



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 – №3 (43)

# 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 РАН, 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 Октай**, 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);

**Малыхина 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**

- 4 Эпидемиологические аспекты влажной формы возрастной макулярной дегенерации  
Э.М. Якупова

**ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА**

- 8 Специфические сывороточные биомаркеры воспаления при саркоидозе и туберкулезе  
Ю.Ю. Гармаш, Л.Н. Новикова, А.М. Рыжов
- 19 Современные возможности прижизненной морфологической диагностики микобактериального поражения  
Ю.Р. Зюзя
- 32 Причинно-следственные связи локализации вторичного туберкулеза в верхнезадних сегментах легких  
В.Ю. Ханалиев, М.А. Муталимов, Х.Ю. Пахиева, А.Р. Салмаханов, М.И. Кутиев
- 35 Возрастные и гендерные особенности сердечно-сосудистой патологии при туберкулезе легких у пациентов сельской местности  
А.В. Мордык, Н.В. Багишева, М.В. Моисеева, А.А. Шапран, Е.А. Темерева

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

- 39 Факторы риска кардиотоксических нежелательных реакций при лечении больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя  
Д.А. Иванова, О.В. Родина, Н.В. Литвинова, С.Е. Борисов, Ю.Ю. Митрофанова

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

- 49 Развитие раннего острого респираторного дистресс-синдрома и распада капсулы фиброзно-очагового туберкулеза легких на фоне инфекции COVID-19  
О.В. Альпидовская
- 54 К вопросу о трудностях дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза: клинический пример  
Р.Г. Ковалева, М.Н. Кондакова, А.В. Елькин, К.Г. Тярасова, К.А. Горячева

**ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

- 60 Организация и проведение противоэпидемической работы в очагах туберкулезной инфекции. Часть 2  
Е.М. Богородская, Г.С. Оганезова, И.В. Ноздреватых

**ХРОНИКА**

- 75 XI Ежегодная научно-практическая конференция московских фтизиатров с международным участием «Противотуберкулезный диспансер – миссия XXI века» 14–15 сентября 2023 года

**EPIDEMIOLOGY AND HEALTH ORGANIZATION**

- 4 Epidemiological aspects of the wet form of age-related macular degeneration  
E.M. Yakupova

**DIAGNOSIS AND CLINIC OF TUBERCULOSIS**

- 8 Specific serum biomarkers inflammation in sarcoidosis and tuberculosis  
Yu. Yu. Garmash, L.N. Novikova, A.M. Ryzhov
- 19 Modern capabilities of lifetime morphological diagnosis of mycobacterial defeat  
Yu.R. Zyuzya
- 32 Causal relationships of localization of secondary tuberculosis in the upper-posterior segments of the lungs  
V.Yu. Khanaliev, M.A. Mutalimov, H.Yu. Pakhiev, A.R. Salmakhanov, M.I. Kutiev
- 35 Age and gender featurts of cardiovascular pathology in pulmonary tuberculosis in patients in rural areas  
AA.V. Mordyk, N.V. Bagisheva, M.V. Moiseeva, A.A. Shapran, E.A.Temereva

**TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS**

- 39 Risk factors for cardiotoxic adverse reactions in the treatment of tuberculosis patients with MDR and XDR of the pathogen  
D.A. Ivanova, O.V. Rodina, N.V. Litvinova, S.E. Borisov, Yu.Yu. Mitrofanova

**CLINICAL OBSERVATIONS**

- 49 The development of early acute respiratory distress-syndrome and the collapse of the capsule of fibrous-focal pulmonary tuberculosis against the background of infection with COVID-19  
O.V. Alpidovskaya
- 54 Of the difficulties of differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis: clinical case  
R.G. Kovaleva, M.N. Kondakova, A.V. Elkin, K.G. Tyarasova, K.A. Goryacheva

**LECTURE FOR DOCTORS**

- 60 Organization and implementation of anti-epidemic work in the foci of tuberculosis infection. Part 2  
E.M. Bogorodskaya, G.S. Oganezova, I.V. Nozdrevatykh

**CHRONICLE**

- 75 XI Annual Scientific and practical conference of Moscow phthysiologists with international participation «Tuberculosis Dispensary – the mission of the XXI century» September 14–15, 2023



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/)*



## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛАЖНОЙ ФОРМЫ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Э.М. Якупова

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Цель работы.** Оценка распространенности влажной формы возрастной макулярной дегенерации на территории Республики Башкортостан.

**Материалы и методы.** На базе Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России проведено исследование Ural Eye and Medical Study. В исследовании приняли участие 5899 респондентов от 40 лет и старше.

**Результаты.** Влажная форма возрастной макулярной дегенерации была обнаружена у 276 участников исследования – 6,9%, среди мужчин – у 6,6%, среди женщин – у 7,0%, среди жителей города – у 9,0%, среди жителей села – у 4,1%. Распространенность влажной формы возрастной макулярной дегенерации постепенно увеличивалась по мере увеличения возраста респондентов, составив 1,6% в возрастной группе 40–49 лет и достигнув 18,8% в возрастной группе 90–99 лет. Распространенность влажной формы возрастной макулярной дегенерации была выше среди жителей города (9,0%), чем среди жителей села (4,1%).

**Ключевые слова:** распространенность влажной формы возрастной макулярной дегенерации, социально значимые болезни глаз, эпидемиологическое исследование

## EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE WET FORM OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

E.M. Yakupova

**Purpose.** Assessment of the prevalence of the wet form of age-related macular degeneration in the territory of the Republic of Bashkortostan.

**Materials and methods.** The Ural Eye and Medical Study conducted based on the Ufa Eye Research Institute. The study involved 5899 respondents aged 40 and older.

**Results.** The wet form of age-related macular degeneration found in 276 study participants – 6.9%, among them 6.6% of men, 7.0% of women, 9.0% of urban residents, 4.1% of rural residents. The prevalence of the wet form of age-related macular degeneration gradually increased with increasing age of the respondents, amounting to 1.6% in the age group of 40–49 years and reaching 18.8% in the age group of 90–99 years. The prevalence of the wet form of age-related macular degeneration was higher among urban residents (9.0%) than among rural residents (4.1%).

**Keywords:** prevalence of the wet form of age-related macular degeneration, socially significant eye diseases, epidemiological study

### Актуальность исследования

В настоящее время одним из приоритетных направлений здравоохранения является снижение распространенности социально значимых заболеваний – болезней, способных к массовости, приводящих к утрате трудоспособности и приносящих значительный экономический ущерб [2, 4].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к социально значимым болезням органа зрения относятся катаракта, глаукома, аномалии рефракции, возрастная макулярная дегенерация и диабетическая ретинопатия [13]. При этом лидирующую позицию среди причин необратимой слепоты и слабовидения занимает возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – хроническое дегенеративное заболевание сетчат-

ки, приводящее к прогрессирующей потере центрального зрения [1]. Особое место занимает влажная форма данной офтальмопатологии, отличающаяся злокачественным течением и способная к быстрому прогрессированию [17]. Распространенность возрастной макулярной дегенерации в странах Европы составляет около 12,3%, 7,5% – в африканских странах и 7,4% – в странах Азии [19].

В развитых странах ВМД является лидирующей причиной инвалидности по зрению среди лиц в возрасте старше 60 лет [10]. С 2015 года среди причин инвалидности по зрению в Российской Федерации первое место занимают болезни сетчатки, из них значительную долю – 12,5% – составляет возрастная макулярная дегенерация [6, 9].

Несмотря на то что во всем мире проводится значительное количество эпидемиологических исследований, посвященных распространенности глазных заболеваний, в Российской Федерации наблюдается дефицит таких работ [3, 11]. Учитывая национальное и этнокультурное многообразие населения нашей страны, изучение распространенности глазных болезней на территории России может представлять особый интерес. В этой связи актуальным является изучение эпидемиологических аспектов влажной формы возрастной макулярной дегенерации на региональном уровне, в том числе с позиции возрастных, гендерных различий и места проживания [3].

### Цель исследования

Оценка распространенности влажной формы возрастной макулярной дегенерации на территории Республики Башкортостан.

### Материалы и методы исследования

На базе Уфимского научно-исследовательского института глазных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с 2015 по 2020 год проведено комплексное клинко-офтальмологическое, медико-социальное, кросс-секционное, поперечное (одномоментное), популяционное, описательное и аналитическое исследование, ограниченное территориями Республики Башкортостан – Ural Eye and Medical Study (UEMS). Исследование выполнено в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинской декларации, правилами GCP (Good Clinical Practice) и действующими нормативными требованиями. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Уфимского НИИ глазных болезней.

Целью исследования явилось изучение распространенности болезней органа зрения среди лиц, проживающих на исследуемой территории, а также связь распространенности глазных заболеваний с демографическими, медицинскими и социальными факторами.

Критериями включения в Ural Eye and Medical Study явились добровольное участие (наличие добровольного информированного согласия на проведение исследования), возраст респондентов от 40 лет и старше, постоянное проживание на территории Республики Башкортостан.

Методы исследования Ural Eye and Medical Study включали в себя анкетирование, офтальмологическое и общесоматическое обследование. Анкетирование проводилось соответственно опроснику, содержащему вопросы касательно демографических характеристик, социального положения, образа жизни, психологического статуса. Офтальмологическое исследование включало общие и специализированные методы обследования.

В исследовании Ural Eye and Medical Study приняли участие 5899 респондентов – 80,5% от общего числа лиц, подлежащих обследованию, что является достаточным для получения достоверных результатов при проведении популяционного исследования (охват не менее 75% выборки) [7]. Среди участников исследования 43,7% составили мужчины (2581 чел.), 52,3% – женщины (3318 чел.), 42,3% – жители города (2501 чел.), 59,7% – сельские жители (3398 чел.). Средний возраст респондентов составил  $59,0 \pm 10,7$  года (от 40 до 97 лет).

Полученные в ходе офтальмологического обследования изображения глазного дна с признаками возрастной макулярной дегенерации были поделены на 2 группы – сухая форма ВМД и влажная форма ВМД, согласно клинической классификации заболевания [8].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 23.0 (США). Сравнение групп проводилось с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного теста Фишера. Различия принимали за статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В исследовании распространенности влажной формы возрастной макулярной дегенерации приняли участие 4013 респондентов.

По результатам оценки изображений глазного дна ВМД была обнаружена у 21,7% (95%ДИ 20,5–23,0%), среди которых 70,4% (95%ДИ 67,2–73,4%) составили женщины, 29,6% (95%ДИ 26,6–32,8%) – мужчины, 66,2% (95%ДИ 62,9–69,3%) – жители города, 33,8% (95%ДИ 30,7–37,1%) – жители села.

Влажная форма возрастной макулярной дегенерации была обнаружена у 276 участников исследования, таким образом, распространенность заболевания составила 6,9% (95%ДИ 6,1–7,7%). Средний возраст респондентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации составил  $72,5 \pm 12,8$  года (от 40 до 97 лет). Среди них 83 мужчины (6,6% от числа обследованных мужчин; 95%ДИ 5,3–8,2%), 193 женщины (7,0% от числа обследованных женщин; 95%ДИ 6,1–8,0%), 204 жителя города (9,0% от числа обследованных горожан, 95%ДИ 7,8–10,2%), 72 жителя села (4,1% от числа обследованных сельских жителей, 95%ДИ 3,3–5,2%).

Распространенность влажной формы возрастной макулярной дегенерации постепенно увеличивалась по мере увеличения возраста респондентов, составив 1,6% (95%ДИ 0,9–2,7%) в возрастной группе 40–49 лет и достигнув 18,8% (95%ДИ 12,0–28,1%) в возрастной группе 90–99 лет ( $p < 0,0001$ ) (табл. 1).

Распространенность влажной формы возрастной макулярной дегенерации была выше среди жителей города, чем среди жителей села (9,0% и 4,1% соответственно) ( $p < 0,0001$ ). Статистически значимой разницы в распространенности влажной

Таблица 1. Распространенность влажной формы возрастной макулярной дегенерации в зависимости от возраста респондентов

Table 1. Prevalence of the wet form of age-related macular degeneration depending on the age of respondents

Возраст, лет Age, years	Влажная форма ВМД Wet AMD form (n = 276)		Уровень значимости Significance level
	n	% [95%ДИ для доли] [95%CI for the fraction]	
40-49	13	1,6 [0,9; 2,7]	p < 0,0001
50-59	24	3,0 [2,0; 4,5]	
60-69	79	9,3 [7,5;11,6]	
70-79	71	8,6 [6,8;10,8]	
80-89	70	11,4 [9,0;14,2]	
90-99	19	18,8 [12,0;28,1]	

формы возрастной макулярной дегенерации среди мужчин и женщин не обнаружено (p = 0, 48) (табл. 2).

**Обсуждение результатов**

Полученные в ходе исследования данные о распространенности влажной формы возрастной макулярной дегенерации сопоставимы с литературными данными, согласно которым уровень распространенности заболевания варьируется в пределах 7–10% популяции [14, 17, 19].

Известно, что возраст является основным фактором риска развития возрастной макулярной дегенерации и распространенность данной патологии с увеличением возраста только растет. Так, согласно результатам метаанализа, проведенного J.M. Colijn с соавт., распространенность ВМД в возрастной группе 55–59 лет составила 3,5% и достигла 17,6% к возрасту 85 лет и старше [12]. По данным Т.В. Бобр, распространенность ВМД составила 1,6% во возрасте 65–74 года, возросла до 25% в возрасте 75–84 года и достигла 30% среди лиц 85 лет и старше [5].

Ряд исследователей отмечают связь возрастной макулярной дегенерации с женским полом. В литературе встречаются данные о том, что женщины страдают ВМД приблизительно в два раза чаще, чем мужчины [5]. Одной из возможных причин данной связи является большая продолжительность жизни у представителей женского пола, что делает женщин более склонными к развитию ВМД [16]. Помимо этого, возможным объяснением могут стать генетические различия в женском и мужском организмах. Гены, сцепленные с X-хромосомой, предположительно, могут способствовать развитию и прогрессированию заболевания [18]. Однако результаты ряда исследований свидетельствуют об отсутствии связи возник-

Таблица 2. Распространенность влажной формы возрастной макулярной дегенерации в зависимости от демографических показателей

Table 2. Prevalence of the wet form of age-related macular degeneration depending on demographic indicators

Признак Sign	Влажная форма ВМД Wet AMD form (n = 276)		χ²	df	p
	n	% [95%ДИ для доли] [95%CI for the fraction]			
Городские жители Urban residents	204	9,0 [7,8; 10,2]	50,63	2	< 0,0001
Сельские жители Rural residents	72	4,1 [3,3; 5,2]			
Мужчины Men	83	6,6 [5,3; 8,2]	1,48	2	0,48
Женщины Women	193	7,0 [6,1; 8,0]			

Примечание:

приведены результаты сравнения по критерию χ² Пирсона; df – число степеней свободы, χ² – значение критерия χ², p – уровень статистической значимости.

Note:

the results of the comparison according to the Pearson criterion χ² are given df – the number of degrees of freedom, χ² – the value of the criterion χ², p – the level of statistical significance.

новения возрастной макулярной дегенерации и половой принадлежности [15]. Однако в проведенном нами исследовании статистически значимой разницы в распространенности заболевания в зависимости от пола выявлено не было.

**Выводы**

Распространенность влажной формы возрастной макулярной дегенерации в исследуемой популяции составила 6,9% и увеличивалась с возрастом, составив 1,6% в возрасте 40–49 лет и достигнув 18,8% в возрасте 90–99 лет (p < 0,0001). Среди жителей города распространенность заболевания оказалась выше, чем среди жителей села (9,0% и 4,1% соответственно) (p < 0,0001).

Результаты анализа распространенности влажной формы ВМД могут использоваться в качестве контроля при проведении других популяционных исследований.

Полученные данные могут стать основой для комплексной оценки эффективности программ по повышению качества оказания офтальмологической помощи на региональном уровне.

**Литература**

1. Бикбов, М.М. Возрастная макулярная дегенерация: монография / М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов, А.Л. Ярмухаметова. – М.: Апрель, 2013. – 196 с.  
2. Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Исрафилова Г.З., Зайнуллин Р.М., Якупова Э.М. Социально значимая патология органа зрения // Туберкулез и социально значимые заболевания. – № 4. – 2021. – С. 27-31.

3. Бикбов М.М., Исрафилова Г.З., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М., Якупова Э.М. Катаракта как причина нарушения зрения // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2022. – Т. 30. – № 1. – С. 7-13.
4. Будилова Е.В., Мигранова Л.А. Распространение социально значимых болезней и борьба с ними в России // *Народонаселение*. – 2020. – Т. 23. – № 2. – С. 85-98. <https://doi.org/10.19181/population.2020.23.2.8>.
5. Бобр Т.В. *Возрастная макулярная дегенерация сетчатки: практическое пособие для врачей*. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2016. – С. 7-13.
6. Иващенко О.И., Нероев В.В., Зайцева О.В. Возрастная макулярная дегенерация и диабетическое поражение глаз. Социально-экономические аспекты заболеваемости // *Вестник офтальмологии*. – 2021. – Т. 137. – № 1. – С. 123-129. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137011123>.
7. Калинина А.М. и др. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. Методическое пособие / Под ред. С.А. Бойцова. – М., 2015. – 96 с. <http://www.gnicpm.ru>.
8. Клинические рекомендации. Макулярная дегенерация возрастная. 2021–2022–2023 (22.10.2021). Утверждены Минздравом России.
9. Липатов Д.В., Лышканец О.И. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в России: современное состояние проблемы // *Вестник офтальмологии*. – 2019. – Т.135. – № 4. – С. 128-139.
10. Файзрахманов Р.Р., Зайнетдинов А.Ф., Салаватова В.Ф. Структура витреомакулярного интерфейса при патологии сетчатки // *Точка зрения. Восток-Запад*. – 2017. – № 2. – С. 82-85.
11. Bikbov M., Fayzrakhmanov R., Kazakbaeva G., Jonas J.B. Ural Eye and Medical Study: description of study design and methodology // *Ophthalmic epidemiology*. – 2018. Vol. 25. – N. 3. – P. 187–198. doi: 10.1080/09286586.2017.1384504.
12. Colijn J.M., Buitendijk G.H.S., Prokofyeva E. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: The past and the future // *Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 124. – P. 1753-1763.
13. Control of major blinding diseases and disorders: Vision 2020 / World Health Organization Press Office. – WHO Fact sheet № 14. – Geneva, 2010.
14. Kim J.H., Chang Y.S., Kim J.W., Kim C.G., Lee D.W. Age-related differences in the prevalence of subtypes of Neovascular age-related macular degeneration in the first diagnosed eye // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 257. – N. 5. – P. 891-898. doi: 10.1007/s00417-018-04228-4.
15. Owen C.G., Jarrar Z., Wormald R. et al. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK // *British J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 96. – P. 752-756.
16. Pennington K.L., DeAngelis M.M. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors // *Eye Vis. (Lond)*. – 2016. – P. 34-37.
17. Thomas C.J., Mirza R.G., Gill M.K. Age-Related Macular Degeneration // *Med. Clin. North Am.* – 2021. – Vol. 105. – № 3. – P. 473-491. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003.
18. Vladan B., Biljana S.P., Mandusic V. et al. Instability in X chromosome inactivation patterns in AMD: a new risk factor? // *Med. Hypothesis Discov. Innov. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 2. – P. 74-82.
19. Wong W.L., Su X., Li H. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Glob. Health*. – 2014. – Vol. 2. – P. e106–e116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.

#### Об авторе

**Якупова Эллина Маратовна** – заведующая отделом по клинико-экспертной работе Уфимского научно-исследовательского института глазных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
ORCID: 0000-0002-9616-6261  
Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3  
Тел. +7 (987) 016-47-36  
e-mail: rakhimova\_ellina@mail.ru



## СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СЫВОРОТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ САРКОИДОЗЕ И ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Ю.Ю. Гармаш<sup>1,2</sup>, Л.Н. Новикова<sup>1</sup>, А.М. Рыжов<sup>1</sup>

С целью изучения диагностической и прогностической роли комплекса сывороточных биомаркеров воспаления при активном саркоидозе и туберкулезе (ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), аденозиндеаминаза (АДА), С-реактивный белок (СРБ), свободные радикалы (СвР), устойчивость к окислительному стрессу (УкО), липидный профиль, показатель активности липоидоза (ПАЛ) по разработанной запатентованной формуле:  $PAL = OXC / LPNПхс + TGL$ , коэффициент корреляции (КК) по разработанной запатентованной формуле:  $KK = AПФ / AДА$ ) проведена серия одноцентровых проспективных динамических исследований: 1) 303 пациента с саркоидозом органов дыхания до лечения и каждые 2-6 месяцев лечения в течение трех лет (исключены пациенты с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы и прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента): 1-я группа – 193 пациента без обострения саркоидоза (мужчины/женщины 124 (65%)/69 (35%), медиана возраста 47,3, индекс массы тела 24,9; 2-я группа – 51 пациент с обострением, не леченные кортикостероидами (мужчины/женщины 34 (66,7%)/17 (33,3%), медиана возраста 39,5, индекс массы тела 29,2; 3-я группа – 59 пациентов с обострением, леченные кортикостероидами (мужчины/женщины 31 (52,5%)/28 (47,4%), медиана возраста 34,7, индекс массы тела 29,1; 2) 273 пациента до и через 2-6 месяцев лечения: 151 пациент с саркоидозом; 122 пациента с туберкулезом. При саркоидозе воспаление характеризовалось повышением АПФ, АДА, нормальным СРБ, дислипидемией со снижением ПАЛ. При туберкулезе – повышением АДА, СРБ, нормальным АПФ, дислипидемией и более низким ПАЛ, чем при саркоидозе. При саркоидозе КК (соотношение АПФ / АДА) отражает активность воспаления с чувствительностью 85%, специфичностью 78,8%, эффективностью 80%. Комплекс АПФ, АДА, КК, СРБ, ПАЛ, СвР, УкО – эффективный инструмент мониторинга гранулематозного и эндогенного системного воспаления при саркоидозе и туберкулезе.

**Ключевые слова:** саркоидоз, туберкулез, гранулематоз, воспаление, ангиотензинпревращающий фермент, аденозиндеаминаза, С-реактивный белок, липиды, свободные радикалы, окислительный стресс, кортикостероиды

## SPECIFIC SERUM BIOMARKERS FOR INFLAMMATION IN SARCOIDOSIS AND TUBERCULOSIS

Yu. Yu. Garmash, L.N. Novikova, A.M. Ryzhov

In order to study the diagnostic and prognosis role of a complex of serum biomarkers of inflammation in active sarcoidosis and tuberculosis (angiotensin-converting enzyme (ACE), adenosine deaminase (ADA), C-reactive protein (CRP), free radicals (FvR), resistance to oxidative stress (OSR), lipid profile, indicator of lipoidosis activity (PAL) according to the developed patented formula:  $PAL = TC/LDLxc+TGL$ , correlation coefficient (CC) according to the developed patented formula:  $CC = FCT/ADA$ ), a series of single-center prospective dynamic studies were conducted: 303 patients with respiratory sarcoidosis before treatment and every 2-6 months of treatment for 3 years (patients with severe diseases of the cardiovascular system and taking angiotensin-converting enzyme inhibitor were excluded): group 1-193 patients without exacerbation of sarcoidosis (men/women 124 (65%)/69 (35%), median age 47.3, index body weight 24.9, group 2 – 51 patients with exacerbation not treated with corticosteroids (men/women 34 (66.7%)/17 (33.3%), median age 39.5, index body weight 29.2, group 3-59 patients with exacerbation treated with corticosteroids (men/women 31 (52.5%)/28 (47.4%), median age 34.7, index body weight 29.1; 273 patients before and after 2-6 months of treatment: 151 patients with sarcoidosis and 122 patients with tuberculosis. In sarcoidosis, inflammation was characterized by increased ACE, ADA, normal CRP, dyslipidemia with decreased PAL. In tuberculosis- increased ADA, CRP, normal ACE, dyslipidemia and low PAL than in sarcoidosis. In sarcoidosis, CC (ACE / ADA ratio) reflects inflammatory activity with a sensitivity of 85%, specificity of 78.8%, efficiency of 80%. The complex of ACE, ADA, CC, CRP, PAL, FvR, OSR is an effective tool for monitoring granulomatous and endogenous systemic inflammation in sarcoidosis and tuberculosis.

**Key words:** sarcoidosis, tuberculosis, granulomatosis, inflammation, angiotensin-converting enzyme, adenosine deaminase, C-reactive protein, lipids, free radicals, resistance to oxidative stress, corticosteroids

<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.

### Введение

Саркоидоз и туберкулез представляют собой системные длительно текущие хронические гранулематозные воспалительные заболевания с разной степенью активности воспаления в процессе лечения и течения, гетерогенные с точки зрения проявления, продолжительности и тяжести, с общими респираторными симптомами, включая кашель, одышку и боль в грудной клетке, часто сопровождающееся слабостью, утомляемостью, недомоганием, лихорадкой и потерей веса. По данным научных исследований, сывороточные маркеры воспаления, обладая преимуществами простого сбора образцов, минимальной инвазией, низкой стоимостью, высокой чувствительностью и специфичностью, сохраняют большое практическое диагностическое значение, широко применяются при динамической оценке активности заболевания, прогнозировании исхода и течения воспалительного процесса [15, 30, 34]. В комплекс мероприятий диагностики саркоидоза традиционно включены клиничко-рентгенологическое соответствие, обнаружение неказеозного гранулематозного воспаления, исключение заболеваний со сходной морфологической картиной, в первую очередь туберкулеза [8]. В отличие от саркоидоза, этиология которого неизвестна, туберкулез – инфекционное заболевание, которое вызывается патогенными микобактериями, образующими группу *Mycobacterium tuberculosis complex* [7]. Относительно небольшое количество сывороточных биомаркеров воспаления имеет реальное клиническое применение при этих специфических воспалительных заболеваниях [15].

Наиболее известным сывороточным маркером наличия и активности гранулематозного воспаления является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [34]. Сывороточный АПФ (англ. serum angiotensin converting enzyme, SACE, ACE, kinase II, dipeptidyl carboxypeptidase, peptidylpeptide hydrolase) представляет собой кислый гликопротеин, вырабатываемый в основном активированными альвеолярными макрофагами, в норме участвует в регуляции артериального давления. Основной его функцией является преобразование пептида ангиотензина I в мощный вазоконстриктор ангиотензин II (сужает сосуды и вызывает повышение артериального давления) и разрушение брадикинина (низкомолекулярный пептид, приводящий к снижению давления), уравновешивается другими системами регуляции артериального давления [42]. Как ключевой элемент системы регуляции давления, АПФ служит мишенью целого класса антигипертензивных средств — ингибиторов АПФ, и поскольку в клинической практике многие пациенты принимают ингибиторы АПФ по поводу артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, следует с осторожностью интерпретировать уровни АПФ у этих пациентов – ингибиторы АПФ потенциально при-

водят к низким концентрациям АПФ в образцах периферической крови [25].

Распределяется АПФ преимущественно в эпителиальных клетках и эндотелии легочных капилляров, в эпителиальных или сосудистых эндотелиальных клетках печени, почек, головного мозга, глаз и тонкой кишки. Уровень АПФ тесно коррелирует с заболеваниями легких, оказывает решающее влияние на патогенез тяжелого острого инфекционного респираторного синдрома [28]. Среди многочисленных биохимических маркеров именно уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови получил доказанную клиническую ценность при саркоидозе [30]. В повышенных количествах он синтезируется эпителиоидными клетками гранулемы, отражает различную степень распространенности гранулематозного поражения, аномально повышен у нелеченых пациентов с саркоидозом, значительно выше, чем у здоровых лиц. Все больше исследований показывают, что АПФ может играть потенциальную роль в диагностике саркоидоза; уровень АПФ коррелирует с активностью заболевания, отражает общее количество саркоидных гранул, прогнозирует активный статус пациента с саркоидозом, служит инструментом мониторинга активности и распространенности гранулематозного воспаления, в том числе вне легочной локализации. При динамическом наблюдении снижение уровня АПФ на фоне лечения указывает на эффект терапии и является прогностическим признаком благоприятного течения воспалительного процесса [12, 16, 18, 24, 33, 34, 36, 39, 40, 42, ]. Несмотря на это, вопрос о том, можно ли надежно использовать уровень АПФ для диагностики саркоидоза и прогнозирования активного статуса заболевания, остается спорным, поскольку результаты существующих исследований показывают высокую вариабельность [19, 29, 35]. Недавний метаанализ 31 исследования диагностической эффективности АПФ выявил объединенное значение чувствительности 60% (95%ДИ 52–68%) и специфичности 93% (95%ДИ 88–96%), а площадь под кривой 0,84 (95%ДИ 0,80–0,87) была получена путем глобальной сводки результатов теста, отображала компромисс между чувствительностью и специфичностью, показала значимую общую точность, среднее значение отношения диагностических шансов составило 19 (95%ДИ 12–31), и эффективность АПФ при выявлении саркоидоза. Полученное значение положительного отношения правдоподобия составило 8,4 (95%ДИ 5,3–13,3), что предполагает, что у пациента примерно в девять раз выше вероятность диагноза саркоидоза по сравнению с контролем, но это значение не было достаточно высоким для клинического применения. Кроме того, отрицательное отношение правдоподобия составило 0,43 (95%ДИ 0,36–0,52), что предполагает в случае отрицательного результата АПФ вероятность того, что у пациента саркоидоз составляет 43%, и она недостаточно низка, чтобы исключить заболевание [37].

Анализ подгрупп увеита показал чувствительность 35–61% и специфичность 89–99% для уровня АПФ при диагностике глазного саркоидоза [21, 37]. В этом же метаанализе девять исследований были связаны с активностью саркоидоза, среди них АПФ имел чувствительность 0,76 (95%ДИ 0,61–0,87), специфичность 0,80 (95%ДИ 0,64–0,90).

Надо сказать, что АПФ не является сугубо специфическим маркером саркоидоза, повышение его уровня без других признаков активности не может быть критерием для начала лечения саркоидоза, отдельное повышение АПФ не является достоверным признаком саркоидоза, нормальный уровень АПФ при наличии гранулем в тканях не позволяет исключить саркоидоз. Для окончательного диагноза требуется учет всех результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования и патогистологического исследования [14, 21, 37]. При туберкулезе АПФ сохраняется на нормальном уровне [14, 35].

Аденозиндезаминаза (синоним аденозинаминогидролаза) (АДА) представляет собой один из ключевых ферментов пуринового обмена, который способствует метаболизму пуриновых нуклеозидов. АДА катализирует необратимое дезаминирование (удаление аминогрупп из молекулы) аденозина – аминокислоты, которая формируется в клетках путем метаболической клеточной энергии и защищает клетки от окисления, оказывает противовоспалительный эффект. В первую очередь у человека АДА участвует в развитии и поддержании иммунной системы. АДА секретируется мононуклеарными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами и эритроцитами, связана с иммунитетом, опосредованным Т-клетками и внутриклеточными инфекциями. Дефицит аденозиндезаминазы приводит к фиброзу легких, предполагая, что хроническое воздействие высоких уровней аденозина может усугублять, а не подавлять воспалительные реакции. Генетический дефицит АДА приводит к лимфопении и тяжелому комбинированному иммунодефициту из-за снижения дифференцировки и созревания лимфоидных клеток. АДА участвует в активации Т-клеток и может продлевать хроническое воспаление за счет разрушения токсического внеклеточного аденозина лимфоцитов. Повышенные уровни АДА связаны с многочисленными заболеваниями, а ингибиторы АДА клинически использовались в качестве антиметаболических и противоопухолевых средств, а также модуляторов неврологических функций из-за их влияния на уровни аденозина. Показатель АДА увеличивается при активном саркоидозе и туберкулезе в результате активации, дифференциации и пролиферации мононуклеарных альвеолярных клеток, полученных из крови. По данным ряда исследований, при саркоидозе эта гипотеза подтверждается значительной положительной корреляцией, наблюдаемой между активностью АДА и количеством альвеолярных CD4+ лимфоцитов, а также количеством альвеолярных лимфоцитов, несущих анти-

гены активации (CD25 и VLA-1-рецептор коллагена). Площадь под кривой для АДА при саркоидозе довольно высока (0,98ДИ 0,96–1,0), чувствительность – 93,8% и специфичность – 100%, наблюдается высокая диагностическая ценность (96,6%) [20]. Повышение АДА в жидкости бронхоалоальвеолярного лаважа у пациентов с активным саркоидозом можно рассматривать как дополнительный маркер активности заболевания [10]. При тестировании уровней АДА в сыворотке крови 130 здоровых доноров крови и 98 пациентов с саркоидозом (59 пациентов с активным и 39 пациентов с неактивным саркоидозом) активность АДА в контрольной группе составляла  $18,8 \pm 3,8$  Ед/л, уровни АДА в сыворотке в группе с активным саркоидозом ( $33,5 \pm 14,3$  Ед/л,  $p < 0,0001$ ) были значительно выше, чем у здоровых людей и при неактивном заболевании ( $19,6 \pm 5,8$  Ед/л,  $p < 0,0001$ ). АДА сравнивали с ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ), чувствительность и специфичность АДА составляли 75%/92%, АПФ – 49%/85% и были значительно выше, чем у здоровых людей из контрольной группы и при неактивном заболевании ( $19,6 \pm 5,8$  Ед/л,  $p < 0,0001$ ) [41].

За последние несколько лет данные литературы показывают значение аденозиндезаминазы и в диагностике туберкулеза. При исследовании 68 больных, поровну разделенных на две группы: туберкулезный лимфаденит и нетуберкулезная лимфаденопатия с целью оценить, существуют ли значимые диагностические различия в уровне повышенного значения аденозиндезаминазы между туберкулезными и различными типами нетуберкулезной лимфаденопатии, у пациентов с туберкулезным лимфаденитом уровень АДА в сыворотке был значительно выше, чем у пациентов с персистирующим реактивным лимфаденитом; с другой стороны, наблюдалось статистически значимое повышение уровня АДА в сыворотке крови при саркоидозе, более чем при туберкулезном лимфадените [11]. При туберкулезе определение АДА в сыворотке не так актуально, как в других жидкостях, из-за его низкой специфичности. Многие исследования показали полезность определения АДА для диагностики туберкулеза в различных биологических жидкостях как простое и недорогое измерение, которое может быть добавлено к другим биологическим тестам для диагностики туберкулеза: в плевральной жидкости пороговые значения варьируются от 33 до 48 Ед/л, с чувствительностью выше 80% и специфичностью около 100%; в перитонеальной жидкости пороговое значение составляет 30 Ед/л; в спинномозговой жидкости значение 7 Ед/л позволяет различать отрицательные и положительные случаи с хорошей чувствительностью и специфичностью. 50 ед/л перикардальной жидкости является надежным порогом диагностики туберкулеза [17, 23].

**Эндотелиальная дисфункция, дислипидемия и эндогенное воспаление.** Сосудистый эндотелий является активным гетерогенным многофункциональным органом, самым большим

в организме, диффузно рассеянным вместе с сосудами по всем тканям, выполняющим иммунную, вазоконстрикторную/дилататорную функции. Это однослойный пласт плоских эндотелиальных клеток, выстилающих изнутри все сердечно-сосудистое русло, лимфатические сосуды и камеры сердца, площадью 700–4000 м<sup>2</sup>, длиной 7 км, весом 1,5–1,8 кг, один триллион клеток со сложнейшими биохимическими функциями, включающий системы синтеза белков и низкомолекулярных веществ, рецепторы, ионные каналы. В целом исследования последних лет существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов на уровне микроциркуляции. Оказалось, что эндотелий обладает обширной эндокринной активностью и синтезирует огромное количество важных биологически активных веществ, за счет которых регулирует параметры гемодинамики, тромборезистентность, участвует в гомеостазе, в воспалении и ангиогенезе. Эндотелиоциты синтезируют факторы, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса, артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Сосудистый эндотелий вырабатывает провоспалительные (фактор некроза опухоли альфа, супероксидные радикалы, С-реактивный белок (СРБ) и противовоспалительные (оксид азота) факторы, влияющие на развитие и течение воспаления и иммунные процессы. Открытие и изучение роли биологически активных молекул, выделяемых эндотелием, сформировали понятие «дисфункция эндотелия» [1]. Дисфункция эндотелия – универсальное звено патогенеза многих заболеваний. При абсолютном большинстве заболеваний дисфункция эндотелия носит комбинированный, универсальный и неспецифический характер [1]. При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ, эндотелий начинает секретировать агреганты, коагуляты, вазоконстрикторы, при неблагоприятных условиях (изменение соединительнотканых структур и состава крови, гипоксия, нарушение обмена веществ, атеросклероз, окислительный стресс) эндотелий становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме [4]. Устойчивость сосудистой стенки к действию повреждающих факторов зависит от стабильности клеточной мембраны эндотелиоцитов и целостности межклеточных контактов. Вследствие нарушения межклеточных контактов увеличивается проницаемость эндотелия для липопротеидов и моноцитов, и, таким образом, начинается развитие атеросклеротического повреждения сосудистой стенки, интенсификация процессов перекисного окисления липидов и снижение уровня антиоксидативной защиты [6, 9]. В качестве инициального фактора атерогенеза на фоне повреждения сосудов выступает гиперлипидемия, стресс, иммунные комплексы, инфекционные агенты, гемодинамические факторы (гипертензия, спазмы сосудов, турбу-

лентные потоки крови в области ветвления сосудов). Эндотелиальные клетки (ЭК) принимают активное участие в обмене липидов: синтез липидов в эндотелиальных клетках необходим для их миграции. ЭК способны накапливать липиды и самостоятельно их синтезировать, транспортировать липиды в другие клетки. Внутри ЭК липиды находятся либо в свободном состоянии в виде жирных кислот, либо в виде связанных с белками, которые транспортируют жирные кислоты к местам назначения. Белки липидного обмена при саркоидозе изменяются и участвуют в его развитии [15, 26]. Модифицированные липопротеиды усиленно захватываются ЭК, переносятся в субэндотелиальное пространство, наряду с вышеуказанными факторами, вызывают дисфункцию эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, происходит адгезия тромбоцитов и моноцитов, последние превращаются в макрофаги и продуцируют воспалительные цитокины [9]. На сегодняшний день нет исследований, посвященных роли эндотелиальной дисфункции при саркоидозе и туберкулезе. По данным литературы, в патогенезе обоих заболеваний определенную роль играет нарушение метаболизма липидов. Увеличение общего холестерина (ОХС) и изменения в липидном спектре (сокращение уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВПХС), увеличение липопротеинов низкой плотности (ЛПНПХС) и триглицеридов (ТГЛ) ассоциируются с разрушением мембран эндотелиальных клеток бронхиальных и легочных капилляров уже на ранней стадии заболевания [31]. На роль липидной биологии в развитии саркоидоза указывают наблюдения за эндотелиальными клетками и мембранными белками, присутствующими на поверхности эндотелия в образцах легких пациентов с начальной стадией заболевания. В эндотелиальных клетках капилляров пациентов наблюдались капли, содержащие насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты в цитоплазме, а также в просвете капилляров, что позволяло предположить, что повреждение эндотелия может предшествовать образованию гранулемы [31]. Липидные капли в эндотелиальных клетках капилляров дыхательных путей у пациентов с саркоидозом были тесно связаны с митохондриальными изменениями, включая их большое количество, мобилизацию и значительные морфологические изменения. Для оценки активности эндогенного воспаления рассчитывают показатель активности липоидоза (ПАЛ) по формуле:  $ПАЛ = ОХС / ЛПНПХС + ТГЛ$  в условных единицах (у.е.). Значения ПАЛ 1,14–1,44 у.е. расценивают как признак отсутствия эндогенного воспаления; при значениях, соответствующих интервалам 1,45–1,8 у.е. или 0,76–1,12 у.е., диагностируют умеренно выраженное эндогенное воспаление; при значениях ПАЛ в диапазонах 1,82–1,98 у.е. или 0,62–0,75 у.е. – значительно выраженное эндогенное воспаление [3]. Дислипидемия в условиях оксидативного стресса способствует снижению общей антиоксидантной защиты и прогрессированию эндогенного воспаления.

Окислительный стресс в течение последних десятилетий – одна из самых острых проблем среди биологических исследований во всем мире. Оксидативный (окислительный) стресс – это состояние организма, при котором слишком много свободных радикалов – молекул без одного электрона. По современным представлениям свободнорадикальное окисление (СРО) – это жизненно необходимое явление в биологических системах, нарушение которого в ту или иную сторону представляет собой универсальный механизм развития различных патологических состояний и заболеваний. В условиях нормального аэробного метаболизма непрерывное образование свободных радикалов важно для физиологических функций (генерация АТФ, различные катаболические/анаболические процессы, клеточные окислительно-восстановительные циклы), и в норме на низком уровне внутриклеточное содержание активных форм кислорода поддерживается различными ферментными системами гомеостаза. В результате избыточного образования кислородных радикалов последние начинают выполнять в основном деструктурные функции, нежели служат в качестве сигнальных молекул. Физиологичным является равновесие между уровнем антиоксидантов и клеточными прооксидантами, окислительный стресс – это их дисбаланс. Окислительный стресс – причина множества дегенеративных заболеваний, старения и гибели клетки [3, 27, 38]. Любое изменение в гомеостазе под влиянием психологических, физиологических или экологических причин (стрессоров) приводит к увеличению производства свободных радикалов, значительно выше детоксикационной способности местных тканей. Оценка оксидативного стресса позволяет определить активность свободнорадикальных процессов в организме и состояние систем оксидативной защиты. Окислительный стресс может быть запущен не только стрессорами, но и дефицитом антиоксидантов, приводящим к образованию избытка активных форм кислорода. Избыточные свободные радикалы внутриклеточно вызывают окислительное повреждение белков, липидов, мембран и генов, образуя при этом еще больше свободных радикалов и вызывая цепь разрушений. Полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав липидов мембран, являются наиболее предпочтительной целью окисления. Все факторы, ответственные за окислительный стресс, участвуют в механизме защиты иммунной системы. Оксидативный стресс вследствие неразрешенного и стойкого воспаления может быть основным фактором, влияющим на изменение динамики иммунных реакций, создающим иммунологический беспорядок, приводящий в конечном итоге к хроническим заболеваниям. Самым распространенным патологическим состоянием, приводящим к значительной вспышке продукции активных форм кислорода (АФК), является гипоксия и последующая реоксигенация. В условиях нормоксии повышенная генерация АФК, приводящая к окислительному

стрессу, наблюдается обычно только в очагах воспаления [3, 27, 38]. Саркоидоз характеризуется повышенным окислительным стрессом, снижением общей антиоксидантной защиты и изменениями в профиле циркулирующих липидов [5, 22].

### Цель исследования

Определение диагностической и прогностической роли при активном саркоидозе и туберкулезе органов дыхания таких сывороточных маркеров, как свободные радикалы (СвР), устойчивость к окислительному стрессу, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), аденозиндезаминаза (АДА), коэффициент корреляции (КК), рассчитанный по запатентованной формуле:  $КК = АПФ / АДА$  в условных единицах (норма  $КК = 1,2-2,4$ ), липидный профиль и показатель активности эндогенного воспаления (ПАЛ), рассчитанный по запатентованной формуле:  $ПАЛ = ОХС / ЛПНПхс + ТГЛ$ .

### Материалы и методы исследования

Для изучения комплекса анализируемых сывороточных маркеров у больных саркоидозом и туберкулезом был проведен ряд исследований.

В первое одноцентровое проспективное динамическое исследование на базе Клиники № 1 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период с 2020 по 2023 г. включили 303 пациента. Критерии исключения: наличие тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы и приема ингибиторов АПФ, влияющих на сывороточную концентрацию АПФ. Пациенты были разделены на 3 группы. 1-я группа – 193 пациента без обострения (мужчины/женщины 124 (65%)/69 (35%), средний возраст 47,3 (31–61), средний индекс массы тела (ИМТ) 24,9 (20,7–28,5); 2-я группа – 51 пациент с обострением, не принимавших ГКС (мужчины/женщины – 34 (66,7%)/17 (33,3%), средний возраст 39,5 (27–54), ИМТ 29,2 (20,7–35,5); 3-я группа – 59 пациентов с обострением, длительно принимающих ГКС (мужчины/женщины 31 (52,5%)/28 (47,4%), средний возраст 34,7 (19–58), ИМТ 29,1 (25,4–35,2)). ИМТ в пределах нормы был у пациентов 1-й группы, во 2-й и 3-й группах преобладали пациенты с избыточной массой тела (54%).

