

ГРАНУЛЕМАТОЗЫ В ПРАКТИКЕ ФТИЗИАТРА

Ю.Ю. Гармаш^{1,2}, С.Е. Борисов^{1,2}, Э.В. Бирон¹, Т.Н. Иванушкина¹, Ю.Р. Зузя¹

В статье рассмотрены концептуальные вопросы и анализ проблемы дифференциальной диагностики многообразных клинических форм гранулематозов в зависимости от этиологического фактора гранулемы, их распространенности в практике фтизиатра, представлен обзор литературных данных и собственный опыт дифференциальной диагностики.

Цель исследования. Изучение структуры различных гранулематозов в противотуберкулезном учреждении на основе анализа данных, зарегистрированных в московском городском фтизиатрическом учреждении.

Материалы и методы исследования. В основе – данные по выявлению и наблюдению саркоидоза, диссеминированного туберкулеза, микобактериоза, пневмонитов, васкулитов на протяжении десятилетий на базе головного городского объединенного фтизиатрического учреждения г. Москвы ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Результаты исследования. Туберкулез – инфекционное заболевание, возбудитель которого – микобактерия туберкулеза (МБТ) – вызывает иммунный ответ с формированием гранулематозного воспаления. Гранулематозное воспаление – сложный, клеточно-опосредованный иммунный ответ, для развития которого требуется наличие персистирующего антигена в макрофагах. МБТ является наиболее частым, но не единственным подобным антигеном. Эпителиоидноклеточные гранулемы развиваются при туберкулезе, саркоидозе, микобактериозе, васкулитах, микозах, пневмокозиозах, альвеолитах и в ряде случаев при всех заболеваниях идентичны, с одинаковым механизмом трансформации макрофагов в эпителиоидные клетки и клетки Пирогова – Лангханса и механизм формирования гранул. В зависимости от этиологического фактора гранулемы могут иметь те или иные особенности строения и инволюции, которые могут быть выявлены только при исследовании достаточного количества морфологического материала. В связи с этим на практике диагностика гранулематозов традиционно представляет сложную задачу. Одним из наиболее важных конкурентов туберкулеза как гранулематоза является саркоидоз. Рассмотрены результаты неофициальной статистики саркоидоза по г. Москве за 1961–2019 гг. по частоте и структуре клинических форм, вариантов течения, исходам, определена заболеваемость в репрезентативных выборках по годам и распространенность саркоидоза органов дыхания в мегаполисе. Представлен анализ эпидемиологических показателей по диссеминированному туберкулезу в г. Москве за 2012–2019 гг. среди различных групп населения. Определен спектр основных видов гранулематозов, отличных от туберкулеза, выывших из фтизиатрических клиник за 2010–2020 гг.

Ключевые слова: гранулематоз, гранулематозное воспаление, саркоидоз, туберкулез, микобактериоз, пневмонит, васкулит

GRANULOMATOSIS IN TUBERCULOSIS PRACTICE

Yu.Yu. Garmash, S.E. Borisov, E.V. Biron, T.N. Ivanushkina, Yu.R. Zuzya

The article deals with conceptual issues and analysis of the problem of differential diagnosis of various granulomatosis depending on the etiological factor of granuloma, their prevalence in the practice of a phthisiologist, provides an overview of the literature data and own experience of differential diagnosis.

The aim of the study. Study of the structure of various granulomatoses in an antituberculous institution based on the analysis of data registered in the Moscow city phthisiological institution.

Materials and methods. It is based on data on the detection and observation of sarcoidosis, disseminated tuberculosis, mycobacteriosis, pneumonitis, vasculitis for decades on the basis of the head city joint phthisiological institution of Moscow GBUZ «Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Department of Health of the City of Moscow».

Results. Tuberculosis is an infectious disease, the causative agent of which *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) causes an immune response with the formation of granulomatous inflammation. Granulomatous inflammation is a complex, cell-mediated immune response, the development of which requires the presence of a persistent antigen in macrophages. MBT is the most common, but not the only such antigen. Epithelioid cell granulomas develop in tuberculosis, sarcoidosis, mycobacteriosis, vasculitis, mycoses, pneumoconiosis, alveolitis and in some cases are identical in all diseases, with the same mechanism of transformation of macrophages into epithelioid cells and Pirogov–Langhans cells and the mechanism of granuloma formation. Depending on the etiological factor, granulomas may have certain structural features and involutions that can only be identified by examining a sufficient amount of morphological material. In this regard, in practice, the diagnosis

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва.

of granulomatosis is traditionally a difficult task. One of the most important competitors of tuberculosis, as granulomatosis, is sarcoidosis. The results of unofficial statistics of sarcoidosis in Moscow for 1961-2019 on the frequency and structure of clinical forms, course variants, and outcomes considered, the incidence in representative samples by year and the prevalence of sarcoidosis of the respiratory organs in the metropolis are determined. The analysis of epidemiological indicators on disseminated tuberculosis in Moscow for 2012-2019 presented. Among various groups of the population. The spectrum of the main types of granulomatoses, other than tuberculosis, dropped out of phthisiological clinics in 2010-2020 has been determined.

Key words: granulomatosis, granulomatous inflammation, sarcoidosis, tuberculosis, mycobacteriosis, pneumonitis, vasculitis

Введение

Туберкулез – инфекционное заболевание, возбудитель которого – микобактерия туберкулеза (МБТ) – вызывает иммунный ответ с формированием гранулематозного воспаления [24]. Гранулематозное воспаление – сложный, клеточно-опосредованный иммунный ответ, для развития которого требуется наличие персистирующего антигена в макрофагах. МБТ является наиболее частым, но не единственным антигеном. Существует достаточно широкий круг заболеваний, морфологическим субстратом которых является гранулематозное воспаление, в том числе и его вариант – эпителиоидноклеточный гранулематоз [71, 88]. Этиология гранулематоза может быть инфекционной, аутоиммунной, токсической, аллергической и неопластической [32, 51, 62, 71, 75, 84, 88, 101]. В зависимости от этиологического фактора гранулемы могут иметь те или иные особенности строения и инволюции. Общие виды гранулематозных реакций включают некротические гранулемы, ненекротические гранулемы, гнойные гранулемы, диффузное гранулематозное воспаление и реакцию гигантских клеток на инородное тело.

Существуют две широкие формы четко выраженной гранулемы, определяемые их этиологией: гигантоклеточные гранулемы с инородным телом и иммунные гранулемы [88]. Гигантоклеточные гранулемы инородного тела представляют собой гистиоцитарные реакции на инертный материал без адаптивного иммунного ответа, например, на шовный материал, тальк и пищевую материал, когда гистиоциты окружают чужеродный материал, поскольку не могут сами его фагоцитировать. Иммунные гранулемы являются результатом различных причин и подразделяются на некротические и ненекротические. Некротические гранулемы отличаются наличием отчетливого центрального некроза с окружающей лимфогистиоцитарной реакцией и хроническим воспалением. Термин «казеозный» относится к типу некротических гранулем, в которых центральный некротический материал имеет «творожистую» консистенцию. Ненекротические гранулемы характеризуются скоплением эпителиоидных гистиоцитов и гигантских клеток с минимальным периферическим хроническим воспалением; примером является саркоидоз [88]. Все эти различия могут быть выявлены только при исследовании достаточного количества разнообразного морфологического материала с

применением улучшенных лабораторных методик, включая молекулярные методы, культивирование, иммуногистохимические профили и серологические значения. Внутри каждой идентифицируемой категории необходим дифференциальный диагноз широкого круга заболеваний [88]. В связи с этим диагностика гранулематозов традиционно, несмотря на инструментально-технический прогресс, представляет сложную клинко-рентгенологическую, лабораторную, морфологическую задачу [4, 71, 88].

Одним из наиболее важных конкурентов туберкулеза как гранулематоза является саркоидоз.

Саркоидоз (кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): D50-B89. Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм. D80-89. Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм. D86. Саркоидоз. D86.0 Саркоидоз легких. D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов. D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов. D86.3 Саркоидоз кожи. D86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций. D86.9 Саркоидоз неуточненный) – относительно редкое, системное воспалительное заболевание, характеризующееся неказеифицирующимся гранулематозным воспалением, которое чаще всего поражает легкие, внутригрудные лимфатические узлы, глаза и кожу [26, 77, 91]. Заболевание регистрируется во всем мире, у представителей всех рас, во всех возрастных группах. Чаще встречается у женщин – в 55–75% от общего числа [5, 6, 7, 20, 44, 94, 95]. Треть и более пациентов с саркоидозом имеют хроническое неослабевающее воспаление с прогрессирующим поражением органов [5, 7, 9, 26, 34, 58, 60, 77]. Результаты семейных и генетических исследований указывают на генетическую предрасположенность к саркоидозу [91]. Иммунологические признаки заболевания включают сильно поляризованную экспрессию цитокинов, продуцируемых Т-хелперами типа 1 и фактором некроза опухоли (TNF) в очагах воспаления [42].

Тот факт, что этиопатогенез заболевания до сих пор не выяснен, вызывает множество теорий и предположений. Все больше данных, полученных за последнее десятилетие, предполагает, что этиология саркоидоза преимущественно связана с микробными триггерами, с наиболее убедительными данными о микобактериальных или пропионибактериальных

организмах [42, 44]. Клинически полезных точных биомаркеров в диагностике, прогнозе или оценке эффектов лечения при саркоидозе пока нет. Являясь системным заболеванием, способным поражать многие органы и системы, саркоидоз привлекает внимание врачей разных областей медицины. В дополнение к преимущественным поражениям органов дыхания (рис. 1–4), глаз и кожи важным клиническим проявлением является патология сердца, нервной системы, опорно-двигательного аппарата [57, 91]. Существует большая вариабельность количества органов, клинически вовлеченных в саркоидоз, что увеличивает диагностическую неопределенность [44, 77]. Имея разные клинические проявления, саркоидоз содержит характеристики многих болезней, прежде всего туберкулеза [72, 77].

Диагноз саркоидоза не стандартизирован [44], но основан на трех основных критериях: совместимая клиническая картина, обнаружение некротического гранулематозного воспаления в одном или нескольких образцах ткани и исключение альтернативных причин гранулематозного заболевания [26, 78, 91].

Общепринятых мер для определения соответствия каждому диагностическому критерию не разработано, следовательно, диагноз «саркоидоз» никогда не бывает полностью надежным и нуждается в экспертной и

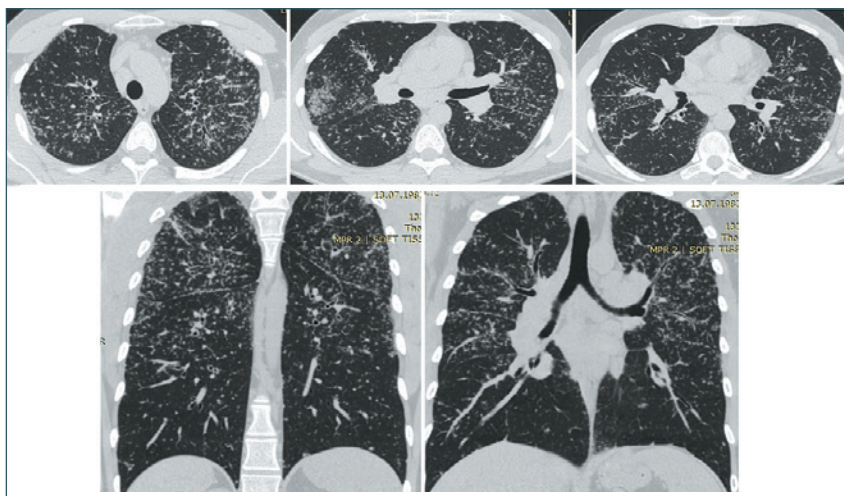


Рис. 1. КТ органов грудной клетки при саркоидозе ВГЛУ и легких: перилимфатический тип распределения очагов, изменения смешанного очагово-интерстициального характера, сливные очаги вдоль бронхосудистых пучков, междольевых щелей, костальной плевры, «четкообразное» утолщение интерстициальных структур легких, очаги с перибронхиальными и периваскулярными муфтами, гиперплазия внутригрудных лимфатических узлов

Fig. 1. CT of the thoracic organs in case of sarcoidosis of the ITLN and lungs: perilymphatic type of distribution of foci, changes of mixed focal-interstitial character, drainage foci along the bronchovascular bundles, interstitial slits, costal pleura, «clear-cut» thickening of interstitial structures of the lungs, foci with peribronchial and perivascular couplings, hyperplasia of intra-thoracic lymph nodes

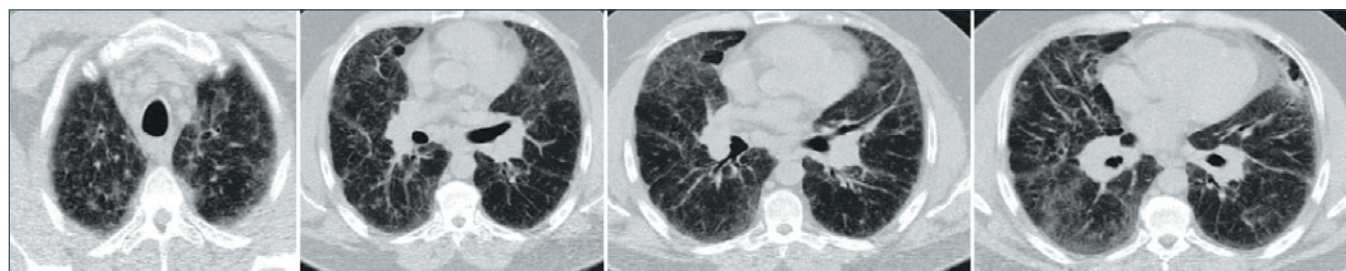


Рис. 2. КТ органов грудной клетки при саркоидозе ВГЛУ и легких с «симптомом матового стекла» (морфологический субстрат – множество мельчайших очагов, неразличимых как самостоятельные образования, диффузное утолщение межальвеолярных перегородок вследствие альвеолита, гиперплазия бронхопюльмональных лимфатических узлов)

Fig. 2. CT of the chest organs in case of sarcoidosis of the ITLN and lungs with a «frosted glass symptom» (morphological substrate – many tiny foci, indistinguishable as independent formations, diffuse thickening of the interalveolar septa due to alveolitis, hyperplasia of bronchopulmonary lymph nodes)

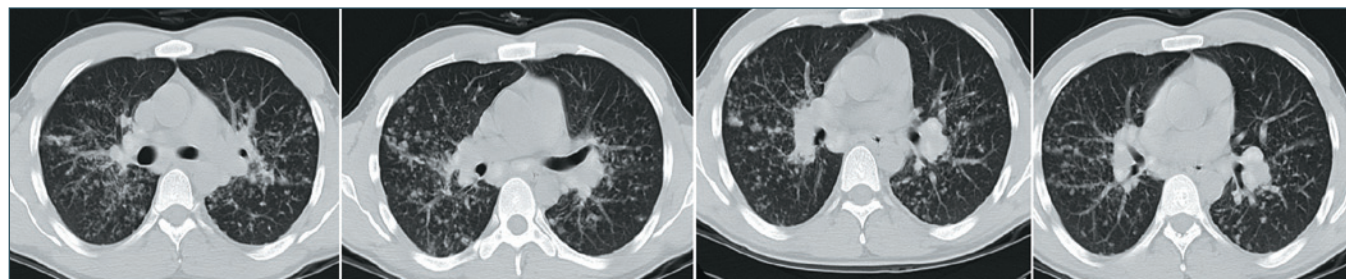


Рис. 3. КТ органов грудной клетки при саркоидозе легких с типичным перибронхиальным и периваскулярным распределением разнокалиберных очагов и симметричным увеличением бронхопюльмональных лимфатических узлов

Fig. 3. CT of the chest organs in lung sarcoidosis with typical peribronchovascular and perivascular distribution of different-sized foci and symmetrical enlargement of bronchopulmonary lymph nodes

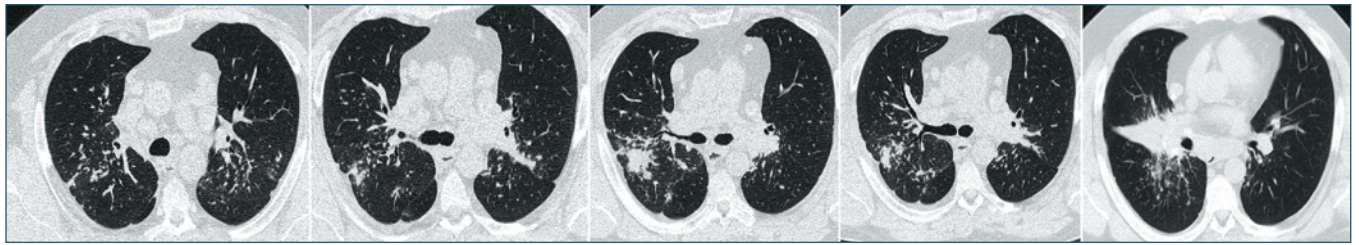


Рис. 4. КТ органов грудной клетки при хроническом саркоидозе ВГЛУ и легких: полиморфные очаги со слиянием в участки консолидации легочной ткани, различная степень выраженности инфильтрации и склероза, крупные мягкотканые конгломераты, не отделимые от структур корня, количественная и качественная внутригрудная лимфоаденопатия всех групп лимфатических узлов переднего средостения

Fig. 4. CT of the chest organs in chronic sarcoidosis of the ITLN and lungs: polymorphic foci with fusion into areas of consolidation of lung tissue, varying degrees of severity of infiltration and sclerosis, large soft-tissue conglomerates not separable from root structures, quantitative and qualitative intra-thoracic lymphadenopathy of all groups of lymph nodes of the anterior mediastinum

динамической оценке правильной диагностики [87]. В основном клинические формы саркоидоза по типу синдрома Леффрена [12, 92, 95], ознобленная волчанка и синдром Хеерфордта [44] считаются специфичными для болезни и признаны диагностическими при условии знания специалистами этих проявлений. Диагностические сложности при саркоидозе сохраняются по всем направлениям: альвеолит, гранулематоз, внелегочные разнообразные проявления, «маски» коморбидной патологии. В первую очередь всегда остается необходимость исключить туберкулез. Для постановки диагноза саркоидоза часто требуется гистологическая оценка тканевых гранулем. С целью забора ткани в качестве начальной процедуры отбора образцов средостения и/или прикорневых лимфатических узлов/легочной ткани наиболее приемлемым является забор образцов лимфатических узлов (новая технология, применяемая в диагностике лимфоаденопатий средостения эндобронхиальная ультрасонография с трансbronхиальной аспирационной тонкоигольной биопсией лимфатических узлов средостения (ЕБУС ТАБ) и чрезbronхиальная биопсия легких (ЧББЛ) [45, 73, 76]. Возможно хирургическое и малотравматичное взятие доступных образцов кожи или периферических лимфатических узлов, указывающих на саркоидоз. Хотя анализа жидкости БАЛ недостаточно для постановки конкретного диагноза любого интерстициального заболевания легких, БАЛ может быть полезен для исключения инфекций, злокачественных новообразований или для выявления клеточных характеристик эозинофильного пневмонита или саркоидоза [76]. Гистологические особенности, которые типичны для гранулемы саркоидоза, включают присутствие хорошо сформированных, концентрически расположенных слоев иммунных клеток, наиболее заметным из которых является центральное ядро агрегатов макрофагов и многоядерных гигантских клеток. Внешний слой слабо организованных лимфоцитов, в основном Т-клеток, часто наблюдается с несколькими вставленными дендритными клетками. В некоторых случаях гранулемы окружены изолированными скоплениями В-лимфоцитов. Гранулемы саркоидоза чаще всего не являются некротическими, однако иногда

могут проявляться смесью некротических и некротических гранулем [17, 40].

Чтобы гарантировать диагностическую точность, следует надежно исключить альтернативные саркоидозу диагнозы во время первоначальной диагностической оценки или в предположительно установленных случаях саркоидоза с атипичными клиническими признаками, особенно которые не поддаются лечению иммуносупрессией. Гранулемы, обнаруженные у пациентов с саркоидозом, не имеют уникальных гистологических особенностей, отличающих их от всех других гранулематозных заболеваний. Следовательно, для диагностики саркоидоза требуется полный анамнез и физическое обследование, дополнительное обследование, чтобы исключить другие расстройства, особенно те, которые вызывают образование гранулем [91]. Лечение пациентов с саркоидозом со сложным течением болезни требует тесного сотрудничества врача первичной медико-санитарной помощи со специализированными междисциплинарными центрами [36].

