

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Урушадзе Наталья Дмитриевна

**Особенности течения COVID-19 у больных с социально значимыми
заболеваниями (туберкулез, ВИЧ-инфекция) и оптимизация терапии в
условиях стационара**

3.1.22. Инфекционные болезни

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Пшеничная Наталья Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор
Васильева Ирина Анатольевна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ТУБЕРКУЛЕЗ, ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ) И АНАЛИЗ ТЕРАПИИ COVID-19 В ДАННЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1. COVID-19 и туберкулез.....	16
1.1.1. Влияние COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу	16
1.1.2. Особенности течения COVID-19 на фоне туберкулеза.....	17
1.1.3. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза.....	20
1.1.4. Лечение пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза.....	22
1.1.5. Влияние COVID-19 на течение латентной туберкулезной инфекции.....	24
1.1.6. Летальность от COVID-19 на фоне туберкулеза	26
1.2. COVID-19 и ВИЧ-инфекция	28
1.2.1. Особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией.....	28
1.2.2. Влияние антиретровирусной терапии на течение COVID-19 у лиц с ВИЧ-инфекцией.....	32
1.2.3. Прогнозирование риска неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с туберкулезом.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Дизайн исследования	38
2.2. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование	43
2.3. Характеристика пациентов группы COVID-19 на фоне туберкулеза.....	48
2.4. Характеристика пациентов группы COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции.....	52
2.5. Методы исследования.....	54
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА	60
3.1. Особенности течения COVID-19 у пациентов с туберкулезом.....	60

3.2. Особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией.....	72
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С	
РАЗЛИЧНЫМ ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19, COVID-19 НА ФОНЕ	
ТУБЕРКУЛЕЗА, COVID-19 НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	87
4.1. Анализ применения противовирусных препаратов.....	87
4.2. Применение гормональной терапии у пациентов с COVID-19/туберкулез и	
COVID-19/ВИЧ.....	89
4.3. Анализ применения иммунобиологических препаратов у пациентов в	
группах сравнения.....	98
ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ	
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 НА ФОНЕ	
ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	101
5.1. Предикторы неблагоприятного исхода и построение его прогностической	
модели у больных COVID-19/туберкулез.....	101
5.1.1. Определение предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 в группе	
пациентов COVID-19/туберкулез	101
5.1.2. Построение прогностической модели неблагоприятного исхода	
COVID-19 в группе пациентов с COVID-19/туберкулез.....	111
5.2. Предикторы летального исхода и построение его прогностической модели	
у больных COVID-19/ВИЧ.....	113
5.2.1. Определение предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 в группе	
пациентов с COVID-19/ВИЧ	113
5.2.2. Построение прогностической модели неблагоприятного исхода	
COVID-19 в группе пациентов с COVID-19/ВИЧ	123
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ВЫБОРА	
ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19/ТУБЕРКУЛЕЗ И	
COVID-19/ВИЧ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ	
ФАКТОРОВ НА ДИНАМИКУ ЗАБОЛЕВАНИЯ	127
6.1. Анализ эффективности использования алгоритмов ведения пациентов с	
COVID-19 на фоне туберкулеза.....	129

6.2. Анализ эффективности использования алгоритма ведения пациентов с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции.....	131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	135
ВЫВОДЫ	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	155
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	157
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Вспышка COVID-19 привела к одной из самых разрушительных пандемий в истории человечества, но благодаря совершенствованию оказания медицинской помощи летальность снизилась до уровня менее 1% [58]. Однако население с ослабленным иммунитетом по-прежнему подвергается повышенному риску неблагоприятного исхода болезни.

Наличие ВИЧ-инфекции дает основание предполагать высокий риск тяжелого течения COVID-19 у этой категории пациентов. В то же время у лиц, живущих с ВИЧ, даже при длительном приеме антиретровирусной терапии (АРТ), больше шансов заболеть различными хроническими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, чем у ВИЧ-негативной популяции, что может повлиять на исход после заражения SARS-CoV-2 [35]. Однако информация о связи ВИЧ-инфекции с неблагоприятными исходами у пациентов с COVID-19 в настоящее время неоднозначна [119, 171, 172, 185].

По данным литературы отмечено, что пациенты с COVID-19 на фоне туберкулеза сталкиваются с повышенным риском госпитализации, более длительным временем выздоровления у пожилых пациентов по сравнению с лицами с моноинфекцией COVID-19 [56]. Даже несмотря на более легкий характер течения COVID-19, вызванных геновариантом Омикрон по сравнению с более ранними геновариантами, у пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза не наблюдается более легкого течения заболевания. При этом С. Stochino (2022) сообщил о серии случаев, по-видимому, нозокомиальной передачи SARS-CoV-2 среди стационарных больных туберкулезом, отметив, что исход заболевания, в целом, был благоприятным. В настоящее время данные о влиянии туберкулеза на течение COVID-19 спорны, при этом случаи заболевания продолжают регистрироваться, а вирус мутировать [1].

У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 не выявлены, между тем эта информация необходима для прогнозирования течения заболевания и оптимизации ведения пациентов.

Данные об особенностях COVID-19 у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез весьма скудны и неоднозначны [11, 29]. Понимание закономерностей развития COVID-19 на таком преморбидном фоне позволило бы выработать оптимальную тактику назначения патогенетической терапии, оказывающей иммуномодулирующее воздействие на организм человека.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время имеется ряд исследований, где авторами изучены особенности течения COVID-19 у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Рахвалов А. П. с соавт. (2021) выявил, что рентгенологические проявления COVID-19 при коинфекции ВИЧ/туберкулез неспецифичны и наблюдались в 48,2% случаев. Роль иммунного статуса не влияла на выраженность рентгенологических проявлений пациентов исследуемой категории [40].

Зубань О. Н. с соавт. (2021) показал, что для пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и COVID-19 были характерны незначительная площадь поражения легочной ткани, среди клинических форм превалировал диссеминированный туберкулез, в 32,7% случаев потребовалось лечение в условиях ОРИТ [11].

Мишиной А. В. с соавт. (2021) установлено, что туберкулезный процесс у пациентов с COVID-19, ВИЧ-инфекцией и туберкулезом характеризовался генерализацией специфического процесса, внелегочными поражениями, подтвержденным бактериовыделением, диссеминированными процессами со склонностью к слиянию, формированию инфильтратов и деструкции легочной ткани, лимфаденопатией [29].

Альжанов Р. С. с соавт. (2022) показал, что у пациентов с выраженным иммунодефицитом COVID-19 протекал в более легкой форме по сравнению с иммунокомпетентными лицами, однако глубокая иммуносупрессия являлась риском неблагоприятного исхода по причине прогрессирования специфического процесса у лиц с коинфекцией ВИЧ/туберкулез [15].

Лебедева И. Б. с соавт. (2023) выявила, что клинические проявления и лабораторные характеристики не различались у лиц с моноинфекцией COVID-19, сочетанием COVID-19 и ВИЧ, сочетанием COVID-19, ВИЧ и ТБ. Для пациентов всех групп были характерны метаболические нарушения [16].

Малашенков Е. А. с соавт. (2021) установил, что наличие распространенных форм туберкулеза и ВИЧ-инфекции оказывает неблагоприятное влияние на прогноз течение сочетанных форм инфекций [31].

Черноземова Е. А. с соавт. (2023) выявила, что предикторами летального исхода у ВИЧ-инфицированных пациентов были частота дыхательных движений >20 в минуту, процент поражения легких более 50%, уровень CD4+ менее 40 кл/мкл, С-реактивный белок более 50 мг/л, наличие 3 и более сопутствующих заболеваний [39].

Предикторы риска тяжелого течения COVID-19 на фоне туберкулеза до настоящего времени не изучены. Нерешенным остается вопрос оптимальной тактики лечения пациентов с COVID-19/ТБ.

Несмотря на то, что пандемия COVID-19 закончилась и циркулирующие разновидности геноварианта «Омикрон» вызывают в подавляющем большинстве случаев лишь легкие формы заболевания, пациенты с социально значимыми инфекциями, такими, как туберкулез и ВИЧ-инфекция, остаются особенно уязвимыми к данному заболеванию, представляя собой группу риска по тяжелому течению COVID-19. Это требует продолжения дальнейших исследований по определению предикторов тяжелого течения COVID-19 и выбору на их основе рациональной тактики ведения пациентов COVID-19/ВИЧ и COVID-19/ТБ.

Цель и задачи исследования

Цель исследования

Разработка и обоснование алгоритма ведения пациентов с COVID-19 и социально значимыми заболеваниями (туберкулез, ВИЧ-инфекция) на основе их комплексной клинико-лабораторной характеристики и выявления предикторов неблагоприятного исхода.

Задачи исследования

1. Выделить клинические и лабораторные особенности течения COVID-19 на фоне туберкулеза, ВИЧ-инфекции в стационарных условиях.
2. Оценить схемы лечения в группах пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза, ВИЧ-инфекции при различных исходах заболевания.
3. Определить предикторы неблагоприятного исхода заболевания в группах пациентов COVID-19 на фоне туберкулеза и ВИЧ-инфекции.
4. Разработать и обосновать алгоритм выбора тактики лечения пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза и ВИЧ-инфекции на основе выделенных предикторов неблагоприятного исхода.

Научная новизна

В рамках настоящего исследования впервые выявлены клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции и туберкулеза. В связи с ранним переводом больных с COVID-19/ТБ, находившихся на стационарном лечении по поводу ТБ, в инфекционное отделение для лечения COVID-19 у данных пациентов наблюдалось более легкое течение заболевания, меньший объем поражения легких по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19. Несмотря на более высокие значения тромбоцитов периферической крови и более низкие показатели МНО у больных с COVID-19/ТБ, ранние сроки госпитализации способствовали менее тяжелому течению заболевания и не

приводили к более высокой частоте развития ТГВ/ТЭЛА, по сравнению с больными с COVID-19. Течение заболевания у пациентов с COVID-19/ВИЧ протекало в более тяжелой форме, по сравнению с больными с моноинфекцией COVID-19 отличаясь более высокой частотой развития ТГВ/ТЭЛА, низкими показателями эритроцитов, гемоглобина, общего белка, более высокими показателями ферритина, относительного уровня нейтрофилов, что в сочетании с более поздними сроками госпитализации снижало шансы на выздоровление.

Впервые проанализированы особенности терапии у пациентов с COVID-19/ТБ и COVID-19/ВИЧ, влияние сроков назначения, курсовых и среднесуточных доз глюкокортикостероидов на исходы лечения данных категорий пациентов. Показано, что значимо чаще и, в основном, в ранние сроки болезни противовирусную терапию получали больные с COVID-19/ТБ. Эти пациенты существенно реже получали глюкокортикостероиды, их курсовая и суточная дозы были также значительно меньше по сравнению с таковыми у больных с COVID-19 и COVID-19/ВИЧ. Курсовые и среднесуточные дозы глюкокортикостероидов у умерших во всех анализируемых группах были значительно выше.

Впервые с учетом выявленных особенностей течения определены клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов в сочетании с ВИЧ-инфекцией, основанные на данных о наличии токсоплазмоза, показателях ЧДД, относительного уровня нейтрофилов, ферритина, СРБ, D-димера, общего белка, мочевины; в сочетании с туберкулезом, основанные на данных о возрасте (старше 59 лет), наличии заболеваний ССС, объеме поражения ткани легких (двусторонний туберкулезный процесс), показателях сатурации, уровне АСТ, ферритина, общего белка, СРБ.

Впервые на основе особенностей клинических проявлений и предикторов неблагоприятного исхода разработаны алгоритмы ведения больных COVID-19/ТБ и COVID-19/ВИЧ, включающие обязательную раннюю госпитализацию пациентов этих групп, своевременное назначение противовирусной терапии, сокращение частоты назначения глюкокортикостероидов и их максимальных курсовых и суточных доз, позволившие оптимизировать ведение этих категорий пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в определении комплекса предикторов неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на момент поступления в стационар на основании комплексного анализа клинико-лабораторных и инструментальных особенностей течения COVID-19/ВИЧ и COVID-19/ТБ, позволяющих усовершенствовать оказание помощи этим категориям больных, направленной на минимизацию риска летального исхода.

Практическая значимость работы заключается в разработке моделей прогноза летального исхода COVID-19/ВИЧ и COVID-19/ТБ, которые могут быть использованы для маршрутизации пациентов (госпитализация в линейное отделение, палату интенсивного наблюдения или отделение реанимации) и выбора тактики лечения.

Для практического применения предложены алгоритмы ведения больных COVID-19/ТБ и COVID-19/ВИЧ, основанные на особенностях клинических проявлений и предикторов неблагоприятного исхода, позволившие оптимизировать ведение этих категорий пациентов, за счет сокращения сроков госпитализации в стационар, раннего назначения противовирусных препаратов, снижения частоты назначения максимальных доз ГКС, что привело к сокращению летальных исходов у больных COVID-19/ТБ и COVID-19/ВИЧ на 11,1 % и 21,7 %, соответственно.

Методология и методы исследования

В качестве методологической базы диссертации использованы научные работы отечественных и зарубежных авторов, отобранные в соответствии с поставленной целью исследования и его задачами. Данное исследование основано на ретроспективном анализе историй болезни пациентов с COVID-19 на фоне

туберкулеза и ВИЧ-инфекции и определении клинических, лабораторных и инструментальных предикторов неблагоприятного исхода, а также проспективной оценке, длительностью наблюдения в два года, эффективности разработанного алгоритма ведения этих пациентов, ориентированного на оптимизацию оказания данным категориям пациентов медицинской помощи.

С целью выполнения поставленных задач было проанализировано 330 историй болезни и впоследствии с учетом сформулированных критериев включения и исключения сформированы три группы пациентов: пациенты COVID-19 без сопутствующей патологии туберкулез или ВИЧ-инфекция (80 человек); пациенты с COVID-19 на фоне туберкулеза (99 человек) и пациенты с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции (50 человек), дополнительно разделенные на подгруппы по исходу заболевания (выздоровление/летальный исход).

Для оценки результатов исследования был проведен анализ клинических, лабораторных и инструментальных параметров. Полученные данные обработаны с применением современных статистических методов, включая построение предсказательных математических моделей с помощью бинарной логистической регрессии.

Положения, выносимые на защиту

1. Учитывая раннюю госпитализацию пациентов с ТБ и своевременное начало терапии COVID-19 особенностями клинического течения COVID-19/ТБ были более легкая форма болезни, меньший объем поражения легких, более низкий риск развития острого респираторного дистресс-синдрома, COVID-19/ВИЧ – более тяжелое течение, высокая частота встречаемости одышки, более высокий риск тромбоэмболических осложнений, более высокая частота летального исхода.

2. Лабораторными особенностями течения COVID-19/ТБ являлись тромбоцитоз, более высокие показатели скорости оседания эритроцитов, активированного частичного тромбопластинового времени, COVID-19/ВИЧ –

анемия, более выраженные показатели лимфопении, нейтрофилеза, повышения скорости оседания эритроцитов, ферритина, аспартатаминотрансферазы в сравнении с моноинфекцией COVID-19.

3. У пациентов с COVID-19/ТБ раннее начало противовирусной терапии в сочетании с ограниченным назначением низких доз глюкокортикостероидов являлось целесообразной стратегией лечения и способствовало снижению летальных исходов. Среди пациентов с COVID-19/ВИЧ более высокие среднесуточные и курсовые дозировки гормональных препаратов в сочетании с более частым их назначением повышали риск неблагоприятного исхода.

4. Предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19/ТБ являлись двустороннее поражение легких, наличие сопутствующей патологии (гепатитов различной этиологии, анемии, сердечно-сосудистых заболеваний), повышенный уровень С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, ферритина, аспартатаминотрансферазы, снижение концентрации общего белка и сатурации. Для пациентов с COVID-19/ВИЧ таковыми предикторами были дыхательная недостаточность, относительный нейтрофилез, повышенный уровень мочевины, С-реактивного белка, ферритина, D-димера, гипопроteinемия, уровень CD4⁺ лимфоцитов менее 200 клеток, наличие токсоплазмоза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достаточный объем выборки (всего – 229 пациентов, из них 80 пациентов из группы COVID-19, 99 пациентов с COVID-19/ТБ и 50 – с COVID-19/ВИЧ), длительные сроки наблюдения (до двух лет), включая продолжительность применения разработанного алгоритма, использование надежных валидных методов обследования и современных методов статистической обработки полученных данных, адекватных поставленным задачам, подтверждают достоверность полученных результатов. На основе полученных результатов была разработана программа для ЭВМ, выдано свидетельство о государственной регистрации. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и

визуализация полученных результатов осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ был проведен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на Междисциплинарной научно-практической конференции молодых ученых «Новая коронавирусная инфекция. Опыт диагностики, лечения и профилактики» (г. Москва, 06.12.2022 г.); II Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и современные инфекции: новые вызовы и перспективы», посвященной памяти академика РАН М.И. Перельмана (г. Москва, 20.12.2023 г.); Международном форуме по борьбе с туберкулезом «Китай-Россия» и Ежегодной научной конференции экспертной комиссии по туберкулезу при Синьцзянском медицинском обществе в 2024 году (г. Урумчи, Китайская Народная Республика, 25.10.2024 г.); Межрегиональной конференции молодых ученых с международным участием «Междисциплинарные аспекты фтизиатрии и инфекционных заболеваний: теория и практика», 27.05.2022 г.; XVI Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, 25-27 марта 2024 года; ISAAR 2024 & Annual Conference of KSAT / Infect Chemother 2024; XV Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням им. Академика В.И.Покровского, 27-29 марта 2023 года; International Congress on Infectious Diseases 2024: Held in Cape Town, South Africa December 3-6, 2024.

