



ISSN /print/ 2413-0346  
ISSN /online/ 2413-0354

# Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

---

# Tuberculosis and socially significant diseases

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

---

2023. – Т.11 – №2 (42)



**ЭВИПЛЕРА**  
РИЛПИВИРИН + ТЕНОФОВИР + ЭМТРИЦИТАБИН



# КАЧЕСТВЕННАЯ АРТ ДЛЯ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ

- Эвиплера - хорошая переносимость, высокий уровень вирусологического и иммунологического ответа и приверженности<sup>1</sup>**
- Эвиплера входит в клинические рекомендации для терапии ВИЧ-инфекции у взрослых и детей<sup>2,3</sup>**
- Эвиплера подавляет вирусную нагрузку у более чем половины пациентов уже через 12 недель<sup>4</sup>**
- Эвиплера - полная схема терапии в 1 таблетке в день<sup>4</sup>**

1. Cohen C. J., Molina L. M., Cassetti I., et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve<sup>†</sup>, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. AIDS 2013, 27:939-950. 2. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых, 2020. 3. Клинические рекомендации МЗ РФ: ВИЧ-инфекция у детей, 2020 г. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эвиплера. РУ: ЛП-002324

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эвиплера**  
Регистрационный номер: ЛП-002324. Торговое наименование: Эвиплера. Международное непатентованное или группировочное наименование: рилпивирин + тенофовир + эмтрицитабин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению. Лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита 1 типа (ВИЧ-1) у взрослых пациентов и у детей в возрасте от 12 до 18 лет, имеющих показатели РНК ВИЧ-1 в пределах не более 100 000 копий/мл и не имеющих известных мутаций, связанных с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, тенофовиру или эмтрицитабину. Противопоказания. 1. Повышенная чувствительность к рилпивирину, тенофовиру, эмтрицитабину и/или другим компонентам препарата. 2. Детский возраст до 12 лет. 3. Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда-Пью). 4. Период грудного вскармливания. 5. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. 6. Препарат Эвиплера не следует применять одновременно со следующими препаратами, которые могут привести к значительному снижению концентрации рилпивирина в плазме (вследствие индукции фермента СYP3A или повышения pH желудочного сока), что может привести к потере терапевтического эффекта препарата Эвиплера. • Противосудорожные средства – карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин. • Противотуберкулезные средства – рифампицин, рифалентин. • Ингибиторы протонной помпы – такие как омепразол, эзомепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол. • Глюкокортикоидные препараты системного действия – дексаметазон (при приеме более чем одной дозы препарата). • Препараты на основе звероола продленного действия (Нурелцин proferatum). С осторожностью. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Эвиплера одновременно с антагонистами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, антацидами, ингибиторами изоферментов P450, субстратами P-гликопротеина. Способ применения и дозы. Внутрь. Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт терапии ВИЧ-инфекции. Взрослые и дети в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела не менее 35 кг: препарат Эвиплера применяется только перорально, по одной таблетке один раз в день вместе с пищей. Таблетку следует проглатывать целиком, заливая водой. Таблетки нельзя разжевывать или размачивать, поскольку это может повлиять на всасывание препарата. Побочное действие. Нейтропения, снижение количества лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, снижение числа тромбоцитов, анемия, аллергические реакции, синдром восстановления иммунитета, повышение концентрации общего холестерина (натощак), повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (натощак), гипофосфатемия, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гипонатриемия, снижение аппетита, гипокалиемия, лактацидоз, бессонница, депрессия, подавленное настроение, нарушения сна, необычные сновидения, головная боль, головокружение, сонливость, повышение активности панкреатической амилазы, рвота, диарея, тошнота, повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы, повышение активности липазы слюнооттока, боль в животе, дискомфорт в животе, вздутие живота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту, панкреатит, повышение активности трансаминаз (АСТ и/или АЛТ), повышение концентрации билирубина, гепатит, стеатоз печени, сыпь, вузкулобуллезная сыпь, пустулезная сыпь, крапивница, изменение цвета кожи (усиление пигментации), макулопапулезная сыпь, зуд, ангионевротический отек, тяжелые кожные реакции с системными симптомами, повышение активности креатинина, рабдомиолиз, мышечная слабость, остеомалация (проявляющаяся в виде костной боли и иногда способствующая развитию переломов), миопатия, проксимальная почечная тубулопатия, включая синдром Фанкони, повышение концентрации креатинина, протениурия, почечная недостаточность (острая и хроническая), острый канальцевый некроз, нефрит (включая острый интерстициальный нефрит), нефрогенный несахарный диабет, астеня, боль, усталость. Особые указания. Пациенты должны быть предупреждены, что современные антиретровирусные препараты не исключают от ВИЧ-инфекции, а также нельзя предупредить заражение ВИЧ-инфекцией через кровь или посредством полового контакта. Следует принимать необходимые меры предосторожности для предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией. Вирусологическая неэффективность терапии и развитие резистентности. Препарат Эвиплера не оценивался у пациентов, имевших в анамнезе вирусологическую неэффективность при терапии как минимум одним антиретровирусным средством. Перед началом терапии препаратом Эвиплера следует провести тест на резистентность и/или оценить исторические данные по резистентности. Влияние на сердечно-сосудистую систему. Назначение рилпивирин в сверхтерапевтических дозах (75 мг и 300 мг один раз в день) сопровождалось удлинением интервала QTc на электрокардиограмме (ЭКГ). Эвиплера должен использоваться с осторожностью при совместном применении с препаратами, известными своей способностью вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт». Совместное назначение с другими лекарственными препаратами. Препарат

Эвиплера не должна назначаться совместно алафенамид или другие аналоги цитидина, например ламивудин. Препарат Эвиплера не следует применять одновременно с адефовира дигидрохлоридом. Препарат Эвиплера не следует применять совместно с рилпивирин гидрохлоридом, за исключением тех случаев, когда необходима коррекция дозы (например, при совместном приеме с рифабутиним). Совместное назначение препарата Эвиплера и диданозина. Совместное назначение этих препаратов не рекомендуется, поскольку системное воздействие диданозина значимо повышается после совместного применения с тенофовира дигидрохлоридом, что может повысить риск развития побочных реакций, связанных с диданозином. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактат-ацидоза, иногда с летальным исходом. Нарушение функции почек. Препарат Эвиплера не рекомендуется назначать пациентам с нарушением функции почек средней или тяжелой степени. В случае, если совместное назначения препарата Эвиплера и нефротоксичных лекарственных средств нельзя избежать, следует ежедневно контролировать функцию почек. При использовании в клинической практике тенофовира дигидрохлоридом сообщалось о нарушении функции почек, почечной недостаточности, повышении концентрации креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии (включая синдром Фанкони). Влияние на костную ткань. С помощью рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) было выявлено небольшое, но статистически значимое снижение МПКТ и СМКТ на 48-й и 96-й неделях как в группе рилпивирин, так и в контрольной группе, по сравнению с исходным значением. Изменение уровня минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и содержания минерала в костной ткани (СМКТ) по сравнению с исходным уровнем оказалось одинаковым для группы рилпивирин и контрольной группы как в общей популяции, так и у пациентов, принимавших комбинацию, включающую тенофовира дигидрохлорид фумарат. Пациенты с ВИЧ и сопутствующей инфекцией, вызванной вирусом гепатита В или С. У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих антиретровирусную терапию, отмечается повышенный риск развития тяжелых и потенциально смертельных нежелательных реакций, связанных с нарушением функции печени. При одновременном назначении препаратов для лечения гепатита В или С, также инструкции по применению этих препаратов. Безопасность и эффективность препарата Эвиплера при лечении хронического гепатита В не оценивались. Эмтрицитабин и тенофовир по отдельности и в комбинации демонстрировали активность в отношении вируса гепатита В в фармакодинамических исследованиях. Заболевание печени. Безопасность и эффективность препарата Эвиплера у пациентов со значимыми фоковыми заболеваниями печени не оценивались. У пациентов с недостаточностью функции печени фармакокинетика эмтрицитабина не изучалась. Эмтрицитабин не подвергается существенному метаболизму ферментами печени, поэтому наличие недостаточности функции печени не должно существенно влиять на активность препарата. Пациентам с недостаточностью функции печени легкой или средней степени (класс А и В по шкале Чайлда – Пью) не требуется коррекция дозы рилпивирин гидрохлоридом. Применение рилпивирин гидрохлоридом не изучалось у пациентов с тяжелой недостаточностью функции печени (класс С по шкале Чайлда – Пью). Изучение фармакокинетики тенофовира у пациентов с недостаточностью функции печени показало, что коррекция дозы у этих пациентов не требуется. Вес и метаболические параметры. Для мониторинга уровня липидов и глюкозы крови необходимо следовать соответствующим рекомендациям по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией. Нарушения липидного обмена необходимо лечить соответствующими препаратами. Митохондриальные нарушения при использовании in vivo. Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны влиять на функцию митохондрий в различной степени. Это наиболее характерно для ставудина, диданозина и зидовудина. Остеонекроз. Пациентам следует рекомендовать обращаться за консультацией к врачу при появлении ломоты или боли в суставах, скованности в суставах или затруднении в движениях. Пациенты. Препарат Эвиплера не изучался у пациентов старше 65 лет. У пожилых пациентов отмечается большая вероятность наличия сниженной функции почек, поэтому препарат должен назначаться с осторожностью в этой группе пациентов. Беременность. При приеме 25 мг рилпивирин 1 раз в сутки во время беременности наблюдалось снижение концентрации рилпивирин в плазме. В исследованиях фазы III снижение концентрации рилпивирин, схожее с таковым во время беременности, сопровождалось повышением риска вирусологической неудачи, в связи с чем следует вести тщательный мониторинг вирусной нагрузки. Может быть рассмотрен переход на другую схему антиретровирусной терапии. Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата Эвиплера. В препарате Эвиплера содержится лактозы моногидрат, поэтому пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или с глюкозо-галактозной мальабсорбцией противопоказано принимать данный препарат. В препарате Эвиплера содержится краситель, называемый алюминиевый лак «желтый солнечный закат» (E110), который может вызывать аллергические реакции у некоторых пациентов.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.  
Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.  
CP-269553

ООО «Джонсон & Джонсон»,  
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2  
Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58  
4.08.2022



# Туберкулёз и социально значимые заболевания

Научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: **Богородская Е.М.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: **Борисов С.Е.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: **Слогоцкая Л.В.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ: **Аксенова В.А.**, академик РАЕ, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Белевский А.С.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Брюн Е.А.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Гёзалов Октai**, медицинский специалист Европейского регионального бюро ВОЗ;

**Ершов Ф.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Журавлева М.В.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Заседателей А.С.**, д.физ.-мат.н., профессор (Москва, Россия); **Зубань О.Н.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Литвинов В.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Мазус А.И.**, д.м.н. (Москва, Россия);

**Мальшев Н.А.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Мильори Д.Б.**, д.м.н., профессор (Традате, Италия);

**Михайлова Н.А.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Плавунов Н.Ф.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Потекаев Н.Н.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Сафонова С.Г.**, д.б.н. (Москва, Россия);

**Севостьянова Т.А.**, д.м.н. (Москва, Россия); **Сельцовский П.П.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Смердин С.В.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Сычев Д.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Яблонский П.К.**, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: **Елкин А.В.**, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия);

**Кравченко А.Ф.**, д.м.н., профессор (Республика Саха (Якутия)); **Малиев Б.М.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия);

**Мальхина Т.И.**, к.м.н. (Белгород, Россия); **Морозова Т.И.**, д.м.н., профессор (Саратов, Россия);

**Скорняков С.Н.**, д.м.н., профессор (Екатеринбург, Россия); **Шилова М.В.**, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: **Борисов С.Е.**

## Tuberculosis and socially significant diseases

Scientific and practical journal

CHIEF EDITOR: **Bogorodskaya E.M.**, MD, Professor (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR: **Borisov S.E.**, MD, Professor (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY: **Slogotskaya L.V.**, MD, Professor (Moscow, Russia)

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD: **Aksenova V.A.**, Academician of the Academy of natural Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia);

**Belevsky A.S.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Brun E.A.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

**Gezalov Oktai**, Medical Officer at WHO Regional Office for Europe;

**Ershov F.I.**, Academician of the Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia); **Zhuravleva M.V.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

**Zasedatelev A.S.**, Doctor of Physics and Mathematics, Professor (Moscow, Russia); **Zuban O.N.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

**Litvinov V.I.**, Academician of the Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia); **Mazus A.I.**, MD (Moscow, Russia);

**Malyshev N.A.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Migliori D.B.**, MD, Professor (Tradate, Italy);

**Mikhailova N.A.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Plavunov N.F.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

**Potekaev N.N.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Safonova S.G.**, Doctor of Biology (Moscow, Russia);

**Sevostyanova T.A.**, MD (Moscow, Russia); **Seltsovsky P.P.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Smerdin S.V.**, MD, Professor (Moscow, Russia);

**Sychev D.A.**, Academician of the Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia); **Yablonskiy P.K.**, MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD: **Elkin A.V.**, MD, Professor (St. Petersburg, Russia); **Kravchenko A.F.**, MD, Professor (Republic of Sakha (Yakutia));

**Maliev B.M.**, MD, Professor (Moscow, Russia); **Malyshina T.I.**, Candidate of medical sciences (Belgorod, Russia);

**Morozova T.I.**, MD, Professor (Saratov, Russia); **Skornyakov S.N.**, MD, Professor (Ekaterinburg, Russia);

**Shilova M.V.**, MD, Professor (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR: **Borisov S.E.**

Номер свидетельства: ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

Адрес редакции: МОО «Московское общество фтизиатров» 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Зав. редакцией – Дудина А.Г., тел. +7 (916) 972-37-76; e-mail: mostubjournal@mail.ru

Ответственный за выпуск – Борисов С.Е.

Оригинал-макет и компьютерная верстка – ООО «Ин Тренд».

Служба рекламы и подписки: тел. +7 (925) 183-46-48; e-mail: tubmagazine@gmail.com

Журнал предназначен для специалистов в области медицинской и фармацевтической деятельности

Языки: русский, английский

Издатель – ООО «Ин Тренд». Адрес: 105082, г. Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26В, стр. 1

Отпечатано в типографии ООО «Лига-Принт». Тираж 3000 экз.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Все права защищены.

Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

- 3**      Смертность больных туберкулезом в мегаполисе в условиях внешней и внутренней миграции  
Е.М. Богородская, О.В. Чижова, Е.М. Белиловский,  
С.Е. Борисов, В.Б. Авдентова

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА**

- 19**      Смешанные популяции микобактерий у больных туберкулезом и микобактериозом: частота выявления и спектр видов  
Т.Г. Смирнова, С.Н. Андреевская, Е.Е. Ларионова,  
Л.Н. Черноусова, А.Э. Эргешов

**ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА**

- 25**      Гранулематозы в практике фтизиатра  
Ю.Ю. Гармаш, С.Е. Борисов, Э.В. Бирон,  
Т.Н. Иванушкина, Ю.Р. Зюзя

**ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ**

- 56**      Применение рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабина у ВИЧ-инфицированных беременных, его влияние на внутриутробное развитие плода, перинатальную передачу ВИЧ. Анализ физического и психомоторного развития детей 0–2 лет  
Д.Р. Набиуллина, Ю.Ф. Влацкая, А.И. Мазус

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

- 67**      Особенности течения туберкулеза у подростков (клиническое наблюдение)  
Т.А. Севостьянова, А.Н. Юсубова, О.К. Киселевич,  
М.Г. Кобулашвили, А.В. Абрамченко

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

- 72**      Взаимосвязь отдаленной реактивации поствакцинального рубца после иммунизации вакциной БЦЖ с неспецифическими аффектами  
Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова

**ХРОНИКА**

- 77**      Конференция Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров»

**EPIDEMIOLOGY AND HEALTH ORGANIZATION**

- 3**      Mortality of tuberculosis patients in the metropolis in the conditions of external and internal migration  
E.M. Bogorodskaya, O.V. Chizhova, E.M. Belilovsky,  
S.E. Borisov, V.B. Avdentova

**MICROBIOLOGICAL DIAGNOSTICS**

- 19**      Mixed populations of mycobacteria in patients with tuberculosis and mycobacteriosis: frequency of detection and spectrum of species  
T.G. Smirnova, S.N. Andreevskaya, E.E. Larionova,  
L.N. Chernousova, A.E. Ergeshov

**DIAGNOSIS AND CLINIC OF TUBERCULOSIS**

- 25**      Granulomatosis in tuberculosis practice  
Yu.Yu. Garmash, S.E. Borisov, E.V. Biron,  
T.N. Ivanushkina, Yu.R. Zuzya

**HIV INFECTION**

- 56**      Application of rilpivirine/tenofovir/emtricitabine in HIV-infected pregnant women, its effect for intrauterine fetal development, perinatal HIV transmission. Analysis of physical and psychomotor development of children 0–2 years old  
D.R. Nabiullina, Yu.F. Vlatzkaya, A.I. Mazus

**CLINICAL OBSERVATIONS**

- 67**      Clinical case: Features of tuberculosis in adolescents  
T.A. Sevostyanova, A.N. Yusubova, O.K. Kiselevich,  
M.G. Kobulashvili, A.V. Abramchenko

**LITERATURE REVIEW**

- 72**      The relationship of long-term reactivation of post-vaccination scar after immunization with BCG vaccine with nonspecific affects  
L.G. Tarasova, E.N. Streltsova

**CHRONICLE**

- 77**      Conference of the Interregional Public Organization «Moscow Society of Phthisiologists»

Для доступа ко всем выпускам журнала Вам необходимо пройти по ссылке  
[www.tb-journal.ru/zhurnal-onlajn/](http://www.tb-journal.ru/zhurnal-onlajn/)



## СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В МЕГАПОЛИСЕ В УСЛОВИЯХ ВНЕШНЕЙ И ВНУТРЕННЕЙ МИГРАЦИИ

*Е.М. Богородская<sup>1,2</sup>, О.В. Чижова<sup>1</sup>, Е.М. Белиловский<sup>1</sup>, С.Е. Борисов<sup>1,2</sup>, В.Б. Авдентова<sup>1</sup>*

*Проведен анализ данных регистра системы мониторинга туберкулеза г. Москвы о 3372 случаях смерти больных туберкулезом от всех причин, произошедших в городе в 2017–2022 гг., включая 1239 смертей от туберкулеза, 1144 смерти от ВИЧ-ТБ (B20.0/B20.7) и 989 смертей от других причин. Показана связь распределения причин смерти с группой населения, к которой принадлежал умерший, среди которых 56,9% были из числа постоянного населения, 20,8% лиц БОМЖ, 16,0% иногородних и 6,3% иностранцев.*

*Отмечена важность контроля смертности больных туберкулезом от других причин, среди которых более 80% были связаны с сопутствующими заболеваниями, прогрессирующими на фоне туберкулеза. Рассмотрены важнейшие эпидемиологические характеристики случаев смерти больных туберкулезом – половозрастная структура, место смерти и статус прижизненной регистрации пациента как больного туберкулезом. Среди умерших около 75% были мужчины и 53,6% – старше 45 лет.*

*Доля умерших вне туберкулезного или инфекционного стационара, составляя в целом 37,0%, в значительной степени зависела как от причин смерти больных туберкулезом, так и от группы населения: 24,7% – у иногородних, около 40% – у лиц БОМЖ, у умерших от других причин доля указанных случаев составляла 50% и более, а у умерших от ВИЧ-ТБ – от 5,8% у иногородних, до 21,9% – у иностранцев.*

*В целом доля умерших менее чем через 1 месяц после регистрации в качестве больного туберкулезом (включая и посмертное выявление) составляла 37,1%, при 30,8% у постоянного населения и почти 50% у лиц БОМЖ и иностранцев.*

*Многомерный анализ показал, что вероятность наступления смертельного исхода у больного, не известного туберкулезной службе, или менее чем через 1 месяц после регистрации как больного туберкулезом, выше среди тех, кто умер не в стационаре (ОШ = 3,5), а также выше среди тех, у кого были генерализованные формы туберкулеза (ОШ = 2,6) и среди иностранных граждан (ОШ = 1,5).*

*Напротив, у умерших больных туберкулезом из постоянного населения вероятность ниже в 3,5 раза, чем у лиц БОМЖ, иногородних и иностранцев наступление смертельного исхода без установленного диагноза туберкулеза.*

*Подтвердив, что в столице имеет место в целом благополучная ситуация по туберкулезу, показано, что для ее дальнейшего эффективного контроля необходим постоянный мониторинг смертности больных туберкулезом от всех причин в разрезе различных групп населения, пребывающих в столице, с оценкой доли умерших не в туберкулезных или инфекционных стационарах и доли выявленных посмертно и до истечения месяца после регистрации в качестве больного туберкулезом.*

**Ключевые слова:** туберкулез, смертность, мегаполис, миграция

## MORTALITY OF TUBERCULOSIS PATIENTS IN THE METROPOLIS IN THE CONDITIONS OF EXTERNAL AND INTERNAL MIGRATION

*E.M. Bogorodskaya, O.V. Chizhova, E.M. Belilovsky, S.E. Borisov, V.B. Avdentova*

*The study analyzed the data of the register of the tuberculosis monitoring system in Moscow on total 3372 cases of death of TB patients from all causes that occurred in the city in 2017-2022, including 1239 deaths from tuberculosis, 1144 deaths from HIV-TB (B20.0/ B20.7) and 989 deaths from other causes.*

*The relationship between the distribution of causes of death and the group of the population to which the deceased belonged was shown, among which 56.9% were from the resident population, 20.8% of homeless people, 16.0% of residents of other regions of Russia (Moscow non-residents) and 6.3% of foreigners.*

*The importance of controlling the mortality of TB patients from other causes was noted, among which, for those who died from the permanent population, Moscow non-residents and foreigners, more than 80% were associated with concomitant diseases, the course of which is aggravated in the presence of tuberculosis.*

*The most important epidemiological characteristics of cases of death of TB patients are considered - the age and sex structure, the place of death and the status of the patient's lifetime registration as a TB patient.*

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, г. Москва.

*Among the dead TB patients, about 75% were men and 53.6% were over 45 years old.*

*The proportion of deaths outside a tuberculosis or infectious diseases hospitals, totaling 37.0%, largely depended both on the causes of death of TB patients and on the population group: 24.7% – for Moscow non-residents, about 40% – for homeless people, for cases of those who died from other causes, the proportion of these cases was 50% or more, and for those who died from HIV-TB – from 5.8% among Moscow non-residents to 21.9% among foreigners.*

*In general, the proportion of deaths less than 1 month after registration as a TB patient (including post-mortem detection) was 37.1%, with 30.8% for the permanent population and almost 50% for homeless people and foreigners.*

*Multivariate analysis showed that dying before registration or less than 1 month after registration as a TB patient was 3.5 times more likely to occur in a non-TB or infectious diseases hospital, and 2.6 times more likely to occur in patients with generalized severe forms of tuberculosis, and 1.5 times in foreigners.*

*Belonging to the resident population was a «protective» factor in terms of the fact that death will occur earlier than 1 month after registration as a TB patient, that is, the chance of belonging to TB patients from the resident population in this group of deaths is 1.3 times lower compared to homeless people, Moscow non-residents and foreigners.*

*Having confirmed that there is a generally favorable situation with tuberculosis in the Moscow, it is shown that for its further effective control it is necessary to constantly monitor the mortality of tuberculosis patients from all causes in the context of various population groups residing in the city, with an assessment of the proportion of deaths not in tuberculosis or infectious hospitals and the proportion of those diagnosed posthumously and up to a month after registration as a TB patient.*

**Key words:** tuberculosis, mortality, megapolis, migration

### Актуальность исследования

Город Москва является одним из наиболее благополучных по туберкулезу субъектов Российской Федерации. Эта ситуация сохранилась и в последние годы, несмотря на проблемы, с которыми столкнулась противотуберкулезная служба города в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции [6, 7, 9].

Показатель заболеваемости постоянных жителей города в 2012–2021 гг. снизился в 3,1 раза и составил 7,2 на 100 тысяч, а территориальный показатель заболеваемости уменьшился с 2012 г. в 2 раза – с 40,8 до 20,0 на 100 тыс. населения.

В то же время в последние годы был отмечен значительный рост числа выявляемых случаев заболевания среди граждан стран ближнего зарубежья [2], только в 2020–2021 гг. зарегистрировано увеличение числа выявленных больных из этих стран на 38,5% [6]. Это необходимо учитывать при проведении эпидемиологического анализа данных по туберкулезу.

Территориальный показатель смертности от туберкулеза, рассчитываемый по данным Мосстата, также продолжает снижение в течение 15 лет. В 2021 г. он достиг значения 1,4 на 100 тыс. населения (179 случаев смерти), что меньше уровня 2020 г. почти на 7% (1,5 на 100 тыс. населения) и в 3 раза ниже, чем в Российской Федерации (4,3 в 2021 г.). В целом начиная с 2001 г., когда смертность в городе достигала 12,4 на 100 тыс. населения, величина показателя снизилась в 8,9 раза [6, 7].

Несмотря на достигнутые успехи, продолжает сохраняться задача дальнейшего снижения показателя смертности больных туберкулезом. Согласно целям, установленным в рамках стратегии ВОЗ «Ликвидация туберкулеза» и принятым Российской Федерацией, необходимо добиться к 2025 г. 75%-го уменьшения числа умерших от туберкулеза пациентов. Достижение этих целей, особенно при относительно низких значениях показателей, как это имеет место в г. Москве, требует

особо тщательного изучения проблемы смертности больных туберкулезом и факторов, оказывающих на нее влияние.

Умерший больной туберкулезом, вне зависимости от причины смерти, создает один из самых опасных типов очагов инфекции [1], особенно если смерть произошла вне туберкулезного или инфекционного стационара, где больному могла быть оказана своевременная квалифицированная медицинская помощь.

Высокая доля иногородних и иностранцев среди впервые выявленных больных туберкулезом и среди умерших от туберкулеза говорит о значительном давлении внутренней и внешней миграции на эпидемиологический процесс в городе. В настоящее время больше половины умерших (53,9%) в 2021 г. в городе Москве составляли лица БОМЖ, иногородние и иностранцы [6]. При этом в 2020–2021 гг. отмечено увеличение доли иногородних (с 14,9 до 15,2%) и иностранцев (с 7,2% до 12,7%), то есть внутренние и внешние мигранты составили уже почти треть (27,9%) от всех умерших.

Поэтому представляет интерес изучение влияния этого фактора на смертность больных туберкулезом, как на один из самых важных и объективных показателей развития эпидемиологического процесса.

В городе Москве проводят мониторинг смертности больных туберкулезом не только от туберкулеза и от проявления микобактериальной инфекции на фоне ВИЧ-инфекции (B20.0 / B20.7 по МКБ-10), но и смертности от других причин, где основную составляющую играет смертность от обострения сопутствующих заболеваний на фоне развития туберкулезного процесса. Такой подход позволяет наиболее полно оценить вклад туберкулеза в общую смертность больных данным заболеванием с целью контроля одного из наиболее значимых неблагоприятных исходов лечения и наблюдения за пациентами [6, 8].

Целью исследования было изучение вклада случаев смерти различных групп населения, включая постоянных жителей города, лиц БОМЖ, иногородних и мигрантов, в показатель смертности больных туберкулезом от различных причин в городе Москве.

Кроме того, ставилась задача оценить такие важные характеристики показателя смертности, как место смерти и статус прижизненной регистрации умершего как больного туберкулезом. Это позволит оценить направления проведения мероприятий для дальнейшего снижения числа смертей больных туберкулезом, учитывая степень контролируемости той или иной составляющей показателя смертности.

Действующая в течение многих лет в г. Москве система мониторинга смертности больных туберкулезом обеспечивает достаточно широкие возможности сбора и обработки данных [8] и позволяет провести ретроспективный многолетний анализ информации не только об умерших от туберкулеза, но и от всех причин.

### Материалы и методы исследования

На основе действующей в г. Москве с 2001 г. системы мониторинга случаев смерти больных туберкулезом (разработка ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», далее – МНПЦБТ, свидетельство о государственной регистрации баз данных № 2019621081 от 06.06.2019 г.) проведен ретроспективный анализ информации об умерших больных туберкулезом в городе за 2017–2022 гг.

Рассмотрены все 3372 случая смерти больных туберкулезом (ТБ), произошедших в эти годы, включая 752 случая смерти (22,3%) иногородних (жителей других субъектов Российской Федерации) и иностранцев (жителей других стран).

В анализ были взяты случаи смерти, произошедшие за указанные шесть лет. Даты регистрации случаев смерти (т.е. даты, когда была получена вся необходимая информация о данном случае и когда он был включен в отчет) не рассматривали. Использование именно даты смерти, а не даты регистрации смерти, более объективно отражает эпидемиологический процесс, исключая влияние организационных факторов.

Причины смерти рассматривали по данным форм № 106/у «Медицинское свидетельство о смерти» в соответствии с классификацией МКБ-10.

В связи с защитой персональных данных умерших [5] противотуберкулезная служба города Москвы не имеет непосредственного доступа к большинству медицинских свидетельств о смерти, а получает информацию о случаях смерти из различных источников с последующим их сопоставлением и коррекцией. Основными источниками информации являются: сведения от диспансерных отделений филиалов МНПЦБТ, из базы данных по регистрации и учету инфекционных болезней Роспотребнадзора по г. Москве (АИС «ОРУИБ»), из регистра

Единой медицинской информационно-аналитической системы г. Москвы (ЕМИАС), информация из патолого-анатомических отделений больниц города и бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ).

По каждому случаю смерти противотуберкулезная служба (ПТС) города на уровне диспансерных отделений филиалов МНПЦБТ проводит эпидемиологическое расследование, благодаря которому получают информацию о диагнозе умершего, клинической форме туберкулеза, адресе проживания и регистрации умершего, сроке диспансерного наблюдения как больного туберкулезом и другие сведения.

На основе полученной информации случаи смерти были разделены:

- по статусу проживания в городе – 1) постоянное население, 2) лица БОМЖ, 3) иногородние и 4) иностранцы;
- по причинам смерти – 1) туберкулез (A15-A19 по МКБ-10), 2) ВИЧ-ТБ, т.е. ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом (B20.0/B20.7), 3) другие причины;
- по срокам наблюдения как больного туберкулезом (прижизненный статус регистрации умершего как больного ТБ) – 1) выявленные посмертно, 2) со сроком наблюдения до момента смерти – до 1 мес., 3) со сроком наблюдения до момента смерти – от 1 мес. до 1 года, 4) со сроком наблюдения до момента смерти – более 1 года и 5) случаи смерти, когда информации о сроках наблюдения не было;
- по месту смерти – 1) место жительства, 2) в туберкулезном или инфекционном стационаре, 3) в стационаре общей лечебной сети (ОЛС), 4) в другом месте (улица, подъезд, вокзал и др.),

Дополнительно для анализа были выделены две группы, отражающие возможность контролируемого влияния на уменьшение показателя смертности: группа А, ограниченно контролируемые случаи, со сроком наблюдения до момента смерти – 1 мес. и менее, и выявленные посмертно и группа Б, более поддающаяся контролю, со сроком наблюдения до момента смерти – более 1 мес.

Также были выделены две группы по месту смерти: 1 группа – умершие по месту жительства, в стационаре ОЛС или в другом месте, и 2 группа – умершие в туберкулезном или инфекционном стационаре. Это разделение было проведено с точки зрения потенциальной опасности возникшего очага инфекции («очага смерти») и учета того, насколько возможно было получить пациентом при жизни квалифицированную помощь, т.е. наличие возможности оказания воздействия на больного, предупреждающего смерть.

Умершие, отнесенные к группе А и группе 1, создали более эпидемически опасные «очаги смерти» и относятся к случаям смерти, предупреждение возникновения которых профилактическими и лечебными мероприятиями более проблематично, чем остальных.

Таблица 1. Больные туберкулезом из различных групп населения, умершие от всех причин, 2017–2022 гг., г. Москва

Table 1. Tuberculosis patients from various population groups who died from all causes, 2017–2022, Moscow

Год Year	Группа населения • Population group								Всего Total	
	постоянное население permanent population		лица БОМЖ homeless		иностранцы nonresidents		иностранцы foreigners			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2017	395	58,8	128	19,0	110	16,4	39	5,8	672	100,0
2018	399	59,8	120	18,0	110	16,5	38	5,7	667	100,0
2019	369	61,1	104	17,2	96	15,9	35	5,8	604	100,0
2020	270	53,9	117	23,4	79	15,8	35	7,0	501	100,0
2021	247	51,0	121	25,0	81	16,7	35	7,2	484	100,0
2022	239	53,8	111	25,0	63	14,2	31	7,0	444	100,0
<b>Всего • Total</b>	<b>1919</b>	<b>56,9</b>	<b>701</b>	<b>20,8</b>	<b>539</b>	<b>16,0</b>	<b>213</b>	<b>6,3</b>	<b>3372</b>	<b>100,0</b>

Для оценки влияния возрастных характеристик умерших были выделены две группы возрастов – до 45 лет и 45 лет и старше. Данная граница была выбрана на основе опубликованных возрастных зависимостей [3, 6, 8].

Для выявления достоверных различий рассчитывался критерий Хи-квадрат. В целях выявления взаимного влияния различных факторов был проведен многофакторный анализ с использованием модели логистической регрессии [4].

**Результаты исследования**

Число умерших больных туберкулезом от всех причин в 2017–2022 гг. из различных групп населения по годам приведено в табл. 1 и на рис. 1.

Среди умерших в эти годы 43,1% лиц было не из постоянного населения, среди которых – 701 лицо БОМЖ (20,8%), 539 иногородних (16,0%) и 213 иностранцев (6,3%). В рассматриваемые годы их доля менялась: для лиц БОМЖ в пределах 18,0–25,0%, иногородних – 14,2–16,7%, а для иностранцев – 5,7–7,2%. Причем рост доли иностранцев и лиц БОМЖ и уменьшение доли умерших постоянных жителей произошло в последние три года (2020–2022 гг.): наблюдали достоверное снижение доли постоянных жителей в указанные три года по

сравнению с 2017–2019 гг. с 59,9 до 52,9% ( $p < 0,01$ ) и рост доли лиц БОМЖ – с 18,1 до 24,4% ( $p < 0,01$ ), а также некоторое увеличение доли иностранцев с 5,8 до 7,1% ( $p > 0,05$ ) и снижение доли иногородних (с 16,3 до 15,6%,  $p > 0,05$ ).

При этом во всех группах населения уменьшалось абсолютное число смертей – для иногородних почти в 1,7 раза (со 110 до 63 чел.), иностранцев – на 20,5% (с 39 до 31). Для постоянных жителей города наблюдалось снижение числа умерших с 395 до 239 чел. в 2022 г. (на 39,5%), а число умерших лиц БОМЖ – со 128 до 111 чел. (на 13,3%).

Таким образом, в последние три года (в 2020–2022 гг.) при снижении абсолютного числа умерших больных туберкулезом менялась их структура в сторону снижения доли умерших из постоянного населения при увеличении доли лиц БОМЖ и иностранцев.

**Причины смерти**

Для умерших больных туберкулезом в 36,7% случаев основной причиной смерти был туберкулез, затем – ВИЧ-ТБ (В20.0/В20.7) в 33,9% случаев и в 29,3% случаев причиной смерти были другие заболевания (табл. 2, рис. 2). При этом, если больные туберкулезом постоянные жители города умирали от указанных трех групп причин примерно в равных долях (32,0–34,2%), то иностранцы, как и лица БОМЖ, – в основном от туберкулеза

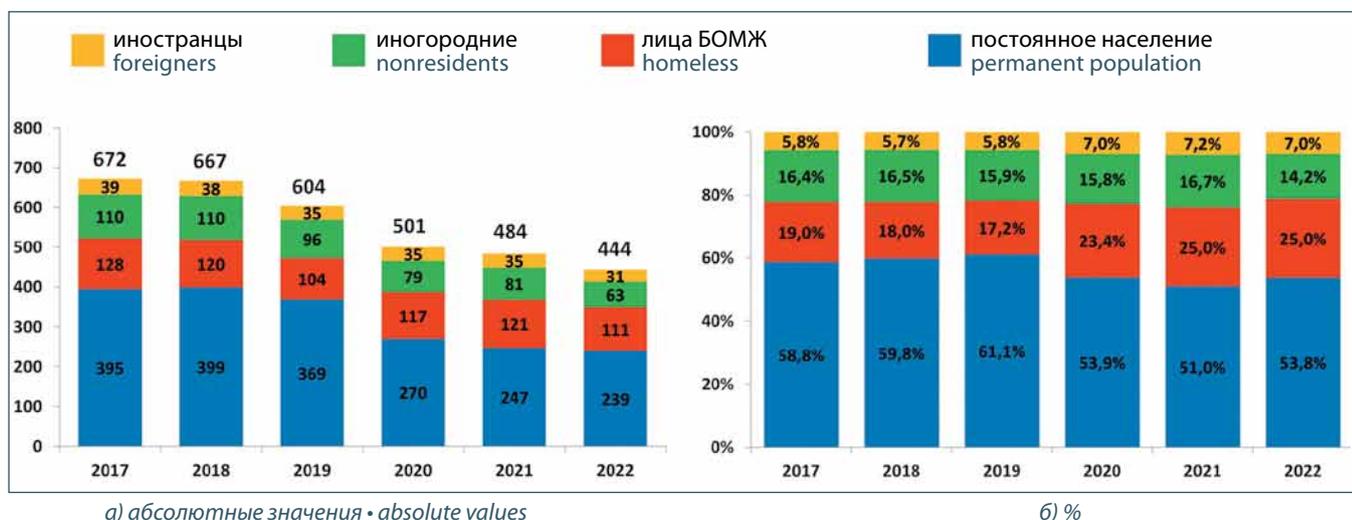


Рис. 1. Больные туберкулезом, умершие от всех причин, 2017–2022 гг., г. Москва

Fig. 1. Tuberculosis patients who died of all causes, 2017–2022, Moscow

Таблица 2. Причины смерти больных туберкулезом, 2017–2022 гг., г. Москва

Table 2. Causes of death of tuberculosis patients, 2017–2022, Moscow

Причина смерти Cause of death	Группа населения • Population group								Всего Total	
	постоянное население permanent population		лица БОМЖ homeless		иностранцы nonresidents		иностранцы foreigners			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулез • Tuberculosis	649	33,8	301	42,9	189	35,1	100	46,9	1239	36,7
ВИЧ-ТБ • HIV-TB (B20.0/B20.7)	614	32,0	233	33,2	224	41,6	73	34,3	1144	33,9
Другие причины • Other cause	656	34,2	167	23,8	126	23,4	40	18,8	989	29,3
<b>Всего • Total</b>	<b>1919</b>	<b>100,0</b>	<b>701</b>	<b>100,0</b>	<b>539</b>	<b>100,0</b>	<b>213</b>	<b>100,0</b>	<b>3372</b>	<b>100,0</b>

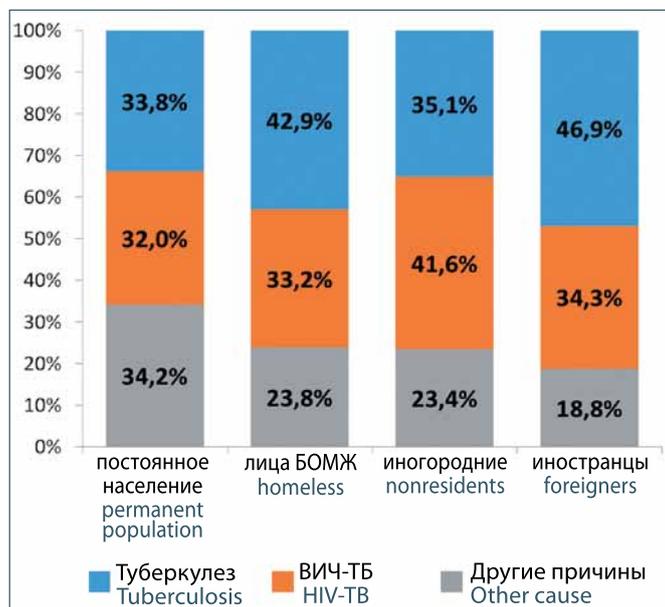


Рис. 2. Причины смерти больных туберкулезом, 2017–2022 гг., г. Москва, в процентах (абсолютные значения по группам населения – см. табл. 2)

Fig. 2. Causes of death of tuberculosis patients, 2017–2022, Moscow, as a percentage (absolute values by population groups – see Table 2)

(46,9% и 42,9% соответственно,  $p < 0,001$ ), а иностранцы – от ВИЧ-ТБ (41,6%,  $p < 0,001$ ).

