

Д.м.н., профессор МУМИНОВ Т. А.

ФТИЗИАТРИЯ

Анализ современного состояния и тенденций развития мировой фтизиатрии

Исследования во фтизиатрии на международном и национальном уровнях проводятся весьма широко и охватывают как прикладные, так и фундаментальные ее аспекты (от клинико-эпидемиологических до клеточно-молекулярных).

Следует отметить, что эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в начале XXI века представляет пандемию. Туберкулез остается важной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и странах европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). К настоящему времени около трети населения нашей планеты инфицированы *Mycobacterium tuberculosis*. согласно последним оценкам ВОЗ, в 2005 году в мире было выявлено 8,8 млн. случаев туберкулеза (ТБ) и 1,6 млн. умерли от туберкулеза, включая 195000 пациентов, инфицированных ВИЧ. Общая численность новых случаев заболевания туберкулезом по-прежнему медленно возрастает из-за продолжающегося увеличения числа пациентов в регионах Африки, Восточного Средиземноморья и Юго-Восточной Азии (рис.1). В 2005 году в странах европейского региона было зарегистрировано 365 346 новых слу-

чаев туберкулеза, более 80% этих случаев приходилось на 18 стран, среди которых самые высокие показатели заболеваемости наблюдались в Казахстане, Молдове, Кыргызстане и Румынии (р. Залескис, 2007).

Однако необходимо отметить, что в целом в последние годы наблюдалась стабилизация и даже снижение показателя заболеваемости туберкулезом, что можно объяснить консолидацией усилий по контролю туберкулеза стран в тесном сотрудничестве ВОЗ и международными партнерами.

Ведущими факторами, препятствующими ликвидации туберкулеза, признаны высокая распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в ряде стран, эпидемия туберкулеза в местах заключения, резкое повышение показателей ВИЧ/СПИДа, способствующие распространению инфекции ВИЧ/туберкулеза (рис. 2). В некоторых странах ВИЧ-инфекция повысила заболеваемость туберкулезом в 5 раз. По оценкам ВОЗ, в мире 13% смертей среди ВИЧ-инфицированных лиц обусловлены туберкулезом. Последствия данного сочетания (туберкулез и ВИЧ/СПИД) оказывают негативное влияние на выполнение противотуберкулезных программ в наиболее пострадавших странах.

Распространение туберкулеза в мире



Рис.1

ВИЧ инфекция в мире на начало 2005 г. (расчётное число случаев) ВОЗ, 2005



Всего в мире от 35,4 до 44,3 миллион человек

Рис.2

Туберкулез как причина смерти занимает первое место среди всех инфекционных болезней. Поэтому ВОЗ объявила туберкулез проблемой номер один в мире.

Для эффективной борьбы с туберкулезом и решения указанных выше проблем, в 2006 году ВОЗ начал осуществлять новую комплексную стратегию по борьбе с туберкулезом «Стоп ТБ – Остановить туберкулез». Основной целью тысячелетия в области развития 6 (задача 8) является сокращение к 2015 году показателей распространенности и смертности от туберкулеза. Стратегия «Остановить туберкулез» является механизмом для установления связей между национальными противотуберкулезными программами (Глобальный отчет ВОЗ по ТБ 2007г). Полная реализация компонента по МЛУ туберкулезу, включенного в пересмотренный Глобальный план «Остановить туберкулез» на 2006-2015 годы обеспечит больных мультилекарственноустойчивым (МЛУ) и суперрезистентным (XDR) туберкулезом всеобщим доступом к диагностике и лечению, тем самым сохраняя 1,2 млн. жизней к 2015 году (Бланк Л., 2007). С 2002 года произошло увеличение средств, имеющихся в наличии для борьбы с туберкулезом, которые достигли в 2007 году 2,0 млрд. долл. США, для осуществления мероприятий в масштабах, предписываемых Глобальным планом «Остановить ту-

беркулез», дополнительно потребуется 1,1 млрд. долл.

Главными стратегическими направлениями, способными улучшить ситуацию, в настоящее время являются: необходимость борьбы с туберкулезом во всех странах мира с учетом всех их особенностей, более широкое и непосредственное вовлечение в борьбу с туберкулезом учреждений общей медицинской службы, согласованность в выявлении и лечении больных частнопрактикующими медицинскими работниками, точное и быстрое выявление лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, сосредоточение особого внимания на борьбе с туберкулезом в условиях распространения ВИЧ-инфекции (Gupta R.2005).

Несмотря на определенный прогресс, достигнутый по контролю туберкулеза, существует множество проблем, таких как недостаток кадровых и финансовых ресурсов, слабая интеграция с сектором первичной медико-санитарной помощи и пенитенциарной системы, высокий уровень мультирезистентной формы туберкулеза в мире (до 10-23% от всех случаев туберкулеза), стремительный рост ВИЧ/СПИДа, туберкулез в тюрьмах, иммиграция из стран с тяжелым временем болезни. Проблема туберкулеза среди мигрантов в условиях глобализации мира становится одной из важнейших в системе борьбы с туберкулезом.

Вызов ТБ: 14 стран мира с наибольшей заболеваемостью туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