Несмотря на более чем 100-летние исследования, мы все еще очень мало знаем о саркоидозе. Глобальные последствия саркоидоза для здоровья на современном этапе остаются неизвестными, но новые доказательства показывают, что болезнь гораздо более распространена, чем предполагалось ранее, а смертность среди пациентов с саркоидозом намного выше, чем сообщалось ранее в некоторых популяциях пациентов (например, в 2,4 раза выше среди афроамериканских женщин с саркоидозом по сравнению с соответствующей группой без саркоидоза) [91]. Официальной статистики саркоидоза в Российской Федерации нет. Последние годы в ряде стран мира и территорий Российской Федерации для решения организационных и научно-исследовательских вопросов в системе здравоохранения используется анализ смешанных (ретроспективно-проспективных) регистров больных саркоидозом, создаваемых по инициативе специалистов [7, 18, 20, 21, 31, 34, 35, 43, 47, 94, 97]. Одним из крупнейших в мире регистров больных саркоидозом (более 16 000 пациентов) был создан в Швеции [31]. В России регистры больных были созданы

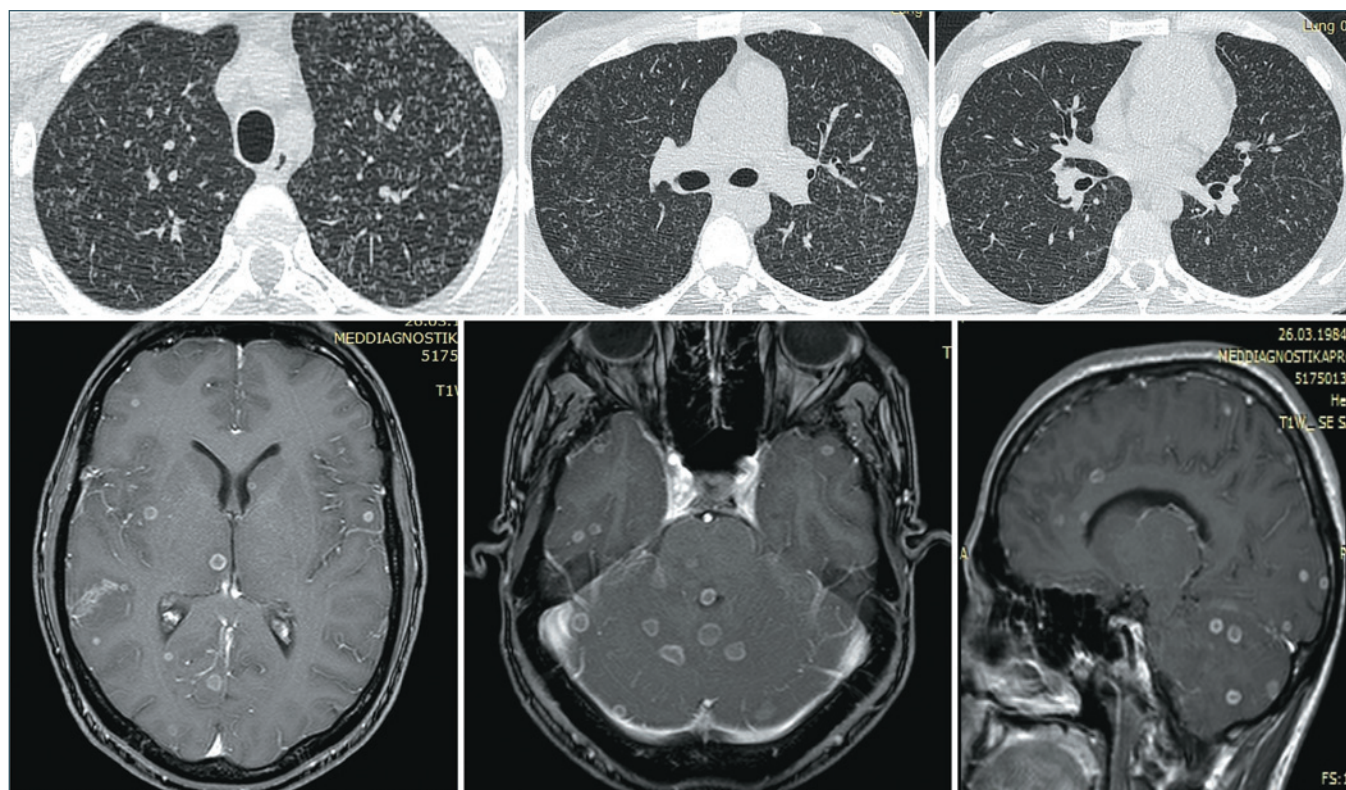


Рис. 5. КТ органов грудной клетки и головы при генерализованном туберкулезе: острая тотальная гематогенная милиарная диссеминация в легких и полиморфные очаги в головном мозге

Fig. 5. CT of the chest and head organs in generalized tuberculosis: acute total hematogenous miliary dissemination in the lungs and polymorphic foci in the brain

в Великом Новгороде (22,3 больных на 100 тыс. населения) [21], в Омске (24,6 на 100 тысяч населения) [18], в Татарстане (51,4 на 100 тысяч) [5, 6, 7]. Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей, распространенность саркоидоза на современном этапе постоянно увеличивается и характеризуется значимой вариабельностью клинических проявлений. Считается, что на распространенность саркоидоза влияют географическое положение, этнические особенности и окружающая индивидуальная среда. Чрезвычайно сложно экстраполировать на Москву результаты зарубежных российских исследований (США, Италия, Нидерланды, Германия, Швеция, Япония и др.) [31, 34, 35, 43]. Москва – город федерального значения, является небольшим по площади (256,1 тыс. га), но наиболее населенным субъектом в Российской Федерации (12 678,079 тыс. чел) и, как столица большого государства, характеризуется максимальной среди субъектов Российской Федерации маятниковой миграцией и постоянным притоком населения [16]. Особенности Москвы оказывают существенное влияние на общую эпидемиологическую ситуацию в городе, прежде всего по туберкулезу [19]. Диссеминированный туберкулез является наиболее сложной клинической формой туберкулеза для дифференциальной диагностики [104].

Диссеминированный туберкулез легких (кодирование по МКБ-10: Класс I A00–B99. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни. A15–A19. Туберкулез. A19. Милиарный туберкулез

(включен генерализованный, диссеминированный, туберкулезный полисерозит) – опасное для жизни заболевание, возникающее в результате массивного лимфогематогенного распространения *Mycobacterium tuberculosis* с летальностью 25–30% [61].

Глобальная заболеваемость диссеминированным туберкулезом (ДТ) все еще не ясна, среди иммунокомпетентных взрослых – это менее 2% от всех случаев туберкулеза и до 20% всех случаев внелегочного туберкулеза, но в целом частота ДТ недооценивается [61]. Диагноз является сложной задачей из-за его полиморфной неспецифической клинической картины, ограниченных инструментов подтверждающей лабораторной диагностики, низкой чувствительности обнаружения кислотоустойчивых микобактерий и трудностей обнаружения милиарных изменений на рентгенограмме. Для ранней диагностики требуется высокий индекс подозрительности, особенно в группах высокого риска [66].

Милиарная диссеминация на рентгенограмме – находка в 85–90%, играющая важную роль в раннем выявлении заболевания и относящаяся к прогрессирующим формам туберкулеза с гематогенным распространением на несколько органов (легкие, печень, селезенку, костный мозг, почки, надпочечники, глаза и щитовидную железу), даже если видимые классические патологические или рентгенологические данные отсутствуют (рис. 5). У 10–15% пациентов рентгенография грудной клетки при этом процессе выглядит нормальной [38].

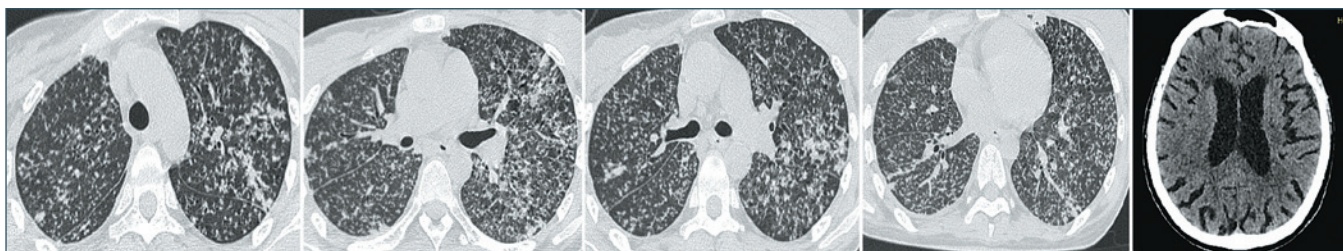


Рис. 6. КТ органов грудной клетки и головы при подостром гематогенном диссеминированном туберкулезе: тотальная со слиянием очагов диссеминация, туберкулезный менингоэнцефалит с гидроцефалией без очагов в веществе головного мозга
 Fig. 6. CT of the chest and head organs in subacute hematogenically disseminated tuberculosis: total dissemination with fusion of foci, tuberculous meningoencephalitis with hydrocephalus without foci in the substance of the brain

Значимыми клиническими признаками ДТ являются подострые или хронические конституциональные симптомы (лихорадка и гипертермия в 100%, потеря веса в 40–70%, ночная потливость в 65%), анорексия в 85%, усталость в 90%, одышка в 30%, боли в животе в 25%, кровохарканье в 6%, головная боль в 30–43%, психические изменения в 25%, плевральный выпот в 10–18%, асцит в 10–16%, лимфоаденопатия в 12–20%

(у детей чаще диарея/рвота – 12%, судороги – 7%, гепатомегалия – 20–82%, желтуха – 6%, менингизм – 19%), полиорганная недостаточность. Гематологические аномалии включают анемию, панцитопению, лейкопению, лимфопению, высокую скорость оседания эритроцитов, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина, гиперкальциемию [61].

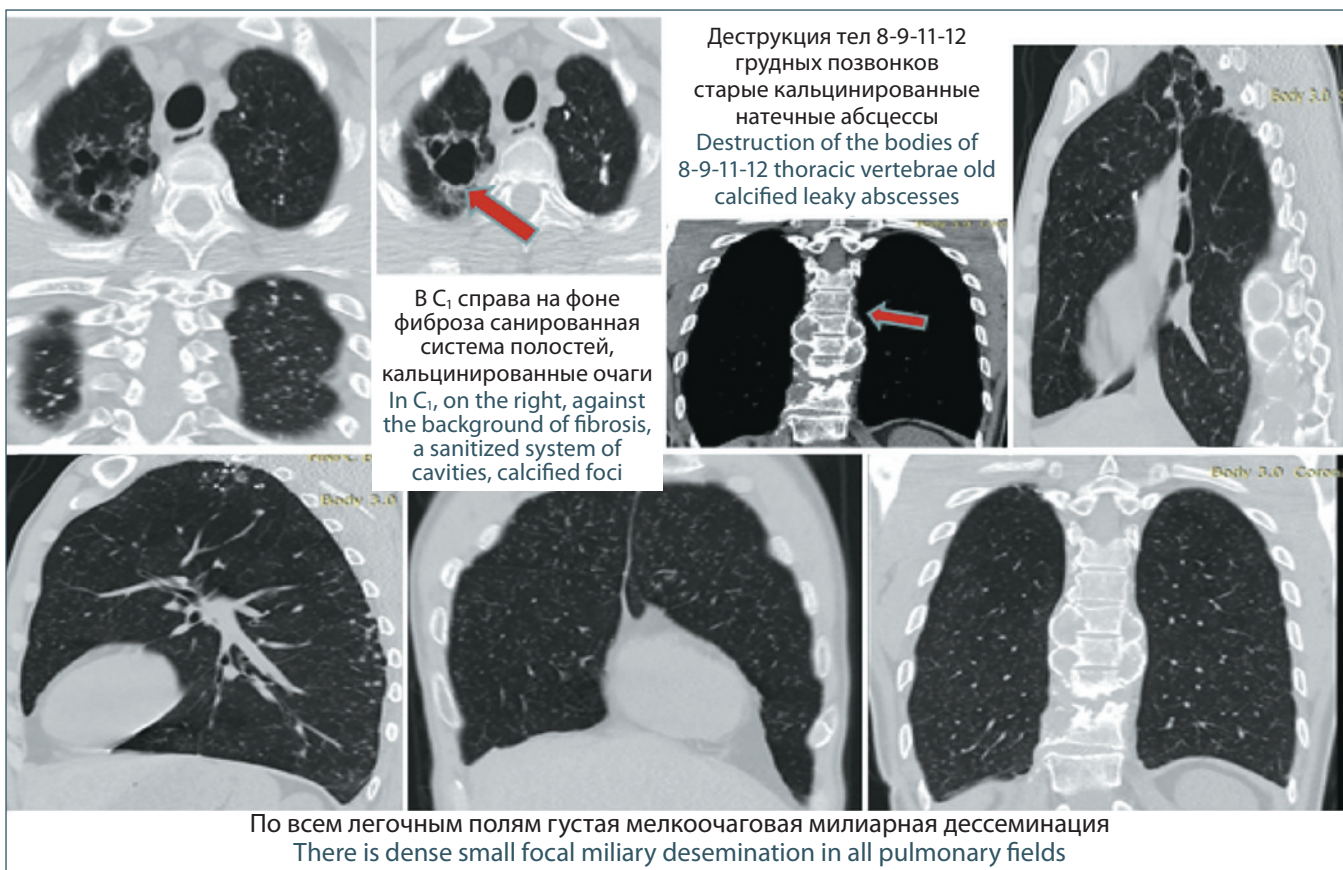


Рис. 7. КТ органов грудной клетки при генерализованном туберкулезе с поражением легких и позвоночника: рецидивирующая гематогенная диссеминация с полиморфными скиалогическими проявлениями в виде сочетания диффузных кальцированных очагов, системы санированных полостей в легочной ткани, кальцированных натечных абсцессов с деструкцией нескольких грудных позвонков и мелкоочаговой милиарной диссеминации по всем легочным полям. Клиническая картина туберкулезного менингоэнцефалита
 Fig. 7. CT of the chest organs in generalized tuberculosis with lung and spine damage: recurrent hematogenic dissemination with polymorphic scialogical manifestations in the form of a combination of diffuse calcified foci, a system of sanitized cavities in the lung tissue, calcified leaky abscesses with destruction of several thoracic vertebrae and small-focal miliary dissemination across all pulmonary fields. Clinical picture of tuberculous meningoencephalitis

По всем легочным полям густая мелкоочаговая милиарная диссеминация
 There is dense small focal miliary dissemination in all pulmonary fields



Рис. 8. КТ органов грудной клетки и головы при генерализованном туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции: гематогенный диссеминированный туберкулез и очаги в веществе головного мозга

Fig. 8. CT of the chest and head organs in generalized tuberculosis against the background of HIV infection: hematogenous disseminated tuberculosis and foci in the brain substance

Факторами риска развития ДТ прежде всего являются ВИЧ-инфекция [10], использование биологических и иммунодепрессивных препаратов для лечения различных заболеваний, растущая распространенность трансплантации органов, алкоголизм, хронические заболевания печени, программный гемодиализ, сахарный диабет, злокачественные образования и силикоз.

Основная проблема, связанная с этой формой туберкулеза, заключается в том, что трудно диагностировать инфекцию на достаточно ранней стадии [52]. Окончательный диагноз ДТ может быть поставлен путем выделения и идентификации МБТ в образцах мокроты и (или) биоптата ткани [24, 52]. Иммунологические кожные тесты часто дают отрицательный результат у пациентов с подтвержденным ДТ. Анализы высвобождения

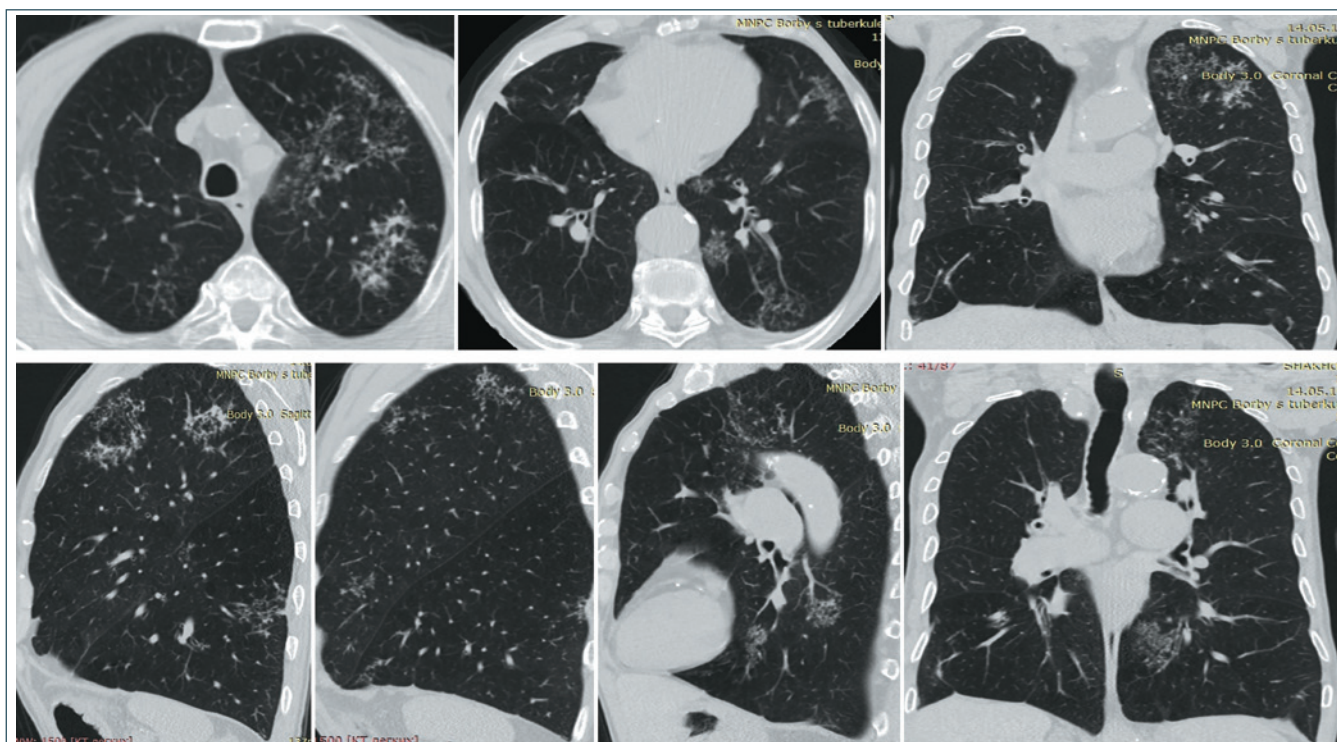


Рис. 9. КТ органов грудной клетки при диссеминированном туберкулезе легких: лимфогенная диссеминация в легочной ткани

Fig. 9. CT of the chest organs in disseminated pulmonary tuberculosis: lymphogenic dissemination in lung tissue

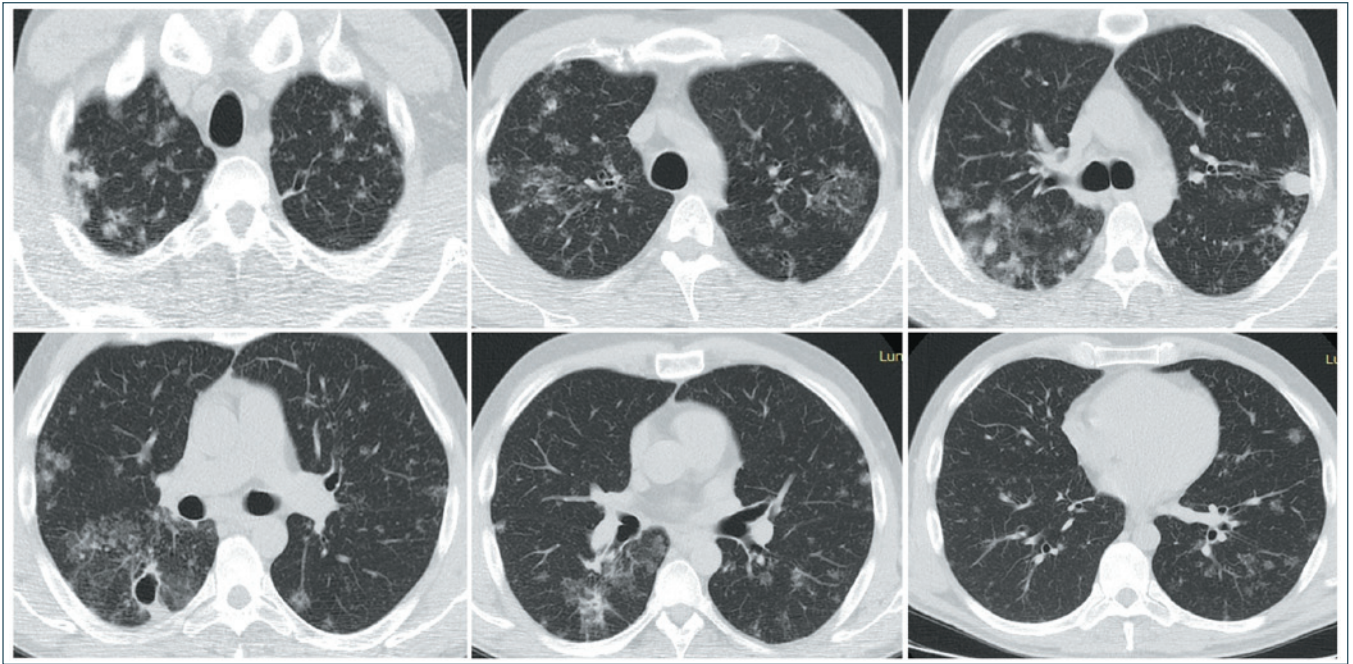


Рис. 10. КТ органов грудной клетки при диссеминированном туберкулезе легких: лимфогематогенная диссеминация с деструкцией легочной ткани

Fig. 10. CT of the chest organs in disseminated pulmonary tuberculosis: lymphohematogenic dissemination with destruction of lung tissue