Последние шесть лет (2017–2022 гг.) наблюдается снижение числа умерших во всех группах населения. Исключением являются умершие от других причин из постоянного населения, число которых выросло в 2021–2022 гг. с 87 до 106 чел. (на 21,8%), что, вероятно, связано с добавлением в эти годы случаев смерти больных туберкулезом от новой коронавирусной инфекции COVID-19 (табл. 3).

**Больные туберкулезом, умершие от других причин**

В целом в 2017–2022 гг. среди больных туберкулезом, умерших не от туберкулеза и не от ВИЧ-ТБ (B20.0/B20.7), в 80,8% случаев смерть происходила не от внешних причин, а значит, могла быть так или иначе связана сотягощающим влиянием туберкулеза на заболевание, вызвавшее смерть пациента. Эта доля практически одинакова среди умерших из числа постоянного населения, иностранцев и иностранцев (83,2%, 84,9% и 85,0% соответственно,  $p > 0,05$ , или 83,6% в целом для этих трех групп населения). Структура причин смерти больных

туберкулезом от других причин примерно равна для этих трех групп и существенно отличается у лиц БОМЖ, где внешние причины вызвали смерть больных туберкулезом почти в трети случаев – 32,9%.

Соответственно на рис. 3 приведена структура причин смерти среди больных туберкулезом, умерших от других причин:

Таблица 3. Больные туберкулезом, умершие от различных причин, 2017–2022 гг., г. Москва

Table 3. Tuberculosis patients who died from various causes, 2017–2022, Moscow

Причина смерти Cause of death	Группа населения • Population group				Всего Total
	постоянное население permanent population	лица БОМЖ homeless	иностранцы nonresidents	иностранцы foreigners	
<b>Туберкулез • Tuberculosis</b>					
2017	127	68	49	19	263
2018	144	50	42	17	253
2019	133	42	37	14	226
2020	93	41	24	14	172
2021	85	53	22	21	181
2022	67	47	15	15	144
<b>Итого Total</b>	<b>649</b>	<b>301</b>	<b>189</b>	<b>100</b>	<b>1239</b>
%	52,4	24,3	15,3	8,1	100
<b>ВИЧ-ТБ • HIV-TB</b>					
2017	137	41	44	14	236
2018	131	43	44	15	233
2019	127	33	43	11	214
2020	78	44	32	17	171
2021	75	37	35	8	155
2022	66	35	26	8	135
<b>Итого Total</b>	<b>614</b>	<b>233</b>	<b>224</b>	<b>73</b>	<b>1144</b>
%	53,7	20,4	19,6	6,4	100
<b>Другие причины • Other cause</b>					
2017	131	19	17	6	173
2018	124	27	24	6	181
2019	109	29	16	10	164
2020	99	32	23	4	158
2021	87	31	24	6	148
2022	106	29	22	8	165
<b>Итого Total</b>	<b>656</b>	<b>167</b>	<b>126</b>	<b>40</b>	<b>989</b>
%	66,3	16,9	12,7	4,0	100

Tuberculosis and socially significant diseases • 2023. – Т. 11 – # 2 (42)

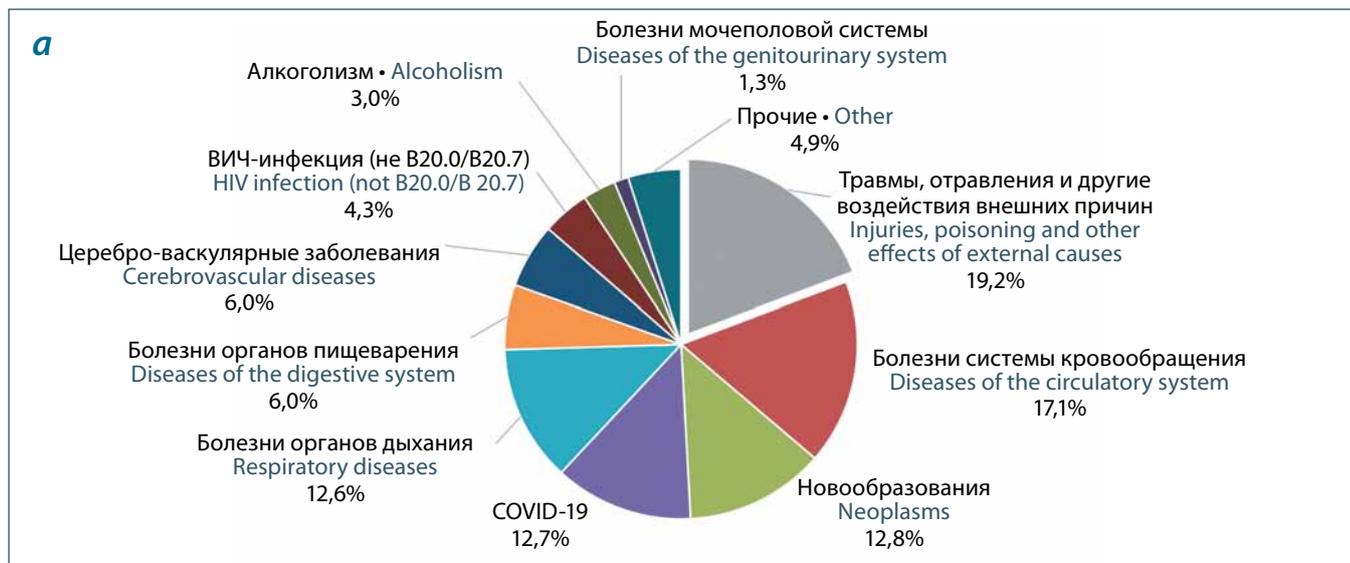


Рис. 3. Заболевания, ставшие причиной смерти больных туберкулезом, умерших от других причин: а) все 799 случаев, б) постоянное население, иногородние и иностранцы (687 случаев), в) лица БОМЖ (112 случаев), 2017–2022 гг., г. Москва  
 Fig. 3. Diseases that caused the death of tuberculosis patients who died from other causes: a) all 799 cases, b) permanent population, nonresidents and foreigners (687 cases), c) homeless persons (112 cases), 2017–2022, Moscow

Tuberculosis and socially significant diseases • 2023. – Т. 11 – # 2 (42)

Таблица 4. Страны, граждане которых были больны туберкулезом и умерли от различных причин, 2017–2022 гг., г. Москва (иностранцы)

Table 4. Countries whose citizens had tuberculosis and died from various causes, 2017–2022, Moscow (foreigners)

Страна Country	Причина смерти Cause of death			Всего Total	
	ТБ • TB	ВИЧ-ТБ HIV-TB	Другие причины Other cause	абс. abs.	%
<b>Ближнее зарубежье • Near abroad</b>					
<b>Всего Total</b>	<b>95</b>	<b>67</b>	<b>37</b>	<b>199</b>	<b>93,4</b>
Абхазия Abkhazia	2		1	3	1,4
Азербайджан Azerbaijan	7	2	4	13	6,1
Армения Armenia	5	1	3	9	4,2
Беларусь Belarus	19	12	7	38	17,8
Грузия Georgia	0	3	1	4	1,9
Казахстан Kazakhstan	1	1	1	3	1,4
Кыргызстан Kyrgyzstan	14	6	2	22	10,3
Молдова Moldova	7	3	1	11	5,2
Таджикистан Tadjikistan	5	6	5	16	7,5
Узбекистан Uzbekistan	10	13	5	28	13,2
Украина Ukraine	25	20	7	52	24,4
<b>Дальнее зарубежье Far abroad</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>5,6</b>
Страна неизвестна Country unknown	0	2	0	2	0,9
<b>Всего Total</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>40</b>	<b>213</b>	<b>100,0</b>

в целом для всех таких случаев, для лиц БОМЖ и суммарно для постоянного населения, иногородних и иностранцев.

**Местожительства умерших больных туберкулезом иногородних и иностранцев**

Из 213 смертей больных туберкулезом жителей иностранных государств, зарегистрированных в 2017–2022 гг., большинство было из стран ближнего зарубежья (БЗ) – 199 чел. (93,4%), из которых почти четверть из Украины – 52 чел. (24,4%), немногим меньше из Беларуси – 38 чел. (17,8%) и Республики Узбекистан – 28 чел. (13,2%) (табл. 4).

Из стран дальнего зарубежья (ДЗ) было всего лишь 12 чел. (5,9%), причем большинство – из стран Африки (5 чел., 2,8%).

Отметим, что в последние годы снизилось число умерших граждан Украины (с 13 чел. в 2018 г. до 6 в 2022 г.) и граждан

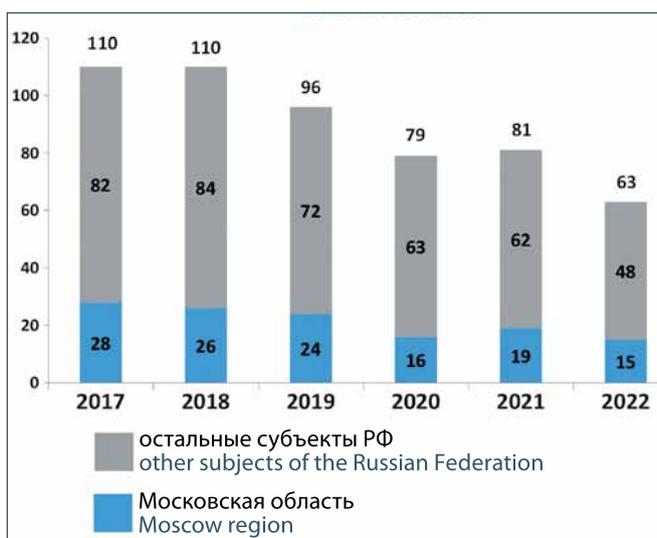


Рис. 4. Число умерших больных туберкулезом: жители Московской области и других субъектов Российской Федерации, 2017–2022 гг., г. Москва

Fig. 4. Number of tuberculosis patients who died, residents of the Moscow region and other subjects of the Russian Federation, 2017–2022, Moscow

других стран БЗ и возросло – из Беларуси (с 5 чел. в 2017 г. и 2018 гг. до 9 в 2022 г.).

За 2017–2022 гг. в Москве было зарегистрировано 539 случаев смерти иногородних жителей Российской Федерации. Большинство умерших было из Центрального федерального округа – 250 чел. (46,4%), прежде всего из Московской области – 128 чел. (23,8% от общего числа умерших иногородних) (табл. 5).

В течение рассматриваемых шести лет отмечено заметное снижение абсолютного числа умерших иногородних (в 1,7 раза, со 110 до 63, рис. 4) при колебаниях доли умерших из Московской области в пределах 20–27%.

**Половозрастная характеристика умерших больных туберкулезом**

Среди умерших больных туберкулезом мужчин было в 3 раза больше, чем женщин, – 75,1%. От указанных средних значений особенно отличаются умершие лица БОМЖ, где доля мужчин составляла 85,0%, то есть почти в 6 раз больше, чем женщин (табл. 6).

В целом доля мужчин среди умерших была примерно одинакова для всех трех групп причин смерти (около 75%, табл. 7). В то же время в отдельных группах населения отмечена заметная связь данного показателя с группой причин смерти большого туберкулезом.

Так, у иногородних была высока доля мужчин среди умерших от туберкулеза – 79,4% ( $p = 0,105$  по сравнению с умершими от других причин), а у лиц БОМЖ – меньше среди умерших от ВИЧ-ТБ (79,8%,  $p < 0,05$ ). У постоянного населения и у иностранцев причина смерти не была достоверно связана с распределением умерших по полу ( $p > 0,05$ ).

Таблица 5. Субъекты Российской Федерации, жители которых были больны туберкулезом и умерли от различных причин на территории Москвы, 2017–2022 гг.

Table 5. Subjects of the Russian Federation whose residents were ill with tuberculosis and died of various causes in Moscow, 2017–2022

Субъект Российской Федерации Subject of the Russian Federation	Причина смерти • Cause of death			Всего • Total	
	Туберкулез Tuberculosis	ВИЧ-ТБ HIV-TB	Другие причины Other cause	абс. abs.	%
<b>Центральный федеральный округ • Central Federal District</b>					
Московская область • Moscow region	50	54	24	128	23,8
Владимирская область • Vladimir region	5	9	2	16	3,0
Тульская область • Tula region	6	8	3	17	3,2
Тверская область • Tver region	8	5	3	16	3,0
Тамбовская область • Tambov region	4	3	3	10	1,9
Остальные области • Other areas	25	13	21	59	11,0
<b>Всего • Total</b>	<b>98</b>	<b>92</b>	<b>56</b>	<b>246</b>	<b>45,6</b>
Северо-Западный федеральный округ • North-Western Federal District	4	5	1	10	1,9
Южный федеральный округ • Southern Federal District	16	24	16	56	10,4
Северокавказский федеральный округ • North Caucasus Federal District	27	27	27	81	15,0
Приволжский федеральный округ • Volga Federal District	27	43	16	86	16,0
Уральский федеральный округ • Ural Federal District	4	14	2	20	3,7
Сибирский федеральный округ • Siberian Federal District	4	14	7	25	4,6
Дальневосточный федеральный округ • Far Eastern Federal District	4	3	0	7	1,3
Крымский федеральный округ • Crimean Federal District	4	2	1	7	1,3
Округ неизвестен • District unknown	1			1	0,2
<b>Всего • Total</b>	<b>189</b>	<b>224</b>	<b>126</b>	<b>539</b>	<b>100,0</b>

Таблица 6. Распределение по полу и группам населения умерших от всех причин больных туберкулезом, 2017–2022 гг., г. Москва

Table 6. Distribution by sex and population groups of TB patients who died from all causes, 2017–2022, Moscow

Группа населения • Population group	Мужчины Men		Женщины Women		Всего Total
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Постоянное население • Permanent population	1378	71,8	541	28,2	1919
Лица БОМЖ • Homeless	596	85,0	105	15,0	701
Иногородные • Nonresidents	407	75,5	132	24,5	539
Иностранцы • Foreigners	153	71,8	60	28,2	213
<b>Всего • Total</b>	<b>2534</b>	<b>75,1</b>	<b>838</b>	<b>24,9</b>	<b>3372</b>

Таблица 7. Распределение по полу умерших больных туберкулезом из различных групп населения в зависимости от причины смерти, 2017–2022 гг., г. Москва

Table 7. Table 7. Distribution by sex and population groups of deceased patients with tuberculosis, depending on the cause of death, 2017–2022, Moscow

Группа населения Population group	Пол • Gender	Причина смерти • Cause of death						Всего Total	
		Туберкулез Tuberculosis		ВИЧ-ТБ HIV-TB		Другие причины Other cause			
		абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Постоянное население Permanent population	М • M	450	69,3	451	73,5	477	72,7	1378	71,8
	Ж • W	199	30,7	163	26,5	179	27,3	541	28,2
Лица БОМЖ Homeless	М • M	259	86,0	186	79,8	151	90,4	596	85,0
	Ж • W	42	14,0	47	20,2	16	9,6	105	15,0
Иногородные Nonresidents	М • M	150	79,4	167	74,6	90	71,4	407	75,5
	Ж • W	39	20,6	57	25,4	36	28,6	132	24,5
Иностранцы Foreigners	М • M	73	73,0	49	67,1	31	77,5	153	71,8
	Ж • W	27	27,0	24	32,9	9	22,5	60	28,2
<b>Всего • Total</b>	М • M	<b>932</b>	<b>75,2</b>	<b>853</b>	<b>74,6</b>	<b>749</b>	<b>75,7</b>	<b>2534</b>	<b>75,1</b>
	Ж • W	<b>307</b>	<b>24,8</b>	<b>291</b>	<b>25,4</b>	<b>240</b>	<b>24,3</b>	<b>838</b>	<b>24,9</b>

Таблица 8. Распределение по полу и возрасту умерших больных туберкулезом из различных групп населения, 2017–2022 гг., г. Москва \*

Table 8. Distribution by sex and age of deceased tuberculosis patients from various population groups, 2017–2022, Moscow \*

Группа населения Population group	Пол • Gender	Возраст • Age			
		младше 45 лет under 45 years of age		45 лет и старше over 45 years old	
		абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Постоянное население Permanent population	М • М	623	45,2	755	54,8
	Ж • W	205	37,9	336	62,1
Лица БОМЖ Homeless	М • М	273	45,8	319	53,5
	Ж • W	68	64,8	36	34,3
Иногородные Nonresidents	М • М	241	59,2	166	40,8
	Ж • W	78	59,1	54	40,9
Иностранцы Foreigners	М • М	90	58,8	63	41,2
	Ж • W	37	61,7	23	38,3
Всего • Total	М • М	1227	48,4	1303	51,4
	Ж • W	388	46,3	449	53,6

\* Возраст умерших не был известен у 5 чел. (0,3%), 4 мужчин и 1 женщины.

\* The age of the deceased was not known in 5 people (0.3%), 4 men and 1 woman.

В целом доля умерших, возраст которых больше 45 лет, составляла 53,6%.

Иногородные и иностранцы умирали в более молодом возрасте, чем больные туберкулезом из постоянного населения. Доля умерших в возрасте моложе 45 лет составляла у иногородних и иностранцев 59,2% и 59,6% соответственно, в то время как у постоянного населения – 43,1% ( $p < 0,0001$ ). Эта закономерность особенно была заметна среди умерших женского пола (табл. 8, рис. 5).

Заметна связь возраста умерших больных туберкулезом с причиной смерти (рис. 6 а, б). Более 50% умерших от туберкулеза мужчин среди иногородних и иностранцев были младше 45 лет, а среди умерших от ВИЧ-инфекции эта группа возрастов у мужчин была уже равна примерно 70%, а у женщин – около 80%.

#### Клинические формы туберкулеза

Среди умерших от туберкулеза 21,8% имели острый милиарный туберкулез с множественными локализациями (генерализованный туберкулез, А19.1 по МКБ-10), значения данного показателя недостоверно различались по группам населения (табл. 9а). Среди умерших больных туберкулезом органов дыхания из числа постоянного населения преобладал диссеминированный туберкулез легких – 48,7%, доля его у этой группы достоверно выше, чем у умерших лиц БОМЖ, иногородних и иностранцев, у которых она составляла 25,7–31,3% ( $p < 0,05$ ). Среди последних преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез – 44,7–51,4%. Это значение достоверно превышало долю данной формы туберкулеза легких среди умерших из числа постоянного населения, где она была равна 31,4% ( $p < 0,05$ ).

Среди умерших от ВИЧ-инфекции (В20.0/В20.7) ожидаемо выше, чем у умерших от туберкулеза и других причин, была доля умерших с острым милиарным туберкулезом множественной локализации: 53,8% против 21,8% и 8,4% соответственно ( $p < 0,01$ ). Это было отмечено для всех групп населения (табл. 9б). Также у умерших от ВИЧ-инфекции из всех групп населения преобладал диссеминированный туберкулез легких: 50,2%, что также выше, чем у лиц, умерших не от ВИЧ-инфекции ( $p < 0,01$ ).

Умершие от других причин, как уже было сказано, имели незначительную долю острого милиарного туберкулеза множественной локализации (8,4%), а среди больных туберкулезом

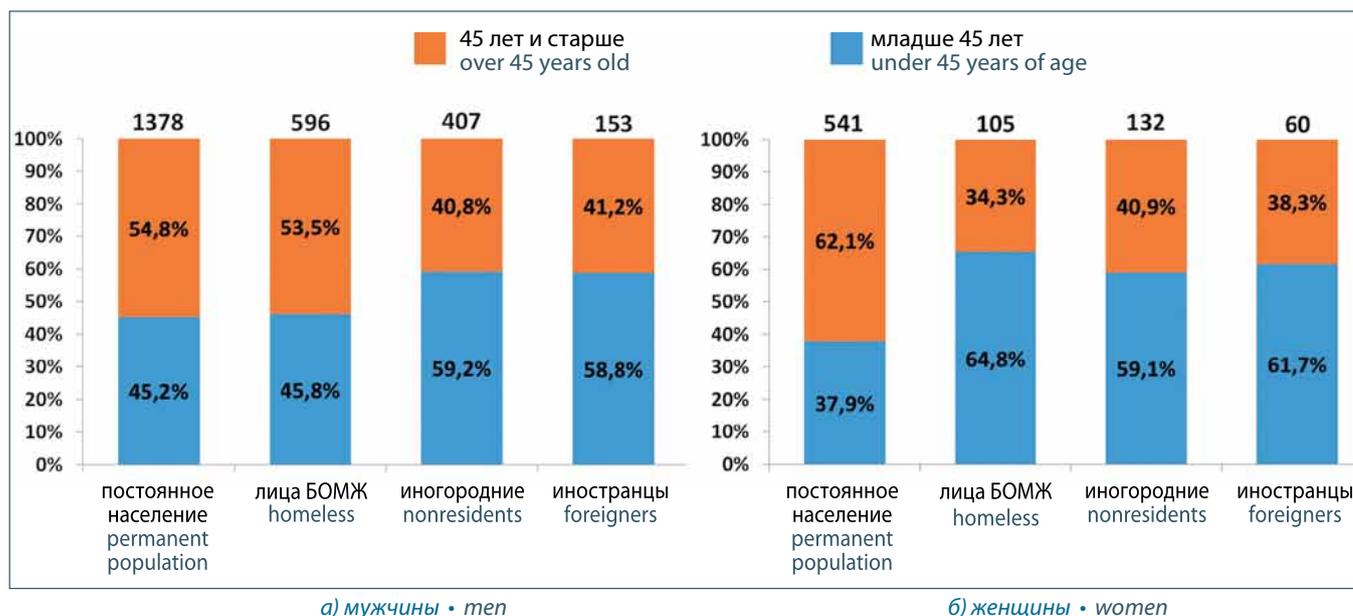
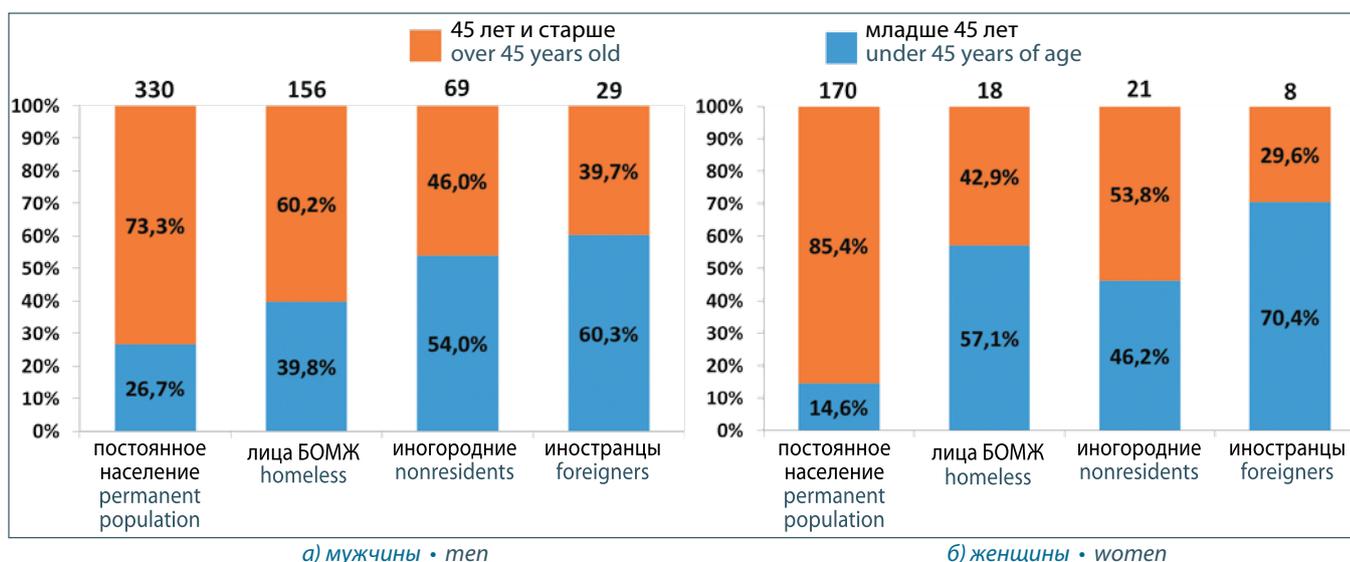
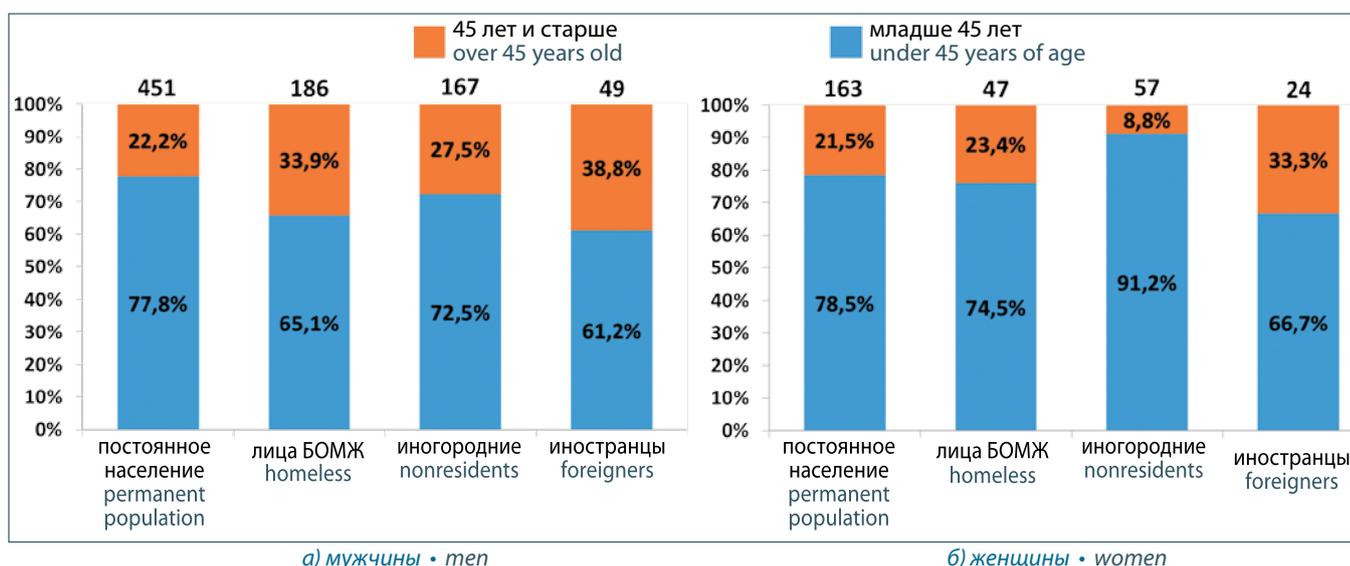


Рис. 5. Распределение по возрасту и группам населения умерших от туберкулеза, 2017–2022 гг., г. Москва

Fig. 5. Distribution by age and population groups of those who died from tuberculosis, 2017–2022, Moscow



а) Причина смерти – туберкулез • Cause of death – tuberculosis



б) Причина смерти – ВИЧ-ТБ • Cause of death – HIV-TB

Рис. 6. Распределение по возрасту умерших больных туберкулезом в зависимости от причины смерти, 2017–2022 гг., г. Москва  
Fig. 6. Age distribution of deceased tuberculosis patients depending on the cause of death, 2017–2022, Moscow

органов дыхания преобладали больные такими формами туберкулеза легких, как диссеминированный (30,8%), инфильтративный (26,2%), очаговый (12,8%), фиброзно-кавернозный (8,6%) туберкулез легких и туберкулема (8,3%).

**Место смерти**

Иностранцы преимущественно умирали в туберкулезных или инфекционных стационарах: в 60,9% и 55,9% случаев соответственно для этих групп населения. В то же время этот процент для постоянных жителей города и лиц БОМЖ был меньше – 50,5% и 53,8% соответственно ( $p < 0,005$ ). По месту жительства или дома эти группы населения умирали более чем в 2 раза реже, чем постоянные жители: 5,0% и 8,5% для иностранцев и иностранцев соответственно, а для постоянных жителей – 18,5% ( $p < 0,001$ , табл. 10).

При разделении данных о месте смерти с точки зрения потенциальной опасности очага инфекции на две группы (первую группу смертей, произошедших дома, «в другом месте» и в стационаре общей лечебной сети (ОЛС) и вторую группу смертей – в туберкулезной или инфекционной больнице) были получены сведения, приведенные в табл. 11.

В то время как в целом доля 1-й группы составляет 37,0%, иностранцы, которые умирают в основном в туберкулезных или инфекционных больницах, доля 1-й группы равна примерно одной четверти (24,7%), а для лиц БОМЖ и постоянных жителей она уже равна 39–39,8% ( $p < 0,001$ ).

В последний год анализируемого периода (2022 г.) было отмечено уменьшение доли первой группы у иностранцев – до 17,5%, а у иностранцев – до 28,0%. Последние два года (2021–2022 гг.) доля первой группы также снизилась для постоянного

Таблица 9а. Клинические формы туберкулеза у больных, умерших от туберкулеза из различных групп населения, 2017–2022 гг., г. Москва  
Table 9a. Clinical forms of tuberculosis in patients who died of tuberculosis from various population groups, 2017–2022, Moscow

Клинические формы туберкулеза Clinical forms tuberculosis	Группа населения • Population group								Всего Total	
	Постоянное население Permanent population		Лица БОМЖ Homeless		Иногородные Nonresidents		Иностранцы Foreigners			
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Внегочный туберкулез Extrapulmonary tuberculosis	8	1,2	1	0,3	1	0,5	3	3,0	13	1,0
Острый милиарный туберкулез множественной локализации Acute miliary tuberculosis of multiple localization	150	23,1	54	17,9	39	20,6	27	27,0	270	21,8
Туберкулез органов дыхания Tuberculosis of the respiratory system	491	75,7	246	81,7	149	78,8	70	70,0	956	77,2
<b>Итого • Total</b>	<b>649</b>	<b>100,0</b>	<b>301</b>	<b>100,0</b>	<b>189</b>	<b>100,0</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>	<b>1239</b>	<b>100,0</b>
Клинические формы туберкулеза органов дыхания* • Clinical forms of respiratory tuberculosis*										
фиброзно-кавернозный fibrous-cavernous	154	31,4	110	44,7	76	51,0	36	51,4	376	39,3
диссеминированный disseminated	239	48,7	77	31,3	42	28,2	18	25,7	376	39,3
цирротический • cirrhotic	17	3,5	5	2,0	1	0,7	1	1,4	24	2,5
казеозная пневмония caseous pneumonia	46	9,4	22	8,9	17	11,4	10	14,3	95	9,9
милиарный • miliary	17	3,5	14	5,7	5	3,4	2	2,9	38	4,0
прочие • other	18	3,7	13	5,3	3	2,0	2	2,9	36	3,8
неизвестно • unknown	0	0,0	5	2,0	5	3,4	1	1,4	11	1,2
<b>Всего • Total</b>	<b>491</b>	<b>100,0</b>	<b>246</b>	<b>100,0</b>	<b>149</b>	<b>100,0</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>	<b>956</b>	<b>100,0</b>

\*Из умерших от туберкулеза форма туберкулеза органов дыхания осталась неизвестна у 11 чел.

\* Of those who died from tuberculosis, the form of tuberculosis of the respiratory organs remained unknown in 11 people.

Таблица 9б. Клинические формы туберкулеза умерших от ВИЧ-ТБ из различных групп населения в г. Москве за 2017–2022 гг.\*  
Table 9b. Clinical forms of tuberculosis of HIV-TB deaths from various population groups in Moscow for 2017–2022\*

Клинические формы туберкулеза Clinical forms tuberculosis	Группа населения • Population group								Всего Total	
	Постоянное население Permanent population		Лица БОМЖ Homeless		Иногородные Nonresidents		Иностранцы Foreigners			
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Внегочный туберкулез Extrapulmonary tuberculosis	24	3,9	2	0,9	13	5,8	4	5,5	43	3,8
Острый милиарный туберкулез множественной локализации Acute miliary tuberculosis of multiple localization	321	52,3	120	51,5	125	55,8	49	67,1	615	53,8
Туберкулез органов дыхания Tuberculosis of the respiratory system	269	43,8	111	47,6	86	38,4	20	27,4	486	42,5
<b>Итого • Total</b>	<b>614</b>	<b>100,0</b>	<b>233</b>	<b>100,0</b>	<b>224</b>	<b>100,0</b>	<b>73</b>	<b>100,0</b>	<b>1144</b>	<b>100,0</b>
Клинические формы туберкулеза органов дыхания* • Clinical forms of respiratory tuberculosis*										
фиброзно-кавернозный fibrous-cavernous	20	7,4	17	15,3	8	9,3	1	5,0	46	9,5
диссеминированный disseminated	138	51,3	53	47,7	43	50,0	10	50,0	244	50,2
цирротический • cirrhotic	0	0,0	2	1,8	3	3,5	0	0,0	5	1,0
казеозная пневмония caseous pneumonia	6	2,2	3	2,7	0	0,0	3	15,0	12	2,5
милиарный • miliary	19	7,1	5	4,5	7	8,1	2	10,0	33	6,8
прочие • other	84	31,2	31	27,9	25	29,1	4	20,0	144	29,6
неизвестно • unknown	2	0,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,4
<b>Всего • Total</b>	<b>269</b>	<b>100,0</b>	<b>111</b>	<b>100,0</b>	<b>86</b>	<b>100,0</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	<b>486</b>	<b>100,0</b>

\*Из умерших от ВИЧ-ТБ форма туберкулеза органов дыхания осталась неизвестной у 2 чел. (0,4%), а у умерших от других причин – у 17 чел. (1,4%).

\* Of those who died from HIV-TB, the form of respiratory tuberculosis remained unknown in 2 people (0.4%), and in those who died from other causes – in 17 people (1.4%).

Таблица 10. Место смерти умерших в зависимости от группы населения, 2017–2022 гг., г. Москва

Table 10. Place of death of the dead depending on the population group, 2017–2022, Moscow

Место смерти Place of death	Группа населения • Population group								Всего Total	
	Постоянное население Permanent population		Лица БОМЖ Homeless		Иногородные Nonresidents		Иностранцы Foreigners			
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Место жительства (дома) Place of residence (at home)	356	18,6	44	6,3	27	5,0	18	8,5	445	13,2
Другое • Other	79	4,1	107	15,3	36	6,7	27	12,7	249	7,4
Инфекционная клиническая больница Infectious Diseases Clinical Hospital	187	9,7	47	6,7	71	13,2	17	8,0	322	9,5
Стационар общей лечебной сети Hospital of the general medical network	328	17,1	120	17,1	68	12,6	32	15,0	548	16,3
Туберкулезная больница Tubercular hospital	969	50,5	377	53,8	328	60,9	119	55,9	1793	53,2
Тип стационара не определен Type of hospital is not defined	0	0,0	6	0,9	9	1,7	0	0,0	15	0,4
<b>Всего • Total</b>	<b>1919</b>	<b>100,0</b>	<b>701</b>	<b>100,0</b>	<b>539</b>	<b>100,0</b>	<b>213</b>	<b>100,0</b>	<b>3372</b>	<b>100,0</b>

Таблица 11. Место смерти от всех причин больных туберкулезом из различных групп населения, 2017–2022 гг., г. Москва

Table 11. Place of death from all causes of tuberculosis patients from various population groups, 2017–2022, Moscow

Группа пациентов по месту смерти Group of patients at the place of death	Группа населения • Population group								Всего Total	
	Постоянное население Permanent population		Лица БОМЖ Homeless		Иногородные Nonresidents		Иностранцы Foreigners			
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
1 группа* • Group 1 *	763	39,8	271	39,0	131	24,7	77	36,2	1242	37,0
2 группа** • Group 2 **	1156	60,2	424	61,0	399	75,3	136	63,8	2115	63,0
<b>Всего • Total</b>	<b>1919</b>	<b>100,0</b>	<b>695</b>	<b>100,0</b>	<b>530</b>	<b>100,0</b>	<b>213</b>	<b>100,0</b>	<b>3357</b>	<b>100,0</b>

\*1 группа – стационар общей лечебной сети, место жительства, другое место.

