИЗОНИАЗИДОМ

Г. Н. МОЖОКИНА¹, Н. А. ЕЛИСТРАТОВА¹, Л. П. МИХАЙЛОВА², О. В. МАКАРОВА², В. С. СУЛТАНОВ³, В. Б. ТРУСОВ⁴

EXPERIMENTAL RATIONALE FOR THE USE OF ROPRENE TO PREVENT ISONIAZID-INDUCED LIVER DAMAGES

G. N. MOZHOKINA¹, N. A. ELISTRATOVA¹, L. P. MIKHAILOVA², O. V. MAKAROVA², V. S. SULTANOV³, V. B. TRUSOV⁴

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

²Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН, г. Москва,

³«Солагран Лимитед», Австралия,

⁴«СолагранСан», г. Томск

На модели поражения печени изониазидом у быстрых (самки) и медленных (самцы) ацетиляторов изучен профилактический гепатопротекторный эффект нового препарата ропрена в дозах 10, 15, 30 мг/кг в виде масляного раствора. Установлено, что у быстрых ацетиляторов наиболее выраженный гепатопротекторный эффект ропрена по совокупности биохимических и морфологических критериев наблюдался при 10 и особенно 30 мг/кг. У медленных ацетиляторов наиболее выраженный гепатопротекторный эффект ропрена по морфологическим критериям оценки наблюдался при 10 и особенно 30 мг/кг. По биохимическим показателям преимущество какой-либо одной из использованных доз (10, 15, 30 мг/кг) ропрена по влиянию на измененные показатели не выявлено. Экспериментально доказана целесообразность использования ропрена для профилактики гепатотоксических реакций на изониазид у больных туберкулезом, в первую очередь быстрых ацетиляторов.

Ключевые слова: гепатотоксичность изониазида, быстрый и медленный типы ацелирования, гепатопротекторы, ропрен.

A model of isoniazid-induced liver damage in fast (females) and slow (males) acetylators was used to study the preventive hepatoprotective effect of the novel drug roprene in doses of 10, 15, and 30 mg/kg as an oil solution. It was found that in terms of a set of biochemical and morphological criteria, the most marked hepatoprotective effect of roprene given in a dose of 10 mg/kg and particularly 30 mg/kg was seen in the fast acetylators. In terms of morphological criteria for assessment, the most pronounced hepatoprotective effect of roprene used in a dose of 10 mg/kg and especially 30 mg/kg was observed in the slow acetylators. According to biochemical parameters, there was no advantage of any of the used doses (10, 15, and 30 mg/kg) of roprene in their effect on altered parameters. There is experimental evidence that it is advisable to use roprene to prevent isoniazid-induced hepatotoxicity in the patients with tuberculosis, primarily in the fast acetylators.

Key words: isoniazid-induced hepatotoxicity, fast and slow types of acetylation, hepatoprotectors, roprene.

Лекарственные поражения печени у больных туберкулезом, частота которых варьирует от 5,4 до 85,7% [2, 4, 5, 10], обусловлены биотрансформацией препаратов в организме пациента. Изониазид метаболизирует в основном посредством ацелирования с участием цитозольного фермента N-ацетилтрансферазы 2-го типа (NAT2) [10, 11]. Ген NAT-2 отличается выраженным полиморфизмом, который фенотипически проявляется наличием в популяции «быстрых» и «медленных» ацелиляторов [7]. Установлена значимость определения генотипа NAT2 и фенотипа N-ацелирования в выявлении степени риска лекарственных поражений печени у больных туберкулезом легких [10]. Изониазидовые поражения печени могут протекать как гепатиты и как гепатозы, что обусловлено воздействием различных метаболитов, образующихся в результате его ацелирования, и требуют назначения гепатопротекторов с различным механизмом действия для коррекции [1, 8].

Новый гепатопротекторный препарат «Ропрен», разработанный компанией «Солагран Лимитед» (Австралия) совместно с российскими учеными, представляет собой 95-98%-ный концентрат полипренолов, выделенных из хвои сосны и ели. Пренолы являются растительным аналогом эндогенного транспортного липида долихола, который обеспечивает реакции гликозилирования в долихолофосфатном цикле во время синтеза гликопротеинов. Долихолы, располагаясь внутри фосфолипидного слоя мембран, модифицируют их текучесть и проницаемость, участвуют в регенерации, дифференциации и пролиферации клеток. Исходя из фармакологического действия пренолов, ропрен проявляет мембраностабилизирующее, репаративное действия, участвует в биотрансформации мембраносвязанных ферментов митохондрий и синтезе холестерина. На моделях экспериментальных гепатитов, вызванных фенацетином и дихлорэтаном, установлен гепатопротекторный эффект ропрена.

тективный эффект ропрена, который превосходит таковой у препаратов легалон и эссенциале [6]. В клинических исследованиях доказана более высокая эффективность ропрена по сравнению с эссенциале при хронических заболеваниях печени и метаболическом синдроме [9]. Для коррекции лекарственно-индуцированных поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами, ропрен ранее не применяли.

Цель исследования – разработка оптимальных способов профилактики гепатотоксических реакций на изониазид с использованием ропрена в эксперименте на крысах с быстрым и медленным типами ацетилирования.

Материалы и методы

Исследования проводили на 74 беспородных белых крысах, самцах и самках, которых получали из питомника «Андреевка» (РАМН). По данным литературы [1, 3, 8], беспородные старые самки являются быстрыми ацетиляторами изониазида, у которых поражения печени обусловлены преимущественно действием метаболита изониазида – моноацетилгидразином – и имеют морфологическую картину жирового гепатоза. Самцы крыс являются медленными ацетиляторами, и изониазид вызывает изменения в печени смешанного характера: белково-жировая дистрофия в сочетании с реакцией стромы и некрозом гепатоцитов. При моделировании токсического поражения печени низкобелковое питание (хлеб и вода) способствует более быстрому развитию дистрофического процесса [1].

Для создания модели поражения печени у быстрых ацетиляторов изониазида использовали старых самок в возрасте 10-12 месяцев и массой от 290 до 350 г. Изониазид вводили перорально, дробно, в три приема, в суточной дозе 75 мг/кг, что примерно соответствует двойной терапевтической дозе. Интервал между введениями составлял 3 ч. Длительность курса введений – 14 дней без перерывов. Животные были разделены на 4 группы по 8 голов в каждой: 1 – контрольная (модель) и 3 – опытных. Крысам опытных групп ропрен вводили одновременно с изониазидом в 3 дозах: 10, 15 и 30 мг/кг в виде масляного раствора (подсолнечное рафинированное масло). Животным контрольной группы в таком же объеме вводили растительное масло.

Для создания модели поражения печени у медленных ацетиляторов изониазида использовали половозрелых самцов в возрасте 4-6 месяцев и массой от 220-250 г. Изониазид вводили перорально, однократно в суточной дозе 60 мг/кг массы ежедневно в течение 14 дней. Животные были разделены на 4 группы по 8 голов в каждой: 1 – контрольная (модель) и 3 – опытных. Крысам опытных групп одновременно с изониазидом вводили ропрен в 3 дозах: 10, 15 и 30 мг/кг в виде масляного

раствора. Самцам контрольной группы в таком же объеме вводили растительное масло.

Все крысы содержались на низкобелковой диете. Для оценки влияния данного фактора выделены по 5 интактных самок и самцов.

Гепатопротекторное действие ропрена оценивали с помощью следующих методов:

- Патофизиологический (оценка физиологического состояния животных: внешний вид, поведение, поедание корма, изменение массы тела).

- Биохимический (определение в сыворотке крови активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ, ед/л), содержание общего и прямого билирубина (мкмоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ, ед/л). Кровь для исследований забирали из подъязычной вены крыс всех групп после окончания эксперимента на 15-й день. Определение биохимических показателей проводили на биохимическом анализаторе Sapfig-400 с использованием реактивов фирмы Diasys.

- Патоморфологический: макроскопическая оценка печени (внешний вид, масса, весовой индекс), гистологические исследования образцов печени (морфометрия). При вскрытии отмечали плотность, цвет, эластичность печени, состояние переднего края. Печень взвешивали, определяли весовой индекс, который рассчитывали по отношению массы печени к массе тела животного. Морфометрическое исследование печени проводили в гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Распространенность дистрофических изменений гепатоцитов оценивали с использованием метода точечного счета с помощью сетки Г. Г. Автандилова (1980) под световым микроскопом при увеличении 100: оценивали объемную долю гепатоцитов в состоянии дистрофии. Выраженность дистрофических изменений гепатоцитов оценивали в баллах: 4 балла – крупные и мелкие вакуоли, занимающие более 70% цитоплазмы; 3 балла – вакуоли, занимающие от 70 до 50% цитоплазмы; 2 балла – от 50 до 25%; 1 балл – от 25% и менее.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики. Достоверность различий между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента, F-критерию Фишера (Г. Ф. Лакин, 1989).

Результаты

1. *Определение эффективности профилактического гепатопротекторного действия ропрена при изониазидовом поражении печени у самок крыс, быстрых ацетиляторов*

С 4-5-го дня от начала затравки изониазидом отмечалось угнетение активности крыс во всех группах. Животные были вялыми, неопрятными, шерсть приобретала грязный оттенок, особенно в области лапок и мочеполовых органов. К концу

эксперимента крысы значительно худели. Средняя потеря массы у контрольных крыс и крыс, получавших ропрен в дозах 10 и 15 мг/кг, составила 8; 7,2 и 7,3% соответственно. У самок, получавших ропрен в дозе 30 мг/кг, средняя потеря массы составила 4,3%, а у интактных самок, находящихся на той же низкобелковой диете, – 2%.

Результаты биохимических исследований представлены в табл. 1.

По сравнению с интактными у самок контрольной группы определялись статистически достоверное увеличение активности АлАТ ($p < 0,05$), АсАТ ($p < 0,01$) и тенденция к росту ЩФ ($p > 0,05$). По содержанию билирубинов различий не выявлено.

Активность АлАТ у крыс опытных групп имела тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой, однако достоверно снизилась ($p < 0,05$) только у самок, получавших ропрен в

Таблица 1

Биохимические показатели крови самок крыс

№ группы	Доза ропрена, мг/кг	Биохимические показатели сыворотки крови				
		билирубин общий	билирубин прямой	АлАТ	АсАТ	щелочная фосфатаза
1 (контроль)	-	4,45 ± 0,18	2,90 ± 0,10	10,05 ± 0,52**	137,45 ± 0,64**	390,1 ± 35,21
2	10	4,18 ± 0,29	2,40 ± 0,08	8,60 ± 0,96	133,52 ± 4,18	244,0 ± 24,62*
3	15	4,16 ± 0,29	2,51 ± 0,12	8,7 ± 0,61	138,14 ± 5,08	229,3 ± 20,64*
4	30	5,30 ± 0,45	2,81 ± 0,04	6,48 ± 0,94*	135,8 ± 3,83	306,1 ± 20,50
интактные	-	4,79 ± 0,37	2,59 ± 0,13	7,73 ± 0,7	92,30 ± 3,04*	306,1 ± 24,35

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контролем,

** – достоверные различия по сравнению с интактными самками.

дозе 30 мг/кг. Активность АсАТ, а также содержание билирубинов у крыс опытных групп практически не менялись по сравнению с контрольной группой. Активность ЩФ у крыс, получавших ропрен в дозе 10 и 15 мг/кг, достоверно снизилась ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. При дозе ропрена 30 мг/кг активность ЩФ снизилась до уровня у интактных самок.

Таким образом, поражение печени у быстрых ацетиляторов изоэтиазида шло по цитолитическому механизму и сопровождалось достоверным повышением активности трансаминаз и тенденцией к росту активности ЩФ. Достоверное снижение активности АлАТ и снижение активности ЩФ до уровня у интактных крыс наблюдали только у самок, получавших 30 мг/кг ропрена. При дозах ропрена 10 и 15 мг/кг изменения повышенных биохимических показателей в сторону их снижения были менее значительными и касались в основном активности ЩФ.

При вскрытии самок контрольной и опытных групп отмечали снижение эластичности печени и незначительно выраженное изменение окраски (слабый желтоватый оттенок). Весовой индекс печени у самок контрольной группы был достоверно выше, чем у интактных (табл. 2). Статистически достоверное снижение этого показателя среди опытных групп наблюдали на дозе ропрена 30 мг/кг ($p < 0,05$).

При гистологическом исследовании печени самок контрольной группы отмечали сохранение балочного и долькового строения. Большая часть гепатоцитов в центре и по периферии долек была с явлениями выраженной белковой и жировой дистрофии: в цитоплазме определялись мелкие, средние и крупные вакуоли. Встречались единичные двуядерные гепатоциты (рис. 1). При морфоме-

Весовой индекс печени у самок крыс

№ группы	Доза ропрена (мг/кг)	Весовой индекс печени
1 (контроль)	-	3,38 ± 0,06**
2	10	3,26 ± 0,01
3	15	3,56 ± 0,13**
4	30	3,08 ± 0,07*
Интактные	-	3,08 ± 0,05

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой,

** – достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с интактными самками.

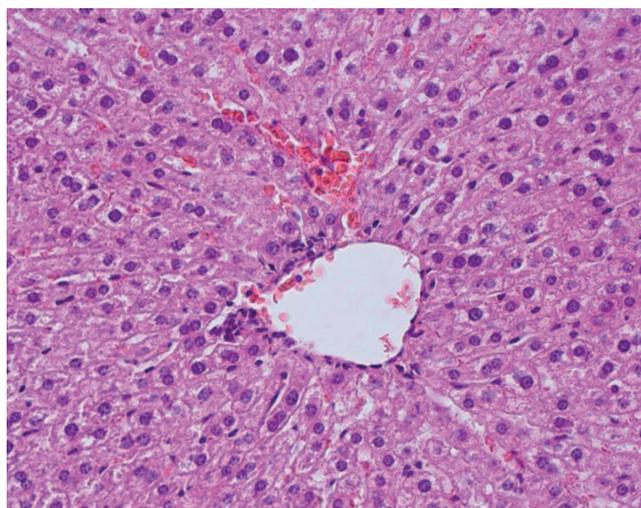


Рис. 1. Морфологические изменения печени самок крыс контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Показатели поражения печени самок крыс при морфометрии

№ группы	Доза ропрена (мг/кг)	Объемная доля дистрофических изменений гепатоцитов (%)	Выраженность дистрофических изменений гепатоцитов (баллы)
1 (контроль)	-	65,4 ± 2,5	3,25 ± 0,10
2	10	41,8 ± 3,4**	2,70 ± 0,46*
3	15	56,7 ± 5,6	2,84 ± 0,20*
4	30	42,7 ± 3,8**	1,85 ± 0,18**

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, ** – достоверные различия ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой.

трическом исследовании объемная доля гепатоцитов с явлениями дистрофии составила $65,4 \pm 2,5\%$, степень выраженности дистрофии – $3,25 \pm 0,1$ балла (табл. 3).

У самок, получавших ропрен в дозах 10 и особенно 30 мг/кг отмечалось достоверное снижение процента объемной доли дистрофических изменений гепатоцитов и степени выраженности дистрофии по сравнению с контрольной группой. В препаратах печени (рис. 2 и 3) выявляли небольшую часть гепатоцитов преимущественно по периферии долек с явлениями умеренно выраженной белково-жировой дистрофии. Гепатоциты в центре долек были сохранными с четкими границами и эозинофильной слабозернистой цитоплазмой. При использовании ропрена в дозе 15 мг/кг наблюдали только достоверное снижение степени выраженности белковой и жировой дистрофии по сравнению с контролем.

Таким образом, наиболее выраженный гепатопротекторный эффект ропрена по совокупности биохимических и морфологических показателей наблюдали у быстрых ацетиляторов при дозах 10 и особенно 30 мг/кг.

2. Определение эффективности профилактического гепатопротекторного действия ропрена при изониазидовом поражении печени у медленных ацетиляторов

Со второй недели от начала затравки изониазидом отмечали угнетение активности крыс во всех группах. Крысы были вялыми, малоподвижными, неопрятными. К концу эксперимента крысы значительно худели; наибольшая потеря массы тела наблюдалась у контрольных крыс (9%). У самцов, получавших ропрен в дозах 10, 15, 30 мг/кг, потеря массы тела составила 6,5; 5,4 и 5,1% соответственно. У интактных самцов за этот период наблюдений потеря массы в среднем составила 1,2%.

Результаты определения показателей печеночного профиля у самцов представлены в табл. 4. У самцов контрольной группы по сравнению с интактными определяли статистически достоверное увеличение активности АсАТ ($p < 0,01$) и ЩФ ($p < 0,05$). Активность АлАТ повысилась незначительно. Достоверно повысилось содержание общего ($p < 0,05$) и прямого ($p < 0,01$) билирубинов по сравнению с интактными.

В опытных группах активность АлАТ достоверно снизилась ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной только у крыс, получавших ропрен в дозе 10 мг/кг; а при дозе 30 мг/кг – сравнялась с показателем у интактных. Активность ЩФ достоверно снизилась ($p < 0,05$) по сравнению с

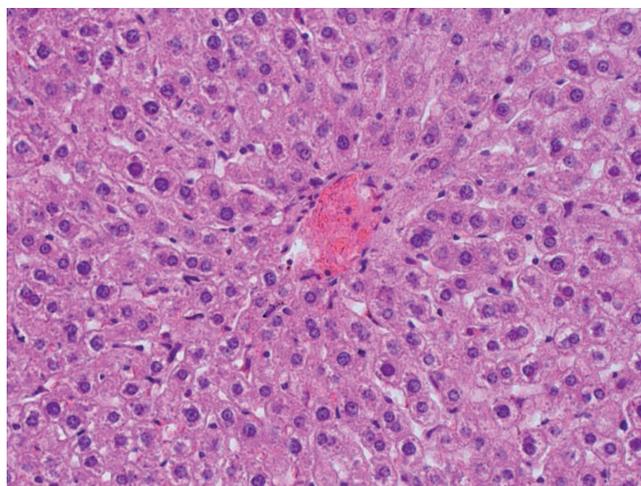


Рис. 2. Морфологические изменения печени самок крыс, получавших ропрен в дозе 10 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

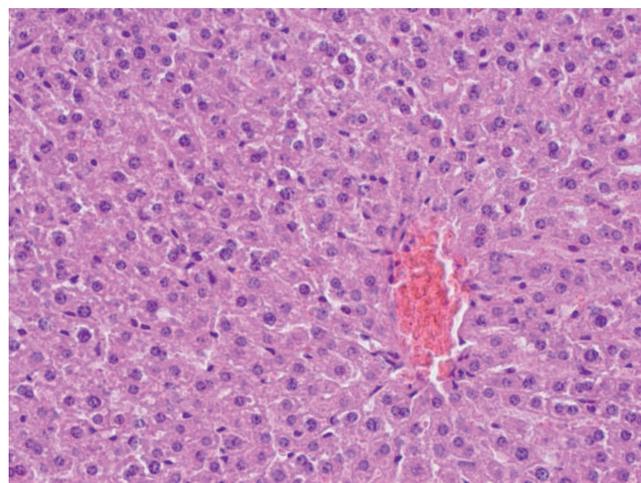


Рис. 3. Морфологические изменения печени самок крыс, получавших ропрен в дозе 30 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Биохимические показатели крови самцов крыс

№ группы	Доза ропрена, мг/кг	Биохимические показатели сыворотки крови				Щелочная фосфатаза
		билирубин общий	билирубин прямой	АлАТ	АсАТ	
1 (контроль)	-	4,88 ± 0,27**	2,97 ± 0,12**	25,83 ± 2,14	183,08 ± 7,58**	665,68 ± 9,92**
2	10	5,18 ± 0,62	2,81 ± 0,21	14,70 ± 2,58*	168,08 ± 7,5	361,33 ± 24,78*
3	15	5,30 ± 0,90	2,94 ± 0,28	27,63 ± 1,68	129,05 ± 8,78*	229,33 ± 24,47*
4	30	5,95 ± 0,37	3,40 ± 0,36	20,03 ± 2,32	139,15 ± 7,19*	583,90 ± 9,10*
Интактные	-	3,53 ± 0,27	1,94 ± 0,05	21,34 ± 1,31	95,74 ± 10,3	499,19 ± 35,04

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контролем;

** – достоверные различия по сравнению с интактными самцами.

контролем во всех опытных группах, а активность АсАТ только на дозах 15 и 30 мг/кг ($p < 0,01$). Содержание общего билирубина имело тенденцию к повышению, причем более выраженное при дозе ропрена 30 мг/кг.

Таким образом, у медленных ацетиляторов изониазида поражение печени происходило по смешанному механизму, цитолитическому и холестатическому и сопровождалось повышением активности АсАТ, ЩФ и билирубинов. В опытных группах наблюдали снижение АлАТ, АсАТ, ЩФ разной степени выраженности и отсутствие положительной динамики в отношении снижения содержания билирубинов.

При вскрытии самцов контрольной и опытных групп отмечали снижение эластичности печени и появление слабо выраженного желтоватого оттенка. По сравнению с контрольной группой весовой индекс печени был достоверно ниже только у крыс, получавших 10 мг/кг ропрена (табл. 5).

Таблица 5

Весовой индекс печени у самцов крыс

№ группы	Доза ропрена (мг/кг)	Весовой индекс печени
1 (контроль)	-	3,96 ± 0,19
2	10	3,19 ± 0,14*
3	15	3,53 ± 0,10
4	30	3,67 ± 0,11
Интактные	-	3,54 ± 0,17

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

В препаратах печени самцов контрольной группы балочное и дольковое строение сохранялось. Большая часть гепатоцитов в центре и по периферии долек была в состоянии выраженной белковой и жировой дистрофии (рис. 4), степень выраженности которой составила $2,8 \pm 0,12$ балла (табл. 6). В препаратах печени самцов, получавших ропрен в дозе 10 мг/кг и особенно в дозе 30 мг/кг большая часть гепатоцитов в центре и по периферии дольки имели четкую границу и слабозернистую базофильную цитоплазму. Небольшая часть гепатоцитов, преимущественно по периферии долек, была с явлениями слабо и умеренно выражен-

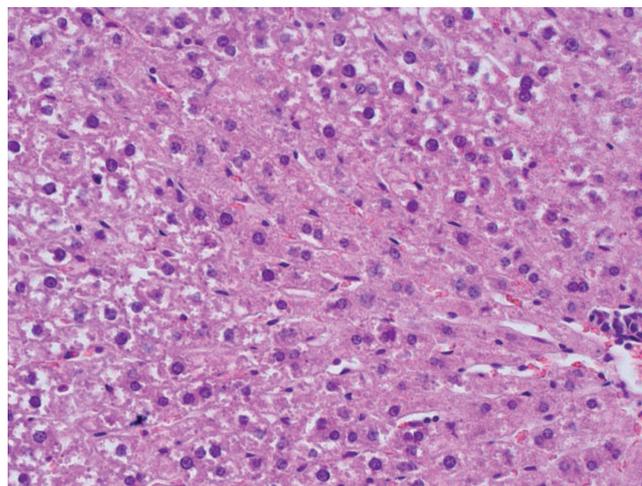


Рис. 4. Морфологические изменения печени самцов крыс контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Таблица 6

Показатели поражения печени самцов крыс при морфометрии

№ группы	Доза ропрена (мг/кг)	Объемная доля дистрофических изменений гепатоцитов (%)	Выраженность дистрофических изменений гепатоцитов (баллы)
1 (контроль)	-	40,5 ± 2,7	2,80 ± 0,12
2	10	33,2 ± 3,6	1,7 ± 0,2**
3	15	39,6 ± 2,9	3,00 ± 0,12
4	30	19,5 ± 1,4**	0,80 ± 0,13**

Примечание: ** – достоверные различия ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой.