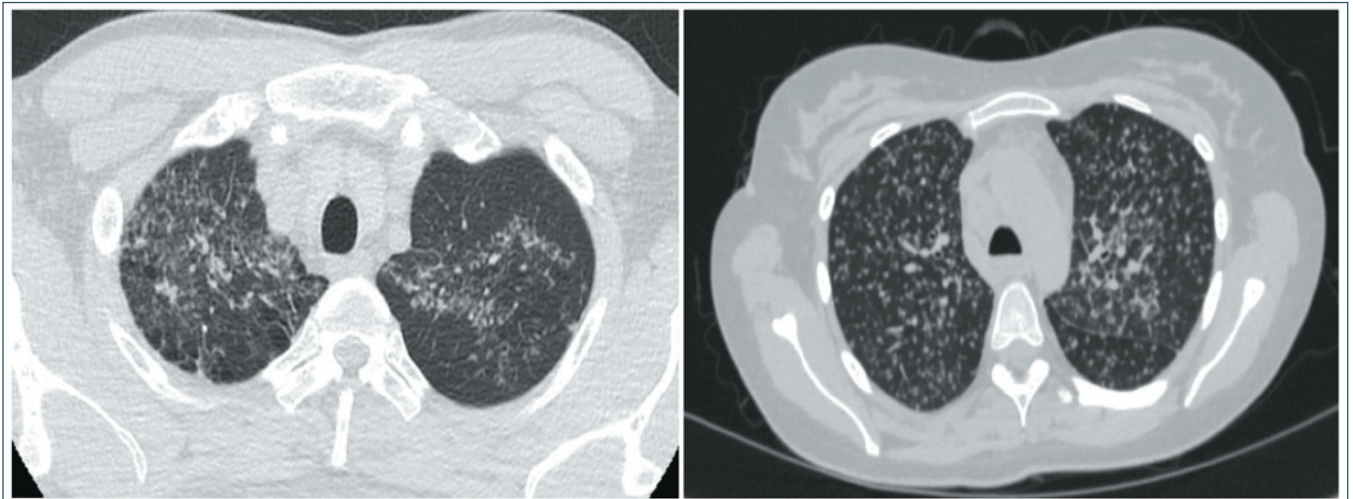


Рис. 11. КТ органов грудной клетки при хроническом диссеминированном туберкулезе легких: в легочной ткани в верхних и средних отделах с обеих сторон множественные очаги разной интенсивности на фоне усиленного легочного рисунка, фиброза и мелких единичных малозаметных кальцинированных очагов; множественности и гиперплазии, уплотнения ВГЛУ не выявлено. Цитологом в полученном при бронхоскопии материале обнаружены клетки бронхиального эпителия с признаками гиперплазии, единичные клетки альвеолярного эпителия, значительная макрофагальная инфильтрация, среди макрофагов – многоядерные, эпителиоподобные, с полиморфными включениями («клетки курильщика»), участки небольшой нейтрофильной инфильтрации, единичные лимфоциты, тучные клетки, обрывки фиброза. В бронхиальном смыве – цитоз $0,35 \times 10^6/\text{мл}$, альвеолярные макрофаги – 86%, лимфоциты – 13%, нейтрофилы – 1%, среди альвеолярных макрофагов – многоядерные дистрофически измененные эпителиоподобные клетки. Тест Т-SPOT.TB положительный. При посеве мокроты получен рост МБТ, методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ

Fig. 11. CT of the chest organs in chronic disseminated pulmonary tuberculosis: in the lung tissue in the upper and middle sections on both sides there are multiple foci of different intensity against the background of an enhanced pulmonary pattern, fibrosis and small single hardly noticeable calcified foci; multiplicity and hyperplasia, compaction of ITLN were not revealed.

The cytologist found bronchial epithelial cells with signs of hyperplasia, single cells of the alveolar epithelium, significant macrophage infiltration, among the macrophages – multinucleated, epithelial-like, with polymorphic inclusions («smoker cells»), areas of small neutrophil infiltration, single lymphocytes, mast cells, fragments of fibrosis. In bronchial flushing – cytos $0.35 \times 10^6/\text{ml}$, alveolar macrophages – 86%, lymphocytes – 13%, neutrophils – 1%, among alveolar macrophages – multinucleated dystrophically altered epithelial cells. T-SPOT test.TB is positive. When sputum was seeded, MBT growth was obtained, MBT DNA was detected by PCR

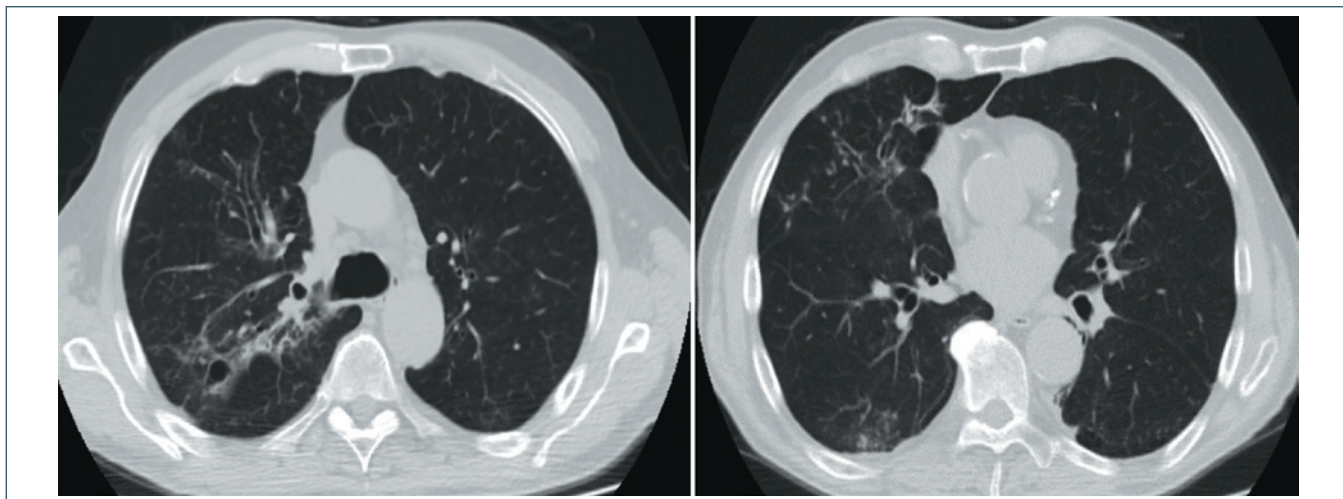


Рис. 12. Микобактериоз, вызванный *M. avium complex*, идентифицирован методом посева мокроты у пациента из семейного контакта с сыном, больным туберкулезом с выделением микобактерий туберкулеза. Изменения в легких выявлены при обращении по поводу ушиба грудной клетки. КТ органов грудной клетки: в С₁, С₂, С₃, С₄, С₅ правого легкого и С₆ с обеих сторон на фоне фиброза многочисленные бронхогенные очаги, сливного характера с формированием перибронхиальных лобулярных уплотнений в С₂, С₃ правого легкого. Плевропневмофиброз в нижнебазальных отделах обоих легких. Бронхи в зоне патологических изменений деформированы, просветы расширены, стенки утолщены. Листки плевры неравномерно утолщены. Начата противотуберкулезная терапия. При бронхоскопии специфического поражения бронхов не выявлено, при цитологическом исследовании катетер-биоптата: на фоне бесструктурных слизеподобных масс и элементов клеточного детрита клетки бронхиального эпителия разной степени сохранности, участки воспалительной инфильтрации (в основном нейтрофильной, местами – макрофагальной). В мокроте и бронхиальном смыве ДНК МБТ не обнаружены. Методом посева в мокроте трехкратно обнаружены микобактерии, идентифицированные как *M. avium complex*

Fig. 12. *Mycobacteriosis* caused by *M. avium complex* was identified by sputum culture in a patient from family contact with a son with tuberculosis with the release of *Mycobacterium tuberculosis*. Changes in the lungs were detected during treatment for a chest injury. CT of the chest organs: in С₁, С₂, С₃, С₄, С₅ of the right lung and С₆ on both sides against the background of fibrosis there are numerous bronchogenic foci of a draining nature with the formation of peribronchovascular lobular seals in С₂, С₃ of the right lung. Pleuropneumofibrosis in the lower basal parts of both lungs. The bronchi in the area of pathological changes are deformed, the lumen is expanded, the walls are thickened. The pleural leaves are unevenly thickened. Antitubercular therapy has been started. Bronchoscopy revealed no specific bronchial lesion, cytological examination of a catheter biopsy: against the background of structureless mucus-like masses and elements of cellular detritus, bronchial epithelial cells of varying degrees of preservation, areas of inflammatory infiltration (mainly neutrophilic, sometimes macrophage). MBT DNA was not found in sputum and bronchial flushing. *Mycobacteria* identified as *M. avium complex* were detected three times in sputum by seeding

гамма-интерферона, такие как T-SPOT.TB и QuantiFeron-TB более специфичны и могут быть полезными дополнительными тестами, однако ни один тест не может точно различить латентную инфекцию и активную болезнь, и мало что известно о полезности этих тестов для диагностики ДТ [105].

Гистологическое исследование остается одним из важнейших методов диагностики туберкулеза. Основообразующим морфологическим элементом туберкулезного воспаления является туберкулезная гранулема. Важнейшей отличительной чертой туберкулезной гранулемы является наличие центрально расположенной зоны творожистого, или казеозного, некроза – плотного аморфного тканевого детрита, образовавшегося вследствие повреждения и гибели фагоцитов. Зона казеозного некроза окружена несколькими слоями эпителиоидных клеток, макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток. Среди эпителиоидных клеток располагаются крупные многоядерные клетки Пирогова – Лангханса. В наружных отделах клеточного слоя выявляют полинуклеарные лейкоциты и фибробласты. Формирование туберкулезной гранулемы,

складывается из четырех стадий: накопление в очаге повреждения ткани юных моноцитарных фагоцитов, созревание этих клеток в макрофаги с образованием макрофагальной гранулемы; созревание и трансформация моноцитарных фагоцитов, макрофагов в эпителиоидные клетки и эпителиоидноклеточные гранулемы; образование гигантских клеток Пирогова – Лангханса (многоядерные гигантские клетки, характеризующиеся периферическим расположением овальных ядер) с формированием гигантоклеточной гранулемы [24, 88].

Молекулярное типирование произвело революцию в эпидемиологических исследованиях инфекционных заболеваний, особенно микобактериальной этиологии [54, 56, 89]. Род *Mycobacterium* на современном этапе вмещает в общей сложности 169 различных видов [50]. Все они делятся на три основные группы, а именно: комплекс *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* и микобактерии, отличные от первых, вместе именуемые нетуберкулезными микобактериями. В то время как *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* являются облигатными патогенами для

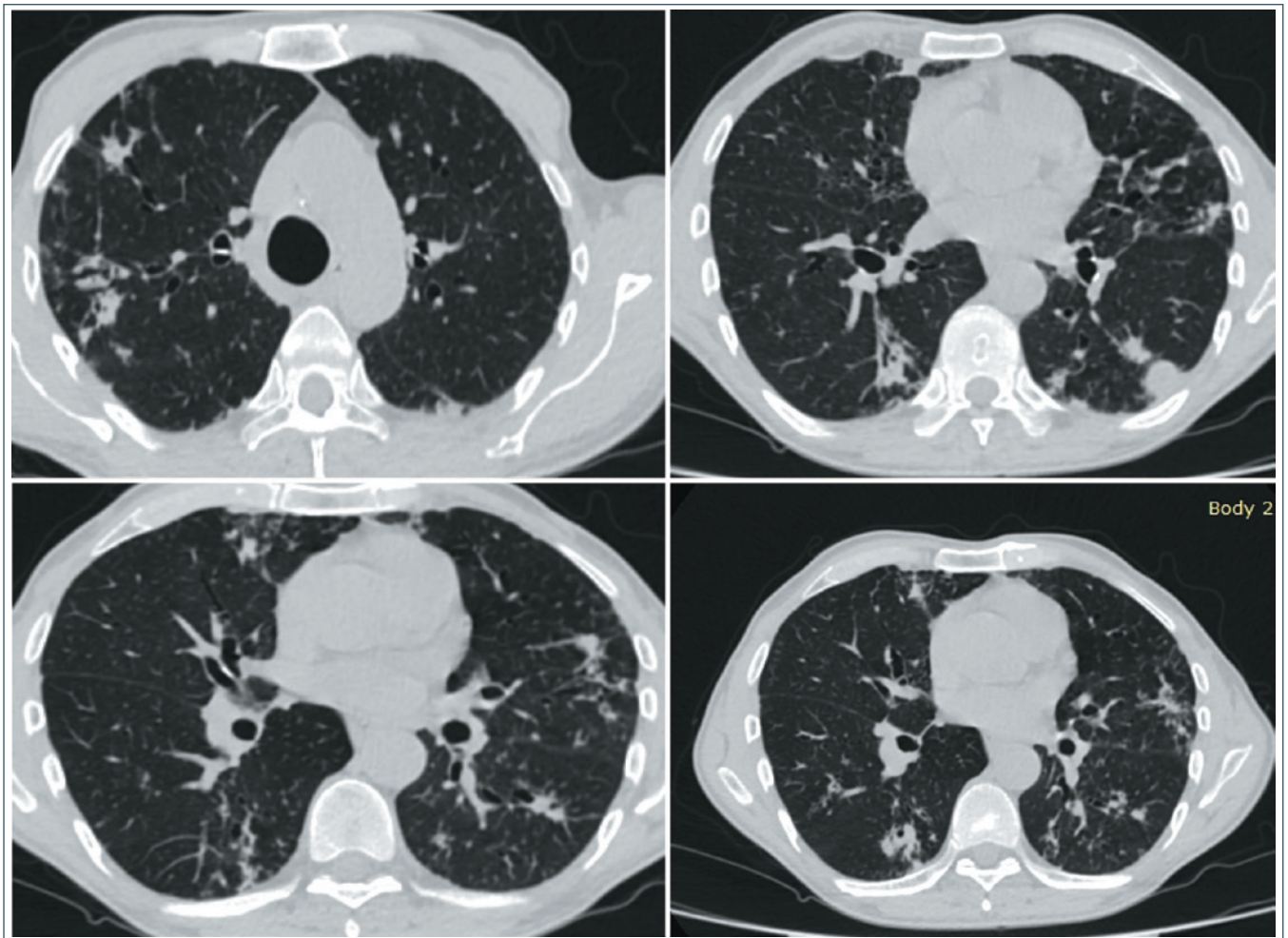


Рис. 13. Микобактериоз, вызванный *M. avium complex*. КТ органов грудной клетки: полиморфная сканологическая картина, сочетание признаков респираторного бронхиолита, участков перибронхиального и альвеолярного уплотнения очаговой, неправильной по типу фиброза и округлой по типу инфильтрата формы

Fig. 13. *Mycobacteriosis* caused by *M. avium complex*. CT of the chest organs: polymorphic scialogical picture, a combination of signs of respiratory bronchiolitis, peribronchial and alveolar areas of focal, irregular fibrosis and rounded infiltrate-type shape

человека и животных, нетуберкулезные микобактерии – это по большей части организмы окружающей среды, обнаруживаемые преимущественно в почве, водоемах, пищевых продуктах, в животных. Их выделение из клинических образцов не всегда указывает на клиническое заболевание [50]. Несмотря на то что они являются свободноживущими сапрофитами, они могут при определенных условиях, обычно связанных с иммунодефицитом хозяина, действовать как условно-патогенные микроорганизмы, приводя к широкому спектру клинических синдромов. Методы молекулярного типирования микобактерий основаны на разнообразии генетических структур этих организмов. Особое значение имеет тестирование лекарственной чувствительности, которое стало ключевым компонентом глобальных программ борьбы с туберкулезом. Идентификация микобактерий имеет важное значение, поскольку туберкулез и микобактериоз гистологически могут быть неотличимы, но требуют разных режимов лечения.

Микобактериоз (кодирование по МКБ-10: Класс I. A00–B99. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни. A30–49. Другие бактериальные болезни. A31. Инфекции, вызванные другими микобактериями (исключены лепра A30 и туберкулез A15–A19). A31.0 Легочная инфекция, вызванная *Mycobacterium (avium, intracellulare, kansasii)*. A31.1 Кожная инфекция, вызванная *Mycobacterium* (язва Бурули, инфекция, вызванная *Mycobacterium marinum, ulcerans*). A31.8 Другие инфекции, вызванные *Mycobacterium*. A31.9 Инфекция, вызванная *Mycobacterium*, неуточненная) – заболевания, вызванные микобактериями, определяемыми как атипичные или нетуберкулезные (НТМБ), не передающиеся от человека к человеку [50, 54, 56].

Дифференциация между видами микобактерий обычно проводится при получении культур, и поэтому диагноз может зависеть от выделения микроорганизмов в культуре [62, 63]. В учреждениях, где нет соответствующих методов идентификации, микобактериозы могут быть перепутаны с туберкулезом

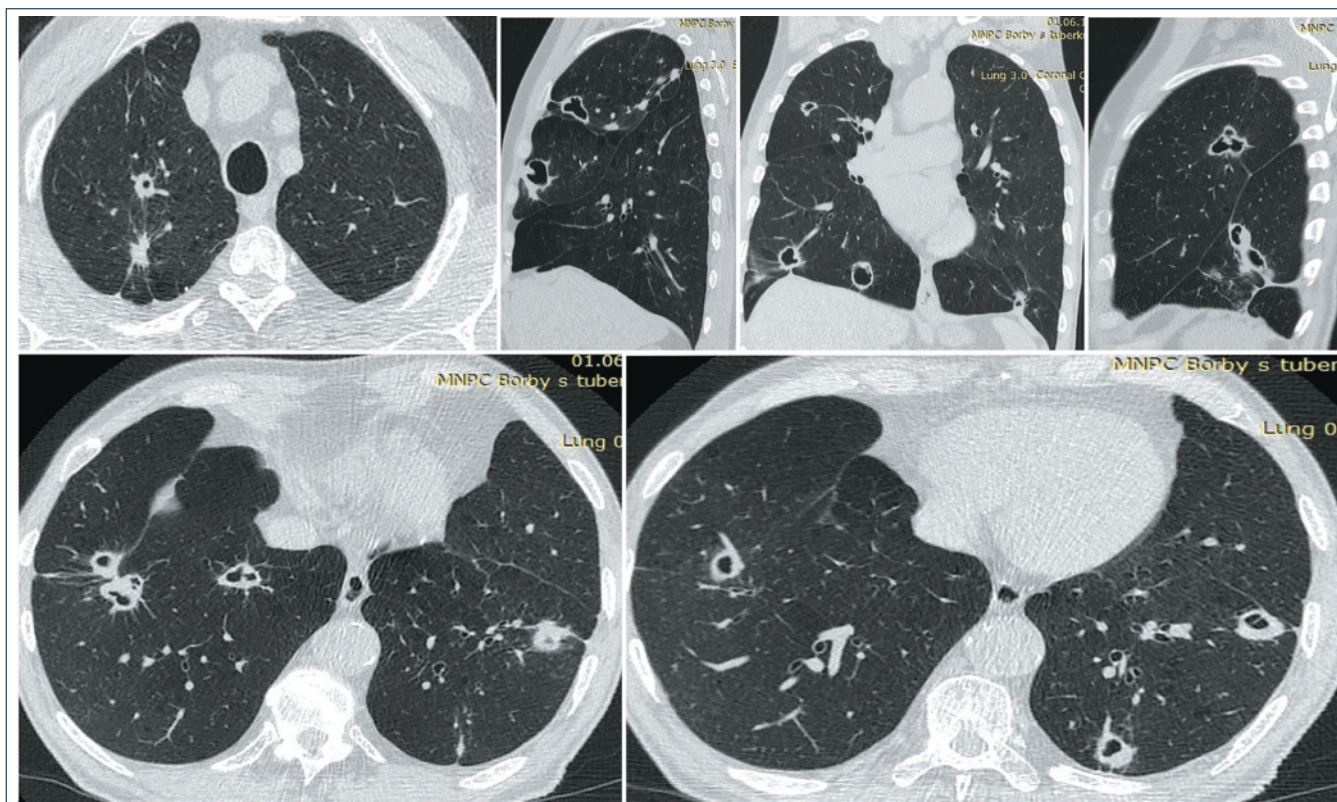


Рис. 14. Микобактериоз, вызванный *M. kansasii* (вирулентный тип атипичных микобактерий, вызывающих некротическую реакцию, неотличимую от туберкулеза). КТ органов грудной клетки

Fig. 14. Mycobacteriosis caused by *M. kansasii* (a virulent type of atypical mycobacteria causing a necrotic reaction indistinguishable from tuberculosis). CT of the chest organs

из-за сходства клинических симптомов, рентгенологических признаков, морфологических и микробиологических характеристик заболевания и микобактерий. С помощью гистохимического окрашивания надежного способа отличить *Mycobacterium tuberculosis* от «атипичных» микобактерий не существует. Микобактериозы имеют макроскопическую картину, практически идентичную различным формам туберкулеза и визуально выглядят как очаговый туберкулез, туберкулема, диссеминированный или фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Лечение микобактериоза зачастую усложняется из-за устойчивости или низкой чувствительности НТМБ к противотуберкулезным препаратам. НТМБ могут образовывать биопленки на широком спектре органических (пластик, силикон, резина, поливинилхлорид) и неорганических (стекло, металлы) материалов из-за гидрофобной клеточной стенки и устойчивости к дезинфицирующим средствам, антибиотикам, что играет важную роль в защите НТМБ от агрессивных внешних факторов и, следовательно, способствует их колонизации.

