

Многолетняя динамика смертности ВИЧ-инфицированных и факторы риска летального исхода при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулёза

В. И. Сергевнин¹, О. В. Тукачёва^{*2}, О. Е. Микова², М. В. Рожкова²

¹ ФГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь

² ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Пермь

Резюме

Актуальность. Смертность больных ВИЧ-инфекцией, в том числе сочетанной с туберкулёзом (ВИЧ/ТБ), продолжает нарастать. **Цель.** Изучить многолетнюю динамику смертности ВИЧ-инфицированных и факторы риска летального исхода при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулёза. **Материалы и методы.** Проведена оценка показателей смертности ВИЧ-инфицированных среди населения Пермского края с 2005 г. (год регистрации первых случаев ВИЧ/ТБ) по 2021 г. С целью установления продолжительности сроков жизни пациентов и факторов риска летального исхода проведён анализ 414 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных, умерших в 2021 г. Степень иммунодефицита и вирусной нагрузки у больных была учтена по результатам обследований, проведённых в период 6 месяцев до летального исхода. **Результаты.** За 15-летний период регистрации заболеваемости ВИЧ/ТБ на изучаемой территории среди умерших от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, 57,0% были больны ТБ. При этом, несмотря на снижение смертности от монотуберкулёзной инфекции в результате снижения заболеваемости ТБ, в последние годы отмечен рост смертности от ВИЧ/ТБ вследствие активизации эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Средняя продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, умерших непосредственно от ВИЧ-инфекции, при отсутствии ТБ составила $6,7 \pm 0,3$ года, при сопутствующем ТБ – $5,7 \pm 0,3$ года. Летальный исход больных ВИЧ-инфекцией при наличии ТБ и без ТБ наиболее часто регистрировался при количестве CD4+ менее 200 клеток/мкл и вирусной нагрузке более 100 000 копий/мл РНК ВИЧ. При этом иммуносупрессия у умерших больных ВИЧ/ТБ была более выраженной, чем у ВИЧ-инфицированных при отсутствии ТБ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные, сопутствующий туберкулёз, многолетняя динамика смертности, причины и факторы риска летального исхода

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сергевнин В. И., Тукачёва О. В., Микова О. Е. и др. Многолетняя динамика смертности ВИЧ-инфицированных и факторы риска летального исхода при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулёза. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(6): 48–58. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-48-58>

Long-Term Dynamics of HIV-Infected Mortality and Risk Factors of the Lethal Outcome in the Presence and Absence of Concomitant Tuberculosis

VI Sergevnin¹, OV Tukacheva^{*2}, OE Mikova², MV Rozhkova²

¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

² Perm Regional Center for AIDS and infectious diseases Control and Prevention, Perm, Russia

Abstract

Relevance. The mortality rate of patients with HIV infection, including concomitant tuberculosis (HIV/TB), continues to increase. The goal of the work is to study the long-term dynamics of HIV-infected mortality and risk factors of the lethal outcome in the presence and absence of concomitant tuberculosis. **Materials and methods.** An assessment of the mortality rates of HIV-infected people among the population of the Perm Region during the period from 2005 (the year of registration of the first cases of HIV/TB) to 2021 was carried out. In order to determine the life expectancy of patients and risk factors of the lethal outcome the analysis of 414 outpatient records of HIV-infected people who died in 2021 was carried out. The degree of immunodeficiency and viral

* Для переписки: Тукачёва Ольга Владимировна, врач-эпидемиолог ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, г. Пермь, ул. Свйазева, 21. +7 (950) 448-63-42, olga_tukacheva@mail.ru. ©Сергевнин В. И. и др.
 ** For correspondence: Tukacheva Olga V., epidemiologist, Perm Regional Center for AIDS and infectious diseases Control and Prevention, 21, Sviyazeva St., Perm, 614088, Russia. +7 (950) 448-63-42, olga_tukacheva@mail.ru. ©Sergevnin VI, et al.

load in patients was taken into account based on the results of examinations conducted in the period 6 months before the lethal outcome. **Results.** During the 15-year period of registration of the incidence of HIV/TB in the study area, 57.0% of those who died from causes directly related to HIV infection had TB. At the same time, despite the decrease in mortality from monotuberculous infection as a result of a decrease in the incidence of TB, in recent years there has been an increase in mortality from HIV/TB due to the intensification of the epidemic process of HIV infection. The average life expectancy of HIV-infected people who died directly from HIV infection in the absence of TB was 6.7 ± 0.3 years, with concomitant TB - 5.7 ± 0.3 years. The lethal outcome of patients with HIV infection in the presence of TB and without TB was most often recorded with the number of CD4 + < 200 cells /ml and viral load > 100,000 copies /MBNA of HIV. At the same time, immunosuppression in deceased HIV/TB patients was more pronounced than in HIV-infected patients in the absence of TB.

Keywords: HIV-infected, concomitant tuberculosis, long-term mortality dynamics, causes and risk factors of lethal outcome
No conflict of interest to declare.

For citation: Sergevni VI, Tukacheva OV, Mikova OE, et al. Long-Term Dynamics of HIV-Infected Mortality and Risk Factors of the Lethal Outcome in the Presence and Absence of Concomitant Tuberculosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(6): 48–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-48-58>

Введение

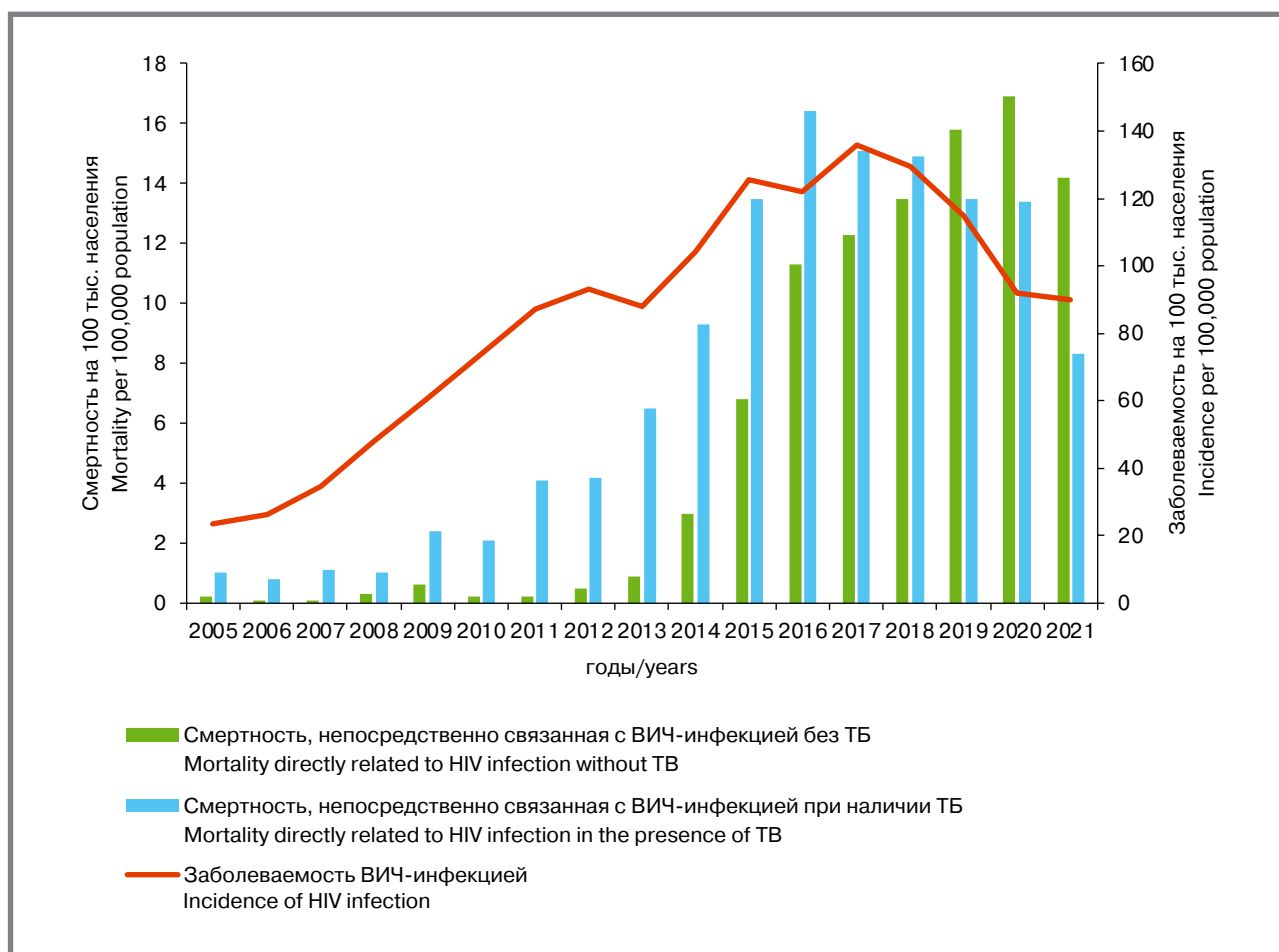
Заболеваемость населения ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулёзом (ВИЧ/ТБ), продолжает