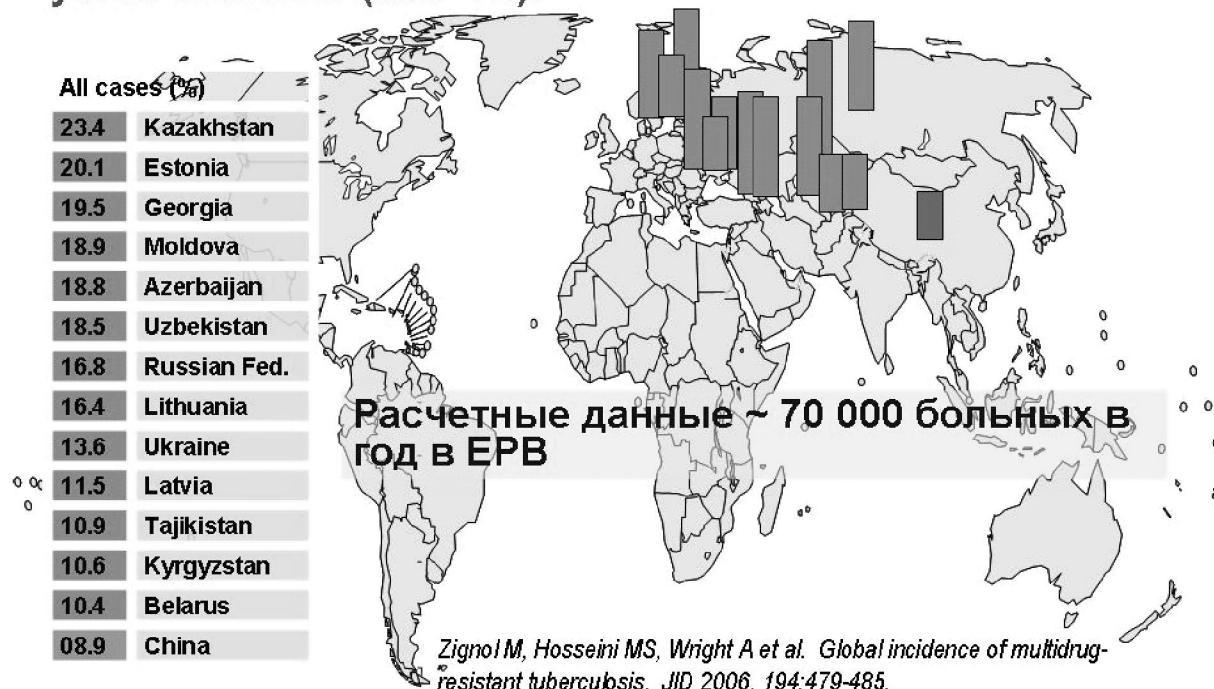


Рис.3

В современных условиях, по данным многих авторов, туберкулез легочной и внелегочной локализаций характеризуется увеличением удельного веса распространенных и осложненных форм специфического процесса, обусловленных как необратимыми моррофункциональными изменениями в органах и системах, так и наличием различной степени резистентности к антимикробактериальным препаратам (Ильинская Л.И.).

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) является глобальной проблемой современности во многих странах мира (рис.3), которую ВОЗ пытается решить программами dots и dots+.

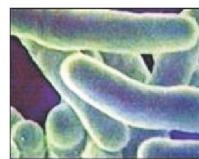
Серьезной проблемой, которая привлекает внимание международного сообщества является появление чрезвычайно лекарственной устойчивого туберкулеза, такого как суперрезистентная форма (xdr), устойчивая к любым фторхинолонам и к 1 из трех противотуберкулезных препаратов второй линии (аминогликозидов). Согласно последней информации ВОЗ суперрезистентный туберкулез был подтвержден на каждом кон-

тиненте и был выявлен в 29 странах мира. Увеличение частоты встречаемости устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза – интернациональная проблема, представляющая собой дополнительную угрозу глобальной борьбе с туберкулезом (рис.4).

В связи с растущей проблемой резистентности возбудителя туберкулеза к основным и резервным противотуберкулезным препаратам возникла потребность в создании новых лекарственных противотуберкулезных препаратов.

Международный опыт убедительно показывает, что успешная борьба с туберкулезом возможна только при постоянной политической и финансовой поддержке государства.

Возникла необходимость сформулировать транснациональные инициативы по взаимному сотрудничеству, способные эффективно сдерживать дальнейшее распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (Самойлова А.Г., 2005). Необходимо продолжить дальнейшее исследование распространенности туберкулеза с множественной лекарственной



	Последние данные по туберкулезу	Оценочное количество смертельных случаев
Все формы туберкулеза	8,000,000	1,600,000
Мультирезистентный туберкулез	424,000	116,000
XDR туберкулез	27,000	16,000

Рис. 4

устойчивостью во всех странах мира, быстро диагностировать устойчивый туберкулез у пациентов и эффективно лечить выявленных больных.

Пути успешной борьбы с туберкулезом:

- обеспечить соблюдение и способность соблюдать принципы по качеству контроля над туберкулезом;
- разработать оптимальные инновации в контроле над туберкулезом, включая млн тб и комбинацию тб/вич;
- охватить категории населения, наиболее подверженные эпидемии туберкулеза – контингент пенитенциарной системы, пользователей наркотиков, лиц без определенного места жительства, малообеспеченных и мигрантов;
- в качестве основы работы по контролю над туберкулезом усилить фундаментальные и прикладные исследования по туберкулезу.

Анализ современного состояния и тенденций развития отечественной фтизиатрии

Туберкулез в Республике Казахстан до настоящего времени является важнейшей эпидемиологической и медико-социальной проблемой.

Кризис в начале 90-годов после распада СССР имел тяжелые последствия. Экономический спад, ухудшение экологической обстановки, миграционные процессы, снижение жизненного уровня уязвимых групп населения, недостаточное финансирование здравоохранения в целом и

противотуберкулезных мероприятий в частности, привели к значительному ухудшению ситуации по туберкулезу. Все это способствовало стремительному росту заболеваемости населения туберкулезом.

В связи с этим были приняты кардинальные решения – это Указ президента Республики Казахстан Н.А.Назарбаева за №3956 от 18 мая 1998 года «О первоочередных мерах по улучшению состояния здоровья граждан Республики Казахстан». С 1999 года в стране внедрена и реализуется стратегия ВОЗ, благодаря чему период с 1999 по 2003 г. стал качественно новым этапом в стабилизации эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Результатом явилось стабильное снижение показателей заболеваемости и смертности (на 15,2% и 17,2% соответственно). При прогностическом экстраполировании показателя смертности от туберкулеза установлено, что в результате применения новых методов в стране в 1998-2006гг. было спасено 28000 человеческих жизней (М.Фаворов, 2007). Это непосредственным образом было связано с улучшением качества выявления и лечения туберкулеза.

Однако наметившееся замедление роста показателей заболеваемости и смертности лишь условно может расцениваться как стабилизация обстановки в стране, эпидемиологическая ситуация в целом остается напряженной (2006 год – заболеваемость 132,1 на 100 000 населения) (Рис.5).