Когда НТМБ подозревают в качестве этиологии заболевания (рис. 12–14), окончательный диагноз всегда должен подтверждаться повторным выделением НТМБ их разных образцов биоматериала пациента или единым образцом, если он взят в асептических условиях со стерильного участка тела (например, бронхиальный смыв или операционный материал) [54].

Лабораторные результаты должны соотноситься с клиническими проявлениями, рентгенологическими и гистологическими данными для определения клинической значимости НТМБ, если такая имеется. При микроскопии в большинстве случаев гистологическая картина очень сходна с морфологическими изменениями, характерными для туберкулеза (рис. 15), но в ряде исследований нами отмечено преобладание макрофагального компонента при формировании гранулематозного воспаления, в том числе в стенках полостей распада, порой с формированием гранулематозной реакции по типу инородных тел. НТМБ могут привести к колонизации, инфекции и/или заболеванию, которые могут быть временными, прерывистыми или продолжительными, и установить конкретный источник инфекции обычно невозможно. В нашей практике имелся единичный случай генерализованного микобактериоза, вызванного НТМБ, клинически протекающего по типу тифобациллеза Ландузи с соответствующей морфологической картиной (рис. 16).

Микобактериозы не являются заболеваниями, подлежащими регистрации во многих юрисдикциях общественного здравоохранения, поскольку они не считаются инфекционными с эпидемиологической точки зрения и данные эпидемиологического надзора по ним отсутствуют [50, 54]. Несмотря на значительный прогресс в лабораторной идентификации

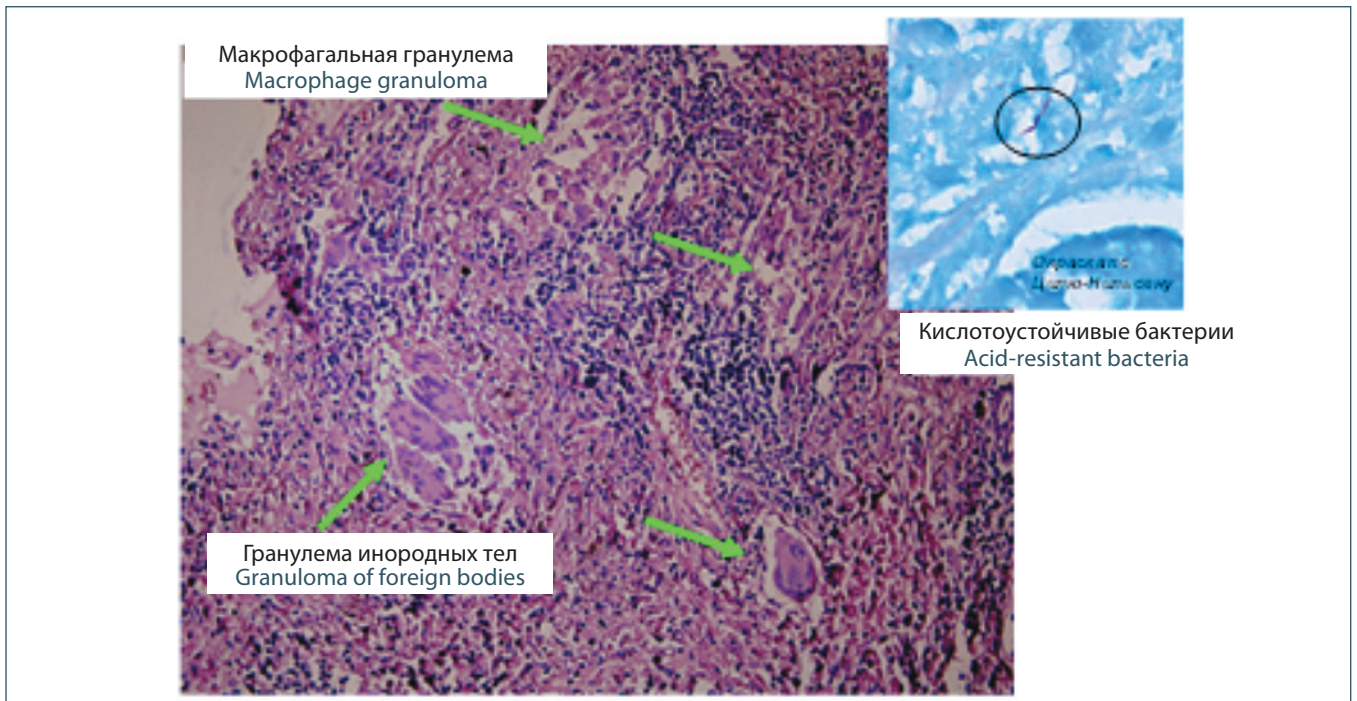


Рис. 15. Микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями *M. xenopi*. Микроскопическое исследование легочной ткани (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$): гранулематозное воспаление – эпителиоидноклеточная гранулема и гранулема с клетками инородных тел, кислотоустойчивые микобактерии (справа – окраска по Цилю – Нельсену, $\times 1000$) (фото Ю.Р. Зюзу)

Fig. 15. Mycobacteriosis caused by non-tuberculous mycobacteria *M. xenopi*. Microscopic examination of lung tissue (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$): granulomatous inflammation – epithelioid cell granuloma and granuloma with foreign body cells, acid-resistant mycobacteria (on the right – Ziehl – Neelsen staining, $\times 1000$) (photo by Yu.R. Zyuzya)

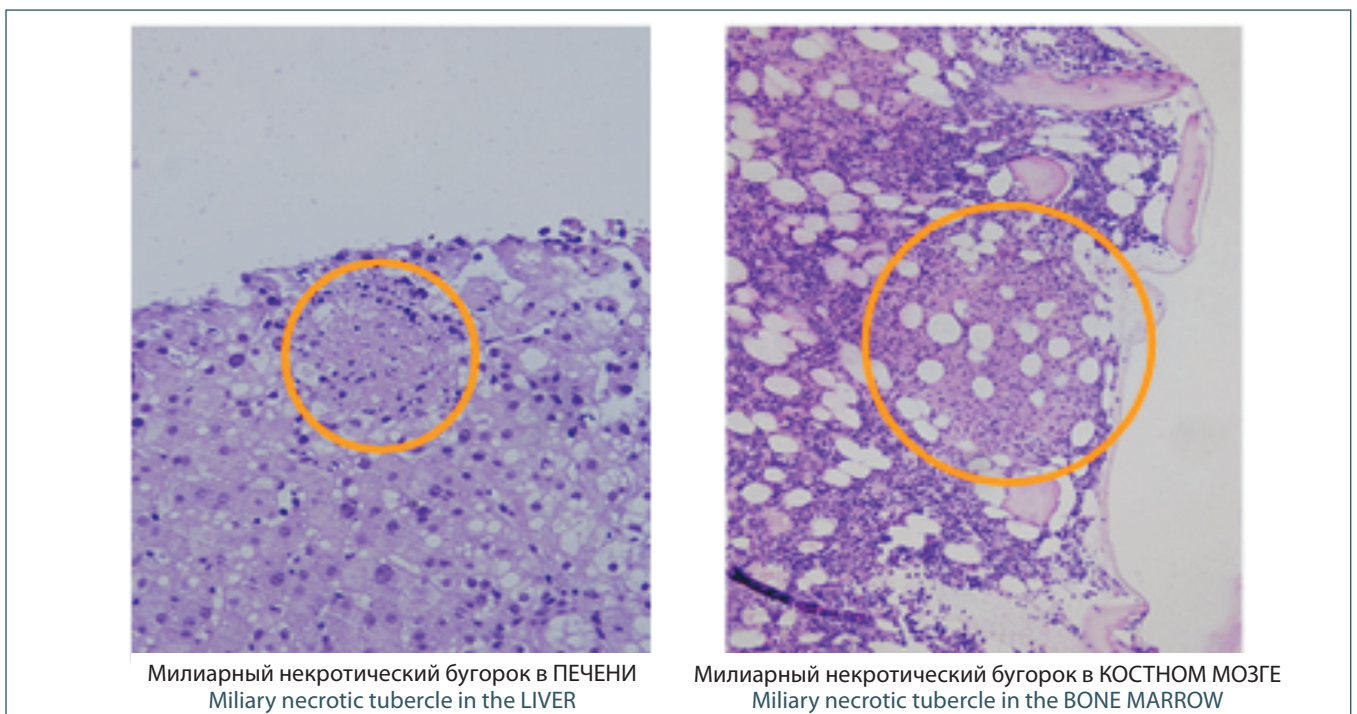


Рис. 16. Микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями, клинически протекающий по типу тифобациллез Ландузи. Микроскопическое исследование ткани печени и костного мозга (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$): гранулематозное некротическое воспаление (фото Ю.Р. Зюзу)

Fig. 16. Mycobacteriosis caused by non-tuberculous mycobacteria, clinically occurring according to the type of typhobacillosis Landuzi. Microscopic examination of liver and bone marrow tissue (staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$): granulomatous necrotic inflammation (photo by Yu.R. Zyuzya)

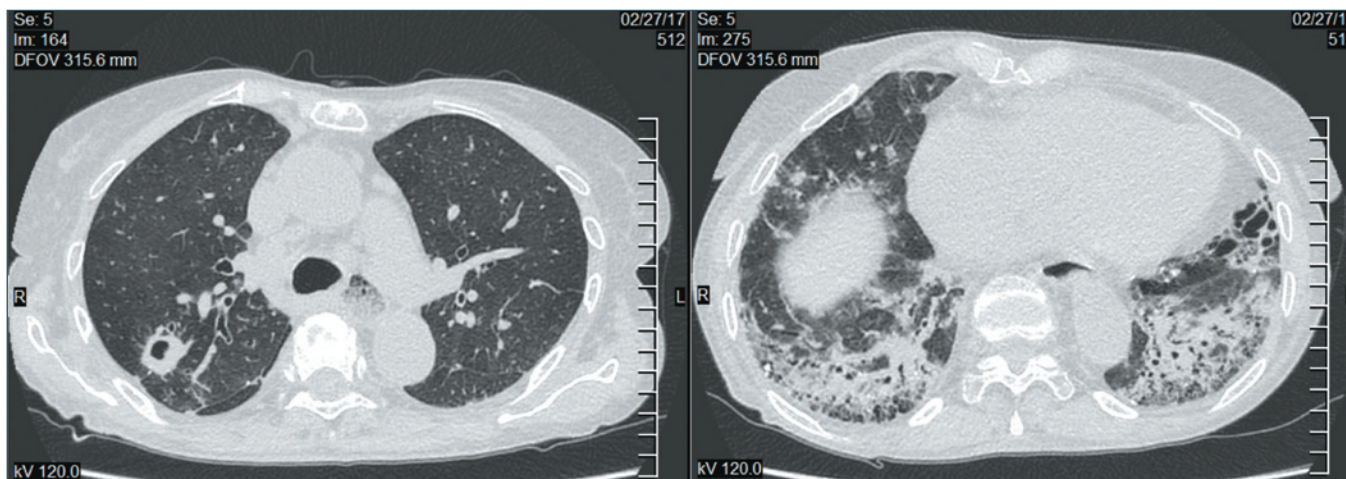


Рис. 17. Микобактериоз, вызванный *M. kansasii* (в верхней доле правого легкого) на фоне системной склеродермии (с фиброзом базальных отделов с формированием сотового легкого). КТ органов грудной клетки

Fig. 17. Mycobacteriosis caused by *M. kansasii* (in the upper lobe of the right lung) on the background of systemic scleroderma (with fibrosis of the basal parts with the formation of a cellular lung). CT of the chest organs

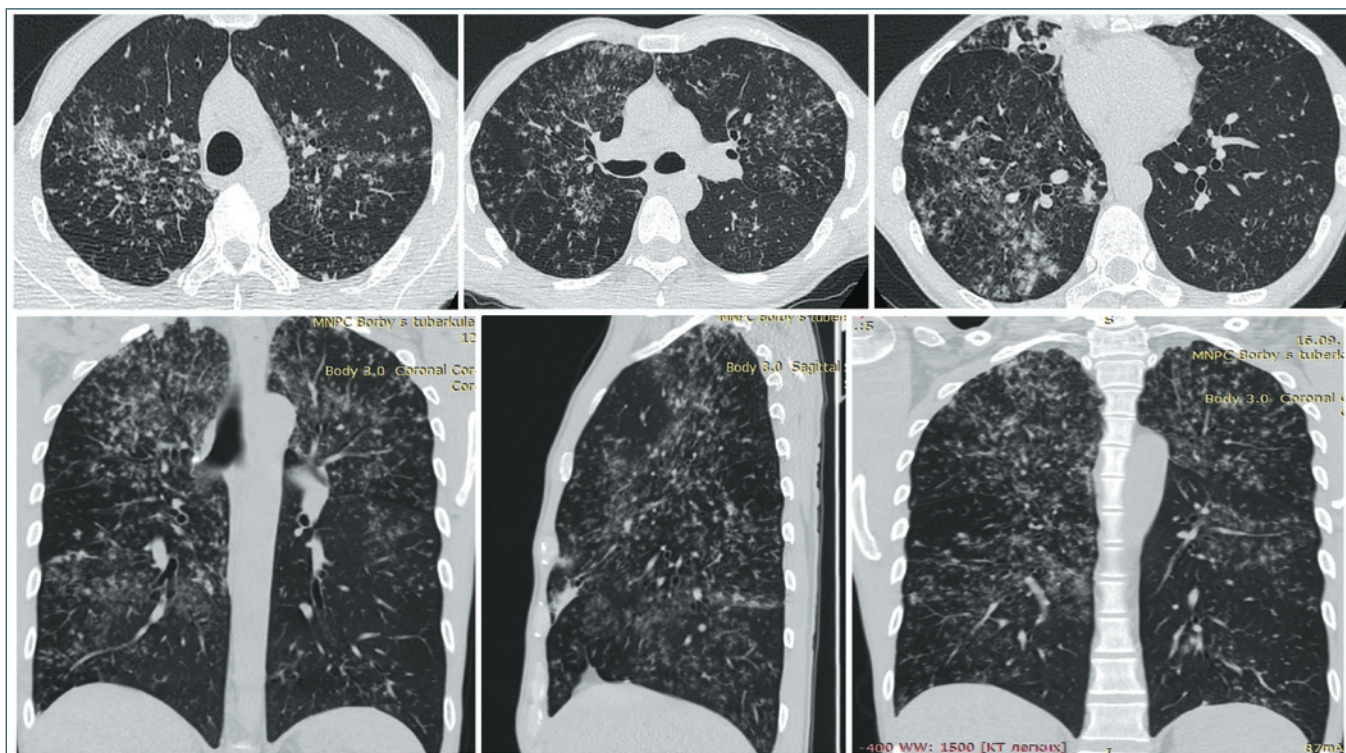


Рис. 18. Диссеминированный туберкулез легких, МБТ+, развившийся на фоне документально подтвержденных в течение многих лет хронической обструктивной болезни легких и бронхоэктатической болезни с частыми обострениями неспецифической флоры. КТ органов грудной клетки

Fig. 18. Disseminated pulmonary tuberculosis, MBT+, developed against the background of documented chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectatic disease with frequent exacerbations of nonspecific flora for many years. CT of the chest organs

микобактерий, во многих странах и регионах надежное подтверждение микобактериальных заболеваний затруднено из-за отсутствия знаний о надлежащих стандартизованных лабораторных методах, достаточных средств, надлежащим образом обученного персонала и лабораторного оснащения. Туберкулез и иные микобактериальные инфекции могут имитировать саркоидоз [55] или возникать на фоне системных воспалительных заболеваний, вследствие иммуносупрессив-

ной терапии, на фоне хронической обструктивной болезни легких и (или) бронхоэктатической болезни легких (рис. 17–18).

Гранулематозные реакции, сходные с саркоидозом (эпителиоидноклеточные гранулематозные реакции без казеоза), описаны при приеме ряда лекарственных препаратов, включая генно-инженерные биологические препараты, например, ингибиторы фактора некроза опухоли- α (TNF- α), и других иммуномодулирующих препаратов (например, при лечении

интерфероном и рибавирином вирусного гепатита). Влияние интерферона на формирование гранулематозной реакции подтверждается тем, что она развивается при лечении данным препаратом не только гепатита С, но и множественной миеломы и миелогенной лейкемии [8]. Абсолютное большинство исследователей по совокупности данных называют эту реакцию саркоидозом. Вопрос о том, следует ли называть такие реакции «индуцированными саркоидными реакциями», а не саркоидозом, обсуждается и до конца не решен.

Респираторная грибковая инфекция (кодирование по МКБ-10: Класс I. A00–B99. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни. B35–B49. Микозы (исключены гиперсенситивный пневмонит, вызванный органической пылью (J67), грибовидный микоз (С84.0)) – серьезная клиническая проблема, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом. Все больше видов грибов ассоциируется с заболеваниями человека либо в качестве аллергенов, либо в качестве инфекционных агентов, вызывающих инвазивные и системные инфекции. Аспергиллез (B44 по МКБ 10), криптококкоз (B45), пневмоцистоз (B59), эндемичные грибы (кокцидиоидомикоз (B38), гистоплазмоз (B39), бластомикоз (B40)) являются основными легочными грибковыми патогенами, которые могут вызывать опасные для жизни инвазивные заболевания [23].

Грибковые инфекции всегда следует рассматривать у пациентов с подозрением на саркоидоз или туберкулез, включая окрашивание биоптатов на грибковые инфекции. Грибы вызывают широкий спектр изменений в легких – от доброкачественной колонизации до злокачественных ангиоинвазивных инфекций с вторичным поражением практически любого органа [23, 27].

Для подтверждения диагноза можно использовать культуру ткани, культуру жидкости БАЛ, определение антигена в моче и (или) крови и серологические тесты на грибковые антитела. Оппортунистические микозы за последнее десятилетие стали важной проблемой здравоохранения, при этом отмечен рост сочетания микозов с различными инфекциями, а также увеличение в их структуре числа инвазивных микозов, характеризующихся тяжестью клинических проявлений и неблагоприятным прогнозом [23]. Причинами, вследствие которых число грибковых инфекций значительно увеличивается, являются рост числа случаев ВИЧ-инфекции [10], широкое применение иммуносупрессантов и цитостатиков, системных кортикостероидов, антибиотиков широкого спектра действия, инвазивных диагностических и лечебных процедур. Кандидоз, аспергиллез, криптококкоз и пневмоцистоз – основные представители клинической грибковой патологии [27, 65].

Заражение *Aspergillus* обычно происходит при вдыхании [65]. Центральные-некротические поражения хронического некротического аспергиллеза могут напоминать таковые, вызванные микобактериями и другими грибами, характерна

колонизация *Aspergillus spp.* старых фиброзно-полостных изменений, участков бронхоэктазов, вызванных излеченным туберкулезом, саркоидозом, эмфизематозных булл, протекающих бессимптомно или с эпизодами кровохарканья и (или) массивного кровотечения, требующего срочной эмболизации бронхиальной артерии или резекции легкого. Инвазивный легочный аспергиллез обычно возникает только у лиц с ослабленным иммунитетом, с инвазией мелких сосудов и эрозиями внутрилегочных сосудов с сопутствующей эмболией [65].

Аллергический бронхолегочный аспергиллез – это аллергическая реакция, связанная с ранее существовавшей бронхиальной астмой, иммунный ответ приводит к протеолитическому разрушению паренхимы легких с бронхоэктатическими изменениями, морфологическая картина основана на чередовании инфильтратов и долевых уплотнений, утолщении стенок бронхов с бронхоэктазией, гиповентиляцией, эмфиземой, наличием в периферической крови эозинофилии [65].

Пневмоцистная пневмония, вызываемая грибами *Pneumocystis jirovecii*, *Pneumocystis carinii*, является одной из трех самых частых (наряду с бактериальными пневмониями и туберкулезом) вторичных инфекций при ВИЧ-инфекции [10]. Возбудитель или его ДНК могут быть обнаружены в образцах дыхательных путей и в отсутствие клинических проявлений пневмоцистоза, у взрослых колонизация пневмоцистами связана с курением и хронической обструктивной болезнью легких [68]. В клинической картине ведущим синдромом является прогрессирующая одышка. При лучевой диагностике изменения могут варьировать от бессимптомного кистозного легкого до тотальной интерстициальной пневмонии (рис. 19–20). Считается, что в отсутствие изменений в легких по результатам КТ диагноз пневмоцистоза может быть отвергнут [22].

Pneumocystis, в отличие от других значимых респираторных патогенов, не может быть культивирована на питательных средах, а проведение инвазивных методов в подавляющем большинстве клинических ситуаций невозможно, в том числе из-за тяжести состояния пациентов. В абсолютном большинстве случаев критерием является эффективность антимикробной терапии при типичной клинико-лучевой картине, где препаратом выбора является триметоприм/сульфаметоксазол [68].