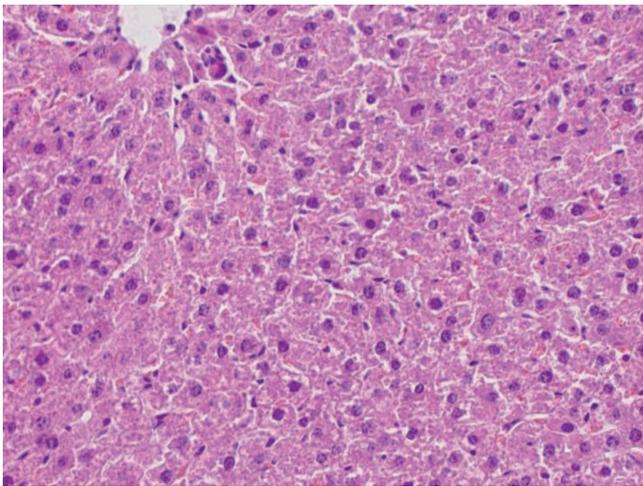


Рис. 5. Морфологические изменения печени самцов крыс, получавших ропрена в дозе 30 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

ной белково-жировой дистрофии (рис. 5). Степень выраженности дистрофических изменений по сравнению с группой контроля достоверно уменьшилась ($p < 0,01$) до $1,7 \pm 0,2$ и $0,80 \pm 0,13$ балла соответственно. Только на дозе 30 мг/кг наблюдалось достоверное снижение объемной доли дистрофических изменений по сравнению с контролем в 2 раза. В печени самцов, получавших ропрен в дозе 15 мг/кг, дистрофические проявления мало отличались от контрольной группы.

Таким образом, в печени крыс, медленных ацетиляторов изониазида, выраженность дистрофических изменений гепатоцитов значительно снижается после применения ропрена в дозах 10 мг/кг и особенно 30 мг/кг.

Заключение

На модели поражения печени изониазидом у крыс, быстрых и медленных ацетиляторов, изучен профилактический гепатопротекторный эффект ропрена в дозах 10, 15, 30 мг/кг в виде масляного раствора. Установлено, что у быстрых ацетиляторов по совокупности биохимических и морфологических критериев выраженный гепатопротекторный эффект ропрена наблюдался при 10 и особенно 30 мг/кг. При применении ропрена в дозе 30 мг/кг отмечены достоверное снижение активности АЛАТ и снижение активности ЩФ до уровня у интактных животных, значительное уменьшение распространенности и степени выраженности белково-жировой дистрофии гепатоцитов. При применении ропрена в дозе 10 мг/кг отмечены достоверное снижение активности ЩФ, тенденция к снижению активности АЛАТ до уровня у интактных животных, значительное уменьшение распространенности и степени выраженности белково-жировой дистрофии гепатоцитов.

У медленных ацетиляторов по морфологическим критериям оценки выраженный гепатопротекторный эффект ропрена наблюдался при 10 и особенно 30 мг/кг. При применении ропрена в дозе 30 мг/кг отмечено значительное уменьшение распространенности и степени выраженности белково-жировой дистрофии гепатоцитов. При дозе ропрена 10 мг/кг – достоверное снижение только степени выраженности белково-жировой дистрофии гепатоцитов. По биохимическим показателям преимущество какой-либо одной из использованных доз (10, 15, 30 мг/кг) ропрена по влиянию на измененные показатели не выявлено. Наблюдали снижение активности ЩФ, АЛАТ, АсАТ разной степени выраженности и отсутствие положительной динамики в отношении снижения билирубинов.

Таким образом, для профилактики изониазидового поражения печени у крыс, медленных и особенно у быстрых ацетиляторов, эффективным был прием ропрена в дозах 10 и 30 мг/кг, что для человека соответствует суточной дозе 112 и 336 мг масляного раствора. Считаем целесообразным проведение клинического испытания по оценке использования ропрена для профилактики гепатотоксических реакций на изониазид у больных туберкулезом, в первую очередь, быстрых ацетиляторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аюшеева Л. Б. Полифитохол – новый гепатопротектор в клинике туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 21 с.
2. Борзакова С. Н. Вирусные и лекарственно-индуцированные поражения печени у детей, больных туберкулезом органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 23 с.
3. Ванюков М. М. Исследование изменчивости ацетиляторных фенотипов крыс: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1984. – 21 с.
4. Возненко А. А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.
5. Колпакова Т. А. Осложнения антибактериальной терапии у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2002. – 40 с.
6. Лаптева Е. Н., Рошин В. И., Султанов В. С. Специфическая активность полипренольного препарата «Ропрен» при токсическом поражении печени в эксперименте // Клинич. питание. – 2007. – № 3. – С. 28-32.
7. Макарова С. И., Вавилин В. А., Кудряшов А. В. Соответствие генотипа и фенотипа ацетилирования // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 6. – С. 37-39.
8. Николаев В. П. Поражение печени, обусловленное изониазидом, и его профилактика (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987. – 19 с.
9. Султанов В. С., Рошин В. И., Лаптева Е. Н. Рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности нового растительного препарата «Ропрен» при за-

болеваниях гепатобилиарной системы // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. – № 1-2. – С. 106-112

10. Суханов Д. С. Лекарственные поражения печени у больных туберкулезом легких и гепатопротективная терапия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 25 с.

11. Evans D. A. P. N-acetyltransferase. // Pharm. Therap. – 1989. – 42. – P. 157-234.

12. Huang Y. S., Chern H. D., Su W. J. et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis // Hepathology. – 2003. – Vol. 37. – P. 924-930.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Можокина Галина Николаевна
НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
заведующая отделом лабораторных методов
исследования.
127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел./факс: 8 (495) 688-41-85, 8 (495) 681-59-88.
E-mail mojokina@mail.ru

Поступила 06.03.2014

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОЖНОЙ ПРОБЫ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ У ДЕТЕЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

И. В. ИКОНИНА, С. В. КОРНИЕНКО, Л. В. КОНДРАШЕВА, О. В. ОДНОЛЬКО, И. Н. СКОВЗГИРД

THE EXPERIENCE OF USE OF SKIN TEST WITH TUBERCULAR RECOMBINANT ALLERGEN IN CHILDREN IN THE VORONEZH REGION

I. V. IKONINA, S. V. KORNIENKO, L. V. KONDRASHEVA, O. V. ODNOLKO, I. N. SKOVZGIRD

Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер

Проведен сравнительный анализ результатов диаскинтеста (ДСТ) и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в трех группах: 1-я – 56 детей с впервые установленным диагнозом туберкулеза; 2-я – 34 299 детей, наблюдаемых фтизиатром в группах риска, которым проводили постановку и пробы Манту и ДСТ; 3-я – 8 666 детей, обследованных в учреждениях общей лечебной сети с применением одновременно пробы Манту и ДСТ (скрининг). Установлено, что на всех этапах диагностики и лечения туберкулеза у детей ДСТ в значительно большей мере, чем проба Манту, отражает активность туберкулезной инфекции и служит одним из основных клинических индикаторов, позволяющих достоверно судить о корректности выбранной схемы химиотерапии и эффективности проводимого лечения. Применение ДСТ позволило упростить отбор детей в группах риска для проведения углубленного обследования и повысить выявляемость туберкулеза, в особенности малых форм. С внедрением ДСТ сократились показания к превентивной химиотерапии до 21% в VIА, 56,4% в VIБ и 32,9% в VI группах диспансерного учета.

Ключевые слова: кожная проба, аллерген туберкулезный, дети.

The comparative analysis of results of Diaskintest (DT) and PPD-test with 2 TE PPD-L in three groups was executed: the 1st included 56 children with newly diagnosed tuberculosis; the 2nd included 34 299 children in the risk groups observed by phthisiatricians, vaccinated and tested by PPD and DT; in the 3rd group there were 8 666 children evaluated in the general health care facilities with the simultaneous use of PPD and DT (screening). It was identified that at all stages of TB diagnostics and treatment among children DT indicates the activity of tubercular infection significantly better than PPD and is one of main clinical indicators which allows to evaluate correctly the chemotherapy regimen and effectiveness of treatment. The use of DT allowed to simplify selection of children in the risk groups for performance of more detailed evaluation and to increase the TB detection rate, especially of minor forms. The introduction of DT reduced the indications for preventive chemotherapy in the follow-up groups: up to 21% in group VI-A, 56,4% in group VI-B and 32,9% in group VI.

Key words: skin test, tuberculosis allergen, children.

После расшифровки в 1998 г. генома *M. tuberculosis* [7] появилась возможность использовать специфичные для *Mycobacterium tuberculosis* белки для диагностики туберкулеза. Два наиболее широко применяемых в диагностических тестах антигена (ESAT-6 и CFP-10) экспрессируются при размножении микобактерий туберкулеза (МБТ) и отсутствуют в *M. bovis BCG* и большинстве нетуберкулезных микобактерий. Они связаны с вирулентностью *Mycobacterium tuberculosis* [9, 12, 13]. В связи с этим белки ESAT-6 и CFP-10 были использованы при разработке специфических диагностических тестов.

В России разработан препарат Диаскинтест® (ДСТ), который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP10-ESAT6, предназначенный для внутрикожного применения [2]. Кожная проба с ДСТ показала высокую, почти 100%-ную, *специфичность* (положительные реакции отсутствовали после вакцинации БЦЖ, при нетуберкулезных заболеваниях) и высокую *чувствительность* – более 90% [1, 3-6]. По данным

Л. В. Слоговой [5], частота положительных реакций у детей и подростков при туберкулезе органов дыхания к концу химиотерапии снижается до 63%.

Частота положительных реакций на пробу с ДСТ, в отличие от пробы Манту, при *латентной туберкулезной инфекции* у детей и подростков, наблюдаемых в диспансерных группах риска, соответствует степени риска развития заболевания: она наибольшая у лиц с выражением реакций на пробу Манту из семейного контакта с больными-бактериовыделителями и наименьшая – у лиц из контакта с больными без бактериовыделения [5].

Как известно, вакцинация БЦЖ предохраняет организм ребенка от усиленной репликации МБТ, но не от инфицирования. Однако при массивном инфицировании эта защита становится недостаточной, и при размножающейся популяции МБТ появляется положительная реакция на ДСТ, при этом можно говорить о выражении реакций на пробу с ДСТ [5]. Появление у ребенка положительной реакции на ДСТ свидетельствует о развивающейся инфекции и требует углубленного рентгенологического

обследования с применением компьютерной томографии (КТ) и при отсутствии локальных форм туберкулеза – обязательной превентивной терапии.

В случае если противотуберкулезная защита ребенка окажется достаточной, выраж туберкулиновой реакции может не сопровождаться последующим развитием положительной реакции на ДСТ.

К аналогичным выводам пришли международные эксперты. Так, по заключению консенсуса TBNET [14], положительная туберкулиновая реакция имеет слабую прогностическую ценность (вероятность развития туберкулеза в ближайшие 2 года). Положительные реакции на тесты с антигенами ESAT-6 и CFP-10 имеют значительно более высокую положительную прогностическую ценность по развитию туберкулеза [10, 11]. Нежелательные явления, связанные с приемом противотуберкулезных препаратов, остаются серьезной проблемой при назначении превентивной терапии. Применение тестов со специфичными белками ESAT-6 и CFP-10 позволяет снизить число лиц, которым назначена превентивная терапия [8].

Цель работы – исследование эффективности применения кожной пробы с ДСТ в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л среди различных контингентов детей и подростков.

Материалы и методы

С помощью проб ДСТ (0,2 мкг в 0,1 мл) и Манту с 2 ТЕ ППД-Л обследованы дети и подростки трех групп.

Первая группа – впервые выявленные в 2011-2013 гг. 56 человек в возрасте 0-17 лет с диагнозом туберкулеза. По возрасту пациенты распределились следующим образом: 1-3 года – 5, 4-7 лет – 10, 8-14 лет – 14, 15-17 лет – 27 человек. По клинической структуре у детей преобладали первичные формы – 58,6%, инфильтративный туберкулез составил 13,8%, очаговый – 6,9%, туберкулезный плеврит – 3,4%, внелегочные формы – 17,2%. У подростков на долю инфильтративного туберкулеза пришлось 77,8%, очагового – 7,4%, первичного туберкулезного комплекса – 7,4%, экссудативного плеврита – 3,7%, менингита – 3,7%.

Все пациенты получали основной курс лечения в условиях детского стационарного отделения

областного противотуберкулезного диспансера. Обследование выполняли в соответствии со стандартами: рентгенологическое с применением КТ, микробиологическое, бронхоскопия, УЗИ органов брюшной полости, туберкулинодиагностика.

Постановку пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л одновременно с ДСТ проводили перед началом химиотерапии, при переходе от интенсивной фазы лечения к фазе продолжения, при окончании основного курса лечения и переводе в ППБ группу диспансерного учета (ГДУ). При необходимости туберкулинодиагностику с применением ДСТ проводили и на промежуточных этапах лечения с целью контроля за эффективностью проводимой противотуберкулезной терапии.

Вторая группа – лица в возрасте от 0 до 17 лет, наблюдаемые фтизиатром в группах риска, которым выполняли постановку пробы Манту и ДСТ в 2012 г. ($n_1 = 15\,578$) и 2013 г. ($n_2 = 18\,721$).

Третья группа – скрининговое обследование с применением ДСТ проведено у лиц в возрасте 8-17 лет в 2012 г. – 3 793, в 2013 г. – 4 873, всего 8 666. Работа была организована в общеобразовательных учреждениях трех пилотных районов области на основании приказа Департамента здравоохранения Воронежской области и разработанного подробного алгоритма. Постановку пробы Манту и ДСТ в скрининге осуществляли под контролем фтизиатра одновременно на разных руках.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение 0,05. Статистическая нулевая гипотеза о соответствии данных нормальному закону проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка, который применяется при исходно неизвестном среднем значении и среднем квадратическом отклонении.

Результаты и обсуждение

В *первой группе* при установлении диагноза (табл. 1) статистически значимых различий между долей положительных результатов не отмечено ($p = 0,7577$). У всех 52 детей с положительными ре-

Таблица 1

Результаты кожных проб в первой группе

Этапы наблюдения	Пробы	Результаты проб							
		отрицательные		сомнительные		положительные		в т.ч. гиперергические	
		абс.	% от n	абс.	% от n	абс.	% от n	абс.	% от полож.
Начало терапии	проба Манту	1	1,8	3	5,4	52	92,8	8	15,4%
	ДСТ	4	7,1	3	5,4	49	87,5	20	40,8%
Переход от ИФ к ФП	проба Манту	2	3,6	4	7,2	50	89,2	0	0
	ДСТ	7	12,5	4	7,2	45	80,3	4	8,9
Окончание ОКЛ	проба Манту	1	1,8	3	5,4	52	92,8	0	0
	ДСТ	8	14,3	8	14,3	40	71,4	0	0

зультатами пробы Манту результаты ДСТ были положительными (49) или сомнительными (3), таким образом чувствительность обоих тестов составляла 92,9%. У одного ребенка результаты обеих проб были отрицательными, диагноз установлен на основании клинико-рентгенологических данных, анамнеза.

Перед началом терапии средний размер папул после постановки пробы с ДСТ ($14,41 \pm 6,5$ мм) больше на 15,2%, чем пробы Манту ($12,54 \pm 4,3$ мм), а частота гиперергических результатов ДСТ (40,8%) почти в 3 раза выше, чем пробы Манту (15,4%) (табл. 2).

Наибольшее различие по размерам папулы при постановке пробы Манту и ДСТ отмечено при установлении диагноза ($p < 0,015$) и при окончании лечения ($p < 0,0004$).

После окончания интенсивной фазы лечения снизились средние размеры папул: пробы Манту – на 16%; ДСТ – на 27,1%. При окончании основного курса лечения и переводе в ШБ ГДУ средние размеры папул при постановке пробы Манту сократились до 8,1 мм, ДСТ – до 7,0 мм. Таким образом, более существенное снижение размеров папул произошло на пробу с ДСТ (на 51,4%) по сравнению с пробой Манту (на 35,2%) – различия достоверны из-за малых чисел ($p = 0,358$).

Вторая группа. Проведен сравнительный анализ отрицательных, сомнительных и положительных реакций в каждой группе учета на пробу Манту и ДСТ (табл. 3).

В целом отмечено, что статистически значимых различий между 2012 и 2013 г. по частоте положительных реакций как на пробы Манту, так и ДСТ ни в одной группе нет ($p > 0,05$).

Частота положительных результатов пробы с ДСТ во всех группах диспансерного учета значительно меньше, чем пробы Манту ($p < 0,001$ во всех группах), за исключением ША ГДУ, где частота положительных реакций практически одинакова ($p = 0,32$).

Обращает на себя внимание существенное различие по уровню положительных результатов пробы с ДСТ: в IVA ГДУ (контакт с бактериовыделителем) частота положительных реакций в 2 раза выше, чем в IVБ ГДУ (контакт с больным туберкулезом без бактериоавыделения) ($p = 0,00001$), что свидетельствует о том, что проба с ДСТ является четким маркером опасности очага. При этом различий результатов пробы Манту в этих группах нет.

Между VIA, VIB и VIB ГДУ также имеются существенные различия ($p = 0,00001$), и частота

Таблица 2

Средние размеры реакций на ДСТ в динамике в процессе лечения

Пробы	Этапы наблюдения			
	при установлении диагноза	при переходе на фазу продолжения	при переводе в ШБ ГДУ	динамика (снижение, %)
Проба Манту	$12,54 \pm 4,30$	$10,61 \pm 2,30$	$8,26 \pm 2,10$	-34,1
ДСТ	$14,41 \pm 6,50$	$10,53 \pm 3,20$	$7,03 \pm 2,20$	-51,2

Примечание: поскольку изучаемые признаки были распределены в соответствии с нормальным законом, то в качестве наиболее типичного значения для выборки выбирали среднее значение (M), в качестве меры рассеяния – среднее квадратическое отклонение (s). Данные представлены в виде $M \pm s$.

Таблица 3

Результаты кожных проб детей из групп риска фтизиатра в 2012-2013 гг.

ГДУ	Годы	Всего проб	Результаты ДСТ				Результаты пробы Манту		
			отр.	сомн.	полож.	в т.ч. гиперергич.	отр.	сомн.	полож.
ША	2012	9	11,1	0	88,9	0,0	0	0	100,0
	2013	3	0	0	100,0	0	0	0	100,0
ШБ	2012	85	36,5	4,7	58,8	14,1	0	10,6	89,4
	2013	97	35,1	7,2	57,7	6,2	0	2,1	97,9
IVA	2012	2 140	77,8	5,6	16,6	4,5	8,3	13,1	78,6
	2013	1 523	79,1	4,1	16,9	3,3	13,6	13,5	72,9
IVБ	2012	1 564	89,3	2,9	7,8	1,3	8,1	14,3	77,6
	2013	1 269	87,9	3,2	8,8	2,9	18,0	16,2	65,8
VIA	2012	8 427	92,1	4,0	3,9	0,4	0	0	100
	2013	11 362	93,8	3,1	3,1	0,2	0	0,9	99,1
VIB	2012	773	61,4	7,0	31,6	15,8	0	0	100
	2013	993	55,2	10,9	33,9	15,1	0	0	100
VIB	2012	1 317	81,2	8,6	10,2	1,2	0	0	100
	2013	2 036	84,3	8,6	7,1	0,4	0	0,7	99,3
0	2012	1 263	88,6	3,6	7,8	1,3	6,7	5,7	87,6
	2013	1 438	88,2	5,8	6,0	1,6	2,4	6,7	89,9
Всего	2012	n_1 15 578	86,8	4,7	8,5	2,0	7,5	5,0	87,5
	2013	n_2 18 721	88,2	4,4	7,2	1,6	2,5	3,4	94,2

Охват превентивной химиотерапией взятых на диспансерный учет (по форме № 33 Росстата)

Группа диспансерного учета	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
VIA (ранний период первичной туберкулезной инфекции)	100	68,5	44,3	21,1
VIB (ранее инфицированные, с гиперергической реакцией на туберкулин)	100	100	66,9	56,4
VIB (с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью)	100	100	54,6	32,9

положительных реакций на пробу с ДСТ в VIB группе (с гиперергическими реакциями) более чем в 3 раза выше, чем в VIB (с усилением реакций) и в VIA группах (с виражом). Это также указывает на более высокий риск развития заболевания именно у лиц с гиперергическими реакциями.

В IIIA группе отмечают высокую чувствительность обоих тестов и высокая частота положительных реакций, что указывает на недавнее завершение процесса. Обращает на себя внимание тот факт, что в IIIB группе (после излечения) существенно ниже частота положительных реакций на пробу с ДСТ по сравнению с пробой Манту (почти в 2 раза), что подтверждает данные Л. В. Слогоцкой о значительном снижении частоты положительных реакций после окончания курса лечения.

Для предотвращения ранних рецидивов и заболевания туберкулезом детей с положительными реакциями на ДСТ необходимо проводить углубленное обследование и полноценную превентивную химиотерапию.

В соответствии с разработанным в области порядком углубленного обследования в ГДУ по результатам ДСТ детям проводили КТ органов грудной клетки в следующих случаях: при положительных результатах ДСТ в сочетании с факторами риска (эпидемиологическими, социальными, медицинскими).

Внедрение ДСТ и КТ позволило улучшить выявление малых форм активного туберкулеза. В 2012-2013 гг. в Воронежской области из заболевших туберкулезом органов дыхания 23 детей у 13 (56,5%) человек туберкулез был выявлен в результате углубленного обследования с применением КТ. У этих детей специфическая патология в легких визуализировалась только на КТ, на обычных линейных рентгенограммах локальные изменения не определялись.

Таким образом, выявляемость активного туберкулеза на основании отбора пациентов, нуждающихся в КТ, по результатам ДСТ составила на 1 000 обследованных в 2012 г. 6,04, в 2013 г. – 3,71 (табл. 4).