нарастать. ВИЧ-инфекция и ТБ являются инфекциями, которые оказывают синергетический эффект друг на друга. ВИЧ-инфекция снижает иммунитет

Таблица 1. Причины летальных исходов ВИЧ-инфицированных
Table 1. Causes of deaths of HIV-infected

Причины летальных исходов Causes of deaths	Количество летальных исходов Number of deaths	
	абс. abs.	% [95% ДИ] % [95% CI]
Причина смерти не установлена The cause of death has not been established	713	5,9 [5,5–6,3]
Внешние причины: External causes:	1927	15,9 [0,1–0,2]
Передозировка наркотиков Drug overdose	747	38,8 [36,6–40,9]
Отравление алкоголем, суррогатами алкоголя Alcohol poisoning, alcohol surrogates	100	5,2 [4,2–6,2]
Суицид Suicide	340	17,6 [16,0–19,4]
Травмы и убийства Injuries and murders	740	38,4 [36,2–40,6]
Причины, непосредственно связанные с ВИЧ-инфекцией, в т. ч.: Causes directly related to hiv infection, including:	5893	49,0 [0,4–0,5]
ВИЧ-инфекция без туберкулёза Hiv infection without tuberculosis	3360	57,0 [0,5–0,6]
ВИЧ-инфекция с туберкулёзом Hiv infection with tuberculosis	2533	43,0 [0,4–0,5]
Причины, условно связанные с ВИЧ-инфекцией, в т. ч. болезни: Causes conditionally associated with hiv infection, including diseases:	3532	29,2 [0,2–0,3]
Нервной системы Nervoussystem	133	3,8 [3,2–4,4]
Органов пищеварения Digestiveorgans	907	25,7 [24,2–27,1]
Системы кровообращения Circulatorysystems	1216	34,4 [0,3–0,4]
Органов дыхания Espiratoryorgans	418	11,8 [10,8–12,9]
Новообразования Neoplasms	297	8,4 [7,5–9,3]
Прочие причины смерти Other causes of death	561	15,9 [14,7–17,1]
Итого Total	12065	100

Рисунок 1. Многолетняя динамика общей смертности ВИЧ-инфицированных и заболеваемости ВИЧ-инфекцией
Figure 1. Long-term dynamics of total mortality among HIV-infected people and the incidence of HIV infection



против ТБ, а у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), микобактерии ТБ увеличивают репликацию и гетерогенность ВИЧ [1–3].

Заболеваемость ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в России в 2019 г. составила 1 667,4 на 100 тыс. ВИЧ-инфицированных, что в 60 раз больше, чем в среднем по РФ у пациентов без ВИЧ-инфекции (27,4 на 100 тыс. населения) [4]. Примерно пятая часть больных ТБ являются ВИЧ-инфицированными [5]. Распространенность ВИЧ-инфекции среди больных ТБ колеблется от 10 до 60% [6].

ВИЧ-инфекция и ТБ являются основными причинами смерти от инфекционных заболеваний во всем мире [6,7]. В России в последние годы среди умерших ВИЧ-инфицированных более четверти составляют больные ВИЧ/ТБ [8]. В 2019 г. в России среди всех умерших пациентов с ТБ 40,8% были инфицированы ВИЧ [9].

Смертность в группе больных ВИЧ/ТБ значительно выше, чем в группах как с моноинфекцией ВИЧ, так и с моноинфекцией ТБ [5,6]. На территории Северной Танзании с 2012 по 2017 г. для ЛЖВ без признаков ТБ уровень смертности составил 26,2 на 1000 человеко-лет, а для лиц с коинфекцией ВИЧ/ТБ – 57,8 на 1000 человеко-лет. После поправки на возраст, пол, место жительства, стадию