Диссертационная работа апробирована «30» января 2026 г. на апробационной комиссии в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава РФ (НМИЦ ФПИ).

Личный вклад автора

Автором проведен анализ литературных источников по теме исследования, самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн; в соответствии с критериями включения и исключения были отобраны и проанализированы 229 историй болезни, из них 99 пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза и 50 – на фоне ВИЧ-инфекции, а также 80 с моноинфекцией COVID-19, сформирована электронная база данных с внесением 246 показателей на каждого пациента с последующей статистической обработкой при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0, обобщение и анализ полученных данных, подготовлены публикации по результатам исследования, написаны главы исследования, сопоставлены полученные результаты исследования с данными литературы, написаны выводы и практические рекомендации.

Объем личного вклада автора в выполнение исследования составляет 80%, в том числе: сбор материала — 95%, анализ данных — 80%, разработка математических моделей прогноза — 100%, написание текста диссертации и автореферата — 100%.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, в учебный процесс Центра образования ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспортам научных специальностей 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.1.26 Фтизиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют

области специальности, конкретно – пунктам 2 (Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов.) и 4 (Лечение инфекционных болезней: этиотропная, патогенетическая, генная терапия, иммунотерапия, диетотерапия, физиотерапия, санаторно- курортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация.) паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни и пунктам 4 (Средства и методы диагностики социально – значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения.) и 6 (Персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями) паспорта научной специальности 3.1.26 Фтизиатрия.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, отражающих основные результаты диссертации в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 иная статья по теме диссертации; 5 публикаций в сборниках международных и всероссийских научных конференций; 1 программа для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 185 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Список литературы включает 210 источников, в том числе 70 отечественных и 140 иностранных. Работа иллюстрирована 53 рисунками и 44 таблицами.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ТУБЕРКУЛЕЗ, ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ) И АНАЛИЗ ТЕРАПИИ COVID-19 В ДАННЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. COVID-19 и туберкулез

1.1.1. Влияние COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу

Пандемия COVID-19 привела к глобальному кризису в здравоохранении, вскрыв проблемы в области общественного здоровья и экономики [146, 209]. По состоянию на 23 августа 2025 года в мире было зарегистрировано более 704 миллионов случаев заболевания и 7,01 миллионов смертей, связанных с COVID-19 [208]. Почти половина этих случаев приходится на четыре страны с высоким бременем COVID-19, включая США (16,1%), Бразилию (5,7%), Индию (9,5%) и Францию (5,3%). Удельный вес заболевших в РФ составил в этот период времени 3,4% [27, 208]. Всего с начала пандемии по состоянию на 23.08.2025 в России выявлено более 18 миллионов случаев, среди которых более 380 тысяч летальных исходов [14].

Заболеваемость туберкулезом в 2020 г. составила около 10 миллионов человек и на тот год – год начала пандемии COVID-19, согласно статистике, ежегодно снижалась всего на 1–2% [148]. В 2020 г. Нигерия сообщила о снижении числа впервые выявленных случаев по сравнению с 2019 г., что могло быть связано с распространенностью COVID-19 и ограничениями в диагностике и непрерывном лечении ТБ [76]. Lai C.C. и др. на Тайване заявили, что за первые 20 недель 2020 года распространенность туберкулеза снизилась, что по большей части, являлось следствием снижения охвата населения плановыми диагностическими мероприятиями в период пандемии [155]. Отсутствие охвата населения многих стран своевременной диагностикой ТБ не только задерживает лечение пациентов,

но и приводит к заражению других людей. С другой стороны, несвоевременное лечение также увеличивает тяжесть заболевания и, следовательно, повышает уровень смертности. Поскольку в годы пандемии глобальная система здравоохранения была сосредоточена на COVID-19, программе борьбы с туберкулезом уделялось меньше внимания. Это привело к задержкам в реализации Глобальной программы по борьбе с туберкулезом ВОЗ [204]. Согласно Глобальному отчету ВОЗ по туберкулезу, опубликованном в октябре 2024 года, число впервые выявленных случаев заболевания в мире в 2023 году составило 8,2 миллионов человек, а общая распространенность составила 10,8 миллионов больных туберкулезом, что превысило показатели 2022 года (10,7 миллионов) и 2021 года (10,4 миллиона) [140].

Последствия пандемии сказываются на глобальной эпидемической ситуации по туберкулезу, одновременно повышая риск заражения SARS-CoV2 на фоне туберкулеза. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что пациенты с COVID-19 с сопутствующими заболеваниями, такими как диабет, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, подвергаются большему риску смерти, но в нескольких исследованиях участвовали пациенты с COVID-19, имеющие также и другие респираторные инфекционные заболевания, в том числе туберкулез [175, 197]. Это требовало проведения научных исследований о влиянии не только соматических заболеваний на исход COVID-19, но также и других хронических заболеваний инфекционного генеза, в особенности с поражением респираторного тракта [2, 27].

1.1.2. Особенности течения COVID-19 на фоне туберкулеза

С начала пандемии стали публиковаться описания случаев COVID-19 на фоне туберкулеза, причем многие авторы указывали на трудности в распознавании специфических рентгенологических изменений в легких в случае развития COVID-19 [37]. По данным Старшиновой А.А. и Довгальук И.Ф. (2021) частота COVID-19 на фоне туберкулеза в структуре коморбидной патологии варьировала от 0,3–8,3 %

случаев, встречаясь чаще в странах с высоким бременем туберкулеза, как Китай и Индия [27, 59].

Наличие респираторных заболеваний у пациентов вызывает дисфункцию дыхательной системы и легких, что делает туберкулез фактором риска для более тяжелого течения COVID-19 [27, 198]. Во время пандемии была зарегистрирована более высокая частота заболеваемости COVID-19 среди больных туберкулезом [71, 108, 201, 202, 210]. Исследование Cao Y., Liu M. и др. (2020) доказало высокую заболеваемость COVID-19 у больных туберкулезом, вскрыв уязвимость и восприимчивость этого контингента пациентов к новой коронавирусной инфекции [71]. В ряде зарубежных исследований также сообщалось о тяжелом течении COVID-19 при туберкулезе, что свидетельствовало о туберкулезе, как одном из факторе риска тяжелого течения COVID-19 [75, 134, 201].

COVID-19 и туберкулез являются респираторным инфекциями, которые передаются воздушно-капельным путем, вызывая гипервоспалительное состояние в легких, характеризующееся мультисистемным поражением и аномальным высвобождением цитокинов. Таким образом, разумно предположить, что гипервоспалительная среда, вызванная COVID-19, может ускорить прогрессирование туберкулеза и наоборот [191]. Серьезной проблемой COVID-19 при сочетании с активным, в том числе впервые выявленным ТБ, помимо более неудовлетворительных результатов лечения, является возможность гиподиагностики ТБ из-за схожести клинических симптомов. Также важно учитывать распространенность лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза [27].

Сообщалось о случаях с COVID-19 на фоне туберкулеза в Саудовской Аравии, где у пациентов были выявлены рентгенологические проявления туберкулеза до подтверждения диагноза с помощью микробиологического тестирования [161]. Хотя у больных были разные проявления заболевания, у всех выявлялись нетипичные рентгенологические паттерны для COVID-19, что вызвало подозрение на альтернативное заболевание легких [27]. В то время как COVID-19, вероятно, будет иметь двустороннюю, диффузную инфильтративную картину,

туберкулез (за исключением милиарного) чаще всего характеризуется односторонней инфильтрацией верхней доли легкого по типу консолидации. Медиаторы иммунного ответа (цитокины), которые, возможно, вызывают некроз и образование полостей при ТБ, могут привести к последующему фиброзу [205] и влиять на функцию дыхательных путей, повышая риск развития пневмонии и дыхательной недостаточности. В другой серии случаев сообщалось о 4 случаях COVID-19 на фоне неverified ранее ТБ с атипичными рентгенологическими признаками [137]. В сообщении о случае заболевания COVID-19 у 28-летнего мужчины, описаны изменения с инфильтратами в легких, диссеминацией, туберкулемой и поражением печени туберкулезной этиологии, что вызвало трудности диагностики [71].

Лебедева И.В. с соавторами (2021), изучив эпидемический процесс COVID-19 в Кузбассе, также пришли к выводу о высокой заболеваемости среди больных туберкулезом, которая была выше в 2,96 раз, чем в общей популяции (2876,050/0000 и 971,170/0000 соответственно). Тем не менее, авторы исследования отмечали, что COVID-19 у пациентов с туберкулезом протекал легче, чем без этой патологии. Вирусная пневмония развивалась в 9,2 раза реже, оксигенация пациентам потребовалась только в 1,41% случаев (16,9% в группе сравнения), в 11,8 раза реже возникала потребность в назначении антибиотиков [111]. В обзоре Юсупалиева М.М. с соавт. (2022) приводятся данные о том, что несмотря на более высокую восприимчивость пациентов с туберкулезом к COVID-19, туберкулез сам по себе не является причиной более тяжелого течения заболевания и летального исхода, основное влияние на течение инфекционного процесса оказывали соматические заболевания (болезни сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и др.) [65, 110]. Имеющиеся на сегодняшний день данные о течении COVID-19 на фоне туберкулеза весьма противоречивы, что диктует необходимость продолжения дальнейших исследований.

1.1.3. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза

Начальные симптомы COVID-19 аналогичны другим респираторным инфекциям, тем не менее, пациенты с COVID-19 часто могут быть инфицированы и другими распространенными вирусными, бактериальными и грибковыми патогенами [75, 81, 100], что может препятствовать диагностике и лечению COVID-19 [207].

К настоящему времени было опубликовано несколько систематических обзоров, посвященных COVID-19/ТБ. Один из них включает в себя обобщение информации о 89 случаях COVID-19/ТБ, из которых 19 (23,5%) закончились летальным исходом. Более 85% всех случаев были из Индии, Италии и Китая. Авторы обнаружили доказательства среднего уровня, указывающие на то, что пациенты с COVID-19 на фоне ТБ подвержены более высокому риску смерти или серьезного заболевания, чем пациенты с COVID-19 без туберкулеза [117, 175].

Пожилой возраст, особенно старше 65 лет, может быть фактором риска смерти от COVID-19/ТБ, что согласуется с выводами, указывающими на экспоненциальное увеличение уровня смертности от COVID-19 с возрастом [96, 174, 175]. Существует несколько основных причин данной тенденции, к которым относятся большее количество сопутствующих заболеваний, нарушение регуляции иммунного ответа и хроническое субклиническое системное воспаление у пожилых людей [152].

Также было выявлено, что у пациентов с COVID-19/ТБ количество сопутствующих заболеваний было намного больше, чем у пациентов с COVID-19 без ТБ [103]. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями среди пациентов с COVID-19 были артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания дыхательной системы, тогда как среди больных COVID-19/ТБ наиболее часто встречались сахарный диабет, артериальная гипертензия, ВИЧ-инфекция, гепатит, эпилепсия и рак [103]. При этом ВИЧ-инфекция и сахарный диабет являлись факторами риска развития туберкулеза [173, 175].

В ряде исследований особое внимание было уделено связи сопутствующих заболеваний с неблагоприятным исходом COVID-19, в ходе которых выяснилось, что у умерших пациентов с COVID-19/ТБ была значительно более высокая частота встречаемости артериальной гипертензии, сахарного диабета и онкологических заболеваний, чем у выживших [186]. В ранних публикациях сообщалось о том, что SARS-CoV-2 связывается с клетками-мишенями посредством ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), а у пациентов с артериальной гипертензией обычно наблюдается повышенная экспрессия АПФ2 из-за применения ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы [74]. Хотя некоторые исследования показали, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) вредны для пациентов с COVID-19, авторы обновленного метаанализа пришли к выводу, что терапия иАПФ в сочетании с БРА (иАПФ/БРА) не способствует повышению риска смертности или тяжелым проявлениям среди пациентов с COVID-19 [83, 175, 180]. Пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией было рекомендовано продолжать терапию иАПФ/БРА [182]. Тем не менее, еще предстоит определить, применимы ли рекомендации в отношении терапии иАПФ/БРА у пациентов с COVID-19 в равной степени к пациентам с COVID-19/ТБ.

Наиболее распространенными клиническими проявлениями COVID-19/ТБ являются лихорадка, кашель, одышка, потеря веса и утомляемость [17, 90, 92]. Существующие данные указывают на то, что особенности рентгенологических паттернов при COVID-19 включают двустороннее поражение, периферическое распределение и консолидацию по типу матового стекла, а также утолщение сосудов [38, 176], тогда как наиболее распространенная КТ-картина при COVID-19/ТБ включает двусторонние поражения, полости, инфильтраты, затемнение по типу матового стекла, узелки, плевральный выпот и фиброз. Высокая частота встречаемости одышки и характерных рентгенологических паттернов, таких как двусторонние поражения, инфильтраты, среди умерших пациентов с COVID-19/ТБ позволяет предположить, что они могут быть значимыми предикторами тяжести заболевания [90, 92].

При анализе лабораторных данных у пациентов с COVID-19/ТБ обращают на себя внимание высокие уровни маркеров воспаления, включая СРБ, СОЭ, прокальцитонин, ферритин и ЛДГ, незначительное увеличение количества нейтрофилов и уровня D-димера, а также снижение количества лимфоцитов и уровня гемоглобина. Тем не менее, каких-либо существенных различий в этих показателях (за исключением количества лейкоцитов) между выжившими и умершими пациентами не обнаружено, что не согласуется с предыдущими выводами о том, что маркеры воспаления были повышены в группах с тяжелым течением заболевания [86, 132, 175]. Выводы, касающиеся основных маркеров воспаления у пациентов с COVID-19/ТБ, могут служить ориентиром для продолжения изучения различных биохимических параметров с целью оценки потенциальной возможности их использования в качестве критериев тяжести состояния, а также ранних предикторов прогрессирования [194, 203].

1.1.4. Лечение пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза

Противотуберкулезная терапия не эффективна против COVID-19, потому что COVID-19 беспрепятственно развивается во время противотуберкулезной терапии [90]. В первое время пандемии в качестве этиотропной терапии COVID-19 назначали гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир (LPV/r), азитромицин, которые, как это было показано позднее, оказались неэффективными против вируса SARS-CoV2 [69]. Стоит отметить, что Stochino C. et al. (2020) не обнаружили лекарственного взаимодействия между противотуберкулезными препаратами и гидроксихлорохином [93]. 28 марта 2020 года получено разрешение на применение гидроксихлорохина у пациентов с COVID-19. Однако клинические испытания показали, что препарат не имеет особых преимуществ при лечении COVID-19, поэтому FDA отозвало экстренную лицензию [88], впоследствии препарат был также исключен и из российских рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (Версия 11). Исключен из

клинических рекомендаций и другой противомаларийный препарат – мефлохин из-за отсутствия доказательной базы по его эффективности при COVID-19 [64].

Также оказался неэффективным для лечения COVID-19 и LPV/r, используемый для лечения больных ВИЧ-инфекции [21]. В актуальной версии 19-й «Временных клинических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» среди этиотропных препаратов для терапии COVID-19 показаны к применению такие противовирусные препараты как фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир/ритонавир, умифеновир, интерферон-альфа, ремдесивир, иммуноглобулин человека против COVID-19, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, которые не обладают этиотропным действием в отношении *M. tuberculosis* [52]. Противотуберкулезные препараты, не обладая противовирусным действием, не оказывают влияния на вирус SARS-CoV-2, что позволяет инфекционному процессу, связанному с COVID-19 беспрепятственно развиваться во время противотуберкулезной терапии [76, 144].

Согласно рекомендациям по лечению COVID-19, к основным методам лечения пациентов помимо противовирусной терапии относят иммунобиологическую терапию, оксигенотерапию и различные виды патогенетического лечения, включая иммуносупрессивные и противовоспалительные препараты [200]. Противовирусная терапия может иметь больший эффект на ранних стадиях развития COVID-19, тогда как иммуносупрессивная/противовоспалительная терапия будет более эффективной на более поздних стадиях [178, 200]. Хотя некоторые исследования показали, что глюкокортикостероиды связаны со снижением ранней смертности и потребностью в искусственной вентиляции легких у пациентов с COVID-19, вопрос о том, можно ли использовать в качестве иммуносупрессивной терапии, например, дексаметазон, у пациентов с COVID-19/ТБ не исследован [109]. При этом Wan-mei Song, Jing-yu Zhao и др. рекомендуют более осторожное использование глюкокортикостероидов у пациентов с COVID-19/ТБ из-за потенциального повышенного риска развития активной тяжелой туберкулезной инфекции, связанной с их применением.

Необходимы исследования с участием более крупных выборок, чтобы изучить влияние терапии глюкокортикостероидами на прогноз пациентов с COVID-19/ТБ [144, 175, 187].