\*\*2 группа – туберкулезная или инфекционная больница.

\*Group 1 – hospital of the general medical network, place of residence, other place.

\*\*Group 2 – tuberculosis or infectious diseases hospital.

населения – до 35,2–37,2%, в то время как предшествующие четыре года она сохранялась на уровне 40–41%. У лиц БОМЖ происходили колебания значения показателя вокруг 35–37%, за исключением двух лет (2019 и 2021 гг.), когда доля случаев, попавших в 1 группу, увеличилась до 45%.

Доля умерших лиц, место смерти которых соответствует 1-й группе, значительно различалась в зависимости от причины смерти (табл. 12). Наиболее проблемными с точки зрения образования очагов инфекции являются умершие от других причин, так как для этих случаев доля умерших в 1-й группе составляла 50% и более.

Среди случаев смерти от ВИЧ-инфекции доля первой группы была минимальна – от 5,8% у иногородних, до 21,9% – у иностранцев.

Среди умерших от туберкулеза доля первой группы составляла: у иногородних и иностранцев – 31,5–40,0%, а у постоянных жителей и лиц БОМЖ – 45,9% и 49,2% соответственно ( $p < 0,001$ ).

**Прижизненный статус регистрации умершего как больного туберкулезом**

Важнейшей организационной характеристикой случая смерти больного туберкулезом является информация о ста-

туса прижизненной диспансерной регистрации больного, а именно оценка времени, прошедшего с момента регистрации больного туберкулезом до его смерти.

В табл. 13 приведены данные о распределении случаев смерти по двум группам – умерших, не состоявших на учете и состоявших к моменту смерти под наблюдением менее 1 месяца (группа А), которых в целом было 37,1%, и умерших, состоявших на учете к моменту смерти месяц и более (группа Б), – 59,6%.

Доля ограниченно контролируемых случаев, которые были классифицированы как группа А, была значимо меньше для постоянного населения – 30,8% и иногородних – 36,7% (различие достоверно,  $p < 0,01$ ), а для обеих этих групп – меньше, чем для лиц БОМЖ и иностранцев (около 50% для этих групп,  $p < 0,01$ , по сравнению как с постоянным населением, так и с иногородними).

В целом доля случаев смерти, отнесенных к группе А, достоверно выше для умерших от туберкулеза (43,3%) по сравнению со случаями смерти от ВИЧ-ТБ и других причин (33,8% и 33,2% соответственно,  $p < 0,01$ ). Эта закономерность наблюдается среди умерших из постоянного населения и иностранцев. В то же время имеет место незначительное превышение

Таблица 12. Место смерти больных туберкулезом из различных групп населения в зависимости от причины смерти, 2017–2022 гг., г. Москва

Table 12. Place of death of tuberculosis patients from different population groups depending on the cause of death, 2017–2022, Moscow

Группа пациентов по месту смерти Group of patients at the place of death	Причина смерти • Cause of death						Всего Total	
	Туберкулез Tuberculosis		ВИЧ-ТБ • HIV-TB		Другие причины Other causes			
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Постоянное население • Permanent population								
1 группа* • Group 1 *	298	45,9	87	14,2	378	57,6	763	39,8
2 группа** • Group 2 **	351	54,1	527	85,8	278	42,4	1156	60,2
<b>Всего • Total</b>	<b>649</b>	<b>100,0</b>	<b>614</b>	<b>100,0</b>	<b>656</b>	<b>100,0</b>	<b>1919</b>	<b>100,0</b>
Лица БОМЖ • Homeless								
1 группа • Group 1	148	49,2	25	11,0	98	58,7	271	39,0%
2 группа • Group 2	153	50,8	202	89,0	69	41,3	424	61,0%
<b>Всего • Total</b>	<b>301</b>	<b>100,0</b>	<b>227</b>	<b>100,0</b>	<b>167</b>	<b>100,0</b>	<b>695</b>	<b>100,0</b>
Иногородные • Nonresidents								
1 группа • Group 1	57	31,5	13	5,8	61	48,8	131	24,7
2 группа • Group 2	124	68,5	211	94,2	64	51,2	399	75,3
<b>Всего • Total</b>	<b>181</b>	<b>100,0</b>	<b>224</b>	<b>100,0</b>	<b>125</b>	<b>100,0</b>	<b>530</b>	<b>100,0</b>
Иностранцы • Foreigners								
1 группа • Group 1	40	40,0	16	21,9	21	52,5	77	36,2
2 группа • Group 2	60	60,0	57	78,1	19	47,5	136	63,8
<b>Всего • Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>	<b>73</b>	<b>100,0</b>	<b>40</b>	<b>100,0</b>	<b>213</b>	<b>100,0</b>
Все группы населения • All population groups								
1 группа • Group 1	543	44,1	141	12,4	558	56,5	1242	37,0
2 группа • Group 2	688	55,9	997	87,6	430	43,5	2115	63,0
<b>Всего • Total</b>	<b>1231</b>	<b>100,0</b>	<b>1138</b>	<b>100,0</b>	<b>988</b>	<b>100,0</b>	<b>3357</b>	<b>100,0</b>

\* 1 группа – стационар общей лечебной сети, место жительства, другое место.

\*\*2 группа – туберкулезная или инфекционная больница.

\* Group 1 – hospital of the general medical network, place of residence, other place.

\*\*Group 2 – tuberculosis or infectious diseases hospital.

доли группы А для умерших от других причин по сравнению с умершими от туберкулеза и ВИЧ-ТБ, у лиц БОМЖ (55,1%) и иногородних (42,5%),  $p > 0,05$  (табл. 14).

Для оценки связи различных факторов со сроком прижизненного наблюдения умершего с учетом их взаимного влияния был проведен многофакторный анализ с использованием логистической регрессии, результаты которого приведены в табл. 15.

Анализ показал, что выявленные посмертно или умершие менее чем через 1 месяц после регистрации как больного тубер-

кулезом (группа А) достоверно чаще умирают по месту жительства или дома, в стационаре ОЛС или в другом месте (группа 1 по месту смерти), чем в туберкулезном или инфекционном стационаре (ОШ = 3,5). Шанс, что умерший больной принадлежит к группе А, выше в 2,6 раза у умерших больных с генерализованными формами туберкулеза, чем с иным диагнозом, и в 1,5 раза – у иностранцев, чем у лиц, из других групп населения.

Умершие из числа постоянного населения реже попадали в группу А (ОШ = 0,75), чем лица из других групп населения.

Таблица 13. Распределение по группам в зависимости от срока прижизненного наблюдения больных туберкулезом, умерших от всех причин, 2017–2022 гг., г. Москва

Table 13. Distribution by groups depending on the period of lifetime observation of tuberculosis patients who died from all causes, 2017–2022, Moscow

Группа населения Group of patients	Умерло от всех причин* Died of all causes*						Всего Total
	Группа А Group A		Группа Б Group B		Неизвестно Unknown		
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	
Постоянное население • Permanent population	591	30,8	1304	68,0	24	1,3	1919
Лица БОМЖ • Homeless	356	50,8	305	43,5	40	5,7	701
Иногородные • Nonresidents	198	36,7	301	55,8	40	7,4	539
Иностранцы • Foreigners	106	49,8	99	46,5	8	3,8	213
<b>Всего • Total</b>	<b>1251</b>	<b>37,1</b>	<b>2009</b>	<b>59,6</b>	<b>112</b>	<b>3,3</b>	<b>3372</b>

\* Группа А – умершие, не состоявшие на учете или состоявшие к моменту смерти под наблюдением фтизиатра менее 1 месяца.

Группа Б – умершие, состоявшие на учете к моменту смерти в течение 1 месяца и более.

\* Group A – deceased who were not registered or who were under the supervision of a phthisiologist for less than 1 month at the time of death.

Group B – deceased who were registered at the time of death for 1 month or more.

Таблица 14. Распределение по группам в зависимости от срока прижизненного наблюдения больных туберкулезом, умерших от основного заболевания, ВИЧ-инфекции и других причин, 2017–2022 гг., г. Москва

Table 14. Distribution by groups depending on the period of in vivo observation of tuberculosis patients who died from the underlying disease, HIV infection and other causes, 2017–2022, Moscow

Сроки прижизненного наблюдения Terms of lifetime observation	Причина смерти • Cause of death						Всего Total
	Туберкулез Tuberculosis		ВИЧ-ТБ • HIV-TB		Другие причины Other causes		
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	
Постоянное население • Permanent population							
Группа А • Group A	246	37,9	182	30,8	163	27,6	591
Группа Б • Group B	399	61,5	427	32,7	478	36,7	1304
Неизвестно • Unknown	4	0,6	5	20,8	15	62,5	24
<b>Всего • Total</b>	<b>649</b>	<b>100,0</b>	<b>614</b>	<b>100,0</b>	<b>656</b>	<b>100,0</b>	<b>1919</b>
Лица БОМЖ • Homeless							
Группа А • Group A	165	54,8	99	42,5	92	55,1	356
Группа Б • Group B	118	39,2	127	54,5	60	35,9	305
Неизвестно • Unknown	18	6,0	7	3,0	15	9,0	40
<b>Всего • Total</b>	<b>301</b>	<b>100,0</b>	<b>233</b>	<b>100,0</b>	<b>167</b>	<b>100,0</b>	<b>701</b>
Иногородные • Nonresidents							
Группа А • Group A	69	36,5	75	33,5	54	42,9	198
Группа Б • Group B	103	54,5	136	60,7	62	49,2	301
Неизвестно • Unknown	17	9,0	13	5,8	10	7,9	40
<b>Всего • Total</b>	<b>189</b>	<b>100,0</b>	<b>224</b>	<b>100,0</b>	<b>126</b>	<b>100,0</b>	<b>539</b>
Иностранцы • Foreigners							
Группа А • Group A	56	56,0	31	42,5	19	47,5	106
Группа Б • Group B	42	42,0	40	54,8	17	42,5	99
Неизвестно • Unknown	2	2,0	2	2,7	4	10,0	8
<b>Всего • Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>	<b>73</b>	<b>100,0</b>	<b>40</b>	<b>100,0</b>	<b>213</b>

То есть шанс того, что смерть наступит до 1 месяца после регистрации или пациент умрет, будучи не зарегистрированным в туберкулезной службе (группа А) среди умерших из постоянного населения, в 1,3 раза ниже, чем среди умерших лиц БОМЖ, иногородних или иностранцев.

**Обсуждение**

Рассмотрение всех случаев смерти больных туберкулезом независимо от причины, т.е. включая и те, когда смерть наступила не от туберкулеза, крайне важно. Смерть больного туберкулезом от ВИЧ-инфекции, классифицированная по МКБ-10 как B20.0/B20.7, является результатом проявления микобактериальной инфекции на фоне ВИЧ-инфекции, что в подавляющем числе случаев – результат сочетанного заболевания больного как ВИЧ-инфекцией, так и туберкулезом. Смерть от других причин также в значительной степени обусловлена развитием и осложнением сопутствующих заболеваний на фоне туберкулезного процесса и, значит, может быть напрямую связана с заболеванием туберкулезом. Среди причин, не связанных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, смерть от сопутствующих заболеваний (исключая внешние причины) составляет, согласно полученным в этом и в предыдущих исследованиях данным, более 80% [9].

Анализ данных шести лет (2017–2022 гг.) демонстрирует постоянное снижение абсолютных чисел смертей по всем трем группам причин смерти – от туберкулеза, от ВИЧ-инфекции и от других причин, за исключением 2022 г., когда смертность от других причин несколько возросла<sup>1</sup>. Эти факты говорят о стойком положительном прогрессе с точки зрения развития эпидемиологической ситуации по туберкулезу в столице. Снижение за эти годы числа смертей от всех причин наблюдалось во всех группах населения – как среди постоянного населения, так и среди лиц БОМЖ, иностранцев и иногородних.

За анализируемые шесть лет значительно, в 1,7 раза, снизилось число умерших больных туберкулезом жителей других субъектов Российской Федерации, среди которых наблюдалась стабильно высокая доля жителей Московской области (20–23%). Этот факт подтверждает необходимость обеспечения оперативного и стабильного обмена эпидемиологической информацией между двумя соседними субъектами – Москвой и Московской областью.

Также за эти годы отмечено некоторое уменьшение числа смертей среди иностранцев (на 20,5%).

Половозрастная характеристика умерших больных туберкулезом в целом отражает демографическую структуру той или иной группы населения. Иностранцы и иногородние умирают более молодыми, чем постоянные жители и лица БОМЖ,

<sup>1</sup> Последнее в значительной степени было связано с влиянием пандемии новой коронавирусной инфекции.

Таблица 15. Результаты многофакторного анализа информации об умерших больных туберкулезом, 2017–2022 гг., г. Москва (логистическая регрессия)

Table 15. Results of multivariate analysis of information on deceased tuberculosis patients, 2017–2022, Moscow (logistic regression)

Факторы Factors	Принадлежность к группе А по сравнению с принадлежностью к группе Б Belonging to Group A compared to belonging to Group B	
	Отношение шансов Odds ratio	95% доверительный интервал, 95% confidence interval $p < 0,05$
Умерший из числа постоянного населения Deceased from among the permanent population	0,75	0,64 – 0,88
Умерший из числа иностранцев Deceased from among foreigners	1,5	1,09 – 2,06
Наличие генерализованного туберкулеза The presence of generalized tuberculosis	2,6	2,19 – 3,07
Место смерти – нетуберкулезный и неинфекционный стационар (группа 1: дом, стационар ОЛС, др.) Place of death – non-tuberculosis and non-infectious hospital (group 1: home, OLS hospital, etc.)	3,5	3,00 – 4,13
Основная причина смерти – туберкулез The main cause of death is tuberculosis	1,5	1,26 – 1,73

и очевидно, что смерть больных туберкулезом от ВИЧ-инфекции в более чем 70% случаев наступает в возрасте до 45 лет.

Клинические формы туберкулеза умерших больных строго связаны с группой причин смерти, к которой отнесен случай – преимущественно генерализованные и диссеминированные формы заболевания в случае смерти от ВИЧ-инфекции, фиброзно-кавернозный и диссеминированный туберкулез – у умерших от туберкулеза, и сравнительно более ограниченные формы заболевания для умерших от других причин.

Важнейшими характеристиками случаев смерти являются место смерти и статус прижизненной регистрации больного туберкулезом. Они отражают как потенциальную опасность образуемого умершим больным очага туберкулезной инфекции, так и потенциальную возможность предупреждения данного случая смерти. То есть величины данных показателей отражают степень возможного влияния противотуберкулезных мероприятий на общий показатель смертности или степень его контролируемости.

Выделенная 1 группа по месту смерти, включающая умерших не в туберкулезных или инфекционных стационарах, доля которых в целом составляет 37%, отличается для различных групп населения – минимальна для иногородних и иностранцев (17,5–28,0%) и умерших от ВИЧ-инфекции (5,8%), но при этом значительна для умерших от других причин – более 50%.

При анализе статуса прижизненной регистрации умершего как больного туберкулезом группа случаев смерти, произошедших более одного месяца после регистрации пациента как больного туберкулезом (группа Б), более управляема и преимущественно зависит от очевидных мероприятий по повышению эффективности лечения и диспансерного ведения больных, состоящих на учете. В то же время смерти больных туберкулезом, произошедшие среди не состоявших на учете или состоявших на учете менее одного месяца (группа А), об-

условлены, как правило, сложностью выявления или поздним выявлением таких лиц, часто определяемой их социально-демографической характеристикой.

В исследовании было получено, что доля случаев, относящихся к группе А, составляла 37,1% и была достоверно выше среди умерших не в туберкулезном стационаре (отношение шансов, или ОШ = 3,5), наличием генерализованного туберкулеза (ОШ = 2,6), у иностранцев (ОШ = 1,5) и среди умерших от туберкулеза (ОШ = 1,5). С другой стороны, доля таких случаев была меньше у постоянных жителей (ОШ = 0,75).

Эти результаты говорят, что для уменьшения ограниченно управляемой составляющей смертности больных туберкулезом необходимо делать акценты на работу с тяжелыми больными с генерализованными формами заболевания, с иностранцами, усилить профилактическую работу с учреждениями общей лечебной сети.

### Заключение

В исследовании проведен анализ шестилетних данных регистров мониторинга смертности больных туберкулезом г. Москвы. Смертность больных туберкулезом, независимо от ее причины – один из наиболее неблагоприятных исходов лечения больных туберкулезом. Рассмотрены факторы, связанные с данным исходом вне зависимости от причины смерти, т.е. включая смерть от туберкулеза, от ВИЧ-инфекции и других причин.

Показана связь значений показателя с той группой населения, к которой принадлежал умерший (постоянное население, лицо БОМЖ, иногородний или иностранец).

Рассмотрены важнейшие эпидемиологические характеристики случаев смерти больных туберкулезом – место смерти и статус прижизненной регистрации пациента в качестве больного туберкулезом.

Подтвердив, что в столице имеет место в целом благополучная ситуация по туберкулезу, показано, что для ее дальнейшего эффективного контроля необходим постоянный мониторинг смертности больных туберкулезом от всех причин в разрезе

различных групп населения, пребывающих в столице, с оценкой доли умерших не в туберкулезных или инфекционных стационарах и доли выявленных посмертно и до месяца после регистрации как больного туберкулезом.

#### Литература

1. Богородская Е.М., Белиловский Е.М., Безуглая С.Ю., Оганезова Г.С., Шамуратова Л.Ф. Организация мониторинга очагов туберкулезной инфекции в мегаполисе // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2022. – Т. 10. – № 3. – С. 4-16.
2. Богородская Е.М., Белиловский Е.М., Ильченко А.Д., Ростовцев С.А., Мончаковская Е.С. Влияние внешней и внутренней миграции на территориальную заболеваемость туберкулезом в мегаполисе // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2022. – Т. 10. – № 4. – С. 16-30.
3. Богородская Е.М., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н., Чижова О.В., Андрюхина Г.Я. Мониторинг смертности от туберкулеза в городе Москве // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 1. – С. 3-19.
4. Методология и организация доказательных научно-медицинских исследований во фтизиатрии / Под ред. И.А. Васильевой. – М.: ООО «НЬЮ ТЕРРА», 2017. – 176 с.
5. О персональных данных: Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_61801/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/) (Дата обращения 16.02.2023).
6. Противотуберкулезная работа в городе Москве во второй год пандемии COVID-19, 2021 г. / Под ред. Е.М. Богородской. – Белгород: Константа и М.: МНПЦБТ, 2022. – 287 с.
7. Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19, 2020 г. / Под ред. Е.М. Богородской. – М.: Спутник+, 2021. – 277 с.
8. Сельцовский П.П., Чижова О.В., Авдентова В.Б., Белиловский Е.М. Смертность больных туберкулезом // Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19, 2020 г. / Под ред. Е. М. Богородской. – М.: Спутник+, 2021. – С. 69-88.
9. Чижова О.В., Белиловский Е.М., Авдентова В.Б., Сумарокова Е.В., Аюшеева Л.Б. Смертность больных туберкулезом в городе Москве в условиях пандемии COVID-19 // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2022. – Т. 10. – № 3. – С. 17-24.

#### Об авторах

**Богородская Елена Михайловна** – директор ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», заведующая кафедрой 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 (925) 381-02-18  
e-mail: el\_bogorodskaya@mail.ru

**Чижова Ольга Викторовна** – старший научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза 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, корп. 3  
Тел. + 7 (915) 190-90-10  
e-mail: ptisa@mail.ru

**Белиловский Евгений Михайлович** – заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 3  
Тел. + 7 (916) 124-04-92  
e-mail: belilo5@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

**Авдентова Виктория Борисовна** – врач-методист отделения организации противотуберкулезной помощи в лечебно-профилактических учреждениях отдела организации и контроля за проведением противотуберкулезных мероприятий в г. Москве, научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел.: + 7 (495) 603-30-83  
e-mail: AvdentovaVB@zdrav.mos.ru

## СМЕШАННЫЕ ПОПУЛЯЦИИ МИКОБАКТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И МИКОБАКТЕРИОЗОМ: ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И СПЕКТР ВИДОВ

Т.Г. Смирнова, С.Н. Андреевская, Е.Е. Ларионова, Л.Н. Черноусова, А.Э. Эргешов  
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

**Введение.** Смешанные микобактериальные инфекции являются актуальной для фтизиатрии и пульмонологии проблемой, которая изучена недостаточно.

**Цель исследования.** Заключалась в оценке частоты выявления смешанных популяций микобактерий у больных туберкулезом и микобактериозом и определении видового состава этих популяций.

**Материалы и методы.** Исследованы клинические изоляты микобактерий, выделенные от 5531 пациента, находившегося на лечении или обратившегося за консультацией в ФГБНУ «ЦНИИТ». Культуру выделяли в системе автоматической регистрации роста культур BACTEC MGIT 960, видовую идентификацию проводили молекулярно-генетическими методами набором GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) и/или набором, основанным на мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Заключение о наличии смешанной популяции делали, если была выделена смесь из двух видов микобактерий на протяжении всего периода наблюдений или видовая структура популяции изменялась в динамике. Для оценки результатов исследования применяли описательную статистику, для определения значимых различий между группами использовали критерий  $\chi^2$ ; статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Весь анализ проводили с помощью Microsoft Excel (Microsoft, США).

**Результаты.** Частота выявления смешанной микобактериальной инфекции культуральным методом у пациентов фтизиатрических учреждений за период 2011–2023 гг. составляла 1,16%. Наиболее распространенными комбинациями видов были *M. tuberculosis* + *M. avium* и *M. avium* + *M. intracellulare*.

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, нетуберкулезные микобактерии, смешанная микобактериальная инфекция, микобактериоз, туберкулез

## MIXED POPULATIONS OF MYCOBACTERIA IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND MYCOBACTERIOSIS: FREQUENCY OF DETECTION AND SPECTRUM OF SPECIES

T.G. Smirnova, S.N. Andreevskaya, E.E. Larionova, L.N. Chernousova, A.E. Ergeshov

**Introduction.** Mixed mycobacterial infections are an urgent problem for phthisiology and pulmonology, which has not been studied enough. The aim of the study was to assess the frequency of detection of mixed populations of mycobacteria in patients with tuberculosis and mycobacteriosis and to determine the species composition of these populations.

**Materials and methods.** Clinical isolates of mycobacteria isolated from 5531 patients who were treated or who sought advice from the FSBI «TSNIIT» were studied. The culture was isolated in the BACTEC MGIT 960 automatic crop growth registration system, species identification was carried out by molecular genetic methods using the GenoType Mycobacterium CM/AS kit (Hain Lifescience, Germany) and/or a set based on multiplex PCR in real time. The conclusion about the presence of a mixed population was made if a mixture of two species of mycobacteria was isolated during the entire observation period or the species structure of the population changed dynamically. Descriptive statistics were used to evaluate the results of the study, the chi-squared criterion was used to determine significant differences between groups; differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . The entire analysis was carried out using Microsoft Excel (Microsoft, USA).

**Results.** The frequency of detection of mixed mycobacterial infection by culture method in patients of phthisiological institutions for the period 2011-2023 was 1.16%. The most common combinations of species were *M. tuberculosis* + *M. avium* and *M. avium* + *M. intracellulare*.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, non-tuberculosis mycobacterium, mixed mycobacterium infection, mycobacteriosis, tuberculosis

### Введение

Род *Mycobacterium* включает около 200 видов, многие из них патогенны для человека [15]. Наиболее известное заболевание микобактериальной природы – туберкулез, возникает

вследствие инфицирования микобактериями туберкулезного комплекса (МБТК), в первую очередь *M. tuberculosis*. Несмотря на комплекс мер, направленных на ликвидацию заболеваемости, туберкулез остается серьезной проблемой мирового

здравоохранения и занимает 13-е место в ряду ведущих причин смерти населения и является второй по частоте причиной смертей, обусловленных инфекционными агентами [14]. В последнее десятилетие в мире все чаще выявляют заболевания, вызванные нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), – микобактериоз [11, 16, 17, 24, 26, 27, 30]. Спектр клинически значимых видов НТМБ варьирует в зависимости от региона, но доминируют, как правило, виды, входящие в комплекс *M. avium* (MAC) [2, 5, 6, 8, 10, 11, 31].

Заболевания, вызываемые МБТК и НТМБ, имеют сходную клиническую и рентгенологическую картину, однако терапия пациентов с туберкулезом и микобактериозом существенно отличается, так как НТМБ устойчивы к большинству противотуберкулезных препаратов. Отсутствие должной микробиологической идентификации этиологического агента при инфицировании НТМБ может привести к ложному определению туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, поэтому необходимость дифференциальной диагностики МБТК от НТМБ закреплена в нормативных документах [7, 19, 28].

Однако в существующих алгоритмах не учитывается возможность инфицирования одного пациента одновременно МБТК и НТМБ, что в результате может привести к неудачам лечения пациентов со смешанной инфекцией. Не менее значимым является и выявление инфицирования несколькими видами НТМБ, так как разные виды НТМБ обладают видоспецифичным профилем устойчивости к антибактериальным препаратам [1].

Информация об инфицировании несколькими видами патогенных микобактерий встречается в ряде зарубежных публикаций. Как правило, это описание отдельных клинических случаев или статистика выявления смешанной инфекции в конкретных инфекционных учреждениях. В частности, сообщалось, что у больных туберкулезом легких в процессе противотуберкулезной химиотерапии были выделены НТМБ [12, 18, 21]. Смешанную инфекцию несколькими видами НТМБ выявляли, как правило, у больных с иммуносупрессией. Было установлено, что у 29% больных с микобактериозом, вызванным MAC, могут выделяться другие виды НТМБ, включая *M. chelonae*, *M. smegmatis*, *M. fortuitum*, *M. abscessus* [22]. Было показано, что 55% пациентов, выделяющих *M. abscessus*, имели сопутствующую инфекцию MAC или имели MAC-инфекцию в анамнезе [20]. Также был описан случай сосуществования в одном пациенте сразу трех видов НТМБ: MAC, *M. kansasii* и *M. abscessus* [23].

Следовательно, можно заключить, что смешанные микобактериальные инфекции являются актуальной для фтизиатрии и пульмонологии проблемой, которая изучена недостаточно.

### Цель исследования

Оценка частоты выявления смешанных популяций микобактерий у больных туберкулезом и микобактериозом и определение видового состава этих популяций.

### Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективно-проспективное исследование, основанное на результатах определения видовой принадлежности микобактерий. Был исследован диагностический материал, выделенный при поступлении и в процессе химиотерапии из разных видов клинических образцов (мокрота, бронхоальвеолярная лаважная жидкость, операционный материал) от 34 753 пациентов, находившихся на лечении или обратившихся за консультацией в ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза». В анализ была включена информация только по тем пациентам, от которых была выделена культура микобактерий (5531 человек). Случаи выявления ДНК МБТК/НТМБ в образцах диагностического материала молекулярно-генетическими методами, не подтвержденные культурально, были исключены из анализа.

Культуральное исследование проводили в системе автоматической регистрации роста культур BACTEC MGIT 960 на жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9*. После получения культуры подтверждали наличие кислотоустойчивых микроорганизмов микроскопией мазка, окрашенного по Цилю-Нельсену, и убеждались в отсутствии контаминации неспецифической микрофлорой (отрицательный результат посева выросшей культуры на кровяной агар, регистрируемый через 24 часа). Далее определяли видовую принадлежность микобактериальных изолятов молекулярно-генетическими методами с использованием ДНК-стрипов (GenoType Mycobacterium CM/AS, Hain Lifescience, Германия) или методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Определение видов микобактерий методом ПЦР проводили с использованием набора, разработанного в отделе микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ» совместно с «НПФ Синтол», Россия. Тест-система позволяет выявлять *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. gordonae*, *M. paragordoniae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. lentiflavum*, *M. malmoense*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* и *M. mucogenicum* [29].

Заключение о наличии смешанной популяции делали, если была выделена смесь из двух видов микобактерий на протяжении всего периода наблюдений или видовая структура популяции изменялась в динамике (в процессе химиотерапии один из видов элиминировался или, наоборот, присоединялся еще один вид микобактерий).

Для оценки результатов исследования применяли описательную статистику: количество наблюдений, частота, доля (в процентах), 95% доверительный интервал (95%ДИ). Для определения значимых различий между группами использовали

Таблица 1. Частота выявления монопопуляций и смешанных популяций микобактерий в 2011–2023 гг.

Table 1. Frequency of detection of monopoulations and mixed populations of mycobacteria in 2011-2023

Год Year	Число больных, выделяющих МБ Number of patients allocating MB	Частота выявления • Detection frequency											
		МБТК • MBTC				НТМБ • NTMB				Смешанные популяции микобактерий Mixed populations MB			
		абс. abs.	%	95%ДИ	95%CI	абс. abs.	%	95%ДИ	95%CI	абс. abs.	%	95%ДИ	95%CI
2011	534	496	92,88	90,38–94,77	37	6,93	5,07–9,40	1	0,19	0,03–1,05			
2012	346	299	86,42	82,40–89,63	45	13,01	9,86–16,96	2	0,58	0,16–2,08			
2013	424	332	78,30	74,13–81,96	87	20,52	16,95–24,62	5	1,18	0,50–2,73			
2014	578	421	72,84	69,07–76,30	152	26,30	22,87–30,03	5	0,87	0,37–2,01			
2015	627	402	64,11	60,28–67,77	221	35,25	31,61–39,07	4	0,64	0,25–1,63			
2016	518	337	65,06	60,85–69,04	176	33,98	30,03–38,16	5	0,97	0,41–2,24			
2017	492	336	68,29	64,05–72,25	155	31,50	27,56–35,74	1	0,20	0,04–1,14			
2018	494	313	63,36	59,02–67,49	171	34,62	30,55–38,91	10	2,02	1,10–3,69			
2019	516	300	58,14	53,84–62,32	202	39,15	35,03–43,42	14	2,71	1,62–4,50			
2020	256	171	66,80	60,82–72,28	80	31,25	25,88–37,17	5	1,95	0,84–4,49			
2021	345	218	63,19	57,98–68,11	124	35,94	31,06–41,13	3	0,87	0,30–2,53			
2022	283	147	51,94	46,14–57,70	130	45,94	40,22–51,76	6	2,12	0,98–4,55			
2023*	118	57	48,31	39,49–57,23	58	49,15	40,30–58,06	3	2,54	0,87–7,21			
<b>Всего</b>	<b>5531</b>	<b>3829</b>	<b>69,23</b>	<b>67,94–70,38</b>	<b>1638</b>	<b>29,61</b>	<b>28,43–30,83</b>	<b>64</b>	<b>1,16</b>	<b>0,91–1,47</b>			

Примечание: МБ – микобактерии, МБТК – микобактерии туберкулезного комплекса, НТМБ, нетуберкулезные микобактерии,

\*учтены данные за первое полугодие, с января по июнь 2023 г.

Note: MB – mycobacteria, MBTC – mycobacteria of the tuberculosis complex, NTMB, non-tuberculosis mycobacteria,

\*data for the first half of the year, from January to June 2023, are taken into account.

критерий хи-квадрат; статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Весь анализ проводили с помощью Microsoft Excel (Microsoft, США).

### Результаты исследования

За рассматриваемый период была выделена культура микобактерий от 5531 пациента. Как правило, это была монокультура какого-либо одного вида микобактерий (5477/5531, 99,02%, 95%ДИ 98,73–99,25%), но у 64 пациентов (1,16%, 95%ДИ 0,91–0,47%) была выявлена коинфекция несколькими видами микобактерий (табл. 1).

Определение видового состава смешанных популяций показало, что частоты встречаемости коинфекции МБТК и НТМБ и коинфекции несколькими видами НТМБ достоверно не отличались (табл. 2). Преобладали случаи инфицирования двумя видами МАС, *M. avium* и *M. intracellulare*, которые были выявлены у 17 пациентов из 64 (26,56%, 95%ДИ 17,30–38,48%). Несколько ниже была частота встречаемости смешанной инфекции *M. tuberculosis* с видами НТМБ, входящими в МАС, выявленной у 12 из 64 пациентов (18,75%, 95% ДИ 11,06–29,97%). Достоверных отличий по частоте выявления смешанных популяций микобактерий определенного видового состава получено не было.

### Обсуждение

Анализ видов микобактерий, выделенных при поступлении и в процессе терапии в 2011–2023 гг. от 5531 пациента, обсле-

дованного в ФГБНУ «ЦНИИТ». Было установлено, что за рассматриваемый период выросло число случаев выявления НТМБ с 6,93% в 2011 году до почти 50% в 2022–2023 гг. Такое существенное повышение частоты выявления НТМБ можно объяснить не только совершенствованием диагностики НТМБ и повышением настороженности фтизиатров и пульмонологов в отношении микобактериоза, но и тем, что в ФГБНУ «ЦНИИТ» для идентификации этиологического агента направляют клинические образцы и культуры из региональных ОПТД, а также от больных муковисцидозом, который часто сопровождается выделением *M. abscessus* [4]. Эти факторы могут несколько завышать истинную частоту выделения НТМБ от больных в нашем учреждении. Однако актуальных данных по частоте выявления НТМБ в современных условиях по России нет, поэтому мы не можем точно утверждать, насколько полученные нами данные отклоняются (и отклоняются ли) от средних значений по России.

Тем не менее тенденция к повышению частоты выявления НТМБ отмечается во всем мире. Так, крупные популяционные исследования заболеваемости микобактериозом легких, проведенные в Северной Америке, фиксируют рост заболеваемости с 4,8 случая на 100 тыс. населения в 2007 году до 5,6 случая на 100 тыс. населения в 2012 году, в Великобритании отмечен рост заболеваемости микобактериозом с 5,6 на 100 тыс. в 2007 году до 7,6 на 100 тыс. в 2012 году, в Японии – рост с 5,9 на 100 тыс. в 2005 году до 10,1 на 100 тыс. в 2009 году, в Корее – с 1 на 100 тыс. в 2003 году до 17,6 на 100 тыс. в 2016 году,

Таблица 2. Видовой состав смешанных популяций микобактерий, выделенных в 2011–2023 гг.

Table 2. Species composition of mixed populations of mycobacteria isolated in 2011–2023

Виды микобактерий • Types of mycobacteria	Частота встречаемости • Frequency of occurrence		
	абс. • abs.	%	95%ДИ • 95%CI
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. avium</i>	7	10,94	5,40–20,90
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. intracellulare</i>	3	4,69	1,61–12,90
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. avium</i> + <i>M. intracellulare</i>	2	3,13	0,86–10,70
<b>Всего <i>M. tuberculosis</i> + MAC • Total <i>M. tuberculosis</i> + MAC</b>	<b>12</b>	<b>18,75</b>	<b>11,06–29,97</b>
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. abscessus</i>	4	6,25	2,46–15,00
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. kansasii</i>	2	3,13	0,86–10,70
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. gordonae</i>	2	3,13	0,86–10,70
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. chelonae</i>	1	1,56	0,28–8,33
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. fortuitum</i>	1	1,56	0,28–8,33
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. xenopi</i>	2	3,13	0,86–10,70
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. malmoense</i>	1	1,56	0,28–8,33
<i>M. tuberculosis</i> + <i>Mycobacterium spp.</i>	2	3,13	0,86–10,70
<b>Всего МБТ+НТМБ • Total MBT+NTMB</b>	<b>27</b>	<b>42,19</b>	<b>30,87–54,39</b>
<i>M. avium</i> + <i>M. xenopi</i>	1	1,56	0,28–8,33
<i>M. avium</i> + <i>M. kansasii</i>	6	9,38	4,37–18,98
<i>M. avium</i> + <i>M. gordonae</i>	2	3,13	0,86–10,70
<i>M. avium</i> + <i>M. fortuitum</i>	2	3,13	0,86–10,70
<i>M. avium</i> + <i>M. abscessus</i>	5	7,81	3,38–17,02
<i>M. avium</i> + <i>M. intracellulare</i>	17	26,56	17,30–38,48
<i>M. intracellulare</i> + <i>M. abscessus</i>	1	1,56	0,28–8,33
<i>M. intracellulare</i> + <i>M. fortuitum</i>	1	1,56	0,28–8,33
<i>M. intracellulare</i> + <i>M. gordonae</i>	2	3,13	0,86–10,70
<b>Всего НТМБ+НТМБ • Total NTMB+NTMB</b>	<b>37</b>	<b>57,81</b>	<b>45,61–69,13</b>
<b>Всего смешанных популяций • Total mixed populations</b>	<b>64</b>	<b>100,00</b>	<b>-</b>

МБТ + НТМБ – смешанная популяция, включающая виды МБТК и НТМБ, НТМБ + НТМБ – смешанная популяция, включающая несколько видов НТМБ.

MBT + NTMB is a mixed population, including MBTC and NTMB species, NTMB + NTMB is a mixed population, including several types of NTMB.

на Тайване – рост с 5,3 на 100 тыс. в 2005 году до 14,3 на 100 тыс. в 2013 году [16, 17, 24, 26, 27]. Кроме того, Л.Н. Сурковой с соавт. было показано, что в Республике Беларусь в 2018 и 2019 гг. частота выявления пациентов, выделяющих НТМБ, составила 45,9%, что близко к полученным нами значениям [11].