Во второе проспективное исследование были включены 151 больной саркоидозом и 122 больных с туберкулезом (всего 273 чел.); больные саркоидозом были разделены на две группы: в первую (С1) вошли пациенты без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (141 чел.), во вторую (малую, С2) – с наличием в анамнезе ишемической болезни сердца (стенокардией напряжения, постинфарктным кардиосклерозом), гипертонической болезни (10 больных). Все пациенты второй группы находились на длительном наблюдении у кардиолога и постоянно (как до обращения по поводу саркоидоза, так и во время лечения саркоидоза) принимали кардиопротекторную (КПТ), гипотензивную (ГТТ), гиполипидемическую (ГЛТ)

терапию. В 1-й группе преобладали мужчины (67%), средний возраст больных составил 33,3 года. Во второй группе, напротив, преобладали женщины (70%), средний возраст пациентов составил 49,5 года. Больных туберкулезом органов дыхания ретроспективно разделили на две группы, в зависимости от эффективности лечения: в первую группу (Т1) включили пациентов с эффективным лечением (110 чел.), во вторую (Т2) – с неэффективным (12 чел.). Эффективность лечения оценивали по общепринятым критериям (в первую очередь по критерию прекращения бактериовыделения) на момент завершения интенсивной фазы химиотерапии в условиях стационара. В обеих группах преобладали мужчины (соответственно 56% и 86%), средний возраст больных в группе Т1 составлял 44,7 года, в группе Т2 – 56,9 года.

### Методы исследования

Обследование всех пациентов включало оценку анамнеза и жалоб, физикальное исследование статуса (включая оценку симптомов дыхательной и/или сердечной недостаточности), клинический и биохимический анализы крови, регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиографию (ЭхоКГ), рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки. Лабораторные методы исследования включали, кроме общеклинических, определение в сыворотке крови пациентов АПФ кинетическим энзиматическим методом (АПФ в норме 20–70 АСЕ), аденозиндезаминазы (АДА) кинетическим энзиматическим методом: отслеживание снижения абсорбции при 340 нм в течение 10 минут (АДА в норме от 0 до 18 Ед/л). Для диагностики обострения у пациентов саркоидозом осуществляли расчет коэффициента корреляции (КК) по разработанной формуле:  $КК = \frac{АПФ}{АДА}$  в условных единицах (в норме  $КК = 1,2–2,4$ ). При  $КК 0,35–1,1$  диагностируют обострение саркоидоза у пациентов, получающих лечение глюкокортикостероидами (ГКС). При  $КК 2,5–4,3$  диагностируют обострение саркоидоза у пациентов, не получающих терапию ГКС [13]. Предложенный нами данный коэффициент корреляции (КК) не имеет ограничений, отражает степень активности саркоидоза, обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Маркеры нарушений липидного обмена (общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНПхс), липопротеиды высокой плотности (ЛПВПхс), триглицериды (ТГЛ), коэффициент атерогенности – ЛПНПхс / ЛПВПхс) определяли при помощи системы Cholestech L<sub>D</sub>-X™ с применением кассет одноразового использования. Для оценки активности эндогенного воспаления у пациентов рассчитывали показатель активности липоидоза (ПАЛ) по формуле:  $ПАЛ = \frac{ОХС}{ЛПНПХС + ТГЛ}$  в условных единицах (у.е.) [38]. Окислительный стресс оценивали по обнаружению активных форм кислорода (свободные радикалы, СвР), с помощью теста FORT (Free Oxygen Radicals

Testing), основанного на способности ионов переходных металлов катализировать в присутствии гидроперекисей образование свободных радикалов). Общую антиоксидативную активность (устойчивость к окислительному стрессу, УкО) исследовали с помощью теста Ford, основанному на использовании предварительно образованных радикалов и снижении адсорбции пропорционально концентрации антиоксидантов в крови. С-реактивный белок (СРБ) определяли иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе Alere Afinion AS 100. Статистическую обработку проводили с использованием статистической программы SPSS Statistic 19. Для оценки значимости межгрупповых различий использовали критерий Манна–Уитни, достоверности изменения показателей на фоне лечения – критерий Вилкоксона, для корреляционного анализа параметрических показателей – коэффициент корреляции Пирсона, анализа непараметрических данных – коэффициент Спирмена.

### Результаты исследований

#### Первое динамическое проспективное исследование

В 1-й группе до лечения без последующих обострений: показатель АПФ был достоверно повышен по сравнению с нормой во всех группах:  $M1 = 165,1$  (95%ДИ 130,4–193,5),  $p < 0,001$ ;  $M2 = 153,8$  (95%ДИ 128,1–179,6),  $p < 0,001$ ;  $M3 = 150,4$  (95%ДИ 120,7–171,5),  $p < 0,001$ . По выздоровлению показатель АПФ не отличался от нормы:  $M = 45,3$  (95%ДИ 21,2–64,7),  $p < 0,001$ , по сравнению с исходным показателем. При обострении показатель АПФ у пациентов 2-й группы был значительно повышен и достоверно не отличался от исходных значений до лечения  $M2 = 149,16$  (95%ДИ 119,8–168,3),  $p = 0,15$ , у пациентов 3-й группы был в пределах нормы:  $M3 = 34,55$  (95%ДИ 29,7–45,1) и достоверно отличался от средних значений АПФ у пациентов 2-й группы. При лечении ГКС активность АПФ снижалась и оставалась в пределах нормы весь период проведения системной ГКС.

Показатель АДА достоверно был повышен, по сравнению с нормой, у пациентов активным саркоидозом. АДА имела наиболее сильные непрямые связи с гипоксией:  $-0,897$ ,  $p < 0,001$ . У пациентов 1-й группы до лечения, 2-й и 3-й групп как до лечения, так и при обострении имелись признаки гипоксемии – парциальное напряжение кислорода крови ( $pO_2$ )  $M2 = 68,94$  (54,6–75,3),  $p < 0,05$ , по сравнению с нормой (норма  $> 80\%$ ). Снижение парциального напряжения кислорода наблюдалось во всех группах по сравнению с нормой:  $pO_2 = M1 = 77,1$  (74,6–79,5),  $p < 0,05$ ;  $M2 = 76,3$  (73,7–79,1),  $p < 0,05$ ;  $M3 = 74,9$  (71,2–77,5),  $p < 0,05$ . По выздоровлении  $pO_2$  капиллярной крови у пациентов 1-й группы был в пределах нормы:  $M1 = 83,6$  (80,2–86,5),  $p < 0,05$ . При обострении у пациентов 2-й и 3-й групп  $pO_2$  капиллярной крови был достоверно ниже нормы:  $M2 = 75,1$  (73,8–77,7),  $p < 0,05$ ;  $M3 = 74,7$  (72,2–76,9),  $p < 0,05$ . Во всех группах показатель АДА до лечения и при обострении,

по сравнению с нормой, достоверно был повышен (норма = от 0 до 18 Ед/л): М1 = 45,72 (95%ДИ 33,7–56,6),  $p < 0,001$ ; М2 = 41,34 (95%ДИ 35,2–53,5),  $p < 0,001$ ; М3 = 46,11 (95%ДИ 37,4–56,8),  $p < 0,001$ . При выздоровлении в 1-й группе показатель АДА был в пределах нормы: М1 = 13,75 (95%ДИ 9,9–16,5). При обострении у пациентов 2-й и 3-й групп показатель АДА повышался: М2 = 48,25 (95%ДИ 34,1–57,3),  $p < 0,001$ , по сравнению с нормой; М3 = 51,67 (95%ДИ 43,7–59,1),  $p < 0,001$ , по сравнению с нормой. Чувствительность показателя сывороточного фермента аденониндезаминазы при обострении саркоидоза составила 31%, а специфичность – 48%. Для повышения чувствительности и специфичности показателей при диагностике активности саркоидоза осуществляли расчет коэффициента корреляции (КК) по формуле:  $КК = АПФ/АДА$  в условных единицах (норма КК = 1,2–2,4) [42]. КК показал высокую чувствительность и специфичность при диагностике обострения саркоидоза. КК у пациентов 1-й группы до лечения составил 3,36 (95%ДИ 2,49–4,33) ед., после лечения 1,58 (95%ДИ 1,31–1,92) ед.,  $p < 0,001$ . КК у пациентов 2-й группы до лечения составил 3,29 (95%ДИ 2,47–4,31) ед., при обострении – 3,31 (95%ДИ 2,46–4,34) ед.,  $p = 0,116$ . КК у пациентов 3-й группы до лечения составил 3,34 (95%ДИ 2,51–4,34) ед., при обострении – 0,67 (95%ДИ 0,35–0,98) ед.,  $p < 0,001$ . Чувствительность КК составила 85,0%; специфичность – 78,8%; диагностическая эффективность – 80,0%.

В ходе этого исследования выявлено, что до лечения у 100% пациентов саркоидозом при активном гранулематозном процессе со значительным повышением АПФ в анализах крови определялись признаки умеренно выраженного эндогенного воспаления и сниженной антиоксидантной защиты. Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты, эндогенного воспаления и гранулематозного воспаления у пациентов саркоидозом 1-й группы до лечения, 2-й группы до лечения и при обострении, а также 3-й группы до лечения достоверно отличались от нормы. Так, в 1-й группе, по сравнению с нормой, достоверно выше были свободные радикалы (СвР): М1 = 3,92 (95%ДИ 2,69–5,3),  $p < 0,01$ ; достоверно снижена устойчивость к окислительному стрессу (УкО) М1 = 0,72 (95%ДИ 0,66–1,02),  $p < 0,05$ ; снижен показатель активности липоидоза (ПАЛ) М1 = 0,89 (95%ДИ 0,68–1,11),  $p < 0,01$ . При выписке по выздоровлению лабораторные показатели у пациентов 1-й группы все были в пределах нормы: СвР М1 = 1,75 (95%ДИ 1,29–2,3), УкО М1 = 1,38 (95%ДИ 1,09–1,52), ПАЛ М1 = 1,28 (95%ДИ 1,14–1,37). У пациентов 2-й группы как до лечения достоверно повышены СвР М2 = 3,67 (95%ДИ 2,71–4,9),  $p < 0,01$ , по сравнению с нормой; так и при обострении СвР М2 = 4,19 (95%ДИ 3,4–5,2),  $p < 0,01$ . Достоверно снижены УкО и ПАЛ как до лечения: УкО М2 = 0,77 (95%ДИ 0,62–0,97), ПАЛ М2 = 1,02 (95%ДИ 0,89–1,12),  $p < 0,01$ ; так и при обострении: УкО М2 = 0,74 (95%ДИ 0,61–0,9), ПАЛ М2 = 0,77 (95%ДИ 0,67–0,89),  $p < 0,01$ . У пациентов 3-й группы до лечения также достоверно повышен показатель СвР

М3 = 3,49 (95%ДИ 2,42–4,8);  $p < 0,01$ ; снижены показатели УкО М3 = 0,76 (95%ДИ 0,6–1,0);  $p < 0,01$  и ПАЛ М3 = 0,88 (95%ДИ 0,72–1,02),  $p < 0,01$ . При обострении у пациентов 3-й группы, которые принимали ГКС, активность сывороточных маркеров воспаления определялась в пределах нормальных значений: СвР М3 = 1,8 (95%ДИ 1,3–2,36), УкО: М3 = 1,26 (95%ДИ 1,05–1,48), ПАЛ: М3 = 1,23 (95%ДИ 1,14–1,31). Лабораторные данные были сопоставлены с основными клиническими и функциональными показателями пациентов с саркоидозом: во всех группах до лечения выявляли умеренное снижение вентиляционной способности легких, умеренную легочную гипертензию; в 1-й группе была получена достоверная положительная клинико-лабораторная динамика; при обострении во 2-й и 3-й группах вновь появлялись признаки интоксикации, снижение вентиляционной способности легких, изменялись сывороточные маркеры воспаления. Для выявления взаимосвязи между КК с основными клинико-лабораторными и функциональными показателями у больных саркоидозом 2-й и 3-й групп при обострении был проведен анализ корреляционных связей. Во 2-й группе при обострении обратные связи установлены между коэффициентом корреляции (КК) и показателем выраженности эндогенного воспаления (ПАЛ), устойчивости к окислительному стрессу, парциальным напряжением кислорода крови ( $pO_2$ ), между КК и вентиляционной способностью легких (ОФВ1), ФВ ЛЖ, прямые связи установлены между КК и активностью гранулематозного процесса (АПФ), выраженностью окислительного стресса (СвР); умеренные прямые связи установлены между КК и активностью системного воспаления (СРБ), между КК и СрДЛА. У пациентов 3-й группы при обострении в первую очередь установлены обратные связи между КК и клиническими показателями выраженности легочной гипертензии – СрД ЛА, прямые связи между КК и клиническими показателями выраженности легочно-сердечной недостаточности: ОФВ1 и ФВ ЛЖ. Среди лабораторных показателей прямые связи выявлены между КК и парциальным напряжением кислорода крови ( $pO_2$ ), обратные связи между КК и СРБ, ПАЛ.

### Второе исследование

При оценке исходных показателей липидного обмена у больных саркоидозом были выявлены два типа дислиппротеинемии: тип IIA (высокая гипер-бета-липопротеидемия при незначительной гипертриглицеридемии – у 45 чел. (29,8%) и тип IIB (высокая гипер-бета-липопротеидемия и гипертриглицеридемия – у 106 чел. (70,2%). Во второй группе закономерно отмечены более высокие уровни общего холестерина и ХСЛПНП до начала лечения. На фоне лечения в каждой из групп отмечена тенденция к нормализации показателей, более выраженная в 1-й группе, в виде значимого снижения показателей общего холестерина, ХСЛПНП и триглицеридов и повышения ХСЛПВП, увеличение доли пациентов с нормальным липидным профилем.

При оценке исходных показателей липидного обмена у больных туберкулезом были выявлены такие же типы дислиппротеидемии, как и при саркоидозе: тип IIA (у 55 чел., 45,1%) и тип IIB (у 67 чел., 54,9%). В группе пациентов с неэффективным лечением туберкулеза все показатели липидного спектра исходно были снижены, по сравнению с первой группой. В процессе лечения у больных первой группы отмечены изменения липидного спектра, благоприятные с позиций сердечно-сосудистого риска (снижаются уровни ОХС, ХСЛПНП и триглицеридов, нарастает концентрация ХСЛПВП). Напротив, во второй группе изменения были неблагоприятными: нарастала концентрация ОХС, ХСЛПНП, триглицеридов, снизился уровень «протективных» ХСЛПВП. Статистически значимых различий при сравнении показателей в «больших» группах больных саркоидозом и туберкулезом (С1 и Т1) на фоне лечения не обнаружено ( $p > 0,05$ ); имеет место общая тенденция к нормализации ОХС, ХСЛПВП, ХСЛПНП и триглицеридов. При этом в «малых» группах больных туберкулезом и саркоидозом с сердечно-сосудистой патологией (Т2 и С2) выявлена разнонаправленная динамика. У больных саркоидозом на высоком уровне сохранялся показатель ОХС; в группе больных туберкулезом отмечено выраженное снижение ОХС, ХСЛПВП, ХСЛПНП и ТГЛ. У 100% больных саркоидозом обеих групп до лечения в анализах крови определяли признаки умеренно выраженного эндогенного воспаления и активного гранулематозного процесса (по уровню АПФ). Через 2 месяца лечения показатели ПАЛ, АПФ и единичные случаи повышения СРБ снижались в обеих группах до нормальных значений; имела место тенденция к нормализации среднего значения показателей СвР и УкО, тем не менее в большинстве случаев они были вне референсных значений – сохранялись признаки повышения радикалов и сниженной антиоксидантной способности организма. У больных туберкулезом показатель АПФ не превышал нормы, несмотря на выраженные признаки эндогенного воспаления и оксидативного стресса, наблюдалось значимое повышение показателей СвР и СРБ, снижение УкО и ПАЛ. У больных группы Т2 степень отклонения показателей до лечения была более выраженной, что, по-видимому, соответствовало большей активности эндогенного воспаления. Через 2 месяца лечения в группе Т1 ПАЛ и СРБ были в пределах нормы, СвР и УкО – с тенденцией к нормализации. В группе Т2 отмечено дальнейшее снижение ПАЛ и УкО, увеличение СРБ и СвР, что отражало нарастание активности системной воспалительной реакции при неэффективном лечении туберкулеза. В группах С1, С2, Т1 у больных саркоидозом и туберкулезом до лечения имело место умеренно выраженное эндогенное воспаление без значимых межгрупповых различий. У больных туберкулезом с неэффективным лечением (группа Т2) исходные показатели ПАЛ и СвР значимо отличались от нормы и от показателей других групп; в данной группе можно констатировать выражен-

ное эндогенное воспаление на фоне значительного снижения устойчивости к окислительному стрессу. Через 2 месяца лечения в группах С1, С2 и Т1 отмечена общая тенденция к нормализации показателей, в группе Т2 сохранялись наиболее выраженные признаки эндогенного воспаления. Лабораторные данные были сопоставлены с основными клиническими и функциональными показателями больных саркоидозом и туберкулезом исходно и в процессе лечения. Больные саркоидозом (С1 и С2) и туберкулезом (Т1) до лечения имели умеренно выраженные симптомы дыхательной недостаточности в виде снижения вентиляционной способности легких, умеренной легочной гипертензии. Через 2 месяца лечения у больных в этих группах получена достоверная положительная клинико-лабораторная динамика. У больных туберкулезом с неэффективным лечением (Т2) до лечения определялись выраженная легочно-сердечная недостаточность, значимое снижение вентиляционной способности легких на фоне тяжелой легочной гипертензии. Для выявления взаимосвязи эндогенного воспаления с основными клинико-лабораторными и функциональными показателями у больных саркоидозом и туберкулезом был проведен анализ корреляционных связей через 2 месяца после лечения. Наиболее сильные обратные связи были выявлены между ПАЛ и активностью гранулематозного процесса (АПФ), уровнем атерогенных липопротеидов (ТГЛ и ХСЛПНП), активностью системного воспаления (СРБ), выраженностью окислительного стресса (СвР) (у больных туберкулезом, коэффициент корреляции с ПАЛ в группе Т1 составил – 0,711 ( $p < 0,001$ ), в группе Т2 – -0,875 ( $p < 0,001$ )), выявлены сильные прямые связи ПАЛ с показателем устойчивости к окислению на фоне оксидативного стресса (УкО) и вентиляционной способностью легких (ОФВ1).

### Обсуждение

Результаты *первого исследования* показали, что у 100% пациентов саркоидозом до лечения наблюдались признаки активного гранулематозного процесса. При лечении ГКС активность АПФ снижалась до нормы. У всех пациентов до лечения наблюдались явления умеренно выраженного эндогенного воспаления, гипоксемия, снижение антиоксидантной защиты организма и показатель АПФ был достоверно выше по сравнению с нормой. При обострении у пациентов 2-й группы показатель АПФ был значительно повышен и достоверно не отличался от исходных значений до лечения. При обострении у пациентов 3-й группы показатель АПФ был в пределах нормы и достоверно отличался от средних значений АПФ у пациентов 2-й группы (при длительном лечении ГКС активность АПФ снижалась). АДА как маркер саркоидоза не используется из-за низкой чувствительности и специфичности. По нашим данным, показатель АДА до лечения и при обострении достоверно был повышен по сравнению с нормой (норма = от 0 до



18 Ед/л) у пациентов саркоидозом 1-й, 2-й и 3-й групп: М1 45,72 (95%ДИ 33,7–56,6),  $p < 0,05$ ; М2 41,34 (95%ДИ 35,2–53,5),  $p < 0,05$ ; М3 46,11 (95%ДИ 37,4–56,8),  $p < 0,05$ . Чувствительность показателя сывороточного фермента аденозиндезаминазы (АДА) при обострении саркоидоза составляла 31%, а специфичность – 48%. КК показал высокую чувствительность 85,0%, специфичность – 78,8% и диагностическую эффективность – 80,0%. Таким образом, при обострении на фоне лечения ГКС у пациентов саркоидозом КК показал себя как единственный, самый чувствительный и сильный предиктор и имел более высокую клиническую ценность, чем АПФ, АДА, ПАЛ, СРБ, СвР и УКО.

Результаты *второго исследования* показали значимую корреляцию ПАЛ и с динамикой признанного маркера системного воспаления – С-реактивного белка, показателями оксидативного стресса (СвР, УКО), с эффектом лечения, отсутствие нормализации ПАЛ в процессе химиотерапии можно рассматривать как вероятный предиктор неэффективности лечения у больных туберкулезом (но этот вопрос нуждается в проведении дальнейших исследований). При оценке исходных показателей липидного обмена у обследованных больных обращает на себя внимание высокая частота дислипидемии; у больных саркоидозом преобладает вариант с гипертриглицеридемией, тогда как у больных туберкулезом с приблизительно равной частотой встречаются два основных типа дислипидемий (с высокой гипертриглицеридемией и без нее). В процессе лечения отмечена положительная динамика нарушений липидного обмена независимо от группы, схемы лечения и факта назначения гиполипидемической терапии, что может свидетельствовать о взаимосвязи между активностью основного заболевания (в частности, выраженности системного воспалительного процесса) и метаболизмом липидов. Данная гипотеза подтверждается и регрессом нарушений липидного спектра на фоне эффективного лечения у больных туберкулезом; между тем неэффективное лечение и сохранение активности инфекционно-воспалительного процесса в группе Т2 сопровождалось наиболее неблагоприятными изменениями

липидного спектра. Динамика ПАЛ в процессе лечения может помочь в прогнозировании высокого риска сердечно-сосудистых событий у больных туберкулезом, выявлении пациентов, нуждающихся в кардиологическом сопровождении и назначении комплексной патогенетической терапии. У больных саркоидозом динамика ПАЛ коррелировала с изменениями активности АПФ в процессе терапии; что свидетельствует о возможности использования данного показателя как дополнительного лабораторного маркера активности саркоидоза. В качестве одного из важных результатов исследования подтверждено низкое диагностическое значение определения АПФ у больных туберкулезом (данный показатель оставался в пределах нормы у 100% больных).

### Заключение

Сывороточные маркеры сохраняют практическое значение в ходе наблюдения за больными саркоидозом и туберкулезом, сопоставимы с основными клиническими и функциональными показателями пациентов саркоидозом. Для диагностики активности саркоидоза в условиях системной кортикостероидной терапии предпочтительно определение, помимо АПФ, АДА, коэффициента корреляции по соотношению АПФ/АДА для оценки активации воспаления и своевременной коррекции тактики в процессе наблюдения и лечения. Несмотря на то что указанные методы и параметры сами по себе известны, ни один из них, введенный в отдельности, не обеспечивает нового свойства, появляющегося благодаря взаимосвязи комплекса указанных методов, повышающего точность диагностики активности разных патогенетических путей воспаления. При саркоидозе воспаление характеризовалось повышением АПФ, АДА, нормальным С-реактивным белком, снижением ПАЛ. При туберкулезе воспаление характеризовалось повышением С-реактивного белка, повышением АДА, нормальным АПФ, низким показателем ПАЛ, что, возможно, свидетельствует об превалирующем экзогенном характере воспаления при туберкулезе.

### Литература

1. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 19–27. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>.
2. Гармаш Ю.Ю., Новикова Л.Н., Рыжов А.М. Способ диагностики обострения саркоидоза // Патент на изобретение 2795365. С. 2-03.05. 2023. Заявка № 2023103036 от 10.02.2023.
3. Гармаш Ю.Ю., Новикова Л.Н., Рыжов А.М. Способ диагностики эндогенного воспаления у больных саркоидозом по показателю активности липоидоза // Патент на изобретение 2731887. С.1- 09. 09. 2020. Заявка № 2020101292 от 15.01.2020.
4. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Ансаямова С.О., Мерзлякова С.Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-3. – С. 611-617. [Электронный ресурс]. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29285>. (Дата обращения 01.09.2023).
5. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С. 13-21.
6. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28530>. (Дата обращения 01.09.2023).

7. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. – 2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16>. (Дата обращения 01.09.2023).
8. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № 6. – С. 806-833.
9. Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы // РМЖ. – 2022. – № 3. – С. 20-23.
10. Albera C., Mabritto I., Ghio P., Solidoro P., Marchetti L., Pozzi E. Adenosine deaminase activity and fibronectin levels in bronchoalveolar lavage fluid in sarcoidosis and tuberculosis // *Sarcoidosis*. – 1993. – Vol. 10. – N. 1. – P. 18-25 PMID: 7907809.
11. Arafat SM, Adhikari MK, Ananna MA, Bahar MH, Azad AK. Value of serum adenosine deaminase (ADA) in distinguishing between tuberculous and non-tuberculous lymphadenopathies // *Mymensingh Med. J.* – 2021. – Vol. 30. – N. 3. – P. 704-709. PMID: 34226459.
12. Baba Y., Kubo T., Yamanaka S., et al. Reconsideration of the cut-off value of angiotensin-converting enzyme for screening of sarcoidosis in Japanese patients // *J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 74. – N. 6. – P. 507-511. doi:10.1016/j.jcc.2019.05.007.
13. Bargagli E., Rosi E., Pistolesi M., Lavorini F., Voltolini L., Rottoli P. Increased risk of atherosclerosis in patients with sarcoidosis // *Pathobiology*. – 2017. – Vol. 84. – N. 5. – P. 258-263. doi: 10.1159/000477736.
14. Brice E.A., Friedlander W., Bateman E.D., Kirsch B.E. Serum angiotensin-converting enzyme activity, concentration, and specific activity in granulomatous interstitial lung disease, tuberculosis, and COPD // *Chest*. – 1995. – Vol. 107. – P. 706-710. doi: 10.1378/chest.107.3.706.
15. Carleo A., Bennett D., Rottoli P. Biomarkers in sarcoidosis: The contribution of system biology // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 22. – P.509-514. doi: 10.1097/MCP.0000000000000306.
16. Duan J., Xu Y., Zhu H., Zhang H., Sun S., Sun H., Wang W., Xie S. Relationship between CT activity score with lung function and the serum angiotensin converting enzyme in pulmonary sarcoidosis on chest HRCT // *Medicine*. – 2018. Vol. 97. – e12205. doi: 10.1097/MD.00000000000012205.
17. Gao L., Wang W., Zhang Y., Hu X., An J., Li Y., Chen M., Shen Y. Adenosine deaminase-based measurement in the differential diagnosis of pleural effusion: a multicenter retrospective study // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2023. – Vol. 17. – 17534666231155747. doi: 10.1177/17534666231155747.
18. Ghafouri-Fard S., Noroozi R., Omrani M.D., Branicki W., Pośpiech E., Sayad A., Pyrc K., Łabaj P., Vafae R., Taheri M. et al. Angiotensin converting enzyme: A review on expression profile and its association with human disorders with special focus on SARS-CoV-2 infection // *Vasc. Pharmacol.* – 2020. Vol. 130. – 106680. doi:10.1016/j.vph.2020.106680.
19. Gundlach E., Hoffmann M.M., Prasse A., Heinzlmann S., Ness T. Interleukin-2 receptor and angiotensin-converting enzyme as markers for ocular sarcoidosis // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11. – e0147258. doi: 10.1371/journal.pone.0147258.
20. Gungor S., Ozseker F., Yalcinsoy M., Akkaya E., Can G., Eroglu H., Genc N.S. Conventional markers in determination of activity of sarcoidosis // *Int. Immunopharmacol.* – 2015. – Vol. 25. – N. 1. – P. 174-179. doi: 10.1016/j.intimp.2015.01.015.
21. Hu X., Zou L., Wang S., Zeng T., Li P., Shen Y., Chen L. Performance of serum angiotensin-converting enzyme in diagnosing sarcoidosis and predicting the active status of sarcoidosis: a meta-analysis // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12. – N. 10. – 1400. doi: 10.3390/biom12101400.
22. Ivanišević J., Kotur-Stevuljević J., Stefanović A., Jelić-Ivanović Z., Spasić S., Videnović-Ivanov J., Vučinić-Mihailović V., Ilić J. Dyslipidemia and oxidative stress in sarcoidosis patients // *Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 45. – N. 9. – P. 677-682. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.009.
23. El Jahiri Y., Chellak S., Garcia C., Ceppa F., Burnat P. The usefulness of adenosine deaminase determination in biological fluids for tuberculosis diagnosis // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. – 2006. – Vol. 64. – N. 2. – P. 117-124.
24. Kraaijvanger R., Janssen Bonas M., Vorselaars A. D. M., Veltkamp M. Biomarkers in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis: current use and future prospects // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1443. doi:10.3389/fimmu.2020.01443.
25. Krasowski M.D., Savage J., Ehlers A., Maakestad J., Schmidt G.A., La'ulu S. et al. Ordering of the serum angiotensin-converting enzyme test in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: an avoidable but common error // *Chest*. – 2015. – Vol. 148. – N. 6. – P. 1447-1453.
26. Landi C., Bargagli E., Carleo A. et al: A functional proteomics approach to the comprehension of sarcoidosis // *J. Proteomics*. – 2015. – Vol. 128. – P. 375-387.
27. Lastra C. A., Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications // *Biochemical Society Transactions*. – 2007. – Vol. 35. – N. 5. – P. 1156 – 1160.
28. Liu M., Wang T., Zhou Y., Zhao Y., Zhang Y., Li J. Potential role of ACE2 in coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevention and management // *J. Transl. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 8. – P. 9-19. doi:10.2478/jtim-2020-0003.
29. Lopes M.C., Amadeu T.P., Ribeiro-Alves M., da Costa C.H., Rodrigues L.S., Bessa E.J.C., Bruno L.P., Lopes A.J., Rufino R. Identification of active sarcoidosis using chitotriosidase and angiotensin-converting enzyme // *Lung*. – 2019. – Vol. 197. – P. 295-302. doi:10.1007/s00408-019-00219-2.
30. Miura K, Takahashi K, Fukuchi Y. Role of biochemical markers in sarcoidosis // *Nihon Rinsho*. – 2002. – Vol. 60. – N. 9. – P. 1741-1746. Japanese.
31. Mochizuki I., Kubo K., Hond T. Widespread heavy damage of capillary endothelial cells in the pathogenesis of sarcoidosis – evidence by monoclonal von Willebrand factor immunohistochemistry in the bronchus and lung of patients with sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2014. – Vol. 31. – P. 182-190.
32. Mochizuki I, Kubo K, Honda T: Relationship between mitochondria and the development of specific lipid droplets in capillary endothelial cells of the respiratory tract in patients with sarcoidosis // *Mitochondrion*. – 2011. – Vol. 11. – P. 601-606.
33. Popević S., Šumarac Z., Jovanović D., Babić D., Stjepanović M., Jovičić S., Šobić-Šaranović D., Filipović S., Gvozdenović B., Omčikus M. et al. Verifying sarcoidosis activity: chitotriosidase versus ACE in sarcoidosis—a case-control study // *J. Med. Biochem.* – 2016. – Vol. 35. – P. 390-400. doi:10.1515/jomb-2016-0017.

34. Ramos-Casals M., Retamozo S., Siso-Almirall A., Perez-Alvarez R., Pallares L., Brito-Zeron P. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 15. – P. 391–405. doi:10.1080/1744666X.2019.1568240.
35. Romer F.K. Angiotensin-converting enzyme activity in sarcoidosis and other disorders // *Sarcoidosis.* – 1985. – Vol. 2. – P. 25–34.
36. Rosen Y. Pathology of Sarcoidosis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 28. – P. 036–052. doi: 10.1055/s-2007-970332.
37. Springer-Wanner C., Brauns T. Okuläre Sarkoidose // *Zeitschrift Rheumatol.* – 2017. – Vol. 76. – P. 391–397. doi: 10.1007/s00393-017-0303-7.
38. Stoian I., Oros A., Moldoveanu E. Apoptosis and free radicals // *Biochem. Mol. Med.* – 1996. – Vol. 59. – N. 2. – P. 93 – 97.
39. Studdy P.R., Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis--its value in present clinical practice // *Ann. Clin. Biochem.* – 1989. – Vol. 26. – N. 1. – P. 13–18. doi: 10.1177/000456328902600102.
40. Wang W., Ma Y., Zhang Y., Lin J.W., Nong Y., Zhang X., Jia Y. Diagnostic and staging value of serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis // *Comput. Math. Methods Med.* – 2022. Published online 2022 Feb 22. doi:10.1155/2022/4657502.
41. Wetzel E, Müller-Quernheim J, Lorenz J. Die Serum-Adenosin-desaminase als Aktivitätsparameter der Sarkoidose // *Pneumologie.* – 1999. – Vol. 53. – N. 7. – P. 323-328.
42. Yang H., Mo T., Nie W., Li B. Angiotensin converting enzyme I/D polymorphism and sarcoidosis risk // *Sarcoidosis Vasc. Diffus. lung Dis. Off. J. WASOG.* – 2016. – Vol. 32. – P. 284–288.

#### Об авторах

**Гармаш Юлия Юрьевна** – заместитель главного врача по медицинской части, врач-фтизиатр, врач-пульмонолог 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

**Новикова Людмила Николаевна** – заведующая кабинетом функциональной диагностики, врач функциональной диагностики, врач-кардиолог ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

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

Тел. +7 (903) 123-64-23

e-mail: Innovikova53@yandex.ru

**Рыжов Александр Михайлович** – врач клинической лабораторной диагностики Центриализованной клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

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

Тел. +7 (964) 538-42-60

e-mail: ryzhov1941@mail.ru

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИЖИЗНЕННОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ

Ю.Р. Зюзя

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

*Проанализированы результаты комплексного морфологического исследования аутопсийного, операционного и биопсийного материала от больных с микобактериальными инфекциями (туберкулез – 69 чел.; микобактериозы, вызванные нетуберкулезными микобактериями – 21 чел.; осложнения вакцинации БЦЖ – 7 чел.), в том числе при иммуносупрессивных состояниях (55 чел.). Для определения микроскопических дифференциально-диагностических признаков микобактериальных и некоторых других инфекционных гранулематозных процессов приведены результаты исследования материала от больных с микозами – 10 чел., гельминтозами – 5 чел., актиномикозом – 3 чел., пневмоцистозом – 3 чел. Представлены основные морфологические диагностические признаки этих заболеваний, обращено внимание на микроскопические особенности различных гранулематозных процессов, сформулирован диагностический алгоритм. Идентификация возбудителя в гистологическом материале дает возможность корректно верифицировать заболевание.*

**Ключевые слова:** микобактериальные инфекции, туберкулез, гранулематозное воспаление

## MODERN CAPABILITIES OF LIFETIME MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF MYCOBACTERIAL DEFEAT

Yu.R. Zyuzya

*The results of a comprehensive morphological study of autopsy, surgical and biopsy material from patients with mycobacterial infections (tuberculosis – 69 people; mycobacteriosis caused by non-tuberculous mycobacteria – 21 people; complications of BCG vaccination – 7 people), including those with immunosuppressive conditions (55 people), were analyzed. To determine the microscopic differential diagnostic signs of mycobacterial and some other infectious granulomatous processes, the results of a study of material from patients with mycoses – 10 people, helminthiasis – 5 people, actinomycosis – 3 people, pneumocystosis – 3 people. The main morphological diagnostic signs of these diseases presented, attention paid to the microscopic features of various granulomatous processes, and a diagnostic algorithm formulated. Identification of the causative agent of the disease in the histological material makes it possible to correctly verify the disease.*

**Keywords:** mycobacterial infections, tuberculosis, granulomatous inflammation

### Введение

Морфологические изменения при туберкулезном воспалении имеют достаточно характерную картину, и, на первый взгляд, микроскопическая диагностика не должна вызывать затруднений. Однако необходимо помнить, что, помимо туберкулеза и других микобактериальных поражений, в настоящее время насчитывается более полутора сотен гранулематозных процессов как инфекционного, так и неинфекционного, а также неустановленного генеза [12, 14, 17, 18, 22, 23, 24]. Кроме того, иммуносупрессивные состояния создают условия, при которых как клиническое течение микобактериальных инфекций, так и морфологическая картина совершенно нетипичны [5, 6, 7, 10, 11, 15, 20], что приводит к значительным трудностям диагностики и, к сожалению, к диагностическим ошибкам.

### Цель исследования

Изучение морфологических особенностей микобактериального поражения и дифференциальная диагностика с некоторыми инфекционными гранулематозными процессами.

### Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты морфологического исследования операционного, биопсийного и секционного материала от 97 больных микобактериальными инфекциями (туберкулез – 69 чел.; микобактериозы, вызванные нетуберкулезными микобактериями – 21 чел.; осложнения вакцинации БЦЖ – 7 чел.), в том числе при иммуносупрессивных состояниях (55 чел.). Для определения микроскопических дифференциально-диагностических признаков проведено комплексное морфологическое исследование материала от больных с некоторыми другими

инфекционными гранулематозными процессами (микозы – 10 чел., гельминтозы – 5 чел., актиномикоз – 3 чел., пневмоцистоз – 3 чел.).

Для микроскопического исследования забирали кусочки внутренних органов, которые фиксировали в 10%-ном забуференном формалине, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заключали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии; по Ван Гизону для выявления процессов организации в очагах воспаления; по Цилю – Нельсену для выявления кислотоустойчивых бактерий; по Броун – Хоппсу для определения грамположительной и грамотрицательной флоры; по Грокотту, альциановым синим, PAS-реакция для выявления микотических структур.

Для иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела *Myc. tuberculosis mouse monoclonal antibody, clone 1.1/3/1, VectoLab; Monoclonal Mouse Anti-Pneumocystis Jiroveci, clone 3F6, DAKO*. Результаты иммуногистохимического исследования интерпретировали с использованием полуколичественной визуально-аналоговой шкалы *D.C. Allred*. Микроскопическое исследование гистологических препаратов проводили с помощью микроскопа *Olympus B51*, с увеличением  $\times 40$ – $1000$ . Микрофотографирование выполнено микрофотокамерами *Olympus DP41* и *Zeiss AxioCam ERc5s*.

Видовую идентификацию возбудителя в материале из парафиновых блоков осуществляли молекулярно-генетическими методами: методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® МТC-FL», «АмплиСенс® МТC-diff-FL» и «АмплиСенс® АВИУМ» производства ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Морфологические исследования проводили с участием врачей-патологоанатомов А.А. Варлахина, И.В. Шершневой, М.Г. Кузиной, А.В. Скибиной.

**Результаты исследования**

Туберкулез относится к группе гранулематозных заболеваний инфекционного характера. Гранулемы при активном туберкулезном воспалении эпителиоидные, эпителиоидно-гигантоклеточные, обычно имеют тенденцию к слиянию, часть из них с участком некроза и лейкоцитарной инфильтрацией в центре. Вокруг формируется лимфоидный вал и перифокальная экссудативная или экссудативно-гранулематозная реакция с образованием в просвете прилежащих альвеол серозного, фибринозного, серозно-фибринозного и фибринозно-гнояного экссудата, а также с формирующимися гранулемами. Межалвеолярные перегородки вблизи участков обычно умеренно утолщены за счет отека, фиброза, с лимфоидной реакцией различной выраженности (рис. 1).