1.1.5. Влияние COVID-19 на течение латентной туберкулезной инфекции

Особую озабоченность вызывает инфицирование SARS-CoV2 на фоне латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), так как увеличивается вероятность гиподиагностики вследствие неспецифических клинических и рентгенологических признаков, имеется возможность негативного влияния лекарственной терапии, используемой при COVID-19 (например, иммунобиологической или стероидной, применяемых при тяжелом течении заболевания) на течение ЛТИ [153]. Имеются данные о том, что пациенты с ЛТИ и ТБ имеют повышенный риск заражения SARS-CoV-2 и предрасположенность к развитию тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19, хотя данные не являются окончательными. В исследовании Петроне Л. et al. (2021) [101] было продемонстрировано, что пациенты с COVID-19, как с ТБ, так и с ЛТИ, имеют низкую способность вырабатывать иммунный ответ на SARS-CoV-2, сохраняя при этом способность реагировать на МБТ-специфические антигены. В российских и зарубежных исследованиях также сообщалось, что долгосрочное воздействие COVID-19 может активировать ЛТИ, учитывая историю туберкулеза как ключевой бактериальной инфекции во время прошлых вирусных пандемий [6, 106, 124, 144].

В первом опубликованном когортном исследовании, анализирующем инфицирование COVID-19 на фоне ТБ в 8 странах, было изучено 49 случаев COVID-19/ТБ, и установлено, что диагноз COVID-19 может быть поставлен как до, так и одновременно или после диагноза «туберкулез» [75, 144].

При ЛТИ истощенные Т-клетки демонстрируют прогрессирующую потерю секреции IL-2, IFN- γ и ФНО- α . Цитокины, включая TNF- α , ИФН- γ , Т-клетки и активирующие белки важны для поддержания гранулемы в паренхиме легкого, и поэтому патогенез взаимодействия этих инфекционных агентов в

организме человека имеет решающее значение для понимания патогенеза развития COVID-19 на фоне ЛТИ и того, как ЛТИ может активироваться. Иммуномодуляция в ответ на каждый патоген имеет тенденцию индуцировать несбалансированный воспалительный ответ, который может способствовать прогрессированию и ухудшению течения обоих заболеваний.

В исследовании, проведенном Riou C. et al. [177] было обнаружено, что острая инфекция SARS-CoV-2 может не сразу привести к прогрессированию ЛТИ в субклиническую или активную форму туберкулеза, но выявили значительное снижение CD4⁺ Т-клеток у пациентов с COVID-19. Это снижение может влиять на способность хозяина контролировать латентную или новую инфекцию, вызванную *M. tuberculosis*, поскольку ответ интактных Т-клеток имеет решающее значение для поддержания гранулемы [177]. Потеря структуры гранулемы при ЛТИ из-за цитокинового шторма и истощения Т-клеток является одним из нескольких механизмов, которые были предложены в отношении патогенеза коинфекции и активации ЛТИ в результате действия SARS-CoV-2. Дополнительные механизмы, которые были постулированы, включают реактивацию из-за воспаления легких, вызванного вирусом, вспышку туберкулезных поражений, запускающую передачу сигналов интерферона I типа, которая также важна для роста микобактерий, и активацию механизма защиты, опосредованного мезенхимальными стволовыми клетками [191].

Некоторые ученые исследовали возможность непреднамеренной активации ЛТИ противовоспалительными средствами, предназначенными для уменьшения воспаления, вызванного другим патогеном. COVID-19 — это воспалительное заболевание легких, и лечение противовоспалительными средствами было бы логичным шагом в терапии COVID-19. Однако противовоспалительные средства ослабляют провоспалительные цитокины, ответственные за воспалительный процесс, включая TNF- α и IFN- γ , которые являются двумя цитокинами, ответственными за механизмы защиты как от туберкулеза, так и от COVID-19 [160]. Утверждалось, что без такой защиты активация ЛТБ будет происходить из-

за угнетения эффектов иммунной системы [168, 188], однако, для окончательного вывода необходимы дополнительные исследования [141].

1.1.6. Летальность от COVID-19 на фоне туберкулеза

До вспышки COVID-19 ТБ на протяжении многих лет был основной причиной смерти среди лиц с моноинфекцией [139]. По оценкам, в 2020 году в мире 9,9 миллионов человек были инфицированы туберкулезом и 1,3 миллиона человек с отрицательным ВИЧ-статусом умерли от туберкулеза. В настоящее время данные свидетельствуют о том, что основным путем передачи как COVID-19, так и туберкулеза является воздушно-капельный путь, а их основной мишенью являются легкие, что может привести к худшему исходу среди пациентов с COVID-19, уже инфицированных *M. tuberculosis* [75, 139]. Таким образом, из-за высокой распространенности этих инфекционных заболеваний и потенциально худшего прогноза COVID-19 у пациентов с туберкулезом, изучение случаев COVID-19 на фоне ТБ (COVID-19/ТБ) имеет большое клиническое значение [94, 139, 197, 208].

После описания единичных случаев COVID-19/ТБ с летальным исходом, ряд исследований был посвящен анализу летальности среди пациентов с COVID-19/ТБ, в которых отмечен высокий риск летального исхода у данной группы больных [94, 105, 116, 131, 134, 193].

Так, Nasiri M.J. et al. (2020) определили, что совокупный уровень смертности от COVID-19 составляет 6,6% [118]. Maryam Koupaei, Adel Naimi et al. (2021) показали, что летальность при сочетании ТБ и COVID-19 составляет 13,04% [91]. Разница в показателях смертности в двух упомянутых выше исследованиях указывает на то, что при COVID-19 на фоне туберкулеза показатели смертности выше. Эти результаты согласуются с данными Davies M.A. (2020), подтвердившими, что у пациентов с сочетанием COVID-19 и ТБ риск смерти был в 2,5 раза выше, а у пациентов с ТБ в анамнезе риск был выше на 50% [131].

В настоящее время нет доступных экспериментальных данных об иммунопатологических эффектах синергического патологического воздействия SARS-CoV2 и *M. tuberculosis*.

Различные вирусы, такие как грипп, корь и ВИЧ, вызывают нарушение функции макрофагов, подавляющих рост *M. tuberculosis* [91, 167]. Сигнальный путь интерферона I типа (IFN-I) играет ключевую роль в увеличении роста *M. tuberculosis* среди пациентов с коинфекцией респираторными вирусами и *M. tuberculosis* [149]. Внутриклеточный рост и реакция макрофагов на интерферон-гамма (IFN- γ) увеличивается с увеличением количества интерферона I типа [190]. Интерферон-гамма повышен на ранних стадиях COVID-19 [145]. Таким образом, COVID-19 является фактором риска прогрессирования ТБ [4, 105]. SARS-CoV2 и вызванные им иммунопатологические реакции в организме снижают активность иммунной системы, приводя к дисфункции Т- и В-лимфоцитов и натуральных киллеров (НК) [162]. Истощение лимфоцитов является одной из частых причин повышенной восприимчивости больных туберкулезом к вирусу SARS-CoV2 [102]. Иммунная система, особенно Т-клеточный иммунитет, опосредованный CD4+ Т-клетками, подвержена воздействию *M. tuberculosis*. В свою очередь, SARS-CoV-2 также вызывает дисбаланс иммунной системы. Это приводит к развитию иммуносупрессивного состояния, прежде всего, связанного с лимфопенией за счет сниженного количества CD4+ Т-клеток [105]. Лимфопения является информативным индикатором тяжести заболевания. С другой стороны, туберкулез повышает риски развития дыхательной недостаточности не только за счет дефицита Т-хелперов, способствующего репликации вируса SARS-CoV-2, но также и из-за уже имеющегося поражения легочной ткани [105]. Несмотря на противоречивые сведения о влиянии COVID-19 на течение туберкулеза в целом, авторы единодушны в том, что распространенные и деструктивные формы туберкулеза усугубляют течение этой острой респираторной инфекции [75, 134, 201, 205]. Считается, что это связано с увеличением объема поражения легких вследствие развития вирусной, а затем и вирусно-бактериальной пневмонии, диффузного альвеолярного повреждения легких. При сочетанном поражении

бактериальная пневмония развивалась в 1,5 раза чаще, возможной причиной этого являлась уже имеющаяся у таких пациентов уязвимость легких при длительном течении туберкулеза, дисбаланс иммунного ответа у больных туберкулезом [12].

Глубокое понимание общности и различий иммунопатогенеза и клинических особенностей COVID-19 и ТБ и дальнейшее изучение их взаимодействий может способствовать разработке новых принципов лечения COVID-19/ТБ, и более совершенных профилактических мер. Несколько исследований предполагают синергетический или аддитивный эффект *SARS-CoV2* и *M. tuberculosis*, что приводит к ухудшению тяжести заболевания, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, таких как СД II, гипертония и пр. В исследовании Sy K.T.L. et al. (2020) [193] подтверждено, что у пациентов с COVID-19/ТБ риск смерти в 2,17 раза выше, чем у пациентов с COVID-19 без ТБ [193]. Выборка состояла из 530 пациентов, 106 - больных туберкулезом. Пациенты были преимущественно мужского пола с артериальной гипертензией и/или сахарным диабетом II типа (СД II), и большинство наблюдавшихся смертей приходилось на пожилых людей с несколькими сопутствующими заболеваниями.

1.2. COVID-19 и ВИЧ-инфекция

1.2.1. Особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Около 1,2 миллиона россиян живут с ВИЧ-инфекцией, что составляет около 0,82% населения страны. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в последние годы имеет тенденцию к снижению. В 2024 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией была на уровне 36,08 на 100 тыс., что было ниже на 9,9 % по сравнению с 2023 г. (40,04 на 100 тыс. населения) и на 31,4 % ниже среднегодового показателя за период 2012–2023 гг. Тем не менее пораженность ВИЧ-инфекцией в 2024 году составила 831,44 на 100 тыс. населения и продолжает увеличиваться [33].

Для некоторых заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция, информация об их связи с неблагоприятными исходами у пациентов с COVID-19 на данный момент достаточно противоречива [119, 129, 171, 172, 185, 195]. Тем не менее данные ряда российских и зарубежных исследований свидетельствуют о том, что развитие COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа чревато высоким риском развития тяжелого течения заболевания и летального исхода [34, 36, 48, 50, 97, 98, 165].

Помимо продвинутых стадий ВИЧ-инфекции, высокой вирусной нагрузки, на исход заболевания влиял возраст (старше 55 лет) и сопутствующие соматические заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринных систем, желудочно-кишечного тракта (хронические вирусные гепатиты). Но на риск заражения COVID-19, по мнению авторов, ВИЧ-инфекция влияния не оказывала [3]. Причем ряд специалистов отмечают, что наибольший риск неблагоприятного исхода отмечается у тех пациентов с ВИЧ-инфекцией, кто не получал антиретровирусную терапию или получали ее менее месяца [28]. В странах Африки (к югу от Сахары) наблюдается самое высокое бремя ВИЧ и пациентов, не получающих антиретровирусную терапию (АРТ) [142, 156, 166, 206]. Среди 38 миллионов пациентов, живущих с ВИЧ в мире, 26 миллионов проживают в этой части континента, при этом относительно высокая доля не получает антиретровирусную терапию (АРТ) по сравнению с другими регионами мира [166, 206]. ВИЧ вызывает иммунодепрессию, истощая клетки CD4, тем самым снижая способность организма защищаться от бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций, таких как COVID-19 [32, 55, 142, 181]. Эта уязвимость к инфекциям выше, когда иммуносупрессия тяжелая и пациент не получает АРТ, что делает пациента подверженным риску возникновения оппортунистических инфекций [10, 130, 169]. Люди, живущие с ВИЧ, имеют в основе иммунную дисрегуляцию, увеличивая риск оппортунистических инфекций, аутоиммунных и онкологических заболеваний [49, 80, 138, 154, 166, 199]. В целом люди, живущие с ВИЧ, более склонны к нарушениям иммунного ответа с участием Т- и В-лимфоцитов, цитокин-интерфероновым ответам и выработке поликлональных (но

неэффективных) антител и чаще страдают неинфекционными заболеваниями, включая диабет и сердечно-сосудистые заболевания [199]. Все эти факторы могут, в принципе, повысить риск тяжелого или смертельного заболевания при присоединении инфекции, вызванной *SARS-CoV2*. Однако доказательства в поддержку этой гипотезы малочисленны и неоднозначны, при этом большинство исследователей основывались на небольших и географически ограниченных выборках [41, 85, 107, 114, 164, 183, 186, 189].

Исследование, в ходе которого были проанализированы данные случаев в Великобритании, показало, что лица, живущие с ВИЧ, имеют повышенный риск смертности [164], тогда как исследователи из Бельгии [89] и Испании [95, 122] указывают на обратное. В двух исследованиях, проведенных в штате Нью-Йорк (США), было обнаружено, что лица, живущие с ВИЧ, подвергаются повышенному риску тяжелого заболевания, требующего госпитализации [120], а третье не показало общего повышенного риска госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), интубации или смертности [158]. Российские исследования, выполненные в ряде регионов, также свидетельствуют о более высоком уровне летальности среди ВИЧ-инфицированных [20, 113, 156, 159].

Ранние одноцентровые когортные исследования и метаанализы в странах с высоким уровнем дохода и небольшим числом лиц, живущих с ВИЧ, не выявили, что ВИЧ-инфекция является фактором риска тяжелого течения COVID-19. Однако в настоящее время три метаанализа сообщают о повышенном риске смертности среди лиц, живущих с ВИЧ, инфицировавшихся *SARS-CoV2* [66, 129, 143, 185]. Кроме того, недавние исследования выявили повышенный риск тяжелого течения и летального исхода от COVID-19 среди лиц, живущих с ВИЧ, с обнаруживаемой вирусемией [192] и риск летального исхода у лиц, живущих с ВИЧ с неопределяемой вирусной нагрузкой. Дополнительными факторами риска являются пожилой возраст и мужской пол [78]. Недавние данные из Южной Африки также показали, что ВИЧ-инфекция является независимым фактором риска внутрибольничной смертности от COVID-19 [48, 184].

Результаты систематического обзора Celestin Danwang et al. (2020) также показывают, что ВИЧ-инфекция ассоциирована с повышенным риском госпитализации у людей с COVID-19 [165]. Кроме того, на основе анализа ограниченного числа исследований метаанализ скорректированного (по возрасту и полу) коэффициента опасности показал, что ВИЧ-инфекция увеличивает риск смерти у пациентов с COVID-19. Однако в нескорректированном анализе ВИЧ-инфекция не была связана с повышенным риском смерти или развития тяжелого заболевания. Влияние возраста и пола на исходы у пациентов с COVID-19 хорошо известно и ранее было опубликовано [79, 189]. Отсутствие доказательств более высокого риска смерти у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с COVID-19, в предыдущих метаанализах по этой теме, вероятно, связано с тем, что в них были объединены нескорректированные оценки [172, 179].

Взаимосвязь между возрастом и увеличением сопутствующих заболеваний у ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными хорошо известна. Наличие системного воспаления у пациентов с ВИЧ-инфекцией даже при эффективной АРТ считается причиной нефрологических, сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [72, 136]. Эти сопутствующие заболевания также ассоциированы с повышенным риском неблагоприятных исходов COVID-19 [66, 128, 136].

Результаты систематического обзора Celestin Danwang (2020) указывая на потенциально повышенный риск госпитализации с COVID-19 у ВИЧ-инфицированных лиц [165], вероятно отражают наблюдательную тактику, используемую врачами для этой категории пациентов. Действительно, зная об уязвимости больных ВИЧ-инфекцией к патогенам [151], врачи могут госпитализировать ВИЧ-позитивных людей чаще, чем ВИЧ-негативных, чтобы иметь возможность, оценивая наличие или отсутствие предикторов прогрессирования заболевания, на основании этого прогнозировать динамику болезни и возникновение осложнений [159].

Также данное исследование [165] показало, что наличие ВИЧ-инфекции не всегда увеличивает риск развития тяжелых форм COVID-19, как ранее было

установлено другими авторами [119]. Для объяснения этого явления было предложено несколько гипотез. Наиболее вероятной из них является наличие у пациентов с ВИЧ иммуносупрессии, препятствующей запуску и поддержанию гипериммунного ответа у больных с COVID-19, интенсивность которого коррелирует с тяжестью заболевания. Это утверждение справедливо только для пациентов с выраженной иммуносупрессией, связанной с ВИЧ, низким числом CD4 и высокой вирусной нагрузкой. Таким образом, до конца не известно, имеют ли пациенты с тяжелым иммунодефицитом меньшую вероятность тяжелого течения COVID-19 по сравнению с пациентами, принимающими АРТ, с количеством CD4 выше 200 клеток/мкл. Некоторые исследования показали худший прогноз у пациентов с числом лимфоцитов CD4 ниже 200/мкл [32, 72].

В ряде исследований были обобщены клинические характеристики COVID-19, а в некоторых научных публикациях сообщалось также, что соматические хронические заболевания, такие как гипертоническая болезнь, атеросклероз и диабет I и II типа, которые были у пациентов ранее, могут иметь отношение к тяжести заболевания [104, 126, 127, 163]. Учитывая, что пациенты имеют ослабленный иммунитет, а также находятся в состоянии хронически болеющих, предполагалось, что пациенты с ВИЧ / СПИДом подвергаются более высокому риску заражения новым вирусом из-за их восприимчивости даже к условно-патогенным микроорганизмам [185].