Таблица 4

Выявление туберкулеза с применением ДСТ и КТ

Параметры	2012 г.	2013 г.
Обследовано с применением ДСТ в ГДУ детей	$n_1 = 15578$	$n_2 = 18721$
Из них положительный результат ДСТ	1 324	1 346
Проведена КТ, всего	566	688
Выявлен активный туберкулез по КТ	8	5
Выявляемость активного туберкулеза по результатам ДСТ (на 1 000 обследованных)	6,04	3,71

Применение ДСТ в ГДУ позволяет сократить показания к назначению превентивной химиотерапии (табл. 5).

В то же время сопоставление уровня положительных результатов ДСТ в ГДУ с долей детей, которым была назначена противотуберкулезная химиотерапия (ПХТ), показывает, что для практического фтизиатра результат ДСТ являлся лишь одним из критериев при определении показаний для профилактического лечения.

С учетом факторов риска ПХТ в ряде случаев назначалась инфицированным детям, имеющим отрицательные результаты ДСТ. Из взятых в 2013 г. в VIA ГДУ ПХТ была назначена в 21,1% случаев, при этом положительный и сомнительный результат ДСТ имели 6,2% детей из данной группы.

В VIB и VIB ГДУ результат ДСТ в большей степени являлся основанием для назначения ПХТ. Так, в VIB она назначена у 56,4% детей, а положительный и сомнительный результат ДСТ зарегистрирован у 44,8% детей; в VIB – в 32,9% случаев, при этом положительный и сомнительный результат ДСТ – у 15,7% детей.

При обследовании у фтизиатра ранее инфицированных детей с отрицательным результатом ДСТ, но выраженной реакцией на пробу Манту возникают определенные сложности: с одной стороны, при отрицательном результате ДСТ нет показаний и недостаточно технологических возможностей для РКТ-обследования всех детей, с другой – отсутствуют сведения о результатах ДСТ в динамике за несколько предшествующих лет до 2011 г., что не позволяет исключить наличие остаточных изменений перенесенной малой формы туберкулеза и принять оптимальное решение о назначении ПХТ.

Поэтому в настоящее время, с учетом всего лишь 2-3-летнего опыта работы с ДСТ, необходима систематическая методическая помощь практическим фтизиатрам в подходах к наблюдению детей из ГДУ, а также накопление, обобщение и анализ данных отдаленных результатов наблюдения детей из ГДУ с применением ДСТ.

Третья группа. Проведено сравнение результатов туберкулиновых проб в скрининге с результатами массовой туберкулинодиагностики в области (табл. 6).

Полученные данные, прежде всего, показали достоверность сведений учреждений общей лечебной сети области по результатам массовой тубер-

Анализ результатов скринингового обследования детей 8-17 лет с применением ДСТ в сочетании с пробой Манту по сравнению со стандартной туберкулинодиагностикой

Метод обследования	Число	Охват пробами (абс и %)	Результат пробы Манту				Результат ДСТ			
			отрицательный	сомнительный	положительный	в т.ч. гиперергич.	отрицательный	сомнительный	положительный	в т.ч. гиперергич.
Стандартная туберкулинодиагностика (проба Манту) 2012 г.	абс. число	198 315	38640	24985	134690	428	X	X	X	X
	%	100	19,5	12,6	67,9	0,2				
Скрининг 2012 г.	абс. число	3 793	806	413	2574	2	3701	52	40	13
	%	100	21,2	10,9	67,9	0,05	97,6	1,4	0,7	0,3
Стандартная туберкулинодиагностика (проба Манту) 2013 г.	абс. число	188 598	33 637	20 992	134 094	425	X	X	X	X
	%	100	17,8	11,1	71,1	0,2				
Скрининг 2013 г.	абс. число	4 873	890	512	3471	17	4716	92	65	24
	%	100	18,3	10,5	71,2	0,4	96,8	1,9	1,3	0,5
Всего скрининг	абс. число	8 666	1696	925	6045	19	8417	144	105	37
	%	100	19,6	10,7	69,8	0,2	97,1	1,7	1,2	0,4

кулинодиагностики и хорошее качество ее проведения и оценки, поскольку практически совпадают с результатами скрининга, где постановку и оценку проб проводили при непосредственном участии фтизиатра: статистически значимые различия между уровнем положительных, сомнительных и отрицательных результатов пробы Манту при стандартной туберкулинодиагностике по области и в скрининге ни в 2012 г., ни в 2013 г. не установлены ($p > 0,05$).

Отмечено существенное различие результатов пробы Манту и ДСТ в скрининге. Так, уровень положительных результатов пробы Манту несопоставимо выше, чем ДСТ.

Взятие в VIA ГДУ в скрининге проводилось по результатам пробы Манту на основании приказа МЗ РФ от 21.03.2003 № 109 (табл. 7). По уровню выявления детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (VIA ГДУ) различий не выявлено ($p = 0,34$): при стандартной туберкулинодиагностике взято 2,3%, в скрининге – 1,8% от охваченных.

В то же время по уровню выявления детей с гиперергической реакцией различия существен-

ные: доля детей с гиперергическим результатом по ДСТ значительно выше (0,4%), чем по пробе Манту (0,2%). Поскольку при определении ГДУ учитывали гиперергический результат и пробы Манту, и ДСТ, то доля взятых в VIB ГДУ и VIB ГДУ в скрининге детей больше. Так, в скрининге взято в VIB ГДУ 0,5% детей, а при стандартной туберкулинодиагностике – 0,2% ($p = 0,022$) от охваченных, соответственно в VIB ГДУ в скрининге – 1,2%, при стандартной туберкулинодиагностике – 0,38% ($p = 0,006$), что позволило в скрининге максимально выявить детей с высоким риском по заболеванию туберкулезом и провести им углубленное обследование.

Из 8 666 детей, обследованных в скрининге, выявлен один ребенок с активным туберкулезом, у которого отмечались положительные результаты как пробы Манту, так и ДСТ. Всего положительные результаты пробы Манту отмечены у 6 045 детей, а ДСТ – у 105. Таким образом, показатель выявляемости туберкулеза на 1 000 детей с положительными пробами ДСТ составил 9,52, в то время как по пробе Манту – 0,16, что показывает высокую эффективность данного метода при значительном сокращении числа обследуемых в сравнении со стандартной туберкулинодиагностикой.

Таблица 7

Взятие в ГДУ по результатам скринингового обследования в сравнении со стандартной туберкулинодиагностикой, возраст 8-17 лет, 2013 г., %

Метод обследования	Взято в группы ДУ		
	VIA	VIB	VIB
Стандартная туберкулинодиагностика (проба Манту) по области, % от охваченных	2,3	0,2	0,38
Скрининг (ДСТ + проба Манту), % от охваченных	1,8	0,5	1,2
Значение p	0,34	0,022*	0,006*

Выводы

На всех этапах диагностики и лечения туберкулеза у детей ДСТ в значительно большей мере, чем проба Манту, может служить одним из основных клинических критериев оценки эффективности проводимой терапии.

Для выявления детей с высокой степенью риска по заболеванию туберкулезом более информативными в сравнении с пробой Манту являются результаты ДСТ. На основании результатов ДСТ значительно сузились показания и упростился

алгоритм отбора для проведения углубленного исследования в группах риска, в том числе КТ органов грудной клетки для исключения туберкулезного процесса. Данный алгоритм позволил улучшить выявляемость туберкулеза.

Решение вопроса о проведении превентивной химиотерапии в группах диспансерного учета фтизиатра целесообразно принимать после проведения комплексного обследования, с учетом результатов ДСТ и факторов риска.

Детям с положительной реакцией на пробу Манту, снятым с учета фтизиатра после исключения специфического процесса на основании длительного динамического наблюдения, можно рекомендовать ежегодную постановку ДСТ в качестве скрининга вместо пробы Манту, что позволило бы более эффективно решать вопросы отбора детей для направления к фтизиатру с целью углубленного обследования на туберкулез и проведения превентивных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долженко Е. Н. Использование аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей // Туб. – 2013. – № 6. – С. 28-29.
2. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекуляр. мед. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
3. Корнева Н. В., Старшинова А. А., Овчинникова Ю. Э. и др. Сравнение результатов пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции // Туб. – 2013. – № 6. – С. 49-50.
4. Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Ершова Н. Г. и др. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении // Туб. – № 1. – 2010. – С.16-19.
5. Слогоцкая Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике выявления и определении активности туберкулезной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.
6. Слогоцкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Богородская Е. М. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок ESAT6-CFP10 у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в г. Москве // Туб. и социально значимые заболевания. – 2013. – № 1. – С. 37-44.
7. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // Nature. – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
8. Diel R., Nienhaus A., Schaberg T. Cost-effectiveness of isoniazid chemoprevention in close contacts // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 465-473.
9. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174. – P. 6332-6339.
10. Dosanjh D., Hinks T., Innes J. et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis // Ann Intern. Med. – 2008. – Vol. 148. – P. 325-336.
11. Goletti D., Stefania C., Butera O. et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET Study // PLoS One. – 2008. – Vol. 3: e3417.
12. Guinn K., Hickey M., Mathur S. et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis* // Mol. Microbiol. – 2004. – Vol. 51. – P. 359-370.
13. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG // Infect. Immun. – 1996. – Vol. 64. – P. 16-22.
14. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? A TBNET consensus statement // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Иконина Ирина Витальевна

Воронежский областной клинический

противотуберкулезный диспансер.

Тел.: 8 (473) 25-08-12.

E-mail: fornag@inbox.ru, metod.vokptd@mail.ru

Поступила 13.02.2014

РЕЗЕКЦИЯ ЕДИНСТВЕННОГО ЛЕГКОГО В ЛЕЧЕНИИ ДВУСТОРОННЕГО ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Д. Б. ГИЛЛЕР¹, Я. Г. ИМАГОЖЕВ², С. В. СМЕРДИН², И. Б. МУРГУСТОВ², О. Ш. КЕСАЕВ², В. В. КОРОЕВ²

RESECTION OF THE SINGLE LUNG IN THE TREATMENT OF BILATERAL DESTRUCTIVE TUBERCULOSIS

D. B. GILLER¹, YA. G. IMAGOZHEV², S. V. SMERDIN², I. B. MURGUSTOV², O. SH. KESAEV², V. V. KOROEV²

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

²ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

³УКБ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

Впервые хирургический метод лечения патологического процесса в единственном легком был применен в 1948 г. Waterman D. [44]. У больного 52 лет через 6 лет после левосторонней пневмонэктомии, выполненной по поводу плоскоклеточного рака, была произведена резекция 10-го сегмента правого легкого по поводу метастаза злокачественной опухоли. Пациент умер через 2 года от метастазов в печень.

Первая публикация о хирургическом лечении туберкулеза единственного легкого принадлежала Woods F., Wilson N., Overholt R. [46]. В 1956 г. они описали опыт хирургического лечения 6 больных. У 2 пациентов была выполнена верхняя лобэктомия справа и у 4 – сегментарная резекция. Погибла одна пациентка на 4-е сут после операции, а полный клинический эффект был достигнут у 4 больных.

В 1960 г. Bjork V. [27] подробно описал хирургическое лечение 3 пациентов с кавернозным туберкулезом единственного легкого: у женщины 26 лет была выполнена верхняя лобэктомия справа, у мужчины 29 лет – резекция 1, 2, 5-го сегментов слева, еще у женщины 29 лет – верхняя лобэктомия слева, через год верхняя лобэктомия справа и через год удаление остатков левого легкого с последующей торакопластикой по поводу послеоперационного рецидива.

В 1966 г. появилась первая обзорная статья о резекциях единственного легкого. Lejawka W., Rzereski W. [33] обобщили данные о 21 резекции единственного легкого, выполненных 14 хирургами из разных стран. Умерли после операции 2 (10%) пациента. Сами авторы статьи выполнили 2 клиновидные резекции единственного легкого при помощи сшивающих аппаратов у женщин 25 и 27 лет. Обе операции осложнились, но имели хорошие отдаленные результаты.

В последующие годы публикации о резекциях единственного легкого в основном являлись описанием отдельных успешных случаев [1, 21, 31, 41-43, 45, 47].

При этом хирургическому лечению туберкулеза единственного легкого было посвящено очень мало работ. Наибольшее количество публикаций по лечению туберкулеза единственного легкого, описывающих все возможные варианты хирургических вмешательств, вышло из клиники Л. К. Богуша [5, 7, 8, 10-12, 16-20, 26].

Выполнение одномоментной окклюзии элементов корня разрушенного легкого или пневмонэктомии из трансстернального доступа одномоментно с каким-либо вмешательством на стороне остающегося легкого – очень редкий вариант операций у больных с двусторонним туберкулезом легких и описан лишь в публикациях Л. К. Богуша [4, 5, 10, 16, 20] и В. А. Порханова [22]. В 1998 г. В. А. Порханов упоминал о 5 успешных одномоментных пневмонэктомиях слева с сегментарными резекциями правого легкого [22]. Однако основным методом лечения деструктивного туберкулеза единственного легкого остается резекция легкого в последовательном варианте с пневмонэктомией. При этом подавляющее большинство хирургов первоначально удаляли легкое на стороне большего поражения, рассчитывая на возможную положительную динамику в другом легком [5, 13, 15, 30, 45]. Несмотря на разработанные показания и технику, резекция единственного легкого остается, по-видимому, самой редкой операцией в торакальной хирургии. В мировой литературе найдены сведения только о 160 резекциях единственного легкого, упомянутых в 32 публикациях [1, 2, 6, 9, 10, 13, 14, 21, 23, 25, 27-31, 33, 36, 37, 38, 41-47], в том числе у 90 больных туберкулезом, у 69 – с он-

копатологией и у одного больного с буллезной эмфиземой (табл.).

Проблема операций на единственном легком тесным образом связана с вопросом о минимально необходимой для существования человека дыхательной поверхности. В экспериментах доказано, что животные выживают после удаления 75%

легочной паренхимы, но большинство хирургов считали, что объем резекции единственного легкого необходимо ограничить пределами трех сегментов, то есть лобэктомия единственного легкого возможна только справа [16].

Из 30 случаев лобэктомий на единственном легком, описанных в мировой литературе [1, 5, 13,

Таблица

Результаты резекции единственного легкого

Автор	Год	Нозология	Число и характер операций	п/о осложнения	п/о летальность	Эффективность
Waterman D. [44]	1956	Онкология	1 (сегментарная резекция)	0	0	Умер от mts через 2 года
Cotton B. [28]	1956	Туберкулез	1 (лобэктомия + сегментарная резекция)	1 (100%)	0	1 (100%)
Dailey J. [29]	1956	Буллы	1 (буллезномия)	0	0	1 (100%)
Overholt R. [36]	1956	Онкология	1 (сегментарная резекция)	0	0	Нет данных
Rockey E. [38]	1956	Онкология	1 (сегментарная резекция)	0	0	Умер от mts через 10 мес.
Woods F. [46]	1956	Туберкулез	6 (2 лобэктомия и 4 сегментарных резекций)	2 (33%)	1 (16,7%)	4 (67%)
Bjork V. [27]	1960	Туберкулез	2 (1 лобэктомия и 1 сегментарная резекция)	0	0	2 (100%)
Shields T. [39]	1964	Онкология	3 (1 лобэктомия и 2 сегментарная резекция)	1 (33%)	1 (33%)	1 жив через 18 мес.
Lejawka W. [33]	1966	Туберкулез	2 (сегментарные резекции)	2 (100%)	0	2 (100%)
Соколов С. Б. [24]	1967	Туберкулез	5 (сегментарные резекции)	2 (40%)	0	4 (80%)
Богуш Л. К. [3]	1967	Туберкулез	10 (2 лобэктомии и 8 сегментарных резекций)	7 (70%)	4 (40%)	6 (60%)
Ефременко В. М. [9]	1970	Туберкулез	3 (сегментарные резекции)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Тавровский В. М. [25]	1974	Туберкулез	3 (2 сегментарные резекции и 1 лобэктомия)	3 (100%)	0	3 (100%)
Басиев З. Г. [2]	1974	Туберкулез	10 (сегментарных резекций)	Нет данных	1 (10%)	Нет данных
Корневский М. Д. [13]	1975	Туберкулез	4 (3 сегментарные резекции и 1 лобэктомия)	0	0	4 (100%)
Martini N. [34]	1975	Онкология	3 (1 лобэктомия и 2 сегментарные резекции)	2 (66%)	2 (66%)	1 жив более 5 лет
Solemo T. [40]	1979	Онкология	3 (сегментарные резекции)	Нет данных	0	1 жив более 5 лет
Богуш Л. К. [5]	1983	Туберкулез	16 (13 сегментарных резекций, и 3 лобэктомии)	Нет данных	7 (44%)	Нет данных
Аникин В. А. [1]	1985	Онкология	1 (сегментарная резекция)	0	0	Нет данных
Kittle C. [32]	1985	Онкология	15 (сегментарные резекции)	Нет данных	1 (6,6%)	2 живы более 5 лет

Автор	Год	Нозология	Число и характер операций	п/о осложнения	п/о летальность	Эффективность
Жилин Ю. Н. [10]	1988	Туберкулез	20 (15 сегментарных, 2 лобэктомии и 3 сегментарные резекции с ОКГБ)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Westermann C. [45]	1993	Онкология	8 (7 сегментарных резекций и 1 лобэктомия)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	Живы более года без рецидива 3
Massard G. [35]	1995	Онкология	4 (2 сегментарные резекции и 2 лобэктомии)	2 (50%)	0	1 жив более 5 лет
Yamato Y. [47]	1995	Онкология	1 (сегментарная резекция)	0	0	Нет данных
Spaggiari L. [41]	1997	Онкология	1 (лобэктомия)	0	0	100%
Порханов В. А. [22]	1998	Туберкулез	14 (7 сегментарных резекций и 7 лобэктомий)	Нет данных	2 (14,3%)	Нет данных
Гиллер Б. М. [6]	2001	Туберкулез	3 (сегментарные резекции)	0	0	3 (100%)
Pomerantz B. [37]	2001	Туберкулез	2 (лобэктомии)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Краснов В. А. [14]	2002	Туберкулез	1 (сегментарная резекция)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Порханов В. А. [23]	2002	Туберкулез	27 (20 сегментарных резекций и 7 лобэктомий)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Donington J. [30]	2002	Онкология	24 (23 сегментарные резекции и 1 лобэктомия)	11 (44%)	2 (8,3%)	1-, 3-, 5-летняя выживаемость 87%, 61%, 40%.
Tanimura S. [42]	2002	Онкология	1 (сегментарная резекция)	Нет данных	0	Нет данных
Оржешковский О. В. [21]	2003	Онкология	1 (сегментарная резекция)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Fucumori-Okamoto E. [31]	2005	Онкология	1 (сегментарная резекция)	0	0	Нет данных
Terzi A. [43]	2008	Туберкулез	1 (лобэктомия)	0	0	100%
Елькин А. В.	2012	Туберкулез	5 (2 лобэктомии и 3 сегментарные резекции)	5 (100%)	2 (40%)	2 (40%)

23, 25, 27, 28, 30, 37, 43, 45, 46], в 24 была выполнена верхняя лобэктомия справа, в двух – средняя лобэктомия справа, в двух – верхняя лобэктомия справа с резекцией шестого сегмента, в одном – нижняя лобэктомия справа и в одном случае нижняя лобэктомия слева.

Наибольший объем резекции из приведенных в литературе – нижняя лобэктомия справа с сохранением 5 функционирующих сегментов – описана в 1997 г. L. Spaggiari [41]. Операция была выполнена по поводу метастаза остеосаркомы у женщины 37 лет, причем пациентка была жива через 10 лет после резекции единственного легкого.

Таким образом, хирургическое лечение патологических процессов в единственном легком

остаётся до сегодняшнего дня очень редко применяемым. Опыт отдельных клиник в подавляющем большинстве случаев не превышает двух-трех десятков операций, поэтому многие вопросы техники вмешательств, показаний и противопоказаний к ним нельзя считать детально разработанными. Наиболее рискованными являются резекционные операции у больных туберкулезом легких, особенно в объеме лобэктомии единственного легкого.