Заболеваемость и смертность на 100 000 населения зарегистрированных случаев туберкулеза в Республике Казахстан за 1995-2006гг

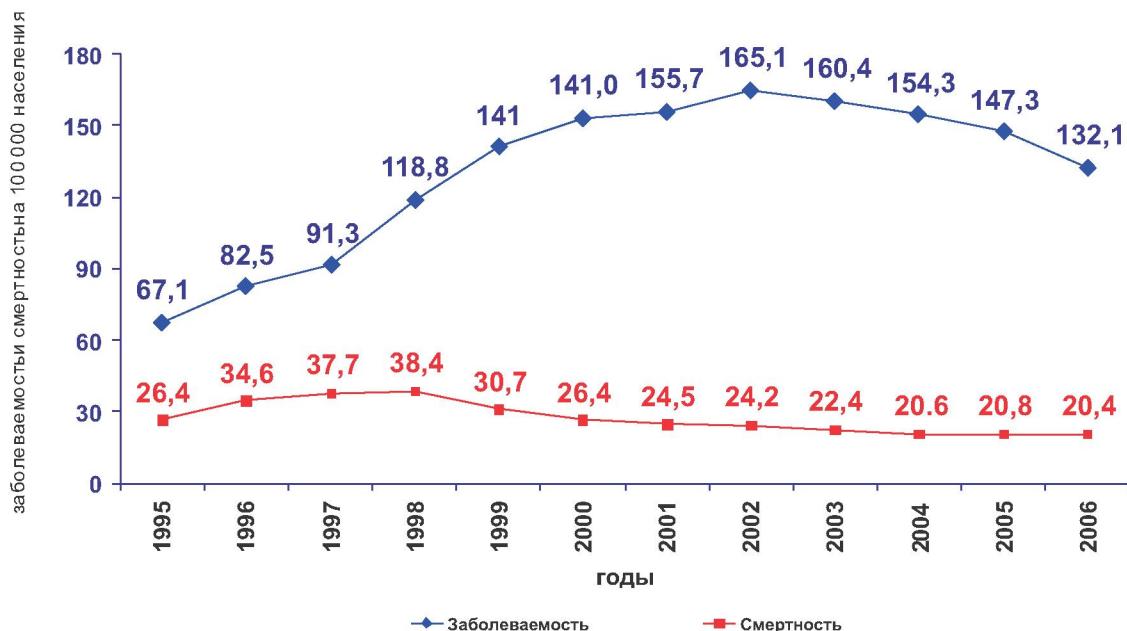


Рис.5

Ситуация по ТБ в пенитенциарных учреждениях Казахстана



Рис.6

Показатель заболеваемости населения туберкулезом выше республиканского остается в Атырауской области (204,4), Кызыл-Ординской (193,7), Западно-Казахстанской (172,9), Мангистауской (166,1), Актюбинской (163,4).

Проблема борьбы с туберкулезом остается актуальной и в пенитенциарной системе, однако с периода внедрения стратегии ВОЗ в учреждениях уголовно-исполнительной системы наметились позитивные сдвиги, выражющиеся в сни-

Динамика распространенности ТБМЛУ в РК, 1999-2005гг в процентах



Рис.7

жении показателя заболеваемости туберкулезом осужденных за период с 1999 г. по 2006г. более чем в 4 раза, а смертности – почти в 5 раз (рис.6). Тем не менее эпидемиологические показатели остаются достаточно высокими и превышают заболеваемость населения в 8 раз.

Резистентность микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам является важным индикатором, свидетельствующим о недостатках в лечении больных туберкулезом и показателем эффективности борьбы с туберкулезом.

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью является глобальной проблемой современности, в том числе и в Казахстане.

Исмаилов Ш.Ш., подчеркивает, что последствия распространения резистентности МБТ могут быть непредсказуемы, так как резервуаром мультирезистентного туберкулеза в гражданском обществе являются около 8 000 больных туберкулезом (2007).

Показатель первичной лекарственной устойчивости в Республике в 2006 году составил 45,2%, в том числе МЛУ ТБ – 13,1%, приобретенной лекарственной устойчивости равен 74,1%, в том числе мультирезистентности – 38,1%. В пенитенциарной системе эти показатели в 1,2-2 раза выше. Анализ динамики множественной лекарственной устойчивости (всего) в Республике

Казахстан показал выраженную тенденцию к ее росту с 13,8 до 35,9% за последние годы (Рис.7).

Несмотря на проводимые мероприятия, имеется ряд проблем, сдерживающих позитивные процессы – это высокий уровень туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, миграция, отсутствие должной единой системы эпидемиологического надзора за туберкулезом в гражданском секторе и пенитенциарной системе, нерешенные проблемы с ТБ МЛУ и ТБ/ВИЧ, высокий уровень лиц из группы «риска» среди впервые выявленных больных (66,2%), значительный резервуар больных с бактериовыделением, уклоняющихся от лечения, некачественный лекарственный менеджмент ПТП, низкий процент охвата адресной социальной помощи больным туберкулезом на амбулаторном этапе, дефицит квалифицированных практических и научных кадров в противотуберкулезной службе и недостаточная санитарная грамотность населения (Исмаилов Ш. 2007).

Одним из существенных моментов является отсутствие действий по контролю, наблюдению, срокам и методам лечения больных с хроническими формами туберкулеза, отсутствие контроля за лекарственной резистентностью, нет конкретных рекомендаций по социальной и санатор-

но-курортной реабилитации больных туберкулезом, нет указаний о мониторинге за больными туберкулезом, закончившими курс лечения, но имеющими деструктивные изменения в легких, все это привело к увеличению числа больных с «неудачами лечения», рецидивами заболевания, значительному росту резистентных форм туберкулеза.

Идея использования системы dots в адаптированном для Казахстана виде dotff (f-flexibility – гибкость, f-follow up – пристальное наблюдение за источником бактериовыделения), когда больные контролируются до полного прекращения бактериовыделения, адаптируются сроки лечения, принадлежит профессору Т.А.Муминову и Полу Фармеру (Гарвардский университет).

В целях успешной борьбы с туберкулезом принята государственная программа «Усиление борьбы с туберкулезом в Республике Казахстан на 2004-2006 гг.», определено строительство 62 объектов противотуберкулезной службы, в том числе национальной референс-лаборатории, внедряется национальный регистр больных туберкулезом.