Представляется логичным, что в странах с достаточно высоким уровнем туберкулеза, к которым относится и Российская Федерация, на фоне повышения выявления НТМБ можно ожидать рост числа случаев коинфекции МБТК и НТМБ. И действительно, в таких странах, как Замбия, Иран, Тайвань, Республика Беларусь, все чаще отмечаются случаи выявления коинфекции МБТК и НТМБ: от 0,2 до 10,2% в зависимости от региона [11, 13, 24, 25]. В нашем исследовании достоверного роста частоты выявления смешанных популяций МБТК и НТМБ не показано, а частота выявления коинфекции МБТК и НТМБ (27/5531, 0,49%, 95%ДИ 0,34–0,71%) соответствует общемировому уровню. Учитывая, что существенный рост частоты выявления НТМБ пришелся на два последних года, представляется важным и дальше проводить мониторинг частоты случаев микобактериальной коинфекции, так как возможен прирост этого показателя.

Спектр видов НТМБ в составе смешанных популяций в целом коррелирует с частотой встречаемости видов НТМБ в регионе [8]. Так, преобладающими видами, выявляемыми при коинфекции с МБТК, были MAC, которые являются доминирующими видами НТМБ в целом по стране. Аналогично при выявлении смешанной инфекции несколькими видами НТМБ MAC были одним из видов в составе смешанной популяции в каждом случае.

Важно отметить, что, по данным мировых исследований, НТМБ чаще выявляют у пожилых пациентов [7, 24]. Также отмечается, что в этой возрастной группе чаще встречается и коинфекция МБТК и НТМБ [24]. В нашем исследовании анализ возраста пациентов, выделяющих НТМБ и смешанные популяции микобактерий, не проводился, поэтому какие-либо выводы мы по этому показателю делать не можем. Однако учитывая, что в мире наблюдается тенденция к старению общемировой популяции, что справедливо также и для России [3, 11], клиницисты должны быть особенно внимательны при постановке диагноза пожилым пациентам и не пропустить случаи коинфекции МБТК, или НТМБ, или инфицирования несколькими видами НТМБ.

Таким образом, проблема инфицирования пациентов несколькими видами микобактерий является актуальной, особенно для стран с достаточно высоким уровнем туберкулеза на фоне общемирового старения населения. Следовательно, в рамках этой проблемы перспективными представляются совершенствование методов диагностики смешанной микобактериальной инфекции и выработка критериев, которые при выявлении смешанной популяции микобактерий позволят определить роль каждого вида в патологии: все ли выявленные виды являются этиологическим агентом заболевания или имеет место носительство.

### Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что частота выявления смешанной микобактериальной инфекции культуральным методом у пациентов фтизиатрических учреждений за период 2011–2023 гг. составляла 1,16%. Наиболее распространенными комбинациями видов были *M. tuberculosis* + *M. avium* и *M. Avium* + *M. intracellulare*.

### Литература

1. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андреевская И.Ю., Киселева Е.А., Черноусова Л.Н. Лекарственная чувствительность медленно растущих нетуберкулезных микобактерий // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – Т. 94. – № 4. – С. 43-50.
2. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт // *Практическая медицина*. – 2011. – Т. 51. – № 3. – С. 39-50.
3. Демографический ежегодник России. 2021: Стат. сб. / Росстат. – М., 2021. – 256 с.
4. Ларионова Е.Е., Андреевская И.Ю., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н. Микробиологическая диагностика сопутствующей микобактериальной инфекции при фиброзе кистозе (муковисцидозе) // *Уральский медицинский журнал*. – 2018. – Т. 163. – № 8. – С. 65-68.
5. Литвинов В.И., Дорожкова И.Р., Макарова М.В., Краснова М.А., Фрейман Г.Е. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий // *Вестник РАМН*. – 2010. – № 3. – С. 7-11.
6. Петрова Л.В., Мельникова Е.И., Соловьев Ю.А., Ларионова Е.Е., Севастьянова Э.В. Выявление нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 41-46.
7. Приказ № 951 МЗ РФ от 29.12.2014. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания.
8. Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Андреевская И.Ю., Устинова В.В., Черноусова Л.Н., Мониторинг видовой разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов Genotype Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95. – № 5. – С. 54-59.
9. Старение и здоровье. Информационный бюллетень ВОЗ от 1 октября 2022 г. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. (Дата обращения 07.07.2023).
10. Старкова Д.А., Журавлев Ю.В., Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Куликова О.Н., Нарвская О.В. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 6. – С. 16-23.
11. Суркова Л.К., Залуцкая О.М., Скрягина Е.М., Николенко Е.Н., Яцкевич Н.В., Стринович А.Л., Шаламовский В.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий и диагностика микобактериоза легких в Республике Беларусь // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 161-169.
12. Bazzi A.M., Abulhamayel Y., Rabaan A.A., Al-Tawfiq J.A. The impact of the coexistence of mycobacterium avium with mycobacterium tuberculosis on the result of GeneXpert and MGIT susceptibility test // *J. Infect. Public Health*. – 2020. – Vol. 13. – N. 5. – P. 827-829.
13. Chanda-Kapata P., Kapata N., Klinkenberg E., Mulenga L., Tembo M., Katemangwe P., Sunkutu V., Mwaba P., Grobusch M.P. Non-tuberculous mycobacteria (NTM) in Zambia: prevalence, clinical, radiological, and microbiological characteristics // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – 500.
14. Global tuberculosis report 2022 / Geneva: World Health Organization, 2022. – 53 p.
15. Gupta R.S., Lo B., Son J. Phylogenomics and comparative genomic studies robustly support division of the genus mycobacterium into an emended genus mycobacterium and four novel genera // *Front. Microbiol.* – 2018. – Vol. 13. – N. 9. – P. 67.
16. Henkle E., Hedberg K., Schafer S., Novosad S., Winthrop K.L. Population-based incidence of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Oregon 2007 to 2012 // *Ann. Am. Thor. Soc.* – 2015. – Vol. 12. – P. 642-647.
17. Ide S., Nakamura S., Yamamoto Y., Kohno Y., Fukuda Y., Ikeda H., Sasaki E., Yanagihara K., Higashiyama Y., Hashiguchi K., Futsuki Y., Inoue Y., Fukushima K., Suyama N., Kohno S. Epidemiology and clinical features of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in Nagasaki, Japan // *PloS One*. – 2015. – Vol. 10. – e 0128304
18. Ishiekwe C., Subran M., Ghitan M., Kuhn-Basti M., Chapnick E., Lin Y.S. Case report on pulmonary disease due to coinfection of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium abscessus: Difficulty in diagnosis // *Respir. Med. Case Rep.* – 2017. – Vol. 20. – P. 123-124.
19. Jain S., Sankar M.M., Sharma N., Singh S., Chugh T.D. High prevalence of non-tuberculous mycobacterial disease among non-HIV infected individuals in a TB endemic country—experience from a tertiary center in Delhi, India // *Pathog. Glob. Health*. – 2014. – Vol. 108. – P. 118-122.

20. Jarand J., Levin A., Zhang L., Huitt G., Mitchell J.D., Daley C.L. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52. – N. 5. – P. 565-571.
21. Jun H.J., Jeon K., Um S.W., Kwon O.J., Lee N.Y., Koh W.J. Nontuberculous mycobacteria isolated during the treatment of pulmonary tuberculosis // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103. – P. 1936-1940.
22. Kim J.S., Tanaka N., Newell J.D., Degroote M.A., Fulton K., Huitt G., Lynch D.A. Nontuberculous mycobacterial infection: CT scan findings, genotype, and treatment responsiveness // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – N. 6. – P. 3863-3869.
23. Kurahara Y., Tachibana K., Tsuyuguchi K., Suzuki K. Mixed pulmonary infection with three types of nontuberculous mycobacteria // *Intern. Med.* – 2013. – Vol. 52. – N. 4. – P. 507-510.
24. Lin C.K., Yang Y.H., Lu M.L., Tsai Y.H., Hsieh M.J., Lee Y.C., Wang T.N., Chen Y.L., Chen V.C. Incidence of nontuberculous mycobacterial disease and coinfection with tuberculosis in a tuberculosis-endemic region: A population-based retrospective cohort study // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99. – N. 52. – e 23775.
25. Nasiri M.J., Dabiri H., Darban-Sarokhalil D., Hashemi Shahraki A. Prevalence of nontuberculous mycobacterial infections among tuberculosis suspects in Iran: systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – e0129073.
26. Park S.C., Kang M.J., Han C.H., Lee S.M., Kim C.J., Lee J.M., Kang Y.A. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study // *BMC Pulm. Med.* – 2019. – Vol. 19. – N. 1. – 140.
27. Shah N.M., Davidson J.A., Anderson L.F., Lalor M.K., Kim J., Thomas H.L., Lipman M., Abubakar I. Pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007-2012 // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – 195.
28. Shahraki A.H., Heidarieh P., Bostanabad S.Z., Khosravi A.D., Hashemzadeh M., Khandan S., Biranvand M., Schraufnagel D.E., Mirsaedi M. «Multidrug-resistant tuberculosis» may be nontuberculous mycobacteria // *Eur. J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 26. – P. 279-284.
29. Smirnova T., Ustinova V., Andreevskaya S., Larionova E., Kiseleva E., Chernousova L., Varlamov D., Sochivko D., Ergeshov A. Evaluation of a new assay for nontuberculous mycobacteria species identification in diagnostic material and cultures // *Tuberculosis (Edinb).* – 2021. – Vol. 130. – 102124.
30. Thomson R.M. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1576-1583.
31. Van der Werf M.J., Ködmön C., Katalinić-Janković V., Kummik T., Soini H., Richter E., Papaventsis D., Tortoli E., Perrin M., van Soolingen D., Žolnir-Dovč M., Thomsen V.Ø. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union // *BMC Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 62.

## Об авторе

**Смирнова Татьяна Геннадьевна** – старший научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», кандидат медицинских наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. 8 (499) 785-90-91

e-mail: s\_tatka@mail.ru

**Андреевская Софья Николаевна** – ведущий научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», кандидат медицинских наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. 8 (499) 785-90-91

e-mail: andsofia@mail.ru

**Ларионова Елена Евгеньевна** – старший научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», кандидат биологических наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. 8 (499) 785-90-91

e-mail: larionova\_lena@mail.ru

**Черноусова Лариса Николаевна** – главный научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», доктор биологических наук, профессор

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. 8 (499) 785-90-91

e-mail: lchernousova@mail.ru

**Эргешов Атаджан** – директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. 8 (499) 785-90-91

e-mail: cniit@ctri.ru

## ГРАНУЛЕМАТОЗЫ В ПРАКТИКЕ ФТИЗИАТРА

Ю.Ю. Гармаш<sup>1,2</sup>, С.Е. Борисов<sup>1,2</sup>, Э.В. Бирон<sup>1</sup>, Т.Н. Иванушкина<sup>1</sup>, Ю.Р. Зузя<sup>1</sup>

*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, пневмоконоиозах, 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, выбывших 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

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

<sup>2</sup> 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.

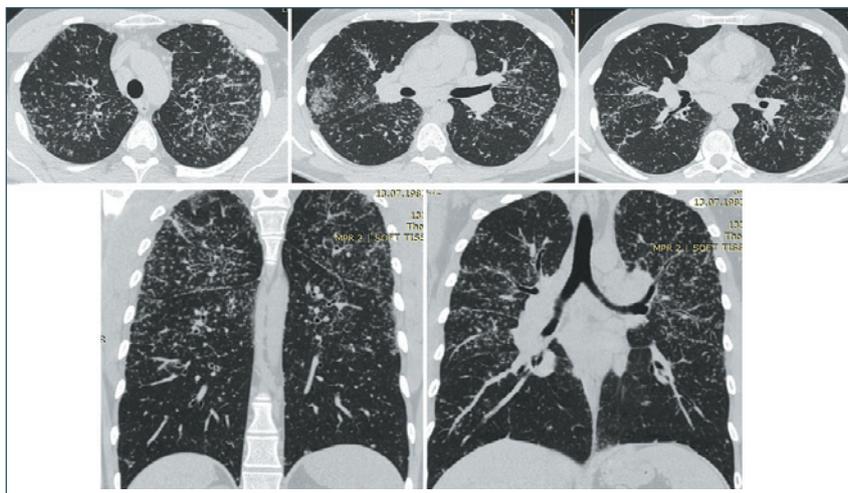
**Саркоидоз** (кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): D50-B89. Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм. D80-89. Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм. D86. Саркоидоз. D86.0 Саркоидоз легких. 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].

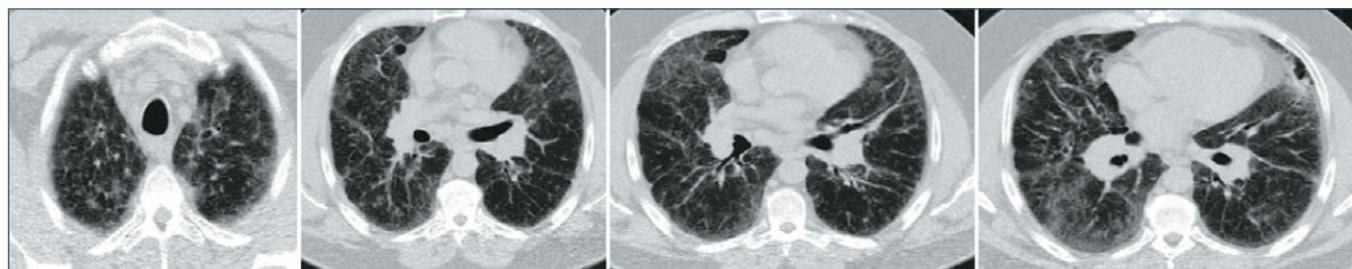
Диагноз саркоидоза не стандартизирован [44], но основан на трех основных критериях: совместимая клиническая картина, обнаружение некротического гранулематозного воспаления в одном или нескольких образцах ткани и исключение альтернативных причин гранулематозного заболевания [26, 78, 91].

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



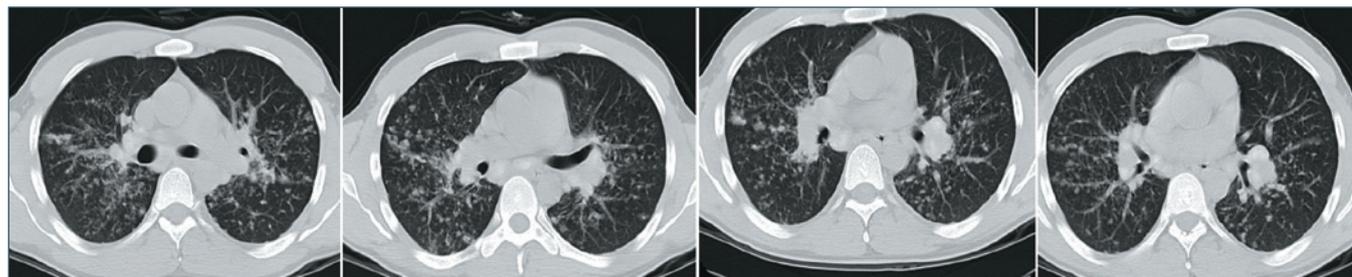
*Рис. 1. КТ органов грудной клетки при саркоидозе ВГЛУ и легких: перилимфатический тип распределения очагов, изменения смешанного очагово-интерстициального характера, сливные очаги вдоль бронхосудистых пучков, междольевых щелей, костальной плевры, «четкообразное» утолщение интерстициальных структур легких,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



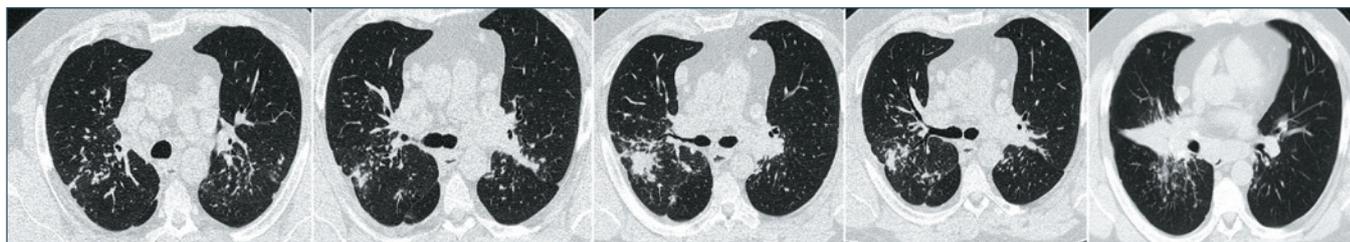
*Рис. 2. КТ органов грудной клетки при саркоидозе ВГЛУ и легких с «симптомом матового стекла» (морфологический субстрат – множество мельчайших очагов, неразличимых как самостоятельные образования, диффузное утолщение межальвеолярных перегородок вследствие альвеолита, гиперплазия бронхопультмональных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

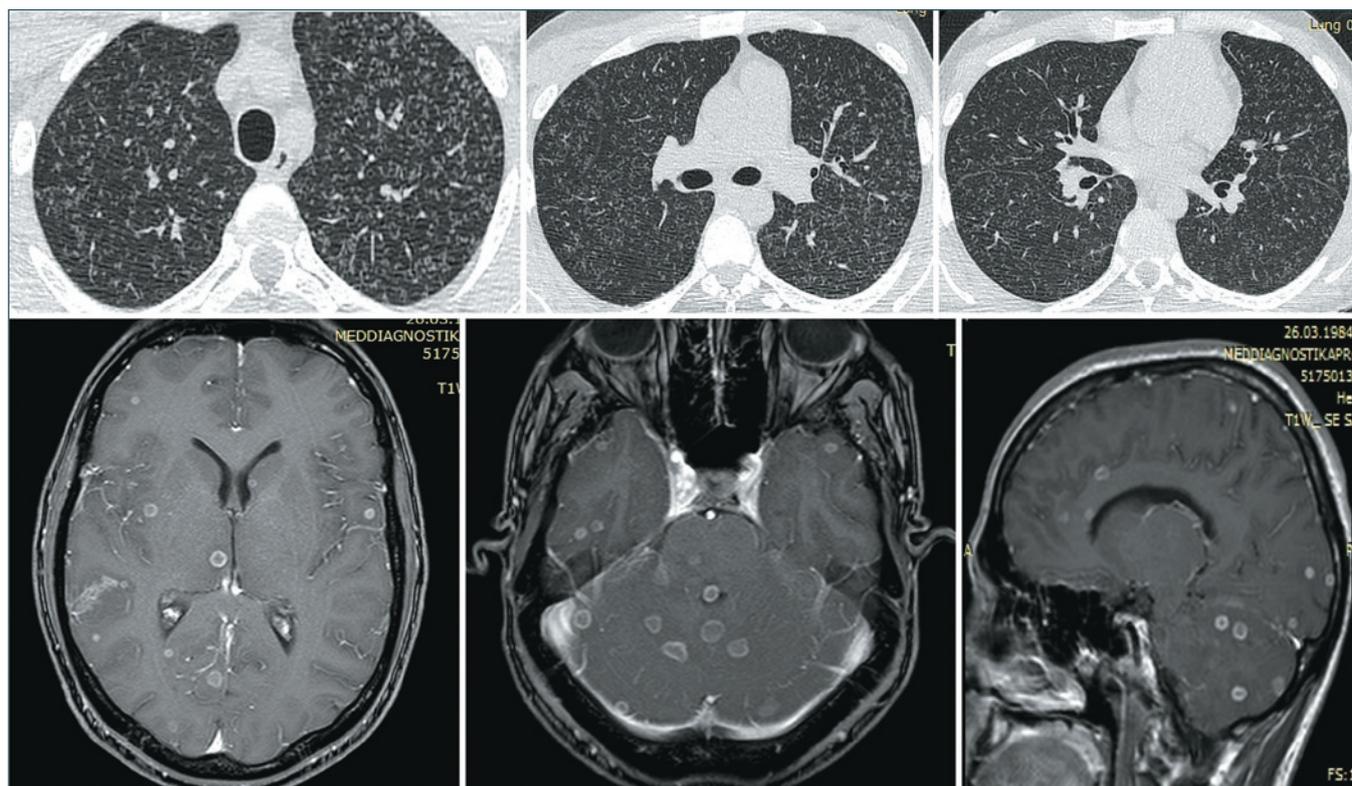


Рис. 5. КТ органов грудной клетки и головы при генерализованном туберкулезе: острая тотальная гематогенная милиарная диссеминация в легких и полиморфные очаги в головном мозге

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].

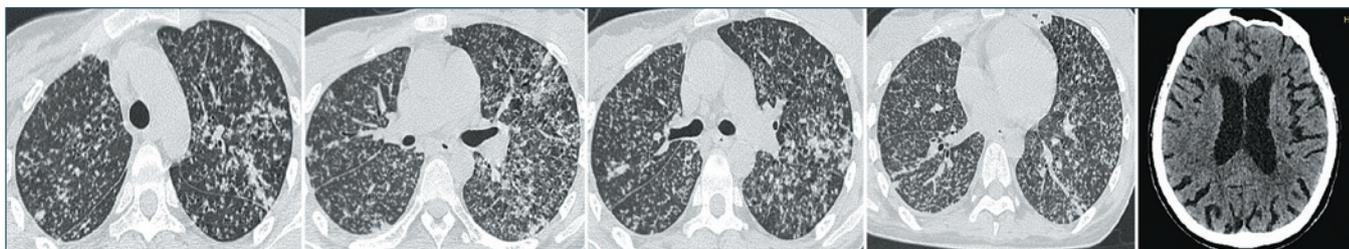


Рис. 6. КТ органов грудной клетки и головы при подостром гематогенном диссеминированном туберкулезе: тотальная со слиянием очагов диссеминация, туберкулезный менингоэнцефалит с гидроцефалией без очагов в веществе головного мозга  
 Fig. 6. CT of the chest and head organs in subacute hematogenically disseminated 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].

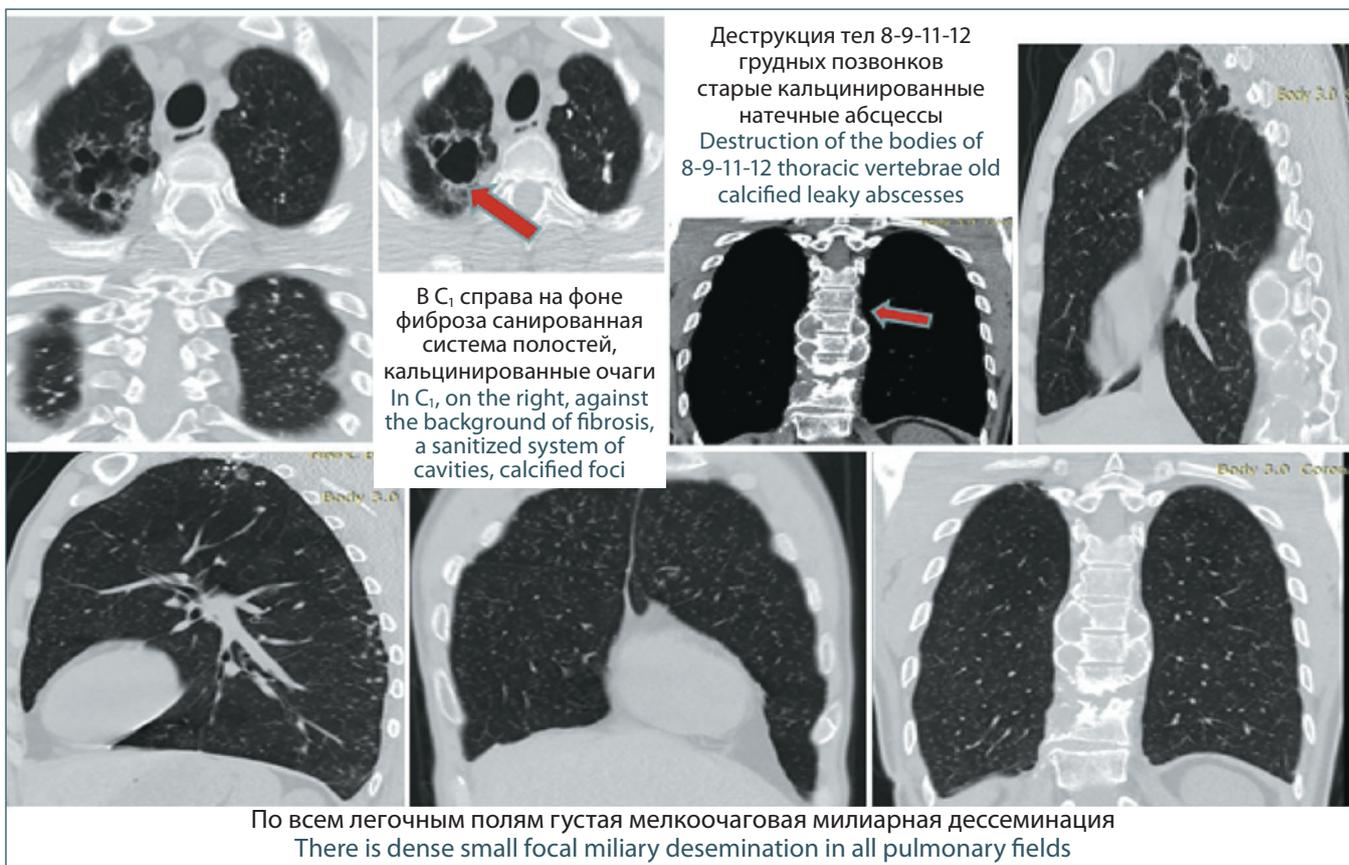


Рис. 7. КТ органов грудной клетки при генерализованном туберкулезе с поражением легких и позвоночника: рецидивирующая гематогенная диссеминация с полиморфными скиалогическими проявлениями в виде сочетания диффузных кальцированных очагов, системы санированных полостей в легочной ткани, кальцированных 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

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

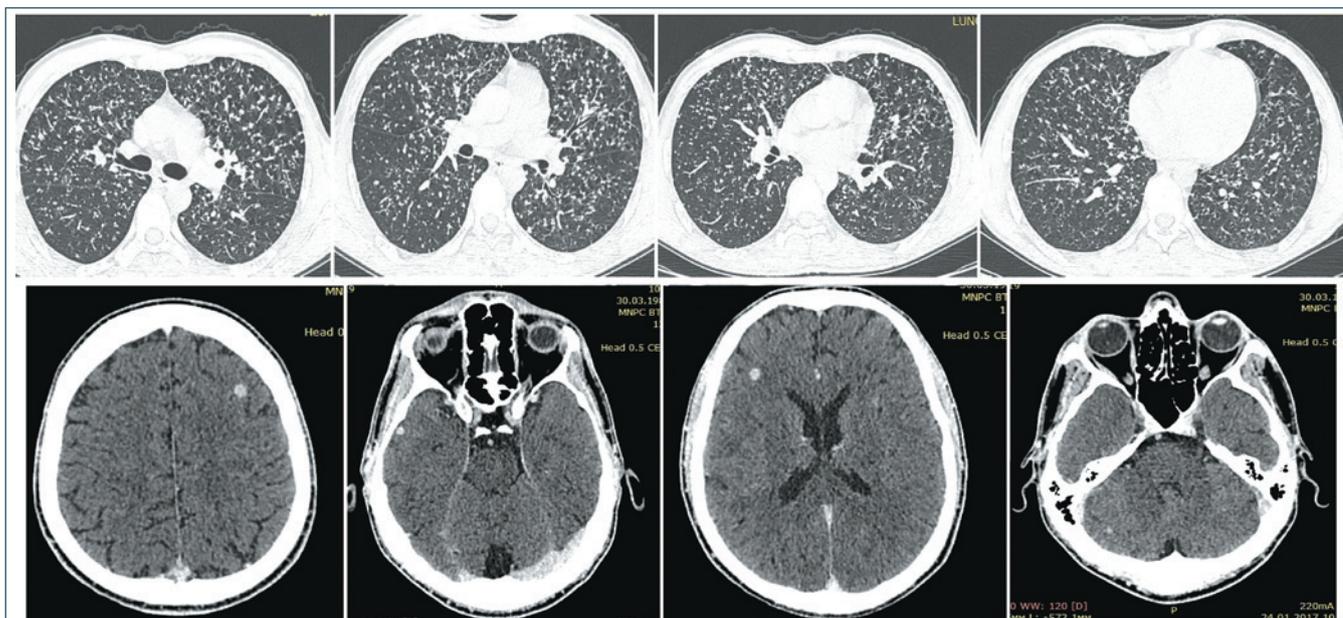


Рис. 8. КТ органов грудной клетки и головы при генерализованном туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции: гематогенный диссеминированный туберкулез и очаги в веществе головного мозга

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

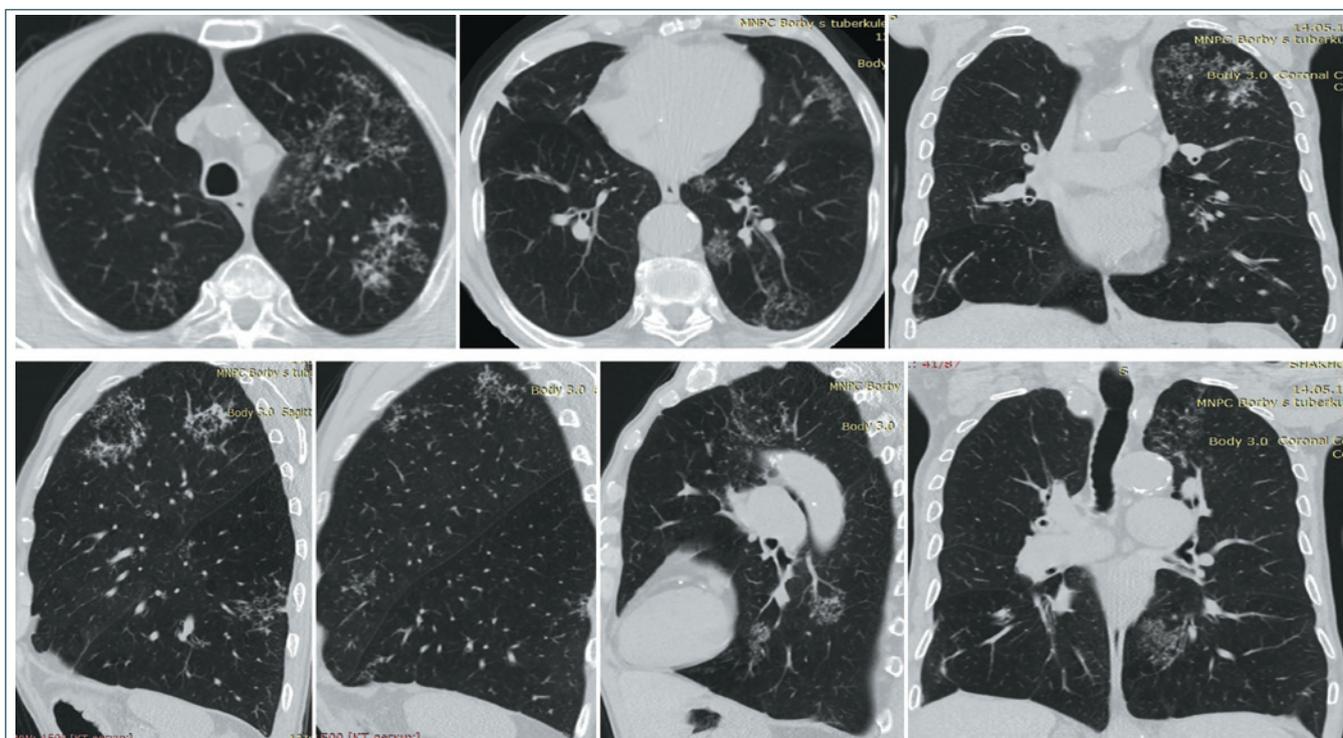


Рис. 9. КТ органов грудной клетки при диссеминированном туберкулезе легких: лимфогенная диссеминация в легочной ткани

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

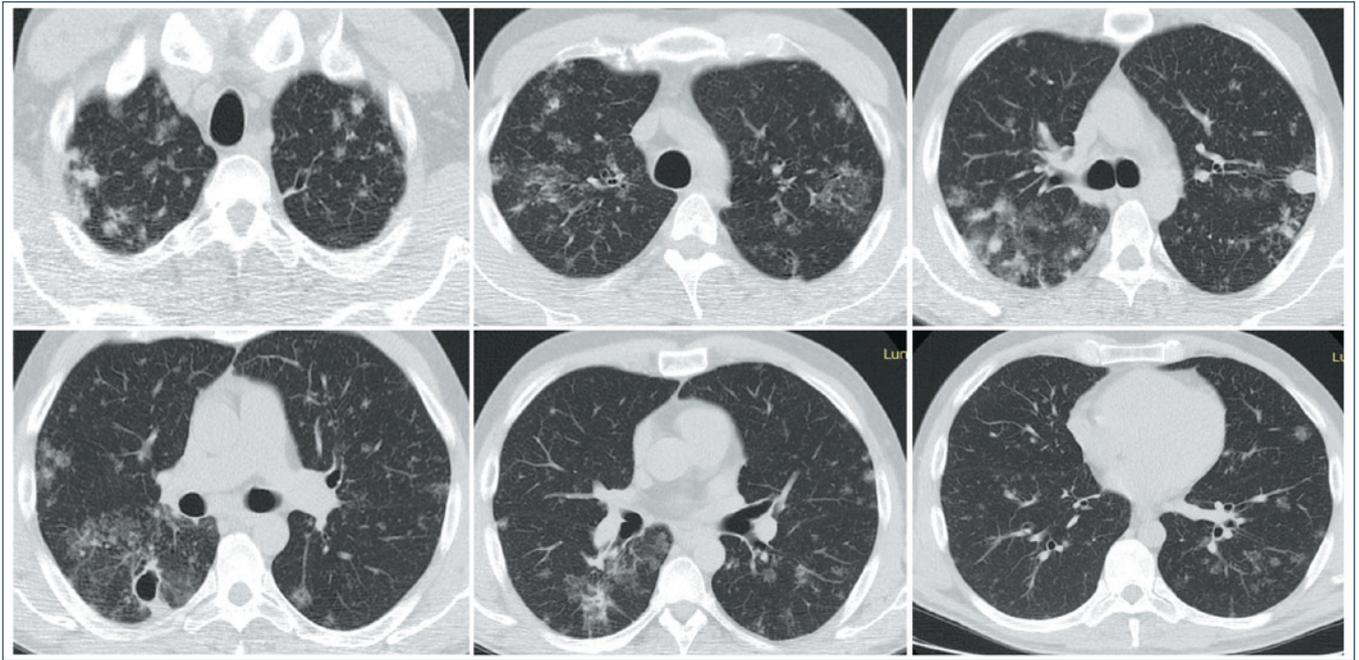


Рис. 10. КТ органов грудной клетки при диссеминированном туберкулезе легких: лимфогематогенная диссеминация с деструкцией легочной ткани

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

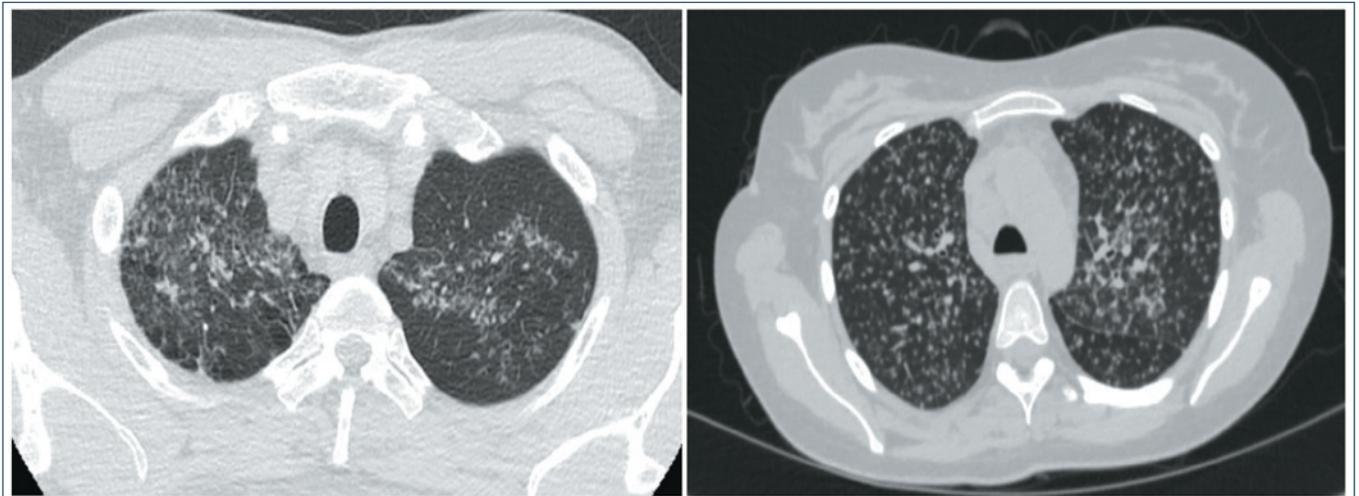


Рис. 11. КТ органов грудной клетки при хроническом диссеминированном туберкулезе легких: в легочной ткани в верхних и средних отделах с обеих сторон множественные очаги разной интенсивности на фоне усиленного легочного рисунка, фиброза и мелких единичных малозаметных кальцинированных очагов; множественности 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