Заключение

Хирургический метод лечения больных с деструктивным туберкулезом единственного легко-

го позволяет добиться положительного эффекта более чем в 90% случаев, однако частота его применения, по данным литературы, остается очень низкой. При двустороннем деструктивном туберкулезе с тотальным поражением одного легкого показания к резекции единственного легкого возникают чаще всего при поражении верхних отделов легкого в объеме до 4 сегментов при сохраняющихся на фоне адекватной химиотерапии бактериовыделения и лекарственной устойчивости возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин В. А. Первично-множественный рак органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 1985. – 22 с.
2. Басиев З. Г. Хирургия распространенного туберкулеза легких. – Орджонекидзе, 1974. – С. 223.
3. Богущ Л. К., Жилин Ю. Н., Какителашвили Я. В. Анестезия и реанимация при операциях на единственном легком // Эксперим. хирургия и анестезиол. – 1967. – № 5. – С. 70-74.
4. Богущ Л. К., Травин А. А., Семенов Ю. Л. Операции на главных бронхах через полость перикарда. – М.: Медицина. – 1972. – С. 207.
5. Богущ Л. К., Мамедбеков Э. К. Хирургическое лечение больных туберкулезом единственного легкого после пневмонэктомии // Грудн. хирургия. – 1983. – № 1. – С. 30-34.
6. Гиллер Б. М., Гиллер Д. Б., Гиллер Г. В. и др. Непосредственные результаты двусторонних резекций легких // Хирургич. лечение туб. и др. заболеваний легких. Материалы научно-практической конференции, посвященной 50-летию хирургической службы Челябин. обл. противотуб. диспансера. – Челябинск. – 2001. – С. 13.
7. Гиллер Д. Б., Асанов Б. М., Гиллер Г. В. и др. Малоинвазивные методы хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулеза легких // Туб. – 2010. – № 5. – С. 52-59.
8. Гиллер Д. Б., Токаев К. В., Имагожев Я. Г. и др. Хирургическое лечение больных с деструктивным туберкулезом единственного легкого // II Междунар. конгр. «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии». Материалы конгресса. – 2012. – С. 148-149.
9. Ефременко В. М. Опыт применения двусторонних резекций легких при лечении туберкулеза // Вопр. хирургии легочного туберкулеза (Курск, 9-12 декабря 1969). – М., 1970. – С. 170-173.
10. Жилин Ю. Н., Бенидзе Р. В. Анестезиолого-реанимационное обеспечение хирургических вмешательств на единственном легком у больных туберкулезом // Пробл. туб. – 1988. – № 8. – С. 30-35.
11. Имагожев Я. Г. Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза единственного легкого // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей // Науч.-практ. конф. молодых ученых, посвященная 90-летию ЦНИИТ РАМН и всемирному Дню борьбы с туберкулезом. – М., 2011. – С. 33-35.
12. Какителашвили Я. В. Операции на единственном легком у больных туберкулезом // Вопр. Пульмонологии. Материалы IV научной сессии. – М., 1967. – С. 222-224.
13. Корневский М. Д. Двусторонние резекции легких у больных туберкулезом. // Проблемы легочной хирургии. – М., 1975. – С. 376-384.
14. Краснов В. А., Андренко А. А., Грищенко Н. Г. и др. Хирургическое лечение фиброзно-кавернозного туберкулеза // Туб. – 2002. – № 3. – С. 25-27.
15. Кукош В. И., Учугина А. Ф., Мамаев А. П. Актуальные вопросы хирургического лечения двусторонних заболеваний легких // Грудн. хирургия. – 1988. – № 1. – С. 67.
16. Мамедбеков Э. Н. Хирургическое лечение больных деструктивным туберкулезом единственного легкого: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М., 1983. – 23 с.
17. Мартель И. И., Гиллер Д. Б., Имагожев Я. Г. и др. Современные возможности хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков // II международный конгресс «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии». Материалы конгресса. – 2012. – С. 147-148.
18. Наумов В. Н., Шайхаев А. Я., Богуш А. Л. и др. Хирургическая тактика при двустороннем деструктивном туберкулезе легких, осложненном пиопневмотораксом // Пробл. туб. – 1987. – № 11. – С. 42-44.
19. Наумов В. Н., Абрамов Э. Л., Токаев К. В. и др. Новая хирургическая тактика при лечении больных с осложненным туберкулезом легких и плевры // Пробл. туб. – 1992. – № 1-2. – С. 28-31.
20. Наумов В. Н., Токаев К. В. Этапная хирургическая тактика у больных двусторонним деструктивным и осложненным туберкулезом легких // Актуал. вопр. торакальной хирургии. Сб. тез. междунар. конференции. – Краснодар, 2000. – С. 95-97.
21. Оржешковский О. В., Макринова О. Н., Зинченко С. А. и др. Диагностика и лечение двусторонних синхронных злокачественных опухолей легких // Грудная и сердеч.-сосуд. хир. – 2003. – № 2. – С. 52-55.
22. Порханов В. А., Мова В. С., Поляков И. С. и др. Результаты местных вмешательств на каверне у больных с деструктивными формами послеоперационных рецидивов туберкулеза легких // Пробл. туб. – 1998. – № 1. – С. 36-39.
23. Порханов В. А., Марченко Л. Г., Поляков И. С. и др. Хирургическое лечение двусторонних форм туберкулеза легких // Туб. – 2002. – № 4. – С. 22-25.
24. Соколов С. Б., Басиев З. Г., Темирбулатов Х. А. и др. Резекции на единственном легком у больных туберкулезом // Вопр. Пульмонологии. Материалы IV научной сессии. – М., 1967. – С. 224-227.
25. Тавровский В. М., Шик А. Р. Результаты вмешательства на единственном легком по поводу туберкулеза // Пробл. туб. – 1974. – № 5. – С. 28-32.
26. Уварова О. А., Какителашвили Я. В. Морфологические особенности туберкулезного процесса в единственном легком после пневмонэктомии // Актуал. вопр. легоч. хирургии. – М., 1974. – С. 160-165.
27. Bjork V. Partial resection of the only remaining lung with the AID of respirator treatment // J. Thorac. Cardiovasc. Surgery. – 1960. – Vol. 39, № 2. – P. 179-188.
28. Cotton R. Surgery for cavitary tuberculosis in patients with a single lung. Discussion // J. Thorac Surgery. – 1956. – Vol. 31, № 2. – P. 146.
29. Dailey J. Surgery for cavitary tuberculosis in patients with a single lung. Discussion // J. Thorac Surgery. – 1956. – Vol. 31, № 2. – P. 146-147.
30. Donington J. S., Miller D. L., Rowland C. C. et al. Subsequent Pulmonary Resection for Bronchogenic Carcinoma after

- Pneumonectomy // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74, № 1. – P. 154-159.
31. Fukumori-Okamoto E., Nitahara K., Ikeda S. et al. Anesthetic management for partial lobectomy in a postpneumonectomy patient // Masui. – 2005. – Vol. 54, № 11. – P. 1288-1289.
32. Kittle F., Faber P., Jensek R. Pulmonary resection in patients after pneumonectomy. // Ann. Thorac. Surg. – 1985. – Vol. 40, № 3. – P. 294-299.
33. Lejawka W., Rzepecki W. Czesciowa resekcja jedunego pozostalego pluca // Gruzlica. – 1966. – Vol. 34, № 5. – P. 483-491.
34. Martini N., Melamed M. Multiple primary lung cancers // Thoracic and Cardiovasc. Surgery. – 1975. – Vol. 70, № 4. – P. 606-611.
35. Massard G., Wihlm J.-M., Morand G. Surgical management for metachronous bronchogenic cancer occurring after pneumonectomy // J. Thoracic and Cardiovasc. Surgery. – 1995. – Vol. 109, № 3. – P. 597-599.
36. Overholt R. H. Surgery for cavitary tuberculosis in patients with a single lung. Discussion // J. Thorac Surgery. – 1956. – Vol. 31, № 2. – P. 147.
37. Pomerantz B. J., Cleveland J. C. Jr., Olson H. K. et al. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2001. – Vol. 121, № 3. – P. 448-453.
38. Rockey E. Surgery for cavitary tuberculosis in patients with a single lung. Discussion // J. Thorac Surgery. – 1956. – Vol. 31, № 2. – P. 145-146.
39. Shields T. W., Drake C.T., Shervik J. C. Bilateral primary bronchogenic carcinoma // J. Thoracic and Cardiovasc. Surgery. – 1964. – Vol. 48, № 32. – P. 401-417.
40. Solerno T., Munro D., Blundell P., Chiu R. Second primary bronchogenic carcinoma: life-table analysis of surgical treatment // Ann. Thorac. Surg. – 1979. – Vol. 27, № 1. – P. 3-6.
41. Spaggiari L., Grunenwald D., Girard P. et al. Completion right lower lobectomy for recurrence after left pneumonectomy // Eur. J. Cardiothorac. Surgery. – 1997. – Vol. 12, № 5. – P. 798-800.
42. Tanimura S., Mun M., Tomoyasu H. et al. Surgical treatment for bilateral multiple lung cancers // KyobuGeka. – 2002. – Vol. 55, № 1. – P. 51-55.
43. Terzi A., Furia S., Biondani G. et al. Sequential left pneumonectomy and right upper lobectomy for hemoptysis in post-tuberculosis destroyed lung and aspergilloma // Minerva Chir. – 2008. – Vol. 63, № 2. – P. 175-179.
44. Waterman D. Surgery for cavitary tuberculosis in patients with a single lung. Discussion // J. Thorac Surgery. – 1956. – Vol. 31, № 2. – P. 146.
45. Westermann C. J., Van Swieten H. A., Brutell de la Riviere A. et al. Pulmonary resection after pneumonectomy in patients with bronchogenic carcinoma // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1993. – Vol. 106, № 5. – P. 868-874.
46. Woods E., Wilson N., Overholt R. Surgery for cavitary tuberculosis in patients with a single lung // J. Thorac Surgery. – 1956. – Vol. 31, № 2. – P. 140-148.
47. Yamato Y., Hirono T., Souma R. et al. Reoperation for recurrent or second primary lung cancer // Kyobu Geka. – 1995. – Vol. 48, № 1. – P. 24-28.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Гиллер Дмитрий Борисович

*ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
профессор, заместитель директора по научной работе.*

107564, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Тел.: 8 (495) 684-56-93.

E-mail: Giller_Dmitry@bk.ru

Поступила 10.07.2014

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616-002.5-07

ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СПОНДИЛИТА

С. В. СМЕРДИН¹, Ю. А. ЦЫБУЛЬСКАЯ², И. В. ШУТИХИНА¹, Г. В. РАТОБЫЛЬСКИЙ¹, Н. В. СЕЛЮКОВА¹, О. В. БАТУРИН¹

POSSIBILITIES FOR RADIODIAGNOSIS OF TUBERCULOUS SPONDYLITIS

S. V. SMERDIN¹, YU. A. TSYBULSKAYA², I. V. SHUTIKHINA¹, G. V. RATOBYLSKY¹, N. V. SELYUKOVA¹, O. V. BATURIN¹

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,

²Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

Представленное наблюдение иллюстрирует возможности комплексной лучевой диагностики больного с туберкулезным спондилитом. Описаны особенности отображения туберкулезного поражения позвоночника при рентгеновском исследовании, томосинтезе, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. На основании сопоставления клинических проявлений и результатов лучевых методов исследования туберкулезного поражения позвоночника предложен рациональный алгоритм обследования и лечения пациентов с этой патологией.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, туберкулезный спондилит, лучевая диагностика.

The presented case illustrates the possibilities of complex radiodiagnosis in a patient with tuberculous spondylitis. The specific features of displaying a spinal tuberculous lesion during X-ray study, tomosynthesis, computed tomography, and magnetic resonance imaging are described. A rational algorithm for the examination and treatment of patients with this disease is proposed, by comparing the clinical manifestations of spinal tuberculous lesion and the results of its radiological studies.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, tuberculous spondylitis, radiodiagnosis.

Туберкулез костей и суставов – хроническое инфекционное заболевание опорно-двигательного аппарата, вызываемое *Micobacterium tuberculosis*, характеризующееся образованием специфической гранулемы и прогрессирующим разрушением кости, приводящее к выраженным органическим и функциональным нарушениям пораженного отдела скелета [4-6].

В последние годы отмечается увеличение внелегочных проявлений туберкулеза, которые связывают с эпидемией ВИЧ-инфекции и проблемой мультилекарственной устойчивости *Micobacterium tuberculosis* [2, 10].

Туберкулез позвоночника считается относительно редкой патологией, и исследования по данной проблеме немногочисленны. Туберкулезный спондилит составляет 50-60% от общего количества костно-туберкулезных изменений [3, 7]. Чаще всего поражаются грудные позвонки (60%), реже – поясничные (30%) [1, 5]. На шейный отдел приходится около 5-9% [1, 5]. Особенно подвержены туберкулезу нижнегрудной и верхнепоясничные отделы позвоночника [1, 5]. По мнению Корниенко В. Н., Пронина И. Н. и др., диагностика инфекционных процессов в позвоночнике часто сопряжена с рядом трудностей, обусловленных во

многочисленностью клинической картины заболевания и скрытым течением [2].

Клиническая картина заболевания за последние десятилетия стала более многообразной, увеличилась длительность болезни, возросло число осложнений, вызванных данной патологией [2, 8, 13].

При обследовании больных внелегочным туберкулезом используется широкий спектр современных методов лучевой диагностики. Постоянное обновление рекомендаций и стандартов лечения этого заболевания способствует поиску новых лучевых методов диагностики, которые позволят не только давать оценку структурным изменениям позвоночника, но и осуществлять контроль эффективности проводимого лечения и реабилитационных мероприятий.

Традиционная рентгенография определяет топичность, характер и протяженность костной деструкции, состояние позвоночного канала, размеры и протяженность абсцессов, их соотношения с органами грудной полости [5, 7]. Рентгенологическая картина туберкулезного спондилита зависит от локализации и давности процесса. Практически всегда туберкулезный остит возникает в теле позвонка [7]. Первым рентгенологическим признаком туберкулезного спондилита является уменьшение высоты межпозвоночного диска [1].

Клинический пример

Применение компьютерной томографии (КТ) значительно улучшает диагностику туберкулезного спондилита, позволяя обнаружить изменения на той стадии, когда они еще не определяются с помощью обычной рентгенографии [5]. На КТ поражение позвоночника проявляется контактной очаговой деструкцией тел позвонков, слиянием очагов между собой с образованием зон деструкции, включающих секвестры [7, 9, 12]. Вертикальные реконструкции позволяют выявить глубину контактной деструкции позвонков, характер распространения абсцессов. Это важно для топической и нозологической диагностики [5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет обнаружить тканевые изменения и дает возможность получить изображения в различных плоскостях, тем самым уточняет локализацию и распространенность как костной деструкции, так и мягкотканых изменений [9, 12].

КТ и МРТ в значительной степени улучшают и уточняют диагностику начальных проявлений туберкулезного спондилита. Оценка локализации и распространенности изменений в позвоночнике при туберкулезном процессе важна для выбора правильной лечебной тактики и предупреждения спинальных нарушений [5, 11, 12].

Пациент Д., 62 года, с декабря 2013 г. предъявлял жалобы на постоянную усиливающуюся боль в пояснице, которая появилась после травмы поясничного отдела позвоночника (падение с высоты). Также из анамнеза известно, что пациент за последние 5 лет не проходил профилактическое медицинское обследование (включая флюорографию) и не имел контакта с больным туберкулезом.

С учетом жалоб на боль в поясничной области больной был госпитализирован в терапевтическое отделение по месту жительства, где поставили диагноз остеохондроза позвоночника. Рентгенологические исследования поясничной области и грудной клетки на данном этапе не проводили. Через 2 нед. после неэффективного лечения по поводу остеохондроза выполнили МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника для исключения экзтрузий межпозвонковых дисков.

По данным МРТ-исследования (рис. 1) на фоне дегенеративно-дистрофических изменений (остеохондроз, спондилоартроз, деформирующий спондилез) в крае среза выявлено утолщение паравертебральных тканей на уровне передних отделов тел позвонков Th₁₂, L₁. Также определялась

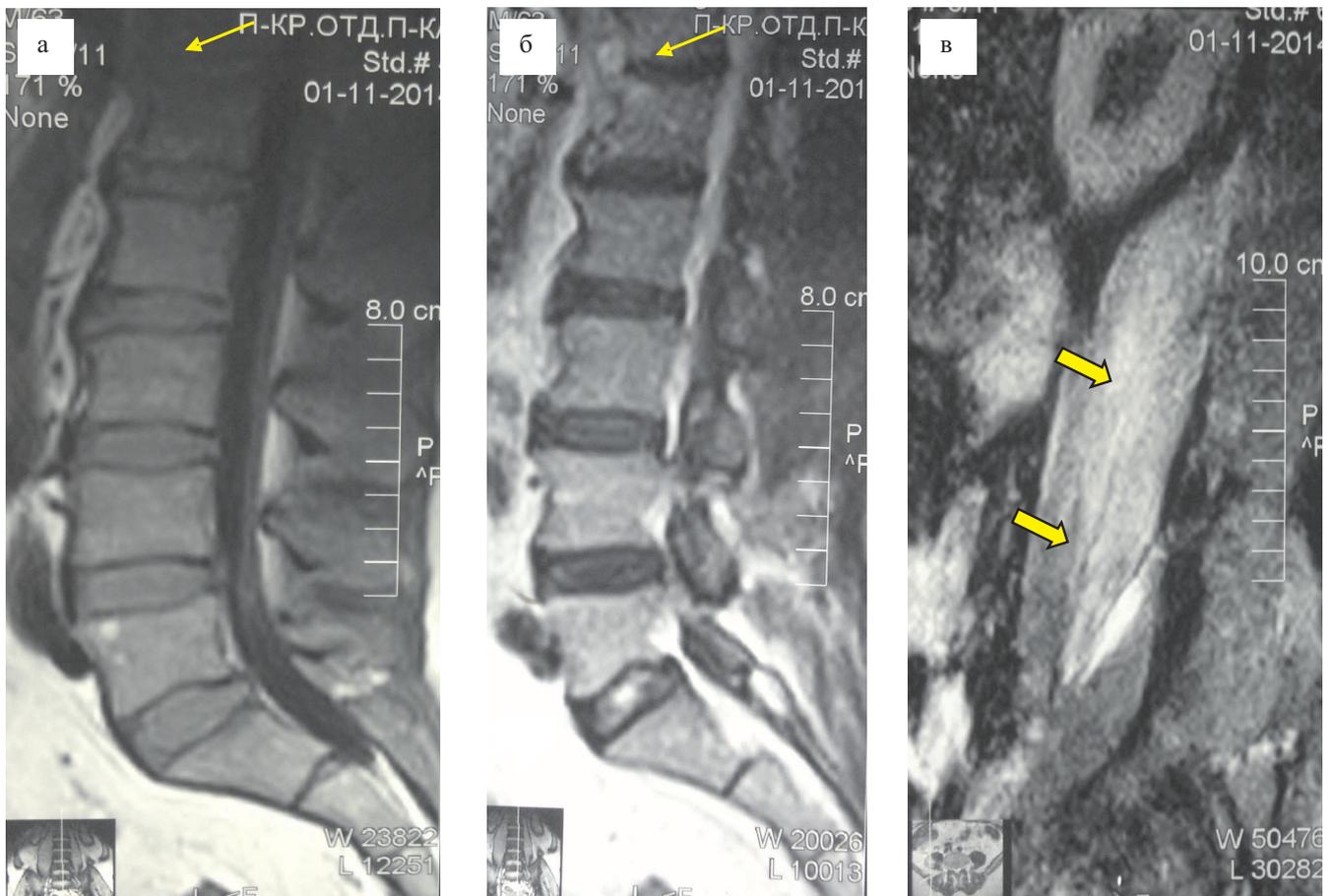


Рис. 1. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника в сагиттальных проекциях в режимах (а) T1, (б) T2, (в) фронтальной проекции в режиме жироподавления (T2FS). Мягкотканый паравертебральный компонент на уровне Th₁₂-L₁ (стрелка). Подвздошно-поясничная мышца справа инфильтрирована на всем протяжении (толстая стрелка)

диффузная инфильтрация правой пояснично-подвздошной мышцы на протяжении Th₁₂-L₄.

С учетом наличия мягкотканого компонента, изменений в поясничной мышце и низкой визуализации костно-деструктивных изменений при МРТ-исследовании и для детальной оценки состояния костных структур была проведено КТ-исследование по месту жительства (рис. 2).

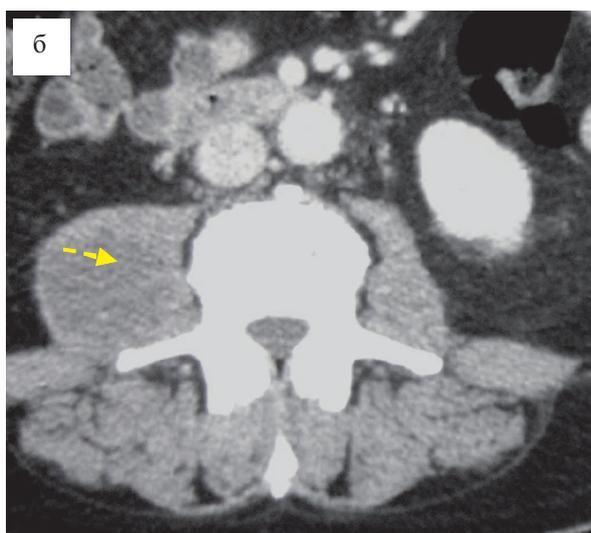


Рис. 2. Компьютерная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника, (а) в сагиттальной проекции (реконструкция), (б) в аксиальной проекции. Контактная деструкция смежных замыкательных пластин в сегменте Th₁₂-L₁ (стрелка). Утолщение паравертебральных тканей (пунктирная стрелка)

При КТ выявлены деструкция тел Th₁₂, L₁ позвонков, с паравертебральным натечником и утолщением подвздошно-поясничной мышцы справа. Кроме того, в левой плевральной полости определялась жидкость (слоем до 1,0 см).

Данные, полученные при КТ- и МРТ-исследованиях поясничного отдела позвоночника, не позволяли исключить специфический процесс в позвоночнике. Больной был направлен в НИИ фтизиопульмонологии для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения. С учетом жалоб, неврологического статуса, данных лучевых методов диагностики больного госпитализировали в отделение костно-суставного туберкулеза. При поступлении состояние больного средней тяжести, температура тела 38,5-39°С. Сохранялась боль в поясничной области, а также появились жалобы на боль при дыхании в грудной клетке слева.

В клиническом анализе крови: эритроциты – $3,59 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 103 г/л, лейкоциты – $17,7 \times 10^9/л$, палочкоядерные лейкоциты – 12%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 9, нейтрофилы – 86, моноциты – 4, тромбоциты – $470 \times 10^9/л$, СОЭ – 59 мм/ч.

Так как ранее пациенту в течение длительного времени не проводилось рентгенологическое исследование грудной клетки, с диагностической целью была выполнена рентгенография грудной клетки в двух проекциях (рис. 3). Выявлен левосторонний плеврит неясного генеза.

Выполнена пункция левой плевральной полости, эвакуировано ~ 700 мл жидкости.

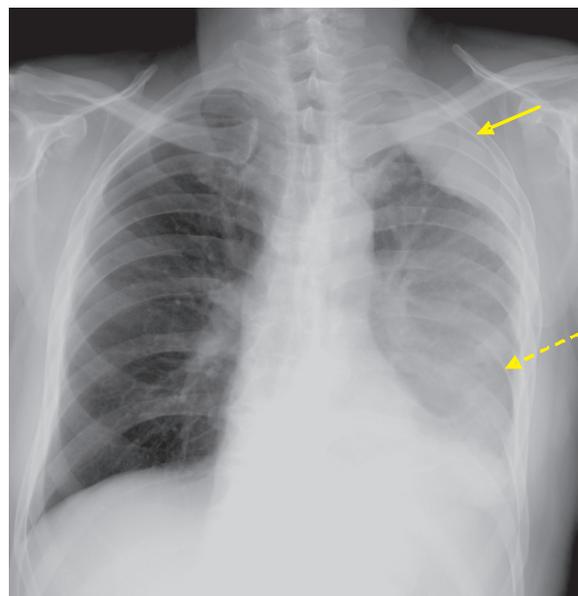


Рис. 3. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции. Апикальный осумкованный плеврит (стрелка). В проекции левой плевральной полости выпот до уровня V-VI ребер также с признаками осумкования (пунктирная стрелка)

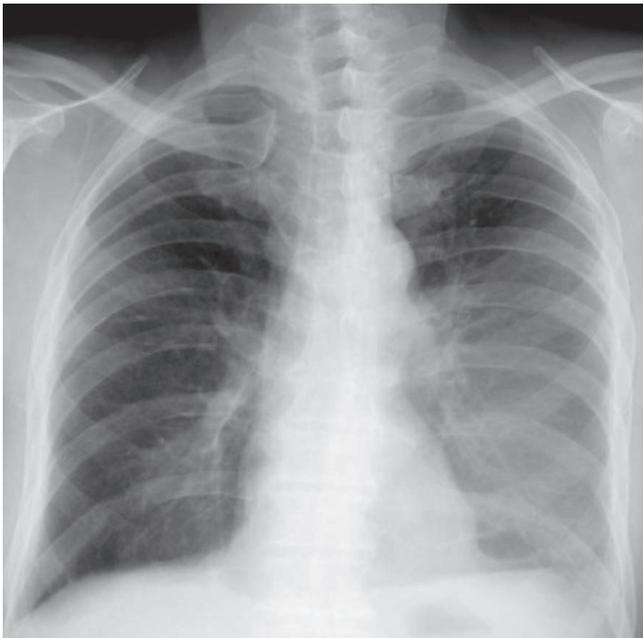


Рис. 4. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции. Положительная динамика. Уменьшение плеврального выпота слева

На контрольной рентгенограмме грудной клетки (рис. 4) отмечается значительное уменьшение признаков плеврита слева, сохраняются на данный момент умеренные плеврокостальные наслоения и умеренная деформация контура левого купола

диафрагмы. Снижена дифференциация левого бокового синуса.

