

## ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И ФАКТОРЫ, ЕГО ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ, У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

<sup>1</sup>Кухлов В. В., <sup>1</sup>Кухлова Д. О., <sup>1</sup>Мордык А. В., <sup>2</sup>Ситникова С.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, e-mail: ruuser95@mail.ru;

<sup>2</sup>БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер №4», Омск, e-mail: sveta\_kptd@mail.ru

**Цель исследования:** выявить факторы, влияющие на отдаленный прогноз по туберкулезу у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Представлен ретроспективный анализ 95 историй болезни пациентов, составивших 3 исследовательские группы в зависимости от отдаленных исходов. Группа 1 – пациенты с клиническим излечением туберкулеза и снятые с учета по окончании сроков диспансерного наблюдения (n=50). Группа 2 – умершие от туберкулеза и других причин (n=29). Группа 3 – пациенты с прогрессированием туберкулеза, переходом в хроническую форму и с рецидивом туберкулеза (n=16). Настоящее исследование выявило, что наличие инвалидности и ВИЧ-инфекции существенно ухудшало отдаленный прогноз у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Эти факторы являются значимыми детерминантами как краткосрочного, так и долгосрочного исхода заболевания, что подчеркивает необходимость специализированного подхода к лечению и реабилитации данной группы пациентов. Результаты исследования авторов указывают на важность интегрированной медицинской и социальной поддержки для улучшения качества жизни и уменьшения риска неблагоприятных исходов у пациентов с сопутствующими хроническими состояниями. В дальнейшем требуется более углубленное изучение влияния различных коморбидных патологий на течение и исход COVID-19 для разработки более эффективных стратегий вмешательства.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, COVID-19, отдаленные исходы, прогноз.

## LONG-TERM PROGNOSIS OF TUBERCULOSIS COURSE AND FACTORS DETERMINING IT IN TUBERCULOSIS PATIENTS WHO HAVE SURVIVED COVID-19

Kukhlov V.V., <sup>1</sup>Kukhlova D. O., <sup>1</sup>Mordyk A.V., <sup>2</sup>Sitnikova S.V.

<sup>1</sup>Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Omsk, e-mail: ruuser95@mail.ru;

<sup>2</sup>Clinical Tuberculosis Dispensary №4, Omsk, e-mail: sveta\_kptd@mail.ru

**Purpose of the study.** To identify factors influencing the long-term prognosis of tuberculosis in patients who have had the new coronavirus infection COVID-19. A retrospective analysis of 95 case histories of patients who made up 3 study groups depending on long-term outcomes is presented. Group 1 – patients with clinical cure of tuberculosis and removed from the register at the end of dispensary observation (n=50). Group 2 – those who died from tuberculosis and other causes (n=29). Group 3 – patients with progression of tuberculosis, transition to chronic form and relapse of tuberculosis (n=16). This study found that the presence of disability and HIV infection significantly worsened the long-term prognosis in patients who had a new coronavirus infection COVID-19. These factors are significant determinants of both short-term and long-term outcome of the disease, which emphasizes the need for a specialized approach to the treatment and rehabilitation of this group of patients. The results of the authors' study indicate the importance of integrated medical and social support to improve the quality of life and reduce the risk of adverse outcomes in patients with concomitant chronic conditions. In the future, a more in-depth study of the impact of various comorbid pathologies on the course and outcome of COVID-19 is required to develop more effective intervention strategies.

**Keywords:** tuberculosis, HIV infection, HIV-associated tuberculosis, COVID-19, long-term outcomes, prognosis.

### Введение

Известно, что заболевание новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у пациентов с туберкулезом (ТБ) несет дополнительные риски, которые могут привести к неблагоприятному

исходу [1, 2, 3]. Было выяснено, что проводились единичные исследования относительно отдаленного прогноза у пациентов с ТБ и ВИЧ/ТБ после перенесенной новой инфекции COVID-19, но с малым количеством пациентов. Так, Д.А. Сутягина и соавторы показали, что за период наблюдения от 2 до 3 лет из 38 человек достигли клинического излечения 65,8% пациентов, выбыли из-под наблюдения 7,9%, умерли 13,2% пациентов [4]. Выявление факторов неблагоприятного отдаленного прогноза у пациентов с туберкулезом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 является важным фактором для выбора дальнейшей персонифицированной терапии и тактики ведения пациента.

**Цель исследования:** выявить факторы, влияющие на отдаленный прогноз по туберкулезу у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ 95 историй болезни пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с течением туберкулеза (ТБ) и с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, проходивших лечение в БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4». Отдаленный прогноз этих пациентов и текущая группа диспансерного учета были уточнены в электронном регистре пациентов, состоящих на учете у фтизиатра по месту жительства.