Микобактерии и грибки являются основными причинами гранулематозных инфекций легких [62]. Грибковая инфекция как причина гранулематозного заболевания должна быть исключена путем тщательного микроскопического исследования и применения специальных красителей там, где это необходимо. В то время как многие грибы, вызывающие гранулематозное воспаление, можно с уверенностью идентифицировать при гистологическом исследовании, при микобактериальном заболевании МБТ нельзя надежно отличить от НТМБ только по морфологическим признакам, в этом контексте следует использовать микробиологические культуры



Рис. 19. Пневмоцистное бессимптомное мелкокистозное поражение легочной ткани у пациента с ВИЧ-инфекцией, методом полимеразной цепной реакции обнаружена *Pneumocystis carinii*. КТ органов грудной клетки

Fig. 19. Pneumocystic asymptomatic small-cystic lesion of lung tissue in a patient with HIV infection, *Pneumocystis carinii* was detected by polymerase chain reaction. CT of the chest organs

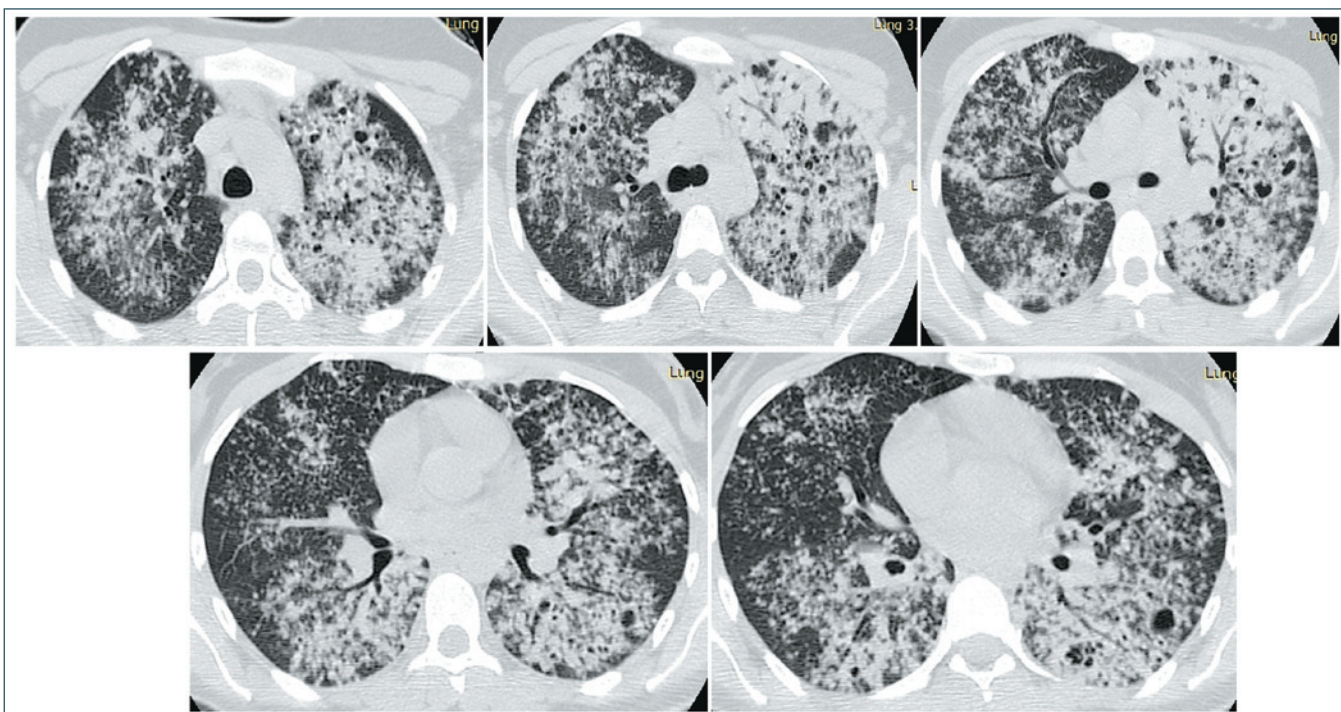


Рис. 20. Пневмоцистная пневмония на фоне ВИЧ-инфекции, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. КТ органов грудной клетки

Fig. 20. *Pneumocystis pneumonia* on the background of HIV infection caused by *Pneumocystis jirovecii*. CT of the chest organs

или молекулярные методы на основе полимеразной цепной реакции.

Еще одним примером нередко встречающейся в клинической практике патологии из числа гранулематозов без некроза является гиперсенситивный пневмонит (альвеолит аллергический (экзогенный)).

Гиперсенситивный пневмонит (кодирование по МКБ-10: Класс X. J00–J99. Болезни органов дыхания. J60–J70. Болезни легкого, вызванные внешними факторами. J67 Гиперсенситивный пневмонит, вызванный органической пылью (включены аллергический альвеолит и пневмонит, вызванные вдыханием органической пыли и частиц грибов, актиномицетов или частиц другого происхождения; исключен J68.0 Пневмонит, вызванный вдыханием химических веществ, газов, дымов и паров). J67.0 Легкое фермера (сельскохозяйственного работника). J67.1 Багассоз (от пыли сахарного тростника). J67.2

Легкое птицевода. J67.3 Субероз. J67.4 Легкое работающего с солодом. J67.5 Легкое работающего с грибами. J67.6 Легкое сборщика коры клена. J67.7 Легкое контактирующего с кондиционером и увлажнителями воздуха. J67.8 Гиперсенситивные пневмониты, вызванные другой органической пылью. J67.9 Гиперсенситивный пневмонит, вызванный неуточненной органической пылью) – это результат иммунологической реакции легочной ткани в ответ на ингаляционное воздействие того или иного аллергена [13, 49, 79, 81, 86, 99, 103]. Наиболее частые аллергены – это бактерии, грибы, белки животного происхождения, реже – химические вещества.

Исторически гиперчувствительный пневмонит назывался «экзогенный аллергический альвеолит» [13, 55, 100]. На основе развивающихся знаний в настоящее время его классифицируют на нефиброзный и фиброзный фенотипы [79, 102], что определяется преобладающим наличием или отсутствием

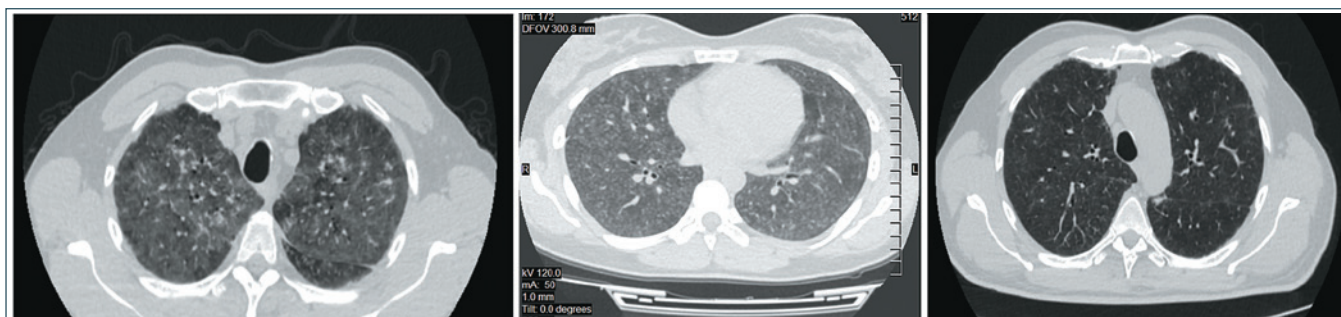


Рис. 21. Экзогенный аллергический альвеолит (диагноз морфологически верифицирован). КТ органов грудной клетки: диффузное «матовое стекло» при инспираторном компьютерном сканировании, на крайнем справа скане – положительная динамика на фоне ГКС-терапии (нормализация воздушности легочной ткани)

Fig. 21. Exogenous allergic alveolitis (morphologically verified diagnosis). CT of the chest organs: diffuse «frosted glass» during inspiratory computer scanning, on the far right scan – positive dynamics against the background of GCS therapy (normalization of lung tissue airiness)

рентгенологического и (или) гистопатологического фиброза [74]. Типичный нефибротический фенотип заболевания при лучевой диагностике характеризуется мелкими центрилобулярными очагами, наличием симптома «матового стекла» (рис. 21) при инспираторном сканировании, «воздушными ловушками» при экспираторном сканировании. В ряде случаев встречается картина, лишь совместимая с типичным гиперчувствительным пневмонитом, когда выявляют однородное и едва различимое «матовое стекло» и кисты [82]. Типичный фиброзный фенотип при лучевой диагностике состоит из ретикулярных изменений с формированием картины «сотового легкого», преимущественно в базальных субплеральных отделах легких [59, 69].

Большинство случаев гиперчувствительного пневмонита вызывают термофильные актиномицеты, но возможна и чувствительность к *Aspergillus spp.* Диагноз гиперчувствительного пневмонита основан в первую очередь на установлении исторической связи между воздействием антигена и клиническими данными, но биопсия и клеточный состав бронхоальвеолярной жидкости (содержание эозинофилов) играют ключевую роль в диагностике [48, 67]. Микроскопическая картина в легких характеризуется совокупностью изменений по типу неспецифической интерстициальной пневмонии в зонах, прилегающих к бронхиолам (бронхиолоцентрических лимфогистиоцитарных интерстициальных инфильтратов), гистиоцитарных и гигантоклеточных гранулем без некроза, зонами облитерирующего бронхиолита [55].

Нередко встречается в практике фтизиатра **аспирационная пневмония**, кодирование по МКБ-10: Класс X. J00–J99. Болезни органов дыхания. J60–J70. Болезни легкого, вызванные внешними факторами. J69 Пневмонит, вызванный твердыми веществами и жидкостями. J69.0 Пневмонит, вызванный пищей и рвотными массами, которые зачастую приходится дифференцировать с туберкулезом, особенно в случаях обнаружения при морфологическом исследовании элементов гранулематозного воспаления (рис. 22).

Одной из наиболее сложных задач является дифференциальная диагностика инфекционных и неинфекционных некротических гранулематозов [70]. Инфекционные некротические гранулематозные заболевания следует дифференцировать прежде всего с системными васкулитами, реже аспирационной пневмонией, узелковой формой ревматоидного артрита, некротизирующим саркоидным гранулематозом, инфарктом легкого, лимфоматоидным гранулематозом [30, 53]. Несмотря на то что гистологическая картина при этих заболеваниях имеет определенные характерные черты, тем не менее даже на этапе интерпретации морфологических данных могут возникнуть определенные трудности в установлении окончательного диагноза.

Системные васкулиты – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления [25, 30]. В основе современной классификации системных васкулитов лежит калибр пораженных сосудов и учитываются основные патогенетические механизмы их повреждения. Легочные васкулиты – это васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра, к которым относят васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА): микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа – Стросса) и иммунокомплексные васкулиты: заболевания, ассоциированные с антителами к клеткам базальной мембраны (синдром Гудпасчера), криоглобулинемический васкулит, IgA-ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенляйна – Геноха), гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q васкулит).

Легочные васкулиты (кодирование по МКБ-10: Класс XIII. M00–M99. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани. M30–M36. Системные поражения соединительной ткани. M30. Узелковый полиартериит и родственные состояния.

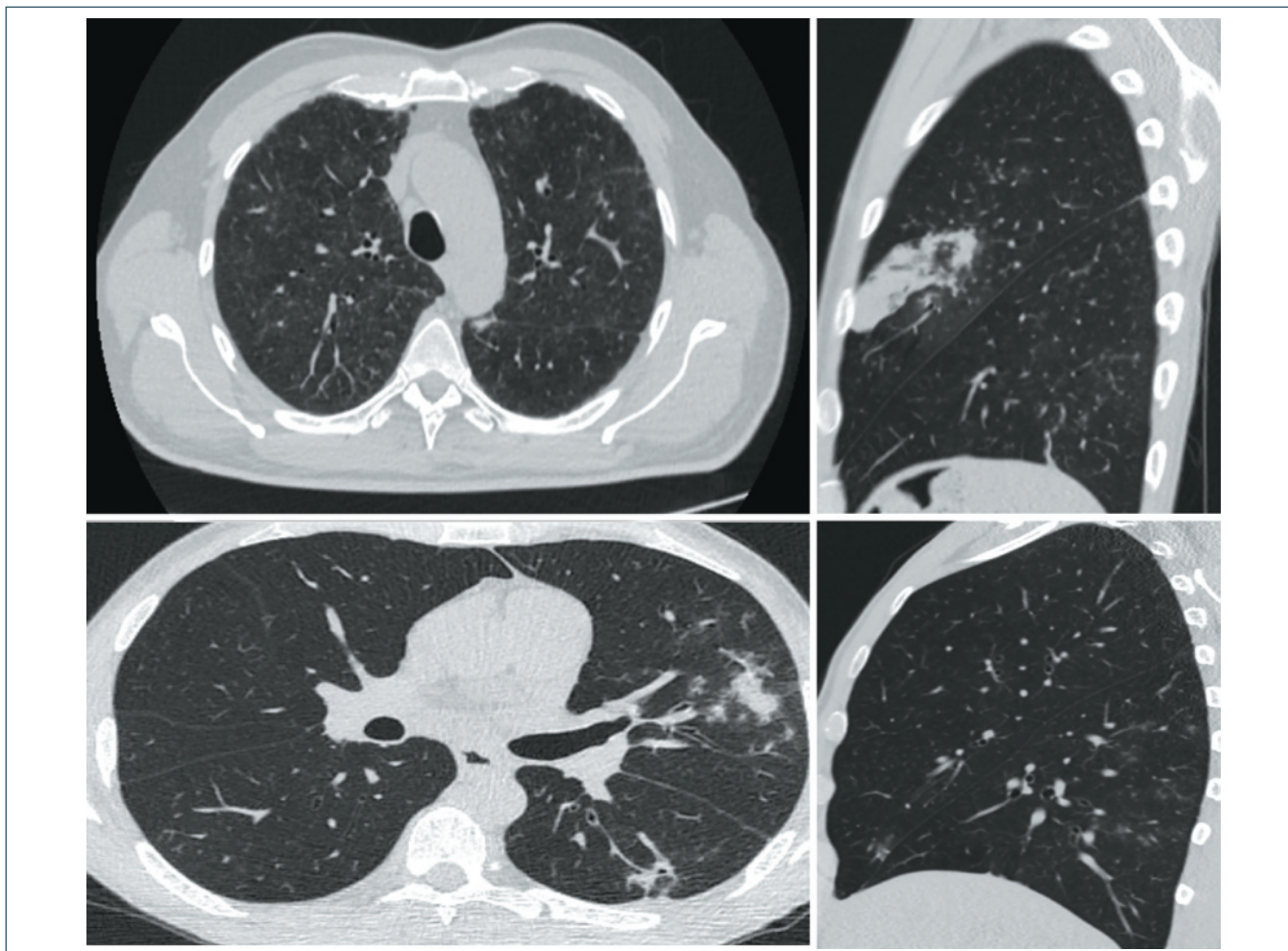


Рис. 22. Пневмонит, вызванный пищей и рвотными массами (рецидивирующая аспирационная пневмония). КТ органов грудной клетки. После эпизода болей отмечено появление в языковых сегментах левого легкого инфильтрата, просветы бронхов не прослеживаются, зоны перифокального воспаления по типу «матового стекла». В анамнезе оперированный рак желудка, после 8 курсов неадъювантной терапии. При эзофагогастродуоденоскопии отек слизистой пищевода с множественными эрозиями, эзофагоэнтероанастомоз проходим, сужен, в приводящей кишке следы желчи. Повторные эпизоды ночных болей в левой половине грудной клетки, привкус желчи во рту, в нижних отделах грудной клетки – крепитирующие хрипы, рентгенологически – нарастание изменений в легких, данных о пневмотораксе нет, ЭКГ – ишемии нет, кардиологическая лабораторная панель в норме. При гистологическом исследовании в материале из языковых сегментов – фрагменты стенки бронха со слабо выраженным хроническим бронхитом. В одном из бронхов две мелкие эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы без некрозов. Границы четкие. Циркулярный фиброз не определяется, лимфоцитарная инфильтрация слабо выражена. При окраске по Цилю – Нельсену кислотоустойчивые бактерии не определяются. Микроскопически – картина гранулематозного воспаления бронхов. Кожная проба с антигеном туберкулезным рекомбинантным отрицательная, тест T-SPOT.TB отрицательный. ДНК МБТ и кислотоустойчивых микобактерий методами люминесцентной микроскопии и посева в мокроте, бронхиальном смыве и материале из парафинового блока не найдено. Рассасывание перикавитальной инфильтрации и очагов, уменьшение полости в размерах в С₆ левого легкого достигнуто непродолжительными курсами антибактериальной терапии широкого спектра действия

Fig. 22. Pneumonitis caused by food and vomit (recurrent aspiration pneumonia). CT of the chest organs. After an episode of pain, the appearance of an infiltrate in the lingual segments of the left lung was noted, bronchial lumen was not traced, zones of perifocal inflammation of the «frosted glass» type. A history of operated stomach cancer, after 8 courses of non-adjuvant therapy. With esophagogastroduodenoscopy, edema of the esophageal mucosa with multiple erosions, esophagenteroanastomosis is passable, narrowed, traces of bile in the adductor intestine. Repeated episodes of nocturnal pain in the left half of the chest, a taste of bile in the mouth, crepitating wheezing in the lower parts of the chest, radiologically – an increase in changes in the lungs, there is no data on pneumothorax, ECG – ischemia, cardiological laboratory panel is normal. During histological examination, fragments of the bronchial wall with mild chronic bronchitis were found in the material from the lingual segments. In one of the bronchi there are two small epithelioid giant cell granulomas without necrosis. The boundaries are clear. Circular fibrosis is not detected, lymphocytic infiltration is poorly expressed. Acid-resistant bacteria are not detected when stained according to Ziehl – Neelsen. Microscopically – a picture of granulomatous inflammation of the bronchi. The skin test with tuberculosis recombinant antigen is negative, the T-SPOT test.TB is negative. DNA of MBT and acid-resistant mycobacteria was not found by luminescent microscopy and seeding in sputum, bronchial flush and paraffin block material. Resorption of pericavitary infiltration and foci, reduction of the cavity in size in C₆ of the left lung was achieved by short courses of broad-spectrum antibacterial therapy

М30.1 Полиартериит с поражением легких (синдром Черджа – Стросса, аллергический гранулематозный ангиит). М31 Другие некротизирующие васкулопатии. М31.0. Гиперчувствительный ангиит (синдром Гудпасчера). М31.3 Гранулематоз Вегенера. М31.7 Микроскопический полиангиит (включен микроскопический полиартериит, исключен узелковый полиартериит М30.0)) – группа быстро прогрессирующих тяжелых заболеваний, характеризующихся воспалением сосудов, деструкцией и некрозом легочной ткани, диффузным альвеолярным кровоизлиянием, воспалением паренхимы, плевральным выпотом, тромботическими осложнениями [2, 3, 25].

Подозрение на легочный васкулит может вызвать системное поражение, хронический рефрактерный синусит с деструкцией мягких тканей или костей, хронические язвенные повреждения, мигрирующий полиартрит и неврит, тяжелое течение, лихорадка, кровохарканье, дыхательная недостаточность, быстро развиваются тонкостенные полости различного диаметра, сухие или содержащие жидкость, вторичная инфекция. У большинства пациентов с воспалительными заболеваниями сосудов выявляют цитоплазматические антитела против миелопероксидазы и (или) протеинкиназы (АНЦА-ассоциированные системные васкулиты). Решающее значение в диагностике АНЦА-системных васкулитов принадлежит детальному обследованию пациента с выявлением патогномичных симптомов. Требуется целенаправленный поиск поражения респираторного тракта с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, КТ придаточных пазух и легких, поскольку даже выраженные изменения в придаточных пазухах и тяжелое поражение легких с образованием множественных инфильтратов с деструкцией могут протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой. Рентгенография грудной клетки обладает меньшей информативностью, чем КТ.

Полиартериит с поражением легких (синдром Черджа – Стросса и/или аллергический ангиит с гранулематозом) в современной классификации васкулитов носит название **эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА)** – эозинофильное некротическое АНЦА-положительное гранулематозное воспаление с преимущественным поражением мелких и средних сосудов с вовлечением дыхательных путей, сочетающееся с бронхиальной астмой и эозинофилией. Шесть критериев позволяют отличить синдром Черджа – Стросса от других заболеваний: астма, эозинофилия более 10%, синусит, легочные инфильтраты, гистологические доказательства васкулита с окружающей эозинофилией, полинейропатия; при наличии четырех критериев – чувствительность 95% и специфичность 99,7%. Клиническое развитие ЭГПА подразделяют на три стадии, которые, как правило, последовательно разворачиваются на протяжении нескольких лет. Для первого этапа свойственно постепенное развитие симптомов бронхи-

альной астмы, аллергического ринита, синусита, проявлений лекарственной непереносимости, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена. На второй стадии присоединяются эпизоды эозинофильной инфильтрации тканей в виде эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита, что более чем в 10% случаев сочетается с периферической эозинофилией. Третья стадия ЭГПА характеризуется развитием системного некротизирующего васкулита. Поражение легких (70%) характеризуется мигрирующими инфильтратами (эозинофильная пневмония) или узлами без полостей распада. Возможно вовлечение плевры (эозинофильный плеврит), умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Поражение почек отмечается у 20–45% пациентов. Поражение сердца (30–50%) при ЭГПА проявляется разнообразной патологией (перикардит, эндомиокардит, коронарит, сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости) и становится причиной летального исхода у 50% пациентов. Поражение кожи (64%) характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже уртикарными высыпаниями. Поражение периферической нервной системы (64%) при ЭГПА развивается чаще, чем при других формах АНЦА-системных васкулитов, и характеризуется асимметричным сенсорно-моторным множественным мононевритом. Поражение центральной нервной системы (10%) может проявиться невритом черепно-мозговых нервов, острыми нарушениями мозгового кровообращения, очаговыми изменениями мозга, эпилептическим синдромом. Для поражения органа зрения (30%) свойственны склерит и эписклерит. Поражение желудочно-кишечного тракта (10%) связано как с эозинофильным гастроэнтеритом, так и с васкулитом стенки кишечника, способным вызвать образование ишемических язв, перфорацию [25].