1.2.2. Влияние антиретровирусной терапии на течение COVID-19 у лиц с ВИЧ-инфекцией

Сообщается, что некоторые АРВ-препараты, такие как тенофовир дизопроксилфумарат/эмтрицитабин (TDF/FTC), потенциально эффективны против COVID-19 и могут оказывать протективное действие в отношении этой инфекции у пациентов, принимающих данные препараты в связи с ВИЧ-инфекцией, тем самым изменяя естественное течение COVID-19 [32, 128, 133, 151, 170]. Кроме того, известно, что количество CD4 и лимфопения связаны с тяжестью заболевания

и могут влиять на развитие COVID-19, поскольку одним из основных механизмов, лежащих в основе заболеваемости и смертности, связанных с COVID-19, является цитокиновый шторм [82]. Таким образом, глубокая иммунодепрессия и низкий уровень CD4 могут увеличить вероятность лимфопении и неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Таким образом, данные о тяжести COVID-19 у пациентов с COVID-19/ВИЧ весьма неоднозначны и зависят от стадии ВИЧ-инфекции и наличия и ли отсутствия АРТ в момент инфицирования. Действительно, в двух недавних исследованиях, представленных на конференции по ретровирусным и оппортунистическим инфекциям (CROI), уровень смертности между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-отрицательными пациентами с COVID-19 статистически не различался у леченных и надлежащим образом контролируемых пациентов [66, 87, 121].

В описании случая COVID-19 с коинфекцией ВИЧ-1 и ВГС тест на РНК SARS-CoV-2 был устойчиво отрицательным в разных образцах в разное время, хотя антитела к SARS-CoV-2 в плазме были положительными [125, 207]. Авторы полагают, что одним из возможных объяснений является то, что у пациента, который принимал анти-ВИЧ-1 препараты, сообщалось об эффектах анти-SARS-CoV2 [157]. Эти данные согласуются с представлением о том, что некоторые средства против ВИЧ-1 могут оказывать профилактическое и/или терапевтическое действие против SARS-CoV2. Другая возможность заключается в том, что активированный интерферон типа I (IFN-I) может помочь подавить репликацию SARS-CoV2 [125].

Известен также уникальный тяжелый случай, связанный с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции. КТ показала рентгенологические признаки, характерные для вирусной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, с множественным двусторонним поражением легких [99]. После пероральной терапии препаратом против ВИЧ (LPV/г в дозировке 400/100 мг два раза в день в течение 12 дней) и моксифлоксацином 400 мг один раз в сутки в течение 7 дней, гамма-глобулином 400 мг/кг один раз в сутки в течение 3 дней и метилпреднизолоном 0,8 мг/кг один

раз в сутки в течение 3 дней внутривенно. у пациента наблюдалось заметное клиническое и рентгенологическое улучшение [21].

В другом масштабном исследовании была предпринята попытка выяснить факторы риска COVID-19 у пациентов с ВИЧ/СПИДом, и оценить роль АРТ в профилактике или лечении COVID-19. Это исследование показало, что в популяции ВИЧ/СПИДа все пациенты с COVID-19 в совокупности, получавшие АРТ, имели относительно нормальное количество CD4+ Т-лимфоцитов, а такие факторы, как пол, количество CD4+, уровень вирусной нагрузки или схема АРТ не показали никакой связи с возникновением COVID-19. Следует отметить, что ни один из этих пациентов с COVID-19/ВИЧ не принимал ремдесивир, схему АРТ на основе LPV/r [48, 73].

Таким образом, к настоящему времени результаты имеющихся наблюдений достаточно противоречивы. С одной стороны, некоторые исследователи предполагают, что иммуносупрессия, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, вероятно, способствует активной репликации вируса SARS-CoV2, приводя к манифестированному, зачастую тяжелому течению COVID-19. С другой стороны, некоторые авторы указывают, что скомпрометированная иммунная система с более низким уровнем CD4+ Т-клеток, наоборот, способствует более легкому течению COVID-19, без выраженных клинических проявлений, и более низкий иммунный статус может защитить организм человека от развития цитокинового шторма, который вызывает SARS-CoV-2 [73, 150].

1.2.3. Прогнозирование риска неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с туберкулезом

Пациенты с ВИЧ-инфекцией представляют собой особую группу риска развития тяжелых форм инфекционных болезней. Их иммунная система ослаблена, что делает течение COVID-19 менее предсказуемым и потенциально более опасным. Стандартные подходы, включая применение глюкокортикостероидов, нередко разрабатывались без учета особенностей таких пациентов. Отсутствие

чётких рекомендаций по терапии и прогнозированию исходов COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией обосновывает необходимость индивидуального подхода к ведению таких пациентов, при котором особое значение приобретает оценка риска неблагоприятных исходов с учётом применения глюкокортикостероидов, в отдельных случаях, ингибиторов провоспалительных цитокинов, как препаратов, потенциально влияющих на прогноз заболевания [20].

Пациенты с COVID-19 на фоне туберкулеза, аналогично больным ВИЧ-инфекцией, представляют собой особую группу больных ввиду уже имеющегося поражения легочной ткани на момент инфицирования SARS-CoV2 и наличием иммунного дисбаланса, связанного с туберкулезным процессом. Ведение таких пациентов также требует индивидуального подхода, который, в том числе, может базироваться на моделях прогноза неблагоприятного исхода COVID-19.

Из литературы известны способы прогнозирования риска неблагоприятного течения COVID-19. Так, например в способе прогнозирования исхода вирусной пневмонии при COVID-19 [43] использованы параметры пациента такие, как значения SpO_2 , общий белок и мочевины. Неблагоприятный исход прогнозировался при уровне SpO_2 без кислородной поддержки менее 77,5, мочевины $\geq 8,98$ ммоль/л, общего белка менее 55,5 г/л. Однако данный способ применим только к общей популяции пациентов с COVID-19 и не учитывает особенности течения инфекции у лиц, живущих с ВИЧ инфекцией, у которых иммунодефицит может существенно изменять клинические проявления и факторы риска, а также ставит под сомнение использование данного способа прогнозирования у больных туберкулезом. Ряд других способов прогнозирования течения COVID-19 также не ориентированы непосредственно на оценку состояния пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом [24, 44, 123].

Известна прогностическая модель неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний, построенная на основании многофакторного анализа клинико-лабораторных и инструментальных данных. Прогноз формировался на основе следующих факторов: потребность в инффузии кислорода, проведение ИВЛ, использование высокопоточной

оксигенации (AIRVO), стадия ВИЧ-инфекции 4В, впервые выявленная ВИЧ-инфекция, уровень альбумина и общего белка, нормализованное распределение мочевины, CD4+ (%), частота дыхания и степень поражения лёгочной ткани по данным КТ. Наибольший вес в модели имели сниженный уровень альбумина ($\beta = -0,189$), общего белка ($\beta = -0,127$) и проведение ИВЛ ($\beta = 0,300$), ассоциированные с высоким риском летального исхода. Тем не менее, данный подход имеет ряд ограничений. Все пациенты, включённые в исследование, находились на поздней стадии ВИЧ-инфекции, что ограничивает экстраполяцию модели на более широкую популяцию, включая пациентов на антиретровирусной терапии с сохранённым иммунным статусом. Модель не представлена в виде формулы дискриминантного уравнения, что делает затруднительным быстрое определение риска летального исхода у конкретного пациента для оперативного принятия решения в отношении тактики его ведения. Кроме того, несмотря на высокую прогностическую ценность выявленных факторов, в исследовании не был предложен конкретный алгоритм клинического ведения пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода, что снижает практическую применимость результатов [50]. В доступной литературе не удалось найти подобных моделей, позволяющих прогнозировать течение COVID-19 у больных туберкулезом.

Резюме

Вспышка COVID-19 привела к одной из самых разрушительных пандемий в истории человечества, но благодаря созданию и применению вакцин от COVID-19 и лучшему пониманию методов лечения, общая смертность от COVID-19 снизилась в 2024 году по данным ВОЗ до уровня 0,2-0,5%, составив в России 0,25%. Однако население с ослабленным иммунитетом по-прежнему подвергается повышенному риску неблагоприятного исхода заболевания [32].

Наличие ВИЧ-инфекции дает основание предполагать высокий риск тяжелого течения COVID-19 у этой категории пациентов. В то же время у людей, живущих с ВИЧ, даже при длительном приеме АРТ, также больше шансов заболеть различными неинфекционными хроническими заболеваниями, такими как гипертония, чем у ВИЧ-негативной популяции, что может повлиять и на исход

COVID-19. Однако информация о связи ВИЧ с неблагоприятными исходами у пациентов с COVID-19 в настоящее время противоречива [32]. До настоящего времени нет четкого представления о критериях прогнозирования тяжести течения COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции, что, в свою очередь, необходимо для выработки оптимальной тактики ведения пациентов с COVID-19/ВИЧ.

По данным научной литературы отмечено, что пациенты с сочетанной патологией COVID-19/ТБ сталкиваются с повышенным риском госпитализации, более длительным временем реконвалесценции в старших возрастных группах по сравнению с лицами с моноинфекцией COVID-19. Даже несмотря на более легкий характер течения COVID-19 в общей популяции, вызванного геновариантом «Омикрон» по сравнению с более ранними геновариантами, у пациентов с COVID-19 на фоне ТБ не наблюдается более легкого течения заболевания в связи с дисфункцией иммунной системы и имевшимся ранее поражением органов дыхания, повышающими риски развития дыхательной недостаточности [28]. Тем не менее, предикторы риска тяжелого течения COVID-19 на фоне туберкулеза до настоящего времени не изучены. Остаются пробелы и в понимании оптимальной тактики терапии пациентов с COVID-19/ТБ [26].

Таким образом, несмотря на то что пандемия COVID-19 закончилась и циркулирующие разновидности геноварианта «Омикрон» вызывают в подавляющем большинстве случаев лишь легкие формы заболевания, пациенты с социально значимыми инфекциями, такими как туберкулез и ВИЧ-инфекция, остаются особенно уязвимыми к данному заболеванию, представляя собой группу риска по тяжелому течению COVID-19. Это требует продолжения дальнейших исследований как по определению предикторов тяжелого течения COVID-19, так и выбору на этой основе наиболее рациональной тактики ведения пациентов COVID-19/ВИЧ и COVID-19/ТБ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование проводилось в течение 2021 – 2024 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (НМИЦ ФПИ) и клинической базе НМИЦ – ГБУЗ Московской области «Домодедовская больница» (ДБ).

Исследование осуществлялось согласно основным положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последней редакции (Сеул, Корея, 2008) и пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002) и 30 (Токио, 2004). Протокол исследования одобрен Комитетом по этике НМИЦ ФПИ (протокол № 61/4 от 16 ноября 2021 г.) [23].

На всех этапах исследования материалом для изучения послужили истории болезней пациентов с сочетанной патологией COVID-19 при наличии одного из социально значимых заболеваний (туберкулез, ВИЧ-инфекция). Группой сравнения являлись пациенты с моноинфекцией COVID-19, не страдающие туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Дизайн исследования:

А) Тип дизайна: наблюдательное, когортное, комбинированное (ретро- и проспективное), открытое.

Б) Объект исследования: течение COVID-19 у пациентов, проходивших лечение в стационарных условиях (пациенты с COVID-19, пациенты с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции (COVID-19/ВИЧ), пациенты с COVID-19 на фоне туберкулеза (COVID-19/ТБ).

В) Предмет исследования: предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с сочетанной патологией при наличии одного из социально значимых заболеваний (туберкулез, ВИЧ-инфекция), проходивших лечение в стационарных условиях.

Г) Единица наблюдения: пациент с сочетанной патологией COVID-19 и одно из социально значимых заболеваний (туберкулез, ВИЧ-инфекция).

Критерии включения:

- 1) Наличие подписанного пациентом добровольного согласия на участие в исследовании.
- 2) Возраст 18-69 лет.
- 3) Лабораторно подтвержденная новая коронавирусная инфекция COVID-19.
- 4) Начало болезни COVID-19 не ранее 2021 года.
- 5) Лечение в стационаре по поводу COVID-19 не менее 7 дней.
- 6) Туберкулез органов дыхания для группы COVID-19/ТБ
- 7) ВИЧ-инфекция для группы COVID-19/ВИЧ [63].

Критерии невключения:

- 1) Возраст моложе 18 и старше 70 лет.
- 2) Тройная сочетанная патология COVID-19/ТБ/ВИЧ.
- 3) Туберкулез внелегочной локализации для группы COVID-19/ТБ.

Критерии исключения:

- 1) Пребывание в стационаре менее 7 дней.
- 2) Выявление сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.

Все данные пациентов деперсонализированы.

Основные этапы исследования представлены следующим образом:

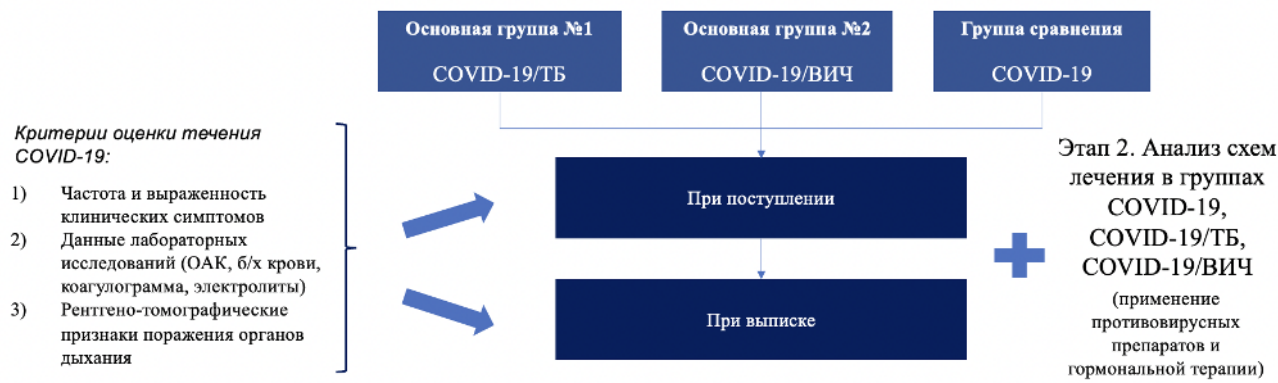
I. Определены клинические и лабораторные особенности течения COVID-19 у пациентов на фоне одного из социально значимых заболеваний (туберкулез, ВИЧ-инфекция), находящихся на стационарном лечении.

II. Проанализированы схемы лечения COVID-19 в группах больных с различным исходом заболевания COVID-19, COVID-19/ТБ, COVID-19/ВИЧ.