По данным бактериологического и цитологического анализа – плеврит туберкулезной этиологии.

С учетом выявленных изменений в поясничных позвонках, левой плевральной полости в стационаре назначили противотуберкулезную терапию: изониазид 300 мг × 2 раза в сутки, рифампицин 450 мг × 1 раз в сутки, пиразинамид 1,5 г × 1 раз в сутки, стрептомицин 1,0 г × 1 раз в сутки, пиридоксин 20 мг × 2 раза в сутки. На фоне проводимого лечения состояние больного улучшилось (нормализовалась температура тела, уменьшилась одышка, и менее выраженной стала боль в позвоночнике).

В дальнейшем было решено выполнить рентгеновское линейное сканирование (томосинтез) поясничного отдела позвоночника в двух проекциях для уточнения объема костных изменений и состояния пораженных тел позвонков. При томосинтезе отмечено умеренное нарастание переднеклиновидной деформации тела Th₁₂ позвонка (рис. 5).

Целесообразность повторного исследования поясничного отдела позвоночника основана на том, что предыдущие исследования (МРТ, КТ) были выполнены около 3 мес. назад. Стоит заметить, что томосинтез – реконструктивный малодозовый цифровой рентгенологический метод, который занимает промежуточное положение между рентгенографией и КТ и позволяет полу-

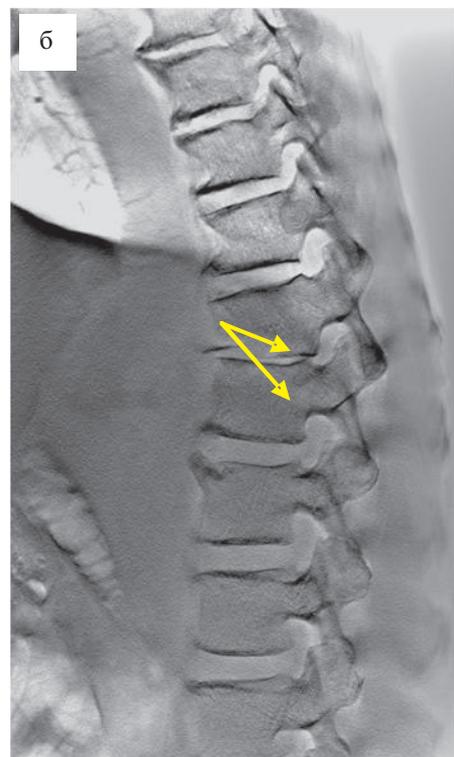
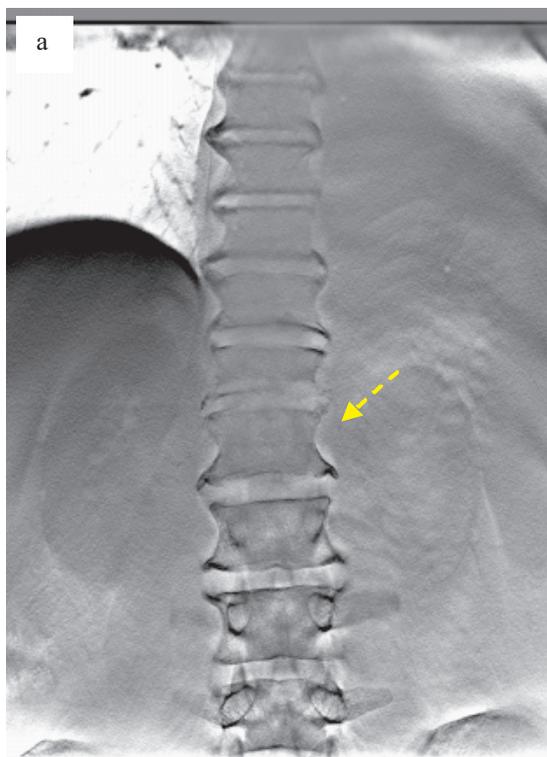


Рис. 5. Томосинтез поясничного отдела позвоночника. Признаки небольшой угловой деформации (стрелка) и контактной деструкции тел Th₁₂, L₁ позвонков (пунктирная стрелка), со снижением высоты тела Th₁₂ до ½ объема, (а) – прямая проекция; (б) – боковая проекция

чить изображения с высоким разрешением и в истинных проекциях (не реконструкциях), что важно для лечащих врачей при планировании оперативного доступа и объема хирургического вмешательства.

С учетом результатов клинико-лабораторных и лучевых методов диагностики пациенту было показано и проведено оперативное вмешательство в объеме экономной резекции тел Th₁₂, L₁ позвонков, удаления абсцесса подвздошно-поясничной мышцы справа, переднебокового спондилодеза позвонков SynMesh на опорных кольцах. SynMesh заполнен костным аутоотрансплантатом (резецированное XII ребро) и остеоматриксом.

Морфологическая верификация интраоперационного материала, включающего удаленные костные фрагменты и мягкие ткани, подтверждала диагноз туберкулезного спондилита.

После оперативного лечения на контрольной рентгенограмме поясничного отдела позвоночника (рис. 6) положение SynMesh и аутоотрансплантата удовлетворительное.



Рис. 6. Рентгенография поясничного отдела позвоночника в боковой проекции. Состояние после переднебокового спондилодеза позвонков SynMesh

На 17-е сутки после операции в клиническом анализе крови: эритроциты – $4,03 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 111 г/л, лейкоциты $6,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные лейкоциты – 1, эозинофилы – 0, лимфоциты – 36, нейтрофилы – 54, моноциты – 10, тромбоциты – 318×10^9 /л, СОЭ – 57 мм/ч. Состояние больного улучшилось, боль в позвоночнике не беспокоит. Продолжается противотуберкулезная терапия.

Заключение

Пациенты с туберкулезным спондилитом являются особой категорией больных. Для сохранения качества жизни и успешного эффективного лечения им необходима ранняя и точная диагностика патологических изменений. Приведенный пример показывает необходимость комплексного обследования пациентов с подозрением на туберкулезное поражение костно-суставной системы, так как изменения в костях нередко развиваются на фоне специфического процесса: туберкулезного плеврита левого легкого. Таким пациентам необходимо включать в обследование: рентгенографию грудной клетки для исключения туберкулезных изменений в легких, лимфатических узлах и плевральных полостях; стандартную рентгенографию позвоночника, томосинтез или компьютерную томографию для оценки состояния костных структур. При наличии показаний целесообразно использовать МРТ-исследование для оценки мягкотканых структур, визуализации спинного мозга, нервных корешков.

Следует отметить, что в своей практике мы только начинаем применять томосинтез для диагностики костно-суставной патологии (в том числе и туберкулезного спондилита). Полученные данные свидетельствуют о высокой диагностической эффективности этого метода, возможности которого во фтизиатрии на настоящий момент активно изучаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жарков П. Л. Рентгенологические критерии затихания и полной ликвидации костно-суставного туберкулезного воспаления. – М.: Видар-М, 2007. – 104 с.
2. Корниенко В. В., Пронин В. Н. Диагностическая нейрорадиология. Т. II. Опухоли головного мозга. – М.: Т. М. Андреева, 2009. – С. 435-441.
3. Лавров В. Н., Кожевников А. Б., Генералова Р. В. Хирургическое лечение деструктивных форм туберкулеза шейного отдела позвоночника // Пробл. туб. – 2000. – № 5. – С. 44-47.
4. Левашев Ю. Н., Мушкин А. Ю., Гришко А. Н. Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность // Пробл. туб. – 2006. – № 11. – С. 3-6.
5. Ратобыльский Г. В., Ховрин В. В., Камалов Ю. Р. и др. Клинико-лучевая диагностика туберкулеза позвоночника на современном этапе // Диагн. и интервенц. радиология. – 2012. – № 6 (1). – С.19-27.
6. Советова Н. А., Савин И. Б., Мальченко О. В. и др. Лучевая диагностика внелегочного туберкулеза // Пробл. туб. – 2006. – № 11. – С. 6-9.
7. Труфанов Г. Е., Рамешвили Т. Е., Дергунова Н. И. и др. Лучевая диагностика инфекционных и воспалительных заболеваний позвоночника. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2011. – С. 34-54.
8. Bajwa G. R. Evaluation of the role of MRI in spinal tuberculosis: a study of 60 cases // Pak. J. Med Sci. – 2009. – Vol. 25, № 6. – P. 944-947.

9. de Backer A. I., Mortelé K. J., Vanschoubroeck I. J. et al. Tuberculosis of the spine: CT and MR imaging features // JBR-BTR. – 2005. – Vol. 88, № 2. – P. 92-97.

10. Engin G., Acunaş B., Acunaş G., Tunaci M. Imaging of extrapulmonary tuberculosis // Radiographics. – 2000. – Vol. 20, № 2. – P. 471-88.

11. Mohammad R., Rasouli, Maryam Mirkoohi et al. Spinal tuberculosis: diagnosis and management // Asian Spine J. – 2012. – Vol. 6, № 4. – P. 294–308.

12. Sinan Tariq, Al-Khawari Hana, Ismail Mohammed et al. Spinal tuberculosis: CT and MRI features // Ann. Saudi Med. – 2004. – Vol. 24, № 6. – P. 437-441.

13. World Health Organization (WHO) Website. Promoting the implementation of collaborative TB/HIV activities through public-

private mix and partnerships: report of a WHO consultation 27-28 February 2008.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шутихина Ирина Викторовна

НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ

им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,

кандидат биологических наук,

заведующая отделом диагностических

исследований во фтизиатрии.

127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

E-mail: siv1966@mail.ru

Поступила 05.05.2014

СЛУЧАЙ САРКОИДОЗА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Е. Г. ОЛЕЙНИЧЕНКО¹, Н. Е. АРАБЛИНСКАЯ¹, Э. В. БИРОН², О. Н. СУМЕНКОВА¹, Е. А. КУПАВЦЕВА³

WORK EXPERIENCE: A CASE OF SARCOIDOSIS WITH PREDOMINANT CNS LESION

E. G. OLEINICHENKO¹, N. E. ARABLINSKAYA¹, E. V. BIRON², O. N. SUMENKOVA¹, E. A. KUPAVTSEVA³

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

²Кафедра фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

³Клинико-диагностический центр, Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом, г. Москва

Представлено клиническое наблюдение пациентки с атипичным дебютом и течением саркоидоза с преимущественным поражением центральной нервной системы, достижением выраженной положительной динамики процесса на фоне индивидуализированной комплексной терапии.

Ключевые слова: саркоидоз, центральная нервная система, атипичное течение, диагностика.

The paper describes a clinical case in a female patient with the atypical onset and course of sarcoidosis with predominant central nervous system lesion who has achieved pronounced positive changes due to individualized combination therapy.

Key words: saicoidosis, central nervous system, atypical course, diagnosis.

Саркоидоз – системное заболевание из группы гранулематозов, характеризующееся многообразием клинических проявлений с вовлечением в патологический процесс ряда органов, что нередко создает определенные трудности в диагностике и лечении больных этой группы. В последние годы увеличивается частота тяжелых, распространенных форм саркоидоза, с тенденцией к хроническому рецидивирующему течению, а случаи спонтанной регрессии заболевания носят лишь единичный характер.

Россия относится к региону со средней заболеваемостью саркоидозом (3 на 100 тыс. населения). Однако отмечается стойкая тенденция к увеличению данного показателя [2, 4, 7]. При этом подавляющее число больных саркоидозом – лица трудоспособного возраста [1].

У большинства больных саркоидозом имеет место поражение органов дыхания. Вместе с тем иногда поражаются и другие органы: чаще – периферические лимфатические узлы, кожа, глаза, селезенка, печень, реже – сердце, центральная и периферическая нервная система, щитовидная железа, почки [3-6].

В качестве одного из клинических примеров саркоидоза редкой локализации приводим следующее клиническое наблюдение.

Больная М., 41 год, жительница Москвы, инвалид II группы, образование среднее. Наследственность по туберкулезу и другим заболеваниям органов дыхания неотягощена. Контакт с больными

туберкулезом не установлен. Имеет вредные привычки: курит до 20 сигарет в день с 16-летнего возраста. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь IIБ стадии.

Считает себя больной с ноября 2009 г., когда стали беспокоить головные боли, боли в правом глазу. В ноябре 2009 г. и январе 2010 г. при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга обнаружены признаки аденомы гипофиза (рис. 1), кисты эпифиза.

В феврале 2010 г. была оперирована в Федеральном центре нейрохирургии боли, ультразвуковой, лазерной нейрохирургии. Выполнено эндоскопическое трансназальное удаление опухоли гипофиза. При гистологическом исследовании выявлены фрагменты ткани аденогипофиза с очаговой лимфоидной инфильтрацией, множеством четко отграниченных гранулем округлой формы, представленных участком некроза в центре (в отдельных гранулемах – со скоплением полиморфно-ядерных лейкоцитов), окруженным эпителиоидными клетками, гигантскими многоядерными клетками типа гигантских клеток Пирогова – Лангханса, с перифокальной инфильтрацией лимфоцитами. Заключение: гипофизид; питуитарная гранулема. Выписана в удовлетворительном состоянии, рекомендаций по дальнейшей медикаментозной терапии не дано.

При проведении контрольной МРТ головного мозга в феврале 2011 г. – подозрение на рецидив опухоли гипофиза. Структуры орбит не изменены.

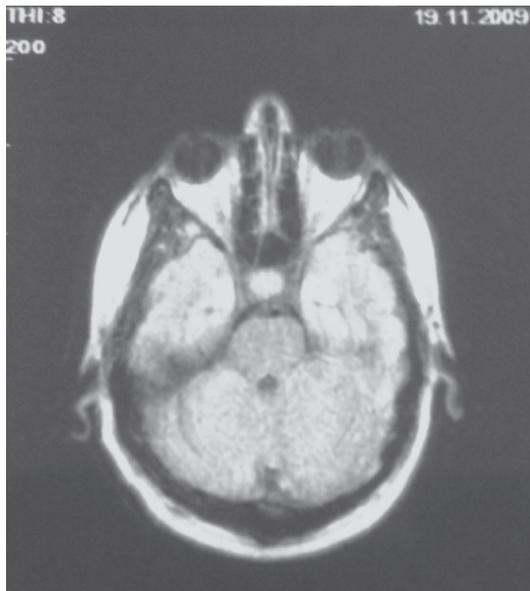


Рис. 1. МРТ головного от 19.11.09 г. пациентки М. Увеличение гипофиза

Больную продолжали беспокоить боли в лбно-височной области и в правом глазном яблоке, а также постепенное снижение остроты зрения на правый глаз и исчезновение цветового восприятия правым глазом. В июне 2011 г. в глазном отделении ГКБ № 15 г. Москвы при обследовании установлен диагноз застойного диска зрительного нерва правого глаза. Острота зрения правого глаза 0,2; острота зрения левого глаза 1,0. При исследовании полей зрения отмечалось сужение границ поля зрения правого глаза на 20° по всем меридианам. По данным МРТ головного мозга с контрастированием от 11.08.11 г. картина интраселлярного объемного образования гипофиза (резидуальной ткани аденомы), вероятно, с распространением вдоль правого зрительного нерва (рис. 2).

В НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН осмотрена нейрохирургом, нейроофталь-

мологом. На серии контрольных МРТ головного мозга с контрастным усилением и прицельным исследованием орбит от 18.08.11 г. выявлено патологическое накопление контраста по ходу правого зрительного нерва интраорбитальной части справа с переходом на канал зрительного нерва и частичным распространением в полость черепа по ходу оболочек основания в зоне кавернозного синуса справа и в проекции верхней орбитальной щели. Кроме того, отмечалось распространение поражения по ходу оболочек левого зрительного нерва в проекции орбиты. Дифференцировать остатки аденогипофиза в полости седла из-за рубцовой деформации не представляется возможным. Данных за аденому гипофиза не обнаружено (рис. 3).

В НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН проведено иммуногистохимическое исследование препаратов удаленного объемного

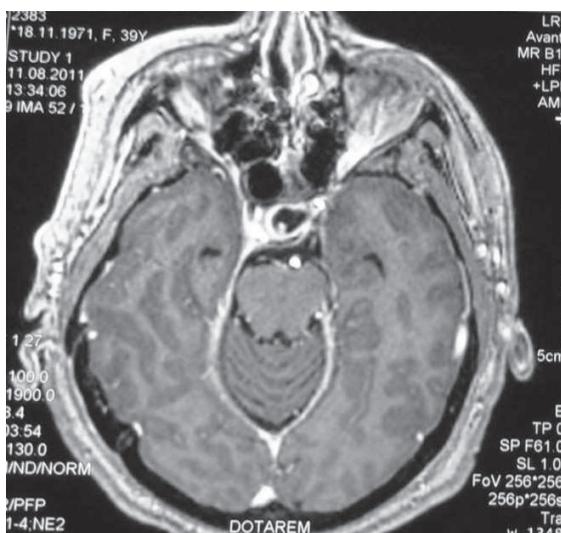


Рис. 2. МРТ головного мозга от 11.08.11 г. пациентки М.

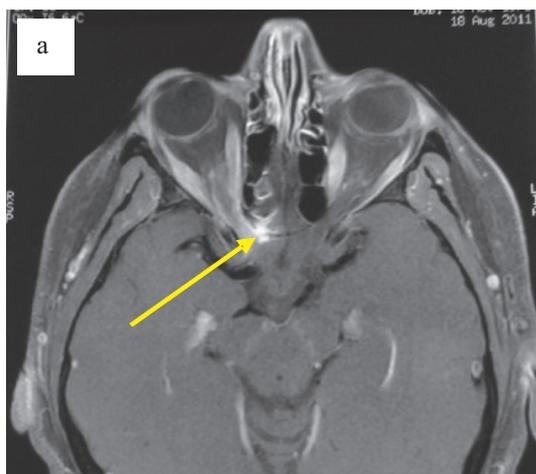


Рис. 3. МРТ головного мозга от 18.08.11 г. пациентки М. Накопление контраста (а) по ходу правого зрительного нерва и (б) по ходу оболочек зрительных нервов

образования гипофиза для уточнения этиологии гранулематозного воспаления. Рекомендовано проконсультироваться по вопросу препаратов в патолого-анатомическом отделении университетской клинической больницы (УКБ) фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» у профессора И. П. Соловьевой. При изучении архивного гистологического материала профессором И. П. Соловьевой дано заключение о наличии саркоидоза. Молекулярно-генетическое исследование гистологических препаратов с помощью метода ПЦР не выявило ДНК микобактерий туберкулеза, которые также не были обнаружены иммуногистохимическим исследованием, проведенным в 7-й туберкулезной больнице г. Москвы. По заключению нейроофтальмолога, клинически у пациентки выявлялись признаки объемного образования в правой глазнице с негрубыми признаками затрудненного венозного оттока и грубым поражением правого зрительного нерва (практическая слепота OD). Пациентке назначен дексазон в виде внутримышечных инъекций в суточной дозе 4 мг, который она самостоятельно принимала в течение 3 мес. без динамического наблюдения специалистами с некоторым положительным результатом в виде уменьшения интенсивности головных болей, повышения остроты зрения правого глаза, частичного восстановления цветоощущения. Однако после отмены препарата вновь отметила появление боли в правом глазу и в правой лобно-височной области, снижение остроты зрения до 0,1 на правый глаз, исчезновение цветового зрения. Была направлена в НИИ неврологии РАМН, где на основании обследования обнаружено двустороннее поражение зрительных нервов, преимущественно справа, предположительно саркоидозного характера.

Впервые осмотрена окулистом УКБ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в декабре 2011 г. в условиях консультационного отделения. Диагноз: саркоидоз орбит;

ретробульбарный неврит зрительных нервов саркоидозной этиологии. Глазной статус: острота зрения правого глаза 0,1; острота зрения левого глаза 1,0; внутриглазное давление правого глаза (ВГД ПГ) = 22 мм. Внутриглазное давление левого глаза (ВГД ЛГ) = 17 мм. Поле зрения правого глаза на белый цвет в норме, на цвета не определяется. Поле зрения левого глаза на белый цвет и цвета в норме. Конъюнктивы не изменены. Роговицы прозрачные. Радужки в цвете и рисунке не изменены. Зрачки Д = S. Реакция на свет удовлетворительная. Движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки медикаментозно расширены максимально. В хрусталике уплотнена задняя капсула. Легкая деструкция стекловидного тела. Глазное дно правого глаза: диск зрительного нерва гиперемирован, границы его достаточно четкие. Артерии сетчатки слегка сужены, вены сетчатки расширены незначительно. Глазное дно левого глаза: диск зрительного нерва слегка гиперемирован, границы его четкие, артерии сетчатки слегка сужены, вены чуть расширены. С учетом тяжести процесса и низких зрительных функций правого глаза лечение было начато амбулаторно. Сделано 6 парабульбарных инъекций 0,4% раствора дексазона по 0,5 мл в правый глаз. Проведено 2 трехдневных курса диакарба с панангином внутрь. На фоне проводимой терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде исчезновения болей в правой лобно-височной области, повышения остроты зрения с 0,1 до 0,5 на правый глаз, восстановления цветового зрения правого глаза, хотя восприятие цветов правым глазом оставалось значительно менее ярким, чем левым глазом. Картина глазного дна была прежней.

Через 2 нед. больная была госпитализирована для дальнейшего обследования и определения тактики ведения в УКБ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Находилась на лечении в стационаре с 12.01.2012 по 07.03.2012 г. с диагнозом: саркоидоз ЦНС – состояние после

удаления объемного образования гипофиза саркоидозной этиологии, ретробульбарный неврит зрительных нервов обоих глаз; саркоидоз орбит. При поступлении предъявляла жалобы на периодически возникающие боли в правой лобно-височной области и в области правого глаза, ухудшение зрения на правый глаз, общую слабость, потливость.

При поступлении состояние ближе к удовлетворительному. Гиперстенического телосложения. Ожирение 2-й ст. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые, периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное, несколько ослаблено. ЧДД – 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС – 78 уд/мин. АД – 170/100 мм рт. ст. Пульс – ритмичный, удовлетворительного наполнения, частота – 78 уд/мин. Живот увеличен в размерах за счет избыточного развития подкожно-жирового слоя, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Метеоризма нет. Стул, диурез без особенностей.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 13.01.2012 г. в средних и нижних зонах обоих легких – усиление и деформация легочного рисунка. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Корни легких структурны. Реберно-диафрагмальные синусы свободны. Сердце – небольшая гипертрофия левого желудочка.