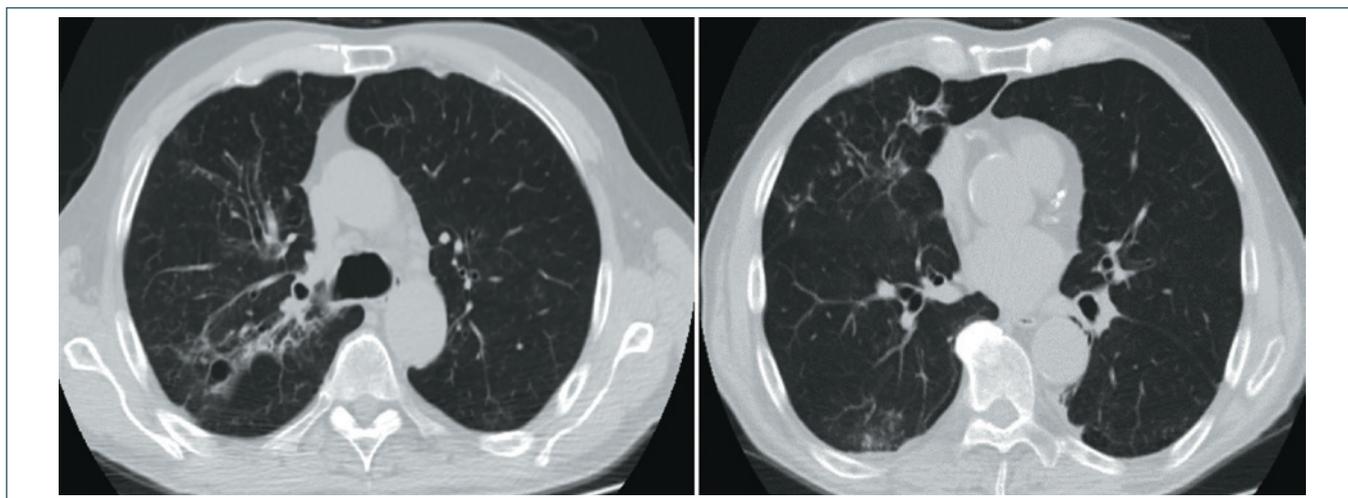


Рис. 12. Микобактериоз, вызванный *M. avium complex*, идентифицирован методом посева мокроты у пациента из семейного контакта с сыном, больным туберкулезом с выделением микобактерий туберкулеза. Изменения в легких выявлены при обращении по поводу ушиба грудной клетки. КТ органов грудной клетки: в С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub> правого легкого и С<sub>6</sub> с обеих сторон на фоне фиброза многочисленные бронхогенные очаги, сливного характера с формированием перибронхиальных лобулярных уплотнений в С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub> 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 С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub> of the right lung and С<sub>6</sub> 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 С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub> 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

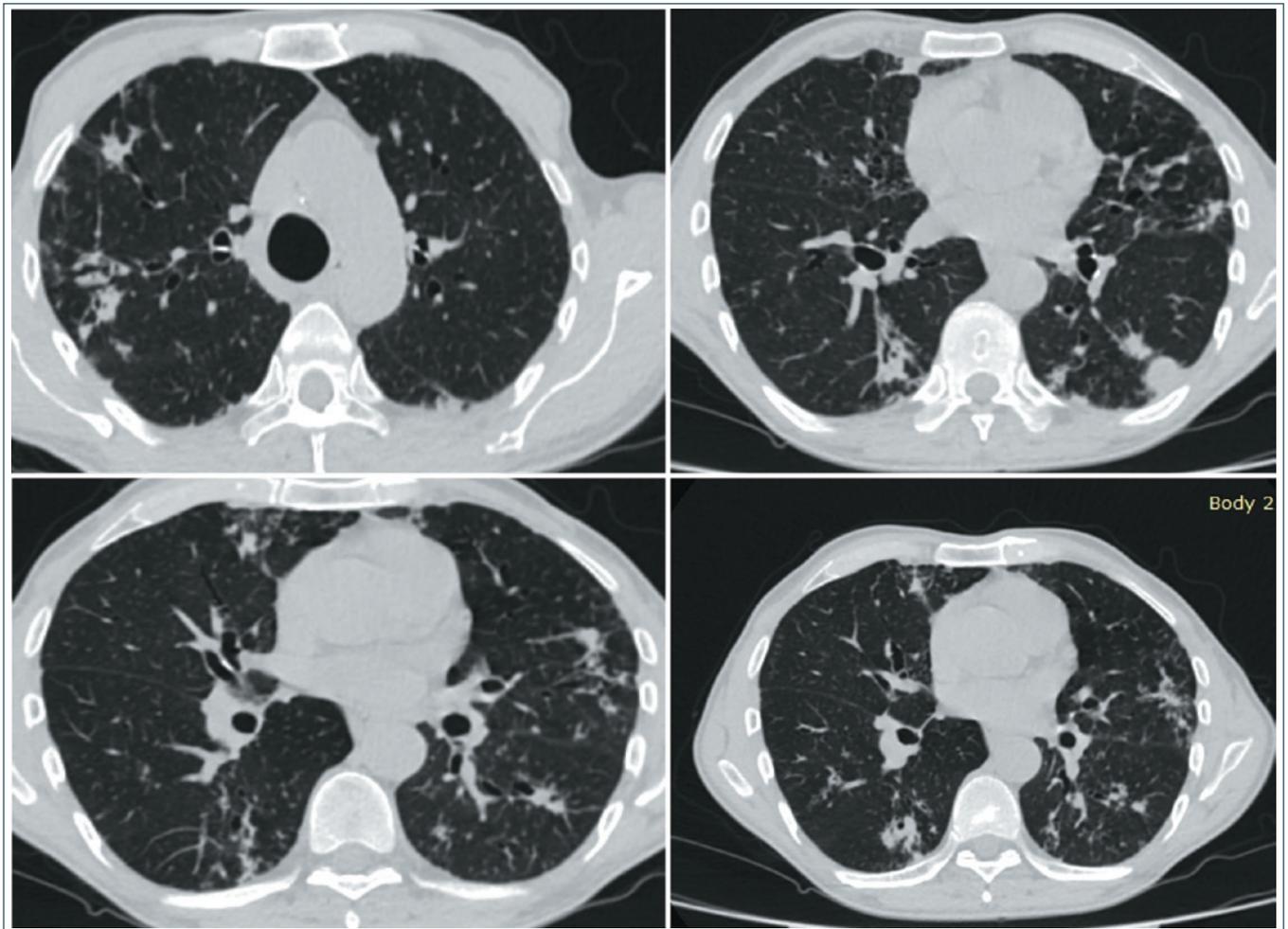


Рис. 13. Микобактериоз, вызванный *M. avium complex*. КТ органов грудной клетки: полиморфная сканологическая картина, сочетание признаков респираторного бронхиолита, участков перибронхиального и альвеолярного уплотнения очаговой, неправильной по типу фиброза и округлой по типу инфильтрата формы

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*). A.31.8 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

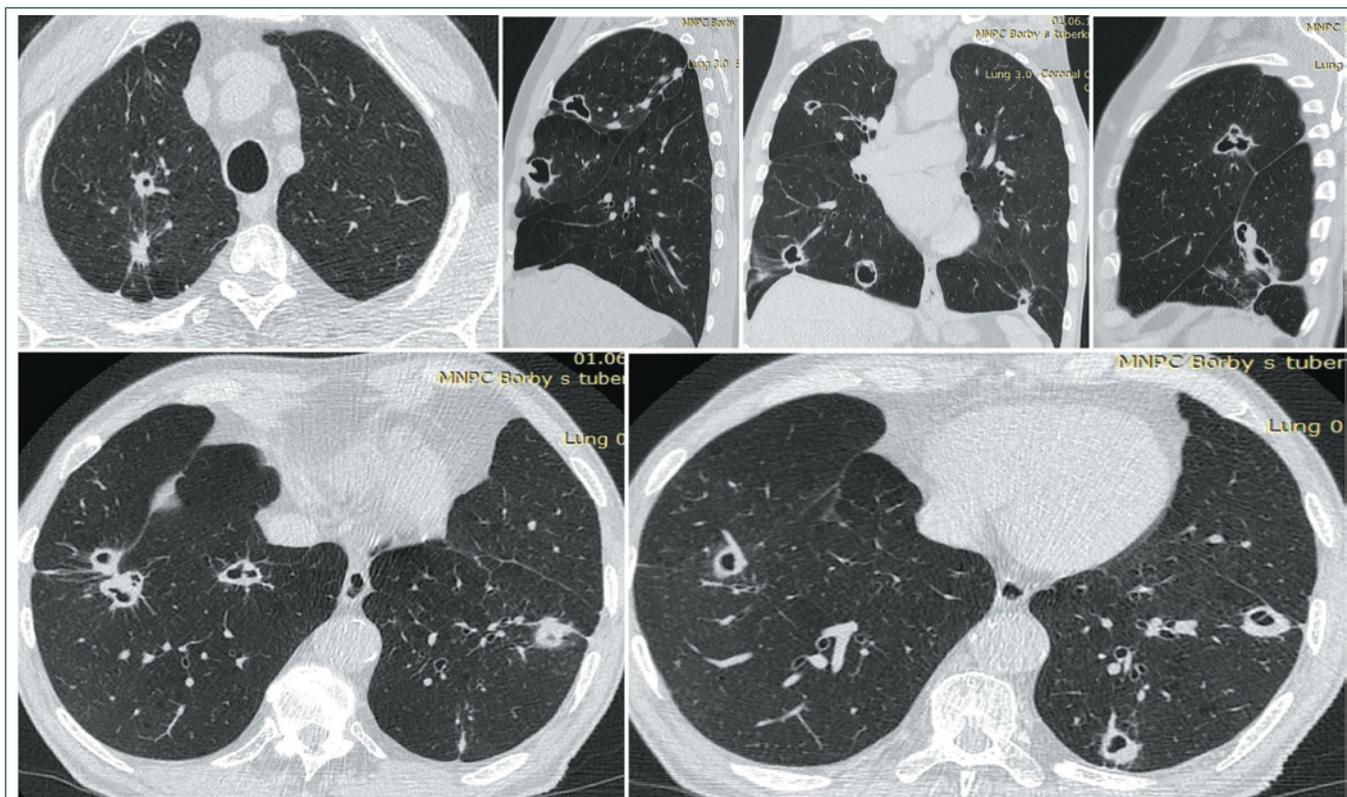


Рис. 14. Микобактериоз, вызванный *M. kansasii* (вирулентный тип атипичных микобактерий, вызывающих некротическую реакцию, неотличимую от туберкулеза). КТ органов грудной клетки

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 единственный 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

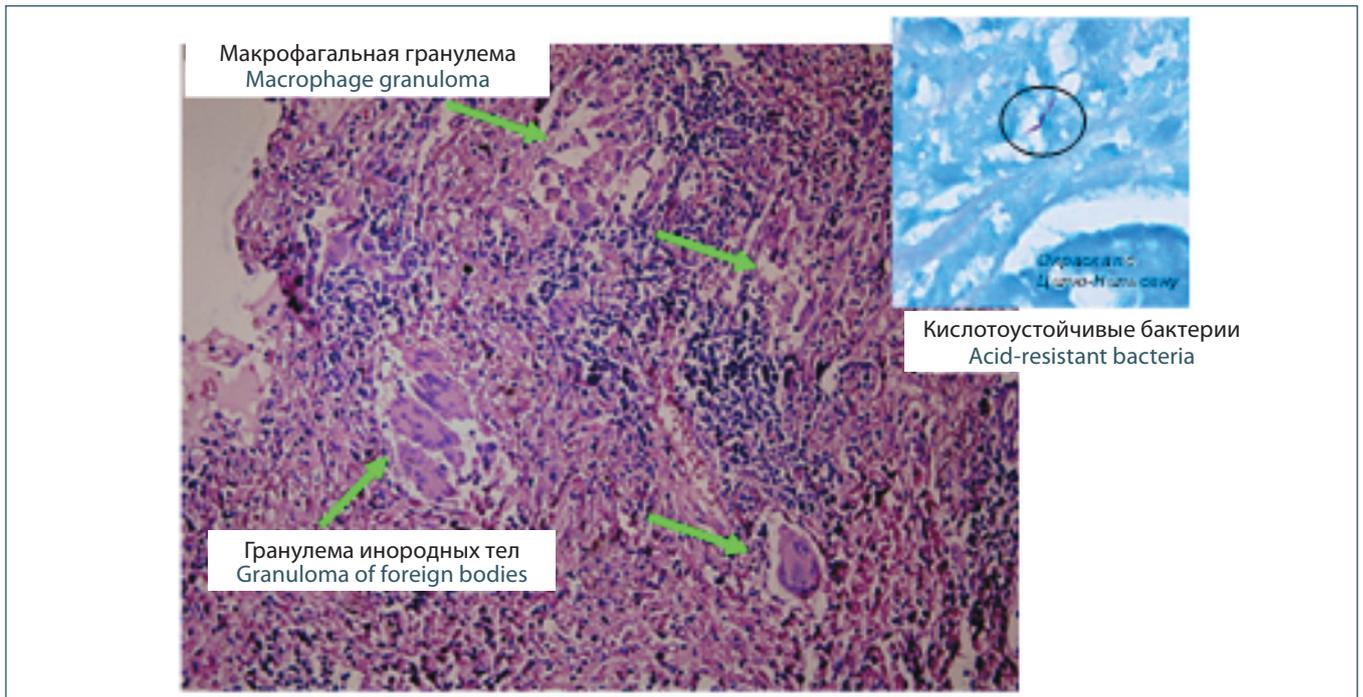


Рис. 15. Микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями *M. xenopi*. Микроскопическое исследование легочной ткани (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ): гранулематозное воспаление – эпителиоидноклеточная гранулема и гранулема с клетками инородных тел, кислотоустойчивые микобактерии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

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)

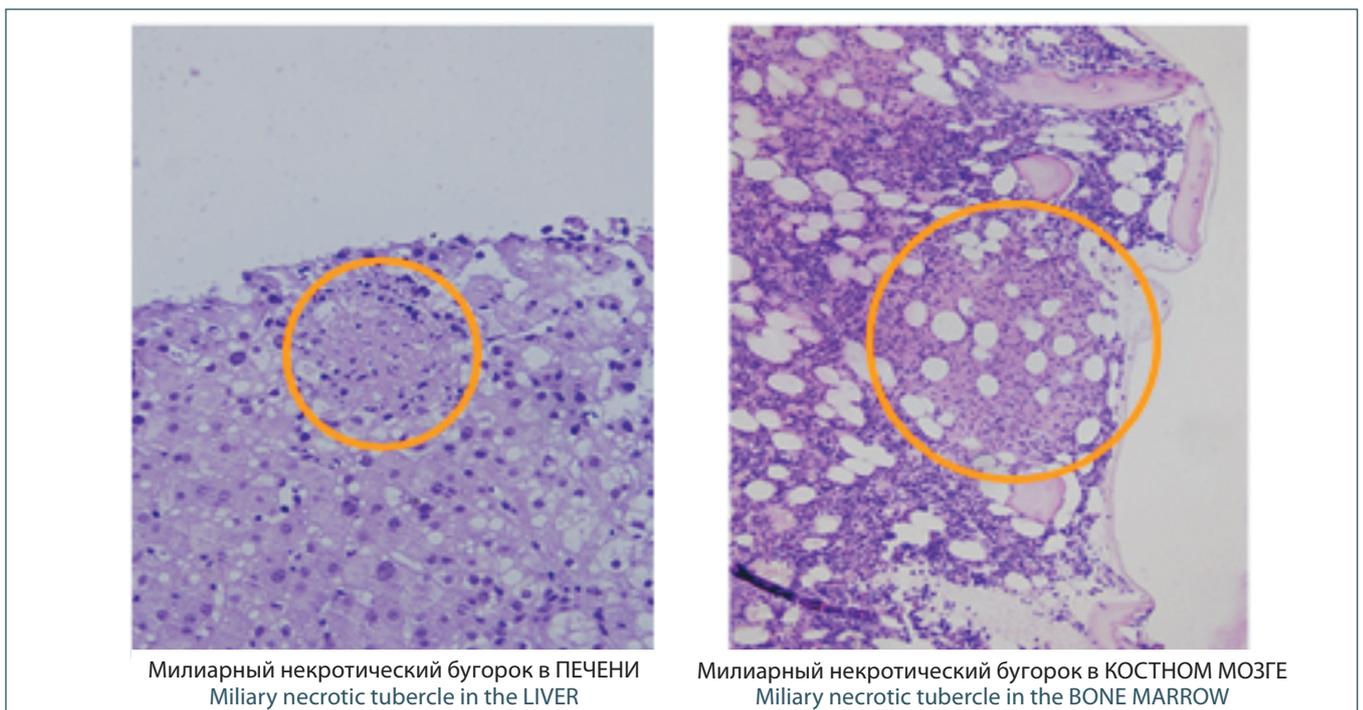


Рис. 16. Микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями, клинически протекающий по типу тифобациллез Ландузи. Микроскопическое исследование ткани печени и костного мозга (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ): гранулематозное некротическое воспаление (фото Ю.Р. Зюзи)

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)

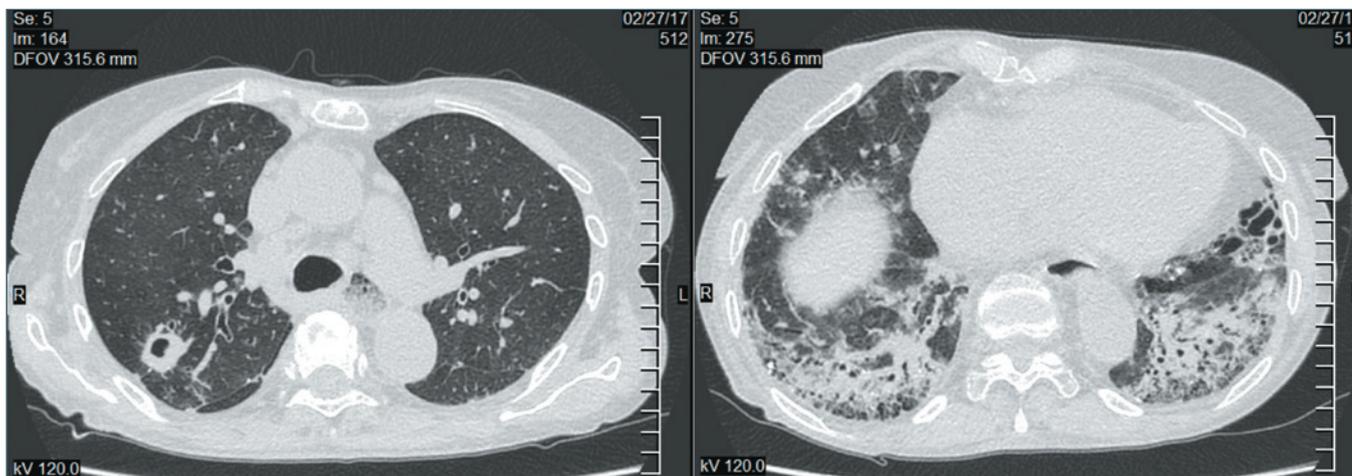


Рис. 17. Микобактериоз, вызванный *M. kansasii* (в верхней доле правого легкого) на фоне системной склеродермии (с фиброзом базальных отделов с формированием сотового легкого). КТ органов грудной клетки

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

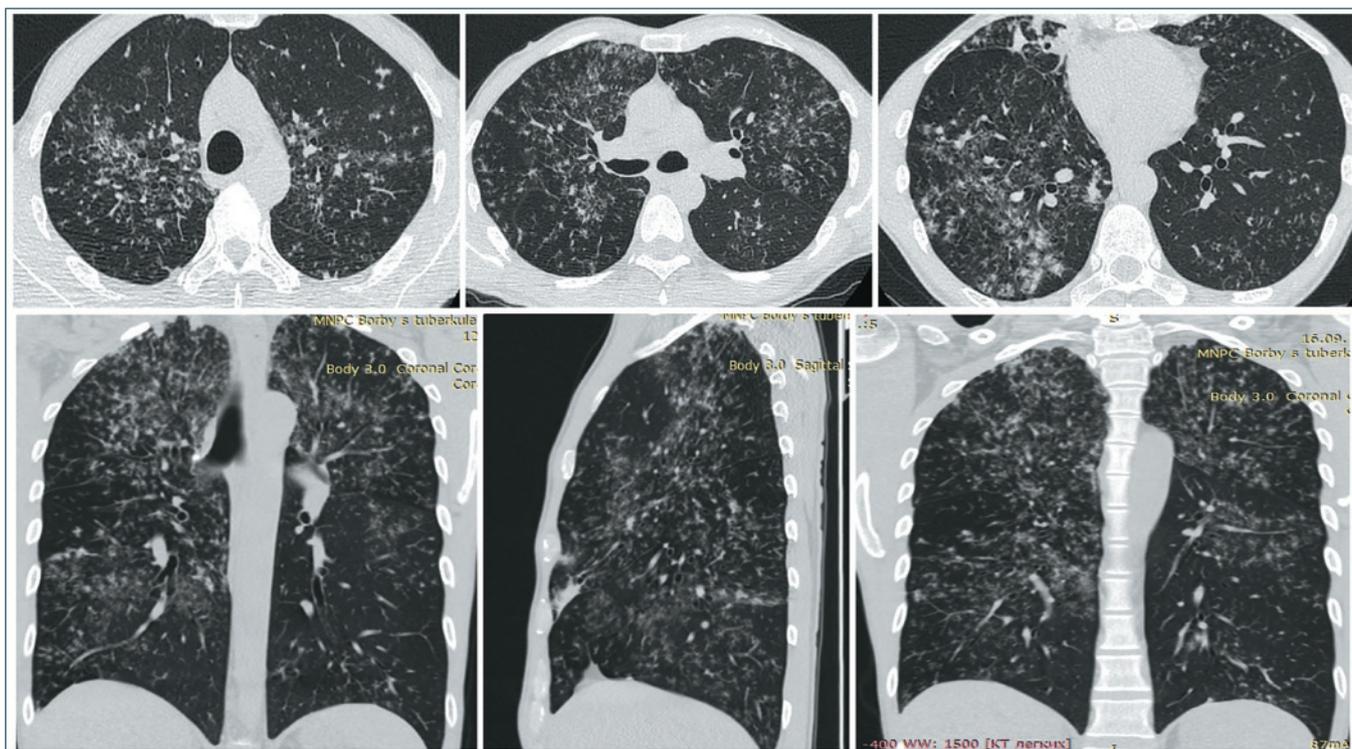


Рис. 18. Диссеминированный туберкулез легких, МБТ+, развившийся на фоне документально подтвержденных в течение многих лет хронической обструктивной болезни легких и бронхоэктатической болезни с частыми обострениями неспецифической флоры. КТ органов грудной клетки

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- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 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 (C84.0)) – 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*

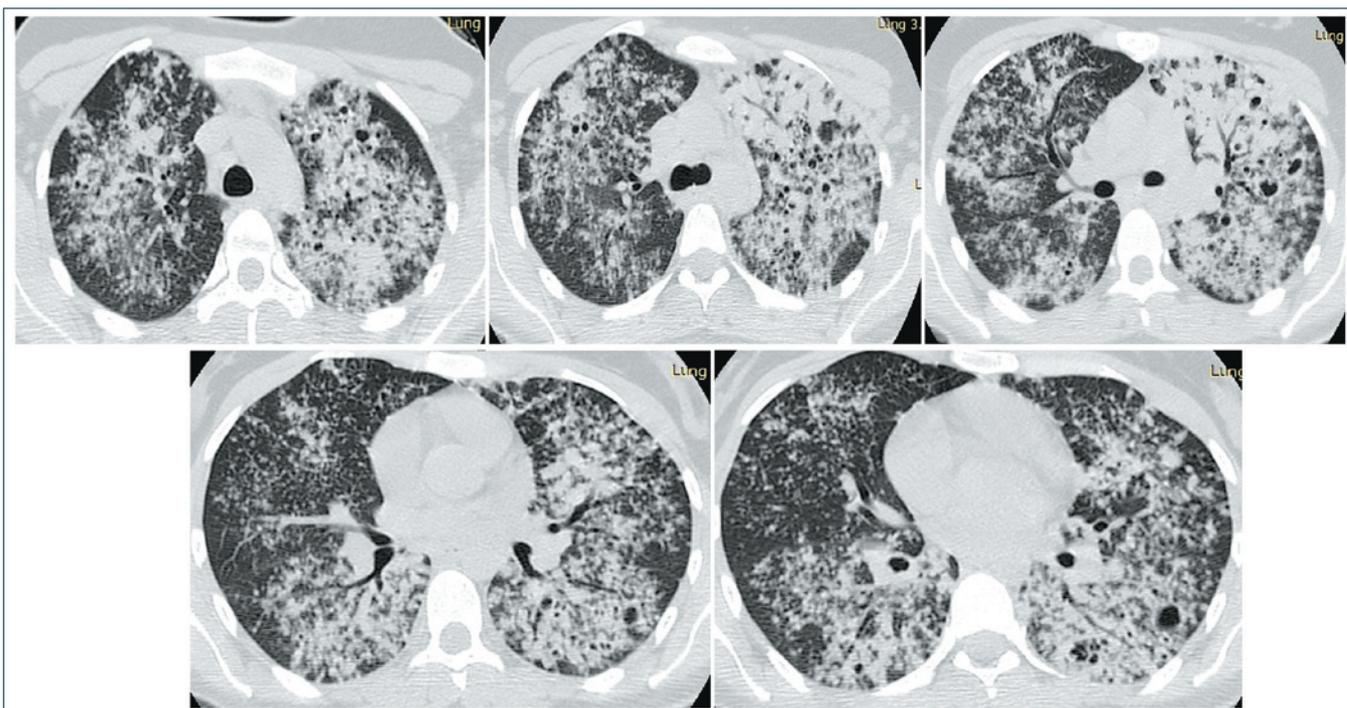


Рис. 20. Пневмоцистная пневмония на фоне ВИЧ-инфекции, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. КТ органов грудной клетки

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

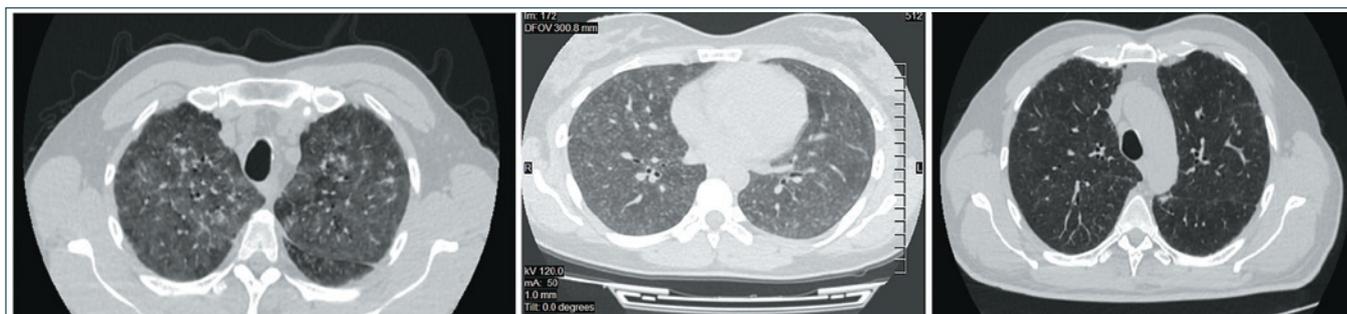


Рис. 21. Экзогенный аллергический альвеолит (диагноз морфологически верифицирован). КТ органов грудной клетки: диффузное «матовое стекло» при инспираторном компьютерном сканировании, на крайнем справа скане – положительная динамика на фоне ГКС-терапии (нормализация воздушности легочной ткани)

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 субплевральных 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.

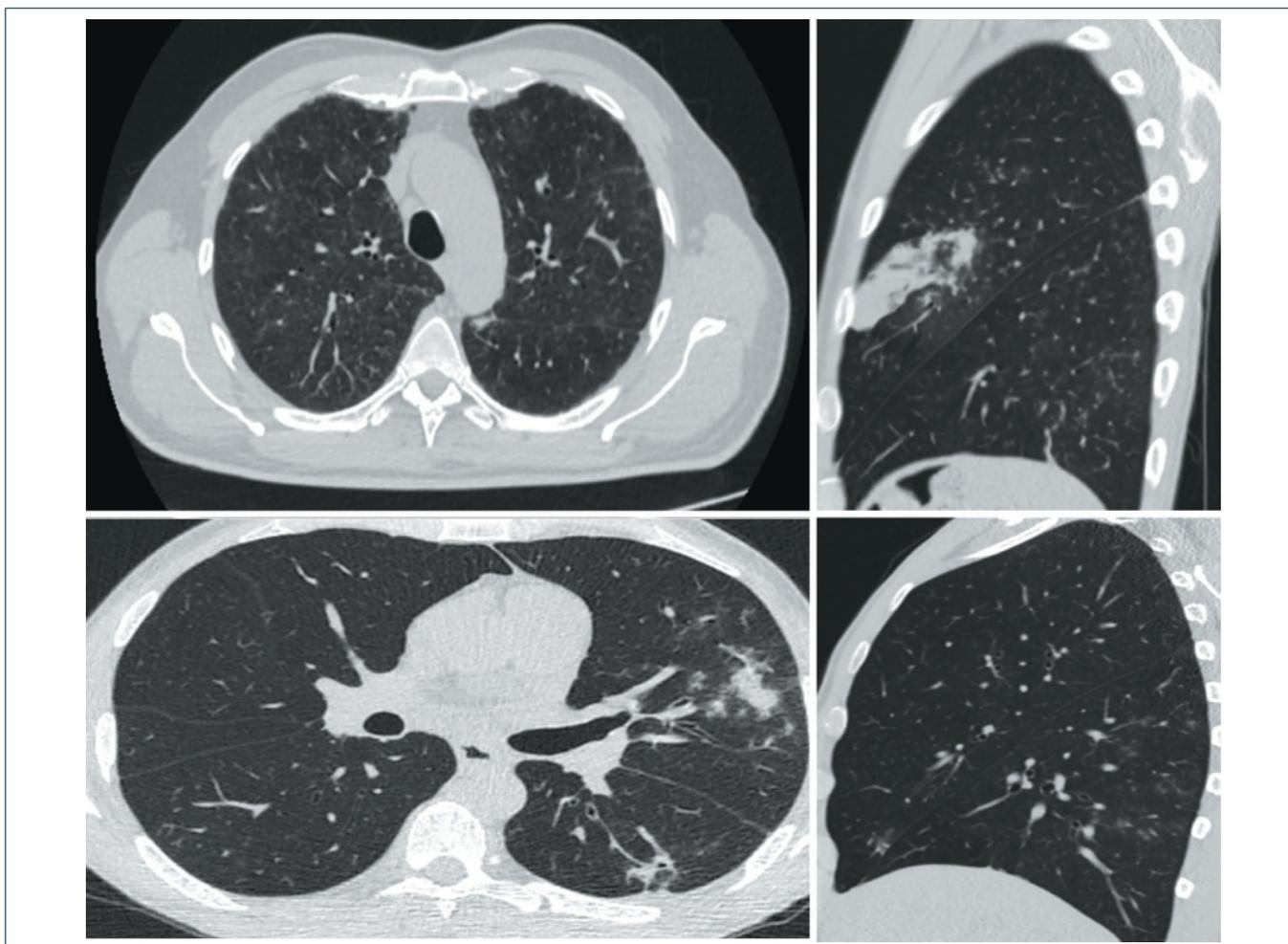


Рис. 22. Пневмонит, вызванный пищей и рвотными массами (рецидивирующая аспирационная пневмония). КТ органов грудной клетки. После эпизода болей отмечено появление в языковых сегментах левого легкого инфильтрата, просветы бронхов не прослеживаются, зоны перифокального воспаления по типу «матового стекла». В анамнезе оперированный рак желудка, после 8 курсов неадьювантной 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 С<sub>6</sub> 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 C<sub>6</sub> of the left lung was achieved by short courses of broad-spectrum antibacterial therapy

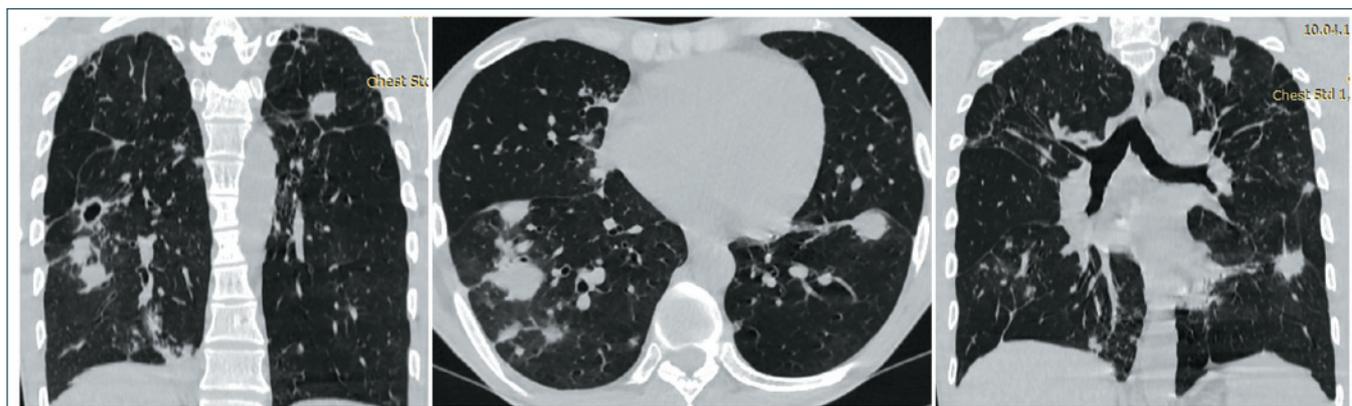
М30.1 Полиартериит с поражением легких (синдром Черджа – Стросса, аллергический гранулематозный ангиит). М31 Другие некротизирующие васкулопатии. М31.0. Гиперчувствительный ангиит (синдром Гудпасчера). М31.3 Гранулематоз Вегенера. М31.7 Микроскопический полиангиит (включен микроскопический полиартериит, 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 скелетальных 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 scological 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 and lymphohistiocytic infiltration with the formation of granulomas 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

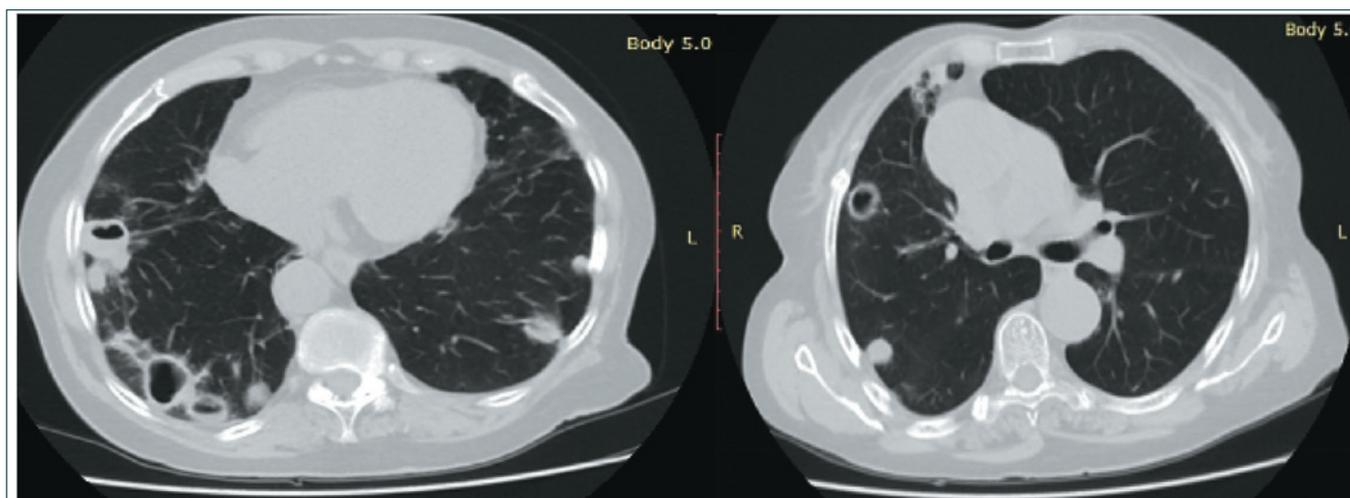


Рис. 24. Ревматоидный артрит, серопозитивный, активность 3, стадия 3. Ревматоидное легкое. КТ органов грудной клетки  
 Fig. 24. Rheumatoid arthritis, seropositive, activity 3, stage 3. Rheumatoid lung. CT of the chest organs

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

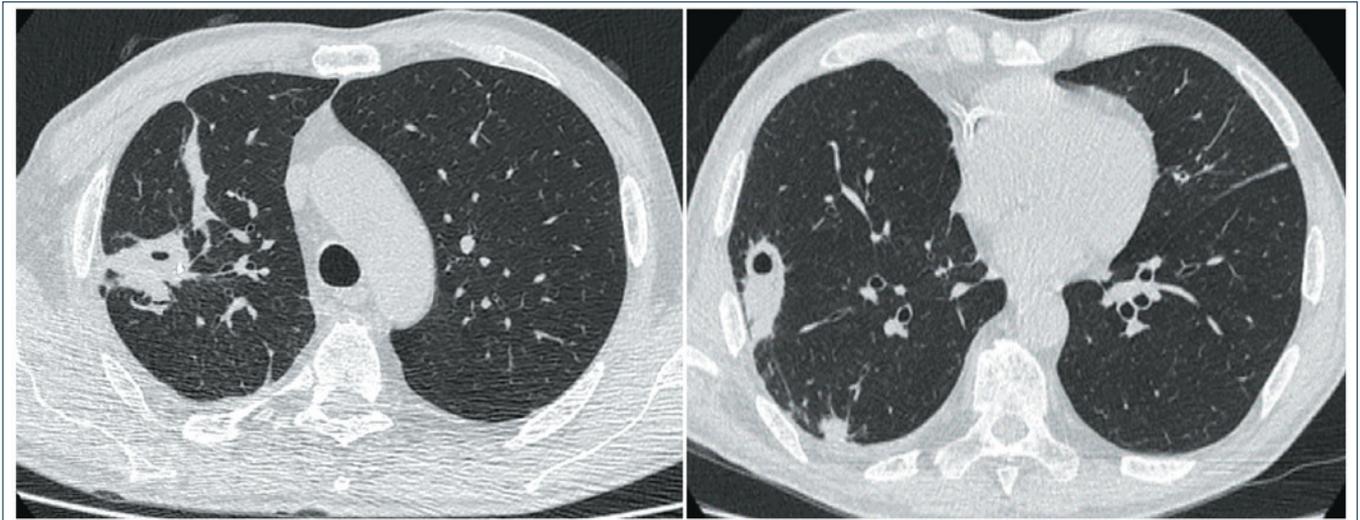


Рис. 25. Ревматоидная болезнь легкого. Ревматоидный артрит, полиартрит серопозитивный, ревматоидный фактор положительный, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду положительные, стадия развернутая, активность 2, эрозивный (Рц-ст3) ФН 2. (M05.8). КТ органов грудной клетки. Ревматоидный артрит 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*
<b>Всего • Total</b>	<b>46*</b>	<b>67</b>	<b>69</b>	<b>75</b>	<b>91</b>	<b>100</b>	<b>102</b>	<b>141</b>	<b>199</b>	<b>204</b>	<b>111*</b>	<b>1277</b>
% 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](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](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., Sayyuh 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., Haghhighatkah H. et al. Central nervous system tuberculosis: an imaging-focused review of a reemerging disease // *Radiol. Res. Pract.* – 2015. – 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., Mokhlis 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](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



ООО «ФармКонцепт»

Производство лекарственных средств

# КЛОФАЗИМИН

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ,  
ДОКАЗАННАЯ ВРЕМЕНЕМ!**



Рекомендован в сочетании с другими ПТП в схемах  
лечения ШЛУ и МЛУ форм туберкулеза  
Более высокая скорость конверсии посева  
Низкий уровень риска развития нежелательных явлений,  
безопасный и хорошо переносимый препарат

# ПРИМЕНЕНИЕ РИЛПИВИРИН/ТЕНОФОВИР/ЭМТРИЦИТАБИНА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ, ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ВНУТРИУТРОБНОЕ РАЗВИТИЕ ПЛОДА, ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ПЕРЕДАЧУ ВИЧ. АНАЛИЗ ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ 0–2 ЛЕТ

Д.Р. Набиуллина, Ю.Ф. Влацкая, А.И. Мазус

Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом  
Департамента здравоохранения города Москвы

За период с 2017 по 2022 год проанализированы данные медицинской документации 43 ВИЧ-инфицированных беременных и 46 амбулаторных карт детей. Средний возраст женщин составил 33 года ( $33,6 \pm 0,89$ ). У большинства женщин (86,0%) зарегистрирован половой путь передачи ВИЧ, длительность ВИЧ-инфекции у большей половины женщин (51,1%) составляла более 6 лет. У 27,9% женщин была выявлена коинфекция ВИЧ/ВГС. До наступления беременности 29 из 43 ВИЧ-инфицированных женщин получали рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин, 14 пациенток получали схемы АРТ, включавшие 2НИОТ и ННИОТ или ИП, и были переведены на рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин во время беременности. За период беременности было отмечено увеличение количества  $CD4^+$  клеток с  $632,2 \pm 42,6$  кл/мм<sup>3</sup> до наступления беременности до  $702,1 \pm 39,7$  кл/мм<sup>3</sup> после родов. Уровень РНК ВИЧ в крови до беременности был в среднем  $795,3 \pm 468,1$  копий/мл и снизился до неопределяемого во время беременности и после родов. Ни у одного ребенка из 46 рожденных детей не было отмечено вертикальной передачи ВИЧ. Средний вес новорожденных при рождении составил 3350 граммов (1300–4200), средний рост – 53 см (45–56). За период наблюдения физическое и психомоторное развитие детей соответствовало возрастным нормам.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, весоростовые показатели, ВИЧ-инфицированные беременные, ППМР, тератогенный эффект

## THE USE OF RILPIVIRINE/TENOFOVIR/EMTRICITABINE IN HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN, ITS EFFECT ON FETAL DEVELOPMENT, PERINATAL TRANSMISSION OF HIV. ANALYSIS OF PHYSICAL AND PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF CHILDREN 0-2 YEARS OLD

D.R. Nabiullina, Yu.F. Vlatzkaya, A.I. Mazus

The data of medical records of 43 HIV-infected pregnant women and 46 children analyzed for the period from 2017 to 2022. The average age of the women was 33 years ( $33.6 \pm 0.89$ ). Many women (86.0%) had sexual transmission of HIV. The duration of HIV infection in more than half cases (51.1%) was more than 6 years. HIV/HCV co-infection diagnosed in 27.9% of women. 29 HIV-infected women received rilpivirine/tenofovir/emtricitabine before pregnancy. 14 patients received ART regimens, including 2NRTIs and NNRTIs or PIs, and were switched to rilpivirine/tenofovir/emtricitabine during pregnancy. During pregnancy,  $CD4^+$  cells increased from  $632.2 \pm 42.6$  cells/mm<sup>3</sup> before pregnancy to  $702.1 \pm 39.7$  cells/mm<sup>3</sup> after delivery. HIV RNA levels before pregnancy averaged  $795.3 \pm 468.1$  copies/mL and decreased to undetectable during pregnancy and after delivery. There were no cases of the mother-to-child transmission of HIV. The average birth weight of newborns was 3.350 grams (1.300–4.200), and the average height was 53 cm (45–56). During the observation period, the physical and psychomotor development of children corresponded to age norms.