Гранулематоз Вегенера, в современной классификации васкулитов фигурирующий под названием **гранулематоз с полиангиитом (ГПА)**, – гранулематозное воспаление с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей с некротическим васкулитом мелких сосудов, АНЦА-положительный с поражением почек. У подавляющего большинства больных (более 90%) развивается некротизирующее гранулематозное воспаление верхних дыхательных путей – язвенно-некротический ринит, который может осложняться перфорацией носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа, развитием тяжелого деструктивного пансинусита с распространением гранулематозной ткани в орбиту; потеря слуха, вовлечение трахеи и гортани с формированием подскладочной гранулемы и стеноза гортани [25]. Поражение легких (50–70%) характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением, которое при рентгенографическом исследовании проявляется в виде узлов или инфильтратов, склонных к распаду и формированию полостей (рис. 23).

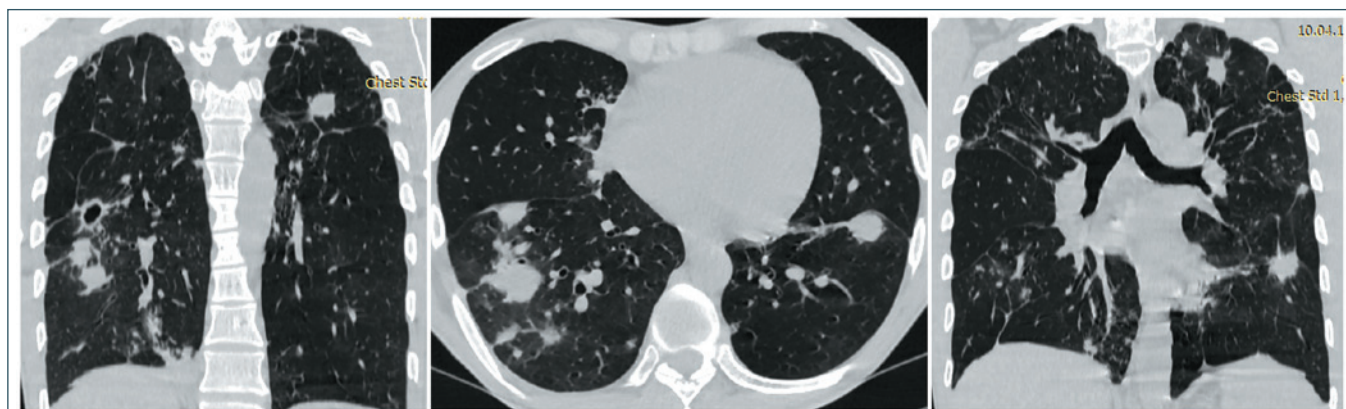


Рис. 23. ANCA-ассоциированный васкулит. КТ органов грудной клетки. ANCA-ассоциированный васкулит – микроскопический полиангиит с поражением почек (экстракапиллярный быстро прогрессирующий гломерулонефрит), суставов, легких, периферической нервной системы, высокой степени активности, ассоциированный с антителами к протеиназе-3. В 2010 г. эпизод кровохарканья, в декабре 2020 г. – боли и ограничение движения в суставах, повышение температуры до фебрильной, потеря веса 7–10 кг, онемение в правой кисти и правой стопе, кровохарканье. Дифференциальный диагноз с туберкулезом на основании сканирования данных и обнаружения ДНК МБТ, начата противотуберкулезная терапия без эффекта. В крови наблюдали лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, повышение креатинина и мочевины, высокий уровень С-реактивного белка, повышение антител к протеиназе-3, отсутствие антител к миелопероксидазе; выполнена пункция почек, выявлена морфологическая картина экстракапиллярного иммунного гломерулонефрита с 80% преимущественно клеточных полулуний и лимфогистиоцитарной инфильтрацией с образованием гранул

Fig. 23. ANCA-associated vasculitis. CT of the chest organs. ANCA-associated vasculitis is a microscopic polyangiitis with kidney damage (extracapillary rapidly progressing glomerulonephritis), joints, lungs, peripheral nervous system, high degree of activity associated with antibodies to proteinase-3. In 2010, an episode of hemoptysis, in December 2020 – pain and restriction of movement in the joints, fever to febrile, weight loss of 7-10 kg, numbness in the right hand and right foot, hemoptysis. Differential diagnosis with tuberculosis based on scintigraphical data and detection of MBT DNA, anti-tuberculosis therapy without effect was initiated. Leukocytosis, thrombocytosis, acceleration of ESR, increased creatinine and urea, high levels of C-reactive protein, increased antibodies to proteinase-3, absence of antibodies to myeloperoxidase were observed in the blood; kidney puncture was performed, the morphological picture of extracapillary immune glomerulonephritis with 80% predominantly cellular half-moons was revealed

В каждом пятом случае поражение легких протекает бессимптомно, с отсутствием жалоб на кашель и скудной аускультативной картиной даже при тяжелом поражении. Поражение почек отмечается у 80% пациентов. Для поражения органа зрения (50%) свойственно формирование псевдотумора орбиты вследствие образования периорбитальной гранулемы, что у каждого пятого больного приводит к слепоте. Поражение кожи (25–35%) в первую очередь характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями, преимущественно на коже конечностей. Для поражения периферической нервной системы свойственно развитие асимметричного сенсорно-моторного множественного мононеврита (20–30%), значительно реже наблюдается дистальная симметричная полинейропатия. У каждого четвертого больного с поражением органа слуха развивается вторичный (одонтогенный) неврит V, VII пары черепно-мозговых нервов. Поражение сердца не превышает 20%, но, как и у всех больных с АНЦА-системными васкулитами, возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, инсульта, периферической артериальной окклюзии), при этом отмечено повышение риска острого инфаркта миокарда, а не стенокардии. Поражение желудочно-кишечного тракта встречается редко (5%).

Микроскопический полиангиит (МПА) у 50% больных проявляется в виде тяжелого легочно-почечного синдрома. Циркулирующие в крови антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела, специфичные к миелопероксидазе, разрушают нейтрофилы. Высвобождающиеся из гранул цитоплазмы нейтрофилов цитотоксические вещества (различные протеазы, атомарный йод, перекись водорода) вызывают некротические изменения в стенке сосудов, активируют факторы воспалительного процесса, но без формирования гранулем [25]. Как правило, при МПА наблюдают острое начало и более агрессивное течение, чем при ГПА или ЭГПА, начинается заболевание с неспецифических симптомов, напоминающих затянувшийся грипп: лихорадка, выраженная общая слабость, миалгии, артралгии, больной теряет массу тела. МПА имеет много общих черт с ГПА, отличаясь отсутствием гранулематозного воспаления, вследствие чего МПА не свойственны подскладочный ларингит, седловидная деформация носа, периорбитальные гранулемы.

Патология легких (35–70%) при МПА представлена некротизирующим альвеолитом [2]. При рентгенологическом обследовании выявляют инфильтраты без распада, часто с реакцией плевры. Поражение легких при МПА протекает тяжело

(особенно при наличии антител к протеиназе-3), у половины больных осложняется легочным кровотечением, что в каждом втором случае становится фатальным. При МПА с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе описаны случаи фиброзирующего альвеолита. Поражение почек отмечают у 90% пациентов, оно нередко характеризуется быстро прогрессирующим течением (40–55%), особенно тяжело протекая при наличии антител к протеиназе-3. Поражение кожи (70%) характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, некрозами кожи и подлежащих мягких тканей. Для поражения органа зрения (30%) свойственно развитие эписклерита. Поражение периферической нервной системы (30%) проявляется асимметричным сенсорно-моторным множественным мононевритом [2]. Поражение ЖКТ (10%) характеризуется болями в животе, диареей, иногда кровотечением вследствие развития ишемических язв желудка и кишечника.

Гиперчувствительный ангиит (синдром Гудпасчера) в современной классификации васкулитов носит название анти-GBM-васкулит – системный васкулит с преимущественным поражением легких и почек по типу пневмонита и гломерулонефрита с поражением гломерулярных капилляров и (или) легочных капилляров с накоплением аутоантител против клеток базальных мембран. Поражение легких вызывает легочное кровотечение, а поражение почек – некроз канальцев. АНЦА-гломерулонефрит может проявляться бессимптомной протеинурией и микрогематурией (редко макрогематурией), быстро прогрессирующим гломерулонефритом или острым нефротическим синдромом. Несвойственно развитие злокачественной артериальной гипертензии. Наиболее часто быстро прогрессирующий гломерулонефрит развивается при МПА (40–55%), особенно тяжело протекая при наличии антител к протеиназе-3. Гломерулонефрит может быть дебютным проявлением АНЦА-системного васкулита или присоединяться в ходе последующих обострений, в связи с чем требуется мониторинг показателей поражения почек на всем протяжении болезни [25].

Лабораторно для васкулитов характерны увеличение СОЭ, концентрации С-реактивного белка, нормохромная нормоцитарная анемия, умеренный тромбоцитоз. Основное значение в лабораторной диагностике АНЦА-системных васкулитов имеет определение в сыворотке крови АНЦА (антинейтрофильных цитоплазматических антител). Методом непрямой иммунофлуоресценции (с использованием нейтрофилов здоровых доноров, фиксированных этанолом) АНЦА в настоящее время представлены в виде трех моделей непрямого иммунофлуоресцентного свечения: цитоплазматическая (с-ANCA), перинуклеарная (р-ANCA), атипичная (а-ANCA). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяется специфичность к протеиназе-3 или миелопероксидазе. Тестирование

методом ИФА на протеиназу-3 и миелопероксидазу имеет важное клиническое значение, эти антитела тесно связаны с васкулитом мелких сосудов легких.

Положительный результат ИФА на АНЦА определяется не всегда. Для первоначального скрининга следует определять АНЦА двумя методами: непрямой иммунофлуоресценции и ИФА-тестированием. Цитоплазматические АНЦА направлены против протеиназы-3, перинуклеарные АНЦА – против миелопероксидазы. Цитоплазматические АНЦА (антитела к протеиназе) высокочувствительны и специфичны для гранулематоза Вегенера (более 90%). Перинуклеарные АНЦА обнаруживаются у 70% больных синдромом Черджа – Стросса, но не всегда со специфичностью к миелопероксидазе. При микроскопическом полиангиите специфичным является именно обнаружение миелопероксидазных антинейтрофильных цитоплазматических антител. Исследование АНЦА следует проводить в соответствии с клинической ситуацией. АНЦА, являясь важным диагностическим маркером, но имеют невысокую ценность для мониторинга активности заболевания, поскольку могут присутствовать в сыворотке крови даже во время полной клинической ремиссии заболевания. АНЦА могут встречаться при ревматоидном артрите, синдроме Гудпасчера, аутоиммунном гепатите, язвенном колите. При легочном кровотечении или легочно-почечном синдроме следует также исследовать антитела к гломерулярной базальной мембране.

С позиции лечебной стратегии нозологические формы, объединенные в группу АНЦА-системных васкулитов целесообразно рассматривать как единое состояние, а лечение дифференцировать, прежде всего в зависимости от тяжести заболевания, с учетом рисков легочного кровотечения, прогрессирующей почечной недостаточности, других осложнений (сердечной недостаточности, тяжелого поражения органа зрения, ЦНС) [3, 25].

Морфологическая картина легочных васкулитов. Аллергический ангиит с гранулематозом характеризуется сочетанием некротического васкулита и эозинофильной пневмонии. Гранулемы обычно хорошо оформленные, с центральным некрозом, содержащим множество эозинофилов, имеет место также эозинофильная инфильтрация стенок сосудов и бронхиол, некротический васкулит с наличием эозинофилов и гигантских многоядерных клеток. Одновременно обнаруживаемые признаки в виде классической триады изменений, включающей гранулематоз, некротический васкулит и эозинофильную пневмонию, выявляют нечасто, и это требует проведения дополнительных клинико-лабораторных исследований. Характерной чертой полиангиита с гранулематозом является наличие триады: некротизирующий ангиит, асептический некроз и гранулематозная реакция. Вместе с тем некротический васкулит может встречаться в участке воспаления и некроза и при инфекционном процессе. Инфекционная

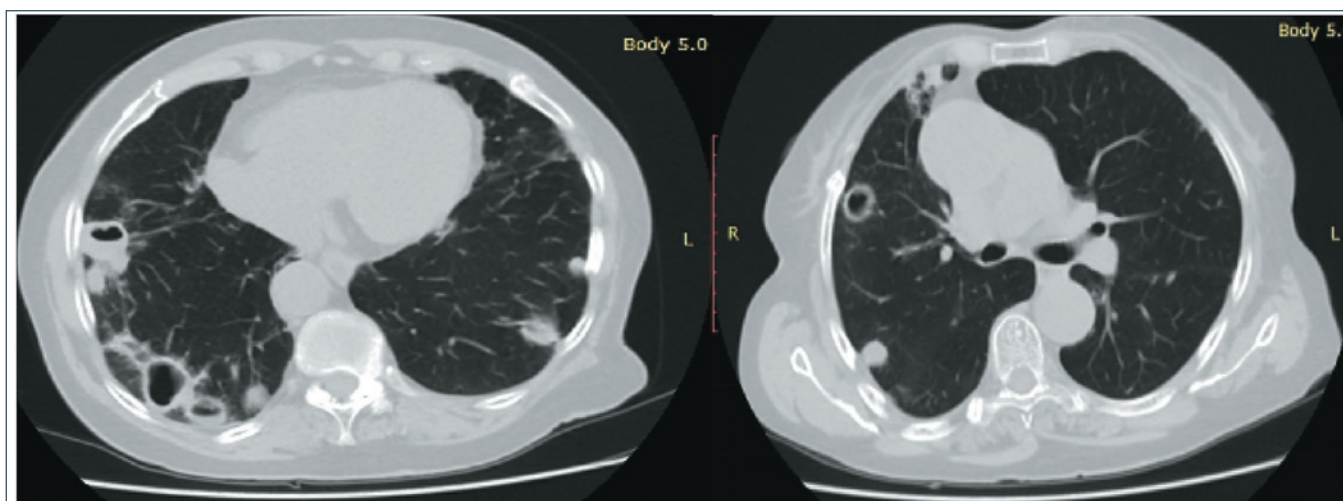


Рис. 24. Ревматоидный артрит, серопозитивный, активность 3, стадия 3. Ревматоидное легкое. КТ органов грудной клетки
 Fig. 24. Rheumatoid arthritis, seropositive, activity 3, stage 3. Rheumatoid lung. CT of the chest organs

некротическая гранулема обычно имеет ровные контуры, с наличием, как правило, эозинофильного некроза, окруженного валом гистиоцитов и гигантских многоядерных клеток. Для подтверждения диагноза полиангиита с гранулематозом целесообразно проводить оценку состояния сосудов вне зон некроза, с использованием дополнительной окраски для выявления эластической ткани (окраска по Ван-Гизону) [25].

Некротические гранулемы могут быть выявлены у пациентов с **ревматоидным артритом** (кодирование по МКБ-10: Класс XIII. M00–M99. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани. M05–M14. Воспалительные полиартропатии. M05. Серопозитивный ревматоидный артрит. M05.1 Ревматоидная болезнь легкого).

Ревматоидный артрит – распространенное хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением периферических суставов с развитием в них эрозивно-деструктивных изменений и широким спектром внесуставных проявлений [14]. Характерным признаком ревматоидного артрита является симметричное поражение суставов кистей, стоп, лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных и голеностопных суставов. Отмечается болезненность, припухлость, покраснение кожных покровов над пораженными суставами, ограничение движений и, как следствие, нарушение функции суставов. Одним из важных симптомов ревматоидного артрита является утренняя скованность в суставах длительностью более одного часа. Прогрессирующее воспаление суставов приводит к значительному ограничению их подвижности с развитием суставных отклонений.

Термин «ревматоидное легкое» был введен в 1948 г., позднее была выдвинута концепция «ревматоидного легочного синдрома». В МКБ-10 классифицируется как самостоятельная нозологическая единица [29, 37, 46]. Не менее 10% людей с ревматоидным артритом имеют клинически очевидное интерсти-

циальное заболевание легких, которое обычно возникает в контексте установленного ревматоидного артрита, но может быть единственным проявлением при скрытом заболевании соединительной ткани [28]. Поражение легких, связанное с ревматическим заболеванием, является основным определяющим фактором заболеваемости и смертности у этих пациентов и демонстрирует значительную неоднородность легочных проявлений [38] (рис. 24, 25).

Риск микобактериальных и грибковых инфекций, реакция латентной инфекции повышается при использовании современной биологической терапии (ингибиторов ФНО-α) ревматоидного артрита. В предупредительных целях перед началом лечения следует исключить латентную туберкулезную инфекцию с помощью анализа γ-интерферона или кожного иммунологического теста на туберкулез, в ходе лечения осуществлять систематический контроль динамики метаболической активности латентной туберкулезной инфекции на основе иммунологических тестов.

Крайне важно оценивать специфические серологические маркеры в процессе диагностики некротизирующих васкулитов и ревматоидного артрита с поражением легких [43]. Основным серологическим диагностическим маркером ревматоидного артрита – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП, *cyclic citrullinated peptide* – CCP или *anti-citrullinated peptide antibody* – АСРА), направленные против коротких последовательностей измененных белков воспаленной синовиальной оболочки при ревматоидном артрите [1]. Определение АЦЦП необходимо для постановки критериального диагноза «ревматоидный артрит», референсные значения показателя – 1–17 Ед/мл. Открытие АЦЦП стало одним из наиболее важных достижений иммунологической диагностики последних десятилетий. В ходе этих исследований было расшифровано целое семейство аутоантигенов при ревматоидном

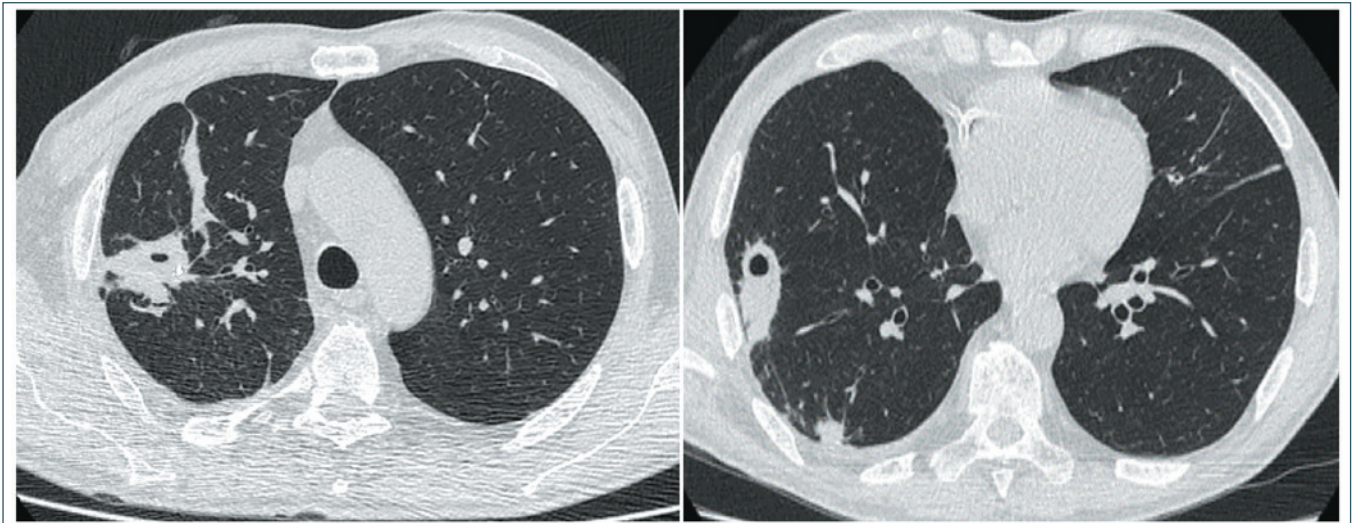


Рис. 25. Ревматоидная болезнь легкого. Ревматоидный артрит, полиартрит серопозитивный, ревматоидный фактор положительный, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду положительные, стадия развернутая, активность 2, эрозивный (Рц-ст3) ФН 2. (M05.8). КТ органов грудной клетки. Ревматоидный артрит с 2006 г., изменения в легких с 2018 г. В правом легком определяются неоднородные участки консолидации легочной ткани с наличием просветлений, размерами до 32×17 мм. Легочный рисунок усилен. СРБ 192 мг/л, ревматоидный фактор 480 МЕ/мл. ДНК МБТ в БАС, мокроте не выявлены. Посев БАС, мокроты на МБТ отрицательные. Диагностическая торакотомия. Гистологически: фрагменты легкого с инкапсулированными очагами некроза с организующимися некротическими массами, неправильной округлой. Капсула местами довольно тонкая, местами неравномерно широкая, из хаотично расположенных коллагеновых волокон. Некроз эозинофильный (фибриноидный?), местами субкапсулярно с базофильным оттенком за счет скопления ядерного детрита разрушенных лейкоцитов. По краю некроза местами реакция из вытянутых фибробластоподобных клеток. В некрозе очертания затромбированных, облитерированных сосудов, кальцинаты. При окраске по Цилю – Нельсену кислотоустойчивых бактерий не найдено. При ШИК-реакции структур гриба не найдено. По периферии очагов некроза мелкоочаговая лимфоидная реакция с формированием фолликулоподобных структур, прилежит легочная ткань с дисателектазами, мелкоочаговым фиброзом, в просвете альвеол и бронхов сидерофаги; встречаются мелкие очаги некроза, сходного с фибриноидным, с реакцией из фибробластоподобных клеток по периферии. Вблизи некроза и в прилежащей легочной ткани сосуды с признаками продуктивного облитерирующего васкулита, с полной облитерацией просвета. В парафиновом блоке операционного материала ДНК МБТ не обнаружены

Fig. 25. Rheumatoid lung disease. Rheumatoid arthritis, polyarthritis seropositive, rheumatoid factor positive, antibodies to cyclic citrullinated peptide positive, expanded stage, activity 2, erosive (Pc-ct3) FN 2. (M05.8). CT of the chest organs. Rheumatoid arthritis since 2006, lung changes since 2018 In the right lung, heterogeneous areas of consolidation of lung tissue with the presence of lumens, up to 32 × 17 mm in size, are determined. The pulmonary pattern is enhanced. CRP 192 mg/l, rheumatoid factor 480 IU/ml. MBT DNA in ALS, sputum were not detected. Sowing of ALS, sputum on MBT are negative. Diagnostic thoracotomy. Histologically: lung fragments with encapsulated foci of necrosis with organizing necrotic masses, irregular rounded. The capsule is quite thin in places, unevenly wide in places, made of randomly arranged collagen fibers. Necrosis is eosinophilic (fibrinoid?), sometimes subcapsularly with a basophilic tinge due to the accumulation of nuclear detritus of destroyed leukocytes. Along the edge of necrosis, there is a reaction from elongated fibroblast-like cells in places. In necrosis, the outlines of thrombosed, obliterated vessels, calcinates. No acid-resistant bacteria were found in the Ziehl – Neelsen staining. No mushroom structures were found in the CHIC reaction. On the periphery of the foci of necrosis, a small-focal lymphoid reaction with the formation of follicle-like structures, lung tissue with disatelectases, small-focal fibrosis, siderophages in the lumen of the alveoli and bronchi; there are small foci of necrosis similar to fibrinoid, with a reaction from fibroblast-like cells along the periphery. Near necrosis and in the adjacent lung tissue there are vessels with signs of productive obliterating vasculitis, with complete obliteration of the lumen. MBT DNA was not found in the paraffin block of the operating material

артрите, содержащих аминокислоту цитруллин. АЦЦП входят в семейство «антицитруллиновых антител» наряду с другими аутоантителами: антикератиновыми антителами и антителами к модифицированному виментину (MCV). Это позволило включить антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП или анти-CCP), наряду с ревматоидным фактором, в пересмотренные критерии ревматоидного артрита 2010 г. [1]. Кроме высокой специфичности в дебюте артрита (недифференцированного артрита), антитела к цитруллиновому пептиду определяют пациентов с высокой вероятностью деструктивного ар-

трита. Таким образом, уже на этапе ранней диагностики АЦЦП позволяют установить прогноз заболевания и назначить эффективную иммуносупрессивную терапию. На этапе раннего симметричного артрита обнаружение АЦЦП и ревматоидного фактора обладает максимальной чувствительностью, составляющей 80–85% [29].