Критерии включения в исследование: возраст 18–75 лет, подтвержденная новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденный случай активного туберкулеза органов дыхания, выписка из стационара после излечения COVID-19 и курса лечения туберкулеза. Критерии невключения в исследование: возраст младше 18 и старше 75 лет, снятие с учета по причине выбытия с территории и в исправительно-трудовые учреждения. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, протокол № 11 от 16.09.2022 г.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от отдаленных исходов. Группу 1 составили пациенты с клиническим излечением туберкулеза – 38 человек – и снятые с учета по окончании сроков диспансерного наблюдения – 12 человек (n=50). Группа 2 включала умерших от туберкулеза и других причин (n=29). В группу 3 вошли пациенты с прогрессированием туберкулеза – 2 человека, с переходом в хроническую форму – 4 человека и с рецидивом туберкулеза – 10 человек (n=16).

Полученные результаты обработаны с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 26. Для определения нормальности распределения использовались критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Сравнение трех групп по количественному признаку с нормальным распределением осуществляли посредством однофакторного дисперсионного анализа. Оценку однородности дисперсий проводили с помощью критерия Ливиня. Сравнение

трех и более групп по количественному признаку с распределением, отличным от нормального, осуществляли с помощью критерия Краскела–Уоллиса (H) с анализом попарных сравнений, в значение значимости вносили поправку Бонферрони. Для сравнения номинальных показателей использовали таблицы сопряженности с подсчетом показателя Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Критический уровень значимости в данном исследовании принимали равным 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

Для показателя возраста была проведена проверка нормальности распределения, которая показала, что возраст в общей выборке представляет собой нормальное распределение, а срок после выписки имеет распределение, отличное от нормального (табл. 1).

Средний возраст пациентов в общей выборке составлял  $48,0 \pm 1,2$  года.

Медиана срока после выписки составляла 446,0 [12; 1178] дней.

Таблица 1

#### Проверка нормальности распределения для категорий «возраст» и «срок после выписки»

	Критерий Колмогорова–Смирнова		Критерий Шапиро–Уилка	
	Значение критерия	p	Значение критерия	p
Возраст	0,065	0,2*	0,99	0,669*
Срок после выписки	0,101	0,017	0,964	0,01

\* – распределение является нормальным при  $p > 0,05$ .

В связи с нормальным распределением возраста во всех группах исхода были использованы параметрические критерии (табл. 2).

Средний возраст в группе 1 составлял  $48,19 \pm 1,65$  года, в группе 2 –  $50,42 \pm 2,06$  года, в группе 3 –  $43,03 \pm 3,03$  года.

Медиана срока после выписки в группе 1 составляла 455,0 [58; 1130] дней, в группе 2 – 253,0 [12; 1056] дня, в группе 3 – 616,5 [48; 1178] дня.

Таблица 2

#### Проверка нормальности распределения для категории возраст в зависимости от отдаленного исхода

Группы	Критерий Колмогорова–Смирнова	Критерий Шапиро–Уилка

		Значение критерия	р	Значение критерия	р
Возраст	1	0,108	0,2*	0,973	0,309*
	2	0,101	0,2*	0,965	0,424*
	3	0,093	0,2*	0,963	0,717*

\* – распределение является нормальным при  $p > 0,05$ .

Исход ТБ не зависел от возраста пациентов ( $F=2,11$ ,  $p=0,127$ ).

При анализе сроков наблюдения после выписки были выявлены достоверные различия в группах исхода ТБ ( $N=12,609$ ,  $p=0,002$ ). При анализе попарных сравнений в группе умерших от ТБ и других причин пациенты достоверно меньший период времени наблюдались у фтизиатра, в отличие от пациентов с клиническим излечением, снятых с учета, и с возникшим рецидивом ТБ ( $N=28,86$ ,  $p=0,002$ ). Также обнаружено, что умершие от ТБ и других причин достоверно меньший период времени наблюдались у фтизиатра, чем пациенты после клинического излечения и снятые с учета ( $N=16,742$ ,  $p=0,028$ ). Не выявлено значимых различий между группами пациентов с клиническим излечением и снятых с учета и пациентами с рецидивом, прогрессированием ТБ и переходом в хроническую форму ( $p > 0,05$ ).

Проведен анализ гендерных и социальных факторов и их влияния на отдаленный прогноз. У пациентов без инвалидности достоверно чаще наблюдался благоприятный прогноз, в отличие от пациентов с инвалидностью, у которых достоверно чаще отмечался летальный исход в дальнейшем ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Пол, место жительства, наличие жилья, семейное положение, наличие работы, пребывание ранее в ИТУ, наличие детей, проживание с сожителями или родственниками и уровень образования не являлись достоверными факторами, влияющими на отдаленный исход ТБ ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Анализ гендерных и социальных факторов в группах.