III. Выявлены предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 для пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, построены соответствующие прогностические модели.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Этап 1. Выявление особенностей течения COVID-19 у больных на фоне ТБ и ВИЧ



Этап 3. Определение предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у больных на фоне ТБ и ВИЧ

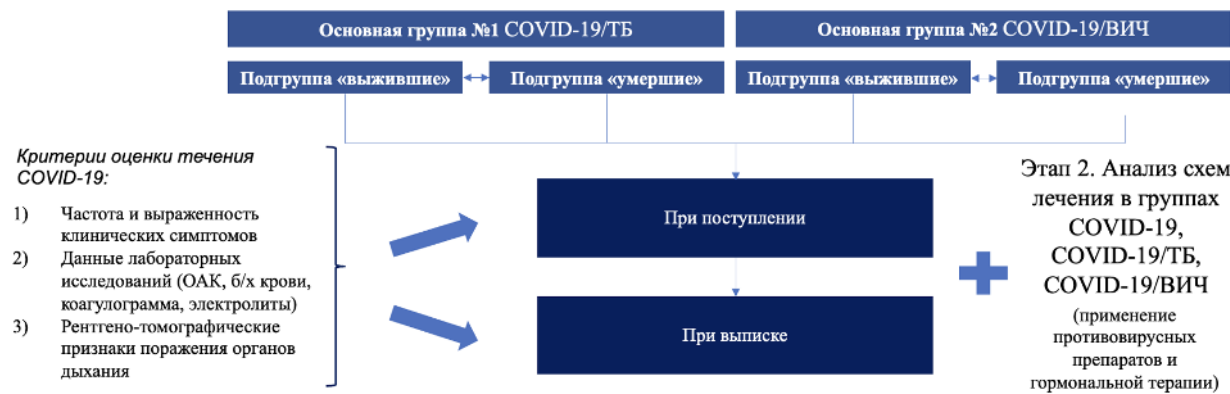


Рисунок 1 – Дизайн исследования по основным этапам

Более подробная характеристика каждого этапа приведена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика этапов исследования, включая методы исследования и источники данных [23, 66, 94, 207]

Этап исследования	Метод изучения	Источник данных
Этап 1. Изучение научной литературы		
Изучение особенностей течения COVID-19 у пациентов на фоне туберкулеза и ВИЧ-инфекции	Аналитический	Научные статьи и публикации российских и иностранных авторов за период с 2020 по 2024 гг.
Изучение схем терапии COVID-19 у пациентов на фоне туберкулеза и ВИЧ-инфекции, а также без данных сопутствующих патологий	Аналитический	
Обобщение и подготовка обзора литературы	Аналитический	

Продолжение Таблицы 1

Этап 2. Создание базы данных исследуемых показателей		
Отбор историй болезни пациентов в соответствии с критериями включения/невключения	Аналитический	Карты стационарных больных, находившихся на лечении по поводу COVID-19 в период с 01.01.2021 – 31.12.2022 гг.) в НМИЦ ФПИ и ДБ
Создание и заполнение таблицы для анализа данных по клиническому течению, факторам риска, проводимой терапии, лабораторным и инструментальным данным	Аналитический Microsoft Excel	
Этап 3. Изучение клинических особенностей течения COVID-19		
Формирование когорт пациентов: пациенты с COVID-19, COVID-19 на фоне туберкулеза (COVID-19/ТБ, COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции (COVID-19/ВИЧ), дополнительно разделенные на подгруппы по исходу заболевания («выздоровление»/ «летальный исход»)	Аналитический	Карты стационарных больных, находившихся на лечении по поводу COVID-19 в период с 01.01.2021 – 31.12.2022 гг.) в НМИЦ ФПИ и ДБ, разделенные по группам: COVID-19/ТБ, COVID-19/ВИЧ, группа сравнения с COVID-19, дополнительно разделенные по подгруппам: «умершие» и «выжившие»
Изучение клинических особенностей течения COVID-19 в сформированных подгруппах по исходу заболевания («выздоровление»/ «летальный исход») применением сравнительного анализа	Аналитический Статистический (SPSS Statistics Base 26.0)	
Этап 4. Изучение схем терапии COVID-19		
Изучение применения противовирусных препаратов в группах сравнения COVID-19, COVID-19/ТБ и COVID-19/ВИЧ	Аналитический Статистический (SPSS Statistics Base 26.0)	Карты стационарных больных, находившихся на лечении по поводу COVID-19 в период с 01.01.2021 – 31.12.2022 гг.) в НМИЦ ФПИ и ДБ, разделенные по группам: COVID-19/ТБ, COVID-19/ВИЧ, группа сравнения с COVID-19, дополнительно разделенные по подгруппам: «умершие» и «выжившие»
Изучение применения стероидной терапии в группах сравнения COVID-19, COVID-19/ТБ и COVID-19/ВИЧ		
Изучение применения ингибиторов провоспалительных цитокинов в группах сравнения COVID-19, COVID-19/ТБ и COVID-19/ВИЧ		
Этап 5. Определение предикторов неблагоприятного исхода COVID-19		
Обобщение данных об особенностях течения COVID-19, о проводимой терапии COVID-19 и об исходе заболевания COVID-19 в группах COVID-19, COVID-19/ТБ,	Аналитический Статистический (SPSS Statistics Base 26.0)	Карты стационарных больных, находившихся на лечении по поводу COVID-19 в период с 01.02.2022 – 31.12.2023 гг.) в НМИЦ ФПИ и ДБ, разделенные по группам: COVID-19/ТБ, COVID-19/ВИЧ, группа сравнения с COVID-19, дополнительно разделенные по подгруппам: «умершие» и «выжившие»
Выделение предикторов неблагоприятного исхода COVID-19	Аналитический Статистический (SPSS Statistics Base 26.0)	

Продолжение Таблицы 1

Этап 6. Разработка и обоснование наиболее рациональной тактики терапии COVID-19		
Анализ данных о клиническом течении, терапии COVID-19 и сопоставление их с исходом заболевания COVID-19 и определение зависимости между данными переменными	Аналитический Статистический (SPSS Statistics Base 26.0)	Карты стационарных больных, находившихся на лечении по поводу COVID-19 в период с 01.02.2022 – 31.12.2023 гг.) в НМИЦ ФПИ и ДБ, разделенные по группам: COVID-19/ТБ, COVID-19/ВИЧ, группа сравнения - COVID-19, дополнительно разделенные по подгруппам: «умершие» и «выжившие»
Разработка и обоснование алгоритма выбора наиболее рациональной тактики ведения пациентов для категорий больных - COVID-19/ТБ и COVID-19/ВИЧ.	Аналитический Статистический (SPSS Statistics Base 26.0)	

Схема набора пациентов представлена на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Схема набора материала для исследования

Для выполнения поставленных задач были сформированы три группы пациентов: пациенты COVID-19 без сопутствующей патологии туберкулез или ВИЧ-инфекция (80 человек) - группа COVID-19; пациенты с COVID-19 на фоне туберкулеза (99 человек) (группа COVID-19/ТБ) и пациенты с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции (50 человек) (группа COVID-19/ВИЧ), дополнительно разделенные на подгруппы по исходу заболевания (выздоровление/летальный исход) [207].

Все пациенты проходили лечение по поводу COVID-19 в стационарных условиях в период с февраля 2021 года по декабрь 2023 года в НМИЦ ФПИ и ДБ. Назначение препаратов проводилось согласно актуальной версии временных

методических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 [9].

Диагноз «COVID-19» устанавливался в соответствии с актуальной на момент проведения исследования версией временных методических рекомендаций, разработанных и утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований. Согласно 17 версии Временных методических рекомендации [9] легкой формой болезни в нашем исследовании считалось заболевание COVID-19 с температурой тела $t \leq 38,0$ °C в течение всего периода заболевания и катаральными симптомами (кашлем, боль в горле), $SpO_2 \geq 95\%$.

Среднетяжелой формой болезни считалось заболевание COVID-19 с температурой тела $t \geq 38,0$ °C, одышкой при физической нагрузке, $22 < ЧДД < 30$ ударов в минуту, $92\% \leq SpO_2 < 95\%$.

Тяжелой формой болезни считалось заболевание COVID-19 с проявлениями: $ЧДД \geq 30$ ударов в минуту, $SpO_2 < 92\%$; снижением уровня сознания, нестабильной гемодинамикой, АД $< 90/60$ мм.рт.ст., температурой тела t выше или равно $38,0$ °C, развитием осложнений.

Под благоприятным исходом COVID-19 понимали выздоровление и/или выписку из стационара в связи с улучшением состояния пациента, под неблагоприятным – смерть пациента [24].

2.2. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

У всех пациентов, включенных в исследование, инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена одним из утвержденных методов в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава России на период проведения исследования «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» - использовался метод полимеразной

цепной реакции (ПЦР) для определения РНК вируса и иммунохроматографический метод – для выделения антигена вируса в образцах биологического материала (назофарингеальный мазок) [32].

По дате от начала заболевания COVID-19 было выявлено, что пациенты распределились достаточно равномерно: 56,3% случаев из группы с моноинфекцией COVID-19, 58,6% – из группы COVID-19/ТБ, 56,0% – из группы COVID-19/ВИЧ пришлось на период распространения на территории России варианта SARS-CoV-2 Дельта, 43,7%, 41,4%, 44,0% и 40,6% соответственно – варианта SARS-CoV-2 Омикрон (Рисунок 3) (во всех случаях $p > 0,05$ при сравнении групп).

При анализе летальности в зависимости от предполагаемого геноварианта SARS-CoV-2 (Дельта и Омикрон) в качестве этиологического агента во всех трех группах так же была выявлена сопоставимость: 11,1% (5/45) против 5,7% (2/35) для группы COVID-19, $p=0,397$; 16,4% (10/58) против 11,5% (5/41) для группы COVID-19/ТБ, $p=0,491$; 34,5% (10/29) против 33,3% (7/21) для группы COVID-19/ВИЧ, $p=0,933$ соответственно.

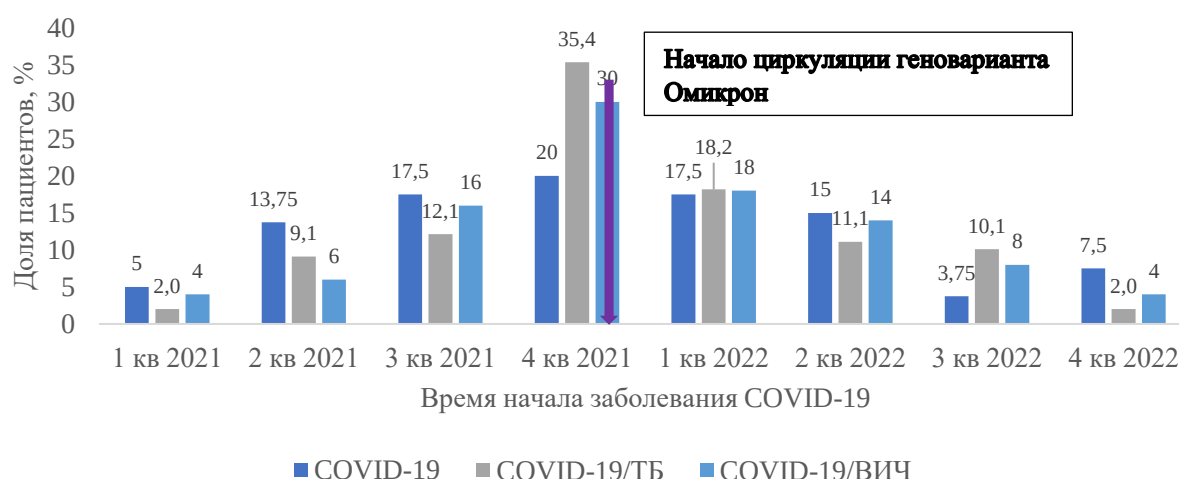


Рисунок 3 – Распределение количества случаев COVID-19 от общего числа пациентов в группе по времени начала заболевания (%)

Общая характеристика пациентов:

- средний возраст пациентов в группе COVID-19 составил 41 (Q1–Q3: 33,5 – 54,5) год, мужчин было 33 (41,2%), женщин – 47 (58,8%);
- в группе COVID-19/ТБ средний возраст составил 45 (Q1–Q3: 37,0 – 56,0) лет, мужчин было 54 (54,5%), женщин – 45 (45,5%);
- в группе COVID-19/ВИЧ средний возраст составил 40,5 (Q1–Q3: 35,5 – 44,5) лет, мужчин было 21 (42%), женщин – 29 (58%).

По возрасту и половым различиям статистически значимой разницы в сравниваемых группах не обнаружено (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика групп по социально-демографическим показателям

Показатели		Группа			p
		COVID-19	COVID-19/ТБ	COVID-19/ВИЧ	
Возраст (полных лет), Me [IQR]		41,0 [33,5; 54,5]	45,0 [37,0; 56,0]	40,5 [35,5; 44,5]	0,084
Пол, абс. (%)	мужчины	33 (41,2%)	54 (54,5%)	21 (42%)	0,103
	женщины	47 (58,8%)	45 (45,5%)	29 (58%)	
Социальный статус, абс. (%)	БОМЖ	0 (0%)	5 (6,8%)	0 (0%)	$p_{\text{COVID-19} - \text{COVID-19/ТБ}} < 0,001$ $p_{\text{COVID-19/ТБ} - \text{COVID-19/ВИЧ}} = 0,021$
	безработные	23 (46,9%)	44 (60,3%)	16 (64%)	
	инвалиды	0 (0%)	7 (9,6%)	0 (0%)	
	пенсионеры	3 (6,1%)	12 (16,4%)	1 (4%)	
	работающие	23 (46,9%)	5 (6,8%)	8 (32%)	

Среди пациентов с известным социальным статусом было выявлено, что в группах с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией была достоверно большая распространенность пациентов в статусе «безработный»: в группе COVID-19/ТБ их было 44 (60,3%), в группе COVID-19/ВИЧ – 16 (64%).

Была выявлена сопоставимость основных групп по числу сопутствующих заболеваний: более трех коморбидных состояний наблюдалось у 33 (41,2%) пациентов группы COVID-19, у 45 (46,9%) из группы COVID-19/ТБ ($p = 0,756$) и у 24 (48%) из группы COVID-19/ВИЧ ($p = 0,136$) (Таблица 3) [32].

Таким образом, все исследуемые группы были сопоставимы по основным социально-демографическим характеристикам (возраст и пол), а также по числу сопутствующих патологий.

Таблица 3 – Характеристика групп по числу и структуре сопутствующих заболеваний

Наличие заболевания	Группа			p
	COVID-19	COVID-19/ТБ	COVID-19/ВИЧ	
3 и более сопутствующих заболеваний, абс. (%)	33 (41,2%)	45 (46,9%)	24 (48%)	0,680
Артериальная гипертензия, абс. (%)	34 (42,5%)	18 (18,2%)	6 (12%)	< 0,001* P _{COVID-19 – COVID-19/ТБ} < 0,001 P _{COVID-19 – COVID-19/ВИЧ} < 0,001
ИБС, абс. (%)	3 (3,8%)	5 (5,1%)	0 (0%)	0,281
ХОБЛ, абс. (%)	0 (0%)	4 (4%)	0 (0%)	0,069
Хронический бронхит, абс. (%)	15 (18,8%)	4 (4%)	0 (0%)	< 0,001* P _{COVID-19 – COVID-19/ТБ} = 0,003 P _{COVID-19 – COVID-19/ВИЧ} = 0,003
Хронические гепатиты (любой этиологии), абс. (%)	10 (12,5%)	24 (24,5%)	17 (34%)	0,013* P _{COVID-19 – COVID-19/ВИЧ} = 0,010
Онкологические заболевания, абс. (%)	4 (5%)	4 (4%)	2 (4,1%)	0,946
Сахарный диабет, абс. (%)	11 (13,8%)	11 (11,2%)	0 (0%)	0,028* P _{COVID-19 – COVID-19/ВИЧ} = 0,018 P _{COVID-19/ТБ – COVID-19/ВИЧ} = 0,028
Хроническое заболевание почек, абс. (%)	12 (15%)	8 (8,1%)	1 (2%)	0,039* P _{COVID-19 – COVID-19/ВИЧ} = 0,049
Патология ЖКТ, абс. (%)	16 (20%)	12 (12,1%)	3 (6%)	0,066
Гипотиреоз, абс. (%)	4 (5%)	2 (2%)	0 (0%)	0,196
Другие сопутствующие заболевания, абс. (%)	42 (52,5%)	61 (61,6%)	26 (52%)	0,371
Другие заболевания бронхолегочной системы, абс. (%)	5 (6,2%)	9 (9,4%)	1 (2%)	0,233
Другие заболевания сердечно-сосудистой системы, абс. (%)	12 (15%)	23 (24%)	4 (8%)	0,043*

Продолжение Таблицы 3

Заболевания нервной системы, абс. (%)	5 (6,2%)	21 (21,9%)	3 (6%)	0,002* P _{COVID-19 – COVID-19/ТБ} = 0,011 P _{COVID-19/ТБ – COVID-19/ВИЧ} = 0,028
Анемия, абс. (%)	12 (15%)	20 (20,8%)	20 (40%)	0,004* P _{COVID-19 – COVID-19/ВИЧ+} = 0,004 P _{COVID-19/ТБ – COVID-19/ВИЧ} = 0,027

При этом при сравнении групп по структуре сопутствующих заболеваний выявлены статистически значимые различия по следующим нозологиям [32, 63]:

1. Артериальная гипертензия ($p < 0,001$), хронический бронхит ($p < 0,001$) и сахарный диабет ($p = 0,028$) встречались чаще в группе с моноинфекцией COVID-19;

2. Хронические гепатиты (любой этиологии) ($p = 0,013$) и анемия ($p = 0,004$) встречались чаще в группе с COVID-19/ВИЧ;

3. Заболевания нервной системы, такие как энцефалопатия, полинейропатия, ($p = 0,002$) встречались значительно чаще в группе COVID-19/ТБ;

4. В целом, в группе пациентов с моноинфекцией COVID-19 наиболее часто встречались такие сопутствующие заболевания, как хронический гастрит и ожирение (52,5%), артериальная гипертензия (42,5%), заболевания ЖКТ (20%), хронический бронхит (18,8%) и другие заболевания сердечно-сосудистой системы (15%).

В группе COVID-19/ТБ преобладали следующие категории сопутствующих заболеваний: хронические гепатиты различной (вирусные и токсические) этиологии (24,5%), заболевания нервной системы (21,9%) анемия легкой степени (20,8%) и артериальная гипертензия (18,2%). Среди других сопутствующих заболеваний (61,6%) доминировали энцефалопатия и панкреатит.

В группе COVID-19/ВИЧ чаще всего встречались ВИЧ-ассоциированные заболевания, такие как токсоплазмоз и пневмоцистная пневмония (52%), анемии

легкой и средней степени тяжести (40%), хронические гепатиты преимущественно вирусной этиологии (ХГВ, ХГС) (34%).

2.3. Характеристика пациентов группы COVID-19 на фоне туберкулеза

По классификации случаев туберкулеза у большинства пациентов туберкулез был впервые выявленным – 80 (80,8%), рецидив диагностирован у 12 (12,3%). При этом у 7 человек (6,9%) на момент поступления на стационарное лечение по поводу COVID-19 диагноз «туберкулез» предполагали, но соответствующим решением врачебной комиссией подтвержден позже.