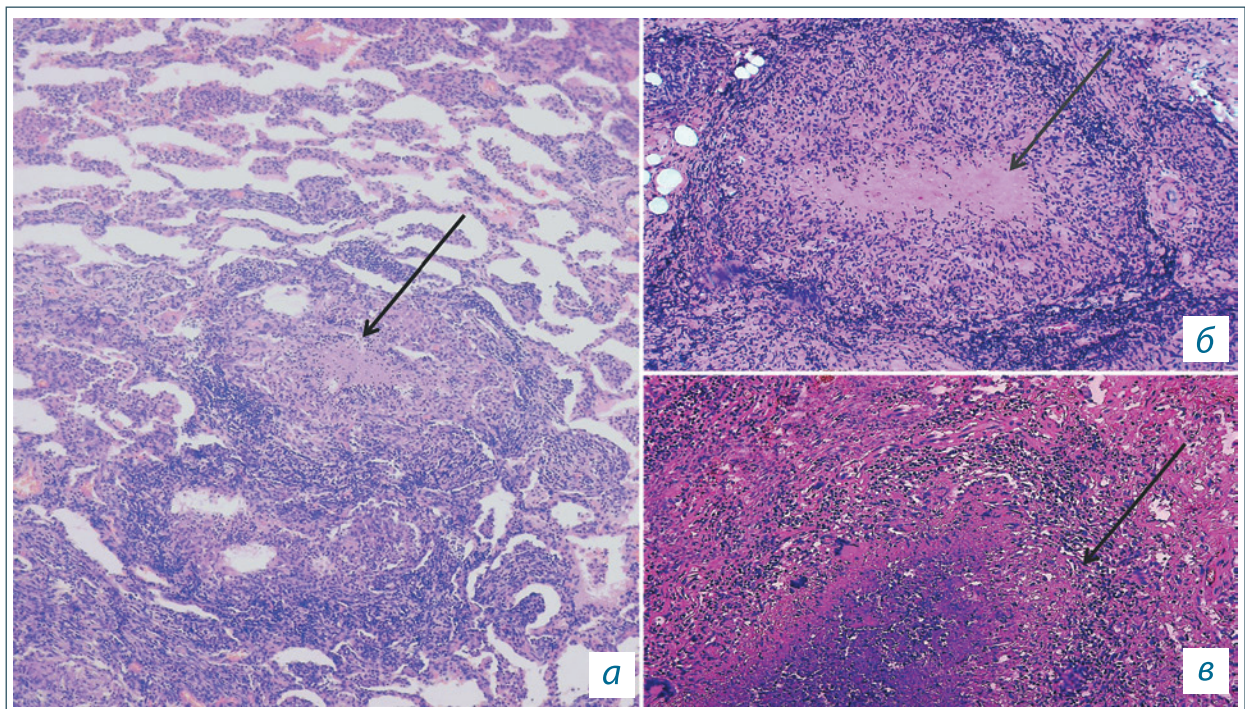


Рис. 1. Туберкулез: а) сливающиеся гранулемы с некрозом в центре (указано стрелкой), перифокальная лимфоидная реакция, межалвеолярные перегородки утолщены за счет отека, фиброза, лимфоидной инфильтрации,  $\times 40$ ; б) сливающаяся гранулема с некрозом в центре (указан стрелкой), лимфоидный вал по периферии,  $\times 100$ ; в) очаг казеозного некроза с лейкоцитарной инфильтрацией, по краю некроза гранулематозная реакция,  $\times 200$ . Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Tuberculosis: a) merging granulomas with necrosis in the center (indicated by arrow), perifocal lymphoid reaction, interalveolar septa thickened due to edema, fibrosis, lymphoid infiltration,  $\times 40$ ; б) merging granuloma with necrosis in the center (indicated by arrow), lymphoid shaft along the periphery,  $\times 100$ ; в) focus of caseous necrosis with leukocyte infiltration, along the edge of necrosis granulomatous reaction,  $\times 200$ . Staining with hematoxylin and eosin

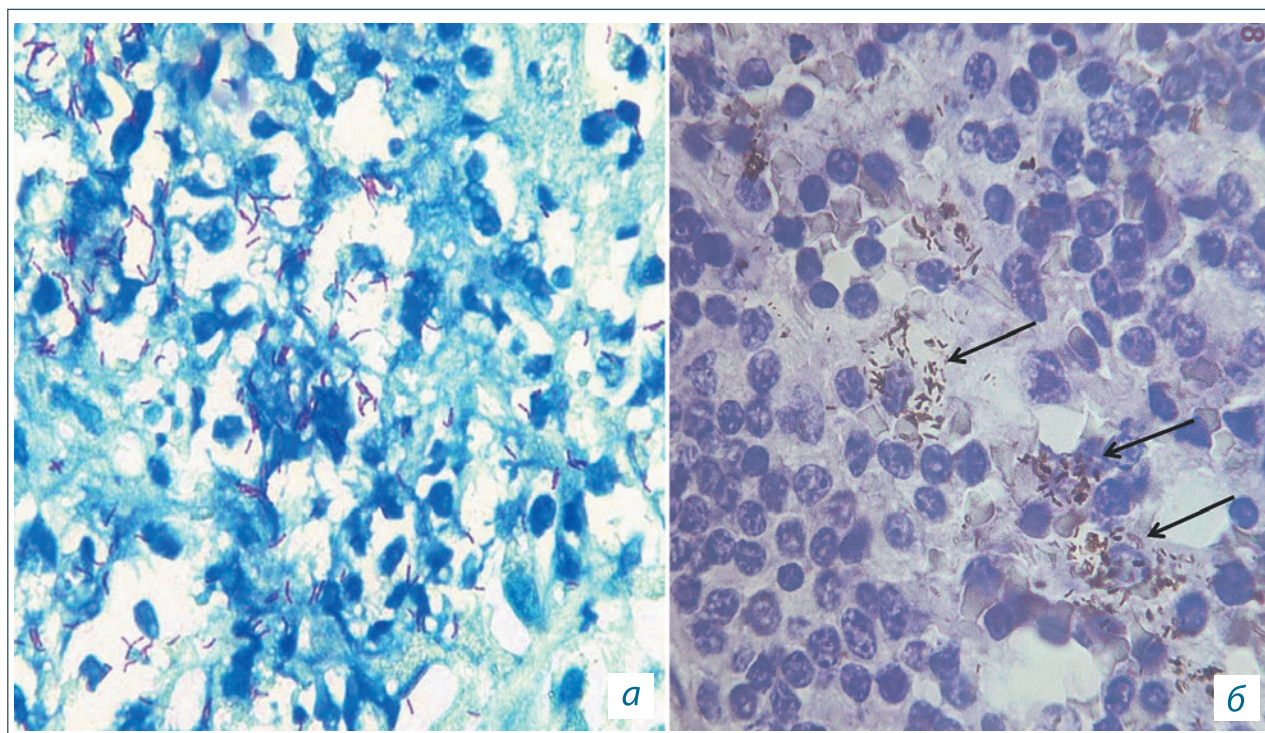


Рис. 2. Туберкулез: а) кислотоустойчивые бактерии (окрашены в красный цвет); окраска по Цилю – Нельсену,  $\times 1000$ ; б) микобактерии (окрашены в коричневый цвет); иммуногистохимическая реакция с туберкулезными антителами,  $\times 1000$   
 Fig. 2. Tuberculosis: a) acid-resistant bacteria (colored red); Ziehl – Neelsen stain,  $\times 1000$ ; б) mycobacteria (colored brown); immunohistochemical reaction with tuberculosis antibodies,  $\times 1000$

Наиболее простым гистологическим методом выявления возбудителей микобактериальных инфекций в срезах является окраска по Цилю – Нельсену, при которой данные микро-

организмы окрашиваются в красный цвет (рис. 2 а). Однако метод гистобактериоскопии по Цилю – Нельсену позволяет определить только семейство кислото- и спиртоустойчивых

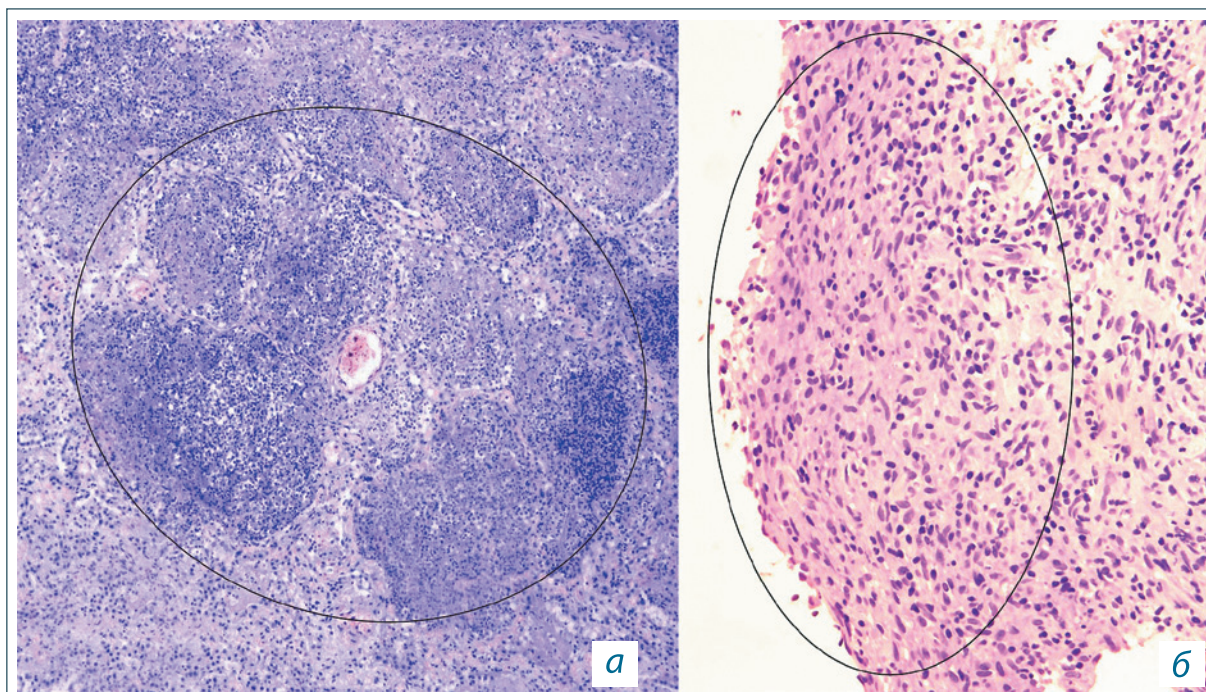


Рис. 3. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: а) гнойно-некротический очаг туберкулезного воспаления в легком (круглая рамка), отсутствуют признаки гранулематозного воспаления,  $\times 40$ ; б) стертое гранулематозное воспаление (овальная рамка),  $\times 200$ . Окраска гематоксилином и эозином  
 Fig. 3. HIV-associated tuberculosis: a) purulent-necrotic focus of tuberculous inflammation in the lung (round frame), there are no signs of granulomatous inflammation,  $\times 40$ ; б) erased granulomatous inflammation (oval frame),  $\times 200$ . Staining with hematoxylin and eosin

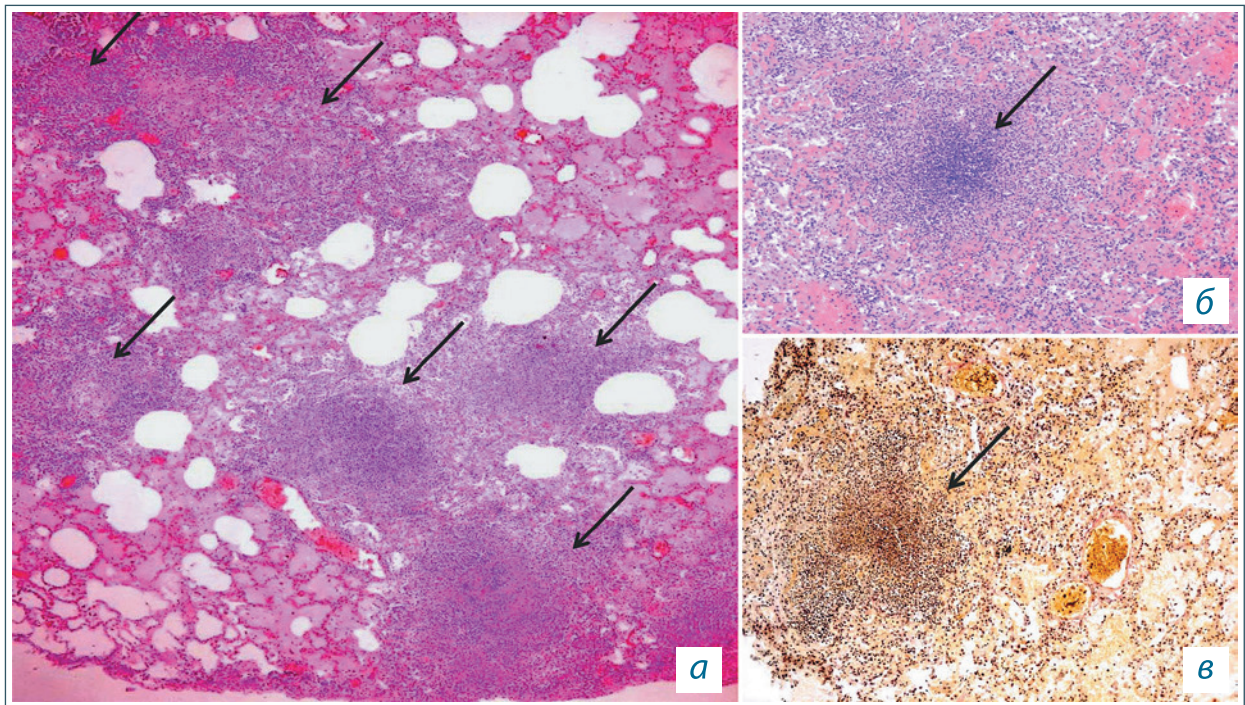


Рис. 4. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: а) мономорфные гнойно-некротические милиарные и субмилиарные очажки туберкулезного воспаления в легком (указаны стрелками),  $\times 40$ ; б) гнойно-некротический милиарный очажок туберкулезного воспаления без элементов гранулематозной реакции (указан стрелкой),  $\times 100$ ; в) гнойно-некротический милиарный очажок туберкулезного воспаления без признаков организации (указан стрелкой), отсутствуют коллагеновые волокна,  $\times 100$ . а, б – окраска гематоксилином и эозином, в – окраска по Ван Гизону

Fig. 4. HIV-associated tuberculosis: a) monomorphic purulent-necrotic miliary and submiliary foci of tuberculous inflammation in the lung (indicated by arrows),  $\times 40$ ; б) purulent-necrotic miliary foci of tuberculous inflammation without elements of granulomatous reaction (indicated by arrow),  $\times 100$ ; в) purulent-necrotic miliary foci of tuberculous inflammation without signs of organization (indicated by an arrow), there are no collagen fibers,  $\times 100$ . а, б – hematoxylin and eosin staining, в – Van Gieson staining

бактерий, которое насчитывает несколько десятков видов микробов и в число которых входят микобактерии туберкулеза (МБТ) и нетуберкулезные микобактерии (НТМБ). При туберкулезе возбудитель локализуется в некротических массах, в цитоплазме макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов, а также внеклеточно вблизи разрушенных клеток.

Более точную верификацию возбудителя можно проводить при иммуногистохимическом исследовании, основанном на формировании комплекса антиген – антитело с последующей его визуализацией. При иммуногистохимической реакции (ИГХ) с туберкулезными антителами последние формируют в исследуемых срезах комплекс с антигеном, в качестве которого в данном случае выступают микобактерии (рис. 2 б). ИГХ дает возможность подтвердить, что выявленные микроорганизмы относятся к роду микобактерий, но не позволяет дифференцировать микобактерии туберкулеза и нетуберкулезные микобактерии. Эффективность ИГХ с туберкулезными антителами достигает 90%, что более чем вдвое выше эффективности гистобактериоскопии по Цилю – Нельсену, которая составляет 40% [3, 21].

Видовую идентификацию возбудителей микобактериальных инфекций при отсутствии нативного материала можно проводить с помощью молекулярно-генетического исследо-

вания материала из парафинового блока с фрагментом ткани – полимеразной цепной реакции с выявлением ДНК МБТ [2].

Несмотря на, казалось бы, достаточно типичную микроскопическую картину туберкулезного воспаления, на первый взгляд не вызывающую каких-либо сомнений в правильности определения патологического процесса, существуют условия, при которых морфологическая картина туберкулеза настолько изменяется, что это может привести к диагностическим ошибкам. Речь идет об иммуносупрессивных состояниях и, конечно же, в первую очередь о ВИЧ-ассоциированном туберкулезе.

При ВИЧ-ассоциированном туберкулезе у пациентов с 4В-5 стадиями ВИЧ-инфекции гранулематозная реакция отсутствует или минимальна. Характерно быстрое развитие некроза в участках воспаления с большим количеством нейтрофильных лейкоцитов и абсцедированием, что придает участкам туберкулезного воспаления вид гнойно-некротических очагов, идентичных по строению пиемическим очагам при сепсисе или, например, при пневмонии с абсцедированием (рис. 3 а). В подавляющем большинстве случаев гранулемообразование подавлено вплоть до полного отсутствия гранул. Изредка в участках воспаления можно найти единичные элементы гранулематозного воспаления в виде рассеянных

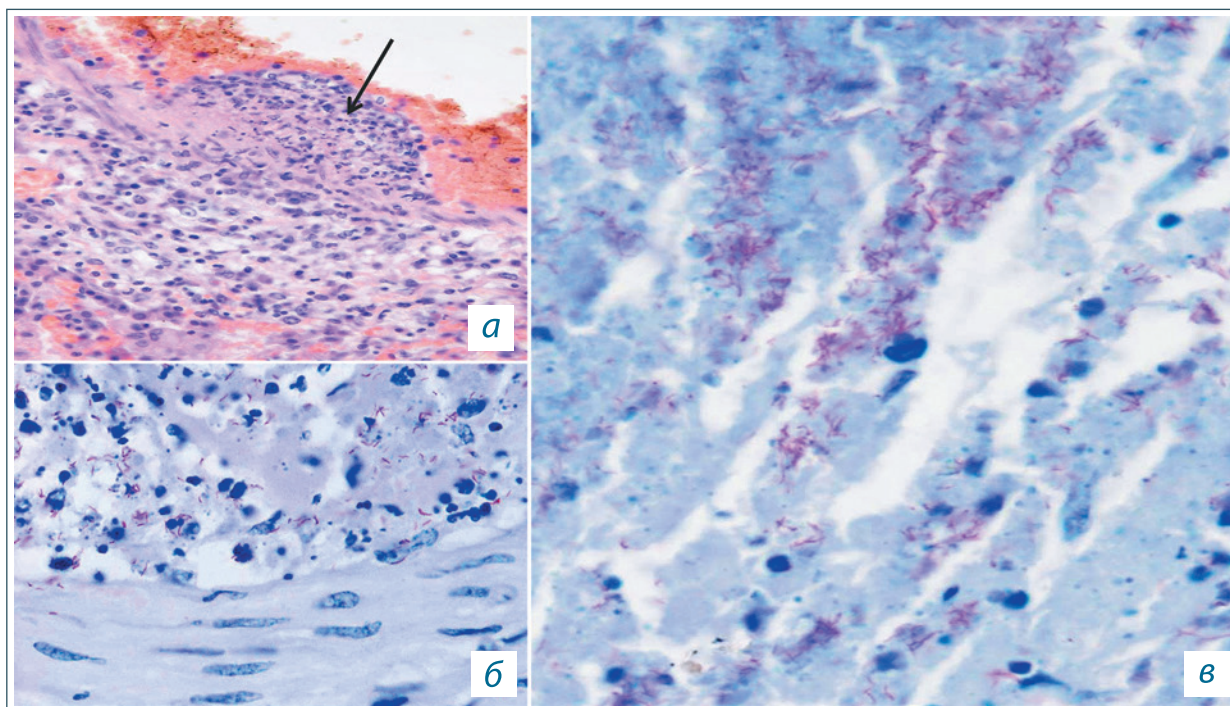


Рис. 5. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: а) туберкулезный васкулит, отсутствуют признаки гранулематозного воспаления,  $\times 100$ ; б) туберкулезный васкулит, кислотоустойчивые бактерии в стенке и просвете сосуда (окрашены в красный цвет),  $\times 1000$ ; в) большое количество кислотоустойчивых бактерий (окрашены в красный цвет) в некротических массах, вблизи разрушенных нейтрофильных лейкоцитов,  $\times 1000$ . а – окраска гематоксилином и эозином; б, в – окраска по Цилю – Нельсену

Fig. 5. HIV-associated tuberculosis: a) tuberculous vasculitis, no signs of granulomatous inflammation,  $\times 100$ ; b) tuberculous vasculitis, acid-resistant bacteria in the wall and lumen of the vessel (colored red),  $\times 1000$ ; c) a large number of acid-resistant bacteria (colored red) in necrotic masses, near destroyed neutrophil leukocytes,  $\times 1000$ . a – hematoxylin and eosin staining; б, в – Ziehl – Neelsen staining

одиночных гигантских многоядерных клеток, единичных эпителиоидных клеток или нечетких тяжей из эпителиоидных клеток без формирования гранул (рис. 3б). Таким образом, при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе отсутствуют признаки «специфического» воспаления. Вирус иммунодефицита человека, попадая в макроорганизм, обеспечивает цитопатическое действие на CD4<sup>+</sup> клетки с последующей их гибелью, исключая таким образом основополагающее звено – Т-хелперы, играющие ключевую роль в формировании клеточного иммунного ответа.

Для очагов туберкулезной диссеминации у лиц с выраженной иммуносупрессией характерно отсутствие признаков волнообразного течения процесса, типичного для гранулематозного воспаления. Выявляемые при гистологическом исследовании вышеописанные очаги одинаковой давности, без признаков организации (рис. 4). Их монотипность отражает стремительность развития туберкулезной диссеминации с одновременным формированием множественных очагов практически во всех органах и свидетельствует об остром прогрессировании заболевания.

Перифокально формируется выраженная экссудативная тканевая реакция, признаки повышения проницаемости стенок сосудов (отек сосудистой стенки, плазматическое пропитывание), острый или подострый васкулит реактивного харак-

тера. Учитывая преобладание гематогенной генерализации туберкулеза у иммунокомпрометированных пациентов, формируется и туберкулезный васкулит, который по микроскопическим изменениям может быть идентичен острому васкулиту или тромбоваскулиту вследствие утраты признаков гранулематозного воспаления (рис. 5 а).

Таким образом, туберкулезное воспаление в условиях глубокой иммуносупрессии протекает с выраженными альтеративной (некротической) и экссудативной тканевыми реакциями при отсутствии продуктивного компонента в виде гранулемообразования.

Как известно из литературных данных, гистобактериоскопия по Цилю – Нельсену при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе эффективна в 80% случаев, что приближается к эффективности иммуногистохимического исследования с туберкулезными антителами [4]. Кислотоустойчивые бактерии располагаются в цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов, а также внеклеточно вблизи разрушенных лейкоцитов, в казеозно-некротических массах, в детрите язвенных дефектов (рис. 5 б) [1, 13, 16, 19]. ИГХ подтверждает принадлежность возбудителя к роду микобактерий [8, 17, 18, 21], а ПЦР-исследование материала из парафинового блока устанавливает принадлежность микроорганизмов, определяя ДНК *M. tuberculosis complex* [9, 12, 22].



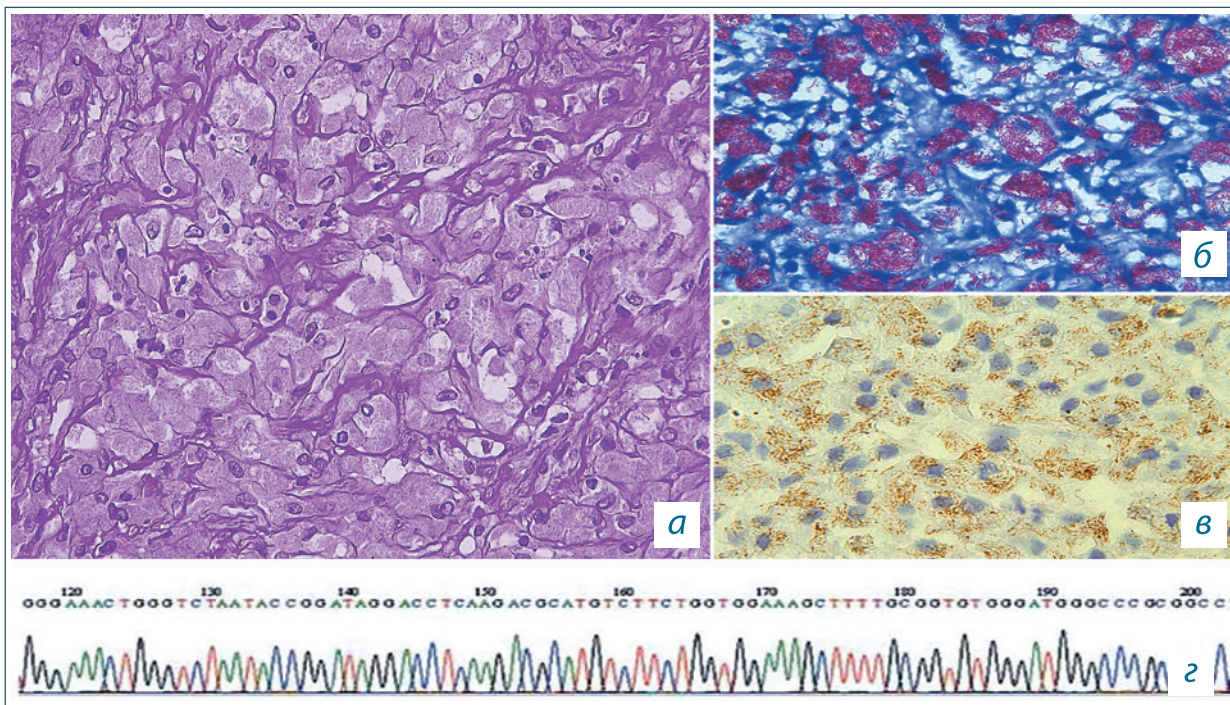


Рис. 6. ВИЧ-ассоциированный нетуберкулезный микобактериоз MAC: а) очаг воспаления из гистиоцитов, ×400; б) кислотоустойчивые бактерии в цитоплазме макрофагов в количестве, не поддающемся подсчету (окрашены в красный цвет), ×1000; в) микобактерии в цитоплазме макрофагов в количестве, не поддающемся подсчету (окрашены в коричневый цвет), ×1000; г) выявление ДНК MAC при ПЦР-исследовании. а – окраска гематоксилином и эозином; б – окраска по Цилю – Нельсену; в – иммуногистохимическое исследование с туберкулезными антителами; г – ПЦР-исследование

Fig. 6. HIV-associated non-tuberculosis mycobacteriosis by weight: a) a focus of inflammation from histiocytes, × 400; b) acid-resistant bacteria in the cytoplasm of macrophages in an amount that cannot be counted (colored red), × 1000; c) mycobacteria in the cytoplasm of macrophages in an amount that cannot be counted (colored brown color), ×1000; d) detection of MAC DNA during PCR examination. a – hematoxylin and eosin staining; б – Ziehl – Neelsen staining; в – immunohistochemical study with tuberculosis antibodies; г – PCR study

При морфологическом изучении операционного или биопсийного материала от пациентов с ВИЧ-инфекцией необходимо помнить о микобактериозе, вызванном нетуберкулезными микобактериями комплекса *M. avium-intracellulare complex* (MAC).

ВИЧ-ассоциированный нетуберкулезный микобактериоз MAC в большинстве случаев имеет генерализованный характер, с преимущественным поражением лимфатических узлов и органов брюшной полости (печени, селезенки, поджелудочной железы, кишечника). Поражение легких и других органов, лимфатических узлов различных групп вне брюшной полости также встречается, но реже. Макроскопическая картина с милиарной или мелкоочаговой диссеминацией в различных органах и тотальным казеозным лимфаденитом совершенно неотличима от изменений при генерализованном ВИЧ-ассоциированном туберкулезе. Конгломерат пораженных мезентериальных лимфатических узлов с распространением воспаления на стенку прилежащей кишки при микобактериозе MAC часто имеет вид лимфопролиферативного заболевания лимфатических узлов и органов брюшной полости. Гистологическое исследование с обзорной микроскопией не всегда позволяет достоверно идентифицировать патологический процесс, поскольку микобактериоз MAC проявляется такими морфологическими изменениями, как выраженная макрофа-

гальная реакция из мимоморфных округлых или полигональных макрофагов с мелкозернистой слегка матовой светлой цитоплазмой и округлым ядром. Подобные клетки выявляют при новообразованиях гистиоцитарного ряда или при почечно-клеточном раке, что без дополнительных гистохимического и гистобактериоскопического исследований приведет к диагностической ошибке, гипердиагностике злокачественных новообразований и пропуску инфекционной патологии (рис. 6 а). Кроме того, при этом заболевании в участках поражения могут формироваться казеозно-некротические очаги и очень «стертое» гранулематозное воспаление из вышеописанных клеток и мелких нечетких макрофагально-эпителиоидных гранул, характерных для туберкулезного воспаления. Еще одним фактором, который провоцирует диагностические морфологические ошибки, является формирование очень мелких макрофагальных стертых гранул, которые исследователь может расценить как микроскопически малые мононуклеарные инфильтраты реактивного характера и игнорировать.

Гистобактериоскопия по Цилю – Нельсену выявляет кислотоустойчивые бактерии, которые локализуются в цитоплазме макрофагов в количестве, не поддающемся подсчету. Подобная картина наблюдается и при иммуногистохимическом исследовании. Такой результат гистобактериоскопии и ИГХ

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ПЦР**

**ФИО** вид материала мягкие ткани,  
**пол** мужской проведен ПЦР-контроль чистоты  
**возраст** 1 гистологической проводки и парафина  
**клиника** ДГКБ св. Владимира, дата взятия материала 25.10.2019  
**консультация** № парафинового блока:  
**№ медицинской карты -** вид оперативного вмешательства –  
**Отделение -** экстракция ДНК парафиновый блок  
 наборы реагентов АмплиСенс® МТC-FL,  
 АмплиСенс® МТC-diff-FL.

**Результат:**

Вид исследования	Результат	Комментарии
Обнаружение ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex ( <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis</i> BCG и др.)	<b>ОБНАРУЖЕНА</b>	-
Дифференциация видов, принадлежащих к <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex ( <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. bovis</i> BCG и др.)	<i>M. tuberculosis</i>	Не обнаружена
	<i>M. bovis</i>	Не обнаружена
	<i>M. bovis</i> BCG	<b>ОБНАРУЖЕНА</b>

Рис. 7. Осложненный вакцинный процесс: а) казеозный некроз с эпителиоидноклеточной реакцией по периферии; б) кислотоустойчивые бактерии в некротических массах (окрашены в красный цвет); в) гранулематозная реакция в участке поражения; г) результат ПЦР-исследования с выявлением ДНК *M. bovis* BCG. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Fig. 7. Complicated vaccine process: a) caseous necrosis with epithelioid cell reaction along the periphery; б) acid-resistant bacteria in necrotic masses (colored red); в) granulomatous reaction in the affected area; г) the result of a PCR study with the detection of *M. bovis* BCG DNA. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 100$

позволяет провести предварительную дифференциальную диагностику между нетуберкулезным микобактериозом МАС и туберкулезным воспалением, поскольку при прогрессирующем туберкулезе кислотоустойчивые бактерии визуализируются в цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов, а также внеклеточно и в некротических массах, и количество бактерий значительно меньше (рис. 6 б, в). При исследовании микропрепаратов с окраской по Цилю – Нельсену можно выявить макрофаги, нагруженные микобактериями в стенке сосудов, в просвете сосудов среди клеточных элементов крови, то есть констатировать развитие микобактериального васкулита и предположить гематогенную генерализацию инфекционного процесса. Причем при обзорной микроскопии выявить вовлечение в процесс кровеносных сосудов при нетуберкулезном микобактериозе МАС крайне проблематично. Окончательно судить о микобактериозе МАС позволяют результаты молекулярно-биологического исследования – ПЦР-исследование материала из парафинового блока с выявлением ДНК МАС при отсутствии ДНК МБТ (рис. 6 г).

Осложнение вакцинного процесса, в большинстве случаев имеет микроскопическую картину, аналогичную туберкулезу, то есть гистологически проявляется наличием участков казеозного некроза и гранулематозного воспаления с выявлением возбудителя при гистобактериоскопии по Цилю – Нельсену и при ИГХ с туберкулезными антителами (рис. 7 а, б, в). У детей

с подавлением иммунитета отмечено формирование гранулематозного лимфаденита с преобладанием гистиоцитарной (макрофагальной) реакции с большим количеством кислотоустойчивых бактерий в цитоплазме макрофагов, выявляемых при гистобактериоскопии по Цилю – Нельсену, что придает сходство с ВИЧ-ассоциированным микобактериозом МАС (рис. 8).

Клинические данные о возрасте пациента, наличие в анамнезе вакцинации БЦЖ (BCG), локализация процесса (левая верхняя конечность, мягкие ткани левой половины грудной клетки, деструктивные изменения в грудине) имеют большое значение для патологоанатома. Критерием, позволяющим предположить поствакцинальную этиологию процесса, является возраст ребенка от 6 месяцев до 1 года (возможно и немного старше) и ограниченность очага поражения. Критерием, позволяющим исключить вакцинальную этиологию процесса, является отсутствие факта вакцинации ребенка против туберкулеза.

Видовую идентификацию вакцинного штамма BCG можно провести с использованием молекулярно-биологического исследования (ПЦР) материала из парафинового блока (рис. 7 г).

Осложнение при проведении BCG-терапии рака мочевого пузыря развивается у взрослых людей. При работе с материалом от таких больных морфолог должен иметь клиническую информацию о проведении БЦЖ-терапии. При этом методе

Tuberculosis and socially significant diseases • 2023. – Vol. 11. – # 3 (43)

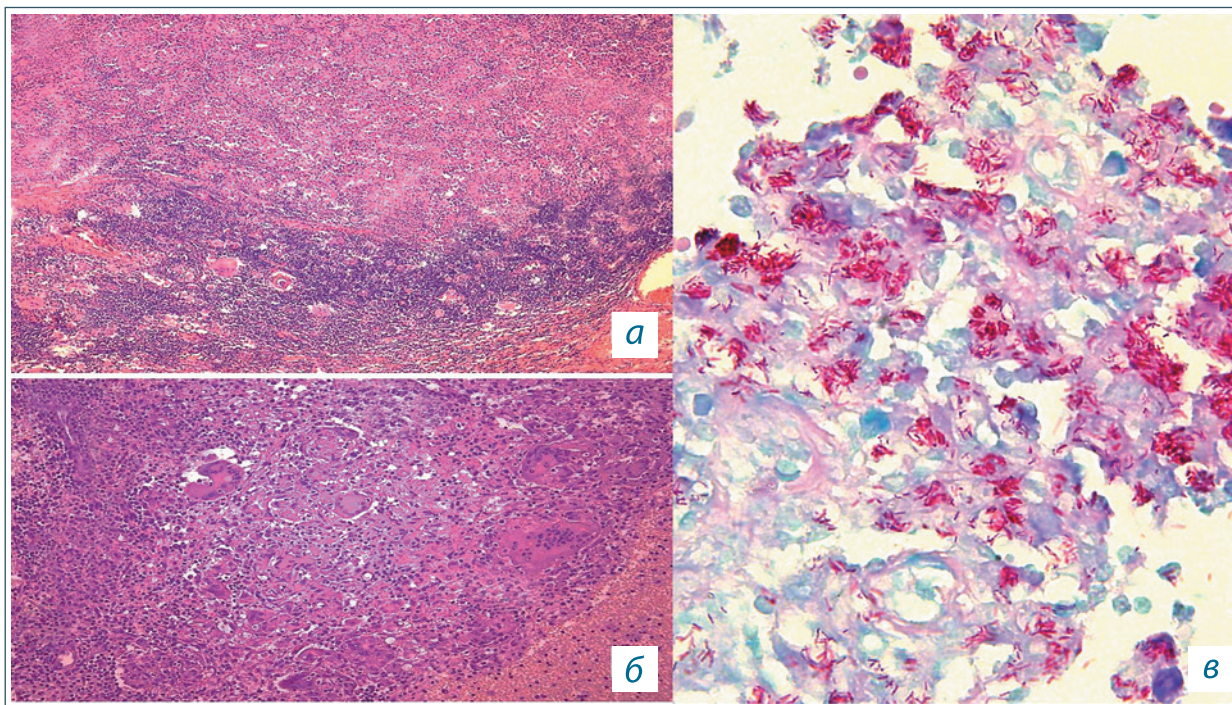


Рис. 8. Осложненный вакцинный процесс у ребенка с подавлением иммунитета. Лимфатический узел: а) преобладание гистиоцитарной (макрофагальной) реакции в участке воспаления,  $\times 100$ ; б) макрофагально-гигантоклеточная реакция в участке воспаления,  $\times 100$ ; в) в цитоплазме макрофагов кислотоустойчивые бактерии в большом количестве (окрашены в красный цвет),  $\times 1000$ . а, б – окраска гематоксилином и эозином; в – окраска по Цилю – Нельсену

Fig. 8. Complicated vaccine process in a child with suppressed immunity. Lymph node: a) predominance of histiocytic (macrophage) reaction in the site of inflammation,  $\times 100$ ; б) macrophage-giant cell reaction in the site of inflammation,  $\times 100$ ; в) acid-resistant bacteria in large numbers in the cytoplasm of macrophages (colored red),  $\times 1000$ . а, б – staining with hematoxylin and eosin; в – staining by Ziehl-Neelsen

производится внутривузырное введение вакцины БЦЖ, представляющей собой суспензию ослабленных жизнеспособных бацилл Кальметта – Герена (*Calmette – Guerin*). При реакции на вакцину происходит стимуляция активности иммунных факторов с последующим уничтожением атипичных клеток. При таком БЦЖ-ите гранулематозное или гранулематозно-некротическое воспаление выявляется в биопсийном или операционном материале мочевого пузыря, в предстательной железе. Генерализованный БЦЖ-ит может привести к смерти пациента. Генерализованные формы БЦЖ-ита развиваются, вероятно, при каком-либо первичном иммунодефицитном состоянии или при вторичном иммунодефиците при терапии онкологического процесса (лучевая терапия, химиотерапия). Микроскопическая картина идентична изменениям при туберкулезном простатите или туберкулезном цистите. Наиболее точную информацию можно получить при молекулярно-биологическом исследовании материала с выявлением ДНК микобактерий вакцинного штамма БЦЖ.

Несмотря на хорошо известные морфологам микроскопические изменения при микобактериальном поражении, существуют другие гранулематозные процессы (в том числе инфекционные, речь о которых пойдет ниже), с которыми приходится проводить дифференциальную диагностику. Это бывает крайне затруднительно ввиду практически идентичной

микроскопической картины, микроскопически малого размера возбудителей, что требует обязательного проведения комплексного морфологического исследования с применением гистохимических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов исследования для определения характера гранулематозного процесса и идентификации возбудителя в гистологических срезах или в материале из парафинового блока. Наиболее часто приходится дифференцировать воспаление при микобактериальном поражении и микотическом (грибковом) процессе.

При **микотическом поражении** макроскопическая картина может проявляться участками некрозов, диссеминацией, абсцессами в различных органах, в мягких тканях – изменениями по типу флегмоны, в легких – пневмонией. Воспалительные изменения при микотическом поражении носят в большинстве случаев гранулематозный или гранулематозно-некротический характер и при обзорной микроскопии идентичны морфологической картине туберкулеза. Обращают на себя внимание такие неявные на первый взгляд признаки, как преобладание гигантоклеточной реакции с наличием гигантских многоядерных клеток типа инородных тел, эозинофильная тканевая реакция с диффузным или локальным расположением эозинофильных лейкоцитов, развитие васкулитов и тромбоваскулитов. Кроме того, отсутствие кислотоустойчивых

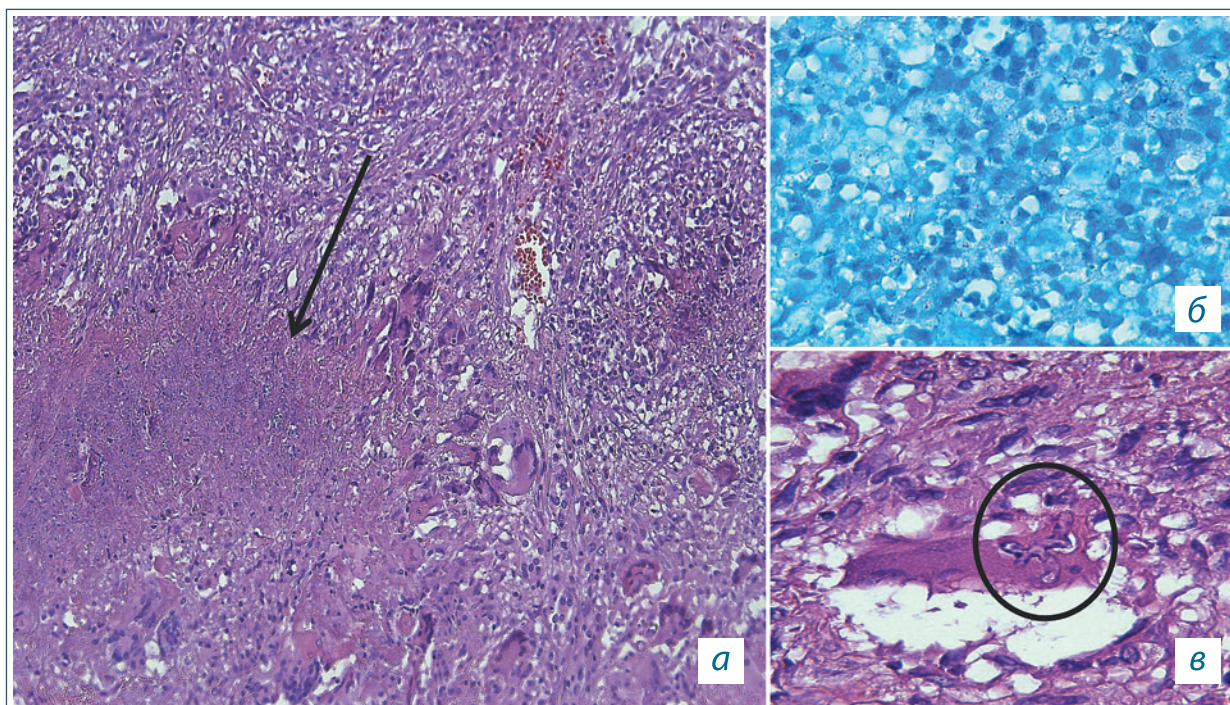


Рис. 9. Микотическое поражение: а) очаг некроза с гранулематозной реакцией по периферии, сходный с очагом туберкулезного воспаления,  $\times 40$ ; б) отсутствие кислотоустойчивых бактерий в участке воспаления,  $\times 400$ ; в) муконовый гриб (в круглой рамке) в цитоплазме гигантской многоядерной клетки в участке гранулематозного воспаления,  $\times 1000$ . а, в – окраска гематоксилином и эозином; б – окраска по Цилю – Нельсену

Fig. 9. Mycotic lesion: а) necrosis focus with granulomatous reaction along the periphery, similar to the focus of tuberculous inflammation,  $\times 40$ ; б) absence of acid-resistant bacteria in the inflammation site,  $\times 400$ ; в) mucor fungus (in a round frame) in the cytoplasm of a giant multinucleated cell in the granulomatous inflammation site,  $\times 1000$ . а, в – hematoxylin and eosin staining; б – Ziehl – Neelsen staining

бактерий/микобактерий при гистобактериоскопическом исследовании по Цилю – Нельсену/иммуногистохимическом исследовании с туберкулезными антителами, отрицательный результат молекулярно-биологического исследования на выявление ДНК МБТ в материале из парафинового блока не очень типично при микроскопической картине активного воспаления (рис. 9 а, б).

При выявлении такого несоответствия следует расширить морфологический диагностический поиск, прежде всего начав с самого простого – дорезки парафинового блока с получением дополнительных гистологических срезов, в которых могут быть выявлены структуры гриба при обычной обзорной окраске (рис. 9 в). Кроме того, определить элементы гриба возможно при таких гистохимических окрасках, как PAS-реакция (ШИК-реакция) – окраска на гликопротеиды, являющиеся составным элементом оболочки гриба; окраска серебрением по Грокотту; окраска по Броун – Хоппсу (Brown – Horrs), альциановым синим (рис. 10 а, б, в). Необходимо помнить, что структуры некоторых видов гриба могут слабо принимать вышеуказанные окраски, например, грибы класса зигомицеты, род мукор (рис. 10 г, д). Выявление микотического васкулита или тромбоваскулита свидетельствует о развитии инвазивного микоза и может быть признаком генерализации процесса, что в ряде случаев приводит к гибели больного.

**Пневмоцистная пневмония**, относящаяся также к микозам, имеет достаточно характерную микроскопическую картину с наличием в просвете альвеол пенистого эозинофильного экссудата с очень мелкими слабо-базофильными включениями и обычно не вызывает трудностей верификации процесса даже при обзорной микроскопии. Экссудат при гистохимическом исследовании дает отрицательный результат при окраске на фибрин и PAS-положительную реакцию. Однако при ателектатической стадии пневмоцистной пневмонии возможно разрушение межальвеолярных перегородок (особенно при рецидивирующем течении заболевания) с образованием обширных скоплений эозинофильных масс, сходных с некротическими. Также отмечается формирование полостей распада, стенки которых представлены вышеописанными эозинофильными массами. В процессе организации в скоплениях эозинофильных масс и в стенках полостей могут формироваться мелкие кальцинаты. Эти изменения бывают ошибочно приняты морфологом за микобактериальное поражение. Кроме того, при генерализованном пневмоцистозе отмечается милиарная диссеминация, практически идентичная некротическим милиарным очагам при туберкулезе (рис. 11 а, б).

В большинстве случаев достаточно провести гистобактериоскопию по Цилю – Нельсену и параллельно в срезах с этих же блоков выполнить PAS-реакцию. При пневмоцистозе

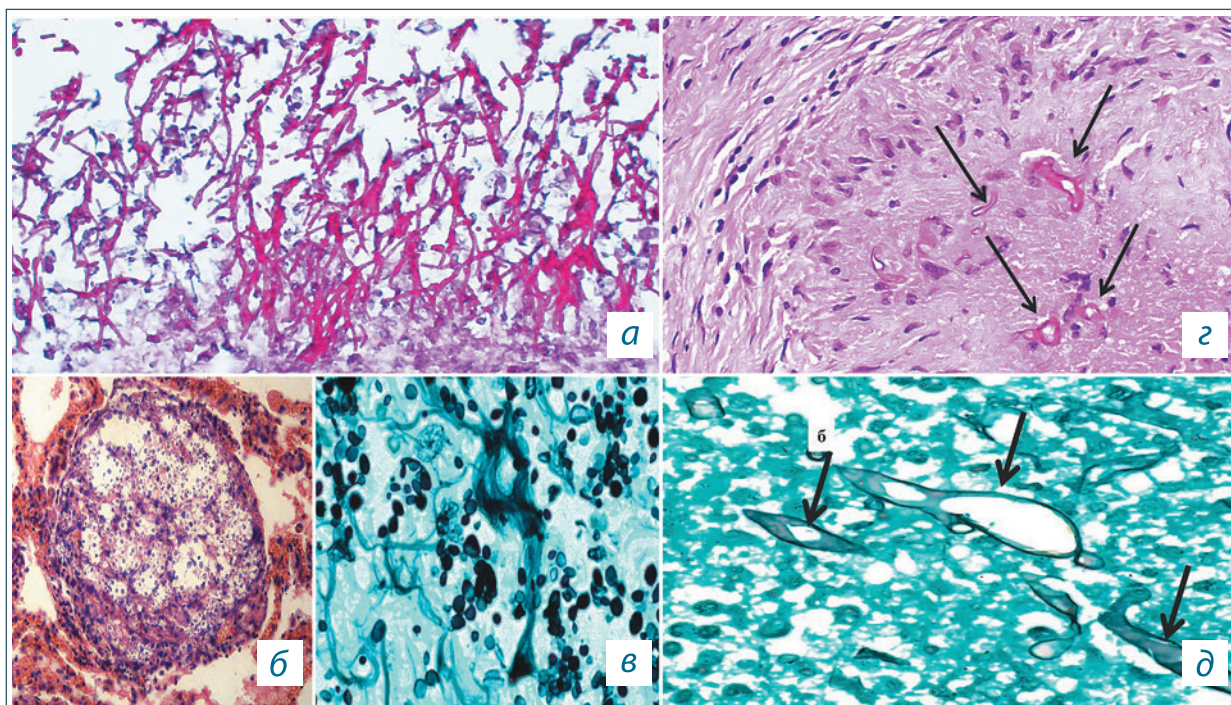


Рис. 10. Микотическое поражение: а) кандидоз пищевода (мицелий гриба окрашен в малиновый цвет); б, в) криптококкоз легкого, мелкие округлые структуры криптококков; г, д) муконовый гриб (структуры гриба указаны стрелками). а – PAS-реакция; б, г – окраска гематоксилином и эозином; в, д – окраска по Грокотту. а, б –  $\times 100$ ; в, г –  $\times 200$ ; д –  $\times 1000$

Fig. 10. Mycotic lesion: а) candidiasis of the esophagus (mycelium of the fungus is colored crimson); б, в) lung cryptococcosis, small rounded structures of cryptococci; г, д) mucor fungus (mushroom structures are indicated by arrows). а – PAS-reaction; б, г – hematoxylin and eosin staining; в, д – Grocott staining. а, б –  $\times 100$ ; в, г –  $\times 200$ ; д –  $\times 1000$

кислотоустойчивые бактерии не выявляются, а эозинофильные массы, сходные с казеозно-некротическими, окрасятся в ярко-малиновый цвет за счет наличия в них большого количества пневмоцист. В сомнительных случаях применяется окраска серебрением по Грокотту, при которой пневмоцисты приобретают черный или серо-черный цвет (рис. 11 в, г). Наиболее эффективной и видоспецифичной является иммуногистохимическое исследование с пневмоцистными антителами (рис. 11 д, е).