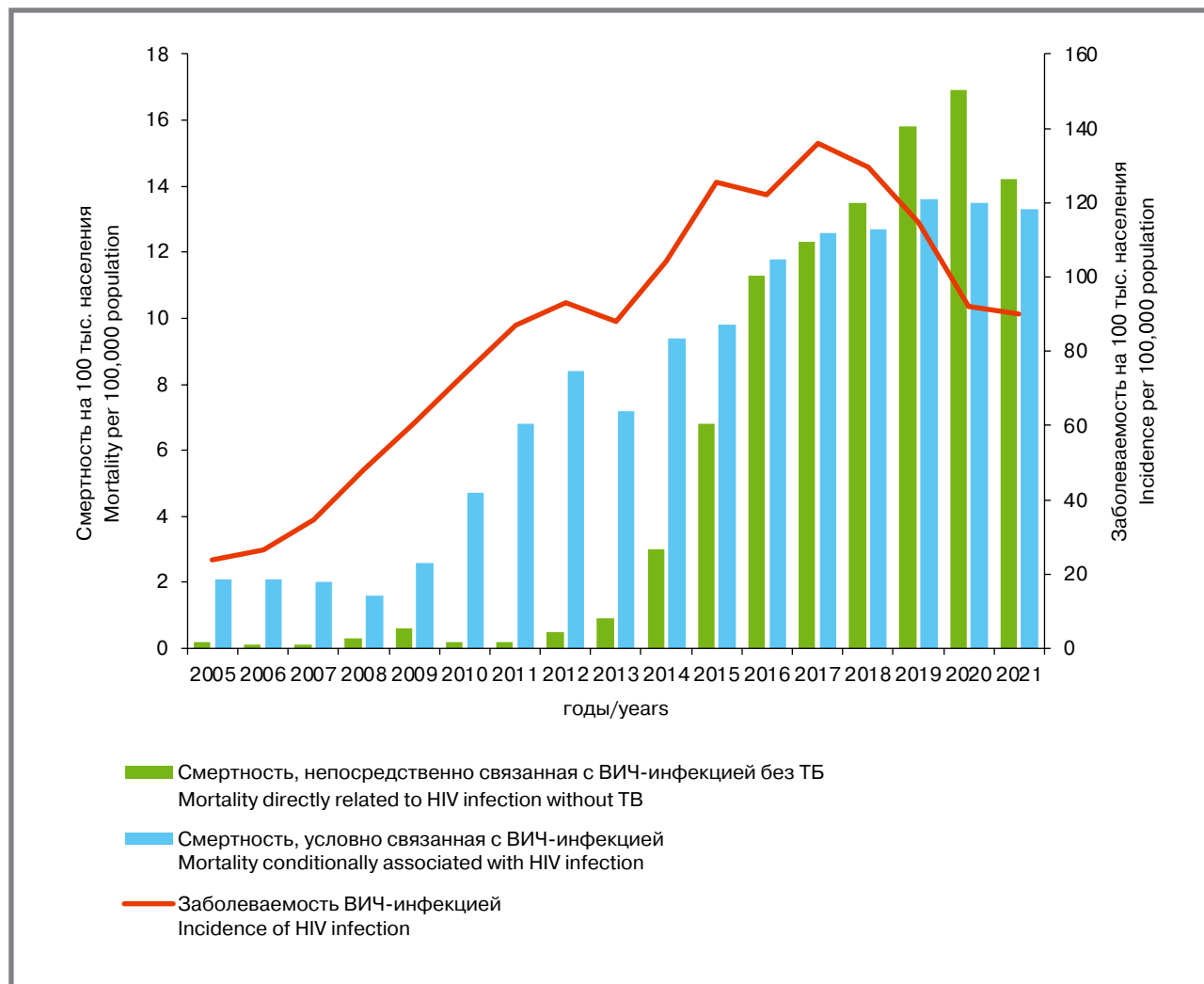
ВИЧ и массу тела больных ВИЧ/ТБ смертность оказалась на 40% выше, чем у ВИЧ-инфицированных лиц без ТБ [10].

По данным ряда сообщений, ведущей причиной смерти на поздних стадиях ВИЧ-инфекции считается ТБ, который выявляется у 1/3 умерших от СПИДа больных в России, а при патологоанатомическом исследовании подтверждается в качестве причины смерти в 86,7% случаев [4,11]. При изучении причин летального исхода больных ВИЧ/ТБ в течение 12 месяцев в 62 клиниках Европы и Латинской Америки оказалось, что из 1406 пациентов умерли 19%, причем 71% из этих смертей были связаны с ТБ [12].

В качестве факторов риска повышенной смертности от ВИЧ/ТБ называют низкий уровень клеток CD4+ лимфоцитов, диссеминированный и генерализованный ТБ, некачественное лечение инфекций [12–15], а также потребность в искусственной вентиляции лёгких [16].

В последние годы отмечено существенное снижение смертности населения от ТБ и, напротив, значительный рост смертности от ВИЧ-инфекции [17]. При этом динамика показателей смертности от ВИЧ-инфекции и ТБ характеризовалась сближением траекторий их движения с пересечением, зарегистрированным в 2014 г. [18]. Причины этих изменений недостаточно ясны.

Рисунок 2. Многолетняя динамика смертности, непосредственно связанной с ВИЧ-инфекцией, условно связанной с ВИЧ-инфекцией, и заболеваемости ВИЧ-инфекцией
Figure 2. Long-term dynamics of mortality directly related to HIV infection, conditionally associated with HIV infection, and the incidence of HIV infection



Таким образом, представляется актуальной оценка структуры причин летальных исходов у пациентов с ВИЧ/ТБ в многолетней динамике и влияния ТБ на продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных.

Цель работы – изучить многолетнюю динамику смертности и факторы риска летального исхода ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза.

Материалы и методы

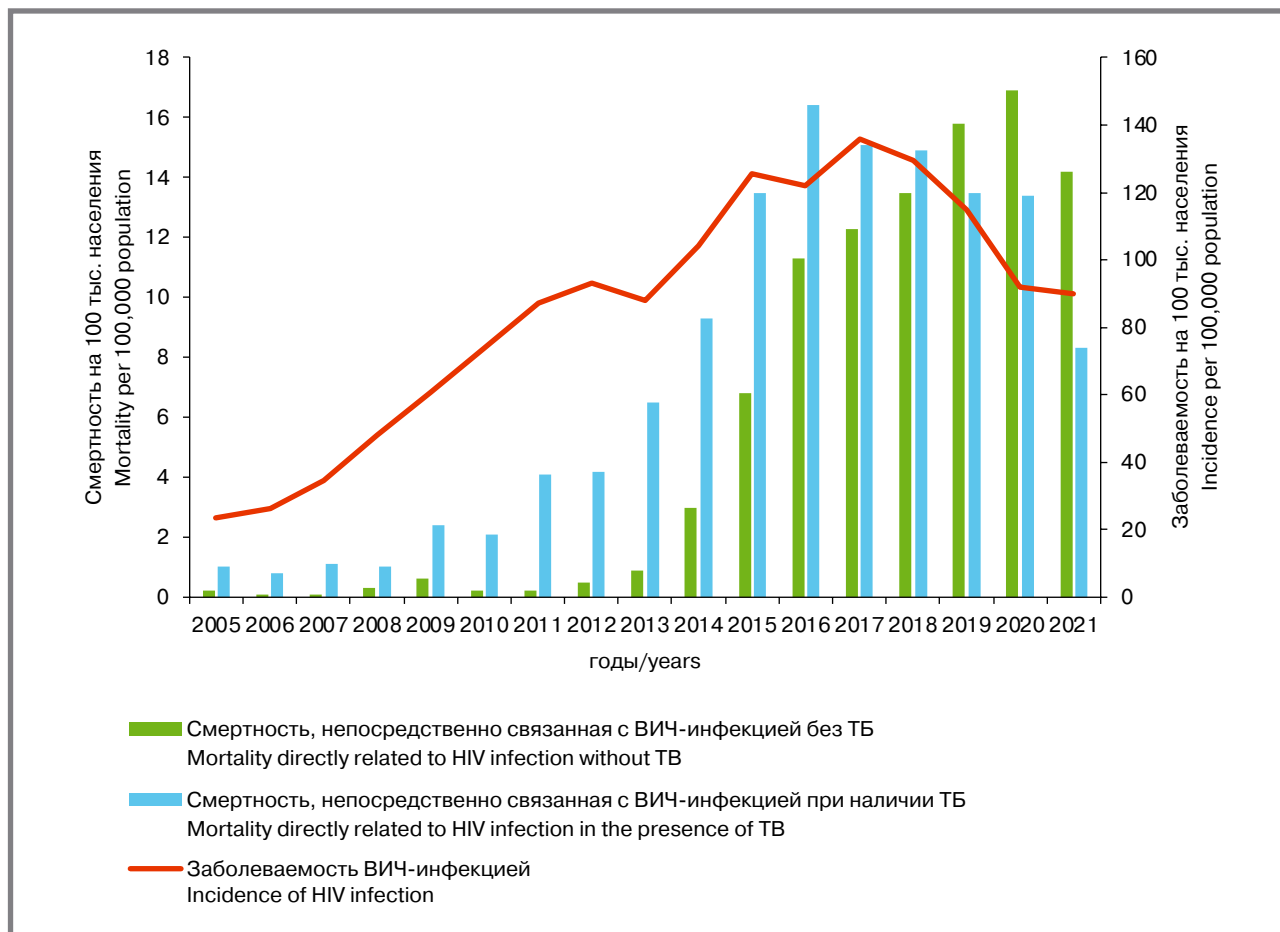
По материалам ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями» проведена оценка показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ТБ и смертности от этих инфекций среди населения Пермского края с 2005 г. (год регистрации первых случаев ВИЧ/ТБ) по 2021 г. Используются данные учётно-отчётных форм: № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 33 «Сведения о больных туберкулёзом»,

№ 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», № 106/у «Медицинское свидетельство о смерти», № 013/у «Протокол патолого-анатомического вскрытия», № 170/у «Заключение эксперта (экспертиза трупа)», № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях», заключение судебно-медицинского эксперта, посмертный эпикриз.