Средняя продолжительность болезни туберкулез с момента постановки диагноза до даты госпитализации по поводу COVID-19 составила 74 (Q1 – Q3: 7,0 – 136,0) дня.

У большинства пациентов (77,8%) туберкулез был выявлен до начала заболевания COVID-19, у 10,1% туберкулез и COVID-19 были выявлены одновременно, у 22,2% пациентов туберкулез и COVID-19 диагностировали в течение одной недели после госпитализации (Таблица 4) [27].

Таблица 4 – Характеристика пациентов с туберкулезом по времени постановки диагнозов туберкулеза и COVID-19 [27]

Показатели	Абс.	%	95% ДИ
ТБ диагностирован до COVID-19	77	77,8	67,4 – 85,0
COVID-19 и ТБ диагностировали одновременно	10	10,1	5,6 – 19,9
COVID-19 и ТБ диагностировали в течение одной недели после госпитализации	22	22,2	15,0 – 32,6

Распределение по формам туберкулезного процесса органов дыхания среди случаев сочетанной патологии COVID-19/ТБ было следующим: инфильтративный туберкулез – 41 (41,4%), фиброзно-кавернозный туберкулез – 27 (27,3%),

диссеминированный туберкулез – 20 (20,2%), туберкулема – 6 (6,1%), туберкулезный плеврит – 2 (2%), казеозная пневмония – 1 (1%), кавернозный туберкулез – 1 (1%), очаговый туберкулез – 1 (1%). Инфильтративный туберкулез характеризовался легочным инфильтратом в одном или обоих легких (без полости или с небольшим количеством полостей). Диссеминированный туберкулез в большинстве случаев был представлен двусторонним поражением легких (без полостей или с небольшим количеством полостей). Фиброзно-кавернозный туберкулез характеризовался односторонним или двусторонним поражением легких с одной или несколькими полостями и фиброзом (Рисунок 4) [63].

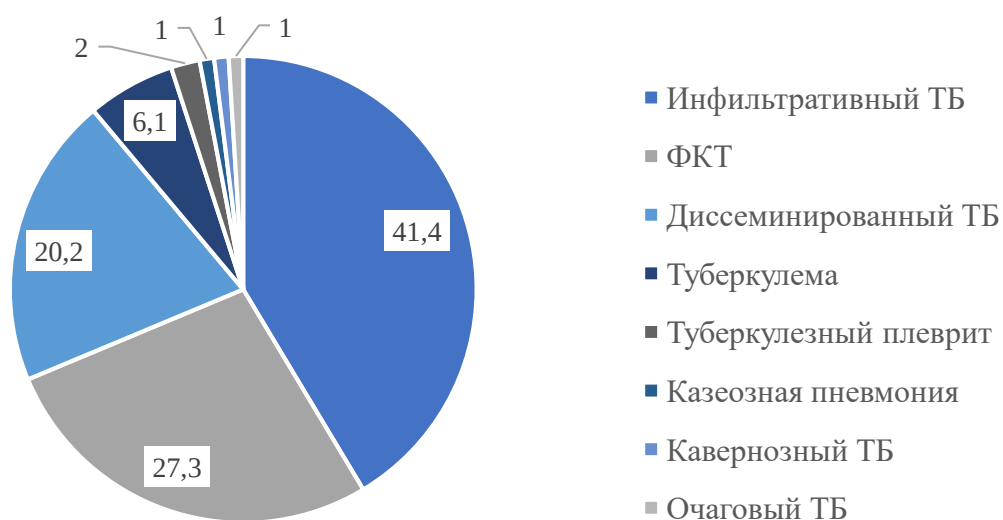


Рисунок 4 – Распределение пациентов из группы COVID-19/ТБ по форме туберкулезного процесса (%)

Характеристика туберкулеза органов дыхания включала также данные по другим параметрам. По распространенности процесса пациенты были распределены следующим образом: по рентгенологическим признакам большинство пациентов (76/99, 77,1%) были с поражением двух и более сегментов легких [8]. Туберкулез в фазе распада наблюдался у 42/99 пациентов (42,2%). У 35/99 (35,4%) пациентов было поражено туберкулезом правое легкое, у 23/99 (23,2%) – левое, у большей части пациентов было двустороннее поражение легких (41/99, 41,5%). Выделение микобактерий туберкулеза (МБТ+) было подтверждено

у 67/99 (67,4%) пациентов, отсутствие бактериовыделения – у 32/99 (32,6%), соответственно.

Туберкулез был подтвержден молекулярно-генетическими методами у 54/99 (54,5%) пациентов, культуральным методом (посев на плотные среды) – у 28/99 (28,3%).

По спектру лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза распределение пациентов выглядело следующим образом: лекарственно чувствительный ТБ был у 56/99 (56,4%) пациентов, изониазид-резистентный ТБ – у 11/99 (11,5%), ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) – у 22/99 (21,8%), ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) – у 10/99 (10,3%) (Таблица 5).

Таблица 5 – Другие характеристики туберкулезного процесса

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Распространенность и характер процесса, наличие бактериовыделения				
Объем поражения	менее 2 сегментов	23	22,9	13,7 – 34,4
	2 и более сегментов	76	77,1	65,6 – 86,3
Распад	нет	57	57,8	46,9 – 68,1
	да	42	42,2	31,9 – 53,1
Сторона поражения	правостороннее	35	35,4	25,1 – 46,7
	левостороннее	23	23,2	14,6 – 33,8
	двустороннее	41	41,5	30,7 – 52,9
Наличие бактериовыделения	МБТ-	32	32,6	23,0 – 43,3
	МБТ+	67	67,4	56,7 – 77,0
Лабораторная диагностика ТБ				
Микроскопия (по Цилю-Нильсену или люминесцентная)	отрицательно	89	89,9	78,2 – 94,3
	положительно	10	10,1	4,7 – 17,5
Культуральный метод (посев на плотные среды)	отрицательно	71	71,7	56,9 – 82,9
	положительно	28	28,3	17,1 – 43,1
МГМ (ПЦР РВ или GeneXpert)	отрицательно	45	45,5	31,6 – 59,6
	положительно	54	54,5	40,4 – 68,4

Продолжение Таблицы 5

Лекарственная чувствительность, режимы химиотерапии и группы ДН				
Лекарственная устойчивость	ШЛУ	10	10,3	4,5 – 19,2
	МЛУ	22	21,8	13,2 – 32,6
	ЛУ	11	11,5	5,4 – 20,8
	ЛЧ	56	56,4	44,7 – 67,6
РХТ	нет	7	7,1	3,9 – 18,8
	1-3	63	63,6	50,9 – 74,0
	4-5	29	29,3	17,6 – 39,1
ГДН	нет	1	1,4	0,0 – 7,6
	1 ГДН	88	87,3	77,3 – 94,0
	2 ГДН	1	1,4	0,0 – 7,6
	3 ГДН	9	9,9	4,1 – 19,3
Примечание: МБТ – микобактерии туберкулеза, МГМ – молекулярно-генетические методы, ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ), МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, ЛУ – изониазид-резистентный туберкулез, РХТ - режимы химиотерапии, ГДН – группа диспансерного наблюдения.				

В соответствии с действующими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями по лечению туберкулеза «Туберкулез у взрослых» [19], исходя из данных о лекарственной чувствительности, у большинства пациентов (63/99, 63,6%) была назначена химиотерапия по 1-3 режимам, у 29/99 (29,3%) – по 4-5 режимам, у 7/99 (7,1%) пациентов лечение еще не было назначено, так как диагноз туберкулеза был подтвержден во время госпитализации по поводу COVID-19. Практически все пациенты (88/99, 87,3%) были отнесены к первой группе диспансерного наблюдения.

За время, проведенное в стационаре по поводу лечения COVID-19, больные активным туберкулезом легких также принимали противотуберкулезные препараты (ПТП), частота назначения которых представлена на Рисунке 5.

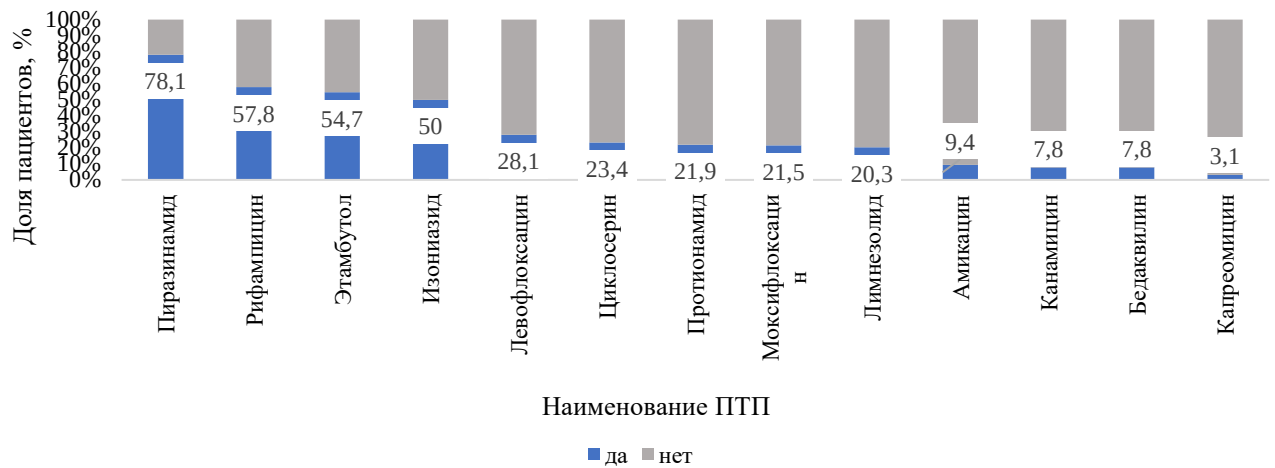


Рисунок 5 – Доля пациентов, принимающих указанные на диаграмме противотуберкулезные препараты (%)

2.4. Характеристика пациентов группы COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции

Для характеристики течения ВИЧ-инфекции оценивали длительность заболевания, стадию ВИЧ-инфекции в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции, утвержденной приказом Минздравсоцразвития РФ № 166 от 17.03.2006. [70], иммунный статус (абсолютное количество CD4+-лимфоцитов в 1 мкл сыворотки крови), вирусную нагрузку ВИЧ (ВН ВИЧ) в сыворотке крови (количество копий РНК ВИЧ в 1 мкл). Количество CD4+-лимфоцитов и ВН ВИЧ определяли при поступлении в стационар по поводу COVID-19 или использовали результаты последнего обследования в Центре СПИД [48].

Средняя длительность от момента установления диагноза «ВИЧ-инфекция» до заболевания COVID-19 составила $2563,2 \pm 2140,0$ дней (95%ДИ: 7,0 – 136,0) или $7,0 \pm 5,8$ лет (от 0 до 18 лет), при этом впервые диагноз установлен у 3 человек (6%), во время госпитализации по поводу COVID-19 [48].

В группе пациентов с COVID-19/ВИЧ подавляющее большинство пациентов - 39 (76%, 95% ДИ: 62,9 – 88,8), имели 4 (А-Б) стадию, у 8 (16%, 95% ДИ: 6,5 – 29,5)

выявлена стадия СПИДа (стадия 4В), 3 стадия встречалась у 3 пациентов (6%, 95% ДИ: 1,4 – 18,3) (Рисунок 6).

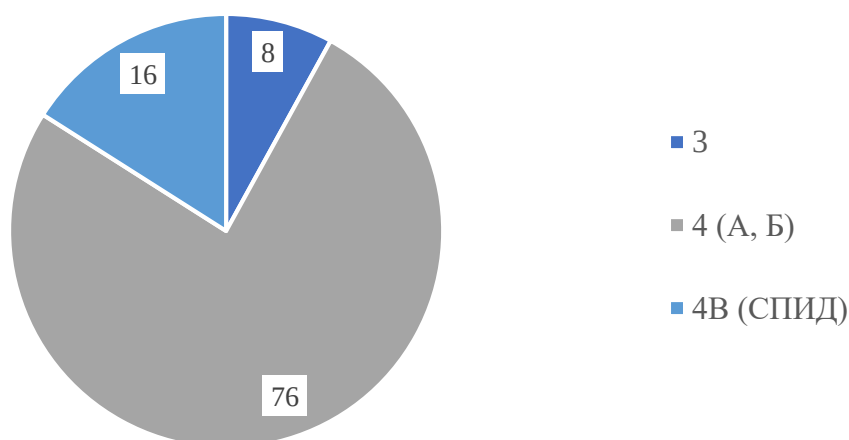


Рисунок 6 – Распределение пациентов из группы COVID-19/ВИЧ по стадии ВИЧ-инфекции (%)

Медиана вирусной нагрузки (ВН) у пациентов была равна 1003,2 копий/мл (Q1 – Q3: 0,00 – 5316,27) и распределялась от 0,0 до 41593,0 копий/мл. Среднее количество CD4+ клеток составило $343,3 \pm 153,7$ клеток/мл (95%ДИ: 99,44 – 285,17), при этом тяжелый иммунодефицит (количество CD4+ менее 200 клеток/мл) определялся у 8/50 пациентов (16%), выраженный иммунодефицит (200-349 клеток/мл) – у 11/50 пациентов (22%), умеренный иммунодефицит (350-499 клеток/мл) – у 21/50 пациентов (42%), отсутствие иммунодефицита было выявлено у 10/50 пациентов (20%).

На момент заболевания COVID-19 АРТ получали 17 человек (34%), неопределяемой вирусной нагрузки ВИЧ в сыворотке крови достигли 5 из них (31,3%). Отсутствие неопределяемой ВН у части пациентов, вероятно, объясняется низкой приверженностью к терапии, и у немногих – недавним стартом АРТ.

Оппортунистические заболевания имели 22/50 пациента (44,2%), в структуре которых у большинства отмечались поверхностные формы кандидоза слизистой ротовой полости (16/50, 31,7%), а также ЦМВИ – у 14/50 человек (28,6%) (Рисунок 7).

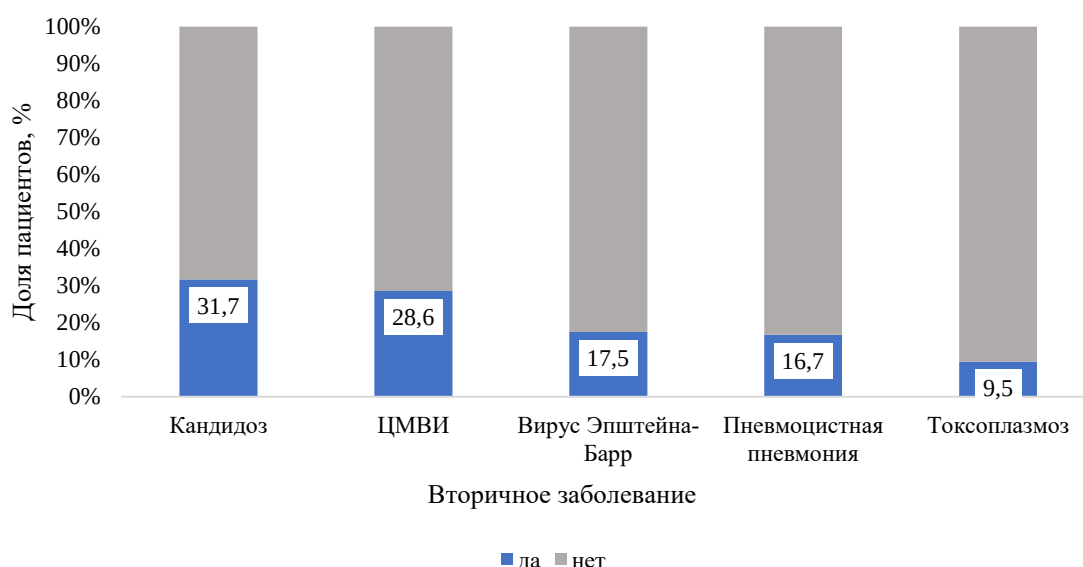


Рисунок 7 – Доля пациентов, имеющих вторичные заболевания (%)

2.5. Методы исследования

Согласно цели исследования была произведена оценка клинических данных у 362 больных по материалам историй болезни. Для сбора данных использовались карты стационарного больного. Карта стационарного больного включала: номер истории болезни, инициалы пациента, демографические данные (пол, возраст), диагноз (основной, осложнения, сопутствующий), медицинский анамнез (температура тела, другие клинические симптомы при поступлении), данные рентгенологического исследования, функциональных методов исследования (ЭКГ, пульсоксиметрии), результаты клинического и биохимического анализа крови, коагулограммы. Забор анализов производился во время поступления больных в стационар и выписке/наступлении исхода.

Определение РНК SARS-CoV-2 выполнялось с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Применялась тест-система на основе ПЦР для выявления РНК SARS-CoV-2 «АмплиСенс® Cov-Bat-FL» (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) с возможностью количественного определения концентрации РНК вируса в исследуемых образцах [24, 62]. В качестве биологического материала в основном использовались мазках со слизистой

оболочки носо-/ротоглотки, у пациентов, находящихся на ИВЛ, использовался бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).