ЭКГ – синусовый ритм. ЧСС – 74 уд/мин. Резкое отклонение влево электрической оси сердца. Изменения миокарда нижнебоковой стенки левого желудочка. Замедление проведения по правой ножке пучка Гиса. СПГ от 13.01.2012 г.: спирографические показатели вентиляционной функции легких в пределах нормальных величин. При лабораторном контроле отмечалось повышение содержания лейкоцитов до $11,6 \times 10^9$ /л. Остальные показатели клинического анализа крови – в пределах нормальных величин. При исследовании биохимических показателей крови отмечалось повышение уровня АЛТ до 48,9 МЕ/л, гамма-глобулина – до 24,72%, фибриногена – до 4,4 г/л, сывороточного железа – до 32,4 мкмоль/л, холестерина – до 6,82 моль/л. Остальные показатели – в пределах нормальных величин. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – в пределах нормы (45 единиц оптической плотности.).

УЗИ щитовидной железы от 31.01.12 г.: ультразвуковые признаки узла в правой доле щитовидной железы.

УЗИ брюшной полости от 31.01.12 г.: признаки жировой инфильтрации печени, уплотнение ткани поджелудочной железы.

Консультация окулиста: острота зрения правого глаза 0,6. Острота зрения левого глаза 1,0. Поле зрения обоих глаз на белый цвет и цвета в норме, только восприятие цветов правым глазом менее яркое. ВГД ПГ = 18 мм. ВГД ЛГ = 18 мм. В общем глазной статус не изменился. Диагноз: сарко-

идоз орбит; ретробульбарный неврит зрительных нервов саркоидозной этиологии. Больной продолжена местная терапия кортикостероидными (ГКС) препаратами в виде парабульбарных инъекций 0,4% раствора дексазона по 0,5 мл в правый глаз № 10, проводилось лечение тауфоном 4% 2 раза в день в оба глаза, инстилляцией раствора диклофенака 0,1% в правый глаз 2 раза в день, курсовой прием диакарба по 1 таблетке 2 раза в день с панангином, прием мильгаммы по 1 таблетке 2 раза в день внутрь.

В отделении проведен курс лечения реополиглюкином, сеансы пульс-терапии преднизолоном (суммарная доза – 4 500 мг) № 3 в сочетании с антиоксидантами, пентоксифиллином, антигипертензивными препаратами, кардиотропными, симптоматическими средствами. На фоне комплексной терапии достигнута положительная динамика: головные боли практически перестали беспокоить, острота зрения правого глаза повысилась до 0,8 с 0,6. Восстановилось цветовое зрение. Исчезла гиперемия дисков зрительных нервов. Границы правого диска стали четче. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, от применения системных ГКС-препаратов было решено воздержаться ввиду сопутствующего ожирения, гипертонической болезни.

Через 2 мес. после выписки из стационара больную вновь стали беспокоить боли в правой лобно-височной области и правом глазу, но менее интенсивные, чем ранее. Острота зрения не снижалась. При осмотре окулиста: острота зрения правого глаза 0,9. Острота зрения левого глаза 1,0. Поле зрения на белый цвет и цвета в норме, хотя цветовое восприятие правым глазом снижено. ВГД ПГ = 18 мм. ВГД ЛГ = 17 мм. Конъюнктивы не изменены. Роговицы прозрачные. Зрачки Д = S. Реакция на свет удовлетворительная. Движения глазных яблок в полном объеме. Глазное дно обоих глаз: диски зрительных нервов розового цвета, границы их четкие. Артерии сетчатки слегка сужены. Вены несколько расширены. Больная получала инстилляцию катахрома и индоколира 2 раза в день в оба глаза. После назначения парабульбарных инъекций 0,4% раствора дексазона в правый глаз болевой синдром купировался. Инъекции выполняли 1 раз в неделю в течение 2 мес. Пролонгированные ГКС-препараты не назначали из-за наличия у больной гипертонической болезни и ожирения.

В июне 2012 г. в амбулаторных условиях выполнена контрольная МРТ головного мозга с в/в контрастированием. Заключение: состояние после эндоскопического трансназального удаления опухоли гипофиза от 18.02.2010 г. МРТ-картина структурных послеоперационных изменений селлярной области с наличием тканевых компонентов в боковых отделах полости седла (остаточная ткань гипофиза на фоне фиброзных изменений). МРТ-признаки структурных изменений зрительных нервов (преимущественно правого, в

области канала до уровня кавернозного синуса). МРТ-картина единичных очагов, микроангиопатии. Мелкая киста шишковидной железы. Незначительный сфеноидит (рис. 4).

В январе 2013 г. пациентка вновь отметила появление упорных головных болей, самостоятельно возобновила лечение дексазоном в виде внутримышечных инъекций в дозе 4 мг в сутки. При контрольном МРТ-исследовании головного мозга от 23.01.2013 г. – признаки структурных изменений зрительных нервов в области хиазмы и до уровня кавернозных синусов, преимущественно правого (рис. 5).

Обратилась на консультацию и была повторно госпитализирована в УКБ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, где находи-

лась с 25.03.2013 по 15.05.2013 г. При поступлении предъявляла жалобы на ежедневные головные боли, чувство «тяжести» в голове, потливость, слабость. При объективном осмотре отмечалось появление на коже носа группы папулоподобных элементов ярко-розового цвета, не наблюдавшихся ранее. По остальным органам и системам по данным физикального обследования пациентки – без существенной динамики.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки 18.04.2013 г. в легких грубых патологических изменений не выявлено, за исключением усиления легочного рисунка за счет интерстициального компонента. Корни не увеличены в размерах. Небольшая гипертрофия левого желудочка, аорта развернута.

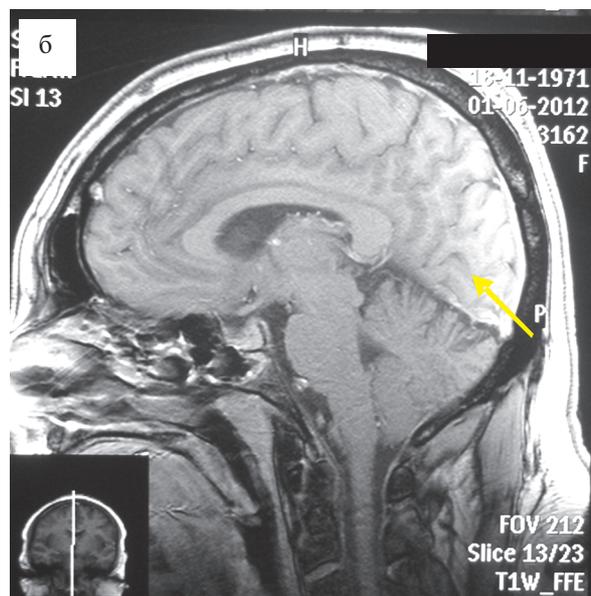
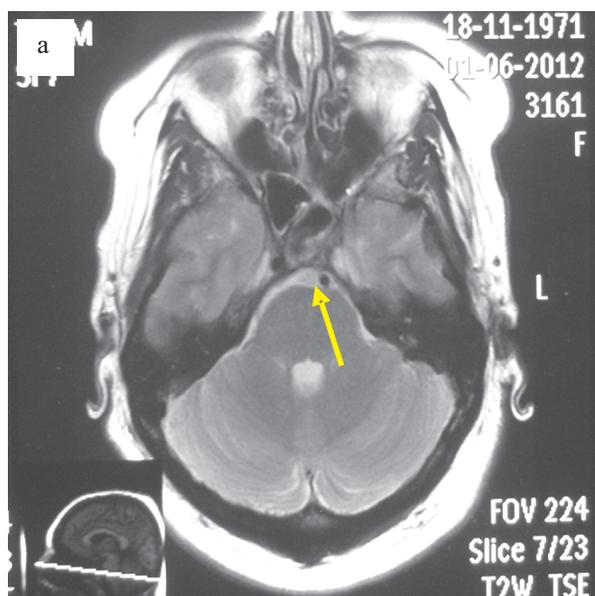


Рис. 4. МРТ головного мозга от 01.06.12 г. пациентки М. (а) остаточная ткань гипофиза на фоне фиброзных изменений (б) киста гипофиза

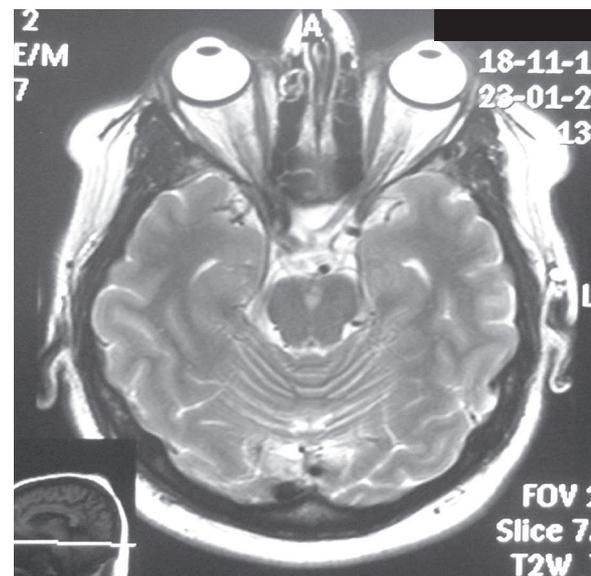
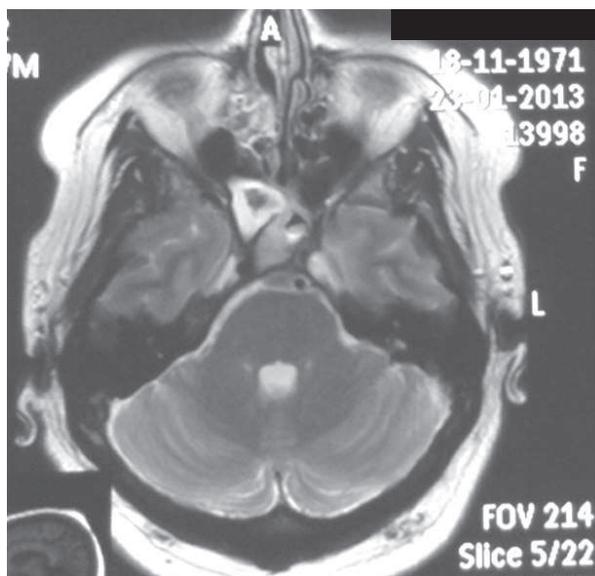


Рис. 5. МРТ головного мозга от 23.01.13 г. пациентки М.

В биохимическом анализе крови отмечены снижение содержания альбумина до 43,51%, повышение уровня холестерина до 6,74 ммоль/л, повышение числа лейкоцитов до $13,0 \times 10^9$ /л.

Электрическая ось сердца отклонена влево. Диффузные мышечные изменения. Снижен вольтаж зубцов.

УЗИ от 09.04.13 г.: признаки уплотнения ткани печени, поджелудочной железы, чашечно-лоханочной системы левой почки, увеличение селезенки, увеличение размеров правой доли и перешейка, с формированием узла.

Консультация невролога: наиболее вероятный диагноз: синдром Толосы – Ханта, вероятнее всего, на фоне протекающего саркоидоза; вертеброгенная цервикокраниалгия; мозжечковая атаксия.

Консультация эндокринолога: экзогенный гиперкортицизм; ожирение III ст.; диффузно-узловой зоб 1-й ст.; узел правой доли щитовидной железы; клинический эутиреоз; аменорея II ст.

При осмотре окулиста: острота зрения правого глаза 0,9 с коррекцией – 0,5 D = 1,0. Острота зрения левого глаза 1,0. ВГД ПГ = 17 мм. ВГД ЛГ = 18 мм. Поле зрения на белый цвет и цвета в норме. Цветовосприятие справа снижено. Правый глаз: очень легкая инъекция глазного яблока, роговица прозрачная. Зрачок D = S. Движения глазного яблока в полном объеме. Небольшая болезненность при движении глаза в стороны, вверх и вниз. В хрусталике уплотнена задняя капсула. Легкая деструкция стекловидного тела. Зрачок расширен медикаментозно максимально. Глазное дно: диск зрительного нерва слегка деколорирован, границы его четкие. Артерии слегка сужены, с жесткими рефlekсами. Вены чуть расширены. Левый глаз: передний отрезок без патологии. Движения глазного яблока в полном объеме безболезненные. В хрусталике уплотнена задняя капсула. Легкая деструкция стекловидного тела. Глазное дно: диск зрительного нерва розовый, границы его четкие. Артерии слегка сужены с жесткими рефlekсами. Вены слегка расширены.

С учетом присоединения кожного процесса, выявления признаков увеличения селезенки диагноз при выписке – генерализованный саркоидоз: саркоидоз ЦНС: ретробульбарный неврит зрительных нервов, состояние после удаления новообразования гипофиза саркоидозной этиологии; саркоидоз орбит; селезенки; кожи, активная фаза.

В отделении проводили повторные сеансы пульс-терапии преднизолоном (суммарная доза 3 000 мкг) с последующим назначением поддерживающей дозы метипреда внутрь в суточной дозе 12 мг. Назначали также антиоксиданты (мексидол, эмоксилин), антигипертензивные, кардиотропные средства. На фоне лечения отмечалась выраженная положительная клиническая динамика в виде исчезновения головных болей, улучшения общего состояния. Достигнута стабилизация показателей сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, данное клиническое наблюдение является примером нетипичного варианта течения саркоидоза. С одной стороны, в дебюте заболевания патологический процесс локализовался исключительно в ЦНС, что определяло основные клинические проявления болезни. При этом изменения со стороны органов дыхания отсутствовали на протяжении всего периода заболевания. С другой стороны, затруднения в диагностике возникали и на этапе первичной оценки материалов гистологического исследования, что не позволило трактовать процесс как саркоидоз. Это соотносится с данными других авторов, отмечающих, что при саркоидозе в 10-15% случаев возможны затруднения в определении принадлежности патологического процесса к определенному виду гранулематозного поражения [2].

Следует также подчеркнуть, что лечение пациентки с достижением выраженной положительной динамики осуществлялось по индивидуальному режиму, с учетом локализации и распространенности процесса, сопутствующей патологии. Это, в свою очередь, демонстрирует важность персонализированного подхода к терапии каждого пациента с саркоидозом. В подобных случаях для постановки диагноза чрезвычайно важным является проведение врачебных консилиумов с участием специалистов различных областей медицины: фтизиатров, пульмонологов, онкологов, неврологов, окулистов, морфологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С. Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема // Пробл. туб. – 2006. – № 4. – С. 4-8.
2. Борисов С. Е., Соловьева И. П., Ефимьевский В. П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания // Пробл. туб. – 2003. – № 3. – С. 51-64.
3. Бровкина А. Ф. Болезни орбиты. – М.: Медицина, 1993. – С. 99-101.
4. Выренкова Т. Е., Олейниченко Е. Г. Дифференциальная диагностика саркоидозных и туберкулезных поражений глаз // Тез. докл. на Российском съезде фтизиатров. – М., 2003. – С. 341.
5. Выренкова Т. Е., Олейниченко Е. Г., Хокканен В. М. Саркоидозные увеиты и их лечение в современных условиях // Туб. и экология. – 1993. – № 1. – С. 50-52.
6. Илькович М. М., Новикова Л. Н., Лучкевич В. С. Саркоидоз органов дыхания. – СПб., 1996. – 66 с.
7. Саркоидоз: от гипотезы к практике / Под ред. А. А. Визеля. – Казань, 2004. – 348 с.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Бирон Элла Валериевна

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры

фтизиопульмонологии.

127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

E-mail: evbiron1965@inbox.ru

Поступила 30.06.2014

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 614.2

ВВЕДЕНИЕ В ПРЕДИКТИВНО-ПРЕВЕНТИВНУЮ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННУЮ МЕДИЦИНУ: ОПЫТ ПРОШЛОГО И РЕАЛЬНОСТИ ДНЯ ЗАВТРАШНЕГО

С. В. СУЧКОВ^{1,2}, Н. В. СТАВИЦКАЯ³, А. NOTKINS⁴, Ю. М. ЛОПУХИН⁶, F. BUNZ⁷, Ю. В. БЕЛОВ¹,
K. PAYNE⁷, J. CREEDEN⁹, Т. А. БОДРОВА⁸, V. COSTIGLIOLI⁶, H. ABE¹⁰, O. GOLUBNICHAJA⁶

INTRODUCTION TO PREDICTIVE, PREVENTIVE AND PERSONALIZED MEDICINE: PAST EXPERIENCE AND FUTURE REALITY

S. V. SUCHKOV^{1,2}, N. V. STAVITSKAYA³, A. NOTKINS⁴, YU. M. LOPUKHIN⁶, F. BUNZ⁷, YU. V. BELOV¹,
K. PAYNE⁷, J. CREEDEN⁹, T. A. BODROVA⁸, V. COSTIGLIOLI⁶, H. ABE¹⁰, O. GOLUBNICHAJA⁶

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

²Европейская ассоциация предиктивно-превентивной и персонифицированной медицины (EPMA), г. Брюссель, Евросоюз

³НИИ физиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

⁴National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA

⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

⁶НИИ физико-химической медицины ФМБА РФ, г. Москва

⁷Institute of Population Health and Health Economics, University of Manchester, Manchester, UK

⁸Высшая школа экономики, г. Москва

⁹Roche Diagnostics Ltd., Rotkreuz, Switzerland

¹⁰ISPM (International Society of Personalized Medicine), Tokyo, Japan

1. Актуальность проблемы и немного истории

Формирование политики в сфере охраны и укрепления индивидуального здоровья является одной из приоритетных задач национальных систем здравоохранения. Несмотря на это, демографические показатели в РФ сохраняются на неудовлетворительно низком уровне по сравнению с аналогичными показателями экономически развитых стран, иллюстрируя, тем самым, неблагоприятную для России демографическую ситуацию. А доминирующая по сей день «ремонтная» медицина, будучи консервативной и необоснованно дорогой, безжалостно поглощает государственные резервы, не давая возможности сохранять здоровье будущих поколений. Так сложилось исторически и, следуя принципам Галена и Гиппократов, оставалось неизменным на протяжении многих веков.

Причинами кардинального перелома во взглядах на роль и место медицины в структуре охраны здоровья, произошедшего на рубеже 80-90-х годов, послужили два фактора, а именно:

- итоги многолетних исследований Института экономики США, продемонстрировавшие несостоятельность существующей модели здравоохранения на фоне катастрофического роста доли уже заболевших людей и, в первую очередь, хроников и инвалидов;

- активное внедрение в практику достижений **фундаментальной биомедицины и инстру-**

ментов трансляции, позволяющих проникать внутрь биоструктур, открывая пути для визуализации очагов поражения, ранее скрытых от глаз врача-клинициста.

Тенденции развития современного здравоохранения плотно концентрируются вокруг активно разрабатываемого направления, получившего название (рис. 1) **предиктивно-превентивной и персонифицированной медицины (ПППМ)**.

Немного истории. В 2004 г. впервые была основана «Коалиция персонализированной медицины», получившая мандат на развитие и уже в



Рис. 1. ПППМ – модель здравоохранения будущего

следующем 2005 г. подтвержденная крайне позитивной оценкой на Всемирном экономическом форуме в Давосе. А в марте 2007 г. в Конгресс США был внесен законопроект «О геномной и персонализированной медицине».

Одновременно Национальные институты здоровья по предложению директора и основателя программы «Геном человека» Ф. Коллинза включили ПППМ в пятерку самых приоритетных областей развития медицины. Все это стало невиданным по мощи толчком для развития вышеуказанного направления в ряде университетов (рис. 2) – Дюк, Гарвард, Йель и др., а также Центре военно-космических сил США были созданы специализированные сегменты и даже кафедры ПППМ.



Рис. 2. Калейдоскоп активности в сфере организации и создания национальных и международных исследовательских центров ПППМ

Университет Джона Гопкинса принял решение об открытии междисциплинарного Центра персонализированной медицины, получив для этой цели от Конгресса США и частных инвесторов грант в размере 500 млн долларов. И, подводя итоги, министр здравоохранения США Майкл Левитт заявил: «В предстоящие годы знания, основанные на принципах и технологиях ПППМ, смогут обеспечить принципиально новую модель здравоохранения в целях укрепления здоровья нации».

В 2011 г. в Бонне прошел Первый Европейский конгресс, учредив **Европейскую ассоциацию (EPMA)** и дав жизнь новому международному журналу **EPMAJ** (рис. 3).

Одновременно было создано и **Международное общество персонализированной медицины (ISPM)**, а также журнал **Personalized Medicine Universe** (рис. 4).

В сентябре 2013 г. в Брюсселе состоялся Второй международный конгресс EPMA, на котором была представлена сформированная под эгидой EPMA молодежная исследовательская группа, состоящая из студентов и аспирантов Первого

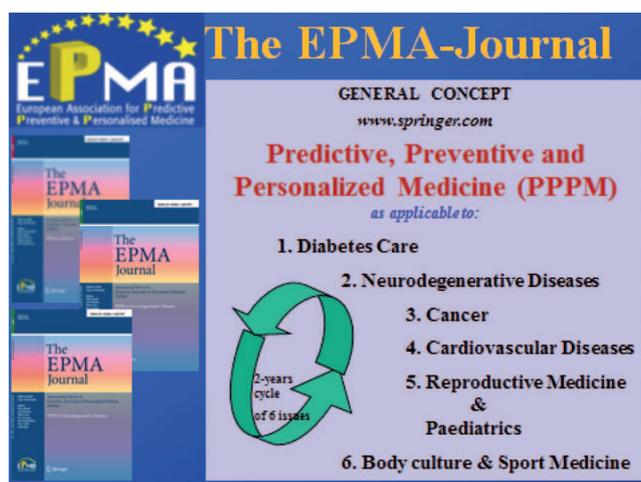


Рис. 3. Европейская ассоциация предиктивно-превентивной и персонализированной медицины (EPMA) в сфере активной политики по конструированию модели ПППМ и внедрению в реальную практику



Рис. 4. ПППМ и ее отражение в мире современной научной журналистики

МГМУ им. И. М. Сеченова и других российских и западных университетов (рис. 5).

Причиной перелома в здравоохранении послужило активное внедрение в практику достижений фундаментальных наук, позволяющих проникать внутрь биоструктур и создавать в них условия для визуализации очагов поражения, скрытых от глаз врача-клинициста. По мнению мирового лидера в области ПППМ профессора Н. Роуза, «...ПППМ станет началом глобальной реструктуризации всей системы здравоохранения...».

Именно это звено – звено ПППМ, основанное на раннем (**доклиническом**) выявлении заболевания и последующих **превентивных** мероприятий, способно реально стабилизировать показатели заболеваемости и снизить инвалидность среди трудоспособного населения, существенно сократить при этом традиционно высокие расходы на лечение уже заболевших людей. По выражению



Рис. 5. Молодежная исследовательская группа EPMA, состоящая из студентов и аспирантов Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и других российских и западных университетов

великого французского врача Рене Лериша «...болезнь – это драма в двух действиях: причем, первое (длинное) происходит при погашенных свечах в тишине наших органов и тканей и лишь во втором (коротком) появляется боль и другие зримые явления...».