**Актиномикотическое поражение** вызывают грамположительные микроорганизмы – актиномицеты или актинобактерии (Actinobacteria), часть из которых способна формировать ветвящиеся нитевидные структуры, похожие на мицелий гриба, чем обусловлено устаревшее название актиномикоза – «лучистый грибок» (рис. 12 а). Вокруг этих структур может сформироваться гранулематозно-некротическое воспаление, подобное туберкулезному. Актиномикоз поражает различные органы и мягкие ткани, в нашей практике встретилось несколько случаев с актиномикотическим поражением миндалин. При выявлении в гистологическом препарате достаточно крупной друзы актиномицет диагностика не вызвала особых затруднений. В случаях малых размеров друзы или наличия в срезе только ее микроскопически малой частицы PAS-реакция и окраска по Грокотту дают окрашивание, характерное для грибов, о чем говорилось выше (рис. 12 б, в). При

окраске по Цилю – Нельсену нитевидные структуры друзы окрашиваются в темно-синий цвет, а кислотоустойчивые бактерии выявляться не будут. Молекулярно-биологическое исследование фрагмента из парафинового блока не обнаружит ДНК микобактерий туберкулеза.

При **гельминтозах** гистологические изменения нередко проявляются гранулематозно-некротическим воспалением (рис. 13 а), причем в гистологический срез далеко не всегда могут попасть элементы паразита или гельминта. Признаки, на которые следует обращать внимание, – это эозинофильная тканевая реакция, возможно, большое количество гигантских многоядерных клеток в участках гранулематозного воспаления. При отрицательных результатах комплексного морфологического исследования на микобактериальные инфекции и наличии описанных выше микроскопических особенностей гранулематозно-некротического воспаления следует выполнить серийные срезы с парафинового блока для получения материала из более глубоких участков исследуемого фрагмента. В полученных срезах могут быть выявлены элементы гельминта (рис. 13 б, в, г, д), которые обычно дают хорошую положительную PAS-реакцию с типичным малиновым окрашиванием (рис. 13 е). Эта окраска бывает особенно ценной при мелких частицах гельминта в некротических массах или в участках гранулематозного воспаления, которые могут быть мало заметны при обзорной микроскопии.

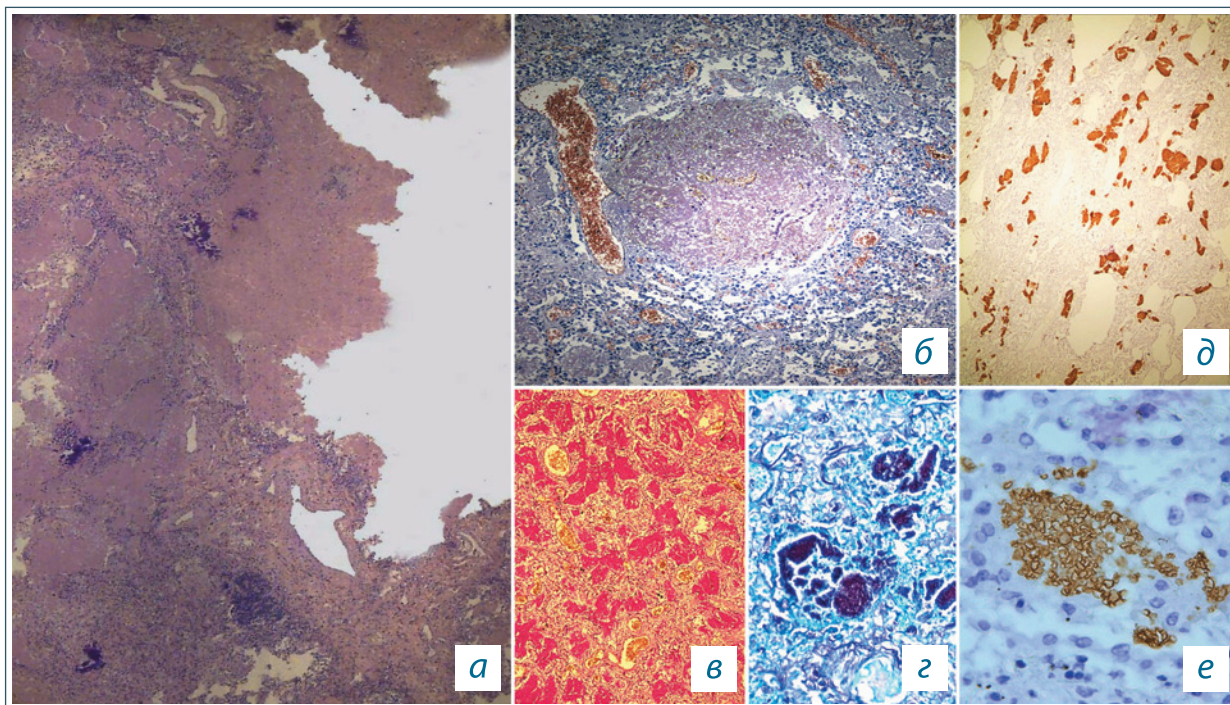


Рис. 11. Генерализованный пневмоцистоз: а) разрушение межальвеолярных перегородок с формированием обширных эозинофильных участков с мелкими кальцинатами, полость распада в участке пневмоцистной пневмонии; б) милиарный периваскулярный очажок в селезенке при генерализованном пневмоцистозе; в) пневмоцисты (окрашены в малиновый цвет); з) пневмоцисты (окрашены в черный цвет); д, е) пневмоцисты (окрашены в коричневый цвет). а, б – окраска гематоксилином и эозином; в – PAS-реакция; з – окраска по Грокотту; д, е – иммуногистохимическая реакция с пневмоцистными антителами. а, б, в, д –  $\times 100$ ; з –  $\times 200$ ; д –  $\times 400$

Fig. 11. Generalized pneumocystosis: a) destruction of the interalveolar septa with the formation of extensive eosinophilic sites with small calcinates, a decay cavity in the site of pneumocystic pneumonia; б) miliary perivascular lesion in the spleen with generalized pneumocystosis; в) pneumocysts (colored crimson); з) pneumocysts (colored black); д, е) pneumocysts (colored brown). а, б – hematoxylin and eosin staining; в – PAS-reaction; з – Grocott staining; д, е – immunohistochemical reaction with pneumocystic antibodies. а, б, в, д –  $\times 100$ ; з –  $\times 200$ ; д –  $\times 400$

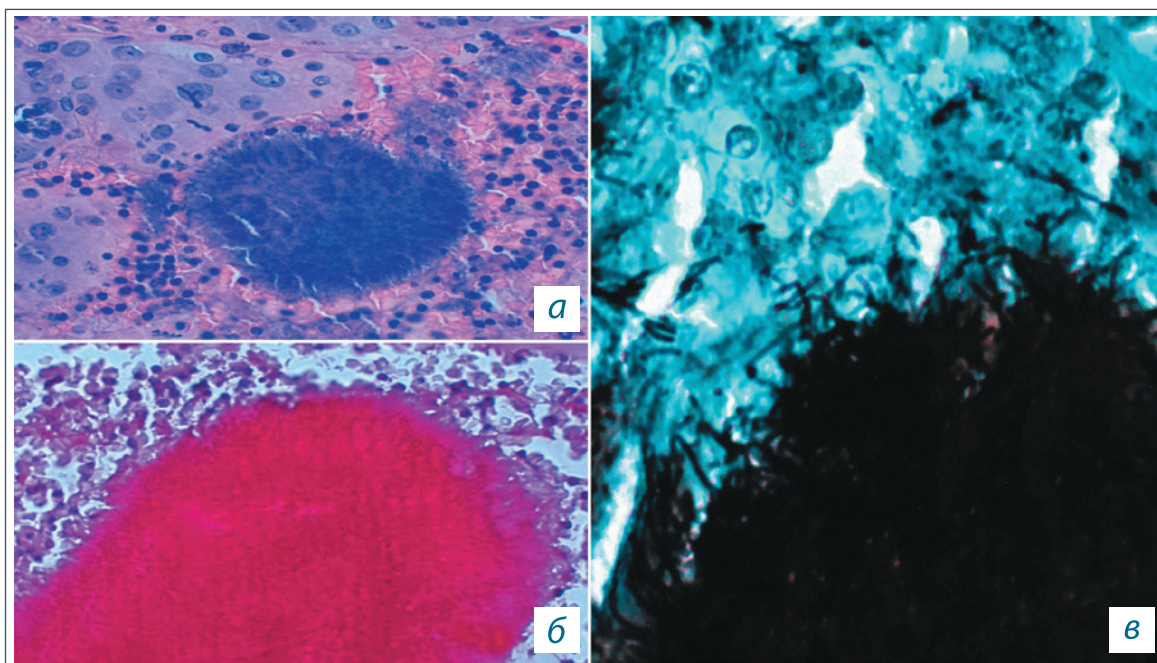


Рис. 12. Актиномикоз: а) «лучистая» друза,  $\times 100$ ; б) положительная PAS-реакция, друза актиномицет окрашена в малиновый цвет,  $\times 200$ ; в) друза актиномицет с ветвящимися нитевидными структурами по краю,  $\times 1000$ . а – окраска гематоксилином и эозином; б – PAS-реакция; в – окраска по Грокотту

Fig. 12. Actinomycosis: а) «radiant» druse,  $\times 100$ ; б) positive PAS-reaction, actinomycete druse is colored crimson,  $\times 200$ ; в) actinomycete druse with branching filamentous structures along the edge,  $\times 1000$ . а – staining with hematoxylin and eosin; б – PAS-reaction; в – Grocott coloring

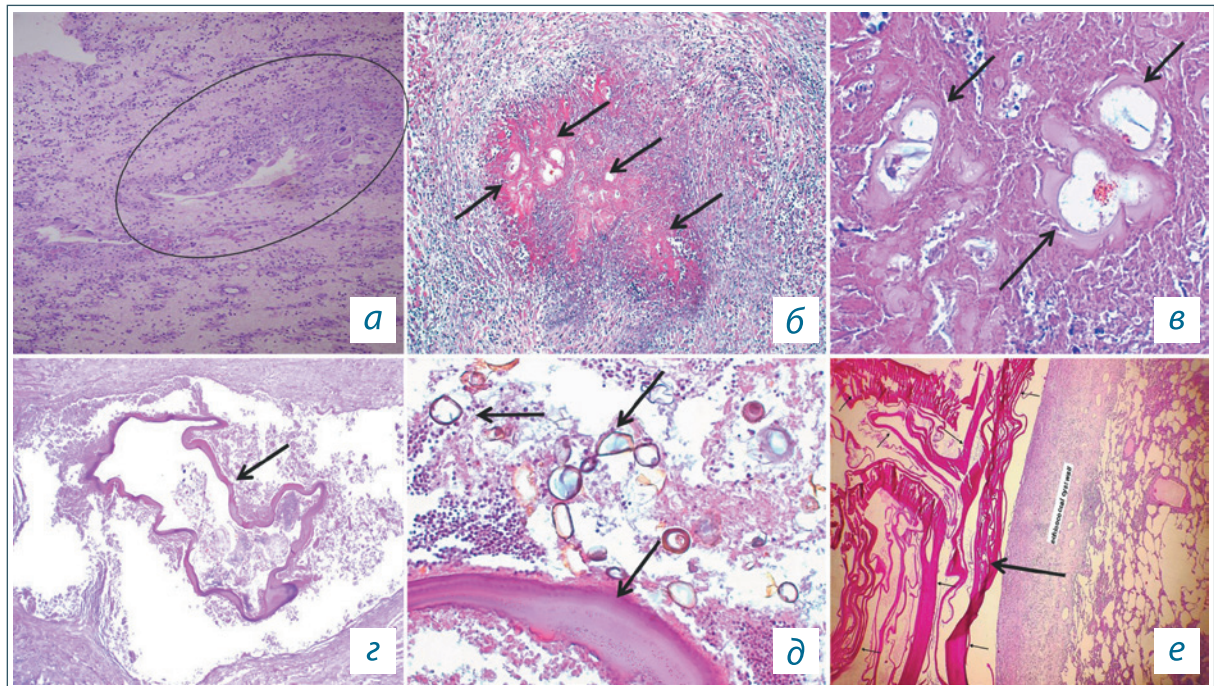


Рис. 13. Эхинококкоз и альвеококкоз. а) гранулематозная реакция в участке гельминтозного поражения легкого; б) печень, мелкие элементы гельминтов в некрозе; в) участок рис. б; г) печень, элементы гельминта в участке некроза; д) участок рис. г; е) легкое, элементы эхинококка в легком. а, б, г, д – окраска гематоксилином и эозином; е – PAS-реакция. а, б, г, е –  $\times 40$ ; в –  $\times 200$ ; д –  $\times 400$

13. Echinococcosis and alveococcosis. а) granulomatous reaction in the site of helminthic lung lesion; б) liver, small elements of helminths in necrosis; в) plot fig. б; г) liver, helminth elements in the necrosis site; е) plot fig. г; е) lung, elements of echinococcus in the lung. а, б, в, г, д – staining with hematoxylin and eosin; е – PAS-reaction. а, б, г, е –  $\times 40$ ; в –  $\times 200$ ; д –  $\times 400$

### Заключение

Инфекционные гранулематозные процессы, несмотря на сходство микроскопической картины, имеют свои особенности, что позволяет дифференцировать их при микроскопическом изучении. Современные методы морфологического исследования дают возможность в достаточно многих случаях определить инфекционный агент при дифференциальной диагностике различных гранулематозных/гранулематозно-некротических процессов. Именно идентификация возбудителя

заболевания в гистологическом материале дает возможность корректно верифицировать заболевание. Во избежание диагностических ошибок, особенно при прижизненной диагностике, необходимо учитывать анамнестические, клинические и лабораторные данные, состояние иммунного статуса и микроскопические особенности различных гранулематозных процессов. Это снижает возможность диагностических ошибок и в ряде случаев сокращает время обследования пациента.

### Литература

1. Агапов М.М. Патологоанатомическая и комплексная гистобактериоскопическая характеристика отдельных форм туберкулеза, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией: Дисс. ... канд. мед. наук. – 2022. – 148 с.
2. Альварес Фигероа М.В., Долгова Е.А., Флигиль Д.М. Особенности применения метода ПЦР для анализа материала парафиновых блоков при дифференциальной диагностике туберкулеза // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 9. – Ч. 4. – С. 63.
3. Гринберг Л.М., Баранова Е.Ю., Кондрашов Д.Л. Гистобактериоскопия в морфологической диагностике туберкулеза легких: пособие для врачей. – Екатеринбург, 2005. – 18 с.
4. Зими́на В.Н. Совершенство диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии : Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 299 с.
5. Зюзя Ю.Р., Зими́на В.Н., Альварес Фигероа М.В., Пархоменко Ю.Г., Долгова Е.А. Морфологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в зависимости от количества CD4+ лимфоцитов в периферической крови // Архив патологии. – 2014. – № 5. – С. 33-37.
6. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зими́на В.Н., Альварес Фигероа М.В. Морфологическая верификация ВИЧ-ассоциированного микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями *M. avium* complex // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2015. – № 3. – С. 11-21.
7. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зими́на В.Н., Долгова Е.А., Альварес М.В. ВИЧ-ассоциированный микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями *M. avium*. Особенности морфологической верификации // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 56-57.

8. Зюзя Ю.Р., Кузина М.Г., Пархоменко Ю.Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – № 4. – С. 4-14.
9. Зюзя Ю.Р. Возможности морфологической верификации ВИЧ-ассоциированных инфекционных поражений в биопсийном материале // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – Т. 9. – № 3. – С. 26-36.
10. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р. Патологоанатомическая диагностика ВИЧ-ассоциированных инфекций. Методические рекомендации. – М.: 4МПресс. – 2012.
11. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Мазус А.И. Морфологические аспекты ВИЧ-инфекции. – М.: Литерра, 2016. – 168 с.
12. Севостьянова Т.А., Борисов С.Е., Аксенова В.А., Зюзя Ю.Р., Белиловский Е.И. Доказательная диагностика туберкулеза и осложнений вакцинации БЦЖ у детей с помощью молекулярно-генетических методов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – № 3. – С. 12-18.
13. Синицын М.В., Скопин М.С., Решетников М. Н., Плоткин Д.В., Зюзя Ю.Р., Соколова И.А. Дифференциальная диагностика лимфаденопатии брюшной полости у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 2. – С. 5-11.
14. Струков А., Кауфман О. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. – М.: Медицина, 1989. — 182 с.
15. Цинзерлинг В.А. Важнейшие проблемы морфологической диагностики ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2009. – № 2. – С. 31-37.
16. Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В., Бубочкин А.Б. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: морфологические аспекты // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 74-75.
17. Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика туберкулеза в современных условиях // Архив патологии. – 2015. – № 3. – С. 3-9.
18. Цинзерлинг В.А., Агапов М.М. Современные подходы к морфологической диагностике туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 2. – С. 7-12.
19. Цинзерлинг В.А., Агапов М.М., Орлов А.Н. Информативность различных методов идентификации кислотоустойчивых микобактерий в зависимости от степени активности туберкулезного процесса // Архив патологии. – 2018. – № 3. – С. 40-45.
20. Цинзерлинг В.А., Карев В.Е., Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г. Посмертная и прижизненная патологоанатомическая диагностика болезни, вызванной ВИЧ (ВИЧ-инфекцией). Иллюстрированные клинические рекомендации. – М.: Практическая медицина, 2021. – 96 с.
21. Эллиниди В.Н., Ариэль Б.М., Самусенко И.А., Туголукова Л.В. Иммуногистохимический метод в диагностике туберкулеза // Архив патологии. – 2007. – № 5. – С. 36-38.
22. Mukhopadhyay S., Gal A.A. Granulomatous lung disease an approach to the differential diagnosis // Pathol. Lab. Med. – 2010. – Vol 134. – P. 667-690.
23. Zinserling V. Infectious Pathology of the Respiratory Tract / V. Zinserling with Contributions by Y.R. Zyuzya, V.V. Svistunov, V.V. Varyasin. – Springer (Springer Nature Switzerland AG). – 2021. – P. 259.
24. Zinserling V. Infectious Lesions of the Central Nervous System / V. Zinserling with Contributions by Y.R. Zyuzya ... – Springer (Springer Nature Switzerland AG). – 2022. – P. 362.

**Об авторе**

**Зюзя Юлия Рашидовна** – заведующая патологоанатомическим отделением, ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии 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) 550-28-95

e-mail: zuzaju@mail.ru



## ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ ЛОКАЛИЗАЦИИ ВТОРИЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В ВЕРХНЕЗАДНИХ СЕКМЕНТАХ ЛЕГКИХ

*В.Ю. Ханалиев, М.А. Муталимов, Х.Ю. Пахиева, А.Р. Салмаханов, М.И. Кутиев*  
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
кафедра фтизиопульмонологии, г. Махачкала

*С давних времен ученые знали о поражении туберкулезом верхнезадних сегментов легких. В то же время до сих пор причина закономерного поражения сегментов 1, 2, 6 при вторичном туберкулезе неизвестна. В доступной нам как мировой, так и российской литературе мы не встретили объяснения причин указанной закономерности. Для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза от других болезней легких локализация туберкулезного процесса имеет немаловажное значение. Мы считаем, что причина закономерного поражения 1, 2 и 6 сегментов при вторичном туберкулезе не одна, а их несколько.*

*Ключевые слова:* туберкулез, локализация, верхнезадние сегменты, микобактерии туберкулеза, туберкулезные бугорки

## CAUSE-AND-EFFECT RELATIONSHIPS OF LOCALIZATION OF SECONDARY TUBERCULOSIS IN THE UPPER POSTERIOR SEGMENTS OF THE LUNGS

*V.Yu. Khanaliev, M.A. Mutalimov, H.Yu. Pakhiev, A.R. Salmakhanov, M.I. Kutiev*

*Since ancient times, scientists have known about the defeat of tuberculosis in the upper back segments of the lungs. At the same time, the reason for the regular lesion of segments 1, 2, 6 in secondary tuberculosis is still unknown. In the world and Russian literature available to us, we did not find an explanation of the reasons for this regularity. For the diagnosis and differential diagnosis of tuberculosis from other lung diseases, the localization of the tuberculosis process is of no small importance. We believe that the reason for the regular defeat of segments 1, 2 and 6 in secondary tuberculosis is not one, but several.*

*Key words:* tuberculosis, localization, upper posterior segments, mycobacterium tuberculosis, tuberculous tuberclesw

### Актуальность исследования

Еще до времен Лаэннека, не менее 200 лет тому назад, ученые знали о поражении туберкулезом верхнезадних сегментов легких. В то же время до сих пор причина закономерного поражения 1-го, 2-го, 6-го сегментов легких при вторичном туберкулезе неизвестна. В доступной нам как мировой, так и российской литературе мы не встретили объяснения причин указанной закономерности.

В диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза легких локализации процесса зачастую придается определенное значение. Так, при первичном туберкулезном комплексе участок поражения легких (первичный аффект), как правило, локализуется в наиболее аэрируемых сегментах (верхнепереднем и нижнепередних), а при вторичном туберкулезе типичной локализацией являются плохо аэрируемые верхнезадние сегменты: 1-й, 2-й, 6-й [1, 2, 6].

Существует теория, согласно которой туберкулез локализуется в указанных сегментах из-за того, что микобактерии туберкулеза (МБТ) являются аэробами [3, 4]. Не отрицая, что МБТ – аэробы, хотим отметить, что сегменты 1-й, 2-й, 6-й бо-

лее растянуты из-за высоких показателей отрицательного давления в плевральной полости над указанными сегментами, т. е. эти сегменты в пределах нормы более эмфизематозны, поэтому в них обновление воздуха и кислорода происходит менее интенсивно, чем в других сегментах. Следовательно, «кислородная теория» не подходит к объяснению указанной проблемы.

Согласно другой теории, считается, что МБТ более тропны к легочной ткани [5]. Поскольку в легких кислорода больше, чем в других органах, МБТ чувствуют себя в легких лучше, но это не основная причина поражения легких. Основная причина поражения легких – это частое проникновение МБТ именно в легкие. Здесь уместно привести пример любекской трагедии, которая известна всем фтизиатрам, когда инфекция проникла в желудочно-кишечный тракт при ошибочном пероральном введении живой культуры микобактерий вместо вакцинного штамма новорожденным детям, и при этом туберкулезный процесс был преимущественно локализован в кишечнике [5].

Мы считаем, что причин закономерного поражения 1-го, 2-го и 6-го сегментов при вторичном туберкулезе несколько.

### Цель исследования

Изучение наиболее частой локализации изменений в легких при вторичных формах туберкулеза и возможное объяснение причин выявленной локализации.

### Материалы и методы исследования

Изучены рентгенограммы 96 больных туберкулезом легких, состоящих на учете в Республиканском противотуберкулезном диспансере г. Махачкалы (Республика Дагестан). Из них женщин было 36 (37,5%), мужчин – 60 (62,5%). Возраст больных варьировал от 18 до 62 лет. С очаговым туберкулезом было 17 больных (17,7%), инфильтративным – 67 (69,7%), кавернозным – 5 (5,3%), туберкулемой – 7 больных (7,3%). 17 (17,7%) больных имели сопутствующую патологию: ВИЧ-инфекцию – один (1,0%) больной, сахарный диабет – 4 (4,2%) больных, хронический бронхит – 12 (12,5%) больных.

### Результаты обследования

У 93 (96,8%) больных туберкулезный процесс локализовался в верхнезадних сегментах легких (1-й, 2-й, 6-й), у 3,2% больных процесс локализовался в нижних долях легких (один больной с ВИЧ-инфекцией и 2 больных с сахарным диабетом).

Одной из причин поражения верхнезадних сегментов легких являются, по-видимому, высокие показатели отрицательного давления в плевральной полости над указанными сегментами, что создает условия для миграции МБТ в периферические отделы указанных сегментов еще в период первичного инфицирования человека и образования туберкулезных бугорков. Можно предположить, что образование туберкулезных бугорков происходит во всех случаях, независимо от того, сформируются ли локальные формы первичного туберкулеза либо все ограничится лишь первичным инфицированием. При первичном инфицировании значительная часть МБТ не остается в месте входных ворот, а распространяясь центробежно по направлению тока тканевой жидкости и находясь в основном внутри макрофагов-фагоцитов, проникает в первичные лимфатические сосуды. При дальнейшем распространении МБТ попадают в регионарные лимфатические узлы, способствуя возникновению облигатной бациллемии. При этом незначительная часть МБТ не проникает в лимфатическую сеть, а оказывается в периферических отделах 1-го, 2-го, 6-го сегментов, где и формируются бугорки. То, что при первичном инфицировании значительная часть МБТ не остается на месте входных ворот, в отличие от суперинфекции, связано с отсутствием феномена ингибции миграции макрофагов.

Другая причина возникновения вторичного туберкулеза в этих сегментах может быть связана с повышенной сенсibiliзацией легочной ткани, расположенной вокруг послепервичных бугорков, что создает определенные предпосылки для формирования изменений при вторичных формах легочного

туберкулеза именно в этих зонах. Это происходит независимо от эндогенного или экзогенного происхождения вторичного туберкулеза. При этом хотим отметить, что туберкулезные бугорки, закономерно образованные при первичном инфицировании, ничем себя клинически не проявляют и никакими методами обследования при жизни человека они не выявляются.

В подтверждение нашего предположения о причинах локализации бугорков в верхнезадних сегментах может быть проведена параллель с закономерностью образования линии Эллиса – Дамуазо с косой верхней границей при экссудативных плевритах. Возвращаясь к отрицательному давлению в плевральной полости, хотим отметить, что оно разное у разных субъектов, т. е. чем больше объем грудной клетки, тем выше показатели отрицательного давления. Кроме того, в разных отделах плевральной полости это давление отличается. Так, самые высокие показатели отрицательного давления – над верхнезадними сегментами, несколько ниже эти показатели в нижнезаднем отделе и еще ниже в нижнепереднем отделе. Вследствие этого жидкость в плевральной полости будет накапливаться при отсутствии плевральных спаек именно в ее нижнезаднем отделе, так как здесь давление меньше, чем в передненижнем отделе. В то же время имеется тенденция к перемещению жидкости в верхнезадний отдел плевральной полости, так как в этом отделе давление ниже, чем в нижнезаднем отделе, что в результате создает условия для формирования косой линии Эллиса – Дамуазо.

По нашему мнению, давление в плевральной полости может изменяться также в зависимости от положения тела человека. Так, в лежачем положении на животе высокие показатели давления будут в отделе плевральной полости, расположенной под позвоночником, т. е. над сегментами 2, 6, 10. В положении лежа на спине – над сегментами 3, 4, 5, а в вертикальном положении головой вниз – над сегментами 7, 8, 9, 10. Именно с такой разностью давления от положения тела зависит и локализация туберкулеза у разных животных и человека. Так, у четвероногих позвоночных животных поражаются 2-й, 6-й, 10-й сегменты. У летучих мышей, находящихся в висающем положении вниз головой, поражаются 7-й, 8-й, 9-й, 10-й сегменты, а у человека – 1-й, 2-й, 6-й.

Еще одна причина (концентрация малой части МБТ в указанных сегментах и образование здесь бугорков) связана с тем, что лимфатическая сеть в верхнезадних сегментах легких менее выражена, чем в других сегментах, поэтому не все макрофаги с МБТ успевают проникнуть в лимфу, а движутся дальше до самой висцеральной плевры. Образование бугорков между поверхностью легких и висцеральной плеврой обусловлено тем, что в этом месте имеется тонкий слой ретикулярной ткани, в которой кроме других клеток много макрофагов, из которых образуются специфические клетки, принимающие участие в формировании бугорков.

**Выводы**

Таким образом, причинами закономерной локализации вторичного туберкулеза в сегментах 1, 2 и 6 могут явиться:

- 1) формирование в периферических отделах указанных сегментов многочисленных бугорков еще в период первичного инфицирования, независимо от того, возникнут или не возникнут локальные формы первичного туберкулеза;
- 2) при первичном инфицировании образование туберкулезных бугорков в указанных сегментах является следствием движения мобильных макрофагов-фагоцитов, содержащих МБТ, вместе с центробежным направлением тока тканевой жидкости;
- 3) значительная часть МБТ при первичном инфицировании не локализуется во входных воротах инфекции из-за отсутствия феномена ингибиции миграции макрофагов. При этом большая часть МБТ, проникнув в лимфатическую сеть, а затем

и в регионарные лимфатические узлы, способствует возникновению облигатной бациллемии, а малая часть МБТ, не проникшая в лимфу, оказывается в указанных сегментах с последующим образованием здесь бугорков;

4) первичный период туберкулезной инфекции способствует повышенной сенсibiliзации легочной ткани. Поэтому после образования послепервичных бугорков в указанных сегментах создаются предпосылки для формирования вторичных форм туберкулеза легких;

5) одним из важных факторов, способствующих возникновению туберкулеза в верхнезадних сегментах легких, является более выраженное отрицательное давление плевральной полости над сегментами 1, 2 и 6.

**Литература**

1. Федеральные клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022 г. – 150 с.
2. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. акад. РАМН М.И. Перельмана – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
3. Фтизиатрия: учебник / М. И. Перельман, И. В. Богадельникова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 448 с.
4. Фтизиатрия: учебник / В.Ю. Мишин, С.П. Завражнов, А.В. Митронин, А.В. Мишина. – 3-е издание, переработанное и дополненное – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 519 с.
5. Фтизиатрия: учебник / Гусейнов Г.К. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Махачкала: «Лотос», 2014. – 279 с.
6. Silva D.R. et al. Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association // J. Bras. Pneumol. – 2021. – Vol. – 47. – N. 2:e20210054. – P. 1–13.

**Об авторах**

**Ханалиев Висампаша Юсупович** – заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 367000, г. Махачкала, площадь Ленина, д. 1  
Тел. +7 (926) 842-15-15  
e-mail: vis.kh@yandex.ru

**Муталимов Магомед Акимович** – доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 367000, г. Махачкала, площадь Ленина, д. 1  
Тел. +7 (928) 590-24-33  
e-mail: bellamutalimova727@gmail.com

**Пахиева Халун-Качар Юсуповна** – доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 367000, г. Махачкала, площадь Ленина, д. 1  
Тел. +7 (928) 868-89-70  
e-mail: khaluna.pahieva@yandex.ru

**Салмаханов Абубакар Рагимханович** – ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 367000, г. Махачкала, площадь Ленина, д. 1  
Тел. +7 (963) 413-90-09  
e-mail: asalmakhanov@mail.ru

**Кутиев Муса Ибайдуллаевич** – ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 367000, г. Махачкала, площадь Ленина, д. 1  
Тел. +7 (988) 268-58-38  
e-mail: kutiev64@mail.ru

## ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

А.В. Мордык<sup>1,2</sup>, Н.В. Багишева<sup>1</sup>, М.В. Моисеева<sup>1</sup>, А.А. Шапран<sup>3</sup>, Е.А. Темерева<sup>1</sup>

Высокая смертность от сердечно-сосудистой патологии является актуальной проблемой современной медицины. Среди них чаще встречаются ишемическая болезнь сердца, сосудистые поражения мозга и артериальная гипертензия. Целью исследования была оценка распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с туберкулезом легких, проживающих в сельской местности. Анализ показал, что заболевания сердечно-сосудистой системы чаще встречаются у мужчин молодого и среднего возраста с туберкулезом легких, проживающих в сельской местности, а наличие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, гиперхолестеринемии может утяжелять течение туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, сердечно-сосудистые заболевания, возраст, пол, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гиперхолестеринемия

## AGE AND GENDER FEATURES OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS IN RURAL AREAS

A.V. Mordyk, N.V. Bagisheva, M.V. Moiseeva, A.A. Shapran, E.A. Temereva

High mortality from cardiovascular pathology is an actual problem of modern medicine. Among them, coronary heart disease, vascular lesions of the brain and arterial hypertension are more common. The aim of the study was to assess the prevalence of cardiovascular diseases among patients with pulmonary tuberculosis living in rural areas. The analysis showed that diseases of the cardiovascular system are more common in young and middle-aged men with pulmonary tuberculosis living in rural areas, and the presence of arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, and hypercholesterolemia can aggravate the course of tuberculosis.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, cardiovascular diseases, age, sex, arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, hypercholesterolemia

### Введение

Важным признаком современной патологии является существование у одного человека нескольких заболеваний, что может привести к усложнению диагностики и лечения основных видов патологии [5]. Мультиморбидность приводит к повышенному риску функционального ухудшения, полипрагмазии, инвалидности, госпитализации и смертности, создавая тяжелое медицинское бремя для системы здравоохранения. Распространенность мультиморбидности повышается с увеличением количества хронических заболеваний и возраста пациентов [9].

Актуальной проблемой современной медицины является высокая смертность от сердечно-сосудистой патологии. Среди сердечно-сосудистых заболеваний чаще встречаются ишемическая болезнь сердца (ИБС), сосудистые поражения мозга

и артериальная гипертензия (АГ) [4]. Атеросклероз коронарных артерий является основным фактором риска развития ИБС. Одной из теорий развития атеросклероза является хроническая инфекция с последующим развитием сердечно-сосудистого заболевания или инсульта. Таким образом, многие внутриклеточные микроорганизмы, вызывающие хронические или латентные инфекции, такие как хламидии, туберкулезные бациллы, цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), индуцируют хроническое воспаление, усугубляют прогрессирование атеросклероза и, следовательно, сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Ежегодно около 10 миллионов человек во всем мире заболевают туберкулезом [12]. Туберкулез легких также является одной из ведущих причин смертности среди инфекционных заболеваний [3].

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

<sup>2</sup> ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, г. Москва.

<sup>3</sup> БУЗ Омской области «Омская центральная районная больница», г. Омск.



Рис. 1. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных туберкулезом

Fig. 1. Prevalence of cardiovascular pathology in tuberculosis patients

Заболевания сердечно-сосудистой системы и туберкулез рассматриваются как мультиморбидные состояния, не имеющие четкой патогенетической связи, но при их сочетании у одного пациента возможно как увеличение риска сердечно-сосудистых катастроф, так и утяжеление течения туберкулеза на фоне нарушения кардиогемодинамики. Приблизительно 60% больных туберкулезом имеют сердечно-сосудистые заболевания, наиболее частыми сопутствующими патологическими состояниями являются перикардит, миокардит и ишемическая болезнь сердца [1, 2, 11].

### Цель исследования

Оценить распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, проживающих в сельской местности.

### Материалы и методы исследования

В 2018–2021 годах туберкулез легких выявлен впервые у 211 пациентов. В ретроспективное исследование, проведенное на базе БУЗОО «Омская центральная районная больница» (БУЗОО «Омская ЦРБ»), включено 104 пациента, перенесших туберкулез легких в 2018–2021 годах, из них у 26 пациентов (25%) встречалась коморбидная сердечно-сосудистая патология. В процессе анализа медицинской документации было выявлено 67 случаев хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Медиана возраста пациентов (Me 25;75) 41,0 год (37;50,5), из них 75 (72,1%) мужчин и 29 (27,9%) женщин ( $\chi^2 = 13,19; p = 0,000$ ). Большая часть проживают в частных домах с неблагоприятными санитарными условиями, с низким социальным статусом, а также не имеют образования и постоянной работы. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов программ Statistica 10.0. Различия

между группами оценивались с помощью непараметрического критерия Вальда–Вольфовица ( $Z; p$ ).

### Результаты исследования и обсуждение

Эпидемиологические данные, опубликованные за 2021 год, свидетельствуют о более высокой частоте инфицирования среди мужчин по сравнению с женщинами [8]. В 2018–2021 годах в Омском районе туберкулезом чаще заболевали курящие лица мужского пола молодого и среднего возраста. Анализ распространенности сердечно-сосудистой коморбидной патологии у них показал, что у 26 больных туберкулезом имелись артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), гиперхолестеринемия (рис. 1) в моноварианте или в различных сочетаниях. Латентная инфекция туберкулеза повышает риск гипертонии независимо от индекса массы тела, ВИЧ-инфекции и уровня холестерина в сыворотке крови. *Mycobacterium tuberculosis* также могут непосредственно вызывать миокардит, аортит и перикардит [1, 2, 6].

У большей части обследованных пациентов диагноз сердечно-сосудистого заболевания был выставлен ранее, до выявления туберкулеза, несмотря на молодой и средний возраст пациентов. Сердечно-сосудистая патология среди мужчин среднего возраста (45–59 лет) встречалась чаще в сравнении с женщинами аналогичного возраста, различия статистически значимые ( $Z = -1,975; p = 0,048$ ).

АГ имела у 20 (30%) обследованных (рисунок 1). Мужчины молодого возраста (18–44 года) чаще имели АГ в сравнении с женщинами в аналогичном возрасте (рисунок 2), ( $Z = -2,266; p = 0,023$ ).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 17 (25%) пациентов (рисунок 1). У 8 (11%) пациентов выявлена хроническая сердечная недостаточность (ХСН). У 22 (33%) пациентов – гиперхолестеринемия (рисунок 1).

Туберкулез и атеросклеротическая болезнь сердца имеют тесную эпидемиологическую и патогенетическую (единая теория воспаления) связь [7]. У 22 (33%) пациентов наблюдалась гиперхолестеринемия, лишь у одного из 22 пациентов не было выявлено других заболеваний ССС.

У мужчин молодого возраста (18–44 года) чаще встречалась гиперхолестеринемия в сравнении с женщинами в аналогичном возрасте (рисунок 2), ( $Z = -2,134; p = 0,042$ ). Наличие гиперхолестеринемии, в частности на фоне ИБС, может свидетельствовать о высоком риске прогрессирования атеросклероза и косвенно связано с течением воспалительного процесса в организме.

### Выводы

1. Каждый четвертый пациент с впервые выявленным туберкулезом легких имеет сердечно-сосудистую патологию.

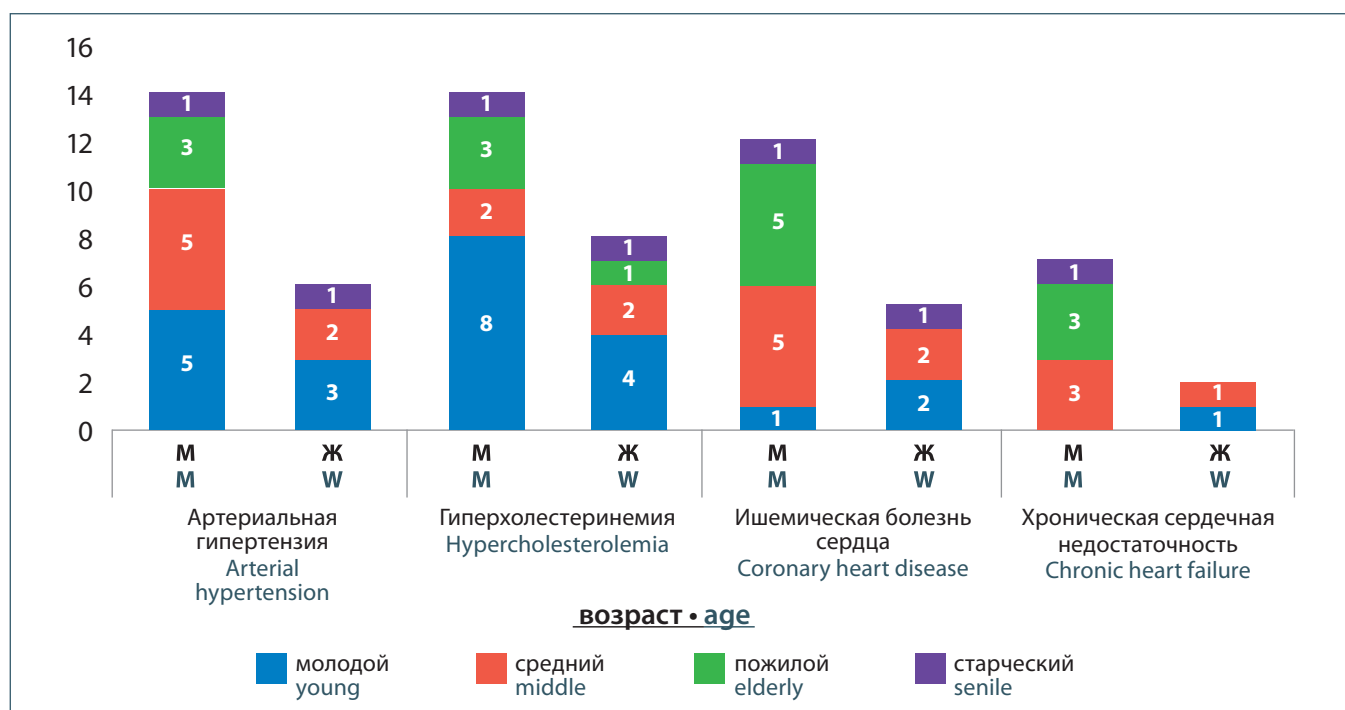


Рис. 2. Гендерные аспекты распространенности сердечно-сосудистой патологии у больных туберкулезом в различных возрастных группах (абс. число)

(Примечание: м – мужчины, ж – женщины)

Fig. 2. Gender aspects of the prevalence of cardiovascular pathology in tuberculosis patients in various age groups (abs. number)  
(Note: m – men, w – women)

2. В молодом и среднем возрасте сердечно-сосудистая патология встречается чаще, чем в пожилом и старческом на фоне туберкулеза легких.

3. У мужчин, проживающих в сельской местности, статистически значимо чаще выявляется сердечно-сосудистая патология, в сравнении с женщинами.

4. На одного пациента, страдающего туберкулезом легких, мужского пола среднего возраста, приходится от 2 до 3 различных сердечно-сосудистых заболеваний и состояний (гиперхолестеринемия, ИБС, АГ, ХСН).

ких, проживающих в сельской местности, составляет 25% как в моноварианте, так и в различных сочетаниях. Наиболее часто встречающейся патологией является гиперхолестеринемия (33%), далее АГ (30%), ИБС – 25%, ХСН – 12%.

Выявлены статистически значимые различия по распространенности АГ и гиперхолестеринемии среди молодых мужчин и женщин. Таким образом, мужской пол, молодой возраст и гиперхолестеринемия могут быть дополнительными факторами, усугубляющими течение ТБ среди пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

**Заключение**

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с впервые выявленным туберкулезом лег-

**Литература**

- Багишева Н.В., Мордык А.В., Викторова И.А., Трухан Д.И. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких // Медицинский совет. – 2021. – № 14. – С. 142-148.
- Багишева Н.В., Викторова И.А., Мордык А.В., Моисеева М.В., Голошубина В.В., Филипенко Г.В., Арьян А.Р., Стативка Е.А. Алгоритм диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких в интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28. – № 6. – С. 689-698.
- Васильева И.А., Белиловский Е.А., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – №5. – С. 7-16.
- Глуценко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 56-63.
- Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: как ее понимать? // Вестник СурГУ. Медицина. – 2017. – Т. 32. – № 2. – С. 57-64.