Факторы		Группа 1 n=50	Группа 2 n=29	Группа 3 n=16	$\chi^2$	
					Значение критерия	р
Пол	М	39 (78,0%)	26 (89,66%)	12 (75,0%)	2,083	0,353
	Ж	11 (22,0%)	3 (10,34%)	4 (25,0%)		
Место жительства	Город	24 (48,0%)	16 (55,17%)	12 (75,0%)	3,57	0,168

	Область	26 (52,0%)	13 (44,83%)	4 (25,0%)		
Наличие жилья		46 (92,0%)	27 (93,1%)	16 (100%)	5,037	0,283
Семейное положение – в браке		20 (40,0%)	10 (34,48%)	6 (37,5%)	0,239	0,888
Трудоустройство – имеется		15 (30,0%)	5 (17,24%)	4 (25,0%)	1,583	0,453
Инвалидность – имеется		4 (8,0%)	9 (31,03%)	3 (18,75%)	7,003	0,03*
Пребывание ранее в ИТУ		16 (32,0%)	13 (44,83%)	5 (31,25%)	1,487	0,476
Информация о наличии детей, из них:		21 (42,0%)	14 (48,27%)	9 (56,25%)	1,054	0,591
– дети были		14 (28,0%)	10 (34,48%)	5 (31,25%)	0,625	0,732
Информация о сожителях, из них:		41 (82,0%)	25 (86,2%)	12 (75,0%)	0,882	0,644
– проживают одни		10 (20,0%)	3 (10,34%)	5 (31,25%)	4,104	0,129
Образование	Среднее специальное	21 (42,0%)	10 (34,48%)	8 (50,0%)	1,065	0,588
	Среднее	18 (36,0%)	14 (48,28%)	6 (37,5%)	1,203	0,549
	Неполное среднее	10 (20,0%)	5 (17,24%)	2 (12,5%)	0,476	0,789
	Начальное	1 (2,0%)	0	0	0,91	0,635
Вредные привычки, всего		44 (88,0%)	26 (89,66%)	13 (81,25%)	0,698	0,705
Злоупотребление алкоголем		40 (80,0%)	23 (79,31%)	11 (68,75%)	0,94	0,625
Курение		35 (70,0%)	24 (82,76%)	12 (75,0%)	1,583	0,453
Наркомания		9 (18,0%)	12 (41,38%)	3 (18,75%)	5,746	0,057

\* – значение критерия соответствует условию  $p < 0,05$ .

Проведен анализ медицинских факторов в группах. Пациенты без ВИЧ-инфекции достоверно чаще в дальнейшем имели благоприятный прогноз по течению ТБ ( $p < 0,05$ ). Хронические гепатиты В, С, В+С, сахарный диабет 2-го типа, лечение в ОРИТ во время лечения COVID-19 и нежелание пациента продолжать лечение COVID-19 в стационаре достоверно не влияли на отдаленный прогноз ТБ ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

Таблица 4

Анализ медицинских факторов в группах

Факторы	Группа 1 n=50	Группа 2 n=29	Группа 3 n=16	$\chi^2$		
				Значение критерия	p	
ВИЧ	14 (28,0%)	18 (62,07%)	6 (37,5%)	8,927	0,012*	
ХГВ	1 (2,0%)	0	0	0,91	0,635	
ХГС	16 (32,0%)	11 (37,93%)	7 (43,75%)	0,812	0,666	
Гепатиты В+С	1 (2,0%)	1 (3,45%)	1 (6,25%)	0,727	0,695	
СД 2-го типа	4 (8,0%)	4 (13,79%)	2 (12,5%)	0,734	0,693	
Лечение в ОРИТ	3 (6,0%)	5 (17,24%)	4 (25,0%)	4,769	0,092	
Выписка или отказ во время лечения COVID-19	Выписк а	28 (56,0%)	11 (37,93%)	8 (50,0%)	2,399	0,301
	Отказ	22 (44,0%)	18 (62,07%)	8 (50,0%)		

\* – значение критерия соответствует условию  $p < 0,05$ .

При анализе отдельных форм туберкулеза было выявлено, что при фиброзно-кавернозном туберкулезе достоверно чаще в дальнейшем наблюдался летальный исход (табл. 5).