Основы ПППМ были заложены французским ученым Доссэ, которому удалось обнаружить четкую связь между определенным набором генов и заболеваниями, имеющими сложную и неоднозначную природу [например, сахарный диабет (СД)], что послужило началом разработки геномных технологий. В основу ПППМ положены не «принципы отчуждения», а «принципы сотрудничества» больного и природы, врача и природы, больного и врача, больного как объекта лечения и его самого как субъекта лечения.

Здравоохранение нового (интенсивного) типа основано на принципах ПППМ и интегративной медицины, противоположных традиционным принципам «гиппократовской» и/или «галеновской» медицины, а именно: лечение не болезни, а целостного организма с опорой на сочетанное использование по ходу оздоровления патогенетически ориентированных технологий с объединением усилий врача и пациента.

Для достижения вышеуказанной цели – разработки и претворения на практике концепции ПППМ – должна быть создана принципиально новая стратегия, основанная на доклиническом и/или предиктивном выявлении биоиндикаторов скрытой патологии задолго до проявления признаков болезни. Такого рода стратегия дает врачу реальную возможность вовремя принимать превентивные меры, персонализация которых может оказать существенное влияние на демографическую ситуацию, что, в частности, активно поддерживается и пропагандируется Еврокомиссией,

Национальными институтами здоровья (NIH, Bethesda, MD, USA) и Фармкомитетом (FDA) США.

2. Задачи ПППМ

1. Выявление признаков заболевания на стадии **доклинической** патологии с идентификацией мишеней, адекватных для **фармакопревенции**.

2. **Фармакокоррекция** выявленных нарушений с целью **превенции**, что относится к категории превентивных мероприятий, способствующих подавлению патологического процесса на **доклинической** стадии.

3. Внутренняя архитектура ПППМ

ППМ оперирует достаточным арсеналом лечебно-диагностических и реабилитационных средств и инструментов принципиально новых поколений, необходимых для итоговой оценки предрасположенности пациента или обследуемого лица из группы риска к развитию той или иной формы патологии желательна на **доклинической** стадии. Далее осуществляется разработка оптимального протокола фармакопревентивных мероприятий с учетом роли и места факторов предикции и прогноза заболевания независимо от стадии последнего.

3.1. Сегмент предиктивной медицины

Предикция, как начальный инструмент ПППМ, предусматривает прогнозирование стадийности в развитии заболевания, а тщательное исполнение предиктивных мер позволяет паре врач – пациент действовать совместно и активно. От пациента, в частности, такой подход потребует своевременной коррекции образа жизни с регулярным наблюдением у специалиста-превентолога.

Предикция служит не столько целям лечения заболевшего человека, сколько защите здоровой личности, в связи с чем основной задачей ПППМ является оценка индивидуального риска развития того или иного заболевания. Таким образом, предиктивный подход меняет саму парадигму медицины, откуда следует, что основная цель предиктивного сегмента – научить человека жить в гармонии со своими генами.

3.2. Сегмент превентивной медицины

Основная цель превентивного сегмента – здоровый образ жизни, чем она, собственно, и близка к учению Эпикура. Более того, превентивная медицина – это не только философия, но и альтернативная идеология и даже методология здравоохранения, суть которых заключается в управлении состоянием индивидуального здоровья и резервами конкретного организма. Превентивная медицина противостоит традиционной лечебно-

паллиативной медицине, выходя далеко за границы общепринятой инфраструктуры практического здравоохранения, которое до сих пор ориентировано лишь на совокупную массу населения, а не на конкретного индивидуума или пациента.

3.3. Персонализированная (персонифицированная) медицина

Персонализированная (персонифицированная) медицина – сравнительно новая отрасль здравоохранения, годом рождения которой можно назвать 1998-й, когда сам термин «personalized medicine» впервые появился в названии монографии американского исследователя Кевала Джейна. Новое направление неразрывно связано с трансляционной медициной, во многом обеспечивающей развитие инновационных технологий, которые базируются на биомолекулярных методах диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. Иными словами, персонифицированный сегмент ПППМ – это сегмент лечебно-диагностических мероприятий, разработанных для конкретного пациента, основанный на результатах исследования индивидуальных геномов, протеомов и метаболомов.

ПППМ, как отрасль, располагает достаточным арсеналом средств принципиально новых поколений, необходимых для оценки наследственной предрасположенности пациента или обследуемого лица из группы риска к развитию той или иной формы патологии. А результаты соответствующих исследований, подвергнутые компьютерной обработке, будут использоваться в создании единых информационных баз, необходимых для мониторинга индивидуального здоровья.

Что же должна сделать современная диагностика для решения задач ПППМ?

Во-первых, уметь своевременно определять генетическую предрасположенность к возникновению типовой патологии.

Во-вторых, с высокой достоверностью определять количественный показатель риска возникновения такой патологии, когда она еще находится в бессимптомном состоянии, что позволит проводить мероприятия, предупреждающие развитие заболеваний.

И, в-третьих, за счет динамического скрининга **биомаркеров** и **биопредикторов** проводить и отслеживать реакции организма на терапию и хирургическое вмешательство.

Эти задачи уже решаются благодаря революционным достижениям системной и многомерной биологии (high dimensional biology) и трансляционной медицины (ТраМед). И основой ПППМ становятся базовые алгоритмы, позволяющие использовать для целевых мероприятий структуру поликlinik. Такие алгоритмы необходимы для определения генетической предрасположенности к возникновению конкретной патологии, до-

стоверно оценивая количественные показатели риска, а также для контроля ответных реакций со стороны лиц из группы риска на превентивные мероприятия.

4. Фундаментальные основы ПППМ

Фундаментальную основу ПППМ составляют геномика, протеомика, метаболомика и инструменты математического моделирования, относящиеся к категории биоинформатики.

4.1. Геномика

Общие принципы построения и функционирования геномов изучает **геномика**, анализируя структуру ДНК с помощью **секвенирования** и анализа **генетических полиморфизмов** (рис. 6).

Представления о генетическом полиморфизме, которым объясняются изменения следующего уровня – в протеоме, и составляют концептуальную основу ПППМ (рис. 7).

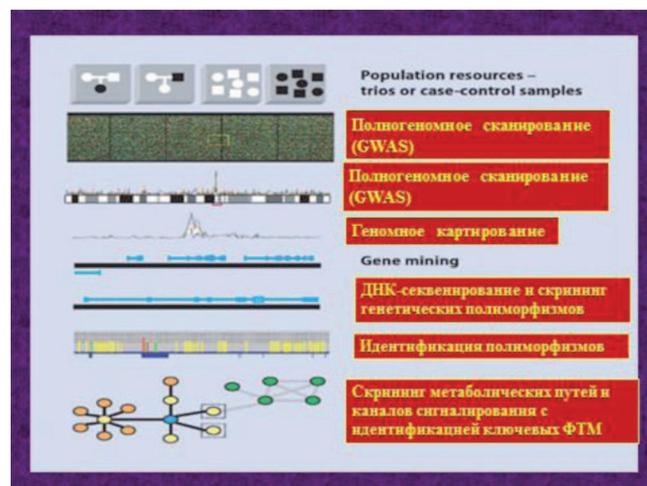


Рис. 6. Методический арсенал геномики



Рис. 7. Природа геномных вариаций (в основе – многообразие SNP-полиморфизмов)

Стратегической же целью геномики является получение данных о потенциальных свойствах клетки, которые на уровне генома не полностью реализованы на текущий момент времени. Знания же о таких свойствах позволяют конструировать ПППМ-аффилированные алгоритмы принципиально новых генераций и в дальнейшем – идентифицировать фармакотерапевтические мишени (ФТМ-К) с созданием на их основе инструментов превентивной генотерапии. Так, например, идентификация лиц, генетически предрасположенных к появлению побочных реакций на лекарственный препарат, жизненно необходимо, и генетическое тестирование, в основу которого положены панели геномных биомаркеров, медленно, но верно входит в ежедневную практику, формируя новое направление в деятельности врача – **фармакогеномику** (рис. 8).



Рис. 8. Иллюстративное отражение содержания фармакогеномики как отрасли ПППМ

Для справки: и сам генотип, и приобретенные генетические изменения влияют, помимо прочего, на восприятие ЛП, определяют параметры эффективности терапии, длительность действия, побочные эффекты, а также могут обусловить устойчивость клеток к лекарственным препаратам, либо, наоборот, их повышенную восприимчивость. Неблагоприятные реакции на лекарства стоят на 5-м месте среди причин смертности в США, а ежегодная стоимость обслуживания неблагоприятных реакций достигает 120 млрд долларов в год, что превышает ежегодную стоимость всех затрат на лечение.

Таким образом, используя адресный протокол **геномного сканирования**, а также информацию, полученную из трех основополагающих источников – **генеалогического древа, анамнеза болезни, анамнеза жизни**, – следует выявить лиц, предрасположенных к развитию данного заболевания,

сформировав для второго этапа соответствующие группы риска.

При этом анализ ассоциаций генетического полиморфизма с конкретным заболеванием, построение для каждого мультифакториального заболевания генной сети с идентификацией в этой сети центральных генов и генов-модификаторов составляют геномную основу ПППМ (рис. 9).

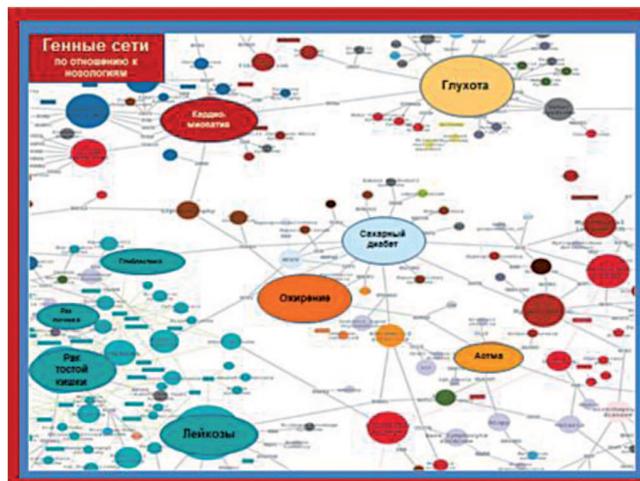


Рис. 9. Архитектоника генных сетей и их место в развитии мультифакториального заболевания

При этом, однако, разные гены имеют различную степень участия в развитии конкретной формы патологии: наряду с главными (ключевыми) генами, существуют второстепенные и т. д. Объединяя роли всех участников генетического влияния в единую картину можно с большой степенью достоверности определить с прогнозом для обследуемого индивидуума. Т. е. составление генной сети для каждого мультифакториального заболевания, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциаций их полиморфизма с конкретным заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических и персонализированных мероприятий для конкретного пациента и составляют геномную основу ПППМ.

Развитие геномики патологий позволяет, однако, не только проводить их молекулярно-генетическую диагностику, но и, как следующий этап, определять интенсивность синтезов РНК и белков (т. е. РНКома и протеома, а в совокупности – транскриптома), имеющих отношение к возникновению и развитию заболеваний. Поэтому исследование динамики транскриптома, лежащей в основе формирования второго уровня фенотипа, – протеома, является задачей транскриптомики. При этом некоторые задачи транскриптомики являются одновременно и задачами функциональной геномики (рис. 10).



Рис. 10. От генома к протеому. Исследование динамики **транскриптома**, лежащего в основе второго уровня фенотипа – **протеома**, является задачей **транскриптомики**. При этом некоторые задачи транскриптомики являются одновременно и задачами **функциональной геномики**

4.2. Протеомика

Следующая за геномикой ступень – **протеомика**.

Для анализа протеомного профиля основополагающую роль играют методы идентификации индивидуальных белков, формирующих сложнейшие по своей архитектонике **интерактомы**.

Современные технологии протеомного скрининга не только значительно повышают эффективность **доклинической** диагностики, но и резко увеличивают пропускную способность клинкодиагно-КДЦ при плановых периодических обследованиях населения, применяя в качестве инструментов скрининга микробиочипы с различными типами детекции (рис. 11).

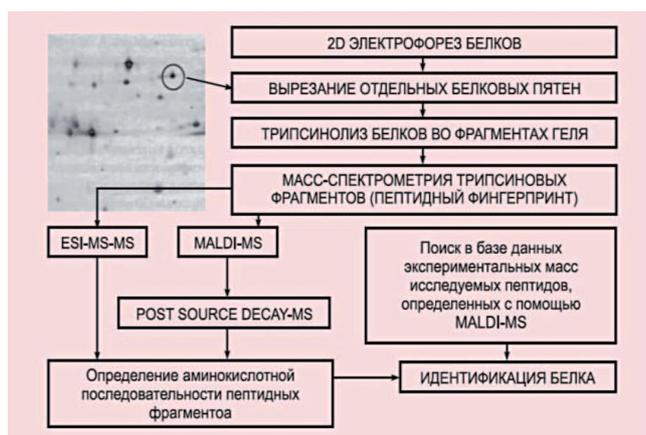


Рис. 11. Процедура протеомного анализа и методы идентификации индивидуальных белков (в том числе в целях поиска мишеней для создания инновационных фармаконструкций)

Протеомика, по сути, вводная часть к следующему разделу – **метаболомике**.

4.3. Метаболомика

Метаболомика иллюстрирует функциональное состояние клетки на уровне ее метаболизма в реальном времени, отражая совокупность всех метаболических путей в клетке на данный момент времени (рис. 12).

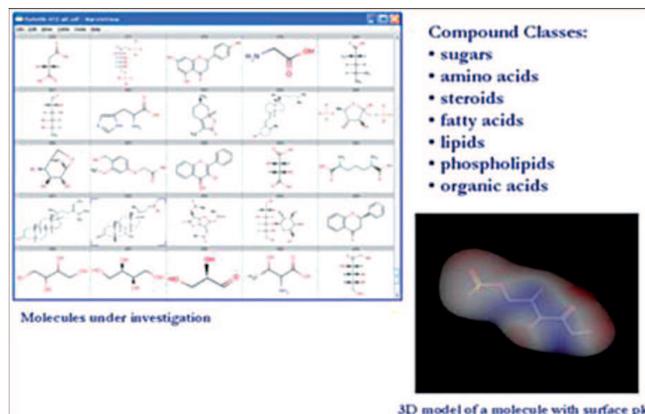


Рис. 12. Основы метаболомике

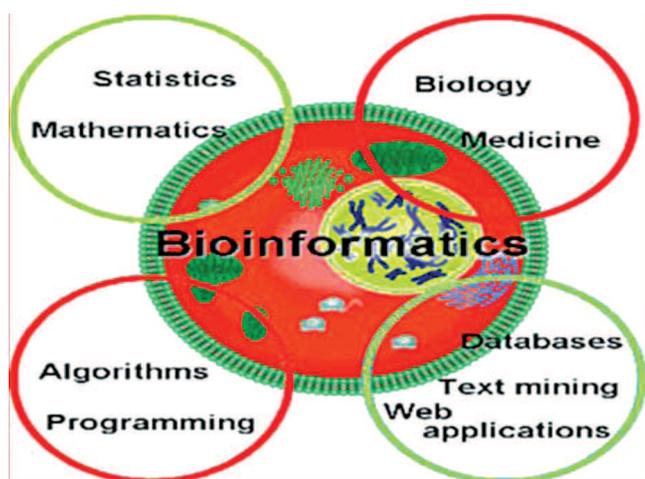


Рис. 13. Арсенал биоинформатики

Обработка столь безумного массива исследований отдана на откуп **биоинформатике** (рис. 13) с применением математического моделирования.

5. Процедурные аспекты ПППМ

Аккумулируемые в ходе обследования результаты гено- и фенотипирования, подвергнутые компьютерной обработке, будут использоваться в создании информационных банков, необходимых для мониторинга индивидуального здоровья (рис. 14).

Технологически вышеуказанные задачи решаются с использованием **микробиочипов** – при этом каждая болезнь характеризуется **биомаркерами** и своим **итрих-кодом** – изменением уровня транскрипции генов, характерного для данной нозологии (рис. 15).

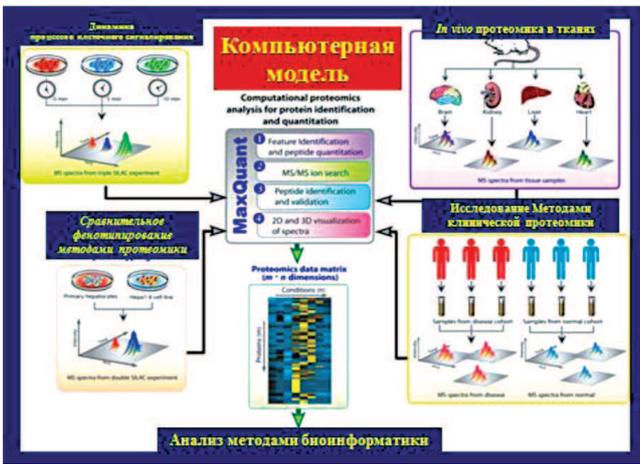


Рис. 14. Результаты geno- и фенотипирования у лиц из группы риска, подвергнутые компьютерной обработке по программам ПППМ

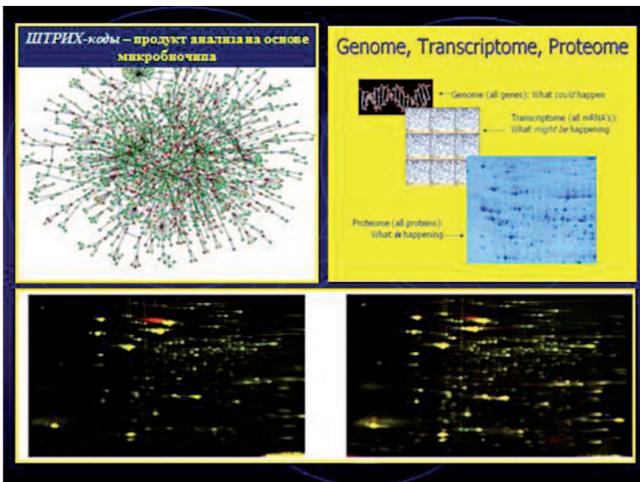


Рис. 15. Биомаркеры, индексируемые штрих-кодами – изменениями транскрипции генов, характерных для нозологии

Недалек и тот день, когда мы сможем определять для оценки мультифакториального заболевания (рис. 16) весь комплекс генов предрасполо-



Рис. 16. Мультифакториальные заболевания с позиций ПППМ

женности и их продуктов для каждого человека, сформировав «генетический паспорт» индивидуума (рис. 17).



Рис. 17. Генетический паспорт – медицинский паспорт будущего

В Западной Европе, США и Канаде паспортизация уже проводится, создавая индивидуальные и семейные базы данных. В итоге и врач, и сам индивидуум становятся обладателями информации о рисках развития предполагаемого заболевания, принимая решение о выборе превентивного протокола, минимизирующего риски заболевания или предупреждающего его развитие.

Отобранные по итогам *первого* (геномного) этапа лица подвергаются обследованию с использованием целевых панелей *протеомных* биомаркеров, отслеживая лиц на стадии *доклинической* патологии. Возможность идентификации *биомаркеров* стала важнейшим достижением ПППМ (рис. 18А, Б)!



Рис. 18А. Биомаркеры – базовые инструменты ПППМ



Рис. 18Б. Биомаркеры – базовые инструменты ПППМ

Ведь именно **биомаркеры** дали толчок **мультицелевой** терапии, обосновали лекарственные препараты, способные внедряться в ключевые звенья патогенеза, оказывая превентивный эффект и препятствуя прогрессированию процесса, например канцерогенеза.

6. Типовые модели нозологий в практике врача-превентолога

В качестве наиболее перспективных моделей, иллюстрирующих возможности доклинической диагностики и превентивной фармакопревенции, могут быть использованы:

- а) заболевания аутоиммунной природы (рис. 19),
- б) злокачественные новообразования (рис. 20),
- в) туберкулез (рис. 21).

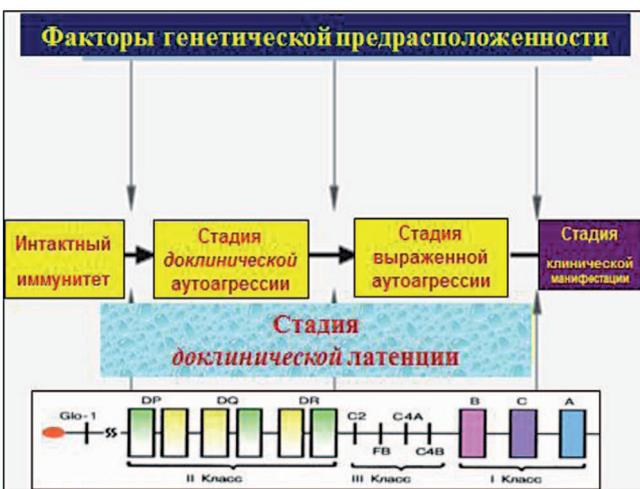


Рис. 19. Типовая модель хронизации заболевания аутоиммунной природы



Рис. 20. Типовая модель канцерогенеза: роль и место биомаркеров

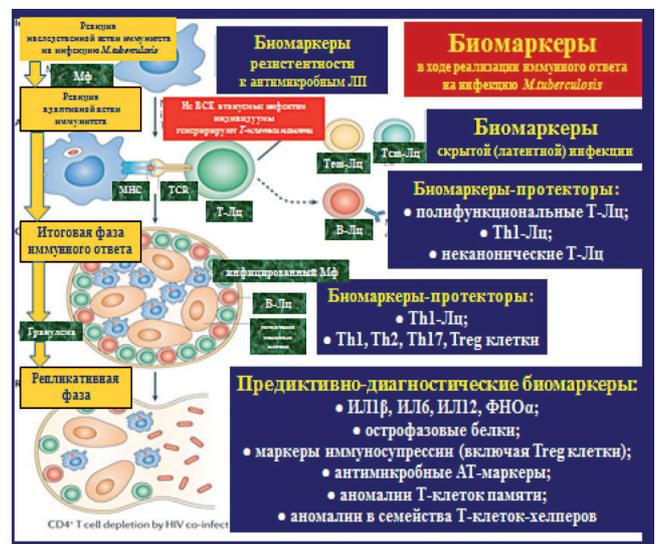


Рис. 21. Типовая модель развития туберкулеза: роль и место биомаркеров

6.1. Типовые заболевания аутоиммунной природы

К двум наиболее значимым факторам, способствующим индукции хронических заболеваний аутоиммунной природы (рис. 19), отнесены:

а) **генетическая предрасположенность** к формированию постинфекционного аутоиммунного синдрома (ПИФАС) (рис. 22), диктуемая локусами HLA;

б) особенности **эндомикробиома**, а именно: носительство патогенов с **мимикрирующим** потенциалом, которые способны провоцировать развитие ПИФАС (рис. 23).