Tuberculosis and socially significant diseases • 2023. – Vol. 11. – # 3 (43)

6. Baluku J.B., Ronald O, Bagasha P, Okello E, Bongomin F. Prevalence of cardiovascular risk factors in active tuberculosis in Africa: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12. – N. 1. – P. 16354.
7. Chidambaram, V., Ruelas Castillo, J., Kumar, A. et al. The association of atherosclerotic cardiovascular disease and statin use with inflammation and treatment outcomes in tuberculosis // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11. – P. 15283.
8. Global Tuberculosis Report. WHO, 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240037021>. (Дата обращения 29.11.2022).
9. Fan J., Sun Z., Yu C., Guo Y., Pei P., Yang L., Chen Y., Du H., Sun D. Pang Y., Zhang J., Gilbert S., Avery D., Chen J., Chen Z., Lyu J., Li L. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Multimorbidity patterns and association with mortality in 0.5 million Chinese adults // *Chin Med. J. (Engl.)*. – 2022. – Vol. 135. – N. 6. – P. 648-657.
10. Khoufi E.A.A. Association between latent tuberculosis and ischemic heart disease: a hospital-based cross-sectional study from Saudi Arabia // *Pan Afr. Med. J.* – 2021. – Vol. 14. – N. 38. – P. 362.
11. Marcu D.T.M., Adam C.A., Mitu F., Cumpat C., Aursulesei Onofrei V., Zabara M.L., Burlacu A., Crisan Dabija R. Cardiovascular involvement in tuberculosis: from pathophysiology to diagnosis and complications-a narrative review // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – Vol. 13. – N. 3. – P. 432.
12. Suárez I., Fünfer S.M., Kröger S., Rademacher J., Fätkenheuer G., Rybniker J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis // *Dtsch Arztebl. Int.* – 2019. – Vol. 116. – N. 43. – P. 729-735.

#### Об авторах

**Мордык Анна Владимировна** – заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор Центра образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор,

Адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Тел.: 8 (3812) 95-68-24, +7 (906) 235-38-55

e-mail: amordik@mail.ru

ORCID: 0000-0001-6196-7256

**Багишева Наталья Викторовна** – доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Тел.: 8 (3812) 95-72-77, +7 (923) 672-00-20

e-mail: ppi100@mail.ru

ORCID: 0000-0003-3668-1023

**Моисеева Марина Викторовна** – доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Тел.: 8 (3812) 95-72-77, +7 (913) 607-43-42

e-mail: lisnyak80@mail.ru

ORCID: 0000-0003-3458-9346

**Шапран Анна Анатольевна** – главный врач БУЗ Омской области «Омская центральная районная больница»

Адрес: 644099 г. Омск, ул. Малиновского, д. 14.

Тел. 8 (3812) 77-65-46

**Темерева Елена Александровна** — студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Тел. 8 (3812) 95-72-77, +7 (983) 116-19-68

e-mail: lenatemereva@mail.ru

## ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МЛУ И ШЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Д.А. Иванова<sup>1,2</sup>, О.В. Родина<sup>1</sup>, Н.В. Литвинова<sup>1</sup>, С.Е. Борисов<sup>1,2</sup>, Ю.Ю. Митрофанова<sup>1</sup>

Современные режимы лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя предусматривают назначение одновременно нескольких препаратов с доказанным кардиотоксическим эффектом в виде удлинения интервала QTc и провокации жизнеопасных аритмий. В условиях распространения сердечно-сосудистой и другой коморбидной патологии важно оценить риск кардиотоксических реакций и обеспечить безопасность пациентов в течение всего курса лечения. Цель исследования – оценка степени и риска удлинения интервала QTc у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, в том числе с сопутствующей кардиологической патологией, на фоне режимов лечения с включением бедаквилина.

**Материалы и методы исследования.** В ретроспективное исследование включены 185 больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя: 70 чел. с сердечно-сосудистой патологией (кроме декомпенсации сердечной недостаточности, брадиаритмий, желудочковых аритмий и удлинения QTc в анамнезе) и 115 чел. без таковой, получавшие химиотерапию с включением бедаквилина и фторхинолонов. Оценивали динамику клинических симптомов и ЭКГ на фоне лечения. Факторы риска кардиотоксических реакций определяли с помощью метода множественной логистической регрессии.

**Результаты исследования.** Удлинение интервала QTc отмечено у 58 чел. (31,4%, 95% ДИ 25,1–38,4%), клинически значимое (более 500 мсек, на 60 мсек и более от исходного, с желудочковой аритмией) – у 4,3%; брадикардия – у 3,8%, кардиалгический синдром – у 8,1%. Факторами риска удлинения интервала QTc являлись наличие любого сердечно-сосудистого заболевания (ОШ 2,33, 95%ДИ 1,23–4,41), одновременный прием трех и более препаратов, способных приводить к удлинению QTc (ОШ = 3,31, 95%ДИ 1,73–6,32), прием кларитромицина (ОШ = 4,01, 95%ДИ 1,47–10,97), число баллов по шкале Tisdale более 6 (ОШ = 3,42, 95%ДИ 1,78–6,62).

**Заключение.** Удлинение интервала QTc является частой нежелательной реакцией при лечении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя, клинически значимой в 4,3% случаев. Оправдано применение стандартной схемы мониторинга ЭКГ; следует избегать назначения трех и более препаратов, влияющих на интервал QTc, пациентам с любой сердечно-сосудистой патологией, с оценкой по шкале Tisdale более 6 баллов.

**Ключевые слова:** лечение туберкулеза, бедаквилин, интервал QT, кардиотоксические реакции, факторы риска

## RISK FACTORS FOR CARDIOTOXIC ADVERSE REACTIONS IN THE TREATMENT OF MDR AND XDR TUBERCULOSIS PATIENTS

D.A. Ivanova, O.V. Rodina, N.V. Litvinova, S.E. Borisov, Yu.Yu. Mitrofanova

Modern treatment regimens for tuberculosis with multiple and broad drug resistance (MDR/XDR) of the pathogen provide for the simultaneous administration of several drugs with a proven cardiotoxic effect in the form of prolongation of the QTc interval and provocation of life-threatening arrhythmias. In conditions of the spread of cardiovascular and other comorbid pathology, it is important to assess the risk of cardiotoxic reactions and ensure the safety of patients during the entire course of treatment. The aim of the study was to assess the degree and risk of prolongation of the QTc interval in tuberculosis patients with MDR/XDR pathogen, including concomitant cardiological pathology, against the background of treatment regimens with the inclusion of bedaquiline.

**Materials and methods of research.** The retrospective study included 185 tuberculosis patients with MDR/XDR of the causative agent: 70 people with cardiovascular pathology (except decompensation of heart failure, bradyarrhythmias, ventricular arrhythmias and QTc prolongation in the anamnesis) and 115 people without it, who received chemotherapy with the inclusion of bedaquiline and fluoroquinolones. The dynamics of clinical symptoms and ECG were evaluated against the background of treatment. Risk factors for cardiotoxic reactions were determined using the method of multiple logistic regression.

**The results of the study.** Prolongation of the QTc interval was observed in 58 people (31.4%, 95% CI 25.1–38.4%), clinically significant (more than 500 ms, 60 ms or more from the baseline, with ventricular arrhythmia) – 4.3%; bradycardia – 3.8%, cardialgic syndrome – 8.1%. Risk factors for prolongation of the QTc interval were the presence of any cardiovascular disease (OR 2.33, 95% CI 1.23–4.41), simultaneous administration of three or more drugs that can lead to QTc prolongation (OR = 3.31, 95% CI 1.73–6.32), clarithromycin administration (OR = 4.01, 95%CI 1.47–10.97), the number of points on the Tisdale scale is more than 6 (OR = 3.42, 95% CI 1.78–6.62).

**Conclusion.** Prolongation of the QTc interval is a common adverse reaction in the treatment of tuberculosis with MDR /XDR pathogen, clinically significant in 4.3% of cases. The use of a standard ECG monitoring scheme is justified; it is necessary to avoid prescribing three or more drugs that affect the QTc interval to patients with any cardiovascular pathology with a Tisdale score of more than 6 points.

**Keywords:** tuberculosis treatment, bedaquiline, QT interval, cardiotoxic reactions, risk factors

<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.



### Актуальность исследования

В настоящее время происходит смена парадигмы этиотропного лечения больных туберкулезом (ТБ). С 2019 г. декларируются ВОЗ, с 2020 г. – включены в российские федеральные клинические рекомендации новые принципы лечения больных ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя, согласно которым «ядро» режима этиотропной химиотерапии формируют с использованием наиболее эффективных препаратов (так называемой группы А) – бекваквина, линезолида и фторхинолонов. Данные по безопасности и переносимости длительного совместного применения этих препаратов продолжают накапливаться. Показано, что спектр нежелательных реакций (НР) при использовании новых режимов несколько отличается от привычных схем лечения МЛУ-ТБ с включением традиционных препаратов резервного ряда: в частности, отмечена более высокая частота кардиотоксических НР в виде удлинения интервала QTc (до 56%, согласно метаанализам, до 27% при исследовании в условиях реальной клинической практики [1, 12]). По-видимому, этот факт связан с применением у абсолютного большинства больных одновременно двух препаратов (бекваквина и фторхинолона), для которых удлинение QTc является класс-специфичным эффектом [2, 4]. Аналогичный эффект характерен для даламанида и клофазимина, которые были зарегистрированы для применения в России и стали доступны на российском фармацевтическом рынке в 2021 и 2023 гг. По данным ряда клинических исследований и метаанализов, включение даламанида в режим лечения больных МЛУ-ТБ в качестве одного из основных препаратов, параллельно назначению фторхинолонов и бекваквина, не приводит к значимому нарастанию частоты кардиотоксических эффектов; данные о применении в условиях реальной клинической практики накапливаются с декабря 2021 г. [6, 20].

Интервал QT на ЭКГ отражает процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, соответствует длительности электрической систолы сердца. Удлинение интервала означает, что клетки миокарда долго находятся в состоянии возбуждения и могут не успеть «подготовиться» к приходу очередного электрического импульса. В этом случае возникают предпосылки для повторной циркуляции волны возбуждения в одном и том же участке миокарда (re-entry), что клинически выражается в развитии жизнеопасных желудочковых аритмий (частой желудочковой экстрасистолии, желудочковой тахикардии по типу *torsades de pointes* с переходом в фибрилляцию желудочков).

Механизмом, лежащим в основе удлинения электрической систолы, является нарушение работы потенциал-зависимых быстрых калиевых каналов на мембране кардиомиоцита, обеспечивающих оптимальное соотношение вне- и внутриклеточной концентрации ионов калия в процессе реполяри-

зации. Ряд лекарственных препаратов, в том числе бекваквина, фторхинолоны, даламанид и макролиды ингибируют ген, отвечающий за работу этих каналов (*human ether-a-go-go-related-gene*, сокращенно HERG), что приводит к замедлению мембранного тока ионов калия и удлинению реполяризации со всеми вытекающими последствиями. Степень ингибирующего влияния на HERG у разных препаратов варьирует, убывая по направлению даламанид – бекваквин – азитромицин – кларитромицин – спарфлоксацин – моксифлоксацин – левофлоксацин [4]; соответственно, степень удлинения интервала QTc при использовании этих препаратов будет различаться.

Кроме лекарственных препаратов, на длительность интервала оказывают влияние различные факторы, в том числе наследственный полиморфизм гена HERG, пол и возраст, электролитные нарушения (гипокалиемия), тонус вегетативной нервной системы, наличие структурной патологии сердца, гипотиреоза, заболевания печени и/или почек, ВИЧ-инфекции; лекарственные взаимодействия (использование одновременно двух QT-удлиняющих лекарственных средств и более, препаратов с QT-удлиняющим действием в комбинации с препаратами, замедляющими их метаболизм и/или нарушающими электролитный обмен, и/или нарушающими функцию печени/почек) [2, 4, 10, 15, 16].

Длительность интервала меняется в зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС), в связи с чем при его оценке используют специальные формулы коррекции с учетом ЧСС, рассчитывая длительность так называемого скорректированного QT, или QTc. Удлинение QTc более 500 мсек, или на 60 мсек от исходного, является клинически значимым и ассоциируется с более высоким риском развития желудочковых аритмий, синкопе и внезапной смерти.

Данные масштабных клинических исследований показали, что, несмотря на относительно высокую частоту удлинения QTc на фоне бекваквин-содержащих режимов, частота клинически значимых событий, связанных с этим удлинением, оказалась низкой (менее 1%): опасения, связанные с риском внезапной смерти у таких пациентов, оказались напрасными и преждевременными, что позволило сравнить их с «бурей в стакане воды» [13].

Следует отметить, что в этих исследованиях или использовали строгие критерии отбора, исключавшие назначение препаратов пациентам с любой сердечно-сосудистой патологией, или не указывали частоту и спектр этой патологии в исследуемой выборке [3, 7, 14, 18]. В то же время в условиях повседневной клинической практики до 25–35% больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ имеют сердечно-сосудистые заболевания различного спектра и тяжести, в том числе формально не препятствующие назначению новых препаратов и режимов химиотерапии [1, 5]. Кроме того, длительность приема бекваквина в этих работах не превышала 6 месяцев, в то время как

Фактор риска • Risk Factor	Баллы • Points
Возраст старше 68 лет • Age over 68 years	1
Женский пол • Female gender	1
Петлевые диуретики • Loop diuretics	1
Калий сыворотки $\leq 3,5$ ммоль/л • Serum potassium $\leq 3.5$ mmol/l	2
Исходное удлинение QTc $\geq 450$ мсек • Initial QTc elongation = 450 msec	2
Инфаркт миокарда • Myocardial infarction	2
$\geq 2$ препаратов, удлиняющих QTc • $\geq 2$ drugs prolonging QTc	3
Сепсис • Sepsis	3
Сердечная недостаточность • Heart failure	3
Один препарат, удлиняющий QTc • One drug that lengthens QTc	3
Максимальное количество баллов The maximum number of points	21
<b>Степень риска развития лекарственно-индуцированного удлинения QT</b> The degree of risk of drug-induced QT prolongation	
Низкий риск • Low risk	$\leq 6$
Средний риск • Average risk	7-10
Высокий риск • High risk	$\geq 10$

Рис. 1. Шкала риска лекарственно-индуцированного удлинения интервала QTc (J.E. Tisdale et al. [16])

Fig. 1. Risk scale of drug-induced prolongation of the QTc interval (J.E. Tisdale et al. [16])

в настоящее время активно практикуется пролонгирование курса до года и более по жизненным показаниям.

Риск удлинения QTc и тактика ЭКГ-мониторинга у больных с нетяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы (при отсутствии абсолютных противопоказаний к назначению бедаквилина и фторхинолонов) в условиях длительного применения бедаквилина остаются неясными. В 2013 г. J.E. Tisdale et al. предложена шкала [16], позволяющая оценивать риск удлинения интервала QTc у госпитализированных пациентов, с учетом ряда факторов – пола, возраста, наличия исходного удлинения интервала QT, инфаркта миокарда, сепсиса, сердечной недостаточности, применения петлевых диуретиков, двух и более препаратов с QT-удлиняющим действием (рис. 1).

Данная шкала успешно валидирована, рекомендована в том числе при лечении пациентов с COVID-19 (на фоне назначения гидроксихлорохина и азитромицина в первые месяцы пандемии); ее возможности для прогнозирования кардиотоксических реакций при лечении больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя остаются неясными.

### Цель исследования

Оценка степени и риска удлинения интервала QTc у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, в том числе с сопутствующей кардиологической патологией, на фоне новых режимов противотуберкулезной терапии, включающих бедаквилин.

### Материалы и методы исследования

В ретроспективное когортное исследование включены 185 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ

возбудителя, 115 мужчин и 70 женщин в возрасте 18–82 лет (медиана 36 лет), получавших химиотерапию (ХТ) с включением бедаквилина в 2014–2019 гг. на базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Решение о назначении пациенту режима ХТ, включающего бедаквилин, составе этого режима и тактике ведения принимала центральная врачебная комиссия ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», руководствуясь следующими принципами: 1) максимальное соответствие Федеральным клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза в актуальной редакции; 2) назначение комбинации, состоящей не менее чем из четырех препаратов с высоковероятной эффективностью у конкретного пациента; 3) приоритет назначения ранее не применявшихся у пациента препаратов; 4) учет данных о спектре лекарственной устойчивости и непереносимости лечения. В исследование не включали пациентов, имеющих серьезные отклонения в клиническом и биохимическом анализе крови, ВИЧ-инфицированных, а также лиц с документированной сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации (III–IV функциональный класс по NYHA), гипотиреозом, брадиаритмией, имеющие личный или семейный анамнез врожденного удлинения интервала QTc и желудочковых аритмий.

Все пациенты были разделены на две когорты. Первую составили 70 человек с различной сердечно-сосудистой патологией (не вошедшей в критерии невключения), вторую – 115 человек без сердечно-сосудистой патологии. Клинико-демографические данные пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики 185 пациентов, включенных в исследование\*

Table 1. Main clinical and demographic characteristics of 185 patients included in the study

Показатель Indicator	Все пациенты All patients (n = 185)	Группа с наличием ССЗ The group with the presence of CVD (n = 70)	Группа без ССЗ Group without CVD (n = 115)	p*
Мужской пол • Male	115 (62,2%)	48 (68,6%)	67 (58,3%)	0,21
Возраст, лет • Age, years	36 (ИКР • IQR 28-50)	47 (ИКР • IQR 35-59,2)	32 (ИКР • IQR 26-41)	<b>0,01</b>
Ранее неэффективный курс лечения Previously ineffective course of treatment	83 (44,9%)	33 (47,1%)	50 (43,5%)	0,81
Фиброзно-кавернозный туберкулез Fibrous-cavernous tuberculosis	41 (22,2%)	18 (25,7%)	23 (20,0%)	0,20
Наличие полости деструкции The presence of a destruction cavity	140 (75,7%)	56 (80,0%)	84 (73,0%)	0,38
Поражение обоих легких Defeat of both lungs	103 (55,7%)	21 (35,6%)	33 (37,5%)	0,86
Широкая лекарственная устойчивость возбудителя Broad drug resistance of the pathogen	78 (42,2%)	30 (42,9%)	48 (41,7%)	0,88
Сопутствующие заболевания, в том числе: Concomitant diseases, including:	181 (97,8%)	70 (100%)	111 (96,5%)	0,30
- хроническая болезнь почек 1–3-й стадии*** - chronic kidney disease stage 1–3***	20 (10,8%)	9 (12,9%)	11 (9,6%)	0,48
- заболевания печени - liver diseases	30 (16,2%)	9 (13,0%)	21 (18,3%)	0,33
Осложнения химиотерапии в анамнезе Complications of chemotherapy in the anamnesis	67 (36,2%)	29 (41,4%)	38 (33,0%)	0,27

\* – значения показателей представлены в виде абсолютного числа и доли больных (в %) либо в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР) для количественных показателей.

\* – values of indicators are presented in the form of absolute number and proportion of patients (in %) or in the form of median and interquartile range (IQR) for quantitative indicators.

\*\* – по точному критерию Фишера.

\*\* – according to Fisher's exact criterion.

\*\*\* – по критериям Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012 г.

\*\*\* – by criteria Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012 г.

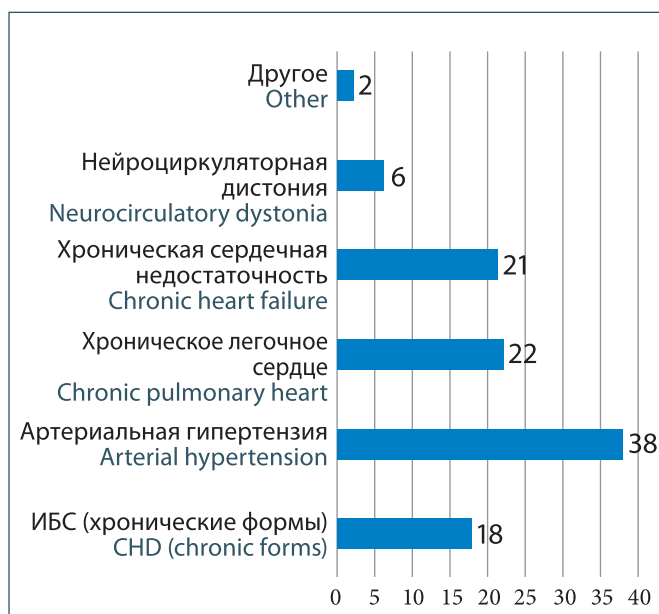


Рис. 2. Спектр сердечно-сосудистых заболеваний в первой группе (n = 70). ИБС – ишемическая болезнь сердца

Fig. 2. The spectrum of cardiovascular diseases in the first group (n = 70). CHD – coronary heart disease

Группы были сопоставимы по большинству параметров; среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией закономерно преобладали лица более старшего возраста, что было учтено при статистическом анализе.

В обеих группах очевидно преобладание пациентов с наиболее неблагоприятными особенностями туберкулезного процесса (распространенными фиброзными и деструктивными изменениями легочной ткани, широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, неудачами и осложнениями предыдущих курсов ХТ), разнообразной коморбидной патологией. Спектр сердечно-сосудистой патологии у пациентов первой группы представлен на рисунке 2; наиболее распространенным заболеванием являлась артериальная гипертензия (52,9%). Нарушения ритма в анамнезе имели место только у двух пациентов (в виде пароксизмальной формы фибрилляции предсердий и редкой суправентрикулярной экстрасистолии). У 21 пациента (30%) следствием заболевания сердца являлись клинические или инструментальные признаки синдрома хронической сердечной недостаточности (I–II функционального класса по NYHA).

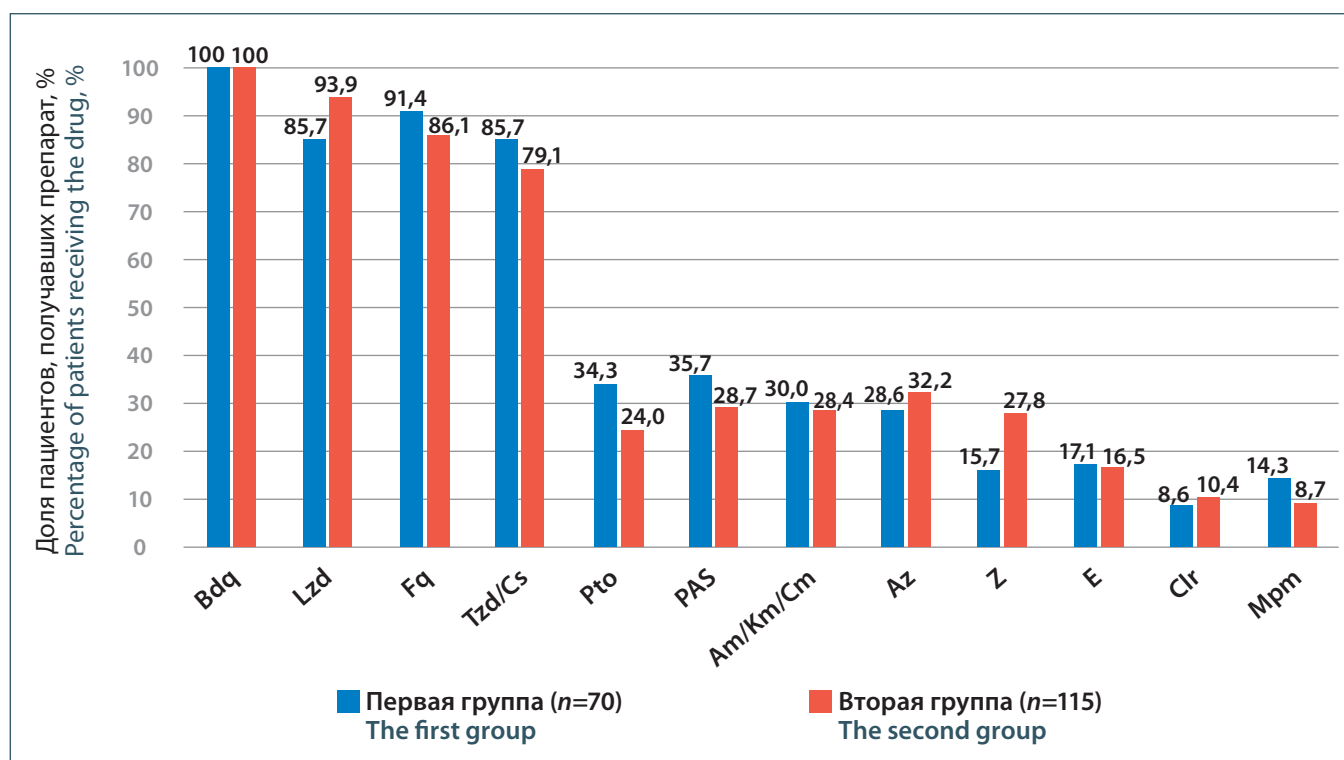


Рис. 3. Частота назначения отдельных противотуберкулезных препаратов в исследуемых группах

Fig. 3. Frequency of administration of individual anti-tuberculosis drugs in the study groups

Все пациенты получали этиотропную терапию, включающую от 4 до 6 противотуберкулезных препаратов, и терапию сопровождения, направленную на коррекцию сопутствующих заболеваний и состояний; межгрупповых различий по частоте назначения отдельных препаратов не отмечено (рис. 3).

Препараты из терапии сопровождения с потенциальным воздействием на интервал QTc включали противогрибковые средства – производные триазола (флуконазол, вориконазол, итраконазол, назначенные 28,6% и 19,1% пациентов в первой и второй группах соответственно,  $p = 0,15$ ), амитриптилин (2,9% и 1,7%,  $p > 0,05$ ) и тиоридазин (0 и 2,6%,  $p > 0,05$ ). Большинство пациентов (180 чел., 97,2%) одновременно получали два и более препарата, удлиняющих QTc, из них 52 (28,1%) – три препарата, 17 (9,2%) – четыре препарата с таким действием. Прием бемаквилина после 24 недель лечения по сформированному режиму был продлен у 94 пациентов (50,8%); 75 чел. получили препарат в течение 36 недель, 62 – в течение 48 недель и более.

Все пациенты получали лечение в условиях круглосуточного стационара с регулярным клинико-лабораторным мониторингом. Перед назначением терапии с включением бемаквилина пациенты были осмотрены терапевтом (при необходимости – кардиологом), им были выполнены ЭКГ и эхокардиография (ЭхоКГ), оценка показателей общего и биохимического анализов крови (включая электролиты), тиреотропного гормона (ТТГ). На фоне химиотерапии контроль ЭКГ

осуществляли на 2-й и 4-й неделях лечения, далее не реже одного раза в 4 недели. Длительность интервала QT оценивали во II или V5 отведении, QTc рассчитывали по формуле Базетта (при ЧСС 60–100 уд/мин) или Фредерика (при ЧСС менее 60 уд/мин или более 100 уд/мин) [15].

При появлении жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма, боли в сердце, предобморочных или обморочных состояний, появлении/нарастании симптомов сердечной недостаточности) и/или выявлении нарушений при очередном ЭКГ-контроле исследование проводили еженедельно или чаще (по требованию). При необходимости (подозрение на аритмию, синкопе и пресинкопе, боли в сердце, удлинение интервала QTc более 500 мсек) пациента направляли на суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Удлинение QTc более 450 мсек являлось показанием для внепланового контроля и коррекции электролитов крови, показателей кислотно-щелочного состояния (КЩС), по показаниям – ТТГ. В случае удлинения интервала более 500 мсек, появления желудочковых аритмий на ЭКГ, развития синкопе отменяли все препараты, удлиняющие QT. При нормализации интервала у части пациентов повторно назначали бемаквилин под контролем ЭКГ, другие препараты с QT-удлиняющим действием в режим не возвращали.

Участие пациента в исследовании прекращали при развитии НР, требующих полного прекращения приема бемаквилина или всех остальных препаратов, при отказе от продолжения

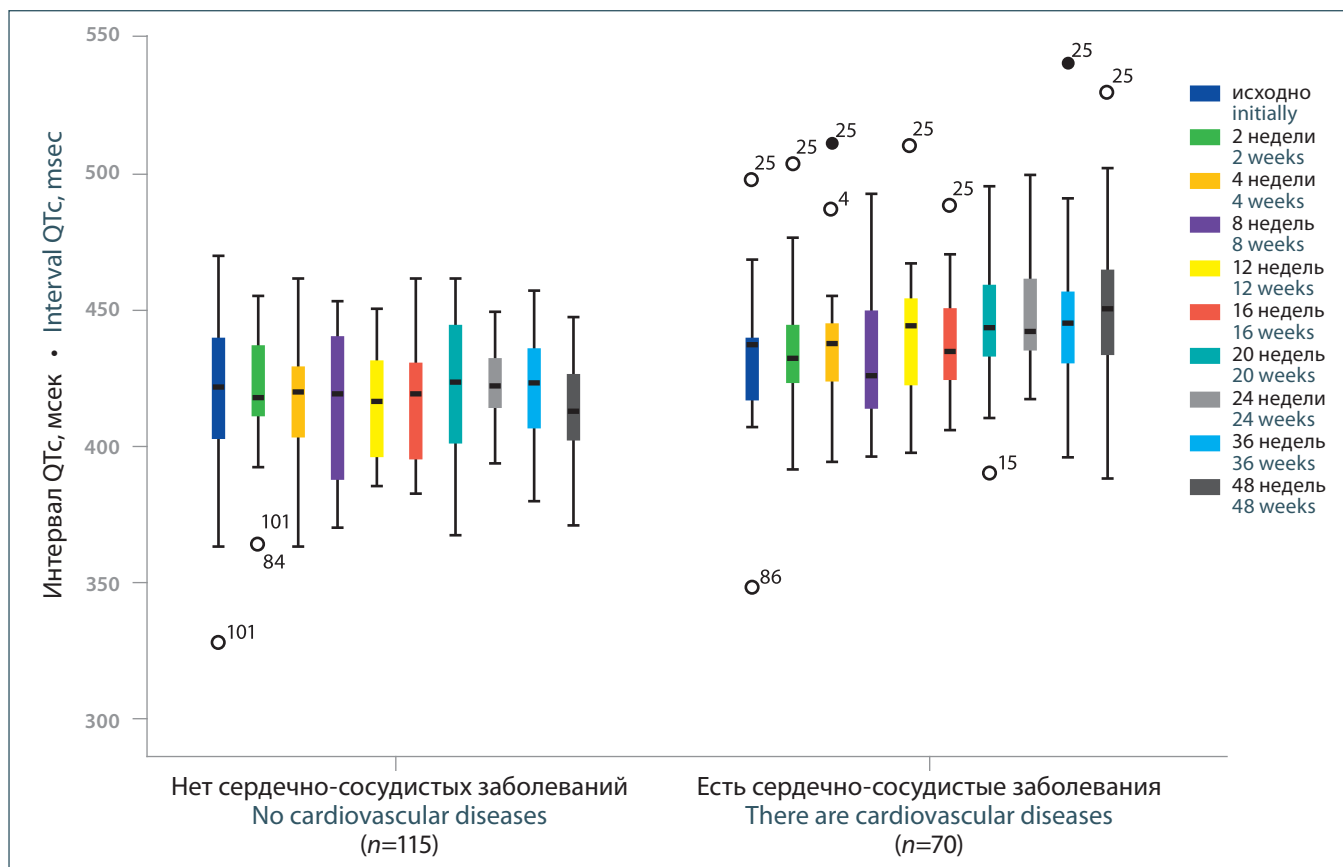


Рис. 4. Динамика значений интервала QTc в процессе химиотерапии у пациентов с наличием и отсутствием сердечно-сосудистой патологии (диаграмма box-plot)

Fig. 4. Dynamics of QTc interval values during chemotherapy in patients with and without cardiovascular pathology (box-plot diagram)

лечения или решения врачебной комиссии о нецелесообразности дальнейшего лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0. Для сравнительного анализа использовали критерии  $\chi^2$  (для качественных признаков) и Манна – Уитни (для количественных). Проводили одномерный анализ факторов, влияющих на частоту удлинения интервала QTc, с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Удлинение интервала QTc в пределах 450–480 мсек до начала химиотерапии зарегистрировано у 13 пациентов, 9 (14,3%) в первой группе и 4 (4,1%) во второй ( $p = 0,04$ ); медиана длительности QTc на старте терапии в первой группе была значимо больше: 431 мсек (ИКР 414–443 мсек) по сравнению с 416 мсек (ИКР 400–435 мсек) во второй группе ( $p = 0,003$ ). В процессе химиотерапии у 12 из 13 пациентов с исходным удлинением QTc отмечено уменьшение данного показателя; только у одного из них, пациента первой группы (страдающего артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией, хронической болезнью почек 3-й стадии)

зарегистрировано нарастание интервала с 469 до 486 мсек на 4-й неделе наблюдения с последующим снижением и стабилизацией в пределах 450–460 мсек до завершения интенсивной фазы ХТ. Удлинение QTc на старте химиотерапии в исследуемой выборке не оказывало статистически значимого влияния на вероятность кардиотоксических эффектов при дальнейшем наблюдении.

В целом удлинение QTc на фоне лечения отмечено у 58 чел. (31,4%, 95%ДИ 25,1–38,4%), чаще у пациентов первой группы (30 чел., 42,9%) по сравнению со второй (28 чел., 24,3%,  $p = 0,014$  по точному критерию Фишера). Динамика значений QTc в процессе химиотерапии в каждой из групп представлена на рисунке 4; у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечены более высокие цифры QTc на каждом из этапов наблюдения ( $p < 0,01$ ). Медиана максимального значения QTc составила 448 мсек (ИКР 429–464 в первой группе и 433 мсек (ИКР 417–453) во второй. Удлинение QTc более 500 мсек отмечено у 5 (2,7%) пациентов, удлинение более 60 мсек от исходных значений – также у 5 пациентов (2,7%), без значимых межгрупповых различий.

Нарушения ритма развились у трех пациентов (1,6%) в виде единичной желудочковой экстрасистолии (у двух на фоне сердечно-сосудистого заболевания). Случаев желудочковой

Таблица 2. Факторы риска удлинения интервала QTc на фоне противотуберкулезной химиотерапии по новым режимам  
Table 2. Risk factors for prolongation of the QTc interval against the background of anti-tuberculosis chemotherapy according to new regimens

Фактор Factor	Частота удлинения QTc QTc Extension Frequency				Одномерный анализ One-dimensional analysis	
	в группе риска at risk		в группе без фактора риска in the group without a risk factor		ОШ OR	95% ДИ 95% CI
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%		
Наличие любого сердечно-сосудистого заболевания* The presence of any cardiovascular disease*	30/70	42,9	28/115	24,3	2,33	1,23-4,41
Прием ≥ 3 препаратов, удлиняющих интервал QT Taking ≥ 3 drugs that lengthen the QT interval	36/78	46,2	22/107	20,6	3,31	1,73-6,32
Прием кларитромицина Taking clarithromycin	11/18	61,1	47/167	28,1	4,01	1,47-10,97
Число баллов по шкале Tisdale > 6 The number of points on the Tisdale scale > 6	40/90	44,4	18/95	18,9	3,42	1,78-6,62

\* Не являющегося абсолютным противопоказанием для назначения бедаквилина и фторхинолонов.

\* Not being an absolute contraindication for the appointment of bedaquiline and fluoroquinolones.

тахикардии, синкопальных состояний не отмечено. В целом клинически значимым удлинением QTc можно было назвать у 8 пациентов (4,3%), 5,7% в первой и 3,5% во второй группах, без существенных статистических различий ( $p > 0,05$ ).

Часть пациентов (15 (8,1%) чел., 11,4% в первой группе и 6,1% во второй,  $p > 0,05$ ) впервые пожаловались на кардиалгии (в том числе ангинозноподобного характера); у 10 чел. (5,4%, без значимых межгрупповых различий) болевой синдром сопровождался появлением неспецифических изменений конечной части желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца T) на ЭКГ. Только у двух из них был установлен диагноз ишемической болезни сердца (гемодинамически значимый атеросклероз коронарных артерий), приступы стенокардии ранее не отмечались.

Синусовая брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин) в период бодрствования зарегистрирована у 26 чел. (14,1%), 8 (11,4%) в первой группе и 18 (15,7%) во второй ( $p = 0,52$ ); клинически значимая брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин) зарегистрирована у 7 пациентов (3,8%), двух пациентов первой группы (2,9%) и 5 (4,3%) во второй ( $p > 0,05$ ), вне связи с электролитными нарушениями и наличием гипотиреоза.

Наличие любого сердечно-сосудистого заболевания являлось фактором риска удлинения QTc: относительный риск удлинения QTc при наличии данного фактора составил 1,76 (95%ДИ 1,16–2,68), отношение шансов – 2,33 (95%ДИ 1,23–4,41). Другим значимым фактором риска являлся одновременный прием двух и более препаратов, удлиняющих QTc, особенно кларитромицина (табл. 2). Выбор фторхинолона (мокси-, лево- или спарфлоксацин), включение в схему лечения азитромицина, прием противогрибковых и других QT-удлиняющих препаратов не влияли на частоту и степень увеличения интервала QTc.

При подсчете баллов по шкале Tisdale в общей выборке 95 пациентов (51,4%) имели низкий риск ( $\leq 6$  баллов), 84 (45,4%) – средний риск (7–10 баллов), 6 (3,2%) – высокий риск (10 баллов). У пациентов с количеством баллов более 6, соответствующим среднему и высокому риску, шансы удлинения интервала QTc в ходе химиотерапии были максимальными (ОШ = 3,42, 95%ДИ 1,78–6,62).

Из факторов риска удлинения QTc в группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией основное значение сохраняло одновременное назначение трех и более препаратов с потенциальным влиянием на интервал QT; среди них наиболее значимым было включение кларитромицина (табл. 3): удлинение QTc отмечено у всех пациентов, получавших этот препарат. Факторов, влияющих на риск клинически значимого удлинения QTc и кардиотоксических реакций в целом, не обнаружено.

В данной группе использование шкалы Tisdale не позволяло прогнозировать удлинение QTc: число баллов не коррелировало с фактом и степенью удлинения интервала. Кроме того, использование шкалы в данной выборке не позволяло предсказывать клинически значимое удлинение QTc, в том числе сопровождающееся появлением желудочковой экстрасистолии. Таким образом, шкала Tisdale может быть использована у больных туберкулезом для оценки риска любого удлинения интервала QTc при использовании новых режимов химиотерапии, независимо от наличия сердечно-сосудистой патологии; необходимо дальнейшее изучение ее возможностей.

### Обсуждение

Проведенное исследование является пилотным в отношении прогнозирования кардиотоксических реакций на фоне «новых» режимов лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя. При оценке частоты и степени тяжести этих

Таблица 3. Факторы риска удлинения интервала QTc на фоне противотуберкулезной химиотерапии по новым режимам у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Table 3. Risk factors for prolongation of the QTc interval against the background of anti-tuberculosis chemotherapy according to new regimens in patients with cardiovascular pathology

Фактор Factor	Частота удлинения QTc QTc Extension Frequency				Одномерный анализ One-dimensional analysis	
	в группе риска at risk		в группе без фактора риска in the group without a risk factor		ОШ OR	95% ДИ 95% CI
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%		
Прием трех и более препаратов, удлиняющих интервал QTc Taking three or more drugs that lengthen the QTc interval	19/32	59,4	11/38	28,9	3,59	1,33-9,70
Прием кларитромицина Taking clarithromycin	6/6	100,0	24/64	37,5	1,25	1,05-1,50

реакций подтвержден ранее цитируемый тезис о «буре в стакане воды» [13]: удлинение интервала QTc на фоне новых режимов встречается часто (31,4%, 95%ДИ 25,1–38,4%), но редко бывает клинически значимым (удлинение более 500 мсек, более чем на 60 мсек от исходного, желудочковые аритмии отмечены только у 1,6% пациентов). Выделены ведущие факторы, связанные с более высокой вероятностью данной реакции у пациента. В частности, фактор наличия сердечно-сосудистых заболеваний (любых, исключая те, которые являются абсолютными противопоказаниями для применения бедаквилина и фторхинолонов) известен в общей клинической практике. Важно, что ни одно из этих заболеваний само по себе не влияло на риск удлинения QT, в том числе наличие сердечной недостаточности и артериальной гипертензии (например, в работах S. Isralls et al., T. Kusmiati et al., 2021, артериальная гипертензия была ассоциирована с меньшей вероятностью удлинения QTc [8, 11]). Сам факт наличия любого кардиологического диагноза свидетельствует о предрасположенности к удлинению QTc в процессе химиотерапии и необходимости более внимательного отношения к таким пациентам.

Другим значимым фактором риска являлось назначение трех и более препаратов с потенциальным влиянием на интервал QT. В разных исследованиях, оценивающих риск лекарственно-индуцированного удлинения интервала, фигурирует сочетание двух и более таких препаратов. В нашей выборке почти 100% пациентов уже получали сочетание двух препаратов – бедаквилина и фторхинолонов, в соответствии с принципами формирования режима; значимым было добавление третьего и последующих лекарств с суммацией QT-удлиняющего потенциала. Среди этих лекарств лидирующее положение по степени влияния на риск занимал кларитромицин – за счет угнетения активности цитохрома CYP3A4, участвующего в метаболизме бедаквилина, а также влияния на «быстрые» калиевые каналы. Примечательно, что прием азитромицина, препарата с более выраженным ингибирующим влиянием на HERG, не приводил к учащению данной нежелательной реак-

ции. По-видимому, для кларитромицина ведущим является именно его фармакокинетическое взаимодействие с бедаквилином, приводящее к повышению сывороточной концентрации последнего и усугублению токсических эффектов. Несомненно, полученные данные могут быть рассмотрены как повод к ограниченному назначению кларитромицина у больных туберкулезом, получающих бедаквилин и фторхинолоны, особенно при наличии других факторов риска, в частности, сердечно-сосудистой патологии.

В работе впервые рассмотрена возможность применения шкалы Тисдейла при лечении больных туберкулезом. Показано, что число баллов более 6 (средний и высокий риск по данной шкале) ассоциируется с более чем двукратным увеличением риска удлинения QTc в общей выборке больных туберкулезом. К сожалению, не выявлено признаков, позволяющих прогнозировать клинически значимые события, связанные с удлинением QTc; возможно, необходимые данные могут быть получены в более масштабном исследовании.

Важно, что минимальное удлинение базового интервала QTc не влияло на риск и степень его удлинения в дальнейшем, в том числе с поправкой на гендерные различия. В процессе химиотерапии отмечалась постепенная нормализация ЭКГ, что свидетельствует о возможной роли недоучтенных факторов, влияющих на длительность интервала и состояние миокарда – наличие и выраженность интоксикации, параспецифического повреждения кардиомиоцитов, «пороговых» нарушений электролитного и кислотно-основного баланса и т.п.

Ограничениями проведенного исследования являются относительно небольшой размер выборки, ретроспективный характер сбора данных и особенности схемы мониторинга ЭКГ (ежемесячный контроль), которые не позволяют исключить риск «пропуска патологии» в отличие, например, от еженедельной регистрации ЭКГ в рамках проспективного исследования. Тем не менее пребывание всех участников исследования в круглосуточном стационаре с тщательной фиксацией всех симптомов в истории болезни позволяет

надеяться на полноценный сбор максимального объема данных. Полученные результаты позволяют сделать вывод об отсутствии необходимости более частого мониторинга в рутинных клинических ситуациях.

### Заключение

Удлинение QTc является частой нежелательной реакцией при назначении новых режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя с включением бедаквилина (31,4%, 95%ДИ 25,1–38,4%); клинически значимые кардиотоксические реакции (удлинение QTc более 500 мсек, на 60 мсек и более от исходного значения, желудочковые аритмии, брадикардия менее 50 уд/мин) встречаются только у 4,3% пациентов.