В соответствии с Глобальным планом «Остановить туберкулез» на 2006-2015 годы, намечено создание системы инфекционного контроля, групп мониторинга и их обучение с целью качественного управления противотуберкулезной программой.

С сентября 2007 года начата работа по гранту Глобального Фонда борьбы со СПИД, туберкулезом и малярией с финансированием на 5 лет. Разработана Программа борьбы с ТБ/ВИЧ.

Реализация комплекса противотуберкулезных мероприятий, направленных на стабилизацию и улучшение ситуации по туберкулезу в стране проводится в рамках реализации Послания Президента Республики Казахстан Н.А.Назарбаева народу Казахстана от 28 февраля 2007 года, Государственной Программы реформирования и развития здравоохранения в Республике Казахстан на 2005-2010 гг.

Анализ достижений и тенденций развития ведущих научных школ Казахстана и развитых стран мира

Сохраняющаяся высокая заболеваемость ставит новые задачи в области диагностики, лечения и профилактики инфекции. Необходимым

условием борьбы с туберкулезом является быстрое выявление, идентификация и определение резистентности микобактерий к химиопрепаратам. Классические методы, применяемые для обнаружения наличия в организме микобактерий туберкулеза, такие как бактериоскопия, культуральный, иммуноферментный, цитогистологический весьма эффективны, но отличаются или недостаточной чувствительностью, или длительностью выявления возбудителя.

Развитие и совершенствование молекулярно-генетических технологий открыло новые перспективы для разработки адекватных методов, реализации актуальных диагностических и лечебно-профилактических задач во фтизиатрии (школа академика Т.А.Муминова).

Новым этапом научных исследований стало:

- изучение генетических механизмов устойчивости и генотипирования штаммов;
- тщательный научный анализ структуры циркулирующей популяции возбудителя туберкулеза для прогнозирования территориальных особенностей течения эпидемического процесса и организации противоэпидемических мероприятий;
- проведение эпидемиологических исследований, использующих генотипирование микобактерий, которые дают новую информацию о трансмиссии туберкулеза.

При VNTR-типовании 32 изолятов из числа семейных контактов на основе tandemных повторов ETR A, B,C, D, E и MIRU 10, 16, 26, 40, Mtub21, 04, 30,39, QUB4156 получено 20 генетических профилей, 17 изолятов имели уникальный генетический профиль для данной выборки и 15 изолятов вошли в 3 кластера.

Для выявления генетических механизмов резистентности штаммов микобактерий к рифампицину и изониазиду используются технологии биологических микрочипов, стрип-технологии INNO-LiPA Rif.TB (Innogenetics, Ghent, Belgium), GenoType®MTBDR, GenoType®MTBDRplus (Hain Lifescience, Nehren, Germany), секвенирование и другие методы. Нами использован метод гибридизации на олигонуклеотидном микрочипе «ТВ-MDR» (ИМБ им. В.А.Энгельгардта РАН). Обнаружен широкий спектр мутаций устойчивости к рифампицину в гене groB. Наиболее часто выявлялись мутации в 531 кодоне (78,1%), доминировала мутация SeraLeu. Устойчивость к изониазиду определялась мутациями

в генах katG (81,3%) и inhA (17,3%). В настоящее время сотрудниками нашего университета проводятся исследования по апробации и внедрению технологии GenoType®MTBDR (Hain Lifescience, Nehren, Germany).

В Казахском национальном медицинском университете им. С.Д.Асфендиярова под руководством академика Т.А.Муминова проводятся исследования по идентификации микобактерий на основе анализа жирнокислотного профиля с использованием системы идентификации микробов MIS Sherlock (США) на газовом хроматографе Agilent 6890. Результаты автоматизированного хроматографического анализа жирных кислот не уступают в точности анализу основного генетического материала живых клеток – молекул ДНК, являющемуся в настоящее время эталоном достоверности при идентификации биологического материала.

Таким образом, внедрение молекулярно-биологических методов в широкую клиническую практику обеспечивает повышение эффективности диагностики, сокращение сроков лечения больных туберкулезом, позволяет осуществлять динамическое наблюдение за путями переноса возбудителя туберкулеза, улучшить систему эпиднадзора за туберкулезом и контроль эффективности лечения.

Результаты многих исследований дают основание утверждать, что туберкулез является заболеванием с многофакторной предрасположенностью и, как мультифакториальная патология, характеризуется этногеографической неоднородностью. Ряд генетических систем может оказывать влияние на восприимчивость к туберкулезу.

В микробиологической лаборатории им. Г.Кюнцегера КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова изучаются популяционные особенности полиморфизма генов-кандидатов подверженности туберкулезу *NRAMP1* (*SLC11A1*), *VDR*, *IL12B*, *IL1B*, *IL1RN*, *NOS2A*, *TNF β* , *IL10*, *IL18*, *IL6* у больных туберкулезом легких и в популяциях Казахстана, поиск связи полиморфных вариантов этих генов с туберкулезом, его отдельными клиническими формами и признаками, характеризующими особенности клинического течения заболевания. По полиморфным локусам *IL1RN-VNTR* и *IL1B-C+3953T* различий в частотах встречаемости аллелей и генотипов между контрольной и

исследуемой группами не обнаружено. Аллель N полиморфного локуса *NRAMP1-D543N* чаще встречается в группе контроля (*Odds_ratio*=0.246, *C.I.*=[0.099-0.607], *chi2*=10.55, *p*=0.00116). В нашем исследовании аллель N проявил себя как протективный фактор при заболевании туберкулезом. Однако по литературным данным мы наблюдаем обратную ситуацию, когда аллель N чаще встречается у больных туберкулезом. Возможно, это связано с разной этнической принадлежностью исследуемых групп. Для подтверждения полученного результата будут проведены дальнейшие исследования на расширенной выборке больных туберкулезом и здоровых жителей Казахстана.