В качестве скринингового теста (при обращении за медицинской помощью) применялись экспресс-системы (тесты), основывающиеся на принципе иммунохроматографии с целью определения наличия антигена в исследуемом образце (мазок) из носо-/ротоглотки). Использовалась тест-система, произведённая ФГБУ ГНЦ ПМБ «Экспресс-тест для выявления антигена SARS-CoV-2 методом мембранно-иммунохроматографического анализа» (Экспресс-тест COVID-19 Ag) по ТУ 21.20.23-340-78095326-2021, серия 01.

Для определения вирусной нагрузки РНК вируса ВИЧ использовали набор реагентов для количественного определения РНК вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с использованием набора «АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

Для обнаружения ДНК микобактерий туберкулез методом ПЦР в биологическом материале (мокрота, БАЛ) использовалась тест-система АмплиСенс® МТС-FL (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

Иммунологический метод. Для подтверждения ВИЧ-инфекции определяли наличие специфических антител к белкам вируса иммунодефицита ВИЧ-1/2 и антигена р24 ВИЧ-1 использовался метод ИФА с использованием набора реагентов «Тест-система иммуноферментная для выявления суммарных антител к вирусам иммунодефицита человека типов 1 и 2 на основе рекомбинантных антигенов» (пр-во АО «Эколаб) и «Тест-система иммуноферментная для выявления и подтверждения наличия антигена р24 вируса иммунодефицита человека 1 типа» (пр-во АО «Эколаб») с последующим подтверждением методом иммунного блоттинга с использованием набора реагентов «Тест-система иммуноферментная для выявления антител к индивидуальным белкам вируса иммунодефицита человека 1 типа методом иммунного блоттинга» (Пр-во АО «Эколаб).

Культуральный метод с применением селективных питательных сред (плотные яичные среды Левенштейна-Йенсена и Финна-2) использовался для диагностики туберкулеза и определения чувствительности микобактерий к антибактериальным препаратам.

Рентгенологический метод. Рентгенологические исследования были выполнены на системе Aquilion 64 (Toshiba Aquilion 64, Япония), представляющей собой мультисрезовый КТ-сканер высшего качества с возможностью одновременного получения 64 срезов толщиной 0,5 мм.

Оценка объема поражения легочной ткани основывалась на визуальной шкале оценки объема поражения легочной ткани (КТ0 — нет поражения, КТ1 — менее 25%, КТ2 — 25–50%, КТ3 — 50–75%, КТ4 — более 75% вовлеченности) [5, 24].

Лабораторные исследования. Общий анализ крови (ОАК) выполнялся с использованием автоматического гематологического анализатора Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония), который обеспечивает высокоточное определение клинических параметров, включая гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Образцы крови отбирались из периферической вены натощак, в вакуумные трубки с антикоагулянтом EDTA. Биохимический анализ крови осуществлялся на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Проводили определение концентрации основных метаболитов и ферментов, таких как глюкоза, трансаминазы (АЛТ, АСТ), билирубин и другие показатели. Коагулограмма выполнялась с помощью автоматического коагулометра ACL TOP 700 (Werfen, Франция), который позволяет определить показатели свертываемости крови, включая протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО) и фибриноген.

Все исследования проводились в соответствии с действующими стандартами качества и протоколами лабораторной диагностики.

Для анализа применяемых схем лечения COVID-19 у пациентов были выбраны три группы лекарственных препаратов, используемых при лечении коронавирусной инфекции: противовирусные средства, глюкокортикостероидные

препараты и иммунобиологические препараты (моноклональные антитела против SARS-CoV2 и ингибиторы провоспалительных цитокинов). Были изучены показания к использованию, частота и структура их назначения, режим применения.

Для оценки применения глюкокортикостероидных препаратов, а именно их дозирования, были использованы следующие параметры: суточная доза препарата, курсовая доза и среднесуточная доза ГКС.

Суточная доза – количество лекарственного вещества, введенного в организм в течение суток (мг/сут). При анализе суточной дозы ГКС принималось максимальное значение суточной дозы препарата за весь курс лечения в пересчете на дексаметазон, где 1 мг дексаметазона = 6,7 мг преднизолона или 5,3 мг метилпреднизолона.

Курсовая доза – количество лекарственного вещества, введенного в организм за весь период лечения в стационаре (мг). При анализе курсовой дозы ГКС проводился пересчет всех препаратов на дексаметазон, где 1 мг дексаметазона = 6,7 мг преднизолона или 5,3 мг метилпреднизолона.

Среднесуточная доза – среднесуточное количество лекарственного вещества, введенного в организм за весь период лечения в стационаре (мг/сут среднее). Данный показатель рассчитывали, как отношение: курсовая доза / количество койко-дней.

Методы статистической обработки полученных результатов

Сбор и хранение данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для статистического анализа использовали специализированное программное обеспечение: SPSS Statistics Base 26.0.

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95%

ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$) [13, 18].

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей; 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона [8, 18].

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни [8, 18].

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10) [8, 9, 57, 60].

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб [8, 46].

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма [8].

Сравнение количественных показателей связанных совокупностей (анализ «до-после») при условии наличия двух этапов сравнения (на момент поступления

на стационарное лечения и на момент наступления исхода госпитализации) выполнялся с использованием парного t-критерия при нормальном распределении и критерия Уилкоксона – при распределении, отличного от нормального [8].

Построение прогностической модели вероятности неблагоприятного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка [60, 67].

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена [45, 67].

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

3.1. Особенности течения COVID-19 у пациентов с туберкулезом

В соответствии с поставленными задачами исследования необходимо было выявить особенности течения COVID-19 на фоне туберкулеза. Выполнен анализ клинико-лабораторных и инструментальных проявлений заболевания в группе COVID-19/ТБ по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19.

Пациенты с сопутствующим туберкулезом поступали на стационарное лечение по поводу COVID-19 в более ранние сроки болезни, а именно в 1-й день болезни [IQR 0,00; 2,00] по сравнению с пациентами без туберкулеза, которые были госпитализированы в среднем на 5-й день с момента появления симптомов [IQR 3,00; 9,00] (Таблица 6).

Таблица 6 – Длительность течения COVID-19 на момент поступления в инфекционное отделение у пациентов в группах сравнения

Группа	День болезни при поступлении (дни)			U	p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n		
COVID-19	5,00	3,00 – 9,00	80	1442	< 0,001*
COVID-19/ТБ	1,00	0,00 – 2,00	99		
Примечание: p – критерий Манна-Уитни.					

На момент поступления в стационар состояние пациентов с моноинфекцией COVID-19 оценивалось как более тяжелое ($p < 0,001$). Легкое течение заболевания наблюдалось у 11 (13,8%) пациентов из группы моноинфекции COVID-19 и 39 (39,4%) пациентов из группы COVID-19/ТБ, среднетяжелое – у 56 (70%) и 47 (47,5%) соответственно, тяжелое – у 13 (16,2%) и 13 (13,1%) соответственно, $p < 0,001$ (Таблица 7) [63].

Таблица 7 – Степень тяжести COVID-19 при поступлении у пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19 (%) [63]

Степень тяжести при поступлении, абс. (%)	Категории	Группа		p
		COVID-19 n=80	COVID-19/ТБ n=99	
	легкое течение	11 (13,8%)	39 (39,4%)	p < 0,001* p для легкой степени = 0,001; p для средней степени = 0,003; p для тяжелой степени = 0,557
	средне-тяжелое течение	56 (70%)	47 (47,5%)	
	тяжелое течение	13 (16,2%)	13 (13,1%)	
Примечание: критерий χ^2 Пирсона.				

Степени тяжести COVID-19 соответствовал объем поражения легких, выявленный при лучевом обследовании – компьютерной томографии (КТ), который характеризовался наличием пневмонии вирусной этиологии и более обширным поражением легочной ткани у пациентов без ТБ ($p=0,028$) (Рисунок 8) [27].

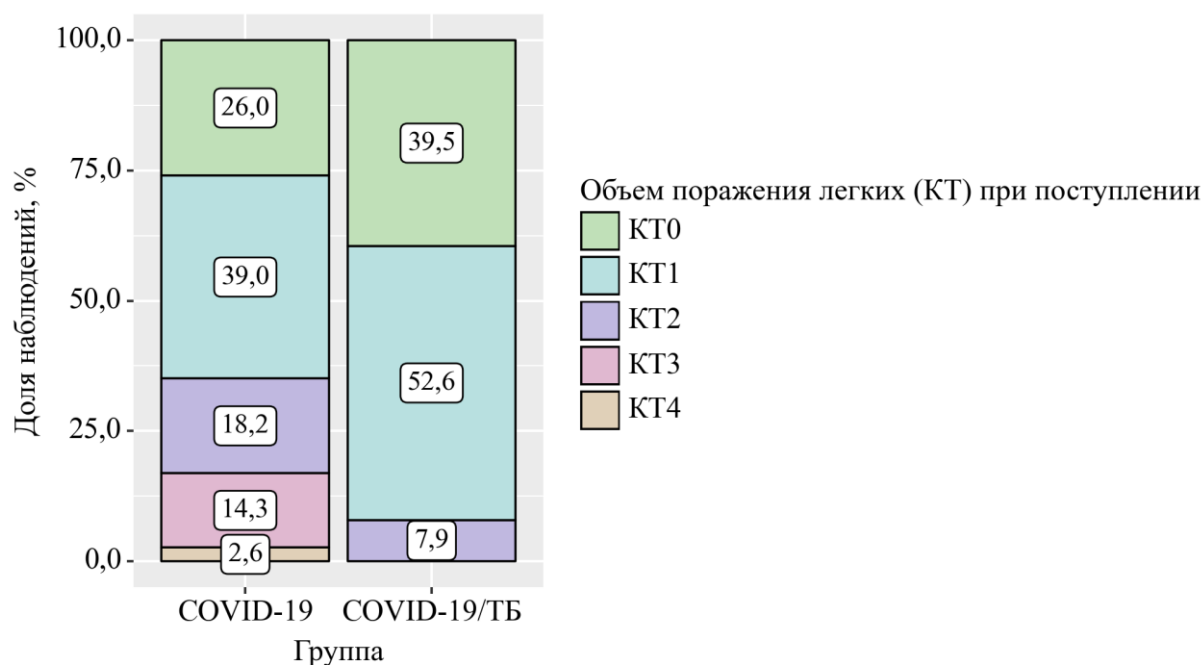


Рисунок 8 – Распределение степени вирусного поражения легких на КТ при поступлении у пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19

Группа пациентов с моноинфекцией COVID-19 характеризовалась более выраженной клинической симптоматикой в сравнении с пациентами с COVID-19/ТБ при поступлении: чаще встречались гипертермия ($p=0,005$), сухой кашель ($p=0,005$), потеря обоняния ($p=0,001$) и вкуса ($p=0,021$), рвота ($p=0,002$) по сравнению с группой COVID-19/ТБ [27]. Чаще всего такие пациенты жаловались на повышение температуры тела (91,1%), слабость (81,3%) и сухой кашель (60%). Также стоит отметить, что течение COVID-19 у пациентов данной группы характеризовалось гастроэнтерическими проявлениями в отличие от пациентов группы COVID-19/ТБ. Среди пациентов с COVID-19/ТБ наиболее распространенными симптомами были слабость (81,3%), повышение температуры тела (74,7%) и одышка (41,8%), также отмечались сухой кашель (35,2%), влажный кашель (16,5%), головная боль (13,2%) и другие жалобы (Рисунок 9) [63].

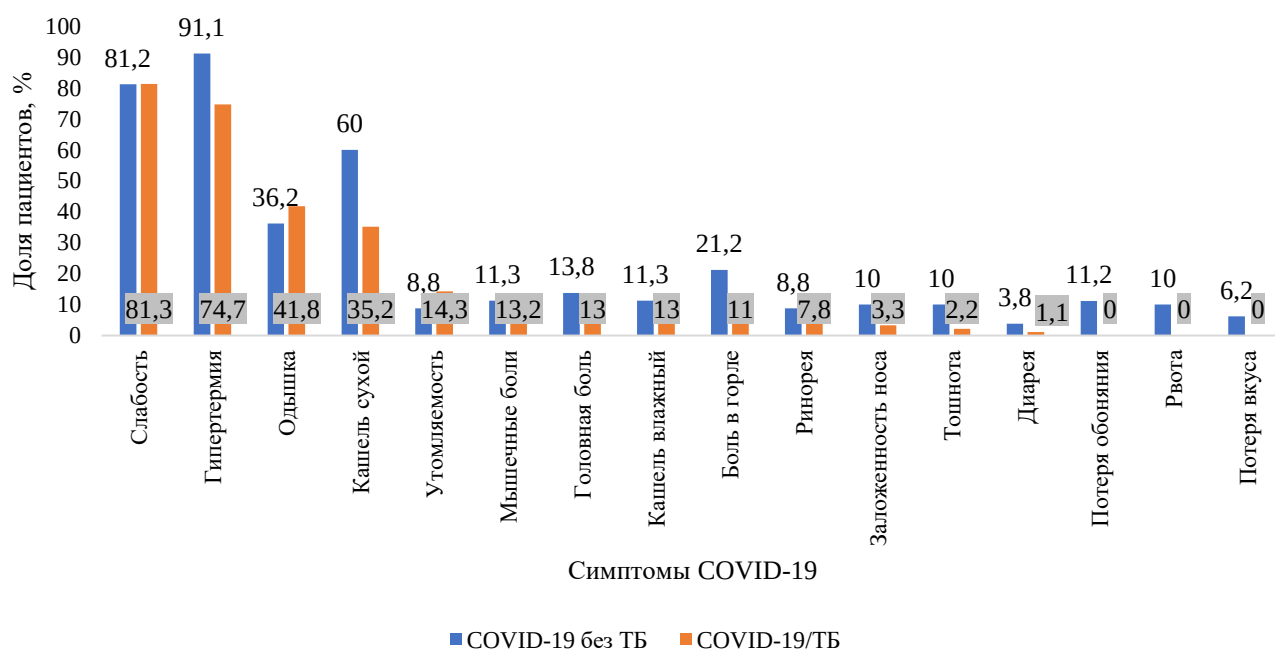


Рисунок 9 – Частота развития симптомов COVID-19 при поступлении у пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19

Медиана величины температуры тела при поступлении была выше в группе пациентов с моноинфекцией COVID-19: 38,2°C (Q1–Q3: 37,6 – 38,9) против 37,5°C (Q1–Q3: 37,1 – 38,5) у пациентов с COVID-19/ТБ (Рисунок 10).

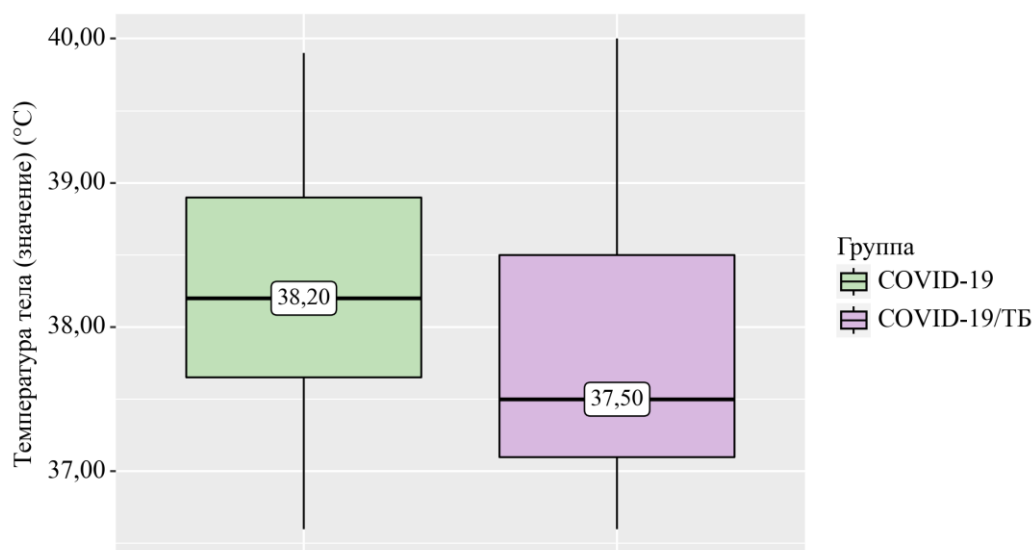


Рисунок 10 – Уровень повышения температуры тела выше 37,0 °С при поступлении у пациентов в группе COVID-19/ТБ по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19

Уровень сатурации был сопоставим в двух группах и равен 96% (Q1–Q3: 94 – 98). Были выявлены различия по частоте сердечных сокращений: среднее значение (М) было выше в группе пациентов с туберкулезом 80,31 (SD 16,10), $p < 0,001$. ЧДД и показатели артериального давления были сопоставимы в обеих группах (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели функционального обследования в группах пациентов с COVID-19 и COVID-19/ТБ

Показатели	Группа		p
	COVID-19	COVID-19/ТБ	
Значение температуры тела (°C), Me [IQR]	38,20 [37,65; 38,90]	37,50 [37,10; 38,50]	< 0,001*
ЧДД при поступлении (движ/мин), Me [IQR]	20,00 [18,00; 22,00]	19,00 [18,00; 22,00]	0,085
САД при поступлении (мм.рт.ст.), Me [IQR]	120,00 [107,50; 130,00]	120,00 [113,25; 125,00]	0,492
ДАД при поступлении (мм.рт.ст.), Me [IQR]	80,00 [70,00; 80,00]	80,00 [70,00; 80,00]	0,684
SpO2 при поступлении (%), Me [IQR]	96,00 [94,00; 98,00]	96,00 [92,50; 98,00]	0,966
ЧСС при поступлении (уд/мин), M (SD)	89,94 (11,35)	80,31 (16,10)	< 0,001*
Примечание: используемые статистические критерии для оценки ЧСС - t-критерий Уэлча, для температуры тела, САД, ДАД, SpO2 - U-критерий Манна–Уитни).			