Факторами риска удлинения интервала QTc служат наличие любого сердечно-сосудистого заболевания (ОШ 2,33, 95%ДИ 1,23–4,41), одновременный прием трех и более препаратов, способных приводить к удлинению QTc (ОШ = 3,31, 95%ДИ 1,73–6,32), включение в схему лечения кларитромицина (ОШ = 4,01, 95%ДИ 1,47–10,97).

Шкала Tisdale может быть использована для оценки риска удлинения QTc перед назначением химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ по новым режимам; число баллов более 6 по данной шкале повышает шансы удлинения интервала QTc у пациента в 3,42 раза (ОШ = 3,42, 95%ДИ 1,78–6,62).

Следует избегать совместного назначения кларитромицина и бедаквилина, особенно пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Для контроля кардиотоксических реакций на фоне «новых» режимов химиотерапии оправдано применение стандартной схемы мониторинга ЭКГ.

### Литература

1. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
2. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 4. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
3. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 45-50. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50.
4. Dooley K.E., Rosencrantz S.L., Conradie F. et al. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in patients with rifampicin-resistant-tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial // Lancet Infect. Dis. – 2021. – Vol. 21. – N. 7. – P. 975-983. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30770-2/
5. Guglielmetti L., Tiberi S., Burman M., Kunst H., Wejse C., Togonidze T., Bothamley G., Lange C.; TBnet; of the TBnet QTc survey. QT prolongation and cardiac toxicity of new tuberculosis drugs in Europe: a Tuberculosis Network European Trialsgroup (TBnet) study // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 52. – N. 2:1800537. doi: 10.1183/13993003.00537-2018.
6. Isralls S., Baisley K., Ngam E., Grant A.D., Millard J. QT interval prolongation in people treated with bedaquiline for drug-resistant tuberculosis under programmatic conditions: a retrospective cohort study // Open Forum Infect. Dis. – 2021. – Vol. 8. – N. 8, ofab413. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab413>.
7. Brust J.C.M., Gandhi N., Wasserman S. et al. Effectiveness and cardiac safety of bedaquiline-based therapy for drug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 73. – N. 11. – P. 2083-2092. doi: 10.1093/cid/ciab335.
8. Kannankeril P., Roden D.M., Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. // Pharmacol. Rev. – 2010. – Vol. 62. – N. 4. – P. 760-781. doi: 10.1124/pr.110.003723.
9. Kusmiati T., Suci Y.D., Dewi K.P., Soedarsono. QTc interval prolongation in drug resistant-tuberculosis patients treated with shorter treatment regimen // Medico-legal Update. – 2021. – Vol. 21. – N. 2. – P. 1208–1215.
10. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P. et al. Collaborative Group for the meta-analysis of individual patient data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8. – N. 4. – P. 383-394.
11. Monedero-Recuero I., Hernando-Marrupe L., Sánchez-Montalvá A. et al. QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2018. – Vol. 22. – N. 12. – P. 1411-1421. doi: 10.5588/ijtld.18.0423.
12. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S. et al. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50. – N. 5. – 1701462. doi: 10.1183/13993003.01462-2017.
13. Postema P.G., Wilde A.A. The measurement of the QT interval // Curr. Cardiol. Rev. – 2014. – Vol. 10. – P. 287–294.
14. Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R. et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients [published correction appears in Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2013 Nov;6(6):e57] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2013. – Vol. 6. – N. 4. – P. 479-487. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152.



15. von Groote-Bidingmaier F., Patientia R., Sanchez E. et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial // *Lancet Respir. Med.* – 2019. – Vol. 7. – N. 3. – P. 249-259.
16. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a review of available evidence. WHO/HTM/TB/2017.01. – 2017. – p. 52.
17. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. – Geneva: World Health Organization, 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258941>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2020. – p. 132.

#### Об авторах

**Иванова Диана Александровна** – ученый секретарь, врач-фтизиатр, врач-терапевт Городского клинико-диагностического центра 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

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

Тел. +7 (499) 269-14-10

e-mail: d-ivanova@list.ru

**Родина Ольга Викторовна** – заведующая туберкулезным легочным отделением № 3 Клиники № 2, научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, к. 11

Тел. +7 (903) 748-05-70

e-mail: o.v.rodina179@mail.ru

**Литвинова Наталья Витальевна** – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела 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) 269-14-10

e-mail: natali.litwinowa2015@yandex.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, профессор, доктор медицинских наук

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

Тел. +7 (903) 777-06-56

e-mail: sebarsik@gmail.com

**Митрофанова Юлия Юрьевна** – редактор 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 (499) 269-14-10

e-mail: yuyumit@yandex.ru

## РАЗВИТИЕ РАННЕГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА И РАСПАДА КАПСУЛЫ ФИБРОЗНО-ОЧАГОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19

О.В. Альпидовская

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

*Представлены результаты клинических и патоморфологических исследований пациента, умершего от быстрого развития острого респираторного дистресс-синдрома и распада капсулы фиброзно-очагового туберкулеза легких на фоне инфекции COVID-19.*

**Описание случая.** Больная Г.Л., 48 лет, в течение нескольких часов 28.05.2023 г. находилась на стационарном лечении в больнице скорой медицинской помощи Минздрава Чувашии. По данным КТ были выявлены признаки двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии, процент поражения легочной ткани составлял 61%. Определялись признаки фиброзно-очагового туберкулеза в нижних отделах левого легкого. Анализ ПЦР на COVID-19 был положительный. Оценка состояния по шкале NEWS2 составляла 11 баллов. В общем анализе крови: лейкоциты:  $14,3 (3,39-8,86) \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты: 5 (19–37) %, СОЭ: 49 (2–15) мм/час, D-димер: 345 (0–250). Несмотря на начатое лечение, внезапно наступил летальный исход.

**Заключение.** Описан случай редкой локализации очагового туберкулеза легких (С8–9), который протекал в течение нескольких лет. Следует отметить особенности данной формы после инфицирования SARS-CoV-2: несмотря на благоприятное течение процесса, в сосудах легких определялись признаки амилоидоза. На фоне инфекции COVID-19 в нижних отделах легких была отмечена распавшаяся капсула с признаками туберкулезного гранулематозного воспаления. Определялись туберкулезные казеозные очаги с экссудативно-продуктивным воспалением по периферии некротического очага. Следует обратить внимание, что сосуды с амилоидом выявлялись с признаками альтеративных процессов.

**Ключевые слова:** COVID-19, вирусная пневмония, фиброзно-очаговый туберкулез, амилоидоз сосудов легких

## THE DEVELOPMENT OF EARLY ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND THE COLLAPSE OF THE CAPSULE OF FIBROUS-FOCAL PULMONARY TUBERCULOSIS AGAINST THE BACKGROUND OF INFECTION WITH COVID-19

O.V. Alpidovskaya

Chuvash State University I.N. Ulyanova, Cheboksary, Russian Federation

*The article presents the results of clinical and pathomorphological studies of a patient who died from the rapid development of acute respiratory distress syndrome and the collapse of the capsule of fibrous-focal pulmonary tuberculosis against the background of COVID-19 infection.*

**Description of the case.** Patient G.L., 48 years old, hospitalized for some hours on May 28, 2023 at the emergency hospital of the Ministry of Health of Chuvashia. Computed tomography revealed signs of bilateral viral interstitial pneumonia, the percentage of lung tissue damage was 61%. Signs of fibrous-focal tuberculosis were determined in the lower parts of the left lung. PCR analysis for COVID-19 was positive. The assessment of the condition on the NEWS2 scale was 11 points. In the general blood test: leukocytes:  $14.3 (3.39-8.86) \times 10^9/\text{l}$ , lymphocytes: 5 (19–37) %, ESR: 49 (2-15) mm / hour, D-dimer: 345 (0–250). Despite the started treatment, a fatal outcome suddenly occurred.

**Conclusion.** A case of a rare localization of pulmonary tuberculosis (S8–9), which proceeded for several years, is described. It should be noted the features of this form after infection with SARS-CoV-2: despite the favorable course of the process, signs of amyloidosis were determined in the vessels of the lungs. Against the background of COVID-19 infection, a disintegrated capsule with signs of tuberculous granulomatous inflammation noted in the lower parts of the lungs. Tuberculous caseous foci with exudative-productive inflammation along the periphery of the necrotic focus were determined. It should be noted that vessels with amyloid were detected with signs of alterative processes.

**Key words:** COVID-19, viral pneumonia, fibro-focal tuberculosis, amyloidosis of pulmonary vessels

### Введение

У части пациентов с туберкулезом легких инфекция COVID-19 протекает в легкой форме, иногда инфекция осложняется развитием вирусной интерстициальной пневмонии [4, 7, 8]. Вероятно, это связано с тем, что помимо основного заболевания у таких пациентов присутствуют сопутствующие болезни. Среди умерших от туберкулеза легких осложнение в виде амилоидоза диагностируется в 10–20% случаев. При локализованных формах патологии обнаруживаются солитарные амилоидные очаги в легочной ткани. При диффузном поражении наблюдается инфильтрация амилоидом перибронхиальной и альвеолярной тканей. Амилоид накапливается в межальвеолярных перегородках и вокруг кровеносных сосудов, приводит к сужению и запустеванию капилляров, артериол и венул [1, 2, 3, 5, 6, 9]. Представляется клинический случай раннего развития острого респираторного дистресс-синдрома и распада капсулы фиброзно-очагового туберкулеза легких на фоне инфекции COVID-19.

### Описание случая

Больная Г.Л., 48 лет, в течение нескольких часов 28.05.2023 г. находилась на стационарном лечении в БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии. Жалобы при поступлении на повышение температуры тела до 38,2–38,4 °С, кашель с отхождением мокроты.

При прохождении флюорографии грудной клетки 10.04.2020 г. был выявлен патологический очаг в С<sub>9</sub> левого легкого. Никаких жалоб не предъявляла, клинических проявлений болезни не отмечалось. Анализы на наличие в мокроте МБТ были отрицательные. Была направлена к участковому фтизиатру. Решением ЦВКК от 22.04.2020 г. была взята под наблюдение по группе диспансерного учета 0А с диагнозом: Очаговый туберкулез в фазе инфильтрации, МБТ (-). Было назначено пробное лечение по схеме: изониазид – 0,6 в сутки, рифампицин – 0,6 в сутки, пиперазид – 1,5 в сутки, этамбутол – 1,2 в сутки. Взята была на учет 25.06.2020 г. с диагнозом: Очаговый туберкулез С<sub>9</sub> левого легкого в фазе инфильтрации. МБТ (-). В интенсивную фазу получила 63 дозы, переведена на фазу продолжения схемы: изониазид – 0,6 в сутки, рифампицин – 0,6 в сутки, получила 120 доз. Решением ЦВКК от 15.11.2020 г. переведена в III группу диспансерного наблюдения с диагнозом: В90.9 Клиническое излечение очагового туберкулеза С<sub>9</sub> левого легкого с исходом в большие остаточные изменения в виде уплотненных очагов и единичный кальцинат слева. Находилась под наблюдением участкового врача-фтизиатра, признаков рецидива туберкулезного процесса не выявлено.

Последнее ухудшение состояния отметила в середине мая 2023 г., когда появилась слабость, потливость в ночное время, температура тела поднималась до 37,2 °С. За медицинской помощью не обращалась, принимала жаропонижающие средства.

При объективном исследовании: общее состояние – тяжелое. Отмечается цианоз губ. Температура – 37,9 °С. Тип телосложения: нормостенический. Вес – 72 кг. *Органы дыхания.* При пальпации грудной клетки: болезненность не определяется. При аускультации: дыхание жесткое, в нижних отделах ослаблено, ЧДД – 24 в мин. *Сердечно-сосудистая система.* Тоны сердца: приглушены; ЧСС – 92 уд/мин. Пульс на *a. radialis*: определяется, удовлетворительного наполнения напряжения, АД – 105/65 мм рт. ст. Оценка состояния по шкале NEWS2 составляет 11 баллов.

### Лабораторно-инструментальные методы исследования

Общий анализ крови: лейкоциты – 14,4 (3,39 – 8,86) × 10<sup>9</sup>/л, сегментоядерные нейтрофилы – 95 (40–68) %, лимфоциты – 5 (19–37) %, моноциты – 2 (3–11) %, СОЭ – 49 (2–15) мм/час.

Биохимический анализ крови: С-реактивный белок: 98 (0–6) мг/л. Коагулограмма: фибриноген: 9,2 (1,6–4,0) г/л, D-димер: 345 (0–250).

ЭКГ. Заключение: Синусовый ритм с ЧСС – 98 уд/мин. Горизонтальное положение ЭОС.

При КТ ОГК – картина двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии. КТ-4, процент поражения легочной ткани составлял 61%. Признаки туберкулеза в нижних отделах левого легкого, с распадом.

Анализ ПЦР (ИХА) на COVID-19 положительный.

Несмотря на начатое лечение (антибактериальная терапия, антиагреганты, петлевые диуретики; ИВЛ), внезапно начался кашель с выделением розоватой мокроты, клочущее дыхание, была констатирована биологическая смерть. Окончательный клинический диагноз: Основной: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. Осложнения основного заболевания: Вирусная интерстициальная пневмония тяжелого течения. Отек легких. Сопутствующий: Очаговый туберкулез нижней доли левого легкого.

*Аутопсия.* Легкие с уплотненными участками, тяжелые, консистенция пальпаторно разной плотности. Гистологически – альвеолы неравномерно расширены, местами с разрывом межальвеолярных перегородок, в просвете альвеол – отечная жидкость, слущенные альвеолоциты, макрофаги, кровоизлияния (рис. 1а). Межальвеолярные перегородки полнокровные, местами по контуру альвеол встречаются гиалиновые мембраны. Сосуды легких выявляются дилатированными, несмотря на то что в их стенках присутствует амилоид, в некоторых из них – тромбы. В некоторых сосудах встречаются некроз эндотелиоцитов, нейтрофильная инфильтрация стенок. Отмечается периваскулярный склероз, фибриноидные изменения стенок сосудов, полнокровие (рис. 1б).

Помимо этих изменений, по ходу сосудов отмечаются отложения амилоида (рис. 1б), в некоторых местах амилоид встречается по ходу межальвеолярных перегородок.

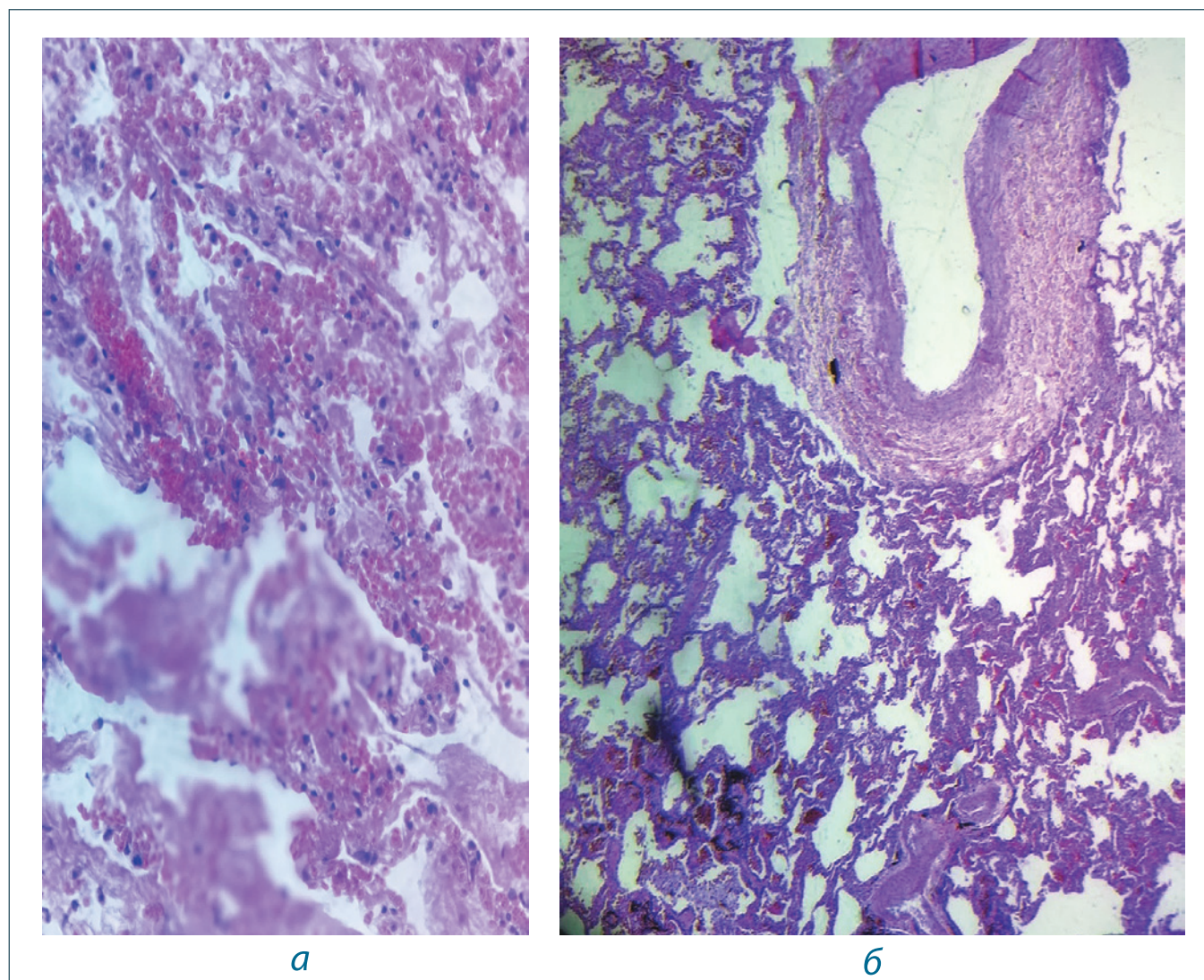


Рис. 1. Микроскопическая картина изменений в легких больной Г.Л.; окраска гематоксилином и эозином,  $\times 900$ :  
 а – в просвете альвеол слущенные альвеолоциты, отечная жидкость, фибриноидные изменения стенки сосудов с полнокровием;  
 б – склероз стенки сосуда с отложением амилоида

Fig. 1. Microscopic picture of changes in the lungs of patient G.L.; staining with hematoxylin and eosin,  $\times 900$ :  
 а – in the lumen of the alveoli, exfoliated alveolocyttes, edematous fluid, fibrinoid changes in the vascular wall with full blood  
 б – sclerosis of the vessel wall with amyloid deposition

В нижних отделах левого легкого выявляются очаги казеозного некроза, окруженные капсулой из волокнистой соединительной ткани, которая только частично сохранена (рис. 2а), капсула на протяжении распавшаяся с признаками туберкулезного гранулематозного воспаления: в ближайшем к зоне некроза слое сосредоточены эпителиоидные клетки, латеральнее – преимущественно лимфоциты, помимо этих клеток присутствуют гигантские многоядерные клетки Пирогова – Лангханса (рис. 2а). Выявляются бесструктурные казеозные массы (рис. 2б).

Результат вирусологического исследования секционного материала (лаборатория вирусологических исследований и диагностики ООИ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике): РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в легком. Выставлен патологоанатомический диагноз: Основной: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус

идентифицирован, тяжелое течение. Фоновое заболевание: Очаговый туберкулез с фиброзными изменениями и распадом левого легкого. Вторичный АА – амилоидоз. Осложнения основного заболевания: Вирусная интерстициальная пневмония. Отек легких.

### Обсуждение

В тяжелых случаях течения COVID-19 происходит развитие «цитокинового шторма», характеризующегося выработкой сосудистого фактора роста, белка моноцитарной хемоаттракции-1 (MCP-1), IL-8 и IL-6 [1, 6, 9]. Активация системы комплемента ведет к повреждению эндотелия, а также индуцирует лейкоциты через протеолитические фрагменты белков C3a и C5a к выработке провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и IFN- $\gamma$ .

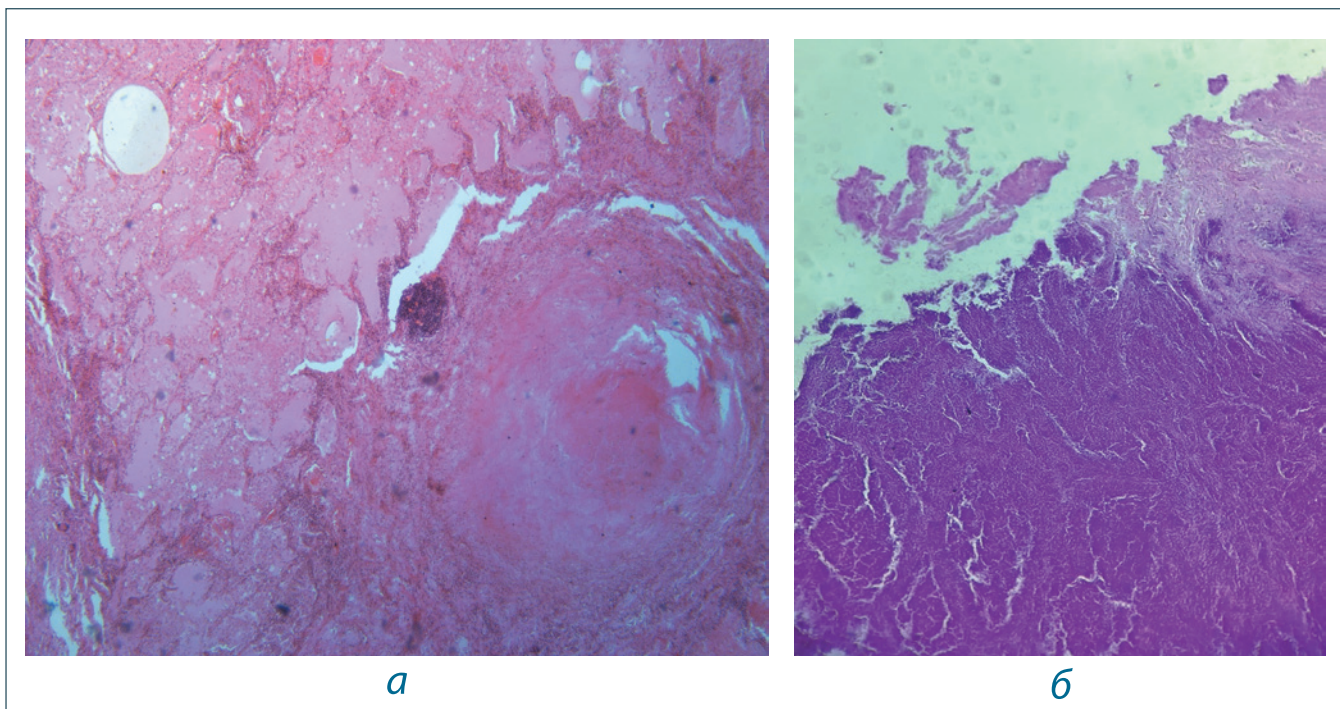


Рис. 2. Микроскопическая картина изменений в легких больной Г.Л.; окраска гематоксилином и эозином, × 400:  
 а – части фиброзной капсулы с лимфоцитарной инфильтрацией; отечная жидкость в альвеолах;  
 б – казеозные массы с распадом

Fig. 2. Microscopic picture of changes in the lungs of patient G.L.; staining with hematoxylin and eosin, × 400:  
 а – parts of the fibrous capsule with lymphocytic infiltration; edematous fluid in the alveoli;  
 б – caseous masses with decay

В представленном случае в анамнезе диагностирован фиброзно-очаговый туберкулез, то есть форма туберкулеза, при которой вокруг очага формируется капсула из плотной волокнистой соединительной ткани со значительным содержанием коллагеновых волокон. На фоне инфекции COVID-19 у больной морфологически в ткани легкого определена распавшаяся капсула с признаками туберкулезного гранулематозного воспаления. При этом выявлены туберкулезные казеозные очаги с экссудативно-продуктивным воспалением по периферии некротического очага. Немаловажное значение имел сосудистый амилоидоз. Известно, что при амилоидозе просвет сосудов сужен, в представленном случае некоторые сосуды с амилоидом были дилатированы, вероятно, вследствие фибриноидного некроза. Были выявлены альтеративные изменения сосудов легких с некрозом эндотелиоцитов, фибриноидными изменениями, нейтрофильной инфильтрацией стенок, это, несомненно, способствовало нарушению транскапиллярного обмена, деструкции альвеолярных перегородок и усилению тяжести гипоксемии. Вероятно, что указанный период являлся критическим в формировании порочного круга развития патологических процессов в легких.

### Заключение

Описан случай редкой локализации туберкулеза легких (С8-9), который протекал в течение нескольких лет. Следует отметить особенности данной формы после инфицирования SARS-CoV-2: несмотря на благоприятное течение процесса, в сосудах легких определялись признаки амилоидоза. На фоне инфекции COVID-19 в нижних отделах легких была отмечена распавшаяся капсула с признаками туберкулезного гранулематозного воспаления. Определялись туберкулезные казеозные очаги с экссудативно-продуктивным воспалением по периферии некротического очага. Следует обратить внимание, что сосуды с амилоидом выявлялись с признаками альтеративных процессов.

### Литература

1. Воробьева О.В. Морфологические изменения в органах после инфицирования SARS-CoV-2 на фоне AL-амилоидоза // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – № 12. – С. 79-83. <https://doi.org/10.17116/profmed20212412179>.

2. Воробьева О.В., Ласточкин А.В., Гималдинова Н.Е. Клинико-морфологическая характеристика случая системного AL-амилоидоза // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 3.  
doi:10.17513/spno.29795. [Электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29795>. (Дата обращения: 05.06.2023).
3. Воробьева О.В., Ласточкин А.В., Романова Л.П., Юсов А.А. Изменения в органах при COVID-19 на фоне хронической обструктивной болезни и туберкулеза легких. Клинический случай // *Профилактическая медицина*. – 2021. – Т. 24. – № 5. – С. 41-44.  
<https://doi.org/10.17116/profmed20212405141>.
4. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – М., 2020. – 48 с.
5. Гомзикова Е.А., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Курков А.В. Амилоидоз легких: основы диагностики // *Практическая пульмонология*. – 2017. – № 3. – С. 90-97.
6. Тодоров С.С., Дерibas В.Ю., Казьмин А.С. Патоморфологические изменения в сосудах легких в разные сроки летальных исходов больных при COVID-19 // *Медицинский вестник Юга России*. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 54-61.  
doi: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-54-61.
7. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – М., 2020. – 121 с.
8. Фтизиатрия: учебник. Д.Б. Гиллер, В.Ю. Мишин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 576 с.
9. Xu B., Fan C.Y., Wang A.L., Zou Y.L., Yu Y.H., He C., Xia W.G., Zhang J.X., Miao Q. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81. – N. 1. – e51-e60.  
doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012.

#### Об авторе

**Альпидовская Ольга Васильевна** – доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», кандидат медицинских наук  
Адрес: 428015, г. Чебоксары, Московский пр., д. 45  
Тел. +7 (927) 858-05-18  
e-mail: olavorobeva@mail.ru

## К ВОПРОСУ О ТРУДНОСТЯХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И САРКОИДОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

*Р.Г. Ковалева, М.Н. Кондакова, А.В. Елькин, К.Г. Тярсова, К.А. Горячева*  
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Минздрава России

*Представлены результаты двухлетнего наблюдения за пациентом, которое позволило подтвердить нозологию выявленного заболевания не только непосредственными, но и отдаленными результатами. Это позволило подтвердить диагноз саркоидоза легких и эффективно помочь пациенту, несмотря на наличие очень убедительных рентгенологических признаков туберкулеза и сложный трудоемкий диагностический поиск. Наиболее значительный вклад в установление этиологии заболевания внесло такое современное высокоинформативное исследование, как иммуногистохимия.*

*Ключевые слова:* туберкулез, саркоидоз, дифференциальная диагностика, компьютерная томография, рентгенологическое исследование, иммуногистохимическое исследование

## ON THE DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND SARCOIDOSIS: CLINICAL CASE

*R.G. Kovaleva, M.N. Kondakova, A.V. Elkin, K.G. Tyarasova, K.A. Goryacheva*

*The article presents the results of 2-year follow-up of a clinical case that confirmed the nosology of the identified case not only with immediate, but also with long-term results. This case allowed to verify the diagnosis of pulmonary sarcoidosis and effectively help the patient despite the presence of very convincing radiographic findings of tuberculosis and complex time-consuming diagnostic search. The most significant contribution to the establishment of the etiology of the disease was made by such a modern highly informative research as immunohistochemistry.*

*Keywords:* tuberculosis, sarcoidosis, differential diagnosis, computed tomography, X-ray examination, immunohistochemical examination

### Введение

Вопросы дифференциальной диагностики заболеваний органов дыхания, имеющих сходные клинические и рентгенологические симптомы, на протяжении многих лет остаются предметом научного обсуждения и клинического интереса пульмонологов и фтизиатров. Несмотря на все достижения современной медицинской науки, верификация таких нозологий, как туберкулез и саркоидоз, по-прежнему является весьма значимой диагностической проблемой. Среди гранулематозных заболеваний легких, имеющих установленную этиологию, первое место принадлежит туберкулезу. С точки зрения патологической анатомии туберкулез – казеозный эпителиоидноклеточный гранулематоз. Саркоидоз же – системное гранулематозное воспаление, но неизвестной этиологии, проявляющееся наличием неказеозных эпителиоидноклеточных гранул [1]. Саркоидоз встречается более часто, чем принято думать. Анализ публикаций по эпидемиологии саркоидоза за последние 40 лет показал [2], что, вопреки неоднородности данных, имеется общая тенденция к росту заболеваемости и распространенности

саркоидоза. Заболеваемость саркоидозом в мире колеблется от 11 до 640 случаев на 100 тыс. населения в год, в России – 10–20 случаев на 100 тыс. Чаще саркоидозом болеют женщины, их средний возраст равен 40 годам [2]. Дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных методов исследования, представляет определенные трудности. В настоящее время при обследовании больных с диссеминированными процессами в легких первое место принадлежит спиральной компьютерной томографии. Имеются литературные данные о существенном диагностическом значении такого КТ-симптома, как бронхосудистый конгломерат гранулематозного воспаления (*galaxy sign*) [7]. Однако у этого метода имеются ограничения, и, как правило, полученная КТ-картина не позволяет однозначно поставить диагноз. Наиболее информативным решением на современном этапе является гистологическая верификация. Многие исследователи сходятся во мнении о необходимости морфологической верификации диагноза, признавая его «золотым стандартом» диагностики [3, 4].

Для проведения морфологического исследования рекомендуется произвести трансбронхиальную игольную аспирацию лимфоузлов (EBUS-TBNA) [3, 5], трансбронхиальную биопсию легкого [6], или VATS-биопсию легкого. Трансбронхиальная биопсия лимфоузлов и легочной ткани является предпочтительным методом, позволяющим получить материал для исследования. Но, несмотря на характерные морфологические черты, верификация в определенных случаях возможна только при использовании иммуногистохимического метода.

### Цель исследования

Продемонстрировать трудности и современные возможности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза.

### Материалы и методы исследования

Представлено двухлетнее клиническое наблюдение пациентки среднего возраста с диагнозом саркоидоза легких.

### Клиническое наблюдение

Пациентка К., 40 лет, работает в детском саду помощником воспитателя. Соматически не отягощена. Туберкулезом ранее не болела, контакт с больными туберкулезом отрицает.

Флюорографию (ФЛГ) проходит ежегодно. В ходе очередного планового обследования при ФЛГ от 17.06.2020 г. выявлен диссеминированный процесс в легких. Проведен курс неспецифической антибактериальной терапии, при рентгенконтроле от 30.06.2020 г. динамики не отмечено (рис. 1). Далее недообследована, допущена к труду.

При следующем очередном плановом обследовании от 21.06.2021 г. диссеминация в легких сохраняется без выраженной динамики в сравнении с 30.06.2020 г. (рис. 2). Жалоб пациентки не предъявляла, ее состояние и самочувствие сохранялись удовлетворительными.

Направлена к терапевту. Выполнен обязательный диагностический минимум, включающий общие анализы крови и мочи, микроскопическое исследование мокроты, пробу Манту с 2 ТЕ. Отклонений в анализах не выявлено, реакция Манту с 2 ТЕ – папула 4 мм (сомнительная реакция). Назначена неспецифическая антибактериальная терапия амоксициклом (по 685 мг 3 раза в день в течение 7 дней). Пациентка направлена на консультацию в противотуберкулезный диспансер, где продолжено обследование: трижды методом микроскопии исследована мокрота – КУМ не обнаружены, методом ПЦР (Real Time) ДНК микобактерий туберкулеза не выявлено, посевы на

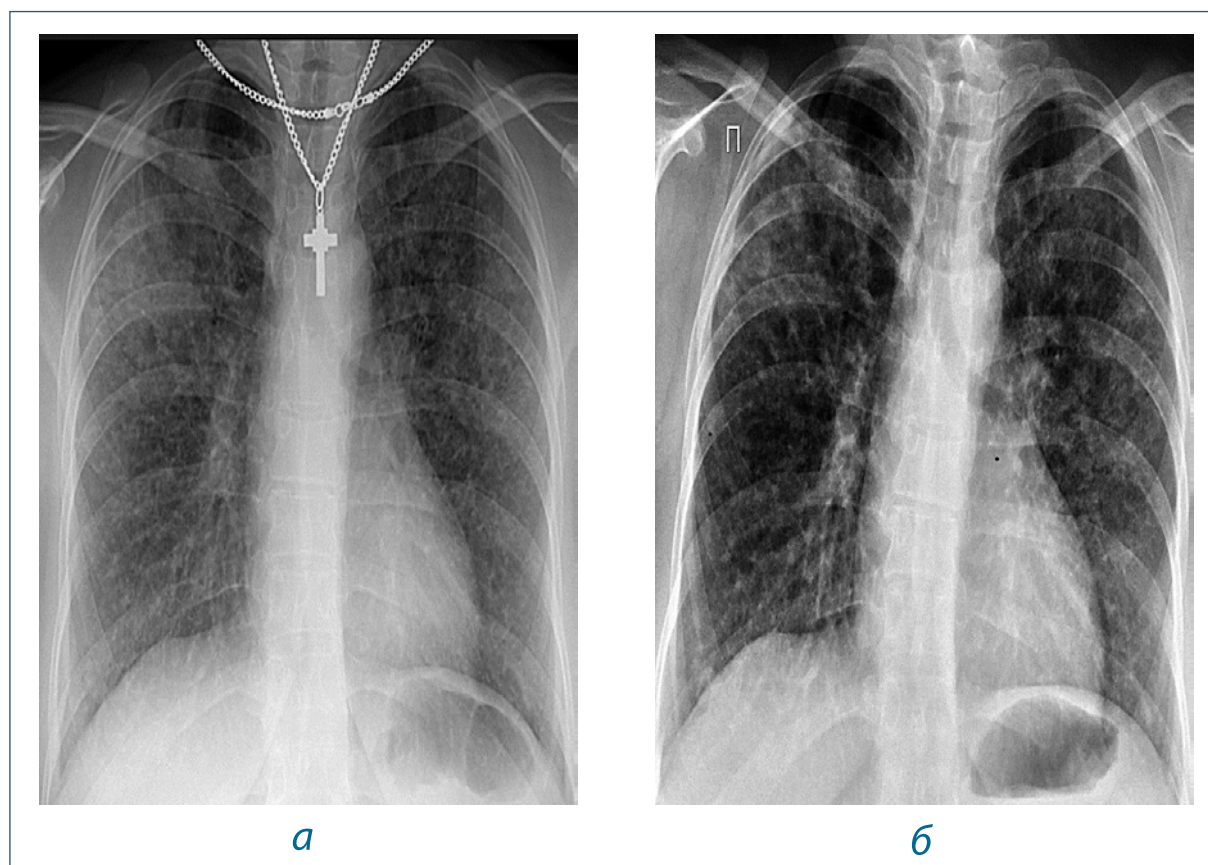


Рис. 1. Результаты рентгенологического обследования пациентки К. при выявлении изменений в легких: а – флюорограмма от 17.06.2020 г., б – обзорная рентгенограмма от 30.06.2020 г.

Fig. 1. Results of X-ray examination of patient K. when detecting changes in the lungs: а – fluorogram from 06/17/2020, б – overview radiograph from 30.06.2020



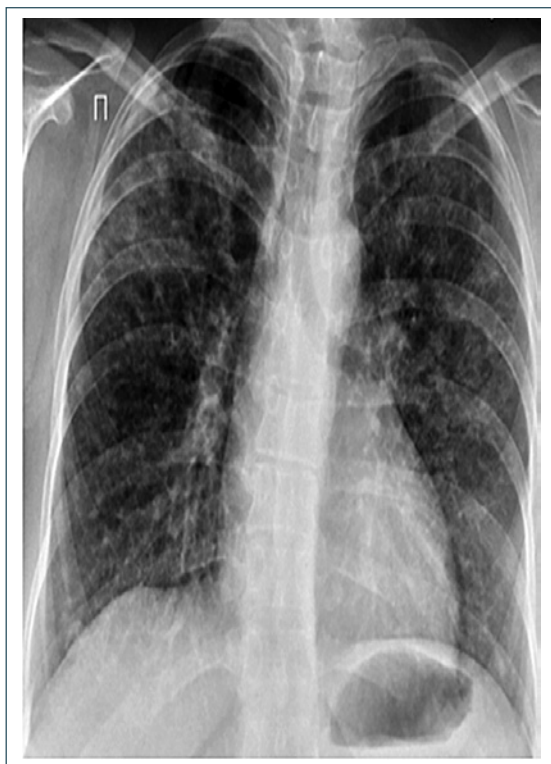


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациентки К. от 21.06.2021 г.

Fig. 2. Overview X-ray of the chest organs of patient K. from 21.06.2021

жидкие и плотные среды в работе, ретроспективно – роста не выявлено. Контрольная обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в ПТД от 28.06.2021 г. – диссеминированный процесс в легких, не исключается специфическое поражение. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным от 25.06.2021 г. – отрицательная.

При КТ от 28.06.2021 г. (рис. 3) в обоих легких прослеживаются многочисленные полиморфные очаги на фоне сформированного рисунка, уплотненного интерстиция. В верхней доле правого легкого – фокус инфильтрации размерами 57 × 24 мм, с видимыми просветами бронхов в нем. Деструктивных изменений не выявлено. Заключение: Диссеминированный процесс в легких, тотальная диссеминация преимущественно в верхних отделах.

Для дальнейшего обследования 10.07.2021 г. направлена в СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2» с диагнозом: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и обсеменении, МБТ(-)? Саркоидоз?

При поступлении в стационаре жалоб не предъявляла. Жизненные функции в норме. Кожные покровы умеренной влажности; слизистые чистые, розовые. Подмышечные лимфатические узлы слегка увеличены, уплотнены. Клинический анализ крови и биохимический анализ крови в пределах нормы.

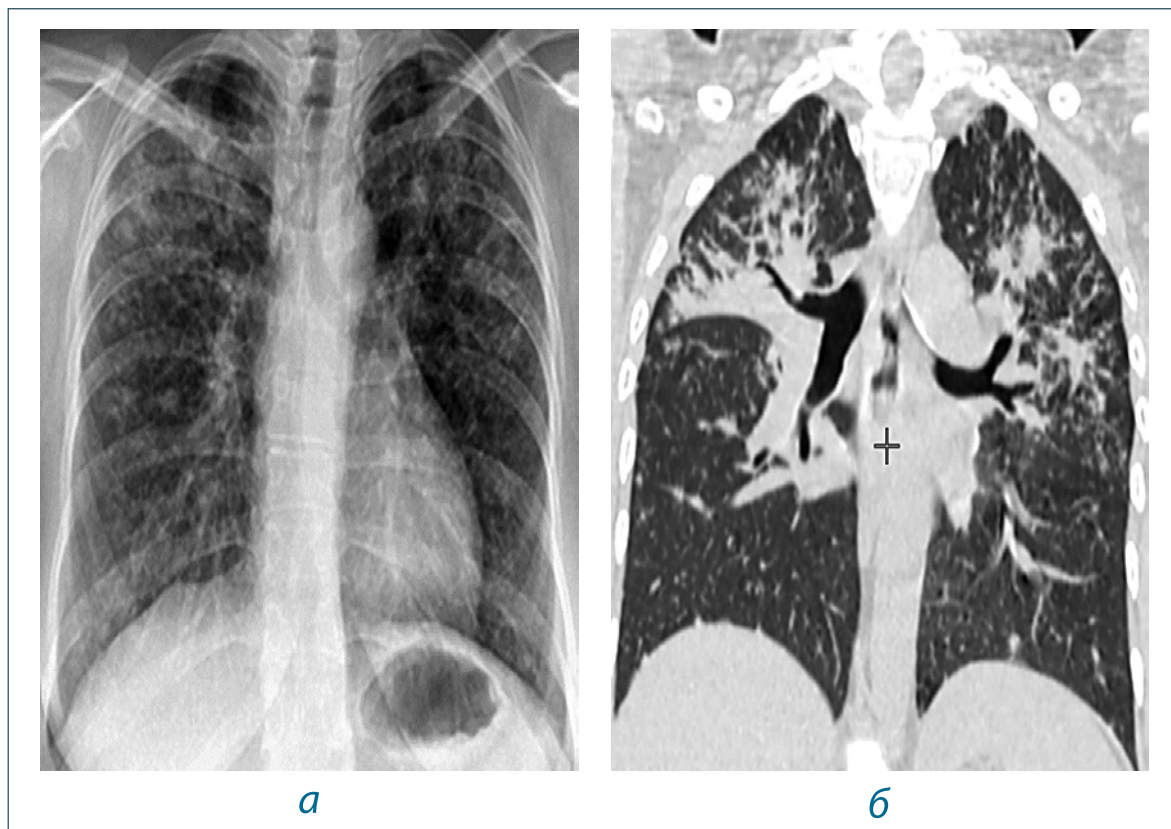


Рис. 3. Результаты рентгенологического исследования пациентки К. от 28.06.2021 г.: а – обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, б – КТ органов грудной клетки (описание – в тексте)

Fig. 3. The results of the X-ray examination of patient K. from 06/28/2021: a – overview X-ray of the chest organs, б – CT of the chest organs (description – in the text)



Рис. 4. КТ органов грудной клетки пациентки К. от 11.08.2021 г.  
Fig. 4. CT of the chest organs of patient K. from 11.08.2021

Маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ – отрицательные. Исследование мокроты трижды: КУМ не обнаружены, посевы на плотные и жидкие среды – отрицательные, ПЦР мокроты – ДНК МБТ не обнаружен. 16.07.2021 г. выполнена бронхоскопия. Заключение: рассыпной тип строения правого верхнедолевого бронха. В смывах из бронхов: КУМ – не обнаружены, ПЦР (GeneXpert) – ДНК МБТ не обнаружены, посев (жидкие и плотные среды) – культура не выделена. Ретроспективно посевы мокроты от 21.06.2021 г. (выполненные в ПТД) – культура не выявлена. С целью верификации диагноза 28.07.2021 г. выполнена VATS-биопсия, атипичная резекция С4 левого легкого. ПЦР (GeneXpert) операционного материала – ДНК МБТ не обнаружен, КУМ – не обнаружены. Рентгенологически в послеоперационном периоде – без динамики (рис. 4).

Гистологическое исследование операционного материала (пересмотрен дважды): множественные мелкие эпителиоидно-клеточные очаги с гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса. При окраске по Цилю – Нельсену – КУМ не обнаружены. Заключение: Диссеминированный гранулематозный патологический процесс легких, требующий дальнейшего уточнения. Нельзя исключить саркоидоз легких.