В Национальном центре проблем туберкулеза РК основные научные исследования проводятся по следующим направлениям:

- Вопросы эпидемиологии, распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Казахстане, особенности течения и лечения мультирезистентного туберкулеза, диагностика, устранение и профилактика побочных реакций при лечении резистентных форм туберкулеза – школа профессора Ш.Ш.Исмаилова;

- Изучение биосоциальных факторов успешного контроля за мультирезистентным туберкулезом в Казахстане – исследования НЦПТ РК совместно с КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова (профессор Исмаилов Ш.Ш., профессор Ракишева А.С.).

Проведенное исследование среди врачей фтизиатров, общей лечебной сети, химизаторов, лаборантов в городе и сельской местности выявило достаточную приверженность медицинских работников в Республике Казахстан к проблеме туберкулеза в целом и туберкулеза с множественной устойчивостью, в частности. Вместе с тем определены организационные сложности, нерешенность социальных аспектов, что требует дальнейшего реформирования противотуберкулезных мероприятий.

Основной контингент больных мультирезистентным туберкулезом – это люди с низким материальным доходом и неблагоприятными условиями проживания, в том числе лица из малообеспеченных семей, злоупотребляющие алкоголем, наркоманы без определенного места жительства, а также прибывшие из мест лишения свободы.

В целом, анализируя результаты собеседования, следует отметить общие проблемы. Так, среди участников опроса превалирует мнение о приоритетности в диагностике туберкулеза в сельской местности в результате ежегодного флюорографического обследования, а также туберкулино-диагностики среди детей. Вместе с тем подчеркивается значение активного проведения бактериоскопии, а также акцентируется внимание на необходимость наблюдения и лечения больных с сопутствующими туберкулезу заболеваниями, проведение обследования всех прибывших из заключения и из других регионов.

Результатом проведенных исследований явились выводы о том, что для улучшения ситуации необходимо:

- дополнительное финансирование противотуберкулезной службы с приоритетом на повышение социального благосостояния больного и медицинского персонала;

- проведение социальной поддержки больных туберкулезом, которая может быть в виде выдачи продуктовых пакетов, проездных документов, оформления инвалидности, помощи в устройстве на работу после выздоровления, что позволило бы в большинстве случаев повысить приверженность больных туберкулезом к регулярному посещению медицинского учреждения и выполнению режима лечения;

- внедрение принудительного лечения недисциплинированных пациентов;

- проведение полного курса лечения заболевших туберкулезом в условиях пенитенциарных учреждений;

- организация специальных учреждений для социальной адаптации лиц, прибывших из мест лишения свободы;

- включение больных туберкулезом в перечень лиц, получающих адресную социальную помощь;

- усиление санитарно-просветительной работы по проблеме ТБ МЛУ;

- повышение экономического уровня жизни населения – все это привело бы к решению многих возникших проблем.

- Изучение возможных механизмов лекарственной резистентности с целью поиска возможных путей ее преодоления проведено в микробиологической лаборатории под руководством профессора Агзамовой Р.А. При этом установлено, что наличие бета-лактамных ферментов у МБТ

является достоверно и часто встречающимся явлением, активность их достоверно связана с характером лекарственной устойчивости. Подавление бета-лактамной активности МБТ *in vitro* вызывает прекращение роста лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов, что свидетельствует о важной роли этих ферментов в жизнедеятельности микроорганизмов. Применение в эксперименте основных противотуберкулезных препаратов совместно с ингибиторозащищенным антибиотиком уназином приводит к повышению терапевтического эффекта препаратов и излечению лекарственно-устойчивых форм у животных.

- Совершенствование лабораторного контроля эффективности лечения больных туберкулезом при помощи ПЦР и цитохимической окраски ДНК микобактерий;

- предложен способ параллельного учета жизнеспособности микобактерий туберкулеза и выявления ДНК МБТ, позволяющий исключить возможность выписки из стационара эпидемиологически опасных больных;

- изучен уровень цитокинов и противотуберкулезных антител у больных туберкулезом, при этом установлена гиперпродукция цитокинов *il-1, il-4, ifn* и снижение синтеза *il-2* и их активное вовлечение в специфический иммунный ответ и туберкулезное воспаление.

- Исследования по повышению эффективности лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом проводятся в отделении легочного туберкулеза НЦПТ РК профессором Г.А. Смаиловой, установлены особенности клинического течения туберкулеза данной категории больных в современных условиях.

- Изучению эпидемиологии рецидивов туберкулеза легких с учетом корреляционной и детерминационной зависимости от состояния основных показателей, выяснению причин возникновения, повышению эффективности лечения данных больных посвящены работы, проводимые профессором Г.Т.Хаудадамовой.

- Совершенствование тактики хирургического лечения распространенных и осложненных форм туберкулеза легких позволило повысить эффективность лечения, в том числе при стандартизированной, краткосрочной контролируемой химиотерапии. Так, при операциях на легких по поводу распространенных деструктивных процессов при-

менена высокочастотная искусственная вентиляция легких, которая приводила к нормализации показателей гемодинамики и кислотно-щелочного состава крови. Усовершенствование методов детоксикации и гемокоррекции, применяемых в комплексном лечении больных с отягощенным течением туберкулеза способствовало повышению эффективности терапии данной категории больных;

· Продолжаются исследования по разработке новых способов оперативного лечения костно-суставного туберкулеза, способствующие повышению эффективности лечения и снижению инвалидизации больных с туберкулезным спондилитом и туберкулезом тазобедренного сустава;

ВИЧ-инфекция является пандемией, охватившей почти все страны мира. Двойная инфекция туберкулез (ТБ) и ВИЧ представляет собой смертельное сочетание, компоненты которого ускоряют развитие друг друга. Туберкулез является основной причиной смерти людей, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС).

В Казахстане, как и во многих странах, проблема борьбы с этой неизлечимой болезнью ставится в ряд с важнейшими стратегическими задачами. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ/ТБ в Казахстане требует пристального внимания. В 2006 году туберкулез диагностирован почти у 40% больных, имеющих различные клинические формы ВИЧ-инфекции.

В национальной программе по противодействию эпидемии СПИДа на 2006-2010 годы указывается, что «фактором, обуславливающим развитие СПИД у людей с ВИЧ, является эпидемия туберкулеза»; «в РК страдает качество диагностики и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных».

С сентября 2007 года начата работа по гранту Глобального Фонда борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией с финансированием на 5 лет. Разработана Программа борьбы с ТБ/ВИЧ.