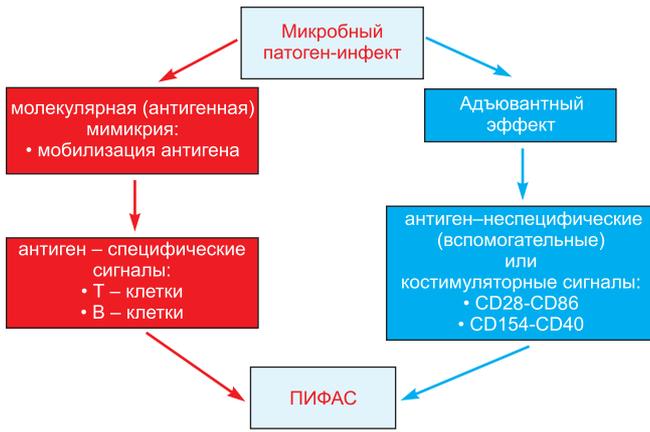


Рис. 22. Развитие постинфекционного аутоиммунного синдрома (ПИФАС), первичный инфекционный патоген участвует в индукции и развитии ПИФАС двумя путями: (а) за счет ресурсов молекулярной мимикрии со стороны перекрестно-реагирующих (мимикрирующих) АГ-детерминант патогена (красные стрелки); (б) способности патогена генерировать АГ-неспецифические сигналы (синие стрелки), способствующие индукции воспалительного процесса с дальнейшим прогрессированием иммунного ответа через т.н. адьювантный эффект

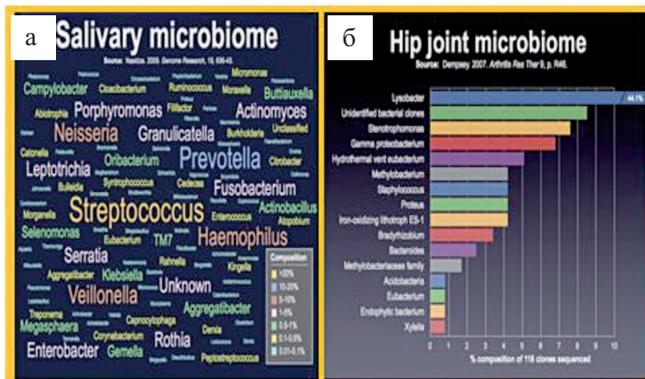


Рис. 23. Эндомикриом индивидуума (и взаимоотношения с ресурсами иммунной системы индивидуума-носителя)
(А) – эндомикриом слюнной жидкости;
(Б) – эндомикриом суставной сумки. Первичный инфекционный патоген участвует в индукции и развитии

6.2. Типовые модели канцерогенеза

К ключевым факторам биопредикции, определяющим состояния рисков и угрозу предраковых состояний, следует отнести генетическую предрасположенность и, соответственно, фактор «онкологической настороженности». А с учетом возможностей ПППМ следует в обязательном порядке предусматривать идентификацию единичных (часто циркулирующих в кровотоке и других биологических жидкостях организма) трансформированных клеток (circulating tumor cells/CTCs) (рис. 24).

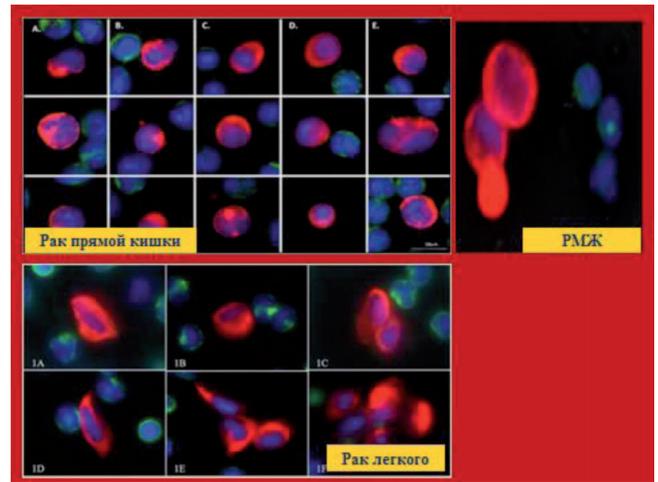


Рис. 24. Стволовые клетки-предшественники канцерогенеза

Последнее крайне продуктивно:
а) для оценки совокупных рисков метастазирования первичной опухоли;
б) для мониторинга эффективности лечения и прогнозирования возможных рецидивов;
в) для доклинической диагностики предрака в стадии латенции.

Ассоциированные с опухолевым ростом биомаркеры вошли в группу протеомных и метаболомных онкомаркеров. В свою очередь, протоонкогены и антионкогены стали основой ДНК- и РНК-диагностики, сформировав группу геномных онкомаркеров.

В этой связи к факторам, определяющим степень агрессивности и инвазивности злокачественных новообразований, следует отнести:

- а) биомаркеры, позволяющие проводить доклиническую диагностику неоплазм и их молекулярную классификацию (рис. 25);
- б) биопредикторы метастазирования;
- в) биопредикторы индивидуального ответа на терапию.

Cancer Site	Relative Risk ≥ 5.0	Relative Risk ≥ 1.5 and < 5.0	Relative Risk ≥ 1.01 and < 1.5
	Gene (% of Cancers Caused by Mutation in this Gene)		Genes or Loci
Lung	RB1 (< 0.1), TP53 (< 0.1)	No convincing examples	rs1051750, rs8084191; CHRNA3, CHRNA4, CHRNA5 are candidate genes
Breast	BRCA1 (1–5), BRCA2 (1–5), TP53 (< 0.5), PTEN (< 0.5), CHEK2, ATM, PALB2, BRIP1, STK11 (< 0.1), CDH1 (< 0.1)		CASP8, FGFR2, MAP3K1, loci on 8q24, 5p, TOX3, 2q, 6q22, LSP1
Colon and rectum	APC (0.5–1.0), MLH1 (1–2), MSH2 (1–2), MSH6 (< 1), PMS2 (< 1)	APC (1307K), BLM (BLM ⁶⁶)	MUTYH, CASP8, 8q24 loci, 8q23 (EIF3H), 10p14, 11q23, CRAC1, SMAD7 ⁶⁶
Prostate	BRCA2 (< 0.1)		8q24 Loci ^{††}
			rs6301455 (and other adjacent loci), rs721048, NBS1, EHRP1, TCF2, CTBP2, JAZF1, MSH6, LMTK2, KLF3, SLC22A3 ^{††}
Pancreas	BRCA2 (< 0.5), CDKN2A (< 0.1), STK11 (< 0.1), TP53 (< 0.1), PRSS1 (< 0.1), SPINK1 (< 0.1)	BRCA1, MSH2, MLH1	No convincing examples

Рис. 25. Опухлево-ассоциированные геномные биомаркеры и биопредикторы канцерогенеза (согласно базам данных по рискам для гетерозигот)

Таким образом, конструируя виртуальный протокол, необходимо включать в его структуру определенный набор селективируемых биомаркеров геномного, протеомного и метаболомного уровней, необходимых для:

- создания геномной карты пациента или лица из группы риска;
- построения онкопротеомов и онкометаболомов с исчерпывающим анализом их динамики в ходе возникновения и развития злокачественных новообразований;
- скрининга и идентификации путей передачи клеточных сигналов, приводящих к онкогенезу;
- идентификации биомаркеров и биопредикторов в целях диагностики онкопатологии и мониторинга ответа опухоли и организма на проводимые фармакопревентивные мероприятия;
- оценки состояния противоопухолевого иммунитета.

7. Ключевые задачи современных протоколов фармакопревенции

Построение стратегии и тактики фармакопревенции на основе данных доклинической и предиктивной диагностики должно учитывать два важных момента в части, касающейся течения и эволюции хронических форм патологии, а именно:

- а) приостановка/блокада аутоагрессии (для заболеваний аутоиммунной природы);
- б) подавление процессов малигнизации ткани (клеток) с профилактикой процессов метастазирования (для заболеваний опухолевой природы);
- в) восстановление морфофункционального ресурса органа или ткани.

При этом не секрет, что сохранность структуры и функции пораженной ткани может быть достигнута с использованием технологий:

- а) трансплантации;
- б) иммунофармакокоррекции с применением средств, обладающих регенераторным ресурсом;
- в) создания и пересадки стволовых клеток.

Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакопревентивной терапии является ее индивидуализация, или, иными словами, внедрение принципов персонифицированной медицины, в том числе с учетом знаний об индивидуальных особенностях биотрансформации лекарственных средств.

Персонификация терапевтических протоколов – это подход к выбору лекарства и его дозы в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, ибо рациональное применение лекарств – главная цель клинического фармаколога, а главная цель фармакопревенции – достижение превентивного эффекта при минимальных побочных.

В этой связи фармакопревенцию можно сформулировать в следующей интерпретации: каждый человек реагирует на лекарственное средство по индивидуальным сценариям (с вовлечением раз-

личных фармакотерапевтических мишеней), и эта индивидуальность детерминирована факторами генетической предрасположенности. Т. е. реакция конкретного индивидуума на определенный набор лекарственных средств обусловлена, в числе прочих, генетическим профилем индивидуума, «дающим о себе знать» на уровне фенотипа в ходе взаимодействия с лекарственным средством.

При этом важно отметить, что рассмотрение любого заболевания с позиций доклинической и предиктивной диагностики с последующей фармакопревенцией раздвигает границы поиска факторов патогенеза и вырисовывает новые площадки для разработки лекарственного препарата принципиально новых генераций. Кроме того, заново пересматриваются роль и место традиционных участников патогенеза, присутствие которых в клинической стадии может иметь только диагностическое значение, в то время как на доклиническом этапе подобные участники могут стать многообещающими ФТМ для адресного воздействия в рамках таргетной фармакопревенции.

8. Междисциплинарные аспекты ПППМ

Реализация программы ПППМ потребует правильной интерпретации результатов перед тем, когда существующая модель взаимодействия лечащего врача и пациента постепенно будет вытесняться моделью *медицинский советник – здоровый человек*, поэтапно обеспечивая переход от системы, ориентированной на лечение заболевания, к системе охраны индивидуального здоровья.

Такой подход к реформе здравоохранения потребует не только политической воли, но и колоссальных усилий со стороны государства, медицинского сообщества и социума в целом. В этой связи очевидно, что реализация программы ПППМ потребует не только накопленных фундаментальных знаний, но и серьезной реформы образовательного процесса, а также правильной этической и правовой интерпретации результатов доклинического тестирования и результатов последующих этапов фармакопревентивных мероприятий. Существующая при этом система образования мало способствует взаимопониманию участников этого необычного спектакля, ибо, согласно Гаю Плинию, «...стыдно признаться, но ведь из всех живых существ лишь один человек не знает, что для него полезно».

8.1. Реформа системы образования и подготовки кадров

Обществу необходима новая научно-практическая школа для формирования специалистов новой генерации, использующих нетрадиционные для сегодняшнего дня критерии, основанные на достижениях фундаментальных наук и трансляционной медицины. В этой связи становится

очевидным, что в основе разрабатываемой концепции ПППМ должны лежать постулаты, способствующие изменениям культуры и ментальности общества в целом. В первую очередь, это осознание ответственности человека за свое собственное здоровье и здоровье своих детей, активное участие населения в проводимых профилактических мероприятиях по укреплению индивидуального и общественного здоровья.

При этом, однако, существующая система образования мало способствует взаимопониманию всех участников этого необычного спектакля. Очевидно, что современное сообщество испытывает необходимость в создании инновационных подходов обучения новых поколений специалистов и широкомасштабного распространения современного образа системного мышления среди разных категорий населения. Становится очевидным, что обществу необходим и принципиально новый опыт для широкого распространения инновационного мышления и формирования специалистов-профессионалов новой генерации.

Сложившаяся на практике ситуация диктует необходимость организации в медицинских вузах специальных учебных программ (ТраМед), включающих технологические, психологические и юридические аспекты постановки доклинического диагноза с применением соответствующей доказательной базы и процедуры информирования «здоровых» лиц из групп риска и их родственников. А базовым системообразующим фактором для формирования в структуре здравоохранения ПППМ, как принципиально новой отрасли, станут новые знания в области омиксов, которые будут способствовать внедрению в практику лечащего врача нетрадиционных для сегодняшнего дня доклинических критериев.

Именно реформа педагогического процесса и создание в структуре медицинских вузов кафедр, а позднее факультетов ПППМ с основами предиктивной и доклинической диагностики с участием ведущих вузов, НИИ, биотехнологических и фармацевтических компаний будет отражать системный подход к формированию инновационной инфраструктуры, ориентированной:

а) на реализацию инновационных проектов в сфере ПППМ и модернизацию управления современным здравоохранением;

б) на разработку алгоритмов доклинической диагностики и фармакопревенции с развитием сетевого взаимодействия с ведущими университетами, исследовательскими центрами и международным бизнес-сообществом;

в) на эффективное преодоление системных препятствий и ограничений в сфере коммерциализации разработок с формированием высокоэффективной модели ПППМ.

Изменяются и требования к специалистам будущего – врачам-превентологам и специалистам в области ТраМед.

Реализация данного проекта требует решения сразу нескольких первоочередных задач. Во-первых, это создание нормативно-правовой базы, которая будет отвечать всем запросам общества по охране индивидуального здоровья – регламент госгарантий системе ПППМ; каналы финансирования отрасли, включающие как государственные, так и частные источники; нормы регулирования отношений врача и пациента и, наконец, систему ознакомления с новой дисциплиной в структуре здравоохранения.

Во-вторых, стоит не совершенствовать, а радикально менять систему подготовки медицинских кадров, не только качественно меняя уровень их квалификации, но и расширяя технологический спектр предоставляемых населению услуг, а также разрабатывая принципиально новые подходы к восстановлению утраченных и формированию новых академических школ. При этом соблюдение в эпоху ПППМ норм биоэтики, пограничных в отношении личности, особенно важно.

8.2. Эволюция ПППМ и вопросы биоэтики в практике врача-превентолога и жизни нового общества

Формируемое под влиянием научно-технического прогресса в структуре практического здравоохранения предиктивно-превентивное направление сталкивается, помимо прочего, и с проблемами биоэтического характера (биоэтика от др.-греч. Βίος – жизнь и ἠθική – этика, наука о нравственности – учение о нравственной стороне деятельности человека в биомедицине). Все эти процессы сделали наиболее острыми моральные проблемы, которые теперь встают перед врачом, родственниками больных и средним медицинским персоналом, и, естественно, должны быть должным образом учтены. Среди перечня наиболее актуальных вопросов вопросы следующего порядка:

- Кто должен включаться в программы скрининга?
- Должна ли диагностическая панель включать основную популяцию обследуемых лиц либо, помимо них и их родственников по первой линии родства, генетически предрасположенные группы населения?
- В какие временные интервалы и когда именно должен проводиться скрининг?
- Какие биомаркеры должны быть включены в диагностические пакеты?
- Кто должен быть проинформирован?
- Стоит ли информировать работодателей?
- Должны ли быть проинформированы страховые компании?
- Какие институты здравоохранения займутся формированием ПППМ-аффилированных банков данных по вопросам геномики и протеомики?

- Будет ли такого рода информация приниматься во внимание при вступлении в брак, рождении детей, страховании, приеме на работу и т. п.?

Не ясно, кто и как станет обеспечивать конфиденциальность данных об обследуемых лицах, включая ключевой вопрос – данные о генетическом статусе обследованного лица.

Так, например, широкое клиническое применение полногеномного скрининга привело к накоплению образцов ДНК в специализированных «банках». Использование этих образцов для исследовательских и диагностических целей требует регламентации, которую осуществляет этический комитет Всемирной организации здравоохранения. Информация о ДНК важна не только для самого индивидуума, но и для его родственников, поэтому, в первую очередь, должен быть решен вопрос о доступности для них хранящихся образцов.

Как видно, серьезно говорить о всеобщей «генетической паспортизации» преждевременно. Она потребует не только уже накопленных наукой знаний, но и правильной интерпретации результатов тестирования врачами разных специальностей и помощи со стороны правоведов и социологов. Кроме того, такая «паспортизация» таит в себе потенциальные опасности, связанные со свободой и правами личности, с решением множества социальных, юридических и правовых норм, касающихся интерпретации и применения результатов генетического тестирования.

Следует заметить, что сегодня, как и раньше, в лечении участвуют трое: врач, болезнь и больной. Но скоро у врача может появиться сильный союзник – компьютерная модель больного, и поэтому правовая и этическая регламентация медицинских приложений биотехнологий должна строиться с учетом международного опыта, причем для решения возникающих проблем требуются совместные усилия медиков, генетиков, юристов, философов, социальных работников и богословов.

Поэтому в эру высоких биотехнологий, инвазивных по отношению к человеку, и не только к его соматическому статусу, но и к его интеллектуальной, эмоциональной, духовной сфере и даже к его потомству соблюдение норм биоэтики становится просто крайне актуальным.

9. Ожидаемые итоги и перспективы ПППМ как глобального инструмента реструктуризации всей системы здравоохранения

Ориентировочные расчеты показывают, что лица, которые находятся под регулярным наблюдением, позволяющим выявлять патологические сдвиги на *доклинических* этапах болезни, и по отношению к которым принимаются *превентивные* меры, получают не менее 8-15 лет полноценной и активной трудоспособности к общей продолжительности жизни. Это позволит обществу сохра-

нять на каждом индивидууме от нескольких тысяч до нескольких десятков тысяч долларов ежегодно.

9.1. Перспективы для сферы инновационного бизнеса и производственного сектора

Сегодня уже наблюдается рост доли профилактических средств в общей структуре разрабатываемых и производимых биофарминдустрией лекарств. Т. е. в этой сфере и сфере медицинских биотехнологий уже существует своя экономическая ниша для развития и процветания производства.

Одновременно с этим увеличивается и количество процедур раннего диагностического обследования как в количественном, так и в качественном составе. На этом фоне эксперты прогнозируют смену моделей конкуренции на рынке медико-фармацевтического сервиса – переход от внутрифирменных разработок к интеграции усилий различных компаний на пути к поиску инновационных решений (*companion-based projects*). Большое значение для развития медицинского бизнеса будут иметь программы по управлению собственным здоровьем, отличающиеся яркой профилактической направленностью и направленные на комплексное удовлетворение потребностей участников рынка.

При этом *коммерциализуемость* программ ПППМ является весьма высокой, причем при социальной ориентированности сами программы финансово прозрачны, а нефинансовые риски предельно минимизированы. Ведь модель ПППМ рассчитана на плотное взаимодействие с государственными органами власти, а также малым и средним бизнесом (включая страховые компании).

И, наконец, ни сама модель ПППМ, ни проекты не требуют высоких затрат на вхождение в отрасль и не предполагают серьезного противодействия ни со стороны конкурентов (ввиду их отсутствия на данном этапе), ни со стороны органов власти (ввиду их прямой заинтересованности в успехе проекта).

9.2. Первые маркетинговые исследования в сфере ПППМ

В ходе внедрения в практику ЛДЦ принципов и технологий ПППМ при сравнении двух сегментов рынка медицинских услуг – *лечебно-диагностического* и *профилактического* – становится очевидным, что формирование истинного потребительского спроса в сфере ПППМ постепенно становится доминантой. Фактором успеха предложений по продажам *превентивно-профилактических* услуг является то условие, при котором врачи-превентологи новой генерации способны разработать убеждающую рекламу и тем самым развеять сомнения и сдерживающие пациента мотивы. А для снижения интенсивности противодействия со стороны лечебно-профилактических учреждений в развитии технологий ПППМ необ-

ходимо ПППМ-аффилированные сегменты вводить непосредственно в структуры самих лечебно-профилактических учреждений, увеличивая, тем самым, заинтересованность последних в развитии соответствующих сегментов рынка.

А для поощрения прямых инвесторов, кредиторов и страховых компаний необходимо предусмотреть ряд льгот, например, освобождение профильного бизнеса от налогов на строительство центров ПППМ с последующей компенсацией затрат выпускаемой продукцией и оказываемыми видами медицинских услуг. Следует при этом заметить, что в развитых странах работы по созданию центров ПППМ нарастают с катастрофической скоростью, тогда как в РФ такие центры пока отсутствуют. А существующие в России центры, звонко позиционирующие себя как центры ПППМ, вообще не обеспечивают необходимый набор услуг по сравнению с западными странами.

Проведенное виртуальное сегментирование позволило предложить две модели целевых сегментов – для центров ПППМ на полностью платной основе и для центров с частичной оплатой из государственного бюджета в рамках новой политики государственного и частного партнерства. При открытии таких центров на базе лечебно-профилактических учреждений муниципального, фе-

дерального или ведомственного уровней внесение протоколов гено- и фенотипирования в обязательный перечень диспансерных обследований способствовало бы оздоровлению населения и, как следствие, увеличению продолжительности жизни. Видимые результаты можно будет оценить через лет 10-15, но положительный результат очевиден уже сейчас.

9.3. Перспективы для здравоохранения, системы охраны здоровья нации и биобезопасности

За счет семейных заказов, предлагаемых в рамках программ ПППМ, модель врач – консультант – здоровый человек позволила бы переориентировать систему финансирования с затратной схемы на смешанные, в которых обязательными участниками могли бы стать внебюджетные источники.

Вместе с тем идеи ПППМ сегодня не могут быть реализованы среди всех групп населения страны, ибо в силу своей большой ресурсоемкости ПППМ требует больших финансовых вливаний, в том числе и со стороны пациента. Поэтому без государственной и гражданской поддержки подобная идея останется без должного внимания, несмотря на всю свою перспективность и социальную направленность.

Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких» 2014, № 7

Подписка по каталогу агентства
«Роспечать»

**Индекс для индивидуальных
подписчиков: 71460**

**Индекс для предприятий
и организаций: 71461**

Свидетельство о регистрации в Федераль-
ной службе по надзору в сфере связи, инфор-
мационных технологий и массовых коммуни-
каций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.



ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (495) 223 71 01

Факс: (495) 617 36 76

E-mail: Julia@fiot.ru

www.fiot.ru

НЬЮ ТЕРРА

Ответственный за выпуск
Ю. Б. Бердникова

Редактор Е. Н. Курючина
E-mail: tuberculez@fiot.ru
Корректор Е. Г. Николаева
Оригинал-макет,
компьютерная вёрстка
Т. В. Демина

Служба рекламы А. В. Кулагина
E-mail: anna@fiot.ru
Тел.: (495) 223 71 01

Формат 60 × 84/8. Бумага офсетная.
Офсетная печать.
11,25 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография
ПАРАДИЗ»

Адрес редакции: 107564, Москва,
Яузская аллея, 2, ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

Главный редактор
чл.-корр. РАМН, профессор **В. В. ЕРОХИН**

Ответственный секретарь
проф. **О. В. ЛОВАЧЕВА**
телефон: (499) 785 91 76

Зав. редакцией
Е. В. ШИШЛО
телефон: (499) 785 91 90

**Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели.**

Все права защищены. Ни одна часть этого изда-
ния не может быть занесена в память компьютера
либо воспроизведена любым способом без пред-
варительного письменного разрешения издателя.

ISSN 2075-1230