Полученные данные потребовали иммуногистохимического исследования. Материал исследован в ФГУ НИИ детских

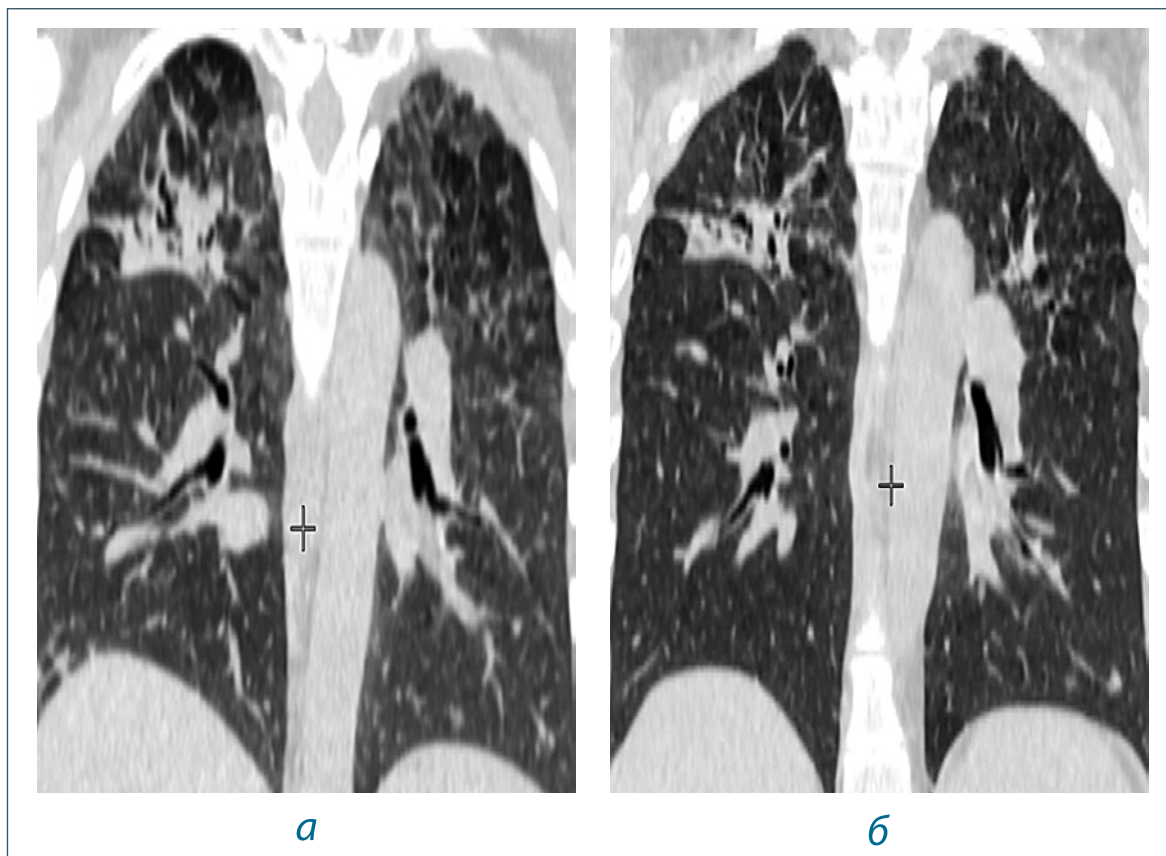


Рис. 5. КТ органов грудной клетки пациентки К. на фоне наблюдения в 2022 г.: а – от 07.04.2022 г.; б – от 01.11.2022 г.

Fig. 5. CT of the chest organs of patient K. against the background of observation in 2022: а – from 07.04.2022; б – from 01.11.2022

болезней ФМБА России (г. Санкт-Петербург): распространенное гранулематозное (множественные мелкие эпителиоидноклеточные, гигантоклеточные некротизирующие и фиброзирующиеся гранулемы) поражение ткани легких. Единичный инкапсулированный очаг организованного казеозного типа. Имеющиеся изменения характерны для саркоидоза. *M. tuberculosis complex* не выявлено.

Учитывая наличие инкапсулированного очага казеозного типа, материал пересмотрен в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы (Клиника № 1). Заключение: организованное гранулематозное воспаление легкого, более соответствующее саркоидозу (наличие некротического очага и гранулематозного васкулита, возможен некротизирующий саркоидный гранулематоз).

Выписана с диагнозом: Саркоидоз легких, активная фаза. Рекомендовано наблюдение пульмонолога в Саркоидном центре, где пациентка получила курс глюкокортикоидов и курс плазмафереза, на фоне которых достигнута положительная рентгенологическая динамика (рис. 5). Состояние и самочувствие в настоящее время (спустя два года после установления диагноза) удовлетворительные, признаков туберкулеза не выявлено. Продолжает находиться под наблюдением пульмонолога. Таким образом, непосредственные и отдаленные результаты наблюдения подтверждают диагноз саркоидоза легких.

### Заключение

Представленный клинический случай подтверждает сложность верификации этиологии гранулематозов, в том числе при использовании всего арсенала современных методов обследования. Особенности данного наблюдения являются несомненное сходство рентгенологической картины с туберкулезом (преимущественно правостороннее верхнедолевое поражение легких очаговой структуры) у пациентки, не имеющей других убедительных лабораторных признаков туберкулеза. Путь от категории «установленный по клинико-рентгенологическим данным» до «верифициро-

ванного» диагноза потребовал выполнения ВАТС-биопсии, атипичной резекции  $S_4$  левого легкого, двукратного пересмотра результатов операционного материала, проведения иммуногистохимического анализа с экспертной оценкой в двух ведущих профильных учреждениях Санкт-Петербурга и Москвы. Затраченные ресурсы здравоохранения достигли цели – диагноз верифицирован, тест-терапия потивотуберкулезными препаратами не проводилась, что позволило не только избежать экономических затрат на медикаментозное лечение, но и предотвратить развитие нежелательных явлений, связанных с назначением противотуберкулезных препаратов. Наблюдаемые в настоящее время непосредственные и отдаленные клинические результаты подтверждают результативность проведенного пациентке комплекса диагностического поиска и позволяют рекомендовать иммуногистохимию в качестве ведущего метода верификации этиологии гранулематозов.

### Литература

1. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б., Колесников П.Е. Спленомегалия у больных саркоидозом органов дыхания: от статистического анализа к клиническому случаю // *Вестник современной клинической медицины*. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 17-23. doi: 10.20969/VSKM.2019.12(2).17-23.
2. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации // *Вестник современной клинической медицины*. – 2017. – Т. 10. – № 5. – С. 66-73. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.
3. *Вопросы патогенеза туберкулеза в современных научных исследованиях: Учебно-методическое пособие для обучающихся по специальности 31.05.01 «Лечебное дело» / М.Н. Кондакова, Р.Г. Ковалева, А.В. Елькин, В.В. Хабиров; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии. Часть 1. – СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2021. – 51 с.*
4. Кондакова М.Н. Ковалева Р. Г., Хабиров В. В. Актуальные аспекты дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза легких. – СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 2018. – 44 с.
5. Bernardinello N., Petrarulo S., Balestro E., Cocconcelli E., Veltkamp M., Spagnolo P. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and differential diagnosis // *Diagnosics*. – 2021. – Vol. 11. – N. 9. – 1558. <https://doi.org/10.3390/diagnosics11091558>.

6. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C., Bonham C.A., Morgenthau A.S., Patterson K.C., Abston E., Bernstein R.C.; Blankstein R.; Chen E.S. et al. Diagnosis and detection of Sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 201. – e26-e51.
7. Grunewald J., Spagnolo P., Wahlström J., Eklund A. Immunogenetics of disease-causing inflammation in Sarcoidosis // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 49. – P. 19–35.

**Об авторах**

**Ковалева Раиса Георгиевна** – доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, навильон 2/4

Тел. +7 (911) 830-77-46

e-mail: achr2012@yandex.ru

ORCID: ID 0000-0001-6112-737X

**Кондакова Марина Николаевна** – профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, навильон 2/4

Тел. +7 (921) 323-74-05

e-mail: marina.n.kondakova@gmail.com

ORCID: ID 0000-0003-0542-5377

**Елькин Алексей Владимирович** – заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, навильон 2/4

Тел. +7 (962) 696-86-02

e-mail: aleksei.elkin@szgmu.ru

ORCID: ID 0000-0001-7107-4195

**Тярасова Клара Григорьевна** – доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, навильон 2/4

Тел. +7 (921) 550-06-37

e-mail: tkg30@yandex.ru

**Горячева Карина Александровна** – студентка V курса медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, навильон 2/4

e-mail: karinochkalisenok@mail.ru

Тел. 8 (915) 729-01-89

ORCID: ID 0009-0001-2981-7220

## ОРГАНИЗАЦИЯ И ПРОВЕДЕНИЕ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ РАБОТЫ В ОЧАГАХ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ. Часть 2

Е.М. Богородская<sup>1,2</sup>, Г.С. Оганезова<sup>1,2</sup>, И.В. Ноздреватых<sup>1</sup>

## ORGANIZATION AND IMPLEMENTATION OF ANTI-EPIDEMIC WORK IN THE FOCI OF TUBERCULOSIS INFECTION. PART 2

E.M. Bogorodskaya, G.S. Oganezova, I.V. Nozdrevatykh

### Эпидемиологическое обследование, рабочая гипотеза и эпидемиологическое расследование в очаге туберкулезной инфекции

Эпидемиологическое обследование очага туберкулезной инфекции проводит врач-фтизиатр участковый<sup>3</sup> при участии врача-эпидемиолога территориального подразделения Управления Роспотребнадзора по субъекту Российской Федерации.

Эпидемиологическое обследование очага туберкулезной инфекции – это комплекс первичных и последующих мероприятий, включающий сбор информации:

1. Опрос заболевших туберкулезом, в том числе на предмет выявления других (множественных) очагов, образованных больным, по опросному листу (таблица 1). Например, в местах периодического или недавнего пребывания больного (в другой квартире/доме, на даче, у соседей/друзей, в гостинице/санатории, в самолете/поезде, медицинском учреждении и др.).

2. Обследование заболевших туберкулезом с целью уточнения локализации туберкулеза, степени бактериовыделения, лекарственной устойчивости возбудителя, сопутствующих заболеваний, отягощающих течение туберкулеза и затрудняющих его лечение и др.

3. Опрос и обследование здоровых лиц, контактирующих или ранее контактировавших с больным туберкулезом в пределах ретроспективного срока его заболевания (оценочной давности заболевания) или начала пребывания в очаге по опросному листу (таблица 1). Распределение контактных лиц по полу и возрасту, профессии, социальному положению, группам риска по туберкулезу, наличия беременности, ВИЧ-инфекции, месту жительства.

4. Обследование внешней среды (осмотр очага) с последующим заполнением карты эпидемиологического обследования очага.

5. Запрос дополнительной документальной информации (например, наличие медицинских книжек у персонала, данные статистических форм, журнала учета инфекционных болезней и др.)

6. Изучение ретроспективных случаев заболевания в пределах очага глубиной не менее 5 лет и общей эпидемиологической ситуации в регионе по туберкулезу и ВИЧ-инфекции и ее тенденции (если до выхода в очаг эта информация отсутствовала у врача-фтизиатра).

Сбор информации завершается постановкой **предварительного эпидемиологического диагноза (рабочей гипотезы)** (функция специалиста органа, обеспечивающего государственный санитарно-эпидемиологический надзор и врача-фтизиатра<sup>4</sup>), который включает ответ на следующие вопросы:

1. *Время начала формирования очага* (зависит от формы туберкулеза, продуктивного или экссудативного типа туберкулезного воспаления, наличия полости распада, бактериовыделения, ВИЧ-инфекции и др. у нулевого больного и начала времени его пребывания в очаге).

2. *Принадлежность очага к группе эпидемиологической опасности* (определяет врач-фтизиатр).

3. *Границы очага туберкулезной инфекции и кругов эпидемиологической опасности* (последнее – в территориальном очаге).

4. *Определение численности контингента*, вероятно, подвергшегося инфицированию в пределах кругов эпидемиологической опасности очага.

5. *Особенности проявления эпидемического процесса*. Для туберкулеза с известной на территории заболеваемостью особенностью проявления эпидпроцесса в очаге может быть: групповая заболеваемость или вспышка туберкулеза с характеристикой выявленных больных по клиническим формам и степени бактериовыделения; длительное (хроническое)

<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.

<sup>3</sup> Пункт 846, СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»; Приложение № 12 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

<sup>4</sup> Приложение № 12 «Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза» к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

или постоянное существование очага по указанному адресу дома или группы домов; инфицирование определенной уязвимой группы населения (дети, в том числе не иммунизированные противотуберкулезной вакциной, беременные, ВИЧ-инфицированные, декретированный контингент, пациенты онко- и/или гематологического отделения, контингенты организованных коллективов и др.). Имеет также значение плотность населения, скученность размещения, степень коммунальной обустроенности, наличие централизованного водоснабжения, канализации в очаге. При более широком анализе возможно выделение неравномерности заболеваемости туберкулезом и формирования очагов туберкулеза на данной местности (например, в районе или в округе).

6. *Предполагаемый источник инфекции в очаге* (нулевой пациент – в том числе при ретроспективном анализе, и/или больной, сформировавший очаг в текущем времени; постоянный житель или прибывший на территорию; инфицированный материал).

7. *Возможная причина формирования очага* (например, пропуск патологии, занос инфекции, несоблюдение санитарно-гигиенических правил, низкий уровень жизни, недостаточное образование больного или контактных лиц, плохие бытовые условия проживания, перенаселение квартиры, отсутствие скринингового обследования на туберкулез в течение 2-х лет и более, недостаточный объем и частота дезинфекции при повторных случаях заболевания, недостаточный срок наблюдения за предыдущим очагом по тому же адресу и др.).

8. *Разработка и обоснование мероприятий, обеспечивающих локализацию (отграничение) очага и его ликвидацию.*

Все вышеперечисленные мероприятия при их объединении и последующей оценке эффективности и прогноза ситуации в очаге составляют термин эпидемиологическое расследование в очаге туберкулезной инфекции, которое складывается из:

1. Эпидемиологического обследования очага (выездное обследование, выездная и документарная проверка<sup>5</sup>);
2. Выработка рабочей гипотезы;
3. Разработка и организация адекватных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий;
4. Оценка эффективности и контроль проводимых мероприятий;
5. Прогнозирование ситуации в очаге.

Опрос больного туберкулезом, направленный на обнаружение очагов туберкулеза.

Опрос пациента с подозрением на туберкулез должен быть проведен тщательно врачом-фтизиатром еще до того, как будет установлен диагноз туберкулеза. Это даст возможность получения более достоверной информации и снижения доли недостоверных данных из-за стигматизации больных тубер-

кулезом. Необходимо получить информацию обо всех местах пребывания пациента и контактных с ним лиц для дальнейшего качественного проведения противотуберкулезных мероприятий.

Цель опроса – сформировать наиболее полный перечень всех адресов пребывания и проживания больного, потенциально являющихся очагом инфекции, для определения круга контактных лиц и проведения противоэпидемических мероприятий во всех очагах.

### Основные правила проведения опроса

Опрос должен проводиться медицинским работником противотуберкулезной организации на этапе амбулаторного или стационарного обследования (врачом-фтизиатром, медицинской сестрой) с соблюдением всех норм медицинской этики и деонтологии. При поступлении больного в стационар, минуя амбулаторный этап, обязанности опроса возлагают на врача-фтизиатра и/или медицинскую сестру стационара. Опрос может проводить также врач-эпидемиолог, а в некоторых случаях – медицинский психолог.

Медицинский работник должен быть вежлив, обращаться к пациенту уважительно, на «Вы», с недопущением пренебрежительного, унижающего человеческое достоинство отношения к пациентам различных социальных слоев и этнических групп. Всю уточненную при опросе информацию необходимо зафиксировать в медицинской документации.

Для каждой социальной группы необходимо четко определить тот круг вопросов, который позволит определить очаг, сформированный пациентом.

Основные вопросы, которые необходимо задать пациенту с туберкулезом, представлены ниже в примерном опросном листе (таблица 1).

После проведения опроса полученную информацию необходимо внести в медицинскую карту амбулаторного больного и карту эпидемиологического расследования и наблюдения за очагом.

### Обследование очага туберкулезной инфекции врачом-фтизиатром

Задачи обследования очага туберкулеза:

1. Установить степень эпидемиологической опасности очага, то есть принадлежность очага к типу (группе): 1-ю, 2-ю, 3-ю, 4-ю или 5-ю.

2. Для этого в бытовом очаге необходимо оценить бытовые условия жизни (на производстве – условия труда), санитарно-гигиенические навыки больного туберкулезом и находящихся с ним людей. Определить другие факторы риска заболевания туберкулезом, в том числе наличие в очаге детей, подростков, беременных женщин, ВИЧ-инфицированных, страдающих алкоголизмом и/или наркоманией.

<sup>5</sup> Выездную и документарную проверку проводят специалисты органов, осуществляющих санитарно-эпидемиологический надзор.

Таблица 1. Пример опросного листа больного туберкулезом для установления адресов пребывания и проживания, которые могут быть потенциальными очагами инфекции

ФИО больного _____ № амбулаторной карты _____	
Вопросы	Ответы
1. Укажите, пожалуйста, точный адрес Вашего места жительства.	1. Адрес _____ 2. Нет постоянного места жительства 3. Другое (что именно?) _____
2. Укажите, пожалуйста, точный адрес Вашей регистрации.	
3. Укажите, пожалуйста, точное название организации, в которой Вы работаете. Это потребуется для оформления листка временной нетрудоспособности.	Название организации: _____
4. Укажите, пожалуйста, точное название организации, в которой Вы учитесь?	Название организации: _____
5. В каком жилье Вы проживаете?	1. Отдельная комната. 2. Комната в коммунальной квартире. 3. Койка в общежитии. 4. Койка в хостеле. 5. Другое (что именно?). _____
6. Вы проживаете в собственном жилье или в съемном?	1. В собственном. 2. В съемном. 3. Другое.
7. Кому принадлежит жилье, в котором вы проживаете?	1. Вам. 2. Членам Вашей семьи. 3. Вы снимаете жилье. 4. Живете у друзей. 5. Другое.
8. Кто проживает вместе с Вами? Укажите их имена, пожалуйста.	1. Члены моей семьи. 2. Гражданский (-ая) муж/жена. 3. Соседи. 4. Друзья. 5. Живу один/одна. 6. Другое.
9. Если вы снимаете жилье, то как часто Вы встречаетесь с собственником?	1. 1 раз в неделю. 2. 1 раз в месяц. 3. 1 раз в год. 4. Каждый год. 5. Другое (что именно?). _____
10. В Вашем жилье необходимо провести дезинфекцию, для того чтобы инфекция не передавалась другим людям и домашним животным. Укажите имена и контакты людей, с которыми можно связаться по этому вопросу.	1. Имя, номера телефонов _____ 2. Имя, адрес фактического проживания _____
11. Вы родились в этой местности или приехали из другого региона (округа, района, страны)?	1. Всю свою жизнь проживаю в этой местности. Приехал из другого места (региона): 2. Менее 1 месяца. 3. Около 3 месяцев. 4. Около 1 года. 5. Более 1 года. 6. Другое (укажите).

12. Откуда Вы приехали в эту местность?	1. Я коренной житель. 2. Из другого города, района, округа (какого именно?). 3. Из другой страны (какого именно?). 4. Другое (укажите).
13. Если вы приехали недавно (до 1 месяца назад), то на каком виде транспорта Вы приехали? Укажите дату приезда, № рейса (по возможности).	1. Прилетел на самолете. 2. Приехал поездом. 3. Приехал на электричках. 4. Приехал на автобусе. 5. Другое (укажите).
14. Если вы приехали недавно, то укажите, пожалуйста, точный адрес Вашего предыдущего места жительства.	
Вспомните, может быть, Вы проживали или находились по другому адресу какое-то время в последние 2–3 месяца? Например, ездили на каникулы, в отпуск, в гости в другой район (город, регион, страну и др.)?	Адрес: _____ _____ _____
15. Ездите ли вы за город на дачу или в деревню? Если да, то укажите, пожалуйста, как часто. Убедительная просьба указать также адрес. Это необходимо для проведения дезинфекции, чтобы больше никто не заболел.	
16. Вы работаете?	1. Да, у меня постоянная работа. 2. Да, у меня временная работа по договору. 3. Да, работаю неофициально. 4. Нет, не работаю.
17. Если Вы не работаете, то на какие средства вы живете? Это необходимо для вашей маршрутизации при возможном лечении.	1. Зарплата. 2. Стипендия. 3. Пенсия. 4. Пособия. 5. Подаяния. 6. Другое (укажите).
<b>Вопросы для лиц БОМЖ и бездомных</b>	
18. Уточните, пожалуйста, адрес и приметы того места, где Вы чаще всего ночуете и столуетесь?	Адрес, приметы места: _____ _____ _____
19. В последний месяц были ли Вы в ночлежках, домах милосердия, центре социальной адаптации, приюте и др. организациях, помогающих бездомным? Если были, то как долго? Где находятся указанные организации?	Адрес, приметы места: _____ _____ _____
20. В том месте, где Вы бываете или ночуете, Вы находитесь один или в компании товарищей (друзей, попутчиков)?	1. Один. 2. С друзьями (их имена, контакты).

3. Изолировать из очага больного туберкулезом в стационар для лечения.

4. Изолировать из бытового очага детей, подростков, беременных и ВИЧ-инфицированных (в случае если больной туберкулезом не госпитализирован).

5. Определить границы очага в пространстве и во времени (в том числе ретроспективные) для идентификации контактных лиц с больным, которые имеют вероятность заражения туберкулезом от заболевшего (см. главу 3).

6. Определить организационную форму обследования контактных лиц в зависимости от числа контактных.

7. Провести разъяснительные беседы с контактными лицами и/или их руководством в отношении сроков, объемов об-

следования контактных и места проведения обследования, а также разъяснить необходимость проведения профилактических мероприятий.

8. Выявить контактных лиц и привлечь их для первичного обследования с целью обнаружения других больных туберкулезом.

9. Назначить контактным лицам, у которых исключено наличие туберкулеза, профилактическое лечение и осуществлять динамическое наблюдение за контактными лицами с целью своевременного выявления у них туберкулеза.

10. Обучить больного туберкулезом и контактных лиц гигиеническим навыкам и проведению текущей дезинфекции.

11. Контролировать текущую дезинфекцию 1 раз в квартал.



12. Определить своевременность выявления заболевания у первичного больного, образовавшего очаг, и исключить пропуск патологии при предыдущем флюорографическом (рентгенологическом) обследовании.

13. Провести эпидемиологическое расследование совместно с врачом-эпидемиологом: определить наличие или отсутствие эпидемической связи между выявленными больными туберкулезом, определить возможного источника заражения первичного больного, образовавшего очаг в текущем времени, и других больных в очаге, определить доминирующий и дополнительные пути и факторы передачи инфекции, уточнить границы очага после появления новых данных.

14. Составить план профилактических мероприятий.

15. Заказать заключительную дезинфекцию очага.

16. Определить условия, при которых очаг туберкулеза может быть снят с эпидемиологического учета.

#### **Первичный выход в очаг туберкулезной инфекции (бытовой, производственный).**

*Первичный выход в очаг.* Первичное посещение очага по месту жительства (работы, учебы, пребывания и др.) больного проводится участковым врачом-фтизиатром и врачом-эпидемиологом территориального управления Роспотребнадзора не позднее трех дней от момента его регистрации (взятия эпидемиологического номера).

В очаге уточняют место жительства, профессию больного, возможность его проживания по другим адресам; выявляют контактных в семье, в квартире (в коммунальной квартире или проживающих вместе с семьей), с другими родственниками и лицами. Крайне важно уточнить сведения о месте работы (обучения), в том числе по совместительству (адрес, район и т.д.), где также уже сформирован очаг.

По результатам посещения очага врач-фтизиатр заполняет карту эпидемиологического обследования и наблюдения за очагом туберкулезной инфекции. В очаге детально оценивают условия быта и работы больного и контактных лиц, уровень санитарно-гигиенических навыков членов семьи, сотрудников и других контактных лиц.

Со всеми контактными лицами врач-фтизиатр проводит беседу о состоянии здоровья, сроках и содержании предстоящего внепланового обследования на туберкулез, длительности наблюдения в противотуберкулезном диспансере в IV группе учета (по контакту с больным), частоте обследования на туберкулез. Обсуждается план оздоровительных мероприятий (питание, режим дня, физические упражнения, санаторно-курортное лечение, превентивная терапия и др.). Детально обсуждаются вопросы противоэпидемических мероприятий (временное разобщение близкого контакта с больным туберкулезом до прекращения бактериовыделения, изоля-

ция детей из очага, текущая и заключительная дезинфекция, уборка помещений, проветривание, средства для текущей дезинфекции и др.). Содержание бесед и рекомендаций должно обязательно отвечать требованиям медицинской этики и предупреждения стигмации больного туберкулезом. Это особенно важно при возвращении больного из стационара. Врач должен ответить на вопросы контактных лиц.

В ходе первичного эпидемиологического обследования **бытового очага** в случае, если больной еще не госпитализирован, врачу-фтизиатру следует решить вопрос о госпитализации больного туберкулезом в противотуберкулезный стационар для отработки режима лечения и установления степени бактериовыделения с определением лекарственной устойчивости возбудителя. В случае отсутствия возможности для госпитализации необходимо дать рекомендации о максимально возможной изоляции больного в домашних условиях с выделением ему отдельной комнаты или части ее, отгороженной ширмой, с отдельной кроватью, вешалкой, полотенцем, посудой, бельем. С целью предотвращения распространения туберкулеза в очаге и за его пределами больных с бактериовыделением из очага I типа необходимо госпитализировать в 100% случаев.

Первичное эпидемиологическое обследование в **общежитиях (хостелах, гостиницах)** проводится врачом-фтизиатром и врачом-эпидемиологом при участии представителя администрации. Следует помнить, что проживающие в общежитии относятся к группам повышенного риска инфицирования и заболевания в связи с более тесным общением между собой. При обследовании очага врач-фтизиатр должен выяснить, как организовано вселение в общежитие, учет проживающих, проведение профилактических осмотров на туберкулез, и по возможности оценить их качество по частоте (регулярности) обследования и охвату осмотрами контингента общежития и сотрудников. У лиц старше 15 лет оценивают проведение флюорографических осмотров. Следует иметь в виду, что при выдаче санитарных паспортов на общежитие территориальные учреждения Роспотребнадзора контролируют осмотры контингента и сотрудников общежития на туберкулез.

Срок полного первичного обследования контактных лиц **не должен превышать 14 дней** с момента выявления больного туберкулезом.

Первичное эпидемиологическое обследование в **производственном очаге**. Врач-фтизиатр совместно с врачом-эпидемиологом обследует рабочее место больного, изучаются условия труда (учебы), профессиональные вредности, микроклиматические условия, продолжительность рабочего дня, сменность, режим питания и др. Выясняют санитарную грамотность и выполнение больным гигиенических навыков (наличие индивидуальной посуды, полотенца, спецодежды и др.).

В целях борьбы с туберкулезом на промышленных и других предприятиях (в том числе учебных заведениях, медицинских организациях и др.) администрация и медицинские работники должны осуществлять весь комплекс оздоровительных, профилактических и лечебных мероприятий, предусмотренных нормативными документами. Эпидемиологическое обследование предприятия проводят врач-фтизиатр и врач-эпидемиолог **не позднее 3 дней** после взятия номера ОРУИБ на больного туберкулезом.

Принадлежность очага туберкулеза к той или иной группе риска заражения определяется участковым врачом-фтизиатром при обязательном участии врача-эпидемиолога. Количество очагов, сформированных больным туберкулезом, также определяется в ходе эпидемиологического расследования.

Кратность динамического обследования очага составляет:

Для очагов 1 типа (группы) – 4 раза в год.

Для очагов 2 типа (группы) – 2 раза в год.

Для очагов 3 типа (группы) – 1 раз в год.

#### **Оценка границ очага туберкулеза в пространстве и времени.**

Особых подходов к определению границ и выявлению контактных лиц требует очаг туберкулеза в крупных городах. В границы очага кроме семьи и квартиры включаются место работы, учебы, детские дошкольные учреждения и т.д. «Городской» очаг не ограничивается семьей, квартирой, производством, а имеет размытые контуры, определяемые многочисленными связями больного: бытовыми, родственными, транспортными (миграционными), случайными или возможными. В связи с этим резко возрастает число лиц, находящихся в контакте с больным, что требует расширения границ «городского» очага. Расширение границ очага устанавливается конкретно для каждого случая по решению врача-фтизиатра и врача-эпидемиолога. В очагах I типа многоквартирных домов бытовая очаг не может быть меньше подъездного. В границах

**Накопление случаев заболевания туберкулезом и случаев инфицирования по одному адресу дома или в группе домов позволит определить пространственные границы очага и ретроспективные границы времени образования очага (выявить многолетние хронические очаги).**

**Накопление случаев инфицирования и латентной туберкулезной инфекции по одному адресу дома или группы домов без наличия выявленного источника инфекции определит границы невыявленного очага, где необходимо обследовать население для выявления больного туберкулезом, явившегося источником инфекции для инфицированных.**

таких очагов мероприятия распространяются на всех контактных лиц.

При возникновении очагов с двумя и более случаями туберкулеза необходимо установить: причину очаговости, взаимосвязь и очередность их возникновения, проанализировать сроки заболевания и сопоставить с изменениями в легких на рентгенограмме у каждого больного, определить их давность, изучить сведения о массивности бактериовыделения и чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Необходимо провести оценку **ретроспективных временных и пространственных границ очага по адресу очага и окружающих его домов с глубиной 5–10 лет** с использованием баз данных (эпидемиологические номера по данному конкретному адресу) и картографического метода, что позволит определить наличие многолетних хронических очагов инфекции с периодическим заболеванием, в том числе период между которыми превышает сроки наблюдения за очагом.

**Картографический метод** подразумевает нанесение на карту участка случаев заболевания туберкулезом, случаев первичного инфицирования детей и латентной туберкулезной инфекции, о которых известно диспансеру, очагов, где выявлены больные туберкулезом с анализом пространственного расположения этих адресов – точек на карте разного цвета (случай заболевания, первичного инфицирования или латентной инфекции) и линий, соединяющих известные контакты, общающиеся между собой. Проводят ретроспективное изучение заболеваемости в данном очаге и окружающих его домов при глубине изучения 5–10 лет. Картографический метод наиболее полно определяет пространство (и во многих случаях время существования очага), на котором необходимо обследовать контактных лиц.

Расширение границ очага устанавливается для каждого случая отдельно по решению врача-фтизиатра и врача-эпидемиолога при получении аргументированной информации. В границах таких очагов мероприятия распространяются на всех контактных лиц.

На предприятии для выяснения причин возникновения очага уточняют полноту и регулярность профилактических флюорографических осмотров: общее количество работающих, по сведениям отдела кадров и табеля на зарплату, количество обследованных в текущий и предыдущие годы в целом по предприятию, отдельно по цехам, где выявлены больные туберкулезом, результаты последних осмотров заболевших и др.

Первичное эпидемиологическое расследование в очаге завершается составлением акта обследования очага по месту жительства, пребывания, работы (учебы) больного, который вклеивается в амбулаторную карту больного в медицинском кабинете предприятия и санитарный журнал учреждения. Одновременно заполняют карту эпидемиологического обследования и наблюдения за очагом туберкулеза.

При появлении новых данных в процессе наблюдения за очагом эпидемиологическое расследование может быть продолжено.

#### Дезинфекция в бытовом очаге туберкулеза.

Основным средством, направленным на разрыв механизма передачи возбудителя, является дезинфекция с применением дезинфицирующих средств, активных в отношении микобактерий туберкулеза. Дезинфекцию в очаге подразделяют на текущую и заключительную.

**Текущая дезинфекция** – дезинфекция в окружении больного туберкулезом в случае, если он по каким-то причинам не выведен из очага (не госпитализирован). Например, если больной туберкулезом проживает в отдельном доме один или с семьей без детей, беременных, ВИЧ-инфицированных, лиц с асоциальным поведением, а форма туберкулеза, клинические проявления заболевания не требуют круглосуточного наблюдения за больным в стационаре и больной заинтересован в излечении и регулярно принимает назначенные врачом-фтизиатром лекарственные препараты. Или же в субъекте Российской Федерации недостаточно мест в туберкулезном стационаре или имеет место удаленность и (или) сложность транспортной инфраструктуры (пациент находится в отдаленном селении). Текущая дезинфекция проводится во всех случаях организации стационара на дому.

В случае нахождения больного туберкулезом на дому врач-фтизиатр участковый обязан инструктировать и обучить больного, членов его семьи и других лиц, проживающих в очаге (если таковые имеются), навыкам личной гигиены и применения дезинфекционных средств.

Для этого необходимо иметь заранее разработанную инструкцию о том, как необходимо изолировать больного туберкулезом от других членов семьи на дому и проводить текущую дезинфекцию в очаге.

Дезинфекционные средства для проведения текущей дезинфекции в очаге и плевательницы для сбора мокроты выдают в диспансере (туберкулезном кабинете Центральной районной больницы) больному или лицам, с ним проживающим. Дата и количество выданных дезинфекционных средств фиксируется в карте эпидемиологического наблюдения за очагом<sup>6</sup>.

Дезинфекции подвергаются белье больного (нательное, постельное, полотенца, носовые платки, вкладыши емкостей для сбора мокроты), столовая посуда и приборы, емкости для сбора мокроты, санитарно-техническое оборудование, воздух и поверхности в помещениях, мебель, предметы ухода за больным. Для дезинфекции используются дезинфицирующие средства и кожные антисептики, эффективные в отношении микобактерий туберкулеза (тестированные на *Mycobacterium terrae*).

Контроль текущей дезинфекции в очаге проводится 1 раз в квартал.

**Заключительная дезинфекция в очагах туберкулеза.** Осуществляется специализированными организациями не позднее 24 часов с момента получения заявки во всех случаях выбытия больного из домашнего очага (в больницу, санаторий, при изменении места жительства, выбытии больного из очага на длительный срок, смерти больного).

Внеочередная заключительная дезинфекция в очагах туберкулеза проводится перед возвращением родильниц из роддома, перед сносом домов, где проживали больные туберкулезом, в случае смерти больного от туберкулеза на дому (в том числе и когда умерший не состоял на учете в противотуберкулезной медицинской организации).

Проведение заключительной дезинфекции в очагах туберкулеза силами специализированных организаций осуществляется не реже 1 раза в год:

- в местах проживания больных заразными формами туберкулеза;

- в случае проживания в очаге детей и подростков;

- в коммунальных квартирах, общежитиях, казармах, тюрьмах;

- при наличии в очаге лиц, страдающих наркоманией, алкоголизмом, психическими заболеваниями, ВИЧ-инфицированных.

Проведение заключительной дезинфекции организациями, осуществляющими деятельность по профилю «дезинфектология» и имеющими лицензию на дезинфекционную деятельность, осуществляется:

- в детских дошкольных и общих образовательных организациях, детских и подростковых организациях, в организованных воинских коллективах, медицинских организациях нетуберкулезного профиля, стационарных учреждениях социального обеспечения – в случае выявления больного активной формой туберкулеза;

- по месту работы больного с установленным выделением микобактерий туберкулеза и в стадии распада без выделения микобактерий туберкулеза.

При проведении заключительной дезинфекции в очаге туберкулеза обязательным является проведение камерной дезинфекции вещей и постельных принадлежностей. Перед проведением заключительной дезинфекции, если в очаге есть насекомые, проводятся дезинсекционные мероприятия.

Органами, осуществляющими федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, проводится лабораторный контроль качества дезинфекционных мероприятий в очагах туберкулезной инфекции.

Транспортное средство после перевозки пассажира, больного заразной формой туберкулеза, подлежит санитарной об-

<sup>6</sup> Приложение № 12 «Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза» к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

работке с применением дезинфицирующих средств, обладающих противотуберкулезной активностью.

#### Заявка на заключительную дезинфекцию очага и ее выполнение

В день первого выхода в бытовой очаг туберкулезной инфекции врач-фтизиатр участковый заказывает заключительную дезинфекцию в дезинфекционной станции, записывает номер наряда.

Контроль за фактом дезинфекции заключается в получении справки по форме № 350/у о проведенной дезинфекции (рис. 2). В справке должно быть указано, каким дезсредством проводилась дезинфекция.

Врач-фтизиатр в беседе с больным или его родственниками договаривается о предпочтительном времени проведения дезинфекции. Информировывает жителей очага о том, что включают в себя дезинфекционные мероприятия.

Заключительная дезинфекция проводится всегда после выписки больного из очага инфекции (в стационар, по другому адресу, в места лишения свободы и др. и/или после смерти больного туберкулезом от любой причины).

Противоэпидемические мероприятия в очагах заключаются в изоляции больного туберкулезом в стационаре для обследования и лечения, а при невозможности – в создании условий для изоляции больного от контактных лиц внутри очага, изоляции из очага туберкулеза детей, проведении текущей и заключительной дезинфекции, регулярном обследовании на туберкулез контактных лиц, назначении контактным лицам превентивного лечения (химиопрофилактики), санаторно-курортного лечения, санитарно-гигиенического просвещения и инструктажа контактных лиц.

#### Заполнение карты обследования очага.

По результатам обследования заполняется карта эпидемиологического обследования и наблюдения за очагом туберкулеза.

#### Оценка качества работы в очаге туберкулеза врача-фтизиатра.

На одного больного туберкулезом должно быть идентифицировано в среднем 2,5 очага туберкулезной инфекции.

Эпидрасследование с методом картографии и ретроспективной глубиной не менее 5 лет должно быть проведено в 100% очагов.

Обнаружение ложных адресов очагов туберкулезной инфекции среди постоянных жителей региона должно быть не более чем в 20%.

Изоляция больного в противотуберкулезный стационар для лечения и определения степени бактериовыделения должна быть произведена в 100% случаев.

Заключительная дезинфекция в идентифицированном очаге должна быть заказана и проведена в 100% случаев.

	Код формы по ОКУД _____
	Код учреждения по ОКПО _____
Наименование учреждения _____	Медицинская документация Форма № 350-у Утверждена Минздравом СССР 04.10.80 г. № 1030
<b>СПРАВКА</b>	
о проведении дезинфекции по наряду № _____	
от "___" _____ 20__ г. _____ час. _____ мин.	
Фамилия, имя, отчество _____	
Возраст _____	
Адрес _____	
Диагноз _____	
Дезинфекцию производил _____	
_____	
должность, фамилия	
Подпись _____	

Рис. 2. Справка о проведении дезинфекции по наряду по форме № 350/у

#### Контактные лица с больными туберкулезом: оценка числа, организация и проведение обследования, профилактики заболевания

##### Кого считать контактным лицом

Больной активным туберкулезом в зависимости от степени своей социальной активности, социальной адаптации, образа жизни, профессии, степени занятости и характера поведения представляет эпидемиологическую опасность для окружения, так как он живет в окружении людей, пользуется лифтом, лестничными клетками, общается с соседями, посещает магазины и другие общественные места, пользуется транспортом и т.п. В случае принадлежности к декретированным контингентам больной туберкулезом может контактировать с многочисленными лицами на протяжении короткого времени. Таким образом, больной туберкулезом может контактировать и заразить туберкулезом неопределенный круг лиц. В связи с неопределенностью исчисления врачами-эпидемиологами и врачами-фтизиатрами были выделены критерии определения контактных лиц.

К числу **контактных лиц по месту жительства** относят близкое окружение больного (семья и другие близкие люди,

соседи по квартире, лестничной площадке многоквартирного дома, подъездные контакты).

К числу **контактных лиц по месту работы или учебы** относят рабочих и служащих, находящихся в окружении больного активной формой туберкулеза с бактериовыделением в условиях цеха (бригады, смены, лаборатории, отдела, класса, аудитории и др.).

К **близким контактам на производстве** с больным туберкулезом относят лиц, работавших на расстоянии 1,5–2 метра от больного, а также пользовавшихся с ним одним и тем же производственным инструментом.

К **дальним контактам на производстве** с больным туберкулезом относят контакты вне цеха (бригады, смены, лаборатории, отдела, класса, аудитории и др.).

#### **Оценка численности контактных лиц**

Число контактных лиц в очаге может варьировать от одного-двух в бытовых очагах до 1500 и больше в производственных очагах. Число контактных лиц зависит от образа жизни пациента и его профессии (занятости). Численность контактных лиц зависит также от эпидемиологической обстановки в данной местности, наличия трех и более заболевших или инфицированных детей и взрослых (по данным туберкулиновых проб) в пределах группы многоквартирных домов, на одном предприятии или в небольших сельских поселениях, плотности населения.

Очаг туберкулезной инфекции в городе с высокой плотностью населения не ограничивается семьей, квартирой, производством, а имеет размытые контуры, определяемые многочисленными связями больного – бытовыми, родственными, транспортными (миграционными), случайными или вероятными. В связи с этим резко возрастает число лиц, находящихся в контакте с больным, что требует расширения границ «городского» очага.

Целесообразно применение стратегии широкого охвата обследованием контактных лиц в очагах с разделением местности и риска контакта с больными на три зоны эпидемиологической опасности.

**Первая зона эпидемиологической опасности** включает *ближнее окружение* и имеет наиболее высокий риск заражения (семья, соседи по квартире или комнате в интернате и т.п.).

**Вторая зона эпидемиологической опасности** – *подъездная (внутридомовая)*, включает этаж, подъезд, дом. Риск инфицирования при подъездном контакте меньше, чем при квартирном, однако достаточно высок и относится к среднему риску заражения.

**Третья зона эпидемиологической опасности** – *территориальная* (группа домов, объединенная одним двором), в котором существует определенный, пусть и ограниченный риск заражения.

**Вторая и третья зоны эпидемиологической опасности** охватывают контактных лиц *из дальнего окружения* заболевшего лица.

При оценке численности контактных лиц изучают не только окружение больного на текущий день, но и **ретроспективные контакты**. Для этого нужно оценить длительность заболевания туберкулезом у больного, образовавшего очаг и длительность его контакта с населением на производстве и в быту на основе клинической формы туберкулеза, наличия распада, зафиксированного бактериовыделения и данных предыдущего обследования на туберкулез.

Например, в случае заболевания туберкулезом медицинского работника поликлиники, обслуживающей детское население, необходимо ретроспективно оценить продолжительность заболевания туберкулезом и обследовать по контакту всех детей и родителей, приходивших на прием к медицинскому работнику. Если заболевание туберкулезом выявлено на ранних сроках («свежий» очаговый ограниченный процесс не более чем в 2 сегментах или малая туберкулема легкого без распада) и имеется полная информация о предыдущем обследовании полугодовой давности, которое не выявило патологию, то по решению врача-эпидемиолога и врача-фтизиатра сроки возможного ретроспективного контакта могут быть сильно ограничены (например, для обследования привлекают контактных лиц за последние один-два месяца).

**В городе с высокой плотностью населения и многоквартирными домами средняя численность контактных лиц на один бытовой очаг составляет 30 человек и более. Обследование меньшего числа контактных лиц не позволит предотвратить передачу инфекции.**

При оценке контакта больного туберкулезом в медицинской организации, где сотрудники работают в средствах индивидуальной защиты, а на пациентах надеты маски, срок контакта до трех часов (например, в приемном отделении городского стационара) не имеет эпидемиологического значения.

#### **Первичное обследование контактных лиц**

Все контактные лица должны быть обследованы на туберкулез во внеочередном порядке. Организационная форма обследования зависит от числа контактных лиц, отдаленности расположения диспансера и его мощности, особенностей места жительства и производственного (образовательного) учреждения.

Определенный процент жителей подъезда и работников предприятий, которые являются контактными с больным туберкулезом, могут относиться и к другим группам риска по заболеванию туберкулезом помимо контакта. Сочетание двух и более факторов риска развития туберкулеза (например, контакт с больным и заболевание ВИЧ-инфекцией или сахарным

диабетом) увеличивает вероятность инфицирования и заболелания.

Внеочередное обследование контактных лиц включает:

- осмотр врача-фтизиатра;
- туберкулиновые пробы (при отсутствии ежегодного обследования с помощью пробы Манту с 2 ТЕ детям до 7 лет или при сроке осмотра, превышающем 6 мес.). Вакцинированным от туберкулеза детям с пробой Манту, превышающей возрастную границу, назначают пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Если ребенок не вакцинирован БЦЖ и у него имеется положительная проба Манту с 2 ТЕ, он относится к инфицированным;

- пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с АТР) детям с 8 лет и взрослым;

- при наличии противопоказаний к кожным пробам проводят лабораторное иммунологическое обследование на туберкулез с помощью IGRA-тестов (T-SPOT.TB или квантифероновый тест);

- лучевое обследование органов грудной клетки: при отрицательной пробе с АТР – флюорография органов грудной клетки, при положительной пробе Манту у невакцинированных детей и положительной пробе с АТР у всех остальных – компьютерная томография органов грудной клетки.