По состоянию на 2007 год в вопросе **контроля за туберкулезом в России** есть основания для оптимизма. Некоторое улучшение эпидемиологических показателей по туберкулезу и ряда показателей, характеризующих уровень оказания противотуберкулезной помощи населению, является косвенным свидетельством некоторой стабилизации общественных процессов в стране и уровня жизни населения. При этом главными факторами являются политическая стабильность

и улучшение экономического положения в стране. Постоянное и полноценное финансирование на протяжении трех лет позволило укрепить материальную базу противотуберкулезной службы. Восстановление системы централизованных закупок противотуберкулезных препаратов и медицинской техники обеспечило приемлемый уровень диагностической и лечебной работы. Осуществлено укрепление федеральных научно-исследовательских институтов фтизиопульмонологии и туберкулеза. Модернизирована система статистического наблюдения с целью предупреждения распространения туберкулеза, успешно идет формирование системы эпидемиологического мониторинга.

В системе здравоохранения основные направления работы противотуберкулезной службы следующие (М.И.Перельман, 2007):

- Профилактика распространения туберкулеза путем работы в очагах туберкулезной инфекции, а также повышения культуры, общеобразовательного уровня и медицинских знаний населения;

- Совершенствование технологии и организации инфекционного контроля в противотуберкулезной сети;

- Совершенствование системы активного выявления больных туберкулезом с концентрацией внимания на группах риска;

- Мониторинг диспансерного наблюдения и лечения больных туберкулезом;

- Совместная работа с программами по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции;

- Создание унифицированной компьютерной программы и персонализированного регистра больных с упрощением учета и отчетности;

- Научные исследования для совершенствования противотуберкулезной вакцинации, повышения эффективности и ускорения во времени уточненной диагностики и лечения больных туберкулезом.

Главной конкретной задачей является выполнение подпрограммы «Туберкулез», которая входит в программу предупреждения и борьбы с социально значимыми заболеваниями на 2007-2011 годы.

В настоящее время в связи с увеличением частоты развития лекарственно-резистентных форм туберкулеза, агрессивным течением заболевания и неэффективными результатами стандартной терапии возникла необходимость поис-

ка новых методов лечения больных туберкулезом (Ярыгин В.Н., Thum T., Цыб А.Ф. с соавт., Пальцев М.А.) Одним из перспективных путей в этом направлении является трансплантация больным мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга, в результате которой восстанавливается популяция стромальных клеток в различных органах, в том числе и в легких (Zimmet J.M., Petersen B.E., Swanger S.A.).

Центральным НИИ туберкулеза РАМН разработана программа «Изучение возможностей и разработка методологии использования постнатальных стволовых клеток в комплексной терапии туберкулеза легких», которая вошла в отраслевую программу Президиума РАМН «Новые клеточные технологии – медицине». В рамках программы совместно с учеными Медицинского радиологического научного центра (МРНЦ) РАМН проводится изучение влияния трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток на течение наиболее сложных форм туберкулеза легких. Согласно полученным исследованиям, выполненным на лабораторных мышах с внутривенным введением меченных с помощью 99m Tc мезенхимальных стволовых клеток, в ранние сроки после их введения в легких задерживается до 30% клеток, большая часть которых, несомненно, будет атакована естественными киллерами и другими элементами иммунной защиты и погибнет в результате индукции апоптоза и некроза. Продолжение экспериментально-клинических исследований позволит внести ясность в понимание механизмов реализации наблюдаемого лечебного эффекта трансплантаций аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при туберкулезе легких у человека (Ерохин В.В. с соавт., 2006).

Эффективность лечения туберкулеза легких определяется не только комплексной комбинированной, индивидуально подобранной терапией, но и определенным генотипом микобактерий туберкулеза. В Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии изучены клинические штаммы МБТ (генотип, лекарственная устойчивость, вирулентность) и характеристика вызванных ими процессов (Скворцова Л.А. с соавт., 2005). Установлено, что более половины исследованных изолятов МБТ принадлежат к генетическому семейству Beijing. В сравнении с микобактериями индивидуальных генотипов они обладали до-

стоверно большей частотой множественной лекарственной устойчивости, полирезистентностью, высокой вирулентностью, вызывали более распространенные, нередко прогрессирующие поражения легких, требующие применения высоких доз изониазида, препаратов резервного ряда, раннего хирургического лечения.

Генотипирование штаммов МБТ методом сполиготипирования на ранних этапах позволит прогнозировать течение специфического процесса, определить тактику лечения.

В лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии ЦНИИ туберкулеза РАМН проводятся научные исследования по следующим направлениям:

- Изучение патологии легких, вызванной лекарственно-устойчивыми формами МБТ;
- Исследование сурфактантной и макрофагальной системы при различной патологии органов дыхания;
- Изучение побочного действия химиопрепаратов с определением цитологических особенностей адаптации и различных механизмов гибели макрофагов БАС (с помощью проточной цитометрии);
- Изучение морфологии сосудов микроциркуляторного русла легких у больных с различными формами остропрогрессирующего туберкулеза легких;
- Изучение морфологических реакций в легких при сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и неспецифической микробной флорой.

Ряд научных исследований посвящен разработке алгоритмов диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза, при этом на основе изучения клинико-цитоморфологических особенностей, клинико-функциональных характеристик представлены оптимальные схемы лечения, имеющие большое значение для практического здравоохранения.

Разработано унифицированное программное обеспечение автоматизированной информационно-поисковой подсистемы «Туберкулез», которое позволяет осуществлять регистрацию, учет, накопление, первичную математико-статистическую обработку данных о заболеваемости туберкулезом, инфицированности, смертности, результатов эпидемиологических обследований очагов заболеваний, т.е. решает наиболее важную задачу эпидемиологического мониторинга.

Использование математических моделей – математический анализ распространения лекарственно-устойчивых штаммов МБТ с гетерогенным фитнесом позволяет интерпретировать эпидемическую ситуацию по туберкулезу (Тунгусова О.С., 2006).

Изучена возможность использования дискриминантного анализа для интегральной оценки эпидемического процесса туберкулеза и результативности медицинских мероприятий (Голубев Д.Н., 2007).