Таблица 5

Сравнение форм туберкулеза в группах

Форма ТБ	Группа 1 n=50	Группа 2 n=29	Группа 3 n=16	$\chi^2$	
				Значение	p
Инfiltrативный	33 (66,0%)	15 (51,72%)	10 (62,5%)	1,59	0,452

Диссеминированный	7 (14,0%)	3 (10,34%)	5 (31,25%)	3,643	0,162
Кавернозный	1 (2,0%)	0	0	0,91	0,635
Очаговый	5 (10,0%)	1 (3,45%)	0	2,629	0,269
ФКТ	2 (4,0%)	8 (27,59%)	0	13,105	0,002*
Цирротический	0	1 (3,45%)	0	2,3	0,317
ТБ плевры	1 (2,0%)	0	0	0,91	0,635
ТВГЛУ	1 (2,0%)	1 (3,75%)	0	0,601	0,741
Туберкулома	0	0	1 (6,25%)	4,99	0,083

\* – значение критерия соответствует условию  $p < 0,05$ .

В исследовании выявлены факторы, которые влияют на отдаленный прогноз у пациентов с ТБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Так, одним из факторов неблагоприятного исхода являлось наличие инвалидности. Согласно методическим рекомендациям «Медико-социальная и военно-врачебная экспертиза в пульмонологии и фтизиатрии» (2020 г., Российское респираторное общество), критерием установления инвалидности является нарушение функций организма, обусловленное заболеваниями, в диапазоне от 40 до 60% для III группы и выше для I и II групп [5]. Вероятнее, снижение резервных возможностей организма в дальнейшем ведет к неблагоприятному исходу. Другим выявленным фактором являлось наличие ВИЧ-инфекции. В последнее время регистрировалось увеличение доли впервые выявленного ВИЧ-ассоциированного туберкулеза до 25,1% [6]. В Омской области отмечается улучшение эпидситуации по туберкулезу, однако снижение показателя инвалидности вследствие ТБ непропорционально, так как происходит увеличение числа коморбидных пациентов преимущественно трудоспособного возраста, в том числе ВИЧ-инфицированных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [7]. Также было обнаружено, что пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулезом в дальнейшем имели неблагоприятный отдаленный прогноз.

### **Заключение**

Настоящее исследование выявило, что наличие инвалидности и ВИЧ-инфекции существенно ухудшало отдаленный прогноз у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Эти факторы являются значимыми детерминантами как краткосрочного, так и долгосрочного исхода заболевания, что подчеркивает необходимость специализированного подхода к лечению и реабилитации данной группы пациентов. Результаты исследования авторов указывают на важность интегрированной медицинской и социальной поддержки для улучшения качества жизни и уменьшения риска неблагоприятных исходов у пациентов с сопутствующими хроническими состояниями. В дальнейшем требуется

более углубленное изучение влияния различных коморбидных патологий на течение и исход COVID-19 для разработки более эффективных стратегий вмешательства.

### Список литературы

1. Global Tuberculosis Network and TB/COVID-19 Global Study Group, Casco N, Jorge AL, et al. Long-term outcomes of the global tuberculosis and COVID-19 co-infection cohort // *Eur. Respir. J.* 2023. Vol. 62, № 5. P. 1-12. DOI:10.1183/13993003.00925-2023.
2. Sy K.T.L, Haw N.J.L, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19 // *Infect Dis (Lond)*. 2020. Vol. 52(12). P. 902-907. DOI:10.1080/23744235.2020.1806353.
3. Tamuzi J.L., Ayele B.T., Shumba C.S., Adetokunboh O.O., Uwimana-Nicol J., Haile Z.T., Inugu J., Nyasulu P.S. Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: A systematic review of evidence // *BMC Infect Dis.* 2020. Vol. 20(1) P. 744. DOI:10.1186/s12879-020-05450-4.
4. Сутягина Д.А., Шпрыков А.С., Наумов А.Г., Чистякова И.В., Даутова И.В. Клиническая характеристика и исходы терапии случаев сочетанной инфекции туберкулез и COVID-19 в Нижегородской области // *Вестник новых медицинских технологий.* 2024. №2. С. 49-55. DOI:10.24412/2075-4094-2024-2-1-8.
5. Методические рекомендации «Медико-социальная и военно-врачебная экспертиза в пульмонологии и фтизиатрии». 2-е изд., испр. и доп. М.: РРО, 2020. 64 с.
6. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых 2024». [Электронный ресурс]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_3) (дата обращения 05.01.2025)
7. Шамшева Е.В., Бородкина С.П., Муканова А.К., Зубенко О.В., Багишева Н.В., Мордык А.В. Изменения показателей инвалидности по туберкулезу легких в Омской области // *Туберкулез и болезни легких.* 2019. Т. 97, №5. С. 16-21. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-5-16-21.