При анализе причин летального исхода из медицинской документации выбирали основное заболевание, приведшее к смерти, и с учётом международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10) рассматривали 3 группы причин смерти. Первая группа – внешние причины (S00–T98); вторая – болезни, непосредственно связанные с ВИЧ-инфекцией (B20–B24), включая туберкулёз (A15–A19); третья – новообразования, болезни нервной системы, системы кровообращения, органов дыхания, пищеварения (II, YI, IX, X, XI классы МКБ 10), обозначенные нами как «болезни, условно связанные с ВИЧ-инфекцией».

Рисунок 3. Многолетняя динамика смертности среди ВИЧ-инфицированных при наличии сопутствующего туберкулеза и его отсутствии и заболеваемости ВИЧ-инфекцией

Figure 3. Long-term dynamics of mortality among HIV-infected in the presence of concomitant tuberculosis and its absence and the incidence of HIV infection



С целью установления продолжительности жизни пациентов и факторов риска летального исхода был проведен анализ 414 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных, умерших в 2021 г. Пациенты были разбиты на 2 группы. Первую группу составили больные ВИЧ/ТБ, у которых ТБ был диагностирован после ВИЧ-инфекции (188 чел.), вторую – ВИЧ-инфицированные без ТБ (226 чел.). Средний возраст больных первой группы на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции оказался равным $33,5 \pm 0,6$ года, второй – $35,2 \pm 0,6$ года, на момент смерти – $40,0 \pm 0,5$ и $41,0 \pm 0,5$ года ($p > 0,05$ в обеих группах). Продолжительность жизни больных рассчитывали от даты первичного диагноза ВИЧ-инфекции. При оценке сроков возникновения одного заболевания относительно другого временем начала заболевания считали постановку первичного диагноза: ВИЧ-инфекции – по результату анализа крови методом иммунного блота, ТБ – по первичному диагнозу, установленному фтизиатрической службой на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных.

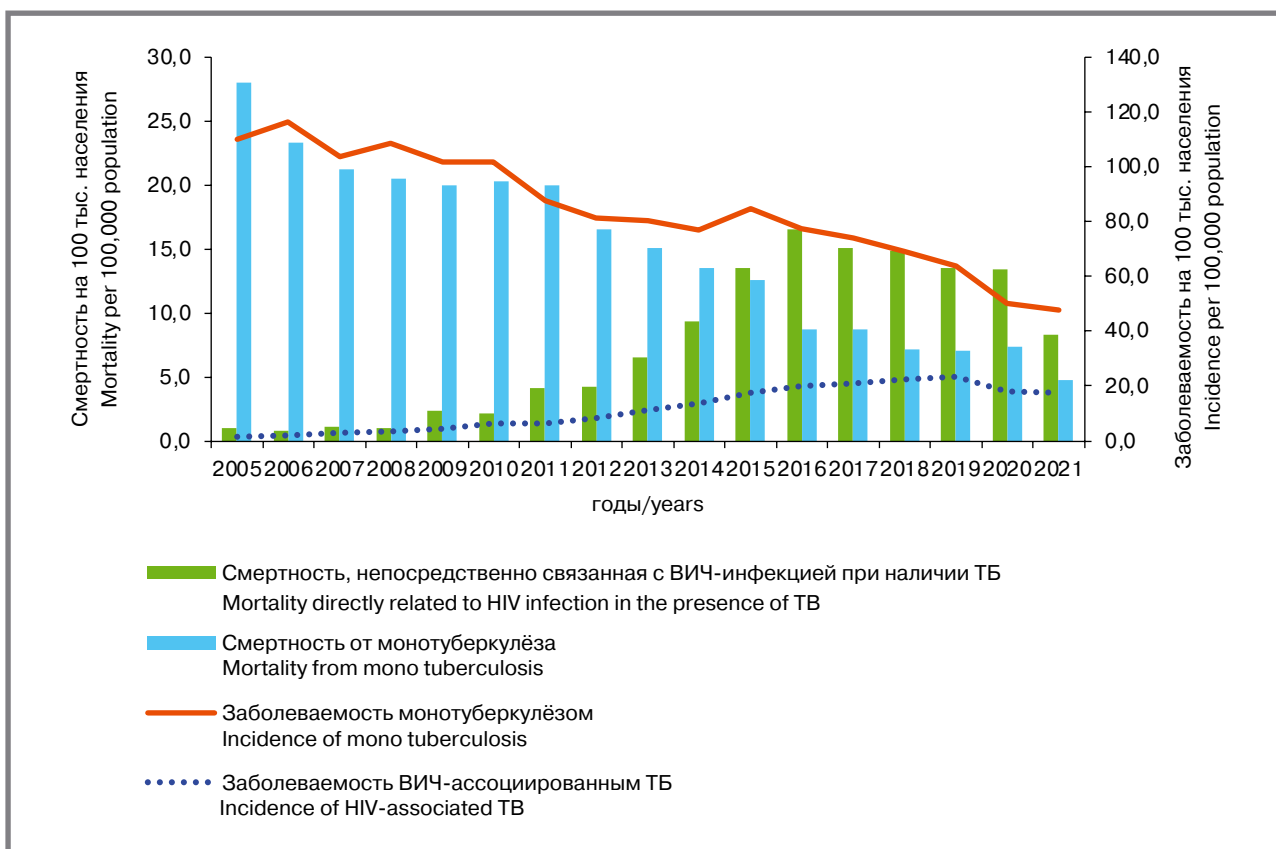
Степень иммунодефицита у больных ВИЧ/ТБ и ВИЧ-инфицированных без ТБ (101 и 73 чел.) и ВН (74 и 58 чел. соответственно) была

учтена по результатам обследований, проведенных в период 6 месяцев до летального исхода. Иммунодефицит оценивали по количеству CD4+ лимфоцитов стандартным методом (проточная цитофлуориметрия) с помощью систем для проточного цитофлюориметра BD FACSCalibur. Вирусную нагрузку определяли путем детекции концентрации РНК ВИЧ в крови методом полимеразной цепной реакции на автоматическом анализаторе Abbott m2000rt с автоматической станцией пробоподготовки Abbott m2000sp.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ «Statistica 6» и «WinPepi», версия 11.65 (автор профессор Joe Abramson, Израиль). Оценку показателей заболеваемости и смертности осуществляли с расчетом средней арифметической (M), стандартной ошибки (m) и параметрического критерия Стьюдента. Определение достоверности различий в частоте возникновения ТБ в зависимости от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки по данным ограниченных по объему выборочных исследований проводили с помощью непараметрического критерия согласия χ^2 . Различия показателей считали статистически значимыми при значении критерия

Рисунок 4. Многолетняя динамика смертности больных и заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом и монотуберкулёзом

Figure 4. Long-term dynamics of mortality and morbidity of HIV-associated tuberculosis and monotuberculosis



Стьюдента $\geq 1,96$, критерия согласия – $\geq 3,8$ ($p < 0,05$). Для изучения вопроса о связи смертности с заболеваемостью ВИЧ-инфекцией рассчитывали соответствующие коэффициенты линейной корреляции.