Key words: HIV infection, weight and height indicators, HIV-infected pregnant women, MTCT, teratogenic effect

### Введение

Согласно статистическим данным, возросла роль полового пути передачи ВИЧ у женщин детородного возраста, что увеличивает актуальность проблемы перинатальной передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (ППМР) [7]. В мире беременность ежегодно наступает у 1,3 млн ВИЧ-инфицированных женщин, 85% из которых доступна антиретровирусная тера-

пия (АРТ) для предотвращения ППМР [11]. Заражение ВИЧ детей более чем в 90% случаев происходит при перинатальном контакте с ВИЧ-инфицированной матерью и при сохранении грудного вскармливания [2].

Вероятность ППМР без проведения профилактических мероприятий составляет 20–35%. Риск заражения плода внутриутробно и во время родов оценивается в 15–30%, при грудном

вскармливания ребенка – в 5–20%, он повышается при инфицировании женщины в период беременности и на поздних стадиях заболевания [9, 10].

С целью профилактики ППМР впервые АРТ рекомендована в 1994 году после успешного завершения рандомизированного клинического исследования по протоколу № 076 ACTG [8], проведенного в США и Франции [1] и показавшего высокую эффективность назначения АРТ ВИЧ-инфицированной женщине во время беременности и родов, а также новорожденному.

По данным формы № 61 в 2021 году в Российской Федерации от ВИЧ-положительных матерей родились живыми 13 114 детей, охват химиопрофилактикой ППМР составил 99,7% [8].

Современные подходы определяют срок начала АРТ – до беременности или на 13-й неделе беременности. При этом удается добиться минимального риска передачи ВИЧ-инфекции. Начало АРТ на 14–27-й неделе увеличивает риск ППМР в 2,3 раза, с 28-й недели и позднее – в 4,5 раза. Своевременное начало и эффективное проведение ППМР при благоприятно протекающей беременности снижают риск инфицирования ребенка до 0,8–1,0% [1].

Стремление к достижению цели искоренения ППМР определяет необходимость изучения планового назначения АРВП, обладающих хорошим профилем безопасности и эффективности, ВИЧ-инфицированным женщинам фертильного возраста до беременности и при наступлении беременности. Исследования в данном направлении актуальны для сохранения здоровья женщин и рождения здоровых детей.

### Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность применения препарата рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин при беременности у ВИЧ-инфицированных женщин, а также проанализировать параметры физического и психомоторного развития их детей от 0 (от рождения) до 2 лет в реальной практике.

### Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное наблюдение беременных ВИЧ-инфицированных женщин, завершивших беременность родами в период с 2017 по 2022 год, получавших рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы (МГЦ СПИД).

### Результаты исследования и обсуждение

С 2017 по 2022 год препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин (торговое наименование «Эвиплера») во время беременности в МГЦ СПИД ДЗМ получили 43 ВИЧ-инфицированные беременные женщины. Средний возраст пациенток составил 33 года ( $33,6 \pm 0,89$ ).

Таблица 1. Характеристика ВИЧ-инфицированных женщин, получивших во время беременности препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин ( $n = 43$ )

Table 1. Characteristics of HIV-infected women who received the drug rilpivirine / tenofovir / emtricitabine during pregnancy ( $n = 43$ )

Характеристики Parameter	Показатели Indication
Средний возраст женщин при выявлении ВИЧ-инфекции, лет The average age of women at the detection of HIV infection, years	26 ( $26,2 \pm 1,03$ )
Возрастные группы ВИЧ-инфицированных женщин при беременности, $n$ (%) Age groups of HIV-infected women during pregnancy, $n$ (%)	
19 лет • 19 years old	1 (2,3)
20-25 лет • 20-25 years old	3 (7,0)
26-30 лет • 26-30 years old	7 (16,3)
31-35 лет • 31-35 years old	15 (34,9)
36-40 лет • 36-40 years old	10 (23,3)
старше 40 лет • over 40 years old	7 (16,3)
Стадия ВИЧ-инфекции, $n$ (%) • Stage of HIV infection, $n$ (%)	
3	35 (81,4)
4А	5 (11,6)
4Б	2 (4,7)
4В	1 (2,3)
Путь инфицирования ВИЧ, $n$ (%) HIV infection pathway, $n$ (%)	
вертикальный • vertical	1 (2,3)
половой • sexual	37 (86,0)
парентеральный • parenteral	5 (11,6)
Длительность ВИЧ-инфекции до беременности, $n$ (%) Duration of HIV infection before pregnancy, $n$ (%)	
до года • up to a year	2 (4,7)
1–2 года • 1–2 years	4 (9,3)
3–5 лет • 3–5 years	15 (34,9)
6–10 лет • 6–10 years	9 (20,9)
больше 10 лет • more than 10 years	13 (30,2)
Коинфекция ВИЧ/ВГС, $n$ (%) HIV/HCV co-infection, $n$ (%)	
12 (27,9)	
из них • of these	
РНК ВГС во время беременности не обнаружена HCV RNA was not detected during pregnancy	10 (23,3)
генотип 3 ВГС • HCV genotype 3	1 (2,32)
генотип 1b ВГС • HCV genotype 1b	1 (2,32)
Продолжительность АРТ после выявления ВИЧ-инфекции, $n$ (%) Duration of ART after detection of HIV infection, $n$ (%)	
до года • up to a year	15 (34,9)
1–2 года • 1–2 years	9 (20,9)
3–5 лет • 3–5 years	8 (18,6)
6–10 лет • 6–10 years	8 (18,6)
больше 10 лет • more than 10 years	3 (7,0)
ПВТ ВГС, $n$ (%) • HCV HTP, $n$ (%)	
до беременности • before pregnancy	6 (13,9)
после беременности • after pregnancy	2 (4,7)

Средний возраст выявления ВИЧ-инфекции составил 26 лет ( $26,2 \pm 1,03$  года) (табл. 1). Таким образом, ВИЧ-инфекцию выявляли у женщин репродуктивного возраста, что необходимо

было учитывать при выборе АРВП при начале АРТ с учетом возможного наступления беременности, что подтверждается данными других исследований [6]. Заражение ВИЧ в 86% случаев произошло половым путем. Парентеральный путь инфицирования ВИЧ при употреблении психоактивных веществ (ПАВ) выявлен у 5 (11,6%) пациенток. Следует отметить, что одна (2,3%) женщина инфицировалась ВИЧ вертикальным путем, с рождения получала АРТ. Коинфекция ВИЧ/ВГС выявлена у 12 (27,9%) беременных, при этом во время беременности РНК ВГС (генотипы ВГС 3 и 1b) выявлена только у 2 (4,7%) женщин. Получили противовирусную терапию ХГС с достижением устойчивого вирусологического ответа до наступления беременности 6 (13,9%) чел., самоэлиминация ВГС произошла у 2 (4,7%) женщин.

В анализируемой когорте возраст большинства ВИЧ-инфицированных беременных (25 чел., 58,2%) находился в диапазоне 31–40 лет, т. е. среднего репродуктивного возраста, при котором возможно наступление запланированной и незапланированной беременности. Длительность ВИЧ-инфекции до наступления беременности распределилась следующим образом: до года – у 2 (4,7%), 1–2 года – у 4 (9,3%), 3–5 лет – у 15 (34,9%), 6–10 лет – у 9 (20,9%) женщин. Более того, треть женщин (30,2%) были инфицированы ВИЧ до беременности более 10 лет.

У большинства ВИЧ-инфицированных беременных (81,4%) диагностирована 3-я (бессимптомная) стадия ВИЧ-инфекции, у 8 (18,6%) женщин – ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний в анамнезе (4А, 4Б и 4В) в фазе ремиссии.

Практически у половины женщин (48,8%) настоящая беременность была первой, в анамнезе у 12 (27,9%) женщин были одни роды, у 8 (18,6%) – двое родов, а у 2 (4,7%) – трое родов. В прошлом у ВИЧ-инфицированных женщин диагностированы искусственное прерывание беременности (аборт) и неразвивающаяся (замершая) или эктопическая беременность в 37,2% и 27,9% случаев соответственно.

Половине женщин (55,8%) АРТ назначена в течение двух лет после выявления ВИЧ-инфекции (табл. 2). Однако три (7%) пациентки начали АРТ через более чем 10 лет после выяв-

Таблица 2. Сроки начала АРТ после выявления ВИЧ-инфекции  
Table 2. Timing of ART initiation after HIV infection detection

Сроки начала АРТ после выявления ВИЧ-инфекции The timing of the start of ART after the detection of HIV infection	Количество пациенток Number of patients	
	абс. • abs.	%
до года • up to a year	15	34,9
1–2 года • 1–2 years	9	20,9
3–5 лет • 3–5 years	8	18,6
6–10 лет • 6–10 years	8	18,6
более 10 лет • more than 10 years	3	7,0
<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>

ления заболевания, что связано с низкой приверженностью к лечению, страхом перед возможными побочными эффектами АРВП.

Длительность АРТ до беременности у почти половины пациенток (21 чел., 48,8%) составила 6–10 лет, у 2 (4,7%) чел. – до года, у 4 (9,3%) – 1–2 года, у 6 (14%) – 3–5 лет и у 8 (18,6%) – более 10 лет.

До наступления беременности препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин получали 29 пациенток (67,4%), а ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные ритонавиром (ИП), и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) в сочетании с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) – 14 (32,6%) ВИЧ-инфицированных женщин.

Переключение ВИЧ-инфицированных женщин на препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин до наступления беременности происходило в 80% случаев по причине развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диспепсия, жидкий стул, гипербилирубинемия) на фоне приема ИП, с целью оптимизации АРТ – у 15%, по причине наступления беременности на фоне приема элсульфаурина – у 5% пациенток.

У большинства ВИЧ-инфицированных женщин из анализируемой когорты (42 чел., 97,7%) беременность наступила естественным путем, у одной (2,3%) – с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Таблица 3. Динамика изменения количества CD4+ клеток на АРТ, в том числе на препарате рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин (n = 43)

Table 3. Dynamics of changes in the number of CD4+ cells on ART, including the drug rilpivirine /tenofovir / emtricitabine (n = 43)

	Количество CD4+ клеток (кл/мм <sup>3</sup> ) • Number of CD4+ cells (cl/mm <sup>3</sup> )					
	при ДУ when DU	до АРТ before ART	до наступления беременности before pregnancy	во время беременности during pregnancy	перед родами before giving birth	после родов after giving birth
M	487,3	360,4	632,2	627,0	673,8	702,1
m	37,0	33,8	42,6	35,6	45,4	39,7
σ	230,8	218,8	276,2	231,0	294,1	257,0
Минимум • Minimum	17	13	250	249	207	300
Максимум • Maximum	920	884	1410	1203	1739	1179

Примечание: здесь и в последующих таблицах – M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения, σ – стандартное отклонение.  
Note: here and in the following tables – M – the average value, m – the standard error of the average value, σ – the standard deviation.

Таблица 4. Динамика изменения количества РНК ВИЧ (ВН) в крови на АРТ, в том числе на препарате рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин

Table 4. Dynamics of changes in the amount of HIV RNA (VN) in the blood on ART, including the drug rilpivirine / tenofovir / emtricitabine

	Количество РНК ВИЧ в крови (коп/мл) • The amount of HIV RNA in the blood (cop/ml)					
	при ДУ when DU	до АРТ before ART	до наступления беременности before pregnancy	во время беременности during pregnancy	перед родами before giving birth	после родов after giving birth
Число обследованных, абс. The number of examined, abs.	43	43	43	43	43	42
М	73 819,7	165 705,0	795,3	< 20,0	< 20,0	< 20,0
m	21 926,9	62 756,0	468,1	< 20,0	< 20,0	< 20,0
σ	136 933,6	406 705,3	3 033,4	< 20,0	< 20,0	< 20,0
Минимум • Minimum	< 20,0	< 20,0	< 20,0	< 20,0	< 20,0	< 20,0
Максимум • Maximum	559 742	2 449 572	17 618	< 20,0	< 20,0	< 20,0

Примечание: М – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения, σ – стандартное отклонение.

Note: M – the average value, m – the standard error of the average value, σ – the standard deviation.

Во время беременности до родов все женщины получали рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин. После родов продолжали прием препарата 97,7% пациенток, одна (2,3%) женщина прервала АРТ. Все пациентки переносили препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин удовлетворительно, нежелательные явления отсутствовали.

Таблица 5. Динамика изменения CD4<sup>+</sup> у женщин, начавших принимать рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин до беременности (29 чел.), в сравнении с женщинами, принимавшими до беременности другие схемы АРТ (14 чел.)

Table 5. Dynamics of CD4<sup>+</sup> changes in women who started taking rilpivirine/tenofovir/emtricitabine before pregnancy (29 people), compared with women who took other ART regimens before pregnancy (14 people)

CD4 <sup>+</sup> (кл/мм <sup>3</sup> ) CD4 <sup>+</sup> (cl/mm <sup>3</sup> )	Схема АРТ ART scheme	n	М	σ	Минимум Minimum	Максимум Maximum
при ДУ when DU	рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	29	451,5	218,5	17	818
	другие АРВП (ИП <sup>1</sup> или ННИОТ <sup>2</sup> +2 НИОТ <sup>3</sup> ) other ARVD (IP <sup>1</sup> or NNIOT <sup>2</sup> +2 NIRT <sup>3</sup> )	14	552,3	256,4	125	920
	<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>487,3</b>	<b>230,8</b>	<b>17</b>	<b>920</b>
до АРТ before ART	рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	29	333,5	224,0	13	850
	другие АРВП (ИП <sup>1</sup> или ННИОТ <sup>2</sup> +2 НИОТ <sup>3</sup> ) other ARVD (IP <sup>1</sup> or NNIOT <sup>2</sup> +2 NIRT <sup>3</sup> )	14	373,0	195,3	125	884
	<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>360,4</b>	<b>218,8</b>	<b>13</b>	<b>884</b>
до беременности before pregnancy	рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	29	605,9	229,7	318	1 312
	другие АРВП (ИП <sup>1</sup> или ННИОТ <sup>2</sup> +2 НИОТ <sup>3</sup> ) other ARVD (IP <sup>1</sup> or NNIOT <sup>2</sup> +2 NIRT <sup>3</sup> )	14	680,1	365,3	250	1 410
	<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>632,2</b>	<b>276,2</b>	<b>250</b>	<b>1 410</b>
во время беременности during pregnancy	рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	29	586,3	212,9	249	1 059
	другие АРВП (ИП <sup>1</sup> или ННИОТ <sup>2</sup> +2 НИОТ <sup>3</sup> ) other ARVD (IP <sup>1</sup> or NNIOT <sup>2</sup> +2 NIRT <sup>3</sup> )	14	695,7	261,2	381	1 203
	<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>627,0</b>	<b>231,0</b>	<b>249</b>	<b>1 203</b>
перед родами before giving birth	рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	29	604,5	216,2	311	1 135
	другие АРВП (ИП <sup>1</sup> или ННИОТ <sup>2</sup> +2 НИОТ <sup>3</sup> ) other ARVD (IP <sup>1</sup> or NNIOT <sup>2</sup> +2 NIRT <sup>3</sup> )	14	782,9	381,5	207	1 739
	<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>673,8</b>	<b>294,1</b>	<b>207</b>	<b>1 739</b>
после родов after giving birth	рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	29	663,4	260,0	300	1 153
	другие АРВП (ИП <sup>1</sup> или ННИОТ <sup>2</sup> +2 НИОТ <sup>3</sup> ) other ARVD (IP <sup>1</sup> or NNIOT <sup>2</sup> +2 NIRT <sup>3</sup> )	14	772,4	264,9	496	1 179
	<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>702,1</b>	<b>257,0</b>	<b>300</b>	<b>1 179</b>

<sup>1</sup> ИП (ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные ритонавиром) – лопинавир/ритонавир, дарунавир, атазанавир.

<sup>1</sup> PI (ritonavir-boosted HIV protease inhibitors) – lopinavir/ritonavir, darunavir, atazanavir.

<sup>2</sup> ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы протеазы ВИЧ) – элсульфавирин.

<sup>2</sup> NNPI (non-nucleoside HIV protease inhibitors) – elvulfavirin.

<sup>3</sup> 2 НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ) – зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин.

<sup>3</sup> 2 NIRT (nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors) – zidovudine + lamivudine, tenofovir + lamivudine.

Таблица 6. Динамика изменения количества РНК ВИЧ (ВН) в крови у женщин, начавших принимать рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин до беременности (29 чел.), в сравнении с женщинами, принимавшими до беременности другие схемы АРТ (14 чел.)  
 Table 6. Dynamics of changes in the amount of HIV RNA in the blood of women who started taking rilpivirine/tenofovir / emtricitabine before pregnancy (29 people), compared with women who took other ART regimens before pregnancy (14 people)

Вирусная нагрузка (коп/мл) Viral load (cop/ml)	Схема АРТ ART scheme	n	M	σ	Минимум Minimum	Максимум Maximum
при ДУ when DU	рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	29	75 704,1	151 038,8	< 20,0	559 742
	другие АРВП (ИП <sup>1</sup> или ННИОТ <sup>2</sup> +2 НИОТ <sup>3</sup> ) other ARVD (IP <sup>1</sup> or NNIOT <sup>2</sup> +2 NIRT <sup>3</sup> )	14	75 536,8	115 497,8	320	351 061
	<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>73 819,7</b>	<b>136 933,6</b>	<b>&lt; 20,0</b>	<b>559 742</b>
до АРТ before ART	рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	29	73 535,7	104 610,9	2753	351 061
	другие АРВП (ИП <sup>1</sup> или ННИОТ <sup>2</sup> +2 НИОТ <sup>3</sup> ) other ARVD (IP <sup>1</sup> or NNIOT <sup>2</sup> +2 NIRT <sup>3</sup> )	14	236 720,7	512 999,0	< 20,0	2 449 572
	<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>165 705,0</b>	<b>406 705,3</b>	<b>&lt; 20,0</b>	<b>2 449 572</b>
до беременности before pregnancy	рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	29	289,6	1472,1	< 20,0	7507
	другие АРВП (ИП <sup>1</sup> или ННИОТ <sup>2</sup> +2 НИОТ <sup>3</sup> ) other ARVD (IP <sup>1</sup> or NNIOT <sup>2</sup> +2 NIRT <sup>3</sup> )	14	1260,9	4707,9	< 20,0	17 618
	<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>795,3</b>	<b>3033,4</b>	<b>&lt; 20,0</b>	<b>17 618</b>
во время беременности during pregnancy	рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	29	< 20,0	< 20,0	< 20,0	< 20,0
	другие АРВП (ИП <sup>1</sup> или ННИОТ <sup>2</sup> +2 НИОТ <sup>3</sup> ) other ARVD (IP <sup>1</sup> or NNIOT <sup>2</sup> +2 NIRT <sup>3</sup> )	14	< 20,0	< 20,0	< 20,0	< 20,0
	<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>&lt; 20,0</b>	<b>&lt; 20,0</b>	<b>&lt; 20,0</b>	<b>&lt; 20,0</b>
перед родами before giving birth	рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	29	< 20,0	< 20,0	< 20,0	< 20,0
	другие АРВП (ИП <sup>1</sup> или ННИОТ <sup>2</sup> +2 НИОТ <sup>3</sup> ) other ARVD (IP <sup>1</sup> or NNIOT <sup>2</sup> +2 NIRT <sup>3</sup> )	14	< 20,0	< 20,0	< 20,0	< 20,0
	<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>&lt; 20,0</b>	<b>&lt; 20,0</b>	<b>&lt; 20,0</b>	<b>&lt; 20,0</b>
после родов after giving birth	рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	29	< 20,0	< 20,0	< 20,0	< 20,0
	другие АРВП (ИП <sup>1</sup> или ННИОТ <sup>2</sup> +2 НИОТ <sup>3</sup> ) other ARVD (IP <sup>1</sup> or NNIOT <sup>2</sup> +2 NIRT <sup>3</sup> )	14	< 20,0	< 20,0	< 20,0	< 20,0
	<b>Всего • Total</b>	<b>43</b>	<b>&lt; 20,0</b>	<b>&lt; 20,0</b>	<b>&lt; 20,0</b>	<b>&lt; 20,0</b>

<sup>1</sup> ИП (ингибиторы протеазы ВИЧ, бустированные ритонавиром) – лопинавир/ритонавир, дарунавир, атазанавир.

<sup>1</sup> PI (ritonavir-boosted HIV protease inhibitors) – lopinavir/ritonavir, darunavir, atazanavir.

<sup>2</sup> ННИОТ (нуклеозидные ингибиторы протеазы ВИЧ) – элсульфавирин.

<sup>2</sup> NNPI (non-nucleoside HIV protease inhibitors) – elvitegravir.

<sup>3</sup> 2 НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ) – зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин.

<sup>3</sup> 2 NIRT (nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors) – zidovudine + lamivudine, tenofovir + lamivudine.

Средние значения CD4<sup>+</sup> клеток у ВИЧ-инфицированных женщин, принимавших рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин во время беременности, до родов и после родов, составили 627,0 ± 35,6 кл/мм<sup>3</sup>, 673,8 ± 45,4 кл/мм<sup>3</sup> и 702,1 ± 39,7 кл/мм<sup>3</sup> соответственно (табл. 3).

При приеме ВИЧ-инфицированными беременными рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин отмечена вирусологическая эффективность лечения в течение всей беременности, перед родами и после родов, в том числе и у женщин, переключенных во время беременности на данный препарат с других АРВП (табл. 4).

Средние значения CD4<sup>+</sup> клеток у ВИЧ-инфицированных женщин, принимавших рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин во время беременности, до родов и после родов составили 627,0±35,6 кл/мкл, 673,8±45,4 кл/мкл и 702,1±39,7 кл/мкл соответственно (табл. 5).

При приеме рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабина во время беременности, перед родами и после родов у всех женщин из анализируемой когорты отмечалась вирусологическая эффективность лечения (ВН менее 20 коп/мл) (табл. 6).

Не выявлены клинически значимые отклонения от нормы в показателях общеклинического и биохимического анализа крови беременных, получавших препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин (табл. 7 и 8).

Беременность у всех 43 женщин завершилась родами, в том числе оперативными в 10 (23,8%) случаях по акушерским показаниям и самостоятельными – в 33 (76,7%) случаях. У 41 (95,3%) женщины беременность была доношенной. В двух (4,7%) случаях произошли преждевременные роды на сроках беременности 29 и 37 недель по причине гемолитической болезни плода в результате резус-конфликта и преждевременного излития околоплодных вод соответственно.

Таблица 7. Динамика изменений показателей общеклинического анализа крови у ВИЧ-инфицированных беременных, получавших рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин (n = 43)

Table 7. Dynamics of changes in indicators of general clinical blood analysis in HIV-infected pregnant women receiving rilpivirine /tenofovir /emtricitabine (n = 43)

Показатели Indication	Период регистрации • Registration period							
	до начала АРТ before ART		до наступления беременности before pregnancy		при беременности during pregnancy		после родов after giving birth	
	М	σ	М	σ	М	σ	М	σ
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л Leukocytes, × 10 <sup>9</sup> /l	5,8	2,8	5,3	1,3	7,6	2,0	6,1	1,8
Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л Erythrocytes, × 10 <sup>12</sup> /l	4,1	0,6	4,3	0,3	3,8	0,4	7,3	20,3
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	119,3	18,5	125,2	12,7	114,5	10,3	122,7	28,1
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л Platelets, × 10 <sup>9</sup> /l	189,8	67,6	229,5	65,4	230,7	62,1	247,2	64,2
Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> /л Lymphocytes, × 10 <sup>9</sup> /l	1,7	0,6	1,9	0,5	1,7	0,5	1,9	0,6
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	33,4	12,6	35,6	9,7	22,8	6,2	33,2	10,3
Нейтрофилы, × 10 <sup>9</sup> /л Neutrophils, × 10 <sup>9</sup> /l	3,4	2,4	2,9	1,2	5,6	2,1	3,5	1,6
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	54,0	14,9	53,6	10,5	68,2	7,0	56,1	11,8
Моноциты, × 10 <sup>9</sup> /л Monocytes, × 10 <sup>9</sup> /l	0,6	0,2	0,5	0,1	0,6	0,2	0,4	0,1
Моноциты, % Monocytes, %	10,4	3,6	8,6	2,1	7,6	1,9	7,5	2,5

Таблица 8. Динамика изменений показателей биохимического анализа крови у ВИЧ-инфицированных беременных, получавших рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин (n = 43)

Table 8. Dynamics of changes in indicators of biochemical blood analysis in HIV-infected pregnant women receiving rilpivirine /tenofovir/emtricitabine (n = 43)

Показатели Indication	Период регистрации • Registration period							
	до начала АРТ before ART		до наступления беременности before pregnancy		при беременности during pregnancy		после родов after giving birth	
	М	σ	М	σ	М	σ	М	σ
Аланинаминотрансфераза, Ед/л Alanine Aminotransferase, Units/l	18,9	10,4	20,1	12,4	17,8	7,5	22,7	17,2
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л Aspartate Aminotransferase, Units/l	22,0	9,2	23,3	9,1	21,0	6,2	23,4	11,9
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	4,9	0,8	4,7	0,9	5,3	1,1	4,8	1,0
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, Units/l	56,1	15,3	60,0	14,9	66,8	22,6	67,0	29,6
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л Gamma-glutamyltransferase, Units/l	20,3	13,8	22,7	17,1	12,9	8,6	17,8	11,8
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mcmol/l	61,4	9,2	69,2	7,4	58,4	8,2	69,1	8,3
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	3,4	0,9	5,1	7,4	3,1	0,8	4,0	1,0
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,2	0,6	1,0	0,4	1,5	0,6	1,0	0,4
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	4,6	0,6	4,8	0,5	4,2	0,5	4,7	0,6
Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate Dehydrogenase, Units/l	177,1	28,1	159,1	23,5	156,9	23,2	198,2	71,8
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mcmol/l	8,1	3,9	11,6	12,5	6,7	2,9	9,8	5,0
Билирубин связанный, мкмоль/л Bound bilirubin, mcmol/l	3,6	1,4	4,0	2,3	2,9	0,9	3,9	1,8

Таблица 9. Характеристика детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, получавшими во время беременности рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин ( $n = 46$ )  
 Table 9. Characteristics of children born to HIV-infected women who received rilpivirine/tenofovir/emtricitabine during pregnancy ( $n = 46$ )

Исходные показатели Initial indicators	Число детей Number of children
Распределение по полу М/Ж, $n$ (%) Gender distribution M/W, $n$ (%)	22 (47,8) / 24 (52,2)
Вес при рождении, медиана (интервал), г Birth weight, median (interval), g	3 350 (1300–4200)
Вес при рождении, г $n$ (%) • Birth weight, g $n$ (%)	
1300–2499	1 (2,2)
2500–2999	10 (21,7)
3000–3499	16 (34,8)
3500–3999	16 (34,8)
4000 и более • 4000 and more	3 (6,5)
Рост при рождении, медиана (интервал), см Height at birth, median (interval), cm	53 (45–56)
Рост при рождении, см $n$ (%) • Height at birth, cm $n$ (%)	
45–49	8 (17,5)
50–54	35 (76)
55 и более • 55 and more	3 (6,5)
Оценка по шкале Апгар, медиана (интервал), баллы Apgar score, median (interval), points	8/9 (6/7–9/10)
Оценка по шкале Апгар, баллы $n$ (%) • Apgar score, points $n$ (%)	
6/7–7/8	2 (4,3)
8/8	6 (13)
8/9	30 (65)
9/9	7 (15,5)
9/10	1 (2,2)
Химиопрофилактика ППМР, $n$ (%) Chemoprophylaxis of PMCT, $n$ (%)	
Монотерапия (зидовудин) Monotherapy (zidovudine)	45 (97,8)
Тритерапия (зидовудин, ламивудин, невирапин) Tritherapy (zidovudine, lamivudine, nevirapine)	1 (2,2)
Течение послеродового периода, $n$ (%) The course of the postpartum period, $n$ (%)	
выписаны домой • discharged home	44 (95,7)
переведены на 2-й этап выхаживания transferred to the 2nd stage of nursing	2 (4,3)

Проанализированы данные исследования физического и психомоторного развития 46 детей в возрасте от 0 (от рождения) до 2 лет, пациентов МГЦ СПИД, за период с 2017 по 2022 год: из них с наблюдением до 2 лет – 5, до 1 года 6 мес. – 16, до 12 мес. – 23 ребенка (табл. 10).

Матери детей ( $n = 43$ ) получали рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин во время беременности. У 37 женщин, получавших рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин во время беременности, в анамнезе одни роды на фоне приема данного препарата, у 5 женщин – 2 родов, у одной – трое родов. Все дети родились живыми, без аномалий развития и стигм дизэмбриогенеза (табл. 11).

В исследование были включены 22 мальчика и 24 девочки (табл. 9). Родился с очень низким весом один ребенок, с нормальным весом – 45 (97,8%) детей. Крупные новорожденные составили 6,5%. Рост при рождении 45–49 см зарегистрирован в 17,5% случаев, у 76% детей рост составил 50–54 см.

Оценка по шкале Апгар в 65% случаев составила 8/9 баллов, в 17,7%–9/9-9/10. Низкая оценка по шкале Апгар (6/7–7/8 баллов) зарегистрирована у 2 детей.

Химиопрофилактику ППМР по схеме монотерапии (раствор зидовудина перорально) получили 97,8% новорожденных. Выписаны домой в удовлетворительном состоянии 95,7% новорожденных. Двое детей, с недоношенной беременностью, переведены на 2-й этап выхаживания.

При лабораторном исследовании крови новорожденных в 24–48 часов жизни РНК ВИЧ не обнаружена в 100% случаев.

Все дети находились на искусственном вскармливании с рождения.

Используя средние исходные показатели (табл. 9), можно представить следующую характеристику новорожденного ребенка ВИЧ-инфицированной женщины, принимавшей во время беременности рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин: вес при рождении – 3350 граммов, рост – 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, без аномалий развития и стигм дизэмбриогенеза. РНК ВИЧ в крови в 24–48 часов жизни не обнаружена. Химиопрофилактика ППМР по схеме монотерапии, выписка из родильного отделения домой на 4–5-е сутки жизни.

В возрасте одного месяца вес 97,8% детей составил 4000 г и более, средняя прибавка веса 750 г. Однако у 34,8% пациентов прибавка веса была ниже нормы (600 г), что может быть связано с назначением препарата зидовудин с рождения до 28 суток жизни с целью химиопрофилактики ППМР [2, 10]. В соответствии с инструкцией по применению зидовудин часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ) способствует развитию анемии (которая может потребовать проведения гемотрансфузий), нейтропении и лейкопении, а также со стороны органов пищеварения очень часто ( $\geq 1/10$ ) – тошноты, часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ) – рвоты, болей в животе и диареи.

Прибавка роста от 2 до 5 см отмечена у всех детей, средний рост которых составил 55 см.

К 6 месяцам жизни все 46 детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, получавшими во время беременности рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин, состояли под наблюдением в амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделении МГЦ СПИД с диагнозом «Неокончателный тест на ВИЧ». Прибавка веса 4000 г и более зарегистрирована у 45,7%. Рост увеличился на 6–12 см и составил в среднем 8,5 см.

Прорезывание зубов отмечено у 28,2% детей, у 23,9%–0/2. Отмечена задержка психомоторного развития с запаздыванием на 2 месяца у двух детей с недоношенной беременностью.