Очевидно, что одним из решающих итогов изучения генома человека является появление и быстрое развитие качественно нового этапа медицинской науки – молекулярной медицины, которая, в свою очередь, положила начало новым направлениям медицинской науки, одним из которых является предиктивная медицина. Именно молекулярная медицина и ее основные направления (предиктивная медицина, генная терапия, фармакогеномика и пр.), фундамент которых составляет геном человека, и будет определять все многообразие фундаментальных и прикладных наук о человеке в наступившем столетии, а, возможно, и тысячелетии.

Основной объем исследований в области туберкулеза в США осуществляется в Национальном институте аллергии и инфекционных заболеваний – НИАИЗ (свыше 1000 сотрудников, годовой бюджет 1 млрд 350 млн долл.) с системой гарантируемых им научно-клинических учреждений и Центрах контроля и профилактики заболеваний – ЦКПЗ (около 5000 сотрудников, бюджет около 780 млн.долл.).

В лаборатории **Института микробиологии и лабораторной медицины, клиники Асклепиос, Мюнхен, Германия**, руководимой д-ром Харальдом Хоффманном, 2007 (Германия) проводятся исследования по новым методам диагностики туберкулеза. В лаборатории разработаны быстрые системы посева на коллометрической среде, показывающие рост микобактерий изменением цвета и позволяющие выявлять бактерии туберкулеза за срок от 2-х недель. Система позволяет дифференцировать комплекс *M. tuberculosis* от нетуберкулезных микобактерий, а также проводить тесты на чувствительность. Среди других новых методов выявления чувствительности к препаратам – линейное зондирование, анализы на основе бактериофагов, молеку-

лярные отметки и микроскопические тесты на чувствительность. Разработана новая методика флюоресцентной микроскопии с использованием светодиодов, снижающая затраты на микроскопы и лампы. Новые методы, существенно отличающиеся от традиционных, включают иммунные тесты, такие как интерферон- гамма анализ, позволяющие выявить характерные для туберкулеза лимфоциты и указывают на наличие индивидуальных бактерий туберкулеза. В настоящее время в лаборатории проводятся методы анализа по выявлению антител. Серологические тесты выявляют антитела Ig G, IgM, IgA против антигенов комплекса *M. tuberculosis*, некоторые из них помогают дифференцировать латентную инфекцию от активной стадии заболевания. Выявление ДНК, характерных для комплекса *M. tuberculosis* непосредственно в клиническом образце. Некоторые из методов позволяют одновременно проводить тесты на чувствительность к препаратам, другие выявлять – нетуберкулезные микобактерии.

В Бюро лабораторий департамента здравоохранения штата Флорида, США, под руководством д-ра **Макса Залфингера** (2007) занимаются вопросами быстрой диагностики резистентного туберкулеза на основе оптимизации молекулярных методов выявления штаммов микобактерий туберкулеза и мутаций, кодирующих устойчивость к препаратам непосредственно в клинических образцах без необходимости в большом количестве жизнеспособной биомассы. В лаборатории разработан мультиплексовый метод, основанный на ПЦР-анализе обратной гибридизации генотипа МЛУ ТБ, который представляет собой быстрый и точный метод выявления наиболее часто встречающихся мутаций kat G и gro B из культуры комплекса микобактерий туберкулеза. Внедрение современных молекулярных методов позволит осуществлять контроль над распространением резистентного туберкулеза.

В Великобритании проблема туберкулеза не рассматривается как приоритетная, однако ввиду высокого уровня миграции из стран Африки, Азии, Индийского субконтинента (ИСК) и Латинской Америки туберкулез остается значимой эпидемиологической проблемой здравоохранения. Глубокий интерес к эпидемиологии туберкулеза английских исследователей в условиях развитой европейской страны оказывается оправ-

данным: в апреле 2001 года в Великобритании зарегистрирована самая крупная вспышка туберкулеза за последние 20 лет, поразившая в одном из колледжей 50 детей [2].

Исследования по туберкулезу включают широкий круг фундаментальных и прикладных аспектов:

- Клеточный и молекулярный иммунитет при микобактериальных инфекциях.
- Молекулярная биология клеточных взаимодействий при микобактериальных инфекциях.
- Молекулярные подходы к мониторингу роста микобактерий (лаборатория лепрологии и микобактериальных исследований Национального института медицинских исследований, Лондон).
- Клонирование, очищение и определение микобактериальных белковых антигенов, Т-клеток CD-4 и CD-8 человека и мышей, реагирующих на микобактериальные антигены.
- Серологические и кожно-диагностические реагенты применительно к туберкулезу и лепре.
- Иммуногенетическая и иммунорецепторная роль антигенов карбогидрата микобактерий; диагностическая ценность этих антигенов.
- Генетический контроль иммунной реакции на микобактериальные антигены.
- Рецепторы, монокины и белки теплового шока в макрофагах, инфицированных внутриклеточными бактериями.
- Экспрессия генного кодирования микобактериальных белков в клетках-эукариотах.
- Механизмы хозяина, контролирующие распространение хронической и потенциальной инфекции (лаборатория туберкулеза и связанных с ним инфекций Центра клинических наук СМИ, Лондон).
- Исследование туберкулеза в Западной Кении: изучение методом «случай-контроль» значимости вакцинации БЦЖ как фактора риска развития заболеваний (кафедра эпидемиологии и популяционных исследований Лондонской школы гигиены и тропической медицины).
- Эпидемиология туберкулеза и других микобактериозов в юго-восточной Англии. Таксономия, идентификация и типирование микобактерий с помощью биомедицинских методик. Иммунология туберкулеза с преимущественным проведением серологических исследований, изучением реакции манту и БЦЖ-вакцинации (кафедра микробиологии Института сердца и легких, Лондон).

· Изучение биохимии M.lepre и M.tuberculosis (кафедра биохимии Университета Гулля).

· Типирование резистентных штаммов M.tuberculosis (кафедра микробиологии, школа Св.Георгия Лондонского университета).

Выводы и рекомендации для ученых Казахстана

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости глубокого анализа и внедрения новых мероприятий для существенного изменения ситуации по контролю за туберкулезом в стране.