Результаты и их обсуждение

В целом в 2005–2021 гг. на изучаемой территории умерли 12 065 ВИЧ-инфицированных (табл. 1). В 5,9% случаев причины смерти были не установлены. 15,9% пациентов погибло от внешних причин, в том числе: преднамеренное самоповреждение (17,6%), передозировка наркотиков (38,8%), отравление алкоголем, суррогатами алкоголя 5,2%, травмы и убийства 38,4%. Доля причин смерти, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, составила 49,0%, условно связанных с ВИЧ-инфекцией – 29,2%. Среди умерших от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, 57,0 % были больны ТБ.

Анализ многолетней динамики смертности ВИЧ-инфицированных, связанных со всеми причинами, выявил рост смертности со среднегодовым темпом 8,7% на фоне роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией со среднегодовым темпом 12,4% (рис. 1). Показатель смертности на 100 тыс. населения увеличился с 6,5 в 2005 г. до 42,1 в 2021 г., заболеваемости – с 23,7 до 90,1. Корреляционный анализ выявил сильную достоверную связь между

общей смертностью ВИЧ-инфицированных и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией ($r = 0,85 \pm 0,07$). Уместно заметить, что в 2020–2021 гг. отмечено существенное снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, а с 2021 г. – и смертности от этой инфекции. Возможно, что это связано с эпидемией новой коронавирусной инфекции, которая, с одной стороны, оказала тормозящее влияние на выявляемость ВИЧ-инфицированных, а с другой, обусловила в ряде случаев перераспределение непосредственной причины летальных исходов ВИЧ-инфицированных в сторону COVID-19.

Оценка многолетней динамики смертности ВИЧ-инфицированных от причин, непосредственно и условно связанных с ВИЧ-инфекцией, не выявила принципиальных различий между ними (рис. 2). Среднегодовой темп прироста смертности, связанной непосредственно с инфекцией, составил 30,5%, связанной условно – 12,2%. Коэффициенты корреляции между смертностью от причин, непосредственно и условно связанных с ВИЧ-инфекцией, с одной стороны, и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией, с другой, составили соответственно $0,67 \pm 0,13$ и $0,87 \pm 0,06$. Эти данные указывают, что неинфекционные болезни ВИЧ-инфицированных, которые в случае летального исхода пациентов формально не считаются связанными с ВИЧ-инфекцией, всё же могут оказаться в ряде случаев следствием ВИЧ-инфекции.

Original Articles

Таблица 2. Сроки установления диагноза туберкулёза от первично установленной ВИЧ-инфекции
Table 2. Terms of establishing the diagnosis of tuberculosis from the primary established HIV infection

Срок возникновения туберкулёза от даты первично установленной ВИЧ-инфекции The period of occurrence of tuberculosis from the date of the first established HIV infection	Кол-во больных Number of patients	
	абс. abs.	% [95% ДИ] % [95% CI]
До года Up to a year	44	23,4 [17,5–30,1]
1 г (от 1 до 2) 1 year (from 1 to 2)	23	12,2 [7,9–17,7]
2 г (от 2 до 3) 2 years (from 2 to 3)	19	10,1 [6,2–15,3]
3 г (от 3 до 4) 3 years (from 3 to 4)	18	9,6 [5,7–14,7]
4 г (от 4 до 5) 4 years (from 4 to 5)	12	6,4 [3,3–10,8]
5 лет (от 5 до 6) 5 years (from 5 to 6)	13	6,9 [3,7 – 11,5]
6 лет (от 6 до 7) 6 years (from 6 to 7)	10	5,3 [2,6–9,5]
7 лет (от 7 до 8) 7 years (from 7 to 8)	13	6,9 [3,7–11,5]
8 лет (от 8 до 9) 8 years (from 8 to 9)	9	4,8 [2,8–8,8]
9 лет (от 9 до 10) 9 years (from 9 to 10)	9	4,8 [2,8–8,8]
10 лет (от 10 до 11) 10 years (from 10 to 11)	1	0,5 [0,01–2,9]
11 лет (от 11 до 12) 11 years (from 11 to 12)	4	2,1 [0,6–5,3]
12 лет (от 12 до 13) 12 years old (from 12 to 13)	5	2,7 [0,9–6,1]
13 лет (от 13 до 14) 13 years old (from 13 to 14)	2	1,1 [0,1–3,7]
14 лет (от 14 до 15) 14 years old (from 14 to 15)	3	1,6 [0,3–4,5]
15 лет (от 15 до 16) 15 years (from 15 to 16)	0	0
16 лет (от 16 до 17) 16 years old (from 16 to 17)	1	0,5 [0,01–2,9]
17 лет (от 17 до 18) 17 years old (from 17 to 18)	0	0
18 лет (от 18 до 19) 18 years old (from 18 to 19)	0	0
19 лет (от 19 до 20) 19 years old (from 19 to 20)	2	1,1 [0,1–3,7]
Всего Total	188	100

Сравнительный анализ многолетней динамики смертности непосредственно от ВИЧ-инфекции при наличии и отсутствии сопутствующего ТБ выявил (рис. 3), что между смертностью от коинфекции и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией коэффициент корреляции составил $0,67 \pm 0,13$,

между смертностью ВИЧ-инфицированных без ТБ и заболеваемостью ВИЧ-инфекцией $0,90 \pm 0,05$.

Сопоставление многолетней динамики смертности больных монотуберкулёзной инфекцией и больных ВИЧ/ТБ показало (рис. 4), что, несмотря на снижение смертности больных ТБ

Таблица 3. Продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулёза
Table 3. Life expectancy of HIV-infected in the presence and absence of concomitant tuberculosis