Таблица 10. Показатели физического развития детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, получавшими во время беременности рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин (n = 46)

Table 10. Indicators of physical development of children born to HIV-infected women who received rilpivirine/tenofovir/emtricitabine during pregnancy (n = 46)

Показатели Indicators	Число детей Number of children	Показатели Indicators	Число детей Number of children
1 месяц жизни (n = 46) • 1 month of life (n = 46)		12 месяцев жизни (n = 23) • 12 months of life (n = 23)	
Вес, г (медиана) • Weight, g (median)	4100 (2000–5200)	Вес, г (медиана) • Weight, g (median)	11 500 (8900–13 000)
Вес, г n (%) • Weight, g n (%)		Прибавка веса • Weight gain	утроили вес все дети all children tripled their weight
2000–2999	1 (2,2)		
3000–3999	14 (30,1)		
4000–4999	27 (58,8)		
5000 и более • 5000 and more	4 (8,9)		
Прибавка веса, г (медиана) Weight gain, g (median)	750 (300–1200)	Рост, см (медиана) • Height, cm (median)	75 (69–78)
Прибавка веса, г n (%) • Weight gain, g n (%)		Прибавка роста, см n (%) Increase in height, cm n (%)	24 (22–28)
300–599	16 (34,8)	Зубы, n (%) • Teeth, n (%)	13 (56,5)
600 и более • 600 and more	30 (65,2)	0/2	2 (8,7)
Рост, см (медиана) • Height, cm (median)	55 (48–59)	2/2	1 (4,3)
Прибавка роста, см (медиана) Increase in height, cm (median)	2,7 (2–5)	4/4	6 (26)
6 месяцев жизни (n = 46) • 6 months of life (n = 46)		6/4	4 (17,4)
Вес, г (медиана) • Weight, g (median)	7800 (5800–9400)	18 месяцев жизни (n = 16) • 18 months of life (n = 16)	
Прибавка веса, г (медиана) Weight gain, g (median)	4150 (3000–5500)	Вес, г (медиана) • Weight, g (median)	12 200 (10 000–13 600)
Прибавка веса, г n (%) • Weight gain, g n (%)		Рост, см (медиана) • Height, cm (median)	81 (74–85)
3000–3999	25 (54,3)	Зубы, n (%) • Teeth, n (%)	16 (100%)
4000–4999	20 (43,5)	4/4	5 (31,2)
5000 и более • 5000 and more	1 (2,2)	6/4	3 (18,8)
Рост, см (медиана) • Height, cm (median)	64 (56–70)	6/6	5 (31,2)
Прибавка роста, см n (%) Increase in height, cm n (%)	8,5 (6–12)	8/6	2 (12,5)
Зубы, n (%) • Teeth, n (%)	13 (28,2)	8/8	1 (6,3)
0/2	11 (23,9)	24 месяца жизни (n = 5) • 24 months of life (n = 5)	
2/2	1 (2,2)	Вес, г (медиана) • Weight, g (median)	13 200 (12 000–14 200)
		Рост, см (медиана) • Height, cm (median)	86 (80–89)
		Зубы, n (%) • Teeth, n (%)	5 (100%)
		0/2	3 (60)
		8/8	2 (40)
		10/10	

Таблица 11. Случаи рождения двух и более детей у женщин, получавших во время беременности рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин

Table 11. Cases of birth of two or more children in women who received rilpivirine/tenofovir/emtricitabine during pregnancy

№ п/п	Год беременности Year of pregnancy	Показатели детей:				
		пол gender	вес при рождении, г birth weight, g	рост при рождении, см height at birth, cm	Апгар, баллы Apgar, points	дальнейшее развитие further development
1	2021	М	3890	55	8/9	согласно возрасту according to age
	2022	Ж	3740	54	8/9	
2	2019	М	3770	54	8/9	согласно возрасту according to age
	2021	Ж	3500	54	9/9	
3	2018	Ж	3300	52	8/9	согласно возрасту according to age
	2020	Ж	3350	52	8/9	
4	2018	Ж	2770	48	8/9	согласно возрасту according to age
	2021	Ж	2760	50	8/9	
5	2019	Ж	3200	50	8/8	согласно возрасту according to age
	2021	Ж	3500	51	8/9	
6	2018	М	3370	52	8/9	согласно возрасту according to age
	2019	Ж	3090	50	8/9	
	2021	М	3620	52	9/9	

К 12 месяцам жизни все дети утроили вес, прорезывание зубов отмечено у 56,5%. К 18 месяцам средние весоростовые показатели составили 12 200 г/81 см, зубы прорезались у всех детей. Задержка психомоторного развития на 1–2 месяца выявлена у 1 ребенка.

К 24 месяцам жизни показатели физического и психомоторного развития всех детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, получавшими во время беременности рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин, соответствовали значениям в общей популяции.

На протяжении всего периода наблюдения, не отмечено изменений в общеклиническом и биохимическом анализах крови всех пациентов, за исключением развития анемии у 87% детей к 1 месяцу жизни. Развитие анемии связано с применением препарата зидовудин в форме сиропа для проведения химиопрофилактики ППМР. Во всех случаях зарегистрирована анемия легкой степени, не требовавшая медикаментозной коррекции.

В ходе исследования часто болеющих, детей с хроническими заболеваниями не зарегистрировано.

### Заключение

1. Средний возраст выявления ВИЧ-инфекции у женщин составил 26 лет ( $26,2 \pm 1,03$ ), а средний возраст ВИЧ-инфицированных беременных – 33 года ( $33,6 \pm 0,89$ ).

2. Заражение женщин ВИЧ в 80% случаев происходило половым путем, в 11,6% – парентеральным путем при употреблении ПАВ. Коинфекция ВИЧ/ВГС выявлена у 27,9% беременных. Бессимптомная стадия ВИЧ-инфекции установлена у 81,4% беременных, стадия вторичных заболеваний (4А, 4Б и 4В) в фазе ремиссии – у 18,6% женщин.

3. Первородящими были 48,8% ВИЧ-инфицированных беременных, в анамнезе у 27,9% женщин были 1 роды, у 18,6% – 2 родов, а у 4,7% – 3 родов. Случаи искусственного прерывания беременности и неразвивающейся или эктопической беременности установлены в 37,2% и 27,9% соответственно.

4. АРТ была назначена в течение двух лет после выявления ВИЧ-инфекции в 55,8% случаях. Препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин до наступления беременности получили 67,4% женщин, во время беременности на него переключены с других схем АРТ 32,6%.

5. При приеме препарата рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин не отмечено жалоб, нежелательных явлений и побочных эффектов.

6. Средние значения  $CD4^+$  клеток у ВИЧ-инфицированных женщин, принимавших рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин во время беременности, до родов и после родов составили  $627,0 \pm 35,6$  кл/мм<sup>3</sup>,  $673,8 \pm 45,4$  кл/мм<sup>3</sup> и  $702,1 \pm 39,7$  кл/мм<sup>3</sup> соответственно.

7. Препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин демонстрирует высокую эффективность при применении у беременных (РНК ВИЧ во время беременности, перед родами и после родов была менее 20,0 коп/мл).

8. Не выявлены клинически значимые отклонения от нормы в показателях общеклинического и биохимического анализа крови беременных, получавших препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин.

9. Беременность во всех случаях завершилась родами, в том числе оперативными в 23,8% случаев по акушерским показаниям и самостоятельными – в 76,7% случаев. У 95,3% женщин беременность была доношенной, в 4,7% случаев произошли преждевременные роды.

10. Препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин не обладает тератогенным действием. В рамках проведенного исследования не выявлены наличия врожденных пороков развития и стигм дизэмбриогенеза у детей.

11. Препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин не влияет на внутриутробное развитие плода. Родились с нормальными весоростовыми показателями 97,8% детей, с оценкой по шкале Апгар 8/8 и более баллов – 95,7%.

12. Препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин не влияет на течение послеродового периода. Выписаны из родильного отделения домой 95,7% детей.

13. Применение у ВИЧ-инфицированных женщин препарата рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин во время беременности предотвращает перинатальную передачу ВИЧ в 100% случаев.

14. Препарат рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин не влияет на физическое и психомоторное развитие, а также на показатели общеклинического и биохимического анализа крови детей от 0 (от рождения) до 2 лет. Отклонений в росте и развитии детей выявлено не было, за исключением двух случаев, при недоношенной беременности.

15. Применение препарата рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин при двух и более беременностях не влияет на развитие плода, физическое и психомоторное развитие ребенка.

### Литература

1. Володин Н.Н., Мазус А.И., Набиуллина Д.Р. Рекомендации по проведению профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. – 2015. – С. 4. <https://www.kamgov.ru/files/581942d9dd16e6.11243772.pdf>.
2. Лекции по ВИЧ-инфекции / Под ред. В.В. Покровского. – М., 2018. – 706 с. ISBN 978–5–9704–4374–3.
3. Неонатология. Национальное руководство в 2 томах / Под ред. Н.Н. Володиной, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР, 2022. – Т. 1. – 752 с.



# ЭВИПЛЕРА

РИЛПИВИРИН + ТЕНОФОВИР + ЭМТРИЦИТАБИН

## КАЧЕСТВЕННАЯ АРТ ДЛЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВИЧ



Эвиплера эффективно подавляет вирусную нагрузку и обеспечивает высокий уровень иммунологического ответа, в том числе при длительном применении<sup>1-3</sup>



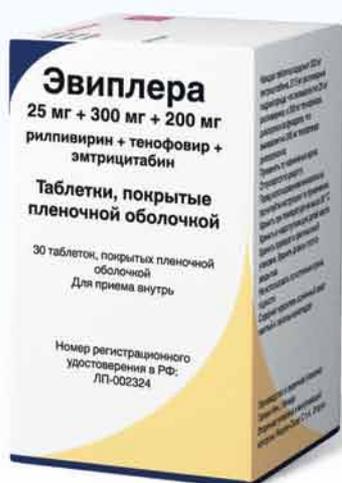
Эвиплера сочетается с большинством пероральных контрацептивов<sup>4</sup>



Эвиплера – первая линия терапии беременных женщин в клинических рекомендациях<sup>5</sup>



Эвиплера обладает хорошей переносимостью, способствуя высокой приверженности терапии<sup>1</sup>



1. Сизова Н.В., Майорова С.О. и соавт. Результаты применения комбинированного препарата рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин в течение 144 недель у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге // Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – №2. – С. 70-75. 2. Taramasso L., Lo Caputo S. et al. Long-Term Effectiveness of Rilpivirine-Based Single-Tablet Regimens in a Seven-Year, Two-Center Observational Cohort of People Living with HIV. AIDS Res Hum Retroviruses. 2022 Mar 15. doi: 10.1089/AID.2021.0161. 3. Cazanafe et al. Switch to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Single-Tablet Regimen of Human Immunodeficiency Virus-1 RNA-Suppressed Patients, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales CO3 Aquitaine Cohort, 2012-2014, Open Forum Infect Dis 2015, 12, 2(1). 4. Рекомендации EACS, 2022. 5. Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция: Профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека, 2017.



Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Эвиплера (ЛП-002324 от 09.03.2021)

ООО «Джонсон & Джонсон»,  
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2  
Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58



CP-394283 – июнь 2023

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

4. Педиатрия. Национальное руководство / Под ред. П.А. Баранова – М.: ГЭОТАР, 2015–768 с.
5. Форма федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека» по Российской Федерации за 2021 год.
6. Шапошникова Е.В., Кожухарь В.В. Особенности контрацепции у ВИЧ-инфицированных женщин // Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. – С. 30-33.
7. Ястребова Е.Б., Виноградова Т.Н., Рахманова А.Г. Подходы к решению проблемы передачи ВИЧ от матери к ребенку и сохранения здоровья семьи с учетом медико-социальных характеристик // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 2. – С. 20-25.
8. ACTG 076 and reduction of perinatal transmission // Update Natl. Minor. AIDS Coun. – 1997. – Mar; 4-7, 9.
9. Cherie S., Workie H., Kassie T., Bitew A., Samuel T. Pregnant women's knowledge, attitude, and practice towards the prevention of mother to child transmission of HIV/AIDS in Dil Chora referral hospital, Dire Dawa, Eastern Ethiopia: a cross-sectional study // HIV AIDS (Auckl). – 2022. – Vol. 14. – P. 45-60. doi: 10.2147/HIV.S327904.
10. Cooper E.R., Charurat M., Mofenson L. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2002. – Vol. 29. – N. 5. – P. 484-494. doi: 10.1097/00126334-200204150-00009.
11. World Health Organization. Mother-to-child transmission of HIV. – 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/prevention/mother-to-child-transmission-of-hiv>. (Дата обращения 19.03.2023).

#### Об авторах

**Набиуллина Динара Ринатовна** – врач-инфекционист поликлинического отделения Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15, корп. 5

Тел.: 8 (495) 365-21-52, +7 (905) 543-05-02

e-mail: dinara.nab@gmail.com

**Влацкая Юлия Федоровна** – заведующая детским амбулаторно-поликлиническим отделением Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат медицинских наук

Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15; корп. 2

Тел.: 8 (495) 365-55-65, +7 (938) 413-00-85

e-mail: dr.vlatskaya@mail.ru

**Мазус Алексей Израилевич** – руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Минздрава России и Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук

Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15, корп. 5

Тел.: 8 (495) 365-21-52, +7 (985) 761-47-06.

e-mail: lettermazus@spid.ru

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Т.А. Севостьянова<sup>1,2,3</sup>, А.Н. Юсубова<sup>1,2</sup>, О.К. Киселевич<sup>1,2</sup>, М.Г. Кобулашвили<sup>1,2</sup>, А.В. Абрамченко<sup>1</sup>

**Введение.** В настоящее время отмечается улучшение ситуации по туберкулезу в Российской Федерации. Несмотря на успешные профилактические и диагностические мероприятия фтизиатрической службы, по-прежнему случаи заболевания встречаются в подростковом возрасте.

**Цель работы.** Клиническая демонстрация случая туберкулеза легких у подростка с сопутствующей патологией.

**Методы.** Представлено клиническое наблюдение мальчика 16 лет с инфильтративным туберкулезом легких, развившимся на фоне давнего инфицирования МБТ. Быстрое развитие выраженных изменений в легких, распад и обсеменение могли спровоцировать подростковый возраст, наличие сопутствующей патологии.

**Результаты.** В течении заболевания отмечалась медленная клинико-рентгенологическая динамика, но комплексный подход к лечению с использованием малоинвазивного немедикаментозного метода клапанной бронхоблокации позволил добиться положительных результатов. В силу своих физиологических особенностей, связанных с гормональной перестройкой организма, подростки являются «группой риска» по заболеванию туберкулезом.

**Обсуждение и заключение.** Туберкулезный процесс в этой возрастной группе характеризуется целым рядом отличительных черт, и связаны они с определенными причинами, к которым относятся анатомо-физиологические особенности подростков, изменения условий жизни, переход от полной социально-экономической зависимости от взрослых к относительной социальной независимости, наличие сопутствующих заболеваний. Задача врачей общей лечебной сети и врачей-фтизиатров состоит в организации раннего выявления туберкулеза в подростковом возрасте и проведения правильного, контролируемого лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез, подросток, иммунодиагностика, микобактерия туберкулеза, специфическая химиотерапия

## CLINICAL CASE: FEATURES OF TUBERCULOSIS IN ADOLESCENTS

T.A. Sevostyanova, A.N. Yusubova, O.K. Kiselevich, M.G. Kobulashvili, A.V. Abramchenko

**Introduction.** Currently, there has been an improvement in the situation of tuberculosis in the Russian Federation. Despite successful preventive and diagnostic measures of phthisiatric service, cases of the disease still occur in adolescence.

**Purpose of work.** Clinical demonstration of a case of pulmonary tuberculosis in an adolescent with concomitant pathology.

**Methods.** A clinical case of a 16-year-old boy with infiltrative pulmonary tuberculosis, which developed against the background of a long-standing infection with MBT, presented. The rapid development of pronounced changes in the lungs, decay and infiltration may have been provoked by adolescent age and the presence of concomitant pathology.

**Results.** Slow clinical and radiological dynamics observed in the course of the disease, but the complex approach to treatment with the use of minimally invasive non-medicinal method of valve bronchoblockage permitted to achieve positive results. Due to their physiological peculiarities, connected with hormonal reorganization of the body, teenagers are a «risk group» for tuberculosis.

**Discussion and Conclusion.** Tuberculosis process in this age group is characterized by a number of distinctive features which are related to certain reasons, among which are anatomical and physiological peculiarities of teenagers, changes in living conditions, transition from complete social and economic dependence on adults to relative social independence and coexisting diseases. The task of general practitioners and tuberculosis doctors is to organize the early detection of tuberculosis in adolescence and to provide correct and controlled treatment.

**Key words:** tuberculosis, adolescent, immunodiagnosics, Mycobacterium tuberculosis, specific chemotherapy

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

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва.

### Введение

Снижение заболеваемости туберкулезом у детей напрямую связано с общим улучшением ситуации по туберкулезу в стране. За последние 16 лет показатели заболеваемости туберкулезом среди детей 15–17 лет снизились в 2,3 раза. Это происходит параллельно сокращению в 2,2 раза числа туберкулезных очагов. Сейчас Российская Федерация является одной из немногих стран, где приверженность борьбе с туберкулезом определяется на государственном уровне [10].

Несмотря на успешные профилактические и диагностические мероприятия фтизиатрической службы, по-прежнему случаи заболевания встречаются в подростковом возрасте.

Подростковый возраст – это сложный период развития организма, в течение которого завершается половое развитие от появления вторичных половых признаков до наступления половой зрелости [2, 4, 6, 12, 14, 15, 22, 23].

Туберкулезный процесс у подростков характеризуется целым рядом отличительных черт, и связаны они с определенными причинами, к которым относятся анатомо-физиологические особенности подростков, изменения условий жизни, переход от полной социально-экономической зависимости от взрослых к относительной социальной независимости, наличие сопутствующих заболеваний [2, 4, 6, 12, 13, 14, 15, 19, 22, 23]. Ребенок вступает в подростковый возраст с того момента, когда у него начинается эндокринная перестройка организма, это сложный, многогранный процесс, который не всегда протекает гармонично, так как обычно осуществляется на фоне лабильной функции центральной нервной системы – главного координатора нашего организма. Таким образом, от состояния эндокринной системы, от того, как она будет формироваться, зависит функция всех органов, в том числе и органов дыхания, а следовательно, и протекание патологических процессов, в частности туберкулеза [5, 7, 11, 13]. К морфологическим особенностям этого периода относится бурный рост тела и конечностей. Интенсивный рост, резкие изменения метаболизма в пубертате способствуют возникновению повышенной реактивности организма подростка по отношению к различным факторам внешней и внутренней среды.

Гематоэнцефалический барьер в пубертатном возрасте незрелый и не в состоянии защитить структуры лимбико-ретикулярного комплекса от инфекций и токсинов, что служит причиной роста частоты вегетативных дистоний у подростков [2, 4, 6, 12, 14, 15, 22, 23]. Современное поколение подростков часто страдает целым рядом сопутствующих заболеваний – это и заболевания сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, центральной и периферической нервной системы и т.д.

В структуре легочного туберкулеза у подростков вторичные формы встречаются чаще, чем первичные, и объясняется это тем, что большинство подростков давно инфицированы МБТ

и любые неблагоприятные факторы способствуют развитию туберкулеза вторичного периода. Для подросткового возраста характерно постепенное, малосимптомное начало заболевания (на которое ни подросток в силу своих поведенческих реакций, ни родители не обращают внимания), в то же время быстрое развитие выраженного туберкулезного процесса [5, 7, 11]. К наступлению пубертата основная дифференцировка дыхательной системы завершена, но особенности соединительной ткани (молодость, богатство клетками, бедность коллагеном) способствуют формированию экссудативных реакций, возникновению деструктивных поражений, этот процесс усугубляется резко выраженной местной сенсibilизацией легочной ткани [1, 3, 8, 9]. Обратное развитие туберкулезных изменений происходит медленнее, чем при туберкулезе у детей, при клиническом излечении часто формируются остаточные изменения [2, 4, 6, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23].

Туберкулез у подростков всегда рассматривался как самостоятельная проблема, так как гормональная перестройка, психологические проблемы, проблемы социальной адаптации в обществе оказывают влияние на выявление, диагностику заболевания и определяют особенности его лечения [13, 16, 17, 18, 20].

### Материалы и методы исследования

Проведен анализ клинического наблюдения пациента, возраст 16 лет, у которого был диагностирован инфильтративный туберкулез легких, протекающий на фоне сопутствующей патологии и характеризующийся рядом отличительных черт, связанных с анатомо-физиологическими особенностями подросткового возраста.

### Клиническое наблюдение

В туберкулезном легочном педиатрическом отделении МНПЦ борьбы с туберкулезом находился на лечении подросток Н., 16 лет, с диагнозом: Инфильтративный туберкулез С<sub>1-2</sub> левого легкого, фаза распада и обсеменения. Туберкулез бронха 1–2 сегмента левого легкого. МБТ (-). Сопутствующие заболевания: Аденоиды I–II степени. Декомпенсированная форма кариеса. Ожирение II степени, конституционально-экзогенное. ВСД по гипертоническому типу.

*Анамнез жизни.* Мальчик от второй беременности, протекавшей без патологии, роды вторые срочные, закричал сразу, масса тела при рождении – 3600 г, рост – 54 см. Раннее развитие – без особенностей, болеет ОРВИ редко, в возрасте 6 лет перенес ветряную оспу. Подросток воспитывается в неполной семье, проживает в квартире с коммунальными услугами. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Вакцинирован вакциной БЦЖ в возрасте 2,5 месяца в условиях поликлиники. Иммунодиагностику проводили регулярно, по динамике туберкулиновых проб первичное инфицирование произошло



Рис. 1. КТ ОГК пациента Н. при поступлении в клинику: аксиальные, коронарные и сагиттальные срезы; легочный режим и режим средостения

Fig. 1. CT scan of the chest of patient N. upon admission to the clinic: axial, coronal and sagittal sections; pulmonary mode and mediastinal mode

в возрасте 8 лет, у фтизиатра ребенок не наблюдался, превентивное лечение не получал. В течение последующих 8 лет отмечали нормэргические реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

**Анамнез заболевания.** Заболевание у подростка выявлено в возрасте 16 лет при плановом проведении флюорографического обследования органов грудной клетки при устройстве на работу. По данным иммунодиагностики – реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 12 мм, реакция на пробу с АТР – гиперэргическая (папула 18 мм с везикулой). При проведении КТ ОГК в проекции S 1–2 левого легкого определялась толстостенная полость до 14 мм в диаметре с окружающими ее разновеликими очагами сливного характера от 2 до 12 мм (рис. 1, 2). На основании полученных данных дано заключение ЦВКК по туберкулезу у детей и подростков: Инфильтративный туберкулез C<sub>1-2</sub> левого легкого, фаза распада и обсеменения, МБТ (-). Рекомендовано госпитализировать ребенка в специализированный стационар для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении в стационар жалоб не предъявлял, состояние было расценено как средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Умеренно выражены симптомы интоксикации, отмечалась бледность кожных покровов. Подкожно-жировой слой выражен избыточно. Пальпировались подчелюстные, переднешейные, заднешейные, подмышечные лимфатические узлы – эластической консистенции, размером 1,0 × 1,0 см, множественные, безболезненные, не спаянные между собой и с окружающими тканями. По остальным органам и тканям видимой патологии не выявлено. Физиологические отправления в норме.

В клиническом анализе крови отмечалось ускорение СОЭ до 18 мм/ч. В общем анализе мочи – незначительная эритроцитурия. При исследовании мазков с корня языка, мочи, кала (тремякратно) методом люминесцентной микроскопии и посева микобактерии не обнаружены. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек выявлена мелкая гемангиома правой доли печени, полип желчного пузыря, со стороны почек патологических изменений не выявлено. С диагностической целью выполнена фибробронхоскопия с браш-биопсией, и выявлен инфильтративный туберкулез бронха 1–2 сегмента левого легкого. При гистологическом исследовании бронха определялись мелкие разрозненные фрагменты бронха, частично покрытые респираторным эпителием, к одному фрагменту прилежит фибрин с единичными нейтрофилами. При окраске по Цилю-Нельсену КУМ не обнаружены. Признаков гранулематозного воспаления, опухоли в материале не найдено. При цитологическом исследовании – скопления респираторного эпителия с дистрофическими изменениями. АК (атипичные клетки) не обнаружены. В смыве бронхов методом люминесцентной микроскопии обнаружены КУМ, а методом ПЦР обнаружена ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*.

При исследовании функции внешнего дыхания все показатели в пределах возрастной нормы. В связи с изменениями на ЭКГ заподозрены ишемические изменения миокарда, и кардиологом рекомендовано проведение ЭХО КГ, при котором патологических изменений не было выявлено. Диагностирована ВСД

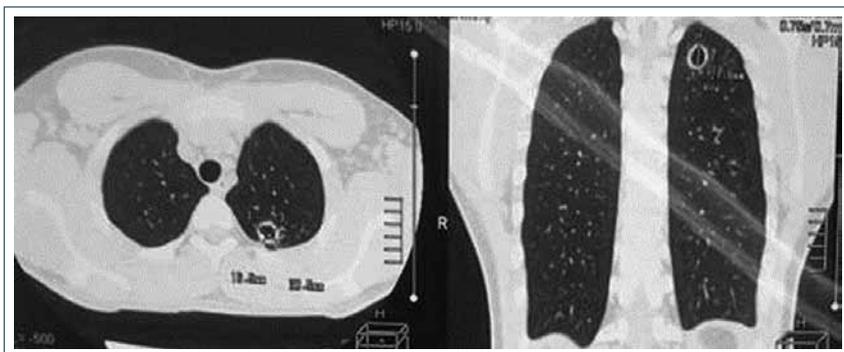


Рис. 2. Аксиальный и коронарный срезы КТ ОГК пациента Н. при поступлении в клинику

Fig. 2. Axial and coronary section CT scan of patient N. upon admission to the clinic

по гипертоническому типу. По поводу избыточной массы тела мальчик консультирован эндокринологом, дано заключение: Ожирение II степени, конституционально-экзогенное. Гормоны щитовидной железы – в пределах возрастной нормы. Стоматологом выявлена декомпенсированная форма кариеса.

По результатам обследования установлен клинический диагноз: Инфильтративный туберкулез С<sub>1-2</sub> левого легкого, фаза распада и обсеменения. Туберкулез бронха 1-2 сегмента левого легкого. МБТ (-). Сопутствующие заболевания: Аденоиды I-II степени. Декомпенсированная форма кариеса. Ожирение II степени, конституционально-экзогенное. ВСД по гипертоническому типу.

Назначено этиотропное противотуберкулезное лечение по лекарственно-чувствительному режиму химиотерапии, интенсивная фаза: изониазид 0,4 в сутки *per os*, рифампицин 0,45 в сутки *per os*, пиразинамид 1,5 в сутки *per os*, канамицин 1,0 – 60 доз. Но фоне проводимого лечения отмечались токсико-аллергические реакции в виде кожной сыпи и повышения трансаминаз, в результате чего лечение временно прерывалось, проводилась дезинтоксикационная терапия. Учитывая тяжесть состояния, вынужденную временную отмену противотуберкулезных препаратов, слабopоложительную динамику на КТ ОГК в виде сохраняющейся полости распада было решено продолжить интенсивную фазу химиотерапии по лекарственно-чувствительному режиму с заменой канамицина на этамбутол. Помимо этого, ребенок консультирован торакальным хирургом и была рекомендована бронхоблокация с целью влияния на процессы репарации, проявляющиеся закрытием полостей распада [21]. Через 4,5 месяца от начала лечения ребенку установлен клапанный бронхоблокатор № 9 в верхнезональный бронх слева и удален через 5,5 месяца.

После интенсивной фазы специфической химиотерапии, 150 доз, пациент переведен на фазу продолжения по схеме:

изониазид 0,4 в сутки *per os*, пиразинамид 1,5 в сутки *per os*, рифампицин 0,45 в сутки *per os*. Общий курс лечения составил 306 доз.

В результате лечения отмечена положительная клиническая динамика в виде уменьшения и исчезновения симптомов интоксикации, нормализации лабораторных показателей. По данным бронхоскопии, клиническое излечение туберкулеза бронха 1–2 сегмента левого легкого, формирование рубцовой деформации бронха. На КТ ОГК – закрытие полости распада и формирование туберкулемы в С<sub>1-2</sub> верхней доли левого легкого.

Подросток выписан из стационара с диагнозом: Туберкулема С<sub>1-2</sub> левого легкого. Клиническое излечение туберкулеза бронха 1–2 сегмента левого легкого. МБТ (-). В дальнейшем была проведена резекция 1-2 сегмента в федеральном профильном НИИ.

### Обсуждение и выводы

В представленном клиническом наблюдении инфильтративный туберкулез легких развился у подростка на фоне давнего инфицирования МБТ, наличия сопутствующей патологии и характеризовался постепенным началом заболевания и малой степенью клинических проявлений, но в то же время отмечалась склонность к быстрому развитию выраженных изменений в легких, распаду и обсеменению. В течении заболевания отмечалась медленная клинко-рентгенологическая динамика, но комплексный подход к лечению с использованием малоинвазивного немедикаментозного метода клапанной бронхоблокации позволил добиться положительных результатов. Таким образом, особенности течения туберкулеза у подростков требуют необходимости регулярного систематического наблюдения за этой возрастной группой в целях раннего выявления заболевания и своевременного лечения.

### Литература

1. Анатомия человека: в 2 т. / Под ред. М.Р. Сапина. – 7-е изд., испр. – М.: Шико, 2014. – 632 с.
2. Ахтямова А.А., Золотова Н.В., Стрельцов В.В., Баранова Г.В., Овсянкина Е.С. Психологические особенности больных туберкулезом органов дыхания подростков с различными характеристиками заболевания // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 1. – С. 10-14.
3. Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей / Под ред. С.В. Рачинского, В.К. Таточенко. – М.: Медицина, 1987. – 496 с.
4. Губкина М.Ф., Овсянкина Е.С. Основные методы выявления туберкулеза у детей и подростков // Педиатрия. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. – 2008. – № 2. – С. 112-115.
5. Захаров А.И. Психотерапия неврозов у детей и подростков. – М.: Медицина, 1982. – 216 с.
6. Золотова Н.В., Ахтямова А.А., Стрельцов В.В., Баранова Г.В., Овсянкина Е.С., Юхименко Н.В. Личностные характеристики детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, при наличии или отсутствии контакта с источником инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 3 – С. 41-47.
7. Исаев Д.Н. Детская медицинская психология. Психологическая педиатрия. – Спб.: Речь, 2004. – 384 с.
8. Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей. / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. – М.: Медицина, 2000. – С. 72 – 95.
9. Клиническая анатомия легких / Под ред. Ю.Е. Выренкова, В.М. Клебанова. – М.: Медицина. – 1985. – 128 с.
10. Нечаева О. Б. Туберкулез у детей России // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 11. – С. 12-20.
11. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику. – М.: Издательство Московского университета, 1987. – 168 с.
12. Овсянкина Е. С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.Г., Вицелли Е.А., Хитева А.Ю. Туберкулез у подростков: медико-социальный портрет с учетом эпидемического фактора риска развития заболевания // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13. – № 2. – С. 32-38. doi 10.20953/1817-7646-2018-2-32-38

13. Руководство по детскому туберкулезу / Под ред. Н.К. Борисовой. – М., 2008. – 228 с.
14. Румянцев А.Г., Панков Д.Д. Актуальные проблемы подростковой медицины. – М., 2002. – 16 с.
15. Русакова Л.И. Остропрогрессирующие формы легочного туберкулеза у подростков // Пробл. туберкулеза. – 2001. – № 1. – С. 31-33.
16. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции. Методическое руководство. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2018. – 48 с.
17. Туберкулез в XXI веке: проблемы и пути решения. Труды ФБГНУ «ЦНИИТ» / Под ред. А.Э. Эргешева. – М.: ООО «Галлея-Принт», 2015. – С. 133 – 150.
18. Туберкулез органов дыхания. Руководство для врачей / Под ред. А.Г. Хоменко. – М.: Медгиз, 1988. – С. 293-298.
19. Туберкулез у детей и подростков: руководство для врачей / Под ред. Е.Н. Янченко, М.С. Греймер. – СПб.: «Гиппократ», 1999. – 325 с.
20. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков: руководство для врачей / Под ред. А.Э. Эргешева, Е.С. Овсянкиной, М.Ф. Губкиной. – М., 2019. – 524 с.
21. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. – М., 2015. – С. 9-11.
22. Фирсова В.А. Туберкулез у подростков. – М., 2010. – 224 с.
23. Фирсова В.А. Особенности течения туберкулеза у подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 1. – С. 19-25.

#### Об авторах

**Севостьянова Татьяна Александровна** – заместитель заведующего филиалом Детское отделение ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» по амбулаторно-поликлинической работе, заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра Департамента здравоохранения города Москвы (детская сеть), доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук

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

Тел. +7 (499) 268-27-41

e-mail: sewata@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-1499-4934.

**Юсубова Анна Николаевна** – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-фтизиатр детского консультативно-диагностического отделения 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 (499) 268-28-46

e-mail: yusubova-anna@yandex.ru

ORCID 0000-0003-2713-9734

**Киселевич Ольга Константиновна** – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения, филиал Детское отделение 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 (499) 268-28-46

e-mail: kiselevich.olga@mail.ru

ORCID 0000-0002-4844-026

**Кобулашвили Мария Гивиевна** – заведующая туберкулезным легочным педиатрическим отделением, филиал Детское отделение ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

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

e-mail: kobu66@mail.ru

ORCID 0000-0001-8627-0148

**Абрамченко Анна Валентиновна** – ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

e-mail: av.abramchenko@mail.ru,

Тел.: +7 (499) 268-28-46

ORCID 0000-0002-9621-9271

УДК: [616.98:578.834.1]:616.24-002.5-003.821

DOI: 5. 10.54921/2413-0346-2023-11-2-72-76

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ОТДАЛЕННОЙ РЕАКТИВАЦИИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО РУБЦА ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ ВАКЦИНОЙ БЦЖ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ АФФЕКТАМИ

Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

*БЦЖ – уникальная вакцина. Она создана и успешно применяется для специфической профилактики туберкулеза. Реактивация рубца БЦЖ – это преходящее состояние, возникающее на фоне различных заболеваний, способное самостоятельно разрешаться, не предполагает оперативного вмешательства, но в связи с малой частотой выявляемых случаев и отсутствием патогенетического обоснования его возникновения требует динамического наблюдения.*

*Ключевые слова:* БЦЖ, вакцинация, диагностика, осложнения, келоид, реактивация, болезнь Кавасаки

## THE RELATIONSHIP OF LONG-TERM REACTIVATION OF POST-VACCINATION SCAR AFTER IMMUNIZATION WITH BCG VACCINE WITH NONSPECIFIC AFFECTS

L.G. Tarasova, E.N. Streltzova

*BCG is a unique vaccine. It was created and successfully used for specific prevention of tuberculosis. Reactivation of the BCG scar is a transient condition that occurs against the background of various diseases, capable of resolving itself, does not involve surgical intervention, but due to the low frequency of detected cases and the lack of pathogenetic justification for its occurrence requires dynamic observation.*

*Keywords:* BCG, vaccination, diagnosis, complications, keloid, reactivation, Kawasaki disease

Вакцина против туберкулеза, полученная Альбертом Кальметтом и Камилем Гереном более 100 лет тому назад и известная нам как *Bacillus Calmette-Guérin* (БЦЖ), в настоящее время является наиболее широко используемой вакциной во всем мире. В одних странах, таких как, например, Россия, Индия, Бразилия, Марокко, Великобритания, действуют программы всеобщей вакцинации БЦЖ, в других (Канада, Италия, Бельгия, США и т.д.) она рекомендуется только для групп риска по заболеванию туберкулезом.

По данным ВОЗ, вакцинация новорожденных против туберкулеза вакциной БЦЖ ассоциирована со снижением младенческой смертности от всех причин на 30% [20, 44, 47]. Ряд авторов указывают, что в странах с обязательной вакцинацией населения БЦЖ заболеваемость и смертность от ОРВИ, в том числе COVID-19, констатируется на значительно меньшем уровне, чем в тех, где иммунизация против туберкулеза или отменена, или проводится лишь в группах риска [7, 8, 21, 22, 38, 44, 45].

Интересны исследования о «продолженном» эффекте БЦЖ на иммунную систему потомства при условии вакцинации против туберкулеза их родителей еще в детском возрасте. В частности, факт иммунизации против туберкулеза матери, подтвержденный наличием у нее рубчика БЦЖ, ассоциирован со снижением смертности новорожденных от всех причин в первые 10 дней жизни. А среди новорожденных, вакцинированных БЦЖ, наблюдается тенденция к меньшему числу внутрибольничных смертей от инфекции, также ассоциированной с эффективной вакцинацией БЦЖ матери [17, 37, 38].

В связи с противоречивыми данными о дополнительном защитном эффекте вакцины ВОЗ сегодня не рекомендует ревакцинацию БЦЖ. Только в шести странах (Россия, Болгария, Казахстан, Таджикистан, Туркмения, Украина) она проводится. Но с учетом того, что рандомизированные исследования, оценивающие защитный эффект иммунизации, дают весьма различные результаты, то прежде чем рекомендовать ее отмену в Российской Федерации, необходимо проведение многоцентровых, длительных (3–5 лет) исследований в нашей стране с учетом разного уровня заболеваемости в субъектах Российской Федерации [4, 5, 11, 15].

Осложнения после вакцинации БЦЖ встречаются редко и обычно носят местный характер, их выявляют в различные сроки после прививки. Регионарные лимфадениты, как правило, проявляются через 2–6 мес. после иммунизации, холодные абсцессы и поверхностные язвы – через 1,5–6 мес., келоидные рубцы – через 5–12 мес., а генерализованная БЦЖ-инфекция, оститы – через 2–24 месяца [13, 24, 25]. В связи с риском развития осложнений вакцинация противопоказана недоношенным детям, а также в случаях развития острых и/или обострения хронических заболеваний; наличия иммунодефицитных состояний, злокачественных новообразований; при выявлении генерализованной БЦЖ-инфекции у других детей в семье или ВИЧ-инфекции у ребенка [3].

Часть осложнений связана с нарушением техники введения вакцины и, соответственно, легко предотвратима. Это, например, развитие холодного абсцесса в месте инъекции. Развитие

таких осложнений, как БЦЖ-лимфаденит, поверхностная язва, БЦЖ-остит и т.п. сопряжено со снижением активационного потенциала Т-лимфоцитов и функциональной недостаточностью клеток гуморального иммунитета, характеризующейся низким содержанием IgG, IgM, IgA при достоверном увеличении В-лимфоцитов. Таким образом, необходимо внимательнее подходить к решению вопроса о наличии противопоказаний к иммунизации и срокам их исчезновения [12].

В.А. Аксенова с соавторами (2016) указывают, что келоидный рубец — это рубцовое образование в месте введения вакцины различной величины, возвышающееся над уровнем кожи. В отличие от нормального поствакцинального рубца, келоид имеет округлую, эллипсоидную, иногда звездчатую форму, плотную консистенцию; гладкую глянцевую поверхность; окраску от бледно-розовой с синюшным оттенком до коричневатой. К признакам роста рубца относятся появление чувства зуда в его области, к которому впоследствии присоединяются болевые ощущения [1, 2]. В дальнейшем он постепенно увеличивается в размерах, что сопровождается мучительным зудом, лишь у 2% вакцинированных рост рубца прекращается самостоятельно [6, 9]. Согласно классификации ВОЗ (1984 г.), келоиды, наравне с узловатой эритемой, кольцевидной гранулемой и увеитами, относятся к осложнениям вакцинации БЦЖ IV категории (пост-БЦЖ-синдром) – т.е. являются заболеваниями аллергического характера, возникшими вскоре после иммунизации БЦЖ в результате специфической сенсибилизации [14]. Келоиды, как правило, встречаются после ревакцинации в препубертатный и пубертатный период [10, 16]. По данным М.Э. Лозовской с соавторами (2021), в связи с переходом на ревакцинацию только в 7-летнем возрасте в г. Санкт-Петербурге с 2010 г. данные осложнения не встречаются [10].