Необходимо:

- Продолжить научные исследования по развитию и совершенствованию молекулярно-генетических технологий, как наиболее перспективных для разработки и реализации актуальных диагностических и лечебно-профилактических задач во фтизиатрии;

- Научные исследования в данном направлении будут способствовать уточнению молекулярных механизмов формирования лекарственной устойчивости МБТ и позволят лучше понять фундаментальную основу неэффективной химиотерапии туберкулеза.

- Разработать оптимальные инновации в контроле над туберкулезом, включая МЛУ ТБ и комбинацию ТБ/ВИЧ, при этом охватить категории населения, наиболее подверженные эпидемии туберкулеза – контингент пенитенциарной системы, пользователей наркотиков, лиц без определенного места жительства, малообеспеченных и мигрантов;

- В качестве основы работы по контролю над туберкулезом усилить фундаментальные и прикладные исследования по туберкулезу.

На борьбу с туберкулезом в Казахстане направлены:

- Национальная Программа «Усиление борьбы с туберкулезом в Республике Казахстан на 2004-2006 гг.»

- Разработан План действий на 2007-2011 гг. по борьбе с туберкулезом в соответствии с Глобальным планом «Остановить туберкулез» на 2006-2015 гг.

- Проект «Глобального Фонда борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией» с финансированием на 5 лет.

- Разработана Программа борьбы с ТБ/ВИЧ.

Использованные источники:

1. Бланк Л. Глобальный план ответных действий по МЛУ и XDR туберкулеза на 2007–2008 гг. /Материалы Международной конференции «Глобальный контроль над туберкулезом в странах Центральной Азии», Алматы, Казахстан, 2007. С.23.
2. Гатубей Д.Н., Корначев А.С. Применение дискриминантного анализа для интегрированной оценки активности эпидемического процесса туберкулеза и результативности медицинских мероприятий по его профилактике //Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. -2007, №2. –С.1014.
3. Глобальный отчет ВОЗ по ТБ: Глобальная борьба с туберкулезом в 2007 году: основные выводы. 2007г.
4. Ерохин В.В. с соавт. Клеточные технологии в терапии хронического мультирезистентного туберкулеза легких //Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. –2006. №8. – С.3-5.
5. Залфингер М. Быстрая диагностика резистентного туберкулеза/Материалы Международной конференции «Глобальный контроль над туберкулезом в странах Центральной Азии». Алматы, Казахстан, 2007. С.63.
6. Залескис Р. Туберкулез в мире и Европейском регионе /Материалы Международной конференции «Глобальный контроль над туберкулезом в странах Центральной Азии». Казахстан. Алматы, 2007, с.17.
7. Ильницкая Л.И. Состояние и современные подходы к улучшению фтизиопульмонологической помощи различным возрастным группам населения в условиях высокой заболеваемости туберкулезом //Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. -2007. № 5. С.12-16.
8. Исмаилов Ш.Ш. Актуальные проблемы контроля за туберкулезом в Казахстане/Материалы Международной конференции «Глобальный контроль над туберкулезом в странах Центральной Азии». Казахстан. Алматы, 2007, с.29-30.
9. Исмаилов Ш.Ш. Основные проблемы и пути решения по контролю за туберкулезом в Казахстане // Материалы III съезда врачей и провизоров Республики Казахстан. – Астана, 2007. – С.63-64.
10. Муминов Т.А. Инновационные технологии во фтизиатрии / Материалы Международной конференции «Глобальный контроль над туберкулезом в странах Центральной Азии». Алматы, Казахстан, 2007, с.58.
11. Нанин П. Глобальный подход к борьбе с ВИЧ-инфицированным туберкулезом // Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. -2005, № 10. –С.13-16.
12. Перельман М.И. Туберкулез в России/Материалы Международной конференции «Глобальный контроль над туберкулезом в странах Центральной Азии», Алматы, Казахстан, 2007, с.47.
13. Пальцев М.А. Медицина XXI века в свете клеточной биологии //Вестн. РАМН. – 2004. – Т.59. № 9. – С.3-11.
14. Ракишев Г.Б. с соавт. Эффективность работы противотуберкулезной службы Республики Казахстан по итогам 2006 года/Материалы Международной конференции «Глобальный контроль над туберкулезом в странах Центральной Азии», Алматы, Казахстан, 2007, с.117.
15. Самойлова А.Г., Марьяндышев А.О. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – актуальная проблема фтизиатрии(обзор литературы) // Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. –2005, №7. – С.3-8.
16. Скворцова Л.А. с соавт. Туберкулез сегодня: особенности возбудителя, клиника и лечение // Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. -2005. № 11. –С.6-9.
17. Тунгусова О.С., Марьяндышев А.О. Использование математических моделей для интерпретации эпидемической ситуации по туберкулезу // Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. -2006. № 9. –С.23-26.
18. Хоффман Х. Новые инновационные достижения в диагностике туберкулеза: практическое применение/Материалы Международной конференции «Глобальный контроль над туберкулезом в странах Центральной Азии», Алматы, Казахстан, 2007, с.61.
19. Цыб А.Ф. с соавт. Получение и использование в медицине клеточных культур из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека //Вестн. РАМН. – 2004. – Т.59. №9. – С.71-79.
20. Ярыгин В.Н. Тканевые клеточные системы – основа биомедицинских клеточных технологий нового поколения: контуры идеологии //Вестник РАМН. -2004. –Т.59. №9. – С.12-19.
21. Gupta R. Туберкулез как большая проблема мирового здравоохранения в XXI веке. Перспективы ВОЗ //Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. -2005, № 7. –С.53-54.
22. Zimmet J.M. Basic Res Cardiol. -2005. -Vol.100. №6. -P.471-481.
23. Thum T. The dying stem cell hypothesis J.Am.Coll.Cardiol.-2005.-Vol.46 10.-P.1799-1806.
24. Petersen B.E. J//Am.Soc.Nephrol.-2001.- Vol.12. №8.-P.1773-1780.
25. Swanger S.A. Analisis of allogenic syngenic bone marrow stromal cell graft survival in the spinal cord //Cell Transplant.-2005.-Vol.14. №10.-P.775-786.
26. Интернет <http://medlinks.ru/>