Продолжительность жизни от диагностики ВИЧ-инфекции Life expectancy from HIV infection diagnosis	Кол-во ВИЧ-инфицированных при наличии туберкулёза Number of HIV-infected in the presence of tuberculosis		Кол-во ВИЧ-инфицированных без туберкулёза Number of HIV-infected in the presence of tuberculosis	
	абс. abs.	% [95% ДИ] % [95% CI]	абс. abs.	% [95% ДИ] % [95% CI]
До года Up to a year	20	10,6 [6,6–15,9]	21	9,3 [6,0–13,8]
1 г (от 1 до 2) 1 year (from 1 to 2)	21	11,2 [7,0–16,5]	19	8,4 [5,1–12,8]
2 г (от 2 до 3) 2 years (from 2 to 3)	14	7,4 [4,1–11,1]	12	5,3 [2,7–9,0]
3 г (от 3 до 4) 3 years (from 3 to 4)	17	9,0 [5,4–14,0]	17	7,5 [4,4–11,7]
4 г (от 4 до 5) 4 years (from 4 to 5)	15	8,0 [4,5–12,8]	16	7,1 [4,1–11,2]
5 лет (от 5 до 6) 5 years (from 5 to 6)	18	9,6 [5,7–14,7]	19	8,4 [5,1–12,8]
6 лет (от 6 до 7) 6 years (from 6 to 7)	16	8,5 [5,0–13,4]	21	9,3 [6,0–13,8]
7 лет (от 7 до 8) 7 years (from 7 to 8)	14	7,4 [4,1–12,1]	20	8,8 [5,5–13,3]
8 лет (от 8 до 9) 8 years (from 8 to 9)	14	7,4 [4,1–12,1]	17	7,5 [4,4–11,7]
9 лет (от 9 до 10) 9 years (from 9 to 10)	11	6,0 [3,0–10,2]	18	8,0 [4,8–12,3]
10 лет (от 10 до 11) 10 years (from 10 to 11)	7	3,7 [1,5–7,5]	12	5,3 [2,7–9,0]
11 лет (от 11 до 12) 11 years (from 11 to 12)	5	2,7 [0,8–6,1]	8	3,5 [1,5–6,8]
12 лет (от 12 до 13) 12 years old (from 12 to 13)	9	4,8 [2,2–8,8]	10	4,4 [2,1–7,9]
13 лет (от 13 до 14) 13 years old (from 13 to 14)	4	2,1 [0,6–5,3]	3	1,4 [0,3–3,8]
14 лет и старше 14 years old and over	3	1,6 [0,3–4,5]	13	5,7 [3,1–9,6]
Всего Total	188	100	226	100

со среднегодовым темпом 10,5%, отмечено нарастание смертности больных ВИЧ/ТБ со среднегодовым темпом 14,1%. В итоге с 2016 г. смертность больных ВИЧ/ТБ стала превышать смертность от монотуберкулёзной инфекции. При этом разнонаправленные тенденции в многолетней динамике смертности больных ТБ и ВИЧ/ТБ совпали соответственно со снижением заболеваемости ТБ со среднегодовым темпом 5,1% и ростом заболеваемости ВИЧ/ТБ со среднегодовым темпом 16,1%. Коэффициенты корреляции между смертностью и заболеваемостью в первом и втором случаях составили соответственно $0,92 \pm 0,03$ и $0,97 \pm 0,02$. Таким образом очевидно, что рост смертности больных ВИЧ/ТБ в последние годы прежде всего

связан с активизацией эпидемического процесса ВИЧ-инфекции.

Оценка сроков возникновения ТБ от первично установленной ВИЧ-инфекции на примере летальных исходов в 2021 г. показала (табл. 2), что ТБ регистрировался в разное время в течение 19 лет после выявления ВИЧ-инфекции. Средний срок диагностирования ТБ после ВИЧ-инфицирования составил $4,5 \pm 0,3$ года. При этом наиболее часто заражение туберкулёзом происходило в течение первого года после выявления ВИЧ-инфекции. Доля ТБ в этот период составила 23,4%, тогда как через иные интервалы (2, 3, 4 года и т. д.) – от 0 до 12,2% ($p = 0,005–0,001$). Повышенная частота инфицирования ТБ в первый год после

Таблица 4. Доля лиц с разной степенью иммунных нарушений среди умерших ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулёза

Table 4. The proportion of persons with varying degrees of immune disorders among HIV-infected deceased in the presence and absence of concomitant tuberculosis

Кол-во CD4 клеток/мкл Number of CD4 cells/mcl	ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулёзом HIV infection combined with tuberculosis			ВИЧ-инфекция без туберкулёза HIV infection without tuberculosis		
	медиана CD4 клеток median of CD4 cells	кол-во больных Number of patients		медиана CD4 клеток median of CD4 cells	кол-во больных Number of patients	
		абс. abs.	% [95% ДИ] % [95% CI]		абс. abs.	% [95% ДИ] % [95% CI]
<200	49±5,2	86	85,1 [76,6–91,4]	47 ± 7,7	52	71,2 [59,4–81,2]
200–349	235 ± 17,3	6	6,0 [2,2–12,4]	320 ± 36,4	9	12,3 [5,8–22,1]
350–499	430 ± 21,1	7	6,9 [2,8–13,7]	400 ± 13,9	7	9,6 [3,9–18,7]
>500	585 ± 45,0	2	2,0 [0,2–6,9]	1000 ± 135,1	5	6,8 [2,3–15,2]
Всего Total	57 ± 13,0	101	100	72 ± 31,5	73	100

Таблица 5. Доля лиц с разной степенью вирусной нагрузки среди умерших ВИЧ-инфицированных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулёза

Table 5. The proportion of persons with varying degrees of viral load among those who have died HIV-infected in the presence and absence of concomitant tuberculosis

Степень вирусной нагрузки (кол- во копий/мл) Degree of viral load (number of copies/ml)	ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулёзом HIV infection combined with tuberculosis			ВИЧ-инфекция без туберкулёза HIV infection without tuberculosis		
	медиана РНК ВИЧ, копий/мл (log ₁₀) median HIV RNA, copies/ml (log ₁₀)	кол-во больных Number of patients		медиана РНК ВИЧ, копий/мл (log ₁₀) median HIV RNA, copies/ml (log ₁₀)	кол-во больных Number of patients	
		абс. abs.	% [95% ДИ] % [95% CI]		абс. abs.	% [95% ДИ] % [95% CI]
<1000	745 ± 125,8 (2,7 ± 0,1)	6	8,1 [3,0–16,8]	555 ± 155,5 (2,7 ± 0,2)	5	8,6 [2,9–8,9]
1000–10 000	4530 ± 1570,0 (3,7 ± 0,2)	5	6,7 [2,2–5,0]	1585 ± 252,0 (3,2 ± 0,1)	4	6,9 [1,9–16,7]
10 000–100 000	55742 ± 7973,8 (4,7 ± 0,1)	12	16,2 [8,7–26,6]	29900 ± 7862,2 (4,5 ± 0,1)	11	19,0 [9,9–1,4]
>100 000	488075 ± 274560,0 (5,7 ± 0,1)	51	69,0 [57,1–79,1]	441093 ± 143601,1 (5,6 ± 0,1)	38	65,5 [51,9–7,5]
Всего Total	343389 ± 202684,6 (5,5 ± 0,1)	74	100	205500 ± 105117,2 (5,3 ± 0,1)	58	100

выявления ВИЧ-инфекции связана, по-видимому, с острой фазой ВИЧ-инфекции.

Дифференцированный анализ продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных, умерших непосредственно от инфекции, при наличии и отсутствии ТБ показал (табл. 3), что средний срок жизни пациентов с моноинфекцией составил $6,7 \pm 0,3$ года, тогда как с ВИЧ-инфекцией в сочетании с ТБ – $5,7 \pm 0,3$ года, т. е. на 1 год меньше ($p = 0,018$). Следует отметить, что заболеваемость COVID-19 не оказала существенного влияния на частоту летального исхода. Из числа заболевших ВИЧ/ТБ в течение года перенесли COVID-19 20,7% [15,2–27,2%], из числа ВИЧ-инфицированных без ТБ – 19,9% [14,9–25,7%]. Средний срок жизни после

постановки COVID-19 в первой группе составил $0,2 \pm 0,03$, во второй – $0,1 \pm 0,01$ ($p > 0,05$).