В 2020–2022 гг. появилось несколько сообщений о взаимосвязи отдаленной реактивации поствакцинального рубца (сформировавшегося ранее после иммунизации против туберкулеза вакциной БЦЖ) с вакцинацией против новой коронавирусной инфекции, причем в подавляющем большинстве развивались эти состояния у женщин. В связи с малым числом известных нам случаев сложно утверждать, есть ли какая-то закономерность в их возникновении в зависимости от возраста пациента, производителя вакцины против новой коронавирусной инфекции или какая (первая/вторая) доза им вводилась. Однако как минимум в двух случаях из семи, встреченных нами в литературе, упоминается, что ранее, в детском возрасте, у этих лиц наблюдалось местное осложненное течение поствакцинального периода (описывается образование язвы и регионарного лимфаденита). Так, например, отек и эритема на месте рубца от прививки *Bacillus Calmette-Guérin* зарегистрированы D.W. Lim с соавторами (2021) у 34-летней и 45-летней женщин через 4 и 7 дней после инъекции первой дозы мРНК-вакцины против COVID-19 (Pfizer-BioNTech). Вакцина против SARS-CoV-2

в первом случае была введена в ту же руку, что и ранее БЦЖ (ипсилатерально), во втором – контрлатерально. Реакции на введение второй дозы вакцины не было. В обоих случаях отек и эритема рубца БЦЖ спонтанно разрешились в течение 7 дней без дальнейшего лечения [29]. У 48-летнего мужчины эритема, уплотнение и легкий зуд в области дельтовидной мышцы левой руки, рядом со шрамом от более ранней вакцинации против БЦЖ (была проведена ему примерно в 5-летнем возрасте на Тайване), появились после введения первой дозы вакцины Moderna COVID-19. Инъекция была сделана на расстоянии 5–7 см от рубца после вакцинации БЦЖ. Состояние разрешилось спонтанно [41]. После введения второй дозы мРНК-вакцин против COVID-19 (Pfizer® и Moderna®) два ранее здоровых медработника (31-летняя и 28-летняя женщины) из двух разных стран (Коста-Рика и США) сообщили о появлении местной реакции, характеризующейся эритемой и уплотнением в области поствакцинального рубца, находившегося на расстоянии 3–5 см от места введения вакцины против новой коронавирусной инфекции. Данные симптомы сохранялись 4–8 дней, разрешились самостоятельно [31].

В нашей практике мы наблюдали двоих детей 8 и 11 лет, у которых подобная реакция развилась спустя два и четыре года после ревакцинации БЦЖ. Если в первом случае никакого провоцирующего фактора для ее развития не было установлено, то во втором случае ребенок за 2 мес. до появления жалоб на объемное образование, зуд и жжение в области рубца от ревакцинации БЦЖ, в легкой форме перенес новую коронавирусную инфекцию, причем сохранялись эти симптомы (с постепенным снижением их интенсивности) до четырех месяцев.

В Дании в период с мая 2020 по январь 2021 г. проводилось исследование для оценки, обеспечивает ли БЦЖ защиту от COVID-19, в рамках которого были вакцинированы против туберкулеза 615 медицинских работников, а еще через полгода – против новой коронавирусной инфекции COVID-19. В 0,3% случаев (2 чел.) отмечали жалобы на зуд и выделения в месте рубца БЦЖ после вакцинации мРНК COVID-19 (Moderna® и Pfizer-BioNTech), которая была проведена спустя 6 и 8 месяцев после вакцинации БЦЖ. У одной женщины (53 года) данные симптомы отмечались как после первой, так и после второй дозы вакцины против COVID, у другой (49 лет) – только после второй дозы. Обе были вакцинированы против туберкулеза БЦЖ в детстве, и рубцы, сформировавшиеся в результате предыдущей иммунизации, были интактны. В обоих случаях симптомы разрешались самостоятельно в течение 1–2 недель [33]. В этом контексте уместно упомянуть работу С. Ferrelli с соавторами (2022), которые сообщают о четырех случаях развития воспаления в зоне хирургических рубцов после вакцинации мРНК COVID-19 через 24–48 часов после введения первой дозы вакцины мРНК анти-SARS-CoV-2 Pfizer (BNT162b2). Всем пациентам ранее были проведены операции по удалению

базальноклеточного рака, троим за 2–6 недель до вакцинации (локализация новообразования на крыле носа, коже головы, верхней части живота), одной – за 6 месяцев (локализация новообразования на коже правого плеча). Интенсивность реакции варьировала от эритемы и отека до появления буллезных высыпаний и гнойных выделений из области рубца [23].

До объявления пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 злокачественные новообразования, как и острые заболевания, в том числе и оперативное пособие по поводу какого-либо заболевания, являлись противопоказанием для вакцинации, в связи с чем сегодня у нас нет возможности определить, существует ли какая-либо корреляция между воспалением в области операционного рубца и вакцинацией вообще, проводимой в первые 6 мес. после оперативного пособия, или же она характерна исключительно для ситуации, когда вакцинация производится матриксными вакцинами, в частности, против новой коронавирусной инфекции. Пока же можно заметить лишь наметившуюся тенденцию к тому, что чем ближе зона локализации рубца к месту инъекции вакцины, тем чаще возникает его воспаление и тем дольше сохраняется риск его возникновения.

Считается, что реактивация рубца БЦЖ происходит в связи с активацией эндогенного стимулятора агониста генов интерферона, так как гиперактивация способствует гиперкоагуляции за счет высвобождения интерферона- $\beta$  и тканевого фактора моноцитами-макрофагами [18]. Одним из примеров чего может быть болезнь Кавасаки (БК). Она проявляется чрезмерной реакцией эндотелиальных клеток после воздействия на организм различных вирусов, вызывающих стимуляцию генов интерферона, например, вирус герпеса, и предрасполагает к диффузным васкулитам и аневризмам, встречается в основном в раннем детском возрасте. Для БК характерны лихорадка, отеки кистей и стоп с последующим шелушением и покраснением в месте инокуляции БЦЖ. Изменения состояния поствакцинального рубца рассматриваются как специфический признак болезни Кавасаки, а появиться они могут уже в трехмесячном возрасте в виде эритемы, уплотнения и/или образования корок на плече в области прививки БЦЖ [32, 40].

Часто может проявляться признаками, имитирующими болезнь Кавасаки, мультисистемный воспалительный синдром у детей (MBC). Это редкое лихорадочное заболевание с полисистемным поражением органов, временно связанное с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). До сих пор неясно, являются ли MBC и БК разными синдромами или представляют собой один и тот же, но разной степени выраженности [27, 28, 30, 42, 43]. Образно выражаясь, вакцинация против какой-либо инфекции способна «разбудить спящего дракона» специфических аутоиммунных реакций, включая воспалительные кожные реакции у уязвимых лиц [36]. Перекрестная реактивность между специфическими эпитопами микобактериальных

и человеческих белков теплового шока может играть роль в развитии повреждения тканей, характерного для БК и MBC [39].

N. Tsuboya с соавторами (2022) сообщили о случае мультисистемного воспалительного синдрома у 3-летнего мальчика, который манифестировал через 4 недели после выявления бессимптомного случая новой коронавирусной инфекции (вирус идентифицирован). В частности, у ребенка развились лихорадка и желудочно-кишечные симптомы, после чего появились все шесть основных признаков полной болезни Кавасаки (гипотензия, признаки поражения сердца, включая миокардит, дисфункцию миокарда и коронарной артерии) с эритемой и уплотнением в области рубца БЦЖ [42]. Реактивация рубца описана при MBC у детей также и S.A. Zaki с соавторами (2022) [46].

Кожные поражения в месте прививки БЦЖ, подобные болезни Кавасаки, могут вызывать также вирусы кори и герпеса человека 6-го типа. Например, в литературе описан случай, когда в Японии ребенка в возрасте 3 месяцев вакцинировали против туберкулеза БЦЖ, а в 11 мес. у него развилась лихорадка, на фоне которой появилась эритема, а затем корки в области места введения БЦЖ. Был выставлен диагноз: субитумная экзантема, идентифицирован вирус герпеса человека 6-го типа (HHV6). В другом случае у 7-месячного ребенка на фоне лихорадки, кашля и насморка появились пятна Коплика, а затем и типичная кореподобная сыпь, а в месте введения БЦЖ – эритема и уплотнение размерами 2,5 см. Вирус кори был выделен в мазке из зева, а в сыворотке крови присутствовали противокоревые антитела (IgM). Возможно, причиной данных кожных проявлений может быть активация системы Т-клеток, в частности, повышение уровня растворимого рецептора интерлейкина-2 в сыворотке крови [28, 35].

Реактивация рубца БЦЖ в единичных случаях была описана после вакцинации от гриппа. В одном случае иммунизация против гриппа была проведена через 6,5 года после вакцинации БЦЖ (инъекция проводилась п/к в правую руку на 3 см ниже рубца от БЦЖ) [34], в другом – от момента вакцинации против туберкулеза прошло 9 лет, но в трехмесячном возрасте у этого ребенка была тяжелая местная реакция после вакцинации БЦЖ (образование язвы и негнойная подмышечная лимфаденопатия) [19]. Реактивация рубца БЦЖ также может быть результатом иммуносупрессивного статуса, возникнув, например, на фоне приема ингибиторов фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  [26]. Трансплантация органа требует последующей иммуносупрессивной терапии, что может способствовать не только повышенной уязвимости организма реципиента к различным инфекциям, но и спровоцировать развитие каких-либо поствакцинальных осложнений. Так, известно, что трансплантация печени, проведенная в связи с билиарной атрезией, как минимум у двух детей раннего возраста сопровождалась появлением объемного образования и зуда в области поствакцинального рубца от БЦЖ. Дети получали иммуносупрессивную

терапию, а данная реакция развилась через 6 и 8 мес. после вакцинации у первого и второго ребенка соответственно и разрешилась самостоятельно через 1 мес., не потребовав какой-либо специфической терапии [34].

Таким образом, реактивация рубца БЦЖ – это преходящее состояние, возникающее на фоне различных заболеваний,

способное самостоятельно разрешаться, не предполагает оперативного вмешательства, но в связи с малой частотой выявляемых случаев и отсутствием патогенетического обоснования его возникновения требует динамического наблюдения.

### Литература

1. Аксенова В.А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков и методы ее совершенствования: автореф. дис. ... доктора мед. наук. – СПб., 1993. – 38 с.
2. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И., Мотанова Л.В., Барышникова Л.А., Довгалюк И.Ф., Чугаев Ю.П., Попкова Г.Г. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей // Медицинский альянс. – 2016. – № 1. – С. 28-41.
3. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И., Мотанова Л.В., Барышникова Л.А., Довгалюк И.Ф., Чугаев Ю.П., Попкова Г.Г. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей. – РОФ, 2015. [Электронный ресурс] URL: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2017/kl\\_5.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_5.pdf) (Дата обращения 12.08.2022).
4. Гечас А.А., Шалин В.В., Сараева А.К., Голикова А.С. Поствакцинальные осложнения прививок против туберкулеза у детей // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. – С. 46.
5. Калюжин О.В., Андропова Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19 // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 12. – С. 195-200.
6. Калюжин О.В., Андропова Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть II): низкомолекулярная альтернатива многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики респираторных инфекций в условиях пандемии COVID-19 // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 1. – С. 108-113.
7. Леви Д.Т., Александрова Н.В. Вакцинопрофилактика туберкулеза // Биопрепараты. – 2015. – № 2 (54). – С. 4-8.
8. Лозовская М.Э., Степанов Г.А., Яровая Ю.А., Мосина А.В., Осипова М.А., Захарова О.П. Местные осложнения и лимфадениты после вакцинации БЦЖ-М у детей – выбор правильной тактики // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13. – № 2. – С. 87-94.
9. Овсянкина Е.С., Юхименко Н.В., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Эргешов А.Э. Иммунизация вакциной БЦЖ детей – прошлое и настоящее. К 100-летию применения вакцины БЦЖ // Вестник ЦНИИТ. – 2021. – № 2. – С. 5-18. doi: 10.7868/S2587667821020011.
10. Позднякова А.С. Сравнительный анализ частоты и структуры осложнений на противотуберкулезную вакцинацию вакциной БЦЖ и БЦЖ-М // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19. – № 1. – С. 71-76.
11. Романенко Т.А., Скрипка Л.В., Трунова О.А., Литвинова Т.П., Скрипка Н.С. Результаты эпидемиологического надзора за неблагоприятными событиями после иммунизации против туберкулеза // Университетская клиника. – 2017. – № 4-1 (25). – С. 168-172.
12. Севостьянова Т.А. Осложнения после введения туберкулезных вакцин БЦЖ/БЦЖ-М у детей: дис. ... доктора мед. наук. – М., 2017. – 322 с.
13. Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей в России и других странах // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 75-79. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-75-79.
14. Степанов Г.А. Характеристика осложнений на прививки БЦЖ и БЦЖ-М в Санкт-Петербурге // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – Сб. трудов 3-го нац. конгресса с межд. участ. «Здоровые дети — будущее страны». – С. 527-528.
15. Berendsen M.L.T., Øland C.B., Bles P., Jensen A.K.G., Kofoed P.E., Whittle H., de Bree L.C.J., Netea M.G., Martins C., Benn C.S., Aaby P. Maternal Priming: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Vaccine Scarring in Mothers Enhances the Survival of Their Child With a BCG Vaccine Scar // J. Pediatric. Infect. Dis Soc. – 2020. – Vol. 9. – N. 2. – P. 166-172. doi: 10.1093/jpids/piy142.
16. Berthelot J.M., Drouet L., Lioté F. Kawasaki-like diseases and thrombotic coagulopathy in COVID-19: delayed over-activation of the STING pathway? // Emerging Microbes & Infections. – 2020. – Vol. 9. – N. 1. – P. 1514-1522. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1785336>.
17. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries // Hum. Genet. – 2020. – Vol. 139. – N. 6-7. – P. 993-1000. doi: 10.1007/s00439-020-02120-y.
18. Boisson-Dupuis S. The monogenic basis of human tuberculosis // Hum. Genet. – 2020. – Vol. 139. – N. 6-7. – P. 1001-1009. doi: 10.1007/s00439-020-02126-6.
19. Chavarrí-Guerra Y., Soto-Perez-de-Celis E. Erythema at the bacillus Calmette-Guérin scar after influenza vaccination // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2019. – Vol. 53. – e20190390. doi:10.1590/0037-8682-0390-2019.
20. Dey R.J., Dey B., Singh A.K., Praharaj M., Bishai W. Bacillus Calmette-Guérin overexpressing an endogenous stimulator of interferon genes agonist provides enhanced protection against pulmonary tuberculosis // J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 221. – N. 7. – P. 1048-1056. doi: 10.1093/infdis/jiz116.
21. Dionato F.A.V., Jalalizadeh M., Buosi K., Visacri M.B., Dal Col L.S.B., Giacomelli C.F., Leme P.A.F., Maia C.L., Moriel P., Reis L.O. BCG vaccine safety in COVID-19 convalescent adults: BATTLE a randomized controlled trial // Vaccine. – 2022. – Vol. 40. – N. 32. – P. 4603-4608. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.039.
22. Farsida, Hatta M., Patellongi I., Prihantono, Shabariyah R., LarasatiLaras R.A., Islam A.A., Natzir R., Massi M.N., Hamid F., Bahagia A.D. The correlation of Foxp3 + gene and regulatory T cells with scar BCG formation among children with tuberculosis // J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis. – 2020. – Vol. 21. – P. 100202. doi: 10.1016/j.jctube.2020.100202.
23. Ferrelli C., Anedda J., Atzori L. Transient inflammation in surgical scars following Covid-19 mRNA vaccination // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2022. – Vol. 19. – P. 10.1111/jdv.18088. doi: 10.1111/jdv.18088.
24. Fekrvand S., Yazdani R., Olbrich P., Gennery A., Rosenzweig S.D., Condino-Neto A., Azizi G., Rafiemanesh H., Hassanpour G., Rezaei N., Abolhassani H., Aghamohammadi A. Primary immunodeficiency diseases and bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccine-derived complications: a systematic review // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2020. – Vol. 8. – N. 4. – P. 1371-1386. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.038.

25. Gautam U., Shrestha A.L., Mishra A. Suppurative complications following BCG vaccine in 2 Nepalese children // *Ann. Med. Surg. (Lond)*. – 2022. – Vol. 76. – P. 103484. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103484.
26. Gosse L, Dutasta F, Antoine C, Poisnel E, Delarbre D, Abed S, Boyé T, Morand JJ, Valois A. BCG scar reactivation on TNF inhibitors // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2022. – Vol. 36. – N. 10. – e801-e802. doi: 10.1111/jdv.18283.
27. Idris I., Awadelkarim A.M., Saad E., Dayco J., Beker S. Incomplete Kawasaki disease in an infant: a case report and literature review // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – N. 2. – e22122. doi: 10.7759/cureus.22122.
28. Kakisaka Y., Ohara T., Katayama S., Suzuki T., Sasai S., Hino-Fukuyo N., Kure S. Human herpes virus type 6 can cause skin lesions at the BCG inoculation site similar to Kawasaki disease // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 228. – P. 351–353.
29. Lim D.W., Ng D.H.L., Low J.G. Bacillus Calmette-Guérin scar flare after an mRNA SARS-CoV-2 vaccine // *CMAJ*. – 2021. – Vol. 193. – N. 30. – e1178. doi: 10.1503/cmaj.210696.
30. Loh A.C.E., Kua P.H.J., Tan Z.L. Erythema and induration of the Bacillus Calmette-Guérin site for diagnosing Kawasaki disease. // *Singapore Med. J.* – 2019. – Vol. 60. – N. 2. – P. 89-93. doi: 10.11622/smedj.2018084.
31. Lopatynsky-Reyes E.Z., Acosta-Lazo H., Ulloa-Gutierrez R., Ávila-Aguero M.L., Chacon-Cruz E. BCG scar local skin inflammation as a novel reaction following mRNA COVID-19 vaccines in two international healthcare workers // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – N. 4. – e14453. doi: 10.7759/cureus.14453.
32. Marsaud C., Koné-Paut I. Maladie de Kawasaki // *J. Pediatr. Pueric.* – 2018. – Vol. 31. – N. 5. – P. 225-234. doi: 10.1016/j.jpp.2018.09.001.
33. Mohamed L., Madsen A.M.R., Scholtz-Buchholzer F., Ostefeld A., Netea M.G., Benn C.S., Kofoed P.E. Reactivation of BCG vaccination scars after vaccination with mRNA-Covid-vaccines: two case reports // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 21. – N. 1. – P. 1264. doi: 10.1186/s12879-021-06949-0.
34. Moreira T.N., Moraes-Pinto M.I., Costa-Carvalho B.T., Grumach A.S., Weckx L.Y. Clinical management of localized bcg adverse events in children // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. – 2016. – Vol. 58. – P. 84. doi: 10.1590/S1678-9946201658084.
35. Muthuvelu S., Lim K.S., Huang L.Y., Chin S.T., Mohan A. Measles infection causing Bacillus Calmette-Guérin reactivation: a case report // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19. – N. 1. – P. 251. doi: 10.1186/s12887-019-1635-z.
36. Niebel D., Novak N., Wilhelmi J., Ziob J., Wilsman-Theis D., Bieber T., Wenzel J., Braegelman C. Cutaneous adverse reactions to COVID-19 vaccines: insights from an immuno-dermatological perspective // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9. – P. 944. doi.org/10.3390/vaccines9090944.
37. Scholtz-Buchholzer F., Aaby P., Silva I., Monteiro I., Kollmann T.R., Amenyogbe N., Bjerregaard-Andersen M., Benn C.S. Mortality risk among frail neonates might be associated with maternal BCG scar status: observational study from Guinea-Bissau // *J. Infect. Dis.* – 2022. – 13: jiac140. doi: 10.1093/infdis/jiac140.
38. Scholtz-Buchholzer F., Bjerregaard-Andersen M., Øland C.B., Golding C., Stjernholm E.B., Monteiro I., Aaby P., Benn C.S. Early Vaccination with Bacille Calmette-Guérin-Denmark or BCG-Japan Versus BCG-Russia to healthy newborns in Guinea-Bissau: a randomized controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71. – N. 8. – P. 1883-1893. doi: 10.1093/cid/ciz1080.
39. Sireci G., Dieli F., Salerno A. T-cells recognize an immunodominant epitope of heat shock protein 65 in Kawasaki disease // *Mol. Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 581–590.
40. Suliman O.S., Abdelnasser M. Incomplete Kawasaki disease: The usefulness of BCG reactivation as a diagnostic tool // *Sudan J. Paediatr.* – 2012. – Vol. 12. – N. 1. – pp. 84-8.
41. Tao J., Rosenfeld D., Hsu J., Bhatia A. Reactivation of a BCG vaccination scar following the first dose of the Moderna COVID-19 vaccine // *Cutis*. – 2022. – Vol. 109. – N. 3. – P. 148-149. doi: 10.12788/cutis.0470.
42. Tsuboya N., Makino H., Mitani Y., Ito M., Ohya K., Morimoto M., Hanaki R., Yodoya N., Ohashi H., Sawada H., Sugiyama K., Hirayama M. Erythema and induration of bacillus Calmette-Guérin scar associated with multisystem inflammatory syndrome in children in Japan: a case report // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – P. 849473. doi: 10.3389/fped.2022.849473. eCollection 2022.
43. Vogel T.P., Top K.A., Karatzios C., Hilmers D.C., Tapia L.I., Mocerri P., Giovannini-Chami L., Wood N., Chandler R.E., Klein N.P., Schlaudecker E.P., Poli M.C., Muscal E., Munoz F.M. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data // *Vaccine*. – 2021. – Vol. 39. – N. 22. – P. 3037-3049. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054.
44. Yitbarek K., Abraham G., Girma T., Tilahun T., Woldie M. The effect of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination in preventing severe infectious respiratory diseases other than TB: implications for the COVID-19 pandemic // *Vaccine*. – 2020. – Vol. 38. – N. 41. – P. 6374-6380. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.018.
45. Zaki S.A., Hazeem A.A., Rashid A. Bacillus Calmette-Guérin scar reactivation in multisystem inflammatory syndrome in children // *Trop. Doct.* – 2022. – Vol. 52. – N. 1. – P. 222-223. doi: 10.1177/00494755211051194.
46. Zimmermann P., Finn A., Curtis N. Does BCG vaccination protect against nontuberculous mycobacterial infection? A systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 218. – P. 679–687. doi:10.1093/infdis/jiy207.

## Об авторах

**Тарасова Людмила Геннадиевна** – доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Тел. (8512) 52-41-43

e-mail: tarasova\_lg@list.ru

**Стрельцова Елена Николаевна** – заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Тел. (8512) 52-41-43

e-mail: strelco-elena@yandex.ru

## Межрегиональная общественная организация «Московское общество фтизиатров»

## Выписка из Протокола № 1

## отчетно-перевыборной конференции МОО «Московское общество фтизиатров»

г. Москва

29 июня 2023 г.

Президент Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров» (МОО МОФ), директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Е.М. Богородская объявила об открытии отчетно-перевыборной конференции и предложила в качестве председателя конференции П.П. Сельцовского, члена Правления МОО МОФ, профессора кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главного научного сотрудника научно-клинического отдела ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», кандидатура которого была единогласно поддержана присутствующими членами МОО МОФ.

По предложению председателя конференции прошло избрание счетной комиссии в составе: А.А. Несмеловой (председатель), Р.Р. Афанасьевой, И.В. Алексеева, и мандатной комиссии в составе: В.И. Бабина (председатель), М.Г. Гамзаева, А.А. Воробьева.

В качестве наблюдателей были приглашены сотрудники ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»: А.Е. Черепаша, В.С. Ситников.

Секретарь: А.Г. Дудина, ведущий документовед оперативного отдела ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

**ПРИСУТСТВОВАЛИ:** очно – 85 членов МОО МОФ, и 574 члена МОО МОФ подключались к трансляции и голосованию дистанционно посредством сети Интернет. В числе участников были сотрудники ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», ГБУЗ «Туберкулезная больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина ДЗМ», ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ», кафедр фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России и ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» (г. Белгород), ГУЗ «Липецкий областной противотуберкулезный диспансер», ГБУ Рязанской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова», ООО «Ин Тренд».

**На повестку дня конференции были вынесены следующие вопросы:**

1. Награждение почетными грамотами МОО МОФ за многолетнюю безупречную работу во фтизиатрии.
2. Информация председателя мандатной комиссии В.И. Бабина.
3. Отчет о работе МОО МОФ за 2018–2022 гг.

*Докладчик: Президент МОО МОФ д.м.н., проф. Е.М. Богородская.*

4. Отчет о работе журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания» в 2022 г.

*Докладчик: председатель Правления МОО МОФ, д.м.н., проф. С.Е. Борисов.*

5. Отчет о работе информационного бюллетеня «Белая ромашка».

*Докладчик: к.м.н. Е.А. Котова.*

6. Отчет Ревизионной комиссии.

*Докладчик: председатель Ревизионной комиссии МОО МОФ О.В. Кривцова.*

7. Избрание Президента МОО МОФ.

*Докладчик: член Правления МОО МОФ д.м.н., проф. П.П. Сельцовский.*

8. Избрание Правления МОО МОФ и членов Ревизионной комиссии МОО МОФ.

*Докладчик: член Правления МОО МОФ д.м.н., проф. П.П. Сельцовский.*

**По пункту 1.** Награждение почетными грамотами МОО МОФ за многолетнюю безупречную работу во фтизиатрии.

Президент МОО МОФ Е.М. Богородская в торжественной обстановке вручила почетные грамоты МОФ 8 сотрудникам ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

**По пункту 2.** Информация председателя мандатной комиссии В.И. Бабина.

**В.И. Бабин** доложил о количестве членов МОО МОФ, присутствующих очно, включая 8 членов Правления МОО МОФ, а также о подключенных дистанционно к трансляции конференции 6 членах Правления и о количестве членов МОО МОФ, принявших участие в дистанционном голосовании по п. 7 и 8 повестки дня конференции.

**Сельцовский П.П.** предложил считать кворум для голосования достигнутым и перейти к заслушиванию отчетов в соответствии с повесткой дня. Голосовали «ЗА» – единогласно.

**По пункту 3.** Отчет о работе МОО МОФ за 2018–2022 гг.

**Е.М. Богородская**, Президент МОО МОФ, выступила с развернутой презентацией о деятельности Общества под ее руководством в качестве Президента МОО МОФ за 5-летний отчетный период.

**ПОСТАНОВИЛИ:** одобрить отчет президента МОО МОФ – единогласно.

**По пункту 4.** Отчет о работе журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания» в 2022 г.

**С.Е. Борисов**, заместитель главного редактора журнала, председатель Правления МОО МОФ, представил развернутый отчет о количественном и качественном содержании журнала за 2022 г.: профильной тематике, географии авторов и разнообразии представляемых ими учреждений; об основных характеристиках опубликованных оригинальных статей, обзоров, клинических наблюдений, лекций; об информационной политике журнала.

**ПОСТАНОВИЛИ:** принять к сведению отчет о работе журнала – единогласно.

**По пункту 5.** Отчет о работе информационного бюллетеня «Белая ромашка».

**Е.А. Котова** выступила с отчетом о работе информационного бюллетеня, доложила об основных направлениях редакционной политики (в частности, проведении конкурса детского творчества, посвященного Всемирному дню борьбы с туберкулезом – 24 марта), о налаживании обратной связи в форме опросов читателей бюллетеня «Белая ромашка» как из числа сотрудников противотуберкулезной службы, так и широкого сообщества пациентов (и членов их семей).

**ПОСТАНОВИЛИ:** принять к сведению отчет о работе информационного бюллетеня – единогласно.

**По пункту 6.** Отчет Ревизионной комиссии.

**О.В. Кривцова**, председатель Ревизионной комиссии МОО МОФ, отчиталась об основных статьях прихода и расхода, движении денежных средств на счете МОО МОФ.

**ПОСТАНОВИЛИ:** принять к сведению отчет Ревизионной комиссии – единогласно.

**По пункту 7.** Избрание Президента МОО МОФ.

**П.П. Сельцовский** доложил об истечении срока полномочий Президента, Правления и Ревизионной комиссии МОО МОФ в соответствии с Уставом МОО МОФ и внес предложение о переизбрании на новый срок действующего Президента МОО МОФ Е.М. Богородской. Предложения о других кандидатах не поступали. Докладчик подчеркнул, что отчет Президента МОО МОФ о работе общества за 2018–2022 гг. был единогласно одобрен и принят участниками конференции, и предложил присутствующим проголосовать путем открытого голосования за кандидатуру Е.М. Богородской. Голосовали «ЗА» – единогласно.

**ПОСТАНОВИЛИ:** утвердить **Е.М. Богородскую** в качестве Президента МОО МОФ на очередной пятилетний срок.

**По пункту 8.** Избрание Правления МОО МОФ и членов Ревизионной комиссии МОО МОФ.

**П.П. Сельцовский** представил участникам конференции на утверждение составы Правления и Ревизионной комиссии МОО МОФ.

**Члены Правления МОО МОФ:**

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

2. **Литвинов Виталий Ильич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», заслуженный деятель науки Российской Федерации – секция новых видов диагностики.

3. **Сельцовский Петр Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», заслуженный врач Российской Федерации – образовательная секция.

4. **Эргешов Атаджан Эргешович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

5. **Аксенова Валентина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России, руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, заслуженный деятель науки и образования РАЕ – детская секция.

6. **Смердин Сергей Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава Московской

области, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», заслуженный врач Российской Федерации.

7. **Синицын Михаил Валерьевич**, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части (по хирургии) ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, главный научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

8. **Собкин Александр Лазаревич**, кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы» – секция взаимодействия со стационарными учреждениями.

9. **Оприщенко Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. акад. Ю.П. Лисицына педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

10. **Иванова Диана Александровна**, доктор медицинских наук, ученый секретарь ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

11. **Зубань Олег Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России – внелегочная секция.

12. **Слогоцкая Людмила Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующий научно-клиническим отделом ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

13. **Севостьянова Татьяна Александровна**, доктор медицинских наук, заместитель заведующего филиалом Детское отделение ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» по медицинской части (по амбулаторно-поликлинической работе), заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра Департамента здравоохранения города Москвы – детский специалист фтизиатр, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России – детская секция.

14. **Малыхина Тамара Ивановна**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе ОГУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер» (г. Белгород) – секция межведомственного взаимодействия.

15. **Овчинникова Ольга Александровна**, заместитель главного врача по медицинской части ГУЗ «Липецкий областной противотуберкулезный диспансер» (г. Липецк) – секция межведомственного взаимодействия.

16. **Мохирев Алексей Владимирович**, исполнительный директор ООО «Ин Тренд».

#### **Члены Ревизионной комиссии МОО МОФ:**

1. **Кривцова Ольга Вячеславовна**, заместитель директора по экономическим вопросам ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

2. **Туктарова Людмила Михайловна**, главный врач ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

3. **Посадский Михаил Юрьевич**, исполняющий обязанности начальника планово-экономического отдела ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

4. **Долженко Елена Николаевна**, заместитель главного врача по организационно-методической работе ГБУ Рязанской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер».

5. **Барышников Ладислав Анатольевич**, доктор медицинских наук, главный фтизиопедиатр Приволжского федерального округа, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова».

За предложение поставить на голосование оба состава списками присутствующие высказались единогласно.

**ПОСТАНОВИЛИ:** утвердить составы Правления и Ревизионной комиссии МОО МОФ – единогласно.

*Секретарь А.Г. Дудина*

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЁЗ И СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»

Редакция просит авторов при подготовке статьи для размещения в журнале «Туберкулез и социально значимые заболевания» соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.

2. Статья должна быть на русском языке, напечатана через 2 интервала с шириной полей 2,5 см, без переносов. В редакцию необходимо присылать 2 экземпляра (в печатном и электронном виде).

3. Размер оригинальных статей, включая рисунки, литературу, резюме и ключевые слова, не должен превышать 12 с., в статье не должно быть более 5 авторов. Размер обзора литературы не должен превышать 15 с.

4. В выходных данных указываются:

- а) название работы;
- б) инициалы и фамилии авторов;
- в) название учреждения и подразделения (института, филиала, кафедры, отдела, лаборатории), в котором выполнена работа;
- г) город;
- д) страна.

5. Заглавие статьи должно быть сформулировано возможно кратко, но без сокращений.

6. Согласно новым требованиям ВАК для публикации в журнале необходимо представлять на отдельном листе сведения о каждом авторе:

- 1) фамилия, имя, отчество;
- 2) должность;
- 3) полный почтовый служебный адрес и e-mail;
- 4) номер служебного телефона и факса.

7. Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно нужно указывать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с шестизначным почтовым индексом), телефон, факс и e-mail.

8. Материал статьи (кроме лекций, обзоров, кратких сообщений) должен быть изложен в определенной последовательности с выделением разделов:

- а) введение, в котором кратко освещены содержание вопроса (возможно, со ссылкой на литературные источники), цель и задачи исследования;
- б) материалы и методы. Излагать методики исследования следует без подробного описания, если они общеприняты (со ссылкой на автора), но с указанием модификаций, если они введены автором, необходимо точно описать применяемые воздействия: их вид, дозы, температуру, силу тока, длительность и т. д., должны быть указаны все элементы лечебного комплекса;
- в) результаты и обсуждение (необходима статистическая обработка результатов);
- г) выводы или заключение;
- д) список литературы;
- е) резюме, ключевые слова.

9. Таблицы печатаются на отдельных листах, они должны быть компактными, иметь название, их «шапка» должна соответствовать содержанию граф. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (\*, \*\* и т. п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

10. Математические и химические формулы должны быть четко вписаны с указанием на полях букв (русских, латинских, греческих) алфавита, а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это неясно из шрифта.

11. В тексте не допускаются сокращения, кроме единиц измерения, которые следует давать только в соответствии с системой единиц СИ (кг, г, м, см, мм, л, мл, В, Вт, МА, Ки и т. п.)

12. К статье может быть приложено необходимое для понимания текста количество рисунков с подрисуночными подписями (сюда относятся и графики). В тексте статьи на каждый рисунок должна быть ссылка, продублированная на полях.

12.1. Фотографии, рисунки (графики), представленные в электронном виде, должны быть в файлах с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT, AI, EPS. Размер иллюстраций должен быть максимально большим: для одиночных портретов и т.п. – не менее 700 x 1000 пикс (6 x 9 см на 300dpi); для групповых портретов и иллюстраций с мелкими деталями – не менее 1000 x 1300 пикс (9 x 12 см на 300dpi). Микрофотографии и фотографии рентгенограмм должны быть размером не менее 700 x 1000 пикселей (6 x 9 см на 300dpi). **НЕ ДОПУСКАЕТСЯ** использование любых форматов программы Corel Draw – cdr, cdx и т.д. (необходимо пересохранять в форматы TIFF, JPEG, AI, EPS и т.п.)

Все указанное в п.12.1 относится и к иллюстрациям, интегрированным в документы Word, Excel.

13. Список литературы прилагается к статье на отдельном листе. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в алфавитном порядке: фамилия и инициалы автора (сначала отечественные, затем зарубежные авторы, в транскрипции оригинала), далее:

- для статей в журналах: название статьи, название журнала, год, том, выпуск, страница;
- для книг и сборников: название (по титульному листу), место и год издания;
- для диссертаций (авторефератов): название диссертации (автореферата) дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук, город, год.

14. К статье (исключая лекции, обзоры и краткие сообщения) должно быть приложено на отдельном листе резюме на русском (до 15 строк) и английском языках. Оформление резюме: инициалы, фамилия автора, название статьи, текст, ключевые слова.

15. Статья должна быть тщательно выверена автором.

16. Направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие журналы, не допускается.

17. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи.

18. Статьи, получившие отрицательную рецензию, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

19. Статьи, оформленные с нарушением вышеизложенных правил, публиковаться не будут.

20. Статьи (распечатка + CD-диск) следует направлять почтой по адресу:

107014, г. Москва, улица Стромынка, д. 10,  
редакция журнала

«Туберкулез и социально значимые заболевания»

или по электронной почте: [mostubjournal@mail.ru](mailto:mostubjournal@mail.ru).



Журнал  
«Туберкулёз  
и социально значимые  
заболевания»

включен в перечень  
рецензируемых научных журналов ВАК

Научно-практический журнал «Туберкулёз и социально-значимые заболевания» 6 июня 2017 года был включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК).

Актуальный перечень рецензируемых научных изданий опубликован на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии (ВАК).

*На сайте [www.tb-journal.ru](http://www.tb-journal.ru) Вы можете ознакомиться со всеми номерами журнала начиная с 2013 года, со списком редколлегии и редакционного совета, а также с требованиями для публикации статей в журнале.*

*Для доступа ко всем выпускам журнала Вам необходимо  
пройти по ссылке*

*[www.tb-journal.ru/zhurnal-onlajn/](http://www.tb-journal.ru/zhurnal-onlajn/)*



 Диаскинтест®

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Высокая точность диагностики  
туберкулезной инфекции<sup>1</sup>

Входит в обязательные стандарты  
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет<sup>2</sup>

Препарат не вызывает ложноположительных  
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией<sup>3</sup>

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

 **Generium**  
Pharmaceutical

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,  
ул. Тестовская, д. 10;  
тел./факс +7 (495) 988-47-94

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)

1. Слоговская Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – N 1. – С. 99-103.  
2. Приказ Минздрава России №124Н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).  
3. Слоговская Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.