Широкая распространенность гранулематозных легочных заболеваний, их нередко тяжелое течение – основные факторы, объясняющие актуальность и практическую значимость своевременной диагностики гранулематозов.

Цель исследования

Изучение структуры различных гранулематозов в противотуберкулезном учреждении на основе анализа данных, зарегистрированных в московском городском фтизиатрическом учреждении.

Материалы и методы исследования

Профилактические мероприятия, направленные на раннее выявление туберкулеза, приводят к выявлению фтизиатрами всех видов гранулематозов. Плановая диагностическая и консультативная помощь пациентам с подозрением на туберкулез продолжается десятки лет в городском клинко-диагностическом центре, клинических диагностических стационарных отделениях (70 коек), территориально в 9 филиалах ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» (далее – Центр) по 17 адресам, туберкулезных кабинетах в Троицком и Новомосковском административных округах (ТиНАО), Московском Центре СПИДа и Центре социальной адаптации «Люблино».

К объективным причинам активного участия фтизиатров в выявлении гранулематозов в Москве, можно отнести: постоянно действующие в службе передвижные флюорографические установки, участие фтизиатров в акциях здоровья, городская программа по выявлению латентной туберкулезной инфекции среди медицинских работников, контроль картотек флюорографии в городских поликлиниках, обследование территориальных очагов туберкулеза с учетом бытовых, родственных, производственных, транспортных и социальных контактов, внедрение системы регистрации, мониторинга с единым программным обеспечением и протоколом обмена учетно-отчетными формами для проведения своевременных противоэпидемических мероприятий, участие в системе эпидемиологического мониторинга туберкулеза многочисленных учреждений общей сети, других ведомств, а также федеральных учреждений города, расширение объема профилактических мероприятий в группах риска туберкулеза (растущие когорты лиц, получающих генно-инженерные биологические препараты, иные иммунодепрессанты в таких областях медицины, как ревматология, пульмонология, колопроктология, дерматология), изменение методики выявления больных туберкулезом среди взрослых – скрининговая цифровая флюорография дополнена среди групп риска по туберкулезу проведением компьютерной томографии органов грудной клетки, работа с мигрантами внутри города, между субъектами и внешними организациями.

Объективными причинами широкого участия фтизиатров в диагностике и лечении гранулематозов являлись сходство и/или идентичность клинко-морфологических проявлений с туберкулезом, аналогичные локализации поражения, постоянная кооперация с гистологом в вопросах клинко-морфологической идентификации того или иного гранулематозного

воспаления. Нельзя забывать об эпидемиологическом значении первостепенной диагностики туберкулеза в диагностическом ряду любого диффузного очагово-инfiltrативного поражения легочной ткани, а обширное и достаточное для эффективной диагностики современное инструментальное и лабораторное оснащение, квалифицированный кадровый потенциал позволяют проводить качественную диагностику. В целом именно фтизиатры оказывались врачами «первой линии» при неидентифицированных гранулематозах. Выполнялась компьютерная томография, электрокардиография, холтеровское мониторирование сердечного ритма, спирометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, малого таза, щитовидной железы, периферических лимфатических узлов, молочных желез, сосудов, эхокардиография, бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, чрезбронхиальная биопсия легочной ткани, биопсия кожи, периферических лимфатических узлов, слюнной железы, торакальная хирургическая биопсия, микробиологическое, молекулярно-генетическое, цитологическое, морфологическое исследование биоптатов, мокроты/бронхиального смыва/бронхоальвеолярной лаважной жидкости/иного биологического материала на кислотоустойчивые микобактерии, грибковую инфекцию, вторичную флору, стандартное лабораторное обследование крови, ангиотензинпревращающий фермент, диагностическое и лечебное сопровождение пульмонолога, окулиста, кардиолога, невролога, отоларинголога по показаниям. Объем исследований определялся критериями диагностики основных видов гранулематозов и тем, что пациенты направлялись к фтизиатру сразу после выявления патологии.

Исторически учреждение десятки лет занималось проблемами диагностики и лечения саркоидоза. В анализ заболеваемости и распространенности саркоидоза в Москве включены репрезентативные выборки регистра за период с 1991 по 2019 г. Регистр пополняется по мере поступления новых данных на ранее зарегистрированных лиц и диагностики новых случаев саркоидоза. Рассмотрен 8781 случай саркоидоза органов дыхания, где оказывалась консультационная амбулаторная и стационарная помощь в противотуберкулезных учреждениях города Москвы, клиниках и филиалах Центра, городском клинко-диагностическом центре. Распространенность других гранулематозов изучена на основе анализа о госпитализированных пациентах с гранулематозами в Клинику № 1 и Клинику № 2 Центра. Основное преимущество исследования – популяционный охват и точность диагноза того или иного гранулематоза, который был подтвержден медицинской историей, скиалогическим анализом, гистологией, комплексным микробиологическим, молекулярно-генетическим, иммунологическим исследованием. Для обобщения данных использовалась описательная статистика с помощью пакета

Microsoft Office Excel 2010, SPSS Statistic 19 с расчетом частоты явлений, средних величин, 95% доверительных интервалов рассчитаны с использованием точного биномиального метода, для сравнения процентных долей в группах применен анализ четырехпольных таблиц сопряженности и критерий согласия Хи-квадрат.

Результаты исследования

По имеющимся данным, в 1991–2019 гг. общее число больных саркоидозом на территории г. Москвы составило не менее 8781 чел., 3069 (34,9%; 95%ДИ 34,0–36,0%) мужчин и 5712 (65,1%, 95%ДИ 64,1–66,0%) женщин (соотношение полов 1:1,87). Средний возраст при установлении диагноза составил 41,7 ± 13,6 года (диапазон от 16 до 92 лет). На момент регистрации саркоидоза 7485 пациентов (85,2%, 95%ДИ 84,5–86,0%) были некурящими, 857 (9,8%, 95%ДИ 9,2–10,4%) курили, 439 не имели данных о курении. 94 (1,1%) в 47 семьях имели семейный саркоидоз.

Время между появлением симптомов и постановкой диагноза составило менее 6 мес. у 3211 (36,6%, 95%ДИ 36,0–37,6%) пациентов.

У 25,1% (95%ДИ 23,3–26,9%) больных была профессиональная вредность, 27,7% (95%ДИ 25,9–29,6%) отмечали психоэмоциональные перегрузки, 2,4% (95%ДИ 1,9–3,2%) были в контакте с больными туберкулезом, пенсионеры и инвалиды составляли 23,1% (95%ДИ 21,5–25,0%), медицинских работников было 7,7% (95%ДИ 6,7–8,9%).

Большинство пациентов – 62,3% (95%ДИ 61,3–63,3%) – предъявляли разнообразные жалобы: на слабость, потливость, субфебрилитет, одышку, сухой кашель, боли и дискомфорт в грудной клетке, позвоночнике, миалгии, полиартралгии, головную боль, сердцебиение, похудание, жалобы со стороны кожи, глаз, периферической нервной системы и периферических лимфатических узлов.

Среди клинических форм 50% (95%ДИ 47,9–52,1%) составлял саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и легких, 32,0% (95%ДИ 30,1–34,0%) – саркоидоз ВГЛУ. Генерализованный саркоидоз выявляли в 14,3% (95%ДИ 12,9–15,8%) случаев: 9,6% (95%ДИ 8,4–10,9%) – саркоидоз органов дыхания с одним внелегочным проявлением, 4,7% (95%ДИ 3,9–5,7%) – с множественными внелегочными проявлениями, 0,45% (95%ДИ 0,2–0,8%) – изолированный внелегочный саркоидоз.

Основным рентгенологическим признаком у большинства пациентов с саркоидозом являлась легочная диссеминация в сочетании с внутригрудной лимфоаденопатией – 69,5% (95%ДИ 67,6–71,4%). Гиперплазию ВГЛУ без поражения легких выявляли в 30,5% (95%ДИ 28,6–32,4%). При легочной диссеминации в 27,5% (95%ДИ 25,7–29,4%) случаев наблюдали значительные участки консолидации, крупнофокусные изменения и участки диффузной инфильтрации легочной ткани. Редкость

спонтанной регрессии и частота клинических проявлений у больных саркоидозом обуславливала необходимость медикаментозного лечения большинства больных.

У большинства пациентов отсутствовали какие-либо визуальные изменения бронхов – 67,8% (95%ДИ 65,8–69,7%). Патологические изменения бронхов выявлены в 32,2% (95%ДИ 30,3–34,2%). Основными видами этих изменений были признаки компрессии бронхов (в т.ч. с воспалением бронхов) – в 62,3% (95%ДИ 60,3–64,3%), диффузный катаральный бронхит в различной степени выраженности без компрессии – в 15,9% (95%ДИ 14,4–17,5%), саркоидоз бронхов – в 21,8% (95%ДИ 20,1–23,6%).

Варианты течения саркоидоза зависели от срока наблюдения и проявлялись у большинства положительной динамикой или полной регрессией на всех анализируемых сроках наблюдения (6 месяцев, 1 год, 3 года, 5 лет). Отсутствие какой-либо динамики процесса, первоначально отмеченное у 33% (95%ДИ 32,1–34,0%), с течением времени уменьшалось до 14% (95%ДИ 13,3–14,2%). В первые 6 месяцев наблюдения прогрессирующее течение заболевания наблюдали в 8,6% (95%ДИ 8,0–9,2%) случаев. Доля прогрессирующих лиц к концу первого года наблюдения возрастала до 13% (95%ДИ 12,3–13,7%), через 3 года составляла 10% (95%ДИ 9,4–10,7%) на фоне ГКС терапии или ином лечении, через 5 лет возрастала вновь до 13% (95%ДИ 12,3–13,7%) за счет повторных обострений и рецидивов.

Варианты исходов саркоидоза зависели от срока наблюдения и проявлялись наличием регрессии на всех анализируемых сроках наблюдения (3 года, 5 лет, 6–10 лет, 11–20 и более лет). Через 3 года благоприятный исход наступал у 68,0% (95%ДИ 66,2–69,8%), через 5 лет составлял 72,0% (95%ДИ 70,2–73,7%), спустя 6–10 лет – 49,0% (95%ДИ 47,0–51,0%), 11–20 и более лет – в 22,0% (95%ДИ 20,4–23,7%) случаев.

Хроническое течение процесса через 3 года наблюдения отмечено у 32,0% (95%ДИ 30,2–33,9%), с течением времени через 5 лет – у 28,0% (95%ДИ 26,3–29,8%) и через 10 лет – у 51,0% (95%ДИ 49,0–53,0%) за счет рецидивов и стабилизации процесса на уровне значительных хронических изменений. Под наблюдением в течение 11–20 и более лет оставались преимущественно хронические активные больные, достигшие в эти годы стабилизации в 38,0% (95%ДИ 36,1–40,0%) и регрессии в 22,0% (95%ДИ 20,4–23,7%), но у 50% лиц (95%ДИ 48,0–52,0%) сохранялось активно текущее заболевание.

Саркоидоз может иметь умеренную степень активности без клинически значимой органной дисфункции в 16–19% случаев (при так называемом «тлеющем» саркоидозе), а также протекать с признаками повреждения органов от умеренного до тяжелого в 10% случаев как следствие активного заболевания, которое теоретически может быть подтверждено некоторой реакцией на терапию, так и необратимого фиброза.

При применении глюкокортикостероидов эффективность терапии через 3 года составила 53,0% (95%ДИ 50,3–55,7%),

Таблица. Распределение больных с гранулематозами нетуберкулезной этиологии, госпитализированных в Клинику № 1 и Клинику № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом в 2010–2020 гг.

Table. Distribution of patients with granulomatoses of non-tuberculosis etiology hospitalized in Clinic No. 1 and Clinic No. 2 of the National Tuberculosis Control Center in 2010–2020.

Нозологические формы Nosological forms	Год • Year											Всего Total
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Выбывшие всего (абс.) Retired total (abs.)	3892	4181	4206	3450	3241	3452	3037	22683	2679	2696	3053	36570
Из них больных с гранулематозами нетуберкулезной этиологии Of these, patients with granulomatoses of non-tuberculosis etiology												
Саркоидоз Sarcoidosis	38	34	33	19	24	40	52	38	67	49	35	429*
Микобактериоз Mycobacteriosis	1	17	21	38	41	25	35	47	29	33	24	311*
Васкулиты Vasculitis	1	7	9	8	2	2	2	4	2	4	1	42
ЭАА • ЕАА	–	–	–	–	1	2	2	3	3	3	–	14
РА • RA	1*	7	4	7	8	11	10	16*	4	7	11	86*
Микозы • Mycoses	2	2	2	3	6	8	3	7	8	4	5	50
Микозы на фоне ВИЧ-инфекции Mycoses on the background of HIV infection	4	11*	32	14	9	12	12	26	86	104*	35	345*
Всего • Total	46*	67	69	75	91	100	102	141	199	204	111*	1277
% от всех выбывших % of all retired	1,18	1,6	1,64	2,17	2,81	2,9	3,36	5,26	7,43	7,57	3,64	3,49
95%ДИ • 95%CI	0,8–1,6	1,3–2,0	1,3–2,0	1,7–2,7	2,3–3,4	2,4–3,5	2,8–4,1	4,5–6,2	6,5–8,5	6,6–8,6	3,0–4,4	3,3–3,7

Примечание: РА – ревматоидное легкое на фоне ревматоидного артрита; ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит;
Note: RA – rheumatoid lung on the background of rheumatoid arthritis; EAA – exogenous allergic alveolitis;

* $p < 0,01$.

но при отдаленной оценке через 5 лет – только 40,0% (95%ДИ 37,4–42,7%). Хроническое активное заболевание спустя 3 года выявляли у 24,0% (95%ДИ (21,8–26,4%) пациентов. Еще у 23,0% пациентов (95%ДИ 20,9–25,4%) имели место стабильные патологические изменения.

При терапии аминохинолонами регрессия в течение первых 3 лет отмечена в 65,0% случаев (95%ДИ 62,5–67,4%), через 5 лет регрессия сохранилась только у 37,0% (95%ДИ 34,5–39,5%) за счет повторных обострений. Хроническое активное течение более 3 лет наблюдали у 13% (95%ДИ 11,4–14,8%) пациентов, 22,0% (95%ДИ 20,0–24,2%) имели стабильные патологические изменения.

Известно о 72 умерших пациентах, летальность составила 0,82% (95%ДИ 0,65–1,03%) и определялась разнообразной коморбидной патологией, умерших непосредственно от саркоидоза было 6 человек.

Из стационаров Клиники № 1 и Клиники № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом за 10 лет (2010–2020 гг.) выбыло 36 570 пациентов (табл. 1). Гранулематозов среди выбывших, отличных от туберкулеза, было 1277 случаев. Выявлены следующие гранулематозы: саркоидоз (429 случаев, 33,6%, 95% ДИ 31,1–36,2%), микобактериоз (311 случаев, 24,4%, 95%ДИ 22,1–26,8%), микоз (395 случаев, 31,0%, 95%ДИ 28,5–33,5%), в основном на фоне ВИЧ-инфекции (345 случаев, 27,0%, 95%ДИ 24,7–29,5%), васку-

лит (42 случая, 3,3%, 95%ДИ 2,4–4,4%), экзогенно-аллергический альвеолит (14 случаев, 1,1%, 95%ДИ 0,6–1,9%), ревматоидный артрит с легочным поражением (86 случаев, 6,7%, 95%ДИ 5,5–8,3%). Часть гранулематозов была основным заболеванием, но в ряде случаев они сопутствовали туберкулезу: микобактериальная инфекция – в 25 случаях (8,1%, 95%ДИ 5,5–11,6%), саркоидоз – у 21 пациента (5%, 95%ДИ 3,2–7,4%), ревматоидный артрит – в 35 случаях (40,7%, 95%ДИ 30,9–51,3%), васкулит – у 5 чел. (11%, 95%ДИ 4,7–25,5%). Среди 345 случаев ВИЧ-ассоциированных инвазивных микозов, пневмоцистная пневмония наблюдалась в 42 случаях (12,2% , 95% ДИ 9,1–16,1%).

Обсуждение

При анализе 1277 случаев гранулематозов, отличных от туберкулеза, среди выбывших из стационаров Клиники № 1 и Клиники № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом за 10 лет (таблица) преобладают саркоидоз, микозы, ревматоидный артрит, микобактериозы ($p < 0,01$). Экзогенный аллергический альвеолит и васкулиты в нашей практике встречались заметно реже. За 10 лет достоверно увеличилась доля ревматоидного артрита и микозов на фоне ВИЧ-инфекции ($p < 0,01$). На современном этапе заметно улучшились возможности точной клинической диагностики, целенаправленного лечения гранулематозов,

что повышает академический интерес со стороны клиницистов к большинству имеющихся нозологических форм и синдромов. Больные саркоидозом проходят необходимое обследование у фтизиатра, в основном в амбулаторных условиях, их госпитализация была обусловлена преимущественно клинической ситуацией.

В целом в структуре клинических форм гранулематозов, несмотря на их нозологическое разнообразие, в практике фтизиатра традиционно преобладает саркоидоз. В условиях улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в г. Москве отмечается постепенное увеличение общей заболеваемости и распространенности саркоидоза органов дыхания, что можно связать с истинным увеличением числа заболевших, улучшением качества диагностики, внедрением и масштабным применением расширенных мер борьбы с туберкулезом в городе. Показатели заболеваемости саркоидозом составили от 0,9 в 1991 до 3,6 на 100 тыс. населения в 2010 и 2017 гг. Начиная с 2008 г. наблюдался достоверный рост заболеваемости саркоидозом в 2000 г. ($p < 0,01$) и 2017 г. ($p < 0,01$). В анализируемый период саркоидоз чаще поражал женщин ($p < 0,01$) в 1,87 раза чаще, чем мужчин. Основную долю всей популяции составляют лица в возрасте 46–50 лет (13,3%, 95%ДИ 12,6–14,1%). Среди женщин лица этого возраста составляют 16,5% (95%ДИ 15,6–17,6%, достоверно больше по сравнению с мужчинами, $p < 0,01$); среди мужчин преобладают лица в возрасте 21–25 лет (17,9%, 95%ДИ 16,6–19,3%, достоверно больше по сравнению с женщинами, $p < 0,01$). С течением времени заболеваемость саркоидозом мужчин определенных возрастных групп сохраняется без видимых изменений, тогда как заболеваемость женщин формирует заметный второй пик в возрасте от 30 до 39 лет. Наибольшее число больных саркоидозом проживает в Северо-Восточном, Восточном, Южном, Юго-Западном (в т.ч. Троицком и Новомосковском) и Западном административных округах города. Кумулятивная распространенность саркоидоза в г. Москве за период с 1991 по 2019 гг. составила 67,5 на 100 тыс. населения. У примерно 30% пациентов признаки активного процесса сохраняются в течение более 5 лет.