Оценка летального исхода больных в зависимости от степени иммунных нарушений показала (табл. 4), что медиана количества CD4+ клеток у больных ВИЧ/ТБ ($57 \pm 13,0$) по сравнению с ВИЧ-инфекцией без ТБ ($72 \pm 31,5$) была ниже, но статистически не значимо ($p > 0,05$). В то же время смертельный исход наиболее часто регистрировался у пациентов обеих групп при количестве CD4+ менее 200 клеток/мкл. Доля таких лиц среди больных ВИЧ/ТБ составила 85,1%, среди больных ВИЧ-инфекцией без ТБ – 71,2%, что оказалось статистически значимо выше, чем доля умерших с количеством CD4+ клеток 200–349, 350–499

и менее 500 клеток/мкл ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом доля умерших с количеством CD4+ более 200 клеток/мкл среди больных ВИЧ/ТБ (85,1%), по сравнению с больными ВИЧ-инфекцией без ТБ (71,2%), оказалась статистически значимо больше ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,026$).

Изучение вирусологических показателей у умерших больных позволило установить (табл. 5), что средняя вирусная нагрузка у больных ВИЧ/ТБ ($343389 \pm 202\,684,6$; $5,5 \pm 0,1 \log_{10}$) оказалась такой же как и у ВИЧ-инфицированных без ТБ ($205\,500 \pm 1051\,17,2$; $5,3 \pm 0,1 \log_{10}$) ($p = 0,2$). При этом смертельный исход наиболее часто регистрировался у пациентов обеих групп при вирусной нагрузке более 100 000 копий/мл РНК ВИЧ. Доля таких лиц среди больных ВИЧ/ТБ составила 69,0%, среди больных ВИЧ-инфекцией без ТБ – 65,5%, что оказалось достоверно выше, чем доля умерших с ВН 10000–100000, 1000–10000 и менее 1000 ($p < 0,05$ во всех случаях).

Заключение

За 15-летний период регистрации заболеваемости ВИЧ/ТБ на изучаемой территории среди умерших от причин, непосредственно связанных с ВИЧ-инфекцией, 57% были больны ТБ. При этом, несмотря на снижение смертности от монотуберкулезной инфекции в результате снижения заболеваемости ТБ, в последние годы отмечен рост смертности от ВИЧ/ТБ вследствие активизации эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Средняя продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, умерших непосредственно от ВИЧ-инфекции, при отсутствии ТБ составила $6,7 \pm 0,3$ года, при сопутствующем ТБ – $5,7 \pm 0,3$ года. Летальный исход больных ВИЧ-инфекцией при наличии ТБ и без ТБ наиболее часто регистрировался при количестве CD4+ менее 200 клеток/мкл и вирусной нагрузке более 100 000 копий/мл РНК ВИЧ. При этом иммуносупрессия у умерших больных ВИЧ/ТБ была более выраженной, чем у ВИЧ-инфицированных при отсутствии ТБ.

Литература

- Kalsdorf B, Skolimowska KH, Scriba TJ, et al. Relationship between chemokine receptor expression, chemokine levels and HIV-1 replication in the lungs of persons exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Immunol*. 2013;43(2):540–549. doi:10.1002/eji.201242804.
- Toossi Z, Johnson JL, Kanost RA, et al. Increased replication of HIV-1 at sites of *Mycobacterium tuberculosis* infection: potential mechanisms of viral activation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28(1):1–8. doi:10.1097/00042560-200109010-00001.
- Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol*. 1996;157(3):1271–1278.
- Астрелин, А. М. Тенденции заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в регионах России в XXI веке. Демографическое обозрение. – 2020. – Т. 7. – № 4. – С. 82–107. – doi: 10.17323/demreview.v7i4.12045.
- Zheng ZG, Geng WK, Lu ZZ, et al. Impact of HIV and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection on related mortality. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2018 Oct 10;39(10):1362–1367. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.10.014.
- Mukuku O, et al. Tuberculosis and HIV co-infection in Congolese children: risk factors of death. *The Pan African medical journal* vol. 33 326. 27 Aug. 2019, doi:10.11604/pamj.2019.33.326.18911.
- Рахманова А. Г., Яковлев А. А., Комарова Д. В. и др. Характеристика летальных исходов от туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2012. – Т. 4. – № 2. – С. 120–123.
- Зимина В. Н., Микова О. Е., Варейская Т. А. и др. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(7):17–23. doi:10.21292/2075-1230-2017-95-7-17-23.
- ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России (2019). Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Доступно на: <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf>.
- Molle EW, Todd J, Mahande MJ, et al. Effect of tuberculosis infection on mortality of HIV-infected patients in Northern Tanzania. *Trop Med Health*. 2020 Apr 27;48:26. doi:10.1186/s41182-020-00212-z.
- Веселова Е. И., Каминский Г. Д., Самойлова А. Г., и др. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97(5):50–57. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-5-50-57.
- Podlekareva DN, Efsen AM, Schultze A, et al. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study. *Lancet HIV*. 2016;3(3):e120–e131. doi:10.1016/S2352-3018(15)00252-0
- Викторова И. Б., Ханян А. Л., Зимина В. Н. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией в крупном противотуберкулезном учреждении Кемеровской области. Журнал инфектологии. 2017;9(3):25–31. doi:10.22625/2072-6732-2017-9-3-25-31.
- Путырцева Л. В., Мордык А. В., Руденко С. А. и др. Анализ летальных исходов пациентов противотуберкулезного диспансера с выделением случаев сочетания «ВИЧ – туберкулез». Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12. – № 2. – С. 169–172. – DOI 10.14300/mnnc.2017.12047.
- Stijnberg D, Commiesse E, Marin D, et al. Factors associated with mortality in persons co-infected with tuberculosis and HIV in Suriname: a retrospective cohort study. *Rev Panam Salud Publica*. 2019 Dec 20;43:e103. doi:10.26633/RPSP.2019.103.
- da Silva Escada R.O., Velasque L, Ribeiro S.R., et al. Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. *BMC Infect Dis* 17, 373 (2017). doi.org/10.1186/s12879-017-2473-y.
- Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Наркевич А. А., Гржибовский А. М. 20-летняя динамика смертности от туберкулеза, ВИЧ-инфекции и их вклада в снижение ожидаемой продолжительности жизни населения Красноярского края. Сибирское медицинское обозрение. 2021;(2):47–53. doi: 10.20333/2500136-2021-2-47-53.
- Цыбукова Э. Б., Сон И. М., Владимиров А. В. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(6):15–21. doi:10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21.