Маломобильных граждан обследуют с помощью метода микроскопии мокроты на КУМ. При наличии возможности их доставляют на флюорографию в туберкулезное диспансерное подразделение на медицинском транспорте. В качестве альтернативного метода с большей чувствительностью и специфичностью может быть выбрано исследование мокроты молекулярно-генетическим методом на ДНК МБТ. Кроме того, при необходимости и решении врачебной комиссии противотуберкулезного диспансерного подразделения им может быть взята кровь из вены для иммунологического обследования на туберкулез с помощью лабораторного теста IGRA, так как кожную пробу с АТР необходимо проводить в кабинете вакцинопрофилактики, что на дому осуществить невозможно.

Беременных из близкого контакта с больным туберкулезом обследуют с помощью кожной пробы с АТР. При наличии мокроты необходимо ее исследовать на КУМ методом микроскопии или с помощью люминесцентной микроскопии, ДНК МБТ и провести культуральное исследование. Цифровую флюорографию (цифровую рентгенографию) беременным можно проводить после 12-й недели беременности с защитой органов брюшной полости и таза. При наличии положительной пробы с АТР низкодозовую компьютерную томографию беременным следует проводить после 12-й недели беременности с защитой органов брюшной полости и таза.

Контактных лиц, *страдающих алкоголизмом и наркоманией*, обследуют на туберкулез стандартными методами.

При наличии изменений на флюорографии (рентгенографии) или измененных туберкулиновых проб врач-фтизиатр устанавливает подозрение на туберкулез и пациенту назначается комплексное дообследование в соответствии с нормативными документами и клиническими рекомендациями. Проводится: осмотр врача-фтизиатра, компьютерная томография органов грудной клетки (при ее отсутствии – рентгенография)<sup>7</sup>, забор крови для клинического анализа, забор мочи для общего анализа, двукратный забор мокроты для исследования на КУМ, МБТ, ДНК МБТ. Контактным выдают памятку по сбору мокроты и контейнер для взятия мокроты, и на следующий день пациент приносит мокроту в место, определенное для сбора анализов. В день прихода в диспансер пациента направляют в кабину для сбора мокроты, где пациент сдает второй анализ.

При наличии анамнестических данных, жалоб, подозрительных на туберкулез, визуальных признаков наличия туберкулеза (например, свищей, увеличенных лимфоузлов, кожных проявлений, поражения суставов, характерной деформации грудной клетки и др.) пациенту назначают дообследование, направленное на установление диагноза с учетом локализации внелегочных проявлений.

Срок полного первичного обследования контактных лиц *не должен превышать 14 дней* с момента выявления больного. Однако при наличии большого числа контактных лиц срок обследования должен быть продлен.

Определенный процент жителей подъезда и работников предприятий, которые являются контактными с больным, могут относиться к группам риска по заболеванию туберкулезом помимо контакта. Сочетание двух и более факторов риска развития туберкулеза (например, контакт с больным и заболевание сахарным диабетом). Врачу-фтизиатру необходимо учитывать это обстоятельство при углубленном обследовании контактов и дальнейшем назначении профилактических мероприятий.

#### **Организационная форма обследования контактных лиц**

Контактные лица с больными туберкулезом подлежат обследованию в противотуберкулезном диспансерном подразделении. Однако короткие сроки, отведенные для первичного обследования, не всегда возможно выполнить ввиду различной доступности медицинской помощи в разных регионах (отдаленность расположения), в некоторых случаях – значительного числа контактных лиц, растянутости во времени прихода контактных лиц на обследование по разным обстоятельствам.

Врачу-фтизиатру участковому необходимо определить организационную форму обследования производственного очага

<sup>7</sup> Если рентгенография сделана изначально и на ней нашли изменения, повторную рентгенографию делать не требуется.

по месту работы (учебы) контактных лиц, территориального бытового очага с целью уложиться в сроки обследования, регламентированные пунктом 853 СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», – 14 дней.

При наличии значимого числа контактных лиц в производственном и бытовом очаге с целью доступности медицинского обследования и быстроты охвата обследования всех контактных лиц необходимо применить обследование с помощью *передвижного флюорографа*. Для этого нужно выяснить, имеется ли в учреждении розетка с 220 Вольт (В), к которой можно подключить ПФГ, имеется ли достаточная мощность в электросети для потребления ПФГ электричества (обычно не более 10,5 кВт), достаточно ли длины кабеля для подключения к розетке, имеется ли контур заземления по месту проведения обследования, есть ли возможность для проезда и установления передвижного флюорографа на территории предприятия. Подробную информацию о подключении к сети можно получить в документации на ПФГ. Для работы на передвижном флюорографическом комплексе формируется бригада из врача-рентгенолога и рентген-лаборанта. При необходимости в производственный или территориальный бытовой очаг вместе с передвижным флюорографом могут выехать врач-фтизиатр участковый и медицинская сестра для проведения осмотра контактных лиц.

В случае наличия в производственном очаге кабинета иммунопрофилактики возможно организовать *мобильную бригаду медицинских работников* противотуберкулезной организации для постановки контактным лицам пробы с АТР и осмотра врачом-фтизиатром.

К обследованию контактных лиц можно привлечь *медицинскую организацию, обслуживающую детское и/или взрослое население* в данной местности (например, если в указанное время предстоит обследование детей с помощью туберкулиновых проб в районном детском саду, школе или проводится информирование граждан для скринингового обследования с помощью флюорографии). Также они могут обследовать на туберкулез с помощью патронажной службы или врача общей практики маломобильных граждан.

**Последовательность действий для привлечения к обследованию контактных лиц**

**Информирование граждан, определенных как контактные с больным туберкулезом.**

В Федеральном законе от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в статье 23 «Информация о факторах, влияющих на здоровье» определены права граждан на получение достоверной и свое-временной информации о факторах, способствующих сохранению здоровья или оказывающих на него вредное влияние, включая информацию о санитарно-эпидемиологи-

ческом благополучии района проживания. Информирование граждан о случае возникновения социально значимого инфекционного заболевания (туберкулеза) по месту их проживания в квартире, подъезде, доме или по месту работы или пребывания является обязательным. В соответствии со статьей вышеуказанного закона при угрозе распространения инфекционного заболевания нарушение врачебной тайны возможно.

С целью быстрой (в течение 14 дней) организации внеочередного обследования на туберкулез контактных лиц по подъезду или дому в очаге туберкулезной инфекции для их информирования проводится размещение информации на доске объявлений в подъезде с приглашением на обследование. Можно применить методику приглашения на обследование контактных лиц посредством мобильной связи или рассылки приглашений по электронной почте.

**Запрос данных в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь населению, и агрегация первичных данных обследования контактных лиц.**

Врач-фтизиатр участковый делает запрос в медицинскую организацию, оказывающую первичную медико-санитарную помощь взрослым на территории, где выявлен очаг туберкулезной инфекции, о числе взрослых жильцов, прикрепленных к поликлинике и уже обследованных на туберкулез в срок глубиной 6 месяцев лучевыми методами, методом микроскопии мокроты, иммунологическими методами. В запросе выделяют информацию об обследовании медицинских групп риска, беременных, маломобильных граждан.

Врач-фтизиатр участковый делает запрос данных в медицинскую организацию, оказывающую первичную медико-санитарную помощь детям о числе детей и подростков, проживающих в границах очага и прикрепленных к медицинской организации, а также сведения об обследовании детей и подростков на туберкулез в срок глубиной 6 месяцев.

Врач-фтизиатр участковый проводит сбор и анализ данных обследования контактных лиц, которые прошли обследование в городских поликлиниках или по каким-либо причинам прошли обследование в противотуберкулезном учреждении или на участке непосредственно у врача-фтизиатра.

Врач-фтизиатр:

- составляет список жильцов, не обследованных на туберкулез;
- осуществляет поиск данных об обследовании на туберкулез жильцов, если они отсутствуют в поликлинике по имеющимся медицинским базам (например, в единой радиологической информационной системе – базе ЕРИС);
- готовит **персональные уведомления контактным лицам** о необходимости внеочередного обследования на туберкулез и организует первичную отправку по «Почте России» заказных писем с уведомлением;

– в срок 14 дней после первичной отправки персонального уведомления повторно отправляет «Почтой России» заказные письма с персональным уведомлением жильцам, которые не явились на внеочередное обследование;

– в случае неявки на обследование контактных лиц можно применить *методику подворового обхода* в субботний рабочий день врача-фтизиатра в те квартиры (дома), где проживают контактные лица, не пришедшие на обследование.

**Инициация административного реагирования в связи с нарушением санитарных правил.**

В случае неявки части контактных лиц на внеочередное обследование необходимо отправить письмо с указанием персональных данных контактных лиц, не явившихся на обследование, в территориальный отдел Управления Роспотребнадзора по субъекту Российской Федерации для административного реагирования в отношении указанных граждан.

**Постановка контактных лиц на учет в противотуберкулезное диспансерное подразделение**

Лица, находящиеся или находившиеся в контакте с больным туберкулезом по месту жительства (месту пребывания), месту работы (учебы), месту отбывания наказания или содержания под стражей, подлежат постановке на учет в **IVA группу диспансерного наблюдения**.

Работники медицинских противотуберкулезных организаций, находящиеся или находившиеся в профессиональном контакте с источником туберкулеза, подлежат постановке на учет в **IVB группу диспансерного наблюдения**.

Лица, находящиеся или находившиеся в контакте с больным туберкулезом сельскохозяйственным животным, подлежат постановке на учет в **IVB группу диспансерного наблюдения**.

С целью раздельного наблюдения групп повышенного риска из контакта с больными туберкулезом и оценки эффективности профилактических мероприятий можно дополнительно разделить указанные группы на подгруппы. Например, в г. Москве проводится разделение лиц на подгруппы исходя из наличия или отсутствия у них ВИЧ-инфекции, положительных или отрицательных иммунологических проб на туберкулез (проба с АТР, IGRA-тесты), наличия идентифицированного или неидентифицированного контакта.

**IV A1** – лица из установленного контакта с больным туберкулезом вне зависимости от результата иммунологической пробы и наличия ВИЧ-инфекции.

**IV A2** – лица без ВИЧ-инфекции из контакта с неидентифицированным больным туберкулезом, факт контакта которого подтвержден наличием положительного иммунологического теста на туберкулез.

**IV A3** – лица с ВИЧ-инфекцией из контакта с неидентифицированным больным туберкулезом, факт контакта которого подтвержден наличием положительного иммунологического теста на туберкулез.

**IV A4** – лица с ВИЧ-инфекцией и низким иммунным статусом (CD4<sup>+</sup> менее 350 клеток в мм<sup>3</sup>) из потенциального контакта с больным туберкулезом, требующие проведения химиопрофилактики туберкулеза независимо от наличия положительных проб (пробы отрицательные ввиду низкого иммунного статуса). Постановка на учет таких пациентов проводится только по решению ВК с целью последующей выдачи противотуберкулезных лекарственных препаратов для химиопрофилактики.

**Следует учесть и разъяснить пациенту, что бесплатная для пациента выдача противотуберкулезных лекарственных препаратов с целью превентивного лечения или химиопрофилактики туберкулеза контактным лицам возможна только при постановке на учет в противотуберкулезный диспансер.**

Постановка на учет контактного больного с туберкулезом осуществляется подписанием пациентом информированного согласия, которое при отказе пациента явиться в диспансерное подразделение должно быть направлено «Почтой России» с уведомлением. В случае его отсутствия постановка на учет не производится. Однако пациенту необходимо дать устное и при необходимости письменное разъяснение в отношении возможной угрозы его здоровью и пригласить его для обследования в контрольные сроки вне диспансерного наблюдения.

Сведения обо всех учетных контактных лицах с больными туберкулезом врач-фтизиатр передает в поликлинику, диспансер по месту жительства контактных, в детское учреждение, которое ребенок посещает, в здравпункт или медсанчасть по месту работы, в медицинский кабинет по месту обучения.

Сведения на каждого контактного ребенка и подростка, выявленного в очаге, отделение диспансера для взрослых передает в детское отделение.

В детском отделении тубдиспансера должны быть картотеки на все очаги взрослых больных с активным туберкулезом, находящихся в I или II группах диспансерного учета, контактных с ними детьми, проживающих совместно с больным и подлежащих обследованию в противотуберкулезном диспансере.

**Проведение превентивной терапии (химиопрофилактики) среди контактных лиц**

Детям, подросткам и взрослым, находящимся в контакте с больными туберкулезом, проводится профилактическое лечение (превентивное лечение или химиопрофилактика), в соответствии с действующими нормативными документами (пункт 853 СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней») и режимом профилактического лечения в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями, размещенными в рубрикаторе на сайте Минздрава России с учетом наличия сопутствующих заболеваний, состояний, ограничивающих назначение



ряда лекарств, других противопоказаний, переносимости лекарственных препаратов, а также лекарственной устойчивости микобактерий у источника инфекции (если об этом имеется информация). При назначении лекарственной профилактики учитывается массивность бактериовыделения у источника инфекции, близость контакта и его длительность, наличие положительных иммунологических проб на туберкулез у контактного лица, наличие дополнительных факторов риска.

Дети и подростки из контакта, не инфицированные туберкулезом и инфицированные менее года без дополнительных медико-социальных факторов риска из семейных, родственных, квартирных контактов с больными с бактериовыделением, а также с бактериовыделителями, выявленными в детских и подростковых учреждениях, получают 3-месячный курс противотуберкулезными препаратами. По окончании курса лечения, если сохраняется отрицательная реакция на туберкулин (2 ТЕ ППД-Л), дети остаются под наблюдением диспансера на срок, регламентированный нормативным документом.

Если в процессе наблюдения за контактным лицом выявляется «вираж» туберкулиновых проб или гиперергическая чувствительность к туберкулину, профилактическое лечение должно быть продолжено до шести месяцев. Перед его назначением пациентам проводят углубленное рентгено-томографическое обследование органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, исследуют мочу, кал на МБТ по показаниям.

Дети до 7 лет с гиперергической реакцией на туберкулин и/или «виражом» туберкулиновых проб, или с нарастанием чувствительности на туберкулин более 6 мм, находящиеся в контакте с больными туберкулезом, выделяющими МБТ, должны получать контролируемую превентивную терапию не менее чем двумя противотуберкулезными препаратами с учетом лекарственной чувствительности микобактерий у контактного больного туберкулезом. При наличии дополнительных медико-социальных факторов риска лечение проводят в санаторных условиях, при отсутствии факторов риска – амбулаторно. В течение не менее двух лет все контактные лица из такого очага подлежат ежегодной двукратной химиопрофилактике.

Повторные курсы профилактического лечения проводят ежегодно в весенне-осенние периоды. Длительность и объем проводимого лечения решается индивидуально с учетом характера чувствительности к туберкулину и длительности и близости контакта с больным туберкулезом, дополнительных факторов риска.

**Профилактика туберкулеза у новорожденных от больной активной туберкулезом матери проводится независимо от наличия бактериовыделения у больной матери. В родильном доме новорожденного иммунизируют вакциной БЦЖ (не БЦЖ-М).**

Сразу после рождения ребенка изолируют от больной матери не менее чем на 8 недель, для чего новорожденного помещают в специализированное отделение для выхаживания или (по обстоятельствам) ребенка выписывают домой к родственникам. Перед выпиской ребенка из родильного дома проводят обследование лиц из окружения новорожденного и дезинфекцию всех помещений, где он будет находиться. Мать из родильного дома госпитализируют для лечения в противотуберкулезный стационар. Ребенок переводится на искусственное вскармливание.

Если новорожденный не был разобщен с больной матерью в момент рождения (рождение ребенка вне медицинского учреждения), вакцинация новорожденного против туберкулеза не проводится. Ему назначается курс химиопрофилактики на три месяца. После курса определяют его чувствительность к туберкулину с помощью пробы Манту с 2 ТЕ. При отрицательной реакции на туберкулиновую пробу Манту ребенка прививают вакциной БЦЖ. Если туберкулез у матери новорожденного установлен позднее (после выписки из родильного дома), химиопрофилактика ребенку проводится независимо от сроков введения вакцины БЦЖ. Данные дети находятся под наблюдением диспансера в IV группе диспансерного наблюдения как наиболее угрожаемая группа риска по заболеванию.

Выдача противотуберкулезных лекарственных препаратов и контроль приема их новорожденными контактными лицами осуществляется медицинским персоналом или родителями (законными представителями детей) по месту жительства детей или нахождения контактных в детских учреждениях (медицинских организациях и др.). Врач-фтизиатр инструктирует родителя (законного представителя ребенка) или медицинский персонал о способе введения лекарства новорожденному, дозировке, кратности приема лекарственного препарата. Выдача противотуберкулезных лекарственных препаратов родителю (законному представителю) или медицинскому персоналу осуществляется в процедурном кабинете противотуберкулезного диспансера (в сельской местности – в кабинете врача-фтизиатра участкового в ЦРБ) в соответствии с нормативными документами субъекта Российской Федерации.

**Динамическое наблюдение за контактными лицами и привлечение к повторному обследованию**

Динамическое наблюдение за контактными лицами в IVA ГДН (контакт с больным туберкулезом или другим источником туберкулезной инфекции) осуществляется с учетом срока излечения больного туберкулезом, с которым имелся контакт<sup>8</sup>. Соответственно, при отсутствии бактериовыделения у источника инфекции срок наблюдения за контактным лицом

<sup>8</sup> Приказ Минздрава России от 13 марта 2019 года № 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16–17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н».

продолжается ориентировочно в течение 1 года. Контрольные обследования назначают индивидуально, но не реже чем 1 раз в 6 месяцев.

При назначении кратности динамических контрольных обследований врачу-фтизиатру следует ориентироваться на тип (группу) очага, в котором находится или находилось контактное лицо, другие факторы риска заболевания туберкулезом, наличие положительных или гиперергических туберкулиновых проб (пробу Манту, пробу с АТФ) или IGRA-тестов, нарастание чувствительности к туберкулинам, факт и полноту проведения профилактического лечения.

В случае, если у больного туберкулезом было бактериовыделение, динамическое наблюдение за контактными с ним лицами продолжается в срок, включающий прекращение бактериовыделения и еще один год дополнительно (ориентировочно 1,5 года).

В случае, если у контактного лица имеется ВИЧ-инфекция, наблюдение за ним продолжается в течение 2 лет после излечения источника инфекции (ориентировочно – 3 года).

Если взрослый пациент контактировал с умершим от туберкулеза (в том числе при посмертном обнаружении туберкулеза), за ним устанавливается срок наблюдения 2 года.

Если ребенок до 19 лет контактировал с умершим от туберкулеза (в том числе при посмертном обнаружении туберкулеза), за ним устанавливается срок наблюдения 5 лет.

**В случае выбытия больного туберкулезом на другую территорию или в места лишения свободы или в случае смерти больного туберкулезом не от основного заболевания срок наблюдения за контактными лицами не может быть менее одного года с даты взятия контактного лица на учет.**

Динамическое наблюдение за контактными лицами в IVB ГДН (работники противотуберкулезных организаций, находящиеся или находившиеся в контакте с источником туберкулезной инфекции) продолжается в течение всего периода работы во вредных условиях и дополнительно в течение года после окончания работы. Контрольные обследования назначают индивидуально, но не реже чем 1 раз в 6 месяцев.

Динамическое наблюдение за контактными лицами в IVB ГДН (работники, находящиеся в профессиональном контакте с больными туберкулезом сельскохозяйственными животными) продолжается в течение всего периода работы во вредных условиях и дополнительно в течение года после окончания работы. В случае если работник ВИЧ-инфицированный, то срок наблюдения после прекращения работы во вредных условиях продлевается до трех лет. Контрольные обследования назначают индивидуально, но не реже чем 1 раз в 6 месяцев.

Во всех спорных и неопределенных сроках наблюдения за контактными лицами с больным туберкулезом или другим источником туберкулезной инфекции (например, биологическим материалом, секционным материалом, инфицированными медицинскими отходами и др.) решение должна принимать врачебная комиссия противотуберкулезной медицинской организации.

**Динамическое обследование контактных лиц включает:**

- флюорографию (при невозможности проведения – рентгенографию);
- туберкулинодиагностику (проба Манту с 2 ТЕ детям от 1 до 8 лет, проба с АТФ детям с 8 лет и взрослым);
- бактериологическое исследование (исследование мокроты или других патологических жидкостей на КУМ и МБТ);
- общих анализов крови и мочи<sup>9</sup>.

**Привлечение для обследования контактных лиц повторно должно проводиться с использованием следующей методики:**

- санитарно-просветительская работа о необходимости повторного обследования, в том числе обязанности контактного лица, регламентированные СанПиН 3.3686-21;
- контроль факта и результата динамического лучевого обследования в других медицинских организациях по другим причинам по электронной базе ЕРИС;
- возможность пройти обследование в медицинской организации, осуществляющей первичную медико-санитарную помощь населению по месту прикрепления (иммунологическое обследование, флюорография) с обратной связью;
- информирование пациента посредством мобильной связи о дате явки с указанием точного адреса и часов работы кабинета врача-фтизиатра;
- обратная связь с пациентом в случае обследования в поликлинике по месту прикрепления;
- возможность пройти обследование в медицинской организации, осуществляющей первичную медико-санитарную помощь населению по месту прикрепления (иммунологическое обследование, флюорография) с обратной связью.

В случае неявки пациента в назначенный срок – отправка официального приглашения посредством «Почты России» с уведомлением и далее, как в методике первичного привлечения на обследование.

### 3.10. Обязанности контактных лиц.

Согласно пункту 861 СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», контактные лица обязаны:

- Проходить по назначению врача медицинской противотуберкулезной организации медицинское обследование в целях

<sup>9</sup> Пункт 853 СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

выявления туберкулеза и выполнять профилактические мероприятия, в том числе принимать лекарственные препараты.

– Находиться под наблюдением медицинской противотуберкулезной организации и соблюдать периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций) в соответствии с порядком диспансерного наблюдения.

– Выполнять назначения врача-фтизиатра, в том числе соблюдать правила личной гигиены, проведение текущей дезинфекции в очаге.

– Не препятствовать проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, предусмотренных законодательством в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

**Ориентировочные критерии качества работы с контактными лицами в очагах туберкулезной инфекции**

По контакту с больным туберкулезом 15 лет и старше в бытовых очагах в многоквартирных домах должно быть обследовано 30 человек и более.

По контакту с ребенком до 15 лет в бытовом очаге в многоквартирных домах и среди окружения ребенка должно быть обследовано более 14 взрослых.

Химиопрофилактика должна быть назначена близким контактам в 100% случаев.

Превентивная терапия должна быть назначена лицам из 2-го и 3-го круга контактов при наличии латентной инфекции в 100% случаев.

Химиопрофилактика (превентивная терапия) должна быть проведена (завершена после назначения контактным лицам) у 60%.

Охват повторным обследованием контактных лиц в первый год наблюдения в 80% от числа поставленных на учет.

Охват повторным обследованием контактных лиц во второй и третий год наблюдения в 65% от числа поставленных на учет.

Ретроспективный аудит предыдущих рентгенологических/флюорографических/КТ обследований у больных туберкулезом постоянных жителей должен быть проведен в 95% случаев.

**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

**Оганезова Гульнара Саидовна** – заведующая филиалом по Южному административному округу 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: 115407, г. Москва, ул. Речников, д. 25

Тел. +7 (903) 545-73-92

e-mail: gulsadog@yandex.ru

**Ноздреватых Игорь Васильевич** – заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

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

Тел. +7 (916) 582-77-69

e-mail: nozdr27@yandex.ru



Департамент здравоохранения города Москвы  
ГБУЗ «Московский городской научно-практический  
центр борьбы с туберкулезом»

Межрегиональная общественная организация  
«Московское общество фтизиатров»



## XI Ежегодная научно-практическая конференция московских фтизиатров с международным участием «Противотуберкулезный диспансер – миссия XXI века»

14–15 сентября 2023 года

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» совместно с Межрегиональной общественной организацией «Московское общество фтизиатров» и кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России провели 14–15 сентября 2023 г. под патронатом Департамента здравоохранения города Москвы и в соответствии с планом научно-образовательных и конгрессно-выставочных мероприятий на 2023 год XI Ежегодную конференцию московских фтизиатров с международным участием «Противотуберкулезный диспансер – миссия XXI века». Конференция состоялась в очно-заочном формате, прямая трансляция велась на медицинском образовательном портале «Румедо»: <http://rumedo.ru/>.

Конференция московских фтизиатров получила аккредитацию в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России по специальностям: инфекционные болезни; кардиология; клиническая лабораторная диагностика; клиническая фармакология; организация здравоохранения и общественное здоровье; терапия; торакальная хирургия; урология; фтизиатрия; эпидемиология, что позволило участникам, очно присутствовавшим на конференции в течение двух дней, и дистанционным участникам конференции, регулярно подтверждавшим свое подключение во время двухдневной трансляции, получить свидетельство о присвоении 12 баллов (кредитов) за участие в мероприятии.

В программе конференции приоритетное внимание было уделено вопросам эпидемиологии туберкулеза и организации противотуберкулезной помощи, лекарственной терапии туберкулезной инфекции в современных условиях, особенностям функционала участкового врача-фтизиатра. Состоялся обмен мнениями и опытом в отношении идеальной концепции современного противотуберкулезного диспансера; прошло обсуждение межведомственного взаимодействия в работе диспансера.

Для участия в конференции были приглашены руководители противотуберкулезных учреждений и подразделений, заведующие профильными кафедрами, врачи-фтизиатры и специалисты медицинских организаций общей лечебной сети: терапевты, педиатры, хирурги, пульмонологи, инфекционисты, анестезиологи-реаниматологи, клинические фармакологи, эпидемиологи и др.

На церемонии торжественного открытия конференции с приветствием от имени руководителя Департамента здравоохранения города Москвы **А.И. Хрипуна** выступила заместитель руководителя ДЗМ **Е.Ю. Хавкина**. Участников также приветствовали: главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, заведующая кафедрой фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России д.м.н., профессор **И.А. Васильева**; главный внештатный специалист торакальный хирург Минздрава России, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, проректор по медицинской деятельности ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» д.м.н., профессор **П.К. Яблонский**; директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор **А.Э. Эргешов**; главный фтизиатр минздрава России по Южному федеральному округу, главный врач ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России д.м.н. **М.Х. Сайфулин**; главный внештатный фтизиатр минздрава Саратовской области, главный врач ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор **Т.И. Морозова**; заведующая кафедрой туберкулеза ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России д.м.н., профессор Л.А. Шовкун; директор ФГБУ «Туберкулезный санаторий «Голубая бухта» Минздрава России **В.А. Хрестин**.

Собравшихся приветствовали и присутствующие зарубежные коллеги: заведующая кафедрой фтизиопульмонологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» к.м.н., доцент **Ж.И. Кривошеева**; директор Джизакского филиала Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, доцент кафедры фтизиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей PhD **С.К. Алиджанов** и доцент кафедры хирургических болезней Ташкентского педиатрического медицинского института, д.м.н. **З.Р. Рашидов** (Республика Узбекистан).

В адрес конференции поступили приветствия от академика-секретаря отделения медицинских наук РАН **В.И. Стародубова**, ректора ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России академика РАН **Д.А. Сычева**.

Далее церемония продолжилась оглашением имен сотрудников ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», удостоенных благодарности министра здравоохранения Российской Федерации, нагрудного знака «Отличник здравоохранения», благодарности руководителя Департамента здравоохранения города Москвы, награжденных почетной грамотой Департамента здравоохранения города Москвы.

В рамках церемонии прошло вручение диплома почетного члена Московского общества фтизиатров за идею, изменившую вектор противотуберкулезной работы, создателю Диаскинтеста® – российскому ученому, врачу, специалисту в области молекулярной биологии, биохимии, молекулярной медицины и биотехнологии, заместителю директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, члену-корреспонденту РАН, д.б.н., профессору **В.И. Киселеву**.

На церемонии также присутствовали: главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, д.м.н., профессор **Е.М. Богородская**; главный внештатный специалист эпидемиолог Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» д.м.н. **И.В. Ноздреватых**; заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра Департамента здравоохранения города Москвы (детская сеть), заместитель заведующего филиалом Детское отделение ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» по медицинской части (по амбулаторно-поликлинической работе), профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России д.м.н. **Т.А. Севостьянова**; научный руководитель ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», почетный президент Московского общества фтизиатров академик РАН д.м.н., профессор **В.И. Литвинов**.

В завершение этой части программы прошла 9-я торжественная церемония вручения премий за научные работы Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров» за 2023 год.

Лауреатом премии за лучшую научную работу в области профилактики, эпидемиологии и организации борьбы с туберкулезом имени профессора Александра Ефимовича Рабухина была признана работа «Мониторинг работы в очагах туберкулезной инфекции в городе Москве» коллектива авторов – сотрудников ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в составе:

- к.б.н. Белиловский Е.М. – заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза;
- к.м.н. Оганезова Г.С. – заведующая филиалом по Южному административному округу, доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
- к.м.н. Безуглая С.Ю. – заведующая отделением по организации и контролю противотуберкулезной помощи в ЛПУ организационно-методического отдела по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий;
- к.м.н. Шамуратова Л.Ф. – заведующая отделением организации фтизиопедиатрической помощи организационно-методического отдела по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий.

Научная работа «Хирургическое лечение медиастинальной легочной грыжи у больных туберкулезом легких с применением полимерного сетчатого импланта» получила премию за лучшую научную работу в области хирургии имени М. И. Перельмана. Ее представил на конкурс коллектив сотрудников ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»:

- д.м.н. Багиров М.Б.-А.О. (научный руководитель работы) – главный научный сотрудник отдела хирургии;
- Тарасов Р.В. – младший научный сотрудник отдела хирургии;
- к.м.н. Алиев В.К. – научный сотрудник отдела хирургии;
- к.м.н. Читорелидзе Г.В. – младший научный сотрудник отдела хирургии.

В качестве членов президиума на пленарном заседании, сопредседателей и лекторов на образовательных школах и докладчиков на симпозиумах, модераторов и экспертов круглого стола «Перспективы лекарственной терапии и профилактики туберкулеза» в рамках конференции приняли участие: главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России, директор ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, заведующая кафедрой фтизиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России д.м.н., профессор **И.А. Васильева**; главный внештатный специалист торакальный хирург Минздрава России, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, проректор по медицинской деятельности ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» д.м.н., профессор **П.К. Яблонский**; главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России по Сибирскому федеральному округу, директор ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России д.м.н., профессор **Н.В. Ставицкая**; директор ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор **А.Э. Эргешов**; ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ **Д.А. Сычев**; главный внештатный специалист эпидемиолог Минздрава России, директор и заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)» академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ **Н.И. Брико**; главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, научный сотрудник отдела лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России д.м.н., профессор **И.Е. Тюрин**; главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России д.м.н., профессор **Е.М. Богородская**; главный внештатный специалист эпидемиолог Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» д.м.н. **И.В. Ноздреватых**; главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Департамента здравоохранения города Москвы, директор ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России д.м.н., доцент **Д.Н. Проценко**; заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра Департамента здравоохранения города Москвы (детская сеть), заместитель заведующего филиалом Детское отделение ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» по медицинской части (по амбулаторно-поликлинической работе), профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России д.м.н. **Т.А. Севостьянова**; научный руководитель ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», почетный президент Московского общества фтизиатров академик РАН, д.м.н., профессор **В.И. Литвинов**; главный внештатный фтизиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу и Архангельской области, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор **А.О. Марьяндышев**; главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России по Центральному федеральному округу, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», заведующий кафедрой фтизиатрии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор **С.В. Смердин**; главный фтизиатр Минздрава России по Южному федеральному округу, главный врач ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России д.м.н. **М.Х. Сайфулин**; главный внештатный фтизиатр Минздрава Саратовской области, главный врач ГУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор **Т.И. Морозова**; заведующая кафедрой туберкулеза ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России д.м.н., профессор **Л.А. Шовкун**; заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России д.м.н., доцент **О.Е. Русских**; заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России к.м.н., доцент **С.М. Лепшина**; заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России д.м.н. **О.Г. Комиссарова**; первый заместитель директора ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России д.м.н. **А.Г. Самойлова**; главный врач СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», профессор кафедры социально значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России д.м.н. **А.М. Пантелеев**, а также заведующая кафедрой фтизиопульмонологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» к.м.н., доцент **Ж.И. Кривошеева (Республика Беларусь)**; директор Джизакского филиала Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, доцент кафедры фтизиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей

PhD С.К. Алиджанов и доцент кафедры хирургических болезней Ташкентского педиатрического медицинского института д.м.н. З.Р. Рашидов (Республика Узбекистан).

Сопредседателями, лекторами на образовательных школах и докладчиками на симпозиумах, модераторами и экспертами круглого стола «Перспективы лекарственной терапии и профилактики туберкулеза», помимо вышеуказанных специалистов, были сотрудники: ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»; ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России и ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»; кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; кафедры фтизиатрии и кафедры анестезиологии и реаниматологии имени профессора Е.А. Дамир, а также научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России; кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедры инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; кафедры фтизиатрии, клинической иммунологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России; кафедры госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; Центра высокоточного геномного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБНУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН; ФГБУ «Туберкулезный санаторий «Голубая бухта» Минздрава России; региональных противотуберкулезных учреждений, таких как ГБУЗ Астраханской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова».

Среди лекторов, докладчиков и участников конференции были 3 академика и 3 члена-корреспондента РАН, 60 докторов и 59 кандидатов медицинских и биологических наук; а также 4 директора профильных федеральных научно-исследовательских институтов, 10 директоров и главных врачей головных противотуберкулезных учреждений субъектов Российской Федерации, 15 заведующих кафедрами фтизиатрии (туберкулеза), включая кафедру фтизиопульмонологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Республика Беларусь).

На конференции очно присутствовали 375 человек из 28 субъектов Российской Федерации: г. Москвы, г. Санкт-Петербурга; Архангельской, Астраханской, Вологодской, Калужской, Кемеровской, Курской, Ленинградской, Липецкой, Московской, Нижегородской, Новосибирской, Ростовской, Рязанской, Самарской, Саратовской, Челябинской и Ярославской областей; Краснодарского, Пермского и Ставропольского краев; Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики, республик Карелия, Саха (Якутия), Северная Осетия – Алания, Удмуртия.

К трансляции на медицинском образовательном портале «Румедо» в течение двух дней подключался 1341 уникальный зритель (всего же 6937 просмотров), 93% составили подключения на территории Российской Федерации, в их числе были представители более 48 городов России (представляющих 38 субъектов Российской Федерации: г. Москва (38,7% участников), г. Санкт-Петербург (10,8% участников); г. Севастополь; 21 область: Архангельская, Астраханская, Волгоградская, Воронежская, Ивановская, Калужская, Московская, Нижегородская, Новосибирская, Омская, Орловская, Пензенская, Псковская, Ростовская, Рязанская, Самарская, Саратовская, Свердловская, Тверская, Челябинская, Ярославская; Краснодарский, Красноярский, Ставропольский края; 8 республик: Башкортостан, Карелия, Мордовия, Саха-Якутия, Северная Осетия – Алания, Татарстан, Тыва, Удмуртия, а также Ханты-Мансийский – Югра и Ямало-Ненецкий автономные округа).

Среди подключавшихся были представители и более 28 иностранных государств: Азербайджана, Армении, Беларуси, Великобритании, Венгрии, Германии, Грузии, Израиля, Индонезии, Испании, Италии, Казахстана, Киргизии, Латвии, Молдовы, Нидерландов, Норвегии, Польши, Португалии, США, Таджикистана, Турции, Узбекистана, Украины, Финляндии, Франции, Швейцарии, Швеции.

14 сентября 2023 г. в первой половине дня состоялись четыре тематические образовательные школы для врачей:

1. «Работа в очагах туберкулезной инфекции» (председатели: д.м.н., профессор С.В. Смердин; д.м.н. И.В. Ноздреватых). В центре внимания школы были новые сведения о различных аспектах практической работы фтизиатра в очагах туберкулезной инфекции, знакомство с новыми методиками мониторинга очагов и уникальным опытом, накопленным в г. Москве.

2. «Внедиспансерная работа врача-фтизиатра» (председатели: д.м.н. Л.В. Мохирева; Р.Р. Афанасьева). Акцент в ходе этой школы был сделан на содержании и важности внедиспансерной работы современного участкового врача-фтизиатра, детальном

ознакомлении с ключевыми пациент-ориентированными направлениями этой работы – с населением из групп риска, детьми, лицами с латентной инфекцией, позволяющими более эффективно и доступно осуществлять профилактику туберкулеза вне стен противотуберкулезного диспансера.

3. Школа профессора Борисова «Ведение сложного больного туберкулезом» прошла под председательством д.м.н., профессора С.Е. Борисова и концентрировалась на новой информации, позволяющей эффективно решать задачи излечения современного «трудного больного» туберкулезом – в случаях поликоморбидной патологии, тотальной непереносимости препаратов, генерализованного туберкулеза на фоне выраженной иммуносупрессии, с учетом уникального опыта применения новых противотуберкулезных препаратов и ведения пациентов в наиболее сложных клинических ситуациях.

4. «Интенсивная терапия и реанимация в лечении больных туберкулезом» (председатели: д.м.н., доцент Д.Н. Проценко; д.м.н., профессор И.З. Китиашвили; д.м.н., профессор Е.М. Богородская). Слушателям представили: информацию о наиболее современных подходах к ведению больных туберкулезом в отделении реанимации; новые знания о возможностях и наиболее эффективных стратегиях интенсивной терапии при синдромах дыхательной недостаточности, нарушений водно-электролитного обмена, гемодинамики, выраженной нутритивной недостаточности; данные об уникальном опыте успешного ведения пациента с тяжелым течением «тройной» инфекции в условиях реанимационного отделения, что позволит сохранять жизнь большему числу больных туберкулезом, находящихся в критическом состоянии.

Тематика докладов Пленарного заседания была связана с актуальными задачами фтизиатрии, резервами эффективности лечения больных туберкулезом и роли торакальной хирургии в лечении туберкулеза. Особое внимание было уделено настоящему и будущему противотуберкулезного диспансера, особенностям его работы в различных регионах (Московской и Саратовской областей, регионов Сибири и Дальнего Востока), роли врача-фтизиатра участкового в контроле туберкулезного эпидпроцесса в мегаполисе (на примере города Москвы).

В продолжение заявленной тематики конференции состоялся круглый стол «Перспективы лекарственной терапии и профилактики туберкулеза», модераторами выступили: д.м.н., профессор С.Е. Борисов (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»); д.м.н. А.Г. Самойлова (ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России); д.м.н. О.Г. Комиссарова (ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»).

После вступительного слова А.Г. Самойловой и докладов о перспективах этиотропной терапии туберкулеза на современном этапе (Борисов С.Е.) и комплексном подходе к лечению туберкулезной инфекции (Шовкун Л.А.) в ходе дальнейшего обсуждения в качестве экспертов выступили: сотрудники ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» д.м.н., профессор Е.М. Богородская, д.м.н. Л.В. Слогоцкая, д.м.н. Д.А. Иванова; д.м.н. Л.В. Мохирева, к.м.н. А.В. Филиппов; д.м.н., профессор Т.И. Морозова (ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России); д.м.н., профессор Л.А. Шовкун (ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России); д.м.н. О.Е. Русских (ФГБОУ ВО «Ижевская ГМА» Минздрава России); д.м.н. В.Н. Зимина (ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»); к.м.н. Ж.И. Кривошеева (УО «Белорусский государственный медицинский университет»); к.м.н. В.В. Баранова (ФГБОУ ВО «Луганский ГМУ имени Святителя Луки» Минздрава России). Прозвучали различные мнения о перспективах медикаментозной терапии и профилактики туберкулеза в современной эпидемиологической ситуации, способах решения наиболее острых проблем – обеспечения адекватного режима химиотерапии у больных с тотальной лекарственной устойчивостью, непереносимостью препаратов, тяжелой сопутствующей патологией, выборе эффективных и безопасных схем превентивной терапии у пациентов из контакта с больным лекарственно-устойчивым туберкулезом, в других группах риска.

Работа конференции продолжилась 15 сентября 2023 г. проведением шести симпозиумов.

Симпозиум «Эпидемиология туберкулеза» прошел под председательством д.м.н., профессора Е.М. Богородской и д.м.н. И.В. Ноздревых. Симпозиум открылся лекцией академика РАН, д.м.н., профессора Н.И. Брико «Эволюция представлений о структуре и содержании эпидемиологии». В дальнейшем затрагивались темы основных показателей современной эпидемиологической ситуации по туберкулезу в столице и влияющих на нее факторах; путей передачи туберкулезной инфекции в очагах; возможностей контроля туберкулезной инфекции в группах риска; оценки возможности и рисков вакцинации больных туберкулезом от COVID-19 и других инфекций.

В центре внимания симпозиума «Коморбидная патология в практике фтизиатра» (председатели: д.м.н., профессор С.Е. Борисов, д.м.н., профессор О.Н. Зубань, д.м.н. А.М. Пантелеев) были принципы ведения больных туберкулезом с наиболее значимой сопутствующей патологией, влияющей на течение и результаты лечения основного заболевания. Также обсуждались результаты новых научных исследований, в том числе ведущихся в Республике Узбекистан, в области ведения наиболее актуальных коморбидных заболеваний.



Симпозиум «Работа участкового врача-фтизиатра» (председатели: чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор А.О. Марьяндышев; д.м.н., профессор Т.И. Морозова; д.м.н. М.Х. Сайфулин) предоставил участникам конференции наиболее актуальную информацию о различных аспектах работы современного участкового врача-фтизиатра, новых направлениях этой работы с учетом особенностей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в регионе, а также возможность ознакомиться с важным опытом работы по контролю туберкулезной инфекции в отдельных группах риска.

Программа симпозиума «Лекарственная терапия и сопровождение лечения туберкулеза» (председатели: д.м.н., профессор С.Е. Борисов, д.м.н. О.Г. Комиссарова, д.м.н., проф. П.П. Сельцовский) охватывала темы новейших научных достижений в области комплексного лечения больных туберкулезом, в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя; особенностей персонализированного психологического сопровождения больных туберкулезом, включая этап проведения основного курса лечения; принципов организации санаторно-курортного лечения; клинических аспектов нетуберкулезного микобактериоза легких; опыта и стратегии внедрения в практику новых противотуберкулезных препаратов; влияния микробиоты кишечника на эффективность и безопасность лечения туберкулеза.

На симпозиуме «Диагностика различных проявлений микобактериальной инфекции» (председатели: академик РАН, д.м.н., профессор В.И. Литвинов, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор А.Э. Эргешов; д.м.н., профессор И.Е. Тюрин) прозвучали доклады о новейших научных достижениях в области диагностики туберкулеза и нетуберкулезных микобактериозов с использованием клинических, микробиологических, патоморфологических и лучевых методик, о возможностях диагностики туберкулеза с применением дистанционных технологий и искусственного интеллекта.

Симпозиум «Персонализированные стратегии в профилактике и лечении туберкулеза» (под председательством академика РАН, д.м.н., профессора Д.А. Сычева, д.м.н. Д.А. Ивановой и д.м.н., профессора Л.А. Шовкун) был посвящен самым актуальным тенденциям, современным возможностям и опыту внедрения персонализированного подхода в лечении и медикаментозной профилактике туберкулеза с использованием данных фармакогенетики, терапевтического лекарственного мониторинга, иммуногенетического тестирования в Москве и других регионах Российской Федерации (Астраханской, Московской и Ростовской областях, Республике Саха (Якутия)).

Во время подведения итогов конференции прошло вручение почетных грамот Московского общества фтизиатров сотрудникам ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ» и ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина ДЗМ» за многолетнюю и безупречную работу во фтизиатрии.

*Директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,  
заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
Президент МОО «Московское общество фтизиатров»*

*Е.М. Богородская*

*Ведущий документовед оперативного отдела ГБУЗ «МНПЦ борьбы  
с туберкулезом ДЗМ», секретарь МОО «Московское общество фтизиатров»*

*А.Г. Дудина*