Значительно возросла в 2019 г., в сравнении с предыдущим годом, доля диссеминированного туберкулеза среди лиц без определенного места жительства с туберкулезом органов дыхания – 42,3% (80 случаев, 95%ДИ 35,2–49,7%), в 2018 г. она составляла 30,8% (49 чел., 95%ДИ 26,6–35,0%, $p < 0,05$) и по-прежнему у этой категории пациентов выше, чем среди постоянного населения – 20,4% (95%ДИ 18,1–22,9%), жителей других субъектов Российской Федерации – 21,9% (95%ДИ

18,4–25,8%), иностранцев – 8,8% (95%ДИ 7,0–10,9%), во всех случаях $p < 0,01$ [19].

Среди 1046 больных туберкулезом с МЛУ МБТ в г. Москве в 2017–2019 гг. доля диссеминированного туберкулеза составляла 21,3% (95%ДИ 18,9–23,9%). Среди 227 умерших в 2019 г. в г. Москве острый милиарный туберкулез множественных локализаций был причиной летального исхода у 42 чел. (18,5%, 95%ДИ 14,0–24,1%). От туберкулеза органов дыхания умерло 179 больных (78,9%, 95%ДИ 73,1–83,7%), из них от милиарного туберкулеза – 6 чел. (3,4%, 95%ДИ 1,4–7,3%), диссеминированного туберкулеза – 85 чел. (47,5%, 95%ДИ 40,3–54,8%) [19].

Выводы

Диагностика гранулематозов является актуальной и сложной проблемой современной фтизиатрии и пульмонологии. Относительная редкость ряда нозологических форм в условиях разнообразия смешанной гранулематозной патологии делает их распознавание трудным для клинициста. Гистопатология по-прежнему остается одним из важнейших методов диагностики гранулематозов. Конкретные ключи к этиологии выявленных гранулематозных заболеваний включают анатомическое распределение в легочной ткани и качественные особенности самих гранулем. Туберкулез следует учитывать при дифференциальной диагностике всех респираторных заболеваний из-за разнообразия клинических проявлений. Согласованный мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов, обладающих опытом в области гранулематозных заболеваний, надо признать золотым стандартом, улучшающим клиническую согласованность и диагностическую достоверность, предотвращающим от ненужных хирургических биопсий, одновременно выявляя пациентов, у которых биопсия может эффективно способствовать диагностике. Расширение возможностей эндоскопической, лучевой, иммунологической диагностики, повсеместное внедрение в практику спиральной компьютерной томографии, генно-инженерных биологических препаратов, увеличение объемов трансплантации, расширение схем иммуносупрессивной терапии, создание алгоритмов обеспечения ее микробной безопасности, усовершенствование методов микробиологической идентификации микобактерий, методов определения генных мутаций и целенаправленного лечения микобактериальных инфекций делает фтизиатра неотъемлемым участником диагностики и ведения всего спектра гранулематозных заболеваний, независимо от их этиологии.

Литература

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». 2015 // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9. – № 4. – С. 25-36.
2. Бекетова Т.В. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – № 5. – С. 33-46.

3. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13. – № 1. – С. 19-25.
4. Борисов С.Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема // Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. – 2006. – № 4. – С. 4-8.
5. Визель А.А., Визель И.Ю. Современные аспекты эпидемиологии саркоидоза // Пульмонология. – 2010. – № 6. – С. 104-108.
6. Визель И.Ю., Визель А.А. Характеристика популяции больных саркоидозом в Республике Татарстан. Результаты многолетнего мониторинга // Медицинский вестник. – 2018. – № 19. – С. 126-129.
7. Визель А.А., Шакирова Г.Р., Визель И.Ю., Кудрявцева Э.З. и соавторы. База данных больных саркоидозом Республики Татарстан: ретроспективный анализ за 50 лет // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48. – № 5. – С. 291-298.
8. Визель А.А., Созинов А.С., Визель Е.А. Саркоидное гранулематозное воспаление при проведении противовирусной терапии. Обзор // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 119-123.
9. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Баранова О.П. и др. Состояние больных саркоидозом в исходном состоянии и спустя 10 лет при различной тактике их ведения (мультицентровой анализ) // Проблемы туберкулеза и болезней органов дыхания. – 2014. – № 6. – С. 15-22.
10. Викторова И.Б., В.Н. Зимица В.Н., С.Ю. Дегтярева С.Ю., Кравченко А.В. Заболевания легких при ВИЧ-инфекции (обзор литературы) // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 5-18.
11. Инструкция по использованию Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра (Для пользующегося МКБ-10) (утв. Минздравом России 25 мая 1998 г. № 2000/52-98). [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/70805430/> (Дата обращения 01.03.2023).
12. Карпова Ю.А., Белов Б.С., Егорова О.Н. и др. Узловатая эритема при синдроме Лефгрена // Клиницист. – 2016. – Т. 10. – № 1. – С. 22-28.
13. Клинические рекомендации. Профессиональный экзогенный аллергический альвеолит МКБ 10: J66 (J66.0-J66.2, J66.8), J67 (J67.0- J67.9), J68.0 // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – № 3. – С. 42-63.
14. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» (утв. Минздравом России, 2021 г.). [Электронный ресурс] URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775973/> (Дата обращения 01.03.2023).
15. О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации (с изменениями на 3 августа 2018 года): Федеральный закон от 18.06.2001 № 77-ФЗ. [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/12123352/> (Дата обращения 01.03.2023).
16. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2020 года и в среднем за 2019 год: оперативные данные Росстата на 1 января 2020 года от 13.03.2020 года. [Электронный ресурс] URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium> (Дата обращения 01.03.2023).
17. Пальчикова И.А., Чернявская Г.М., Калачева Т.П. и др. Клинико-морфологические параллели течения саркоидоза органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 3. – С. 48-54.
18. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Коненко А.Ю., Пьянникова Н.Г., Капустьян О.В., Капралов Э.А. и др. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6. – № 2. – С. 42-46.
19. Противотуберкулезная работа в городе Москве, 2019 год / Под. ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Беликовского. – М.: МНПЦБТ, 2020. – 240 с.
20. Русаков Н.В., Мухин Н.А., Брико Н.И. и др. Особенности распространения саркоидоза в условиях Москвы // Гигиена и санитария. – 2012. – № 4. – С. 16-18.
21. Соловьев К.И., Брук Н.Н., Бережнова С.Г. Результаты лечения и наблюдения больных саркоидозом / Сб. тр. 19-го Нац. конгресса по болезням органов дыхания / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ДизайнПресс, 2009. – Реф. 245. – С. 217.
22. Сороцкая В.Н., Вайсман Д.Ж. Принципы кодирования ревматологических заболеваний и правила заполнения «Медицинского свидетельства о смерти»: Методическое пособие. – Тула, 2005. – 96 с.
23. Стойчакова В. Б. Медицинская микология: руководство для врачей. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
24. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. ID 16. – 2022. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2. (Дата обращения 10.12.2022).
25. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов/ Ассоциации ревматологов России. [Электронный ресурс] URL: https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_sis_vasc.pdf. (Дата обращения 01.03.2023).
26. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Генпе Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивокозов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигорев С.А., Тюрин И.Е., Французевич Л.Я., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № 6. – С. 8056-833. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833.
27. Шкарик В.В., Саперкин Н.В. Эпидемиология оппортунистических микозов. Обзор литературы // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 3. – С. 21-31.
28. Якупова С.П. Особенности ранней диагностики ревматоидного артрита // Русский медицинский журнал. – 2016. – № 22. – С. 1499-1502.
29. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 1580-1588.
30. Almoallim H., Cheikh M. Pulmonary manifestations of connective tissue diseases // Skills in Rheumatology. – 2020. – P. 139-175.
31. Arkema E., Grunewald J., Kullberg S. et al. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden // Eur. Resp. J. – 2016. – Vol. 48. – P. 1690-1699.

32. Avitan-Hersh E. Does infection play a role in the pathogenesis of granuloma annulare? // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 68. – N. 2. – P. 342–343.
33. Barry C.E., Boshoff H., Dartois V. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the goals of prophylaxis // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2009. – Vol. 7. – N. 12. – P. 845-855.
34. Baughman R., Field S., Costabel U. et al. Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2016. – Vol. 13. – P. 1244-1252.
35. Beghe D., Dall'Asta L., Garavelli C. et al. Sarcoidosis in an Italian province. Prevalence and environmental risk factors // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – e0176859.
36. Beegle S.H., Gobunsuy R., Judson M. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: review // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2013. – Vol. 7. – P. 325-338.
37. Bendstrup E., Müller J., Kronborg-White S. et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis remains a challenge for clinicians // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8 – N. 12. – P. 2038.
38. Bomanji J.B., Gupta N., Gulati P., Das C. J. Imaging in tuberculosis // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2015. – Vol. 5. – N. 6. – a017814.
39. Britton W.J., Lockwood D.N. Leprosy // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – N. 9416. – P. 1209-1219.
40. Broos C.E., Nimwegen M., Hoogsteden H. et al. Granuloma formation in pulmonary sarcoidosis // *Front. Immunol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 437.
41. Caulfield A.J., W.N. Diagnosis of active tuberculosis disease: from microscopy to molecular techniques // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* – 2016. – Vol. 4. – P. 33-43.
42. Chen E., Moller D. Sarcoidosis – scientific progress and clinical challenges // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 457-467.
43. Cozier Y.C., Berman J.S., Palmer J.R. et al. Sarcoidosis in black women in the United States: Data from the black women's health study // *Chest.* – 2011. – Vol. 139. – P. 144-150.
44. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K. C. et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 201. – N. 8. – P. 26-51.
45. Davidson K.R., Ha D.M., Schwarz M.I., Chan E.D. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases // *J. Thorac. Dis.* – 2020. – Vol. 12. – N. 9. – P. 4991-5019.
46. Doyle T.J., Lee J.S., Dellaripa P.F. A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Chest.* – 2014. – Vol. 145. – N. 3. – P. 454-463.
47. Dumas O., Abramovitz L., Wiley A. et al. Epidemiology of sarcoidosis in a prospective cohort study of U.S. women // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2016. – Vol. 13. – P. 67-71.
48. Elicker B.M., Jones K.D., Henry T.S., Collard H.R. Multidisciplinary approach to hypersensitivity pneumonitis // *J. Thorac. Imaging.* – 2016. – Vol. 31. – P. 92-103.
49. Fernandez Perez E.R., Kong A.M., Raimundo K., Koelsch T.L., Kulkarni R., Cole A.L. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2018. – Vol. 15. – P. 460-469.
50. Griffith D.E. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – N. 4. – P. 367-416.
51. Guilleman R.P. Diffuse lung disease // *Pediatric Chest Imaging.* – 2014. – Vol. 1. – P. 373-394.
52. Gupta M., Lobo F.D. et al. A histomorphological pattern analysis of pulmonary tuberculosis in lung autopsy and surgically resected specimens // *Patholog. Res. Int.* – 2016. – 8132741. doi: 10.1155/2016/8132741.
53. Ha Y-J., Lee Y.L., Kang E.H. Lung involvements in rheumatic diseases: update on the epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – 6930297.
54. Haworth C.S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) // *BMJ Open Respir. Res.* – 2017. – Vol. 4. – N. 1. – e000242.
55. Hirschmann J.V., Pipavath S.N., Godwin J.D. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review // *Radiographics.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1921-1938.
56. Honda J.R., Viridi R., Chan E.D. Global environmental nontuberculous mycobacteria and their contemporaneous man-made and natural niches // *Front. Microbiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2029.
57. Iannuzzi M., Fontana J. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 391-399.
58. Inoue Y., Inui N., Hashimoto D. et al. Cumulative incidence and predictors of progression in corticosteroid-naïve patients with sarcoidosis // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – N. 11. – e0143371.
59. Johannson K.A., Elicker B.M., Vittinghoff E., Assayag D., de Boer K., Golden J.A. et al. A diagnostic model for chronic hypersensitivity pneumonitis // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71. – P. 951-954.
60. Kamata Y., Sato H., Joh K. Clinical characteristics of biopsy-proven renal sarcoidosis in Japan // *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse. Lung. Dis.* – 2018. – Vol. 35. – N. 3. – P. 252-260.
61. Khan F.Y. Review of literature on disseminated tuberculosis with emphasis on the focused diagnostic workup // *J. Family Community Med.* – 2019. – Vol. 26. – N. 2. – P. 83-91.
62. Kradin R.L., Mark E.J. Pathology of pulmonary infection // *Diagnostic Pathology of Infectious Disease / Ed. by R.L. Kradin.* – Elsevier, 2018. – P. 143-206.
63. Kwon Y-S., Koh W-J. Diagnosis and treatment of nontuberculous Mycobacterial lung disease // *J. Korean Med. Sci.* – 2016. – Vol. 31. – N. 5. – P. 649-659.
64. Leslie K.O. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns // *J. Clin. Pathol.* – 2009. – Vol. 62. – N. 5. – P. 387-401.

65. McCullough A.E., Leslie K.O. Lung infections // *Practical Pulmonary Pathology: a diagnostic approach* / Ed. by K.O. Leslie, M.R. Wick. – Elsevier, 2018. – P. 147-226.
66. Mert A., Arslan F., Kuyucu T. et al. Miliary tuberculosis. Epidemiological and clinical analysis of large-case series from moderate to low tuberculosis endemic country // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96. – N. 5. – P. 5875.
67. Mikolasch T.A., Garthwaite H.S., Porter J.C. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease // *Clin. Med. (Lond.)*. – 2017. – Vol. 17. – N. 2. – P. 146-153.
68. Morris A., Sciurba F.C., Lebedeva I.P., Githaiga A., Elliott W.M., Hogg J.C. et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and *Pneumocystis* colonization // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – N. 4. – P. 408-413.
69. Morisset J., Johannson K.A., Jones K.D., Wolters P.J., Collard H.R., Walsh S.L.F. et al.; HP Delphi Collaborators. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an international modified Delphi survey // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 197. – P. 1036-1044.
70. Mukhopadhyay S. Pulmonary necrotizing granulomas of unknown cause: clinical and pathologic analysis of 131 patients with completely resected nodules // *Chest*. – 2013. – Vol. 144. – N. 3. – P. 813-824.
71. Mukhopadhyay S., Gal A.A. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 134. – N. 5. – P. 667-690.
72. Narula N., Iannuzzi M. Sarcoidosis: pitfalls and challenging mimickers // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 7:594275.
73. Navani N., Booth H.L., Kocjan G. et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis // *Respirology*. – 2011. – Vol. 16. – N. 3. – P. 467-472.
74. Ojanguren I., Morell F., Ramon M.A., Villar A., Romero C., Cruz M.J. et al. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – P. 944-952.
75. Oliveira C.V., Horvat N., Testagrossa L. et al. Etiological profile and main imaging findings in patients with granulomatous diseases who underwent lung biopsy // *Eur. J. Radiol. Open*. – 2021. – Vol. 8. – P. 100325.
76. Pedro C., Melo N., Bastors H. N. et al. Role of bronchoscopic techniques in the diagnosis of thoracic sarcoidosis // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8. – N. 9. – P. 1327.
77. Polverino F., Balestro E., Spagnolo P. Clinical presentations, pathogenesis, and therapy of sarcoidosis: state of the art // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9. – N. 8. – P. 2363.
78. Prasse A. The diagnosis, differential diagnosis, and treatment of sarcoidosis // *Dtsch. Arztebl.* – 2016. – Vol. 113. – N. 33-34. – P. 565-574.
79. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C. J., Myers J.L., Kreuter M., Vasakova M. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202. – N. 3. – P. 36-69.
80. Rajagopala S., Sankari S., Kancheria R. et al. Miliary sarcoidosis: does it exist? A case series and systematic review of literature // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2020. – Vol. 37. – N. 1. – P. 53-65.
81. Salisbury M.L., Myers J.L., Belloli E.A., Kazerooni E.A., Martinez F.J., Flaherty K.R. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia: where we stand and where we need to go // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 196. – P. 690-699.
82. Salisbury M.L., Gu T., Murray S., Gross B.H., Chughtai A., Sayyoub M. et al. Hypersensitivity pneumonitis: radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory // *Chest*. – 2019. – Vol. 155. – P. 699-711.
83. Sawahata M., Johkoh T., Kawanobe T. et al. Computed tomography images of fibrotic pulmonary sarcoidosis leading to chronic respiratory failure // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9. – N. 1. – P. 1-12.
84. Scaglione M., Linsenmajer U., Schueller G. et al. Non-infection parenchymal lung disease // *Emergency Radiology of the Chest and Cardiovascular System*. – 2017. – P. 183-212.
85. Seddon J.A., Tugume L., Solomons R. et al. The current global situation for tuberculous meningitis: epidemiology, diagnostics, treatment and outcomes // *Version 1. Wellcome Open Res.* – 2019. – Vol. 4. – P. 167.
86. Selman M., Pardo A., King T.E. Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 314-324.
87. Seve P., Pacheco Y., Durupt F. et al. Sarcoidosis: a clinical overview from symptoms to diagnosis // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – N. 4. – P. 766.
88. Shah K.K., Pritt B.S., Alexander M.P. Histopathologic review of granulomatous inflammation // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* – 2017. – Vol. 7. – P. 1-12.
89. Sharma S.K., Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases // *Indian J. Med. Res.* – 2020. – Vol. 152. – N. 3. – P. 185-226.
90. Sia I.G., Wieland M.L. Current concepts in the management of tuberculosis // *Mayo Clin. Proc.* – 2011. – Vol. 86. – N. 4. – P. 348-361.
91. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 736-755.
92. Sweiss N.J., Patterson K., Sawaqed R. et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 31. – N. 4. – P. 463-473.
93. Taheri M.S., Karimi M.A., Haghighatkah H. et al. Central nervous system tuberculosis: an imaging-focused review of a reemerging disease // *Radiol. Res. Pract.* – 2015. – P. 2015:202806/
94. Ungprasert P., Carmona E., Utz J. et al. Epidemiology of sarcoidosis 1946-2013: a population-based study // *Mayo Clin. Proc.* – 2016a. – Vol. 91. – P. 183-188.

95. Ungprasert P., Crowson C., Matteson E. Clinical characteristics of sarcoid arthropathy: a population-based study // *Arthritis. Care. Res. (Hoboken)*. – 2016b. – Vol. 68. – P. 695-899.
96. Ungprasert P., Crowson C., Matteson E. Smoking, obesity and risk of sarcoidosis: A population-based nested case-control study // *Respir. Med.* – 2016c. – Vol. 120. – P. 87-90.
97. Ungprasert P., Wetter D., Crowson C. et al. Epidemiology of cutaneous sarcoidosis, 1976-2013: a population-based study from Olmsted County, Minnesota // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2016d. – Vol. 30. – P. 1799-1804.
98. Ungprasert P., Ryu J., Matteson E. Clinical Manifestations, diagnosis and treatment of sarcoidosis // *Mayo. Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes.* – 2019. – Vol. 3. – N. 3. – P. 358-375.
99. Vasakova M., Morell F., Walsh S., Leslie K., Raghu G.. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 196. – P. 680-689.
100. Vasakova M., Selman M., Morell F., Sterclova M., Molina-Molina M., Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts of pathogenesis and potential targets for treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 200. – P. 301-308.
101. Vogl T.J., Reith W., Rummery E.J. // *Chest and mediastinum. Diagnostic and Interventional Radiology*. 2015. – P. 479-587.
102. Walsh S.L., Sverzellati N., Devaraj A., Wells A.U., Hansell D.M. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants // *Eur. Radiol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 1672-1679.
103. Walters G.I., Mokhles J.M., Moore V.C., Robertson A.S., Burge G.A., Bhomra P.S. et al. Characteristics of hypersensitivity pneumonitis diagnosed by interstitial and occupational lung disease multi-disciplinary team consensus // *Respir. Med.* – 2019. – Vol. 155. – P.19-25.
104. Weissferdt A. Infectious lung disease. *Diagnostic Thoracic Pathology*. – Springer Nature Switzerland AG, 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-36438-0_1.
105. Yu S.N., Jung J., Yong-Kyun K. et al. Diagnostic usefulness of INF-gamma releasing assays compared with conventional tests in patients with disseminated tuberculosis // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94. – N. 28. – P. 1094.

Об авторах

Гармаш Юлия Юрьевна – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (916) 365-50-97

e-mail: ygarmash@mail.ru

Борисов Сергей Евгеньевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (903) 777-06-56

e-mail: sebarsik@gmail.com

Бирон Элла Валерьевна – заведующая туберкулезным легочным отделением № 3 Клиники № 1 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (916) 419-93-97

e-mail: evbiron1965@inbox.ru

Иванушкина Таисия Николаевна – заведующая туберкулезным легочным отделением № 2 Клиники № 1 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (903) 151-47-52

e-mail: taisiyai@mail.ru

Зюзя Юлия Рашидовна – исполняющая обязанности заведующего патологоанатомическим отделением – врач-патологоанатом ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (916) 550-28-95

e-mail: zuzaju@mail.ru