References

- Kalsdorf B, Skolimowska KH, Scriba TJ, et al. Relationship between chemokine receptor expression, chemokine levels and HIV-1 replication in the lungs of persons exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Immunol*. 2013;43(2):540–549. doi:10.1002/eji.201242804.
- Toossi Z, Johnson JL, Kanost RA, et al. Increased replication of HIV-1 at sites of *Mycobacterium tuberculosis* infection: potential mechanisms of viral activation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28(1):1–8. doi:10.1097/00042560-200109010-00001.
- Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol*. 1996;157(3):1271–1278.
- Astrelin, A.M. Trends in morbidity, prevalence and mortality from HIV infection and tuberculosis in the regions of Russia in the XXI century. *Demographic review*. 2020;7(4):82–107 (In Russ.). doi: 10.17323/demreview.v7i4.12045.
- Zheng ZG, Geng WK, Lu ZZ, et al. Impact of HIV and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection on related mortality. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2018 Oct 10;39(10):1362–1367. (Chinese). doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.10.014.
- Mukuku O, et al. Tuberculosis and HIV co-infection in Congolese children: risk factors of death. *The Pan African medical journal* vol. 33 326. 27 Aug. 2019, doi:10.11604/pamj.2019.33.326.18911.
- Rakhmanova A.G., Yakovlev A.A., Komarova D.V. et al. Characteristics of lethal cases among HIV-infected patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2012; 4(2):120–123 (In Russ.).
- Zimina V.N., Mikova O.E., Varetzskaya T.A., et al. Detection of mycobacterium tuberculosis in sputum and massive bacterial excretion in tuberculosis patients with different

Original Articles

- HIV status. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(7):17–23 (In Russ.). doi: 0.21292/2075-1230-2017-95-7-17-23.
9. FGBU «TsNIOI» Minzdrava Rossii [Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization" of the Ministry of Health of the Russian Federation] (2019). *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii [The epidemic situation of tuberculosis in Russia]*. URL: <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf> (In Russ.)
 10. Mollel EW, Todd J, Mahande MJ, et al. Effect of tuberculosis infection on mortality of HIV-infected patients in Northern Tanzania. *Trop Med Health*. 2020 Apr 27;48:26. doi:10.1186/s41182-020-00212-z.
 11. Veselova E. I., Kaminsky G. D., Samoylova A. G. et al. HIV reservoir in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(5):50–57 (In Russ.). doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-50-57.
 12. Podlekareva DN, Efsen AM, Schultze A, et al. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study. *Lancet HIV*. 2016;3(3):e120–e131. doi:10.1016/S2352-3018(15)00252-0.
 13. Viktorova IB, Khanin AL, Zimina VN. Causes of death in HIV-infected patients in a large tuberculosis hospital of Kemerovo region. *Journal Infectology*. 2017;9(3):25–31 (In Russ.). doi:10.22625/2072-6732-2017-9-3-25-31.
 14. Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Rudenko S.A., et al. The analysis of death outcomes in patients of antituberculosis dispensary: Tuberculosis in combination with HIV Medical news of north Caucasus (In Russ.). 2017;12(2):169–172. – doi 10.14300/mnnc.2017.12047.
 15. Stijnberg, D, Commiesse E, Marin D, et al. Factors associated with mortality in persons co-infected with tuberculosis and HIV in Suriname: a retrospective cohort study. *Rev Panam Salud Publica*. 2019 Dec 20;43:e103. doi:10.26633/RPSP.2019.103.
 16. da Silva Escada, R.O., Velasque, L., Ribeiro, S.R. et al. Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. *BMC Infect Dis* 17, 373 (2017). doi.org/10.1186/s12879-017-2473-y.
 17. Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Narkevich A.A., Gribovski A.M. 20-years dynamics of tuberculosis and HIV mortality and of their contribution to life expectancy reduction in the population of Krasnoyarsk. *Siberian Medical Review*. 2021;(2):47–53 (In Russ.). doi: 10.20333/2500136-2021-2-47-53.
 18. Tsybikova E.B., Son I.M., Vladimirov A.V. Tuberculosis and HIV mortality in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(6):15–21 (In Russ.). doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21.

Об авторах

- **Виктор Иванович Сергеев** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и гигиены, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. +7 (342) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40, . orcid.org/0000-0002-2729-2248.
- **Ольга Владимировна Тукачева** – врач-эпидемиолог, ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, г. Пермь, ул. Связьева, 21, +7 (950) 448-63-42, olga_tukacheva@mail.ru. orcid.org/0000-0003-4991-8325.
- **Оксана Евстегнеевна Микова** – к. м. н., зам. главного врача по лечебной работе, ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, г. Пермь, ул. Связьева, 21, +7 (342) 285-03-13, mikovae@mail.ru. orcid.org/0000-0003-4674-1747.
- **Марина Владимировна Рожкова** – врач-эпидемиолог, ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, г. Пермь, ул. Связьева, 21. rozhkovamary@yandex.ru. orcid.org/0000-0002-1113-1001.

Поступила: 21.05.2022. Принята к печати: 14.09.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Viktor I. Sergeev** – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Epidemiology and Hygiene, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia. +7 (342) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40, viktor-sergeev@mail.ru. orcid.org/0000-0002-2729-2248.
- **Olga V. Tukacheva** – epidemiologist, Perm Regional Center for AIDS and infectious diseases Control and Prevention, 21, Sviyazeva St., Perm, 614088, Russia. +7 (950) 448-63-42, olga_tukacheva@mail.ru. orcid.org/0000-0003-4991-8325.
- **Oksana E. Mikova** – Cand. Sci. (Med.), Perm Regional Center for AIDS and infectious diseases Control and Prevention, 21, Sviyazeva St., Perm, 614088, Russia. +7 (342) 285-03-13, mikovae@mail.ru. orcid.org/0000-0003-4674-1747.
- **Marina V. Rozhkova** – epidemiologist, Perm Regional Center for AIDS and infectious diseases Control and Prevention, 21, Sviyazeva St., Perm, 614088, Russia. rozhkovamary@yandex.ru. orcid.org/0000-0002-1113-1001.

Received: 21.05.2022. Accepted: 14.09.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора назначен в качестве референс-центра ФАО по устойчивости к противомикробным препаратам

Пресс-релиз от 22 декабря 2022 г.

Это событие стало возможным благодаря кропотливой работе сотрудников ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора чтобы пройти все этапы, необходимые для назначения института референс-центром ФАО по устойчивости к противомикробным препаратам.

Статус референс-центра ФАО по устойчивости к противомикробным препаратам ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора будет сохраняться в течение четырех лет, который может быть продлен после положительного рассмотрения результатов его работы.

Назначение ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора девятым международным референс-центром ФАО по устойчивости к противомикробным препаратам в мире является признанием его профессионального опыта как в области изучения устойчивости к противомикробным препаратам на территории субъектов РФ и стран ЕАЭС и Республики Таджикистан, так и в сфере научных и технических знаний по вопросам, связанным с деятельностью ФАО. Новый статус внесет значительный вклад в межсекторальные усилия по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, придаст дополнительный стимул в развитие региональной лабораторной сети по устойчивости к противомикробным

препаратам в продовольственном секторе и сельском хозяйстве в отдельных странах Восточной Европы, Закавказья и Центральной Азии, укрепит нашу поддержку глобальной кампании по борьбе с УПП. А также позволит ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора как референс-центру ФАО по устойчивости к противомикробным препаратам официально использовать название, эмблему и другие логотипы ФАО в своих документах.

Основные цели деятельности референс-центра ФАО по устойчивости к противомикробным препаратам соответствуют Плану действий ФАО по УПП на 2021–2025 годы.

Устойчивость к противомикробным препаратам — это глобальная угроза, которая требует скоординированного и совместного подхода «Единое здоровье» на взаимодействие человека, животных, растений и окружающей среды. Учитывая глобальные масштабы распространения, устойчивость к противомикробным препаратам представляет собой чрезвычайно сложную проблему, требующую решения на всех уровнях, включая местный, национальный, региональный или международный.

Источник: <https://www.rospotrebнадзор.ru/>