При анализе результатов лабораторных исследований при поступлении (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма) были обнаружены статистически значимые различия между пациентами из группы с моноинфекцией COVID-19 и COVID-19/ТБ по следующим показателям (Таблица 9) [63].

Таблица 9 – Данные лабораторных исследований при поступлении в группах пациентов с COVID-19 и COVID-19/ТБ

Показатели	Группа	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	р
Общий анализ крови				
Количество эритроцитов (*10 ¹² /л)	COVID-19	4,46	4,13 – 4,78	0,195
	COVID-19/ТБ	4,30	3,89 – 4,90	
Гемоглобин общий (г/л)	COVID-19	131,00	122,50 – 141,00	0,219
	COVID-19/ТБ	126,50	108,00 – 142,50	
Количество лейкоцитов (*10 ⁹ /л)	COVID-19	6,40	4,70 – 8,75	0,235
	COVID-19/ТБ	7,14	4,93 – 10,53	
Количество тромбоцитов (*10 ⁹ /л)	COVID-19	189,00	147,00 – 230,50	< 0,001*
	COVID-19/ТБ	260,50	186,25 – 401,25	
Относительное количество нейтрофилов (%)	COVID-19	70,58 ± 13,85	67,46 – 73,70	0,121
	COVID-19/ТБ	67,20 ± 14,27	64,23 – 70,17	
Относительное количество лимфоцитов (%)	COVID-19	20,47 ± 10,51	18,10 – 22,84	0,284
	COVID-19/ТБ	22,26 ± 11,10	19,98 – 24,53	
Относительное количество моноцитов (%)	COVID-19	7,00	4,08 – 10,23	0,321
	COVID-19/ТБ	6,70	3,00 – 10,00	
СОЭ (мм/час)	COVID-19	25,00	15,75 – 32,50	0,046*
	COVID-19/ТБ	38,00	17,50 – 58,50	
Биохимический анализ крови				
СРБ (мг/л)	COVID-19	43,70	9,25 – 112,75	0,217
	COVID-19/ТБ	32,11	11,23 – 88,87	
Мочевина (ммоль/л)	COVID-19	4,75	3,32 – 6,47	0,666
	COVID-19/ТБ	4,55	3,33 – 6,00	
Креатинин (ммоль/л)	COVID-19	69,30	60,00 – 80,50	0,522
	COVID-19/ТБ	74,50	57,35 – 88,60	
Глюкоза (ммоль/л)	COVID-19	6,00	5,00 – 7,00	< 0,001*
	COVID-19/ТБ	4,93	4,48 – 5,87	
АЛТ (Ед/л)	COVID-19	24,00	14,50 – 44,35	0,921
	COVID-19/ТБ	23,40	14,17 – 43,47	
АСТ (Ед/л)	COVID-19	28,00	19,00 – 46,50	0,969
	COVID-19/ТБ	30,90	21,12 – 46,50	

Продолжение Таблицы 9

Билирубин общий (ммоль/л)	COVID-19	8,15	6,00 – 12,00	0,805
	COVID-19/ТБ	8,10	6,18 – 12,25	
Общий белок (г/л)	COVID-19	68,00	64,00 – 71,00	0,029*
	COVID-19/ТБ	70,30	65,40 – 76,00	
Ферритин (мкг/л)	COVID-19	182,90	85,00 – 514,55	0,118
	COVID-19/ТБ	292,50	110,05 – 605,40	
Na (ммоль/л)	COVID-19	135,75 ± 4,34	134,72 – 136,77	0,636
	COVID-19/ТБ	137,33 ± 7,66	129,30 – 145,37	
К (ммоль/л)	COVID-19	3,80	3,47 – 4,27	< 0,001*
	COVID-19/ТБ	4,25	4,00 – 4,60	
Коагулограмма				
АЧТВ (сек)	COVID-19	33,00	29,00 – 37,30	0,077
	COVID-19/ТБ	35,50	30,60 – 39,80	
ПТВ (сек)	COVID-19	14,00	12,93 – 15,95	0,419
	COVID-19/ТБ	13,60	12,72 – 14,67	
ПТИ (%)	COVID-19	Нет данных	Нет данных	–
	COVID-19/ТБ	91,90	84,40 – 100,00	
МНО	COVID-19	1,20	1,10 – 1,30	0,016*
	COVID-19/ТБ	1,11	1,00 – 1,22	
Фибриноген (мкмоль/л)	COVID-19	4,68	3,70 – 5,30	< 0,001*
	COVID-19/ТБ	3,67	2,68 – 4,40	
D-димер (нг/мл)	COVID-19	316,69	170,82 – 671,50	< 0,001*
	COVID-19/ТБ	0,64	0,36 – 100,00	
Примечание: М ± SD – критерий Стьюдента; Ме [IQR] – критерий Манна-Уитни.				

Количество тромбоцитов было выше в группе COVID-19/ТБ (Ме 260,5 Q1–Q3: 186,2–401,2, против Ме 189,0, Q1–Q3: 147,0–230,5, $p < 0,001$ в группе моноинфекции COVID-19). СОЭ была выше в группе COVID-19/ТБ (Ме 38,0, Q1–Q3: 17,5–58,8 против Ме 25,0, Q1–Q3: 15,7–32,5, $p = 0,046$ в группе моноинфекции COVID-19). Уровень глюкозы был выше в группе моноинфекции COVID-19 (Ме 6,0, Q1–Q3: 5,0–7,0 против Ме 4,9, Q1–Q3: 4,5–5,9, $p < 0,001$ в группе COVID-19/ТБ). Количество общего белка было ниже в группе моноинфекции COVID-19 (Ме 68,0, Q1–Q3: 64,0–71,0 против Ме 70,3, Q1–Q3: 65,4–76,0, $p = 0,029$ в группе COVID-19/ТБ). Уровень калия был выше в группе COVID-19/ТБ (Ме 4,2, Q1–Q3: 4,0–4,6 против Ме 3,8, Q1–Q3: 3,5–4,3, $p < 0,001$ в группе моноинфекции COVID-19). Международное нормализованное отношение (МНО) было выше в группе

моноинфекции COVID-19 (Ме 1,2, Q1–Q3: 1,1–1,3 против Ме 1,1, Q1–Q3: 1,0–1,2, $p=0,016$ в группе COVID-19/ТБ), что свидетельствует о более выраженном влиянии моноинфекции COVID-19 на систему гемостаза [61]. Уровень фибриногена был выше в группе моноинфекции COVID-19 (Ме 4,7, Q1–Q3: 3,7–5,3 против Ме 3,7, Q1–Q3: 2,7–4,4, $p<0,001$ в группе COVID-19/ТБ). Уровень D-димера был выше в группе моноинфекции COVID-19 (Ме 316,7, Q1–Q3: 170,8 – 671,5 против Ме 0,64, Q1–Q3: 0,4 – 100,0, $p<0,001$ в группе COVID-19/ТБ) [63].

Далее был проведен анализ частоты отклонения от референсных значений результатов лабораторных исследований при поступлении в группах (Таблица 10).

Таблица 10 – Описание групп по частоте отклонения от референсных значений результатов общего анализа крови при поступлении у пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19

Показатели	Категории	Группа (n, %)		p
		COVID-19	COVID-19/ТБ	
Количество эритроцитов в крови	Эритроциты N	60 (75)	55 (55,6)	0,009*
	Эритроциты <N	13 (16,3)	32 (32,3)	0,015*
	Эритроциты >N	7 (8,7)	12 (12,1)	0,620
Уровень гемоглобина в крови	Гемоглобин N	65 (81,3)	56 (56,5)	< 0,001*
	Гемоглобин <N	12 (15)	33 (33,3)	0,006*
	Гемоглобин >N	3 (3,7)	10 (10,1)	0,140
Количество лейкоцитов в крови	Лейкоциты N	56 (70)	64 (64,6)	0,474
	Лейкоциты <N	7 (8,7)	9 (9,1)	1,000
	Лейкоциты >N	17 (21,3)	26 (26,3)	0,411
Количество тромбоцитов в крови	Тромбоциты N	60 (75)	69 (69,7)	0,413
	Тромбоциты <N	18 (22,5)	5 (5,1)	0,002*
	Тромбоциты >N	2 (2,5)	25 (25,2)	< 0,001*
Относительное количество нейтрофилов в крови	Нейтрофилы N	52 (65)	72 (72,7)	0,373
	Нейтрофилы <N	4 (5)	3 (3,1)	0,707
	Нейтрофилы >N	24 (30)	24 (24,2)	0,498
Относительное количество лимфоцитов в крови	Лимфоциты N	38 (47,5)	62 (62,6)	0,063
	Лимфоциты <N	41 (51,3)	36 (36,4)	0,066
	Лимфоциты >N	1 (1,2)	1 (1)	1,000
Относительное количество моноцитов в крови	Моноциты N	58 (72,5)	71 (71,7)	0,824
	Моноциты <N	4 (5)	9 (9,1)	0,373
	Моноциты >N	18 (22,5)	19 (19,2)	0,611
СОЭ	СОЭ N	13 (16,3)	20 (20,2)	0,016*
	СОЭ >N	67 (83,7)	79 (79,8)	
Примечание: критерий χ^2 Пирсона. ТКФ.				

При оценке отклонения от референсных значений количества эритроцитов, уровня гемоглобина, количества тромбоцитов в зависимости от группы, были выявлены существенные различия ($p = 0,0015$, $p = 0,006$, $p < 0,001$ соответственно).

У пациентов в группе COVID-19/ТБ чаще встречались следующие отклонения в общем анализе крови: сниженное количество эритроцитов отмечалось у 32/99 (32,3%) против 13/80 (16,3%) с моноинфекцией COVID-19, $p = 0,0015$; сниженный уровень гемоглобина в крови отмечался у 33/99 (33,3%) против 12/80 (15%), $p = 0,006$; повышенное количество тромбоцитов у 25/99 (25,2%) против 2/80 (2,5%), $p < 0,001$.

Был проведен анализ частоты отклонений от референсных значений показателей биохимического анализа крови при поступлении. При анализе уровня глюкозы и калия в зависимости от группы, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, $p = 0,006$ соответственно) (Таблица 11).

Таблица 11 – Описание групп по частоте отклонения от референсных значений показателей биохимического анализа крови у пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19 при поступлении

Показатели	Категории	Группа (n, %)		p
		COVID-19	COVID-19/ТБ	
Уровень СРБ в крови	СРБ N	15 (18,7)	14 (14,1)	0,596
	СРБ >N	65 (81,3)	85 (85,9)	
Уровень мочевины в крови	Мочевина N	53 (66,3)	74 (74,7)	0,243
	Мочевина <N	13 (16,2)	11 (11,1)	0,398
	Мочевина >N	14 (17,5)	14 (14,2)	0,506
Уровень креатинина в крови	Креатинин N	57 (71,2)	60 (60,6)	0,120
	Креатинин <N	3 (3,8)	6 (6,1)	0,511
	Креатинин >N	20 (25)	33 (33,3)	0,210
Уровень глюкозы в крови	Глюкоза N	31 (38,8)	65 (65,6)	< 0,001*
	Глюкоза <N	0 (0,0)	3 (3,1)	0,256
	Глюкоза >N	49 (61,2)	31 (31,3)	< 0,001*
Уровень АЛТ в крови	АЛТ N	51 (63,7)	68 (68,7)	0,475
	АЛТ >N	29 (36,3)	31 (31,3)	
Уровень АСТ в крови	АСТ N	49 (61,3)	58 (58,6)	0,784
	АСТ >N	31 (38,7)	41 (41,4)	
Уровень общего билирубина в крови	Билирубин общий N	66 (82,5)	84 (84,8)	0,740
	Билирубин общий <N	10 (12,5)	9 (9,1)	0,610
	Билирубин общий >N	4 (5,0)	6 (6,1)	1,000

Продолжение Таблицы 11

Уровень общего белка в крови	Общий белок N	50 (62,5)	69 (69,7)	0,373
	Общий белок <N	29 (36,2)	27 (27,3)	0,238
	Общий белок >N	1 (1,3)	3 (3,0)	0,628
Уровень ферритина в крови	Ферритин N	40 (50,0)	37 (37,4)	0,241
	Ферритин <N	3 (3,8)	0 (0,0)	0,510
	Ферритин >N	37 (46,2)	62 (62,6)	0,125
Уровень калия в крови	Калий N	56 (70,0)	88 (88,9)	0,011*
	Калий <N	21 (26,2)	5 (5,0)	0,002*
	Калий >N	3 (3,8)	6 (6,1)	0,703
Примечание: критерий χ^2 Пирсона, ТКФ.				

У пациентов с моноинфекцией чаще встречались повышенный уровень глюкозы – у 61,2% (49 человек) против 31,3% (31 человек) с COVID-19/ТБ, $p < 0,001$; сниженный уровень ионов калия в крови отмечался у 26,2% (21 человек) против 5% (5 человек), $p = 0,002$. Пониженное содержание калия крови у больных с моноинфекцией COVID-19 могло быть связано с терапией ГКС в стационаре, присоединением вторичной бактериальной инфекции, сопровождающейся лейкоцитозом (и избыточным поглощением калия лейкоцитами), а также ассоциировано с гипергликемией, что может являться косвенным свидетельством системной воспалительной реакции организма.

Был проведен анализ частоты отклонений от референсных значений показателей коагулограммы крови при поступлении (Таблица 12).

Таблица 12 – Описание групп по частоте отклонения от референсных значений результатов коагулограммы у пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19 при поступлении

Показатели	Категории	Группа (n, %)		p
		COVID-19	COVID-19/ТБ	
АЧТВ	АЧТВ N	58 (72,5)	52 (52,5)	0,019*
	АЧТВ <N	0 (0)	3 (3,1)	0,199
	АЧТВ >N	22 (27,5)	44 (44,4)	0,048*
ПТВ	ПТВ N	60 (75,0)	87 (87,9)	0,273
	ПТВ >N	20 (25,0)	12 (12,1)	
МНО	МНО N	80 (100)	93 (94)	0,320
	МНО <N	0 (0)	5 (5)	0,576
	МНО >N	0 (0)	1 (1)	1,000

Продолжение Таблицы 12

Уровень фибриногена	Фибриноген N	14 (17,5)	7 (7,1)	0,119
	Фибриноген <N	65 (81,2)	92 (92,9)	0,075
	Фибриноген >N	1 (1,3)	0 (0)	1,000
Уровень D-димера	D-димер N	14 (35)	37 (82,2)	< 0,001*
	D-димер >N	26 (65)	8 (17,8)	
Примечание: Анализ на определение уровня D-димера был выполнен 40 пациентам из группы COVID-19 и 45 пациентам из группы COVID-19/ТБ, процентное соотношение в таблице рассчитано по отношению к числу пациентов, которым было выполнено данное исследование, критерий χ^2 Пирсона, ТКФ.				

У пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза чаще отмечалось повышенное АЧТВ у 44,4% (44 человека) против 27,5% (22 человека) с моноинфекцией COVID-19, $p = 0,048$. У пациентов с моноинфекцией COVID-19 чаще отмечался повышенный уровень D-димера: у 65% (26 человек) против 17,8% (8 человек), $p < 0,001$.

Также был выполнен анализ развития осложнений течения COVID-19 во время госпитализации (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота развития осложнений у пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза и у пациентов с моноинфекцией COVID-19 при поступлении

Осложнение	Категории	Группа (n, %)		p
		COVID-19	COVID-19/ТБ	
ТГВ/ТЭЛА	нет	74 (92,5)	97 (97,9)	0,143
	да	6 (7,5)	2 (2,1)	
ОРДС	нет	73 (91,2)	98 (99)	0,024*
	да	7 (8,8)	1 (1)	
Пневмония	нет	21 (26,3)	35 (35,4)	0,141
	да	59 (73,7)	64 (64,6)	
Дыхательная недостаточность	нет	31 (38,7)	38 (38,4)	0,982
	да	49 (61,3)	61 (61,6)	
Сепсис	нет	74 (92,5)	97 (97,9)	0,144
	да	6 (7,5)	2 (2,1)	
Примечание: критерий χ^2 Пирсона.				

Согласно полученным данным, ОРДС чаще диагностировался в группе COVID-19 ($p = 0,024$). В результате проведенного анализа выявлено, что шансы развития ОРДС в группе COVID-19/ТБ были ниже в 9,205 раза, по сравнению с

Несмотря на более раннюю госпитализацию пациентов с COVID-19/ТБ, в этой группе отмечался более длительный срок стационарного лечения с медианой 11 (Q1–Q3: 9–15) дней против 9 (Q1–Q3: 8–12) дней у пациентов с моноинфекцией COVID-19, $p = 0,010$ (Рисунок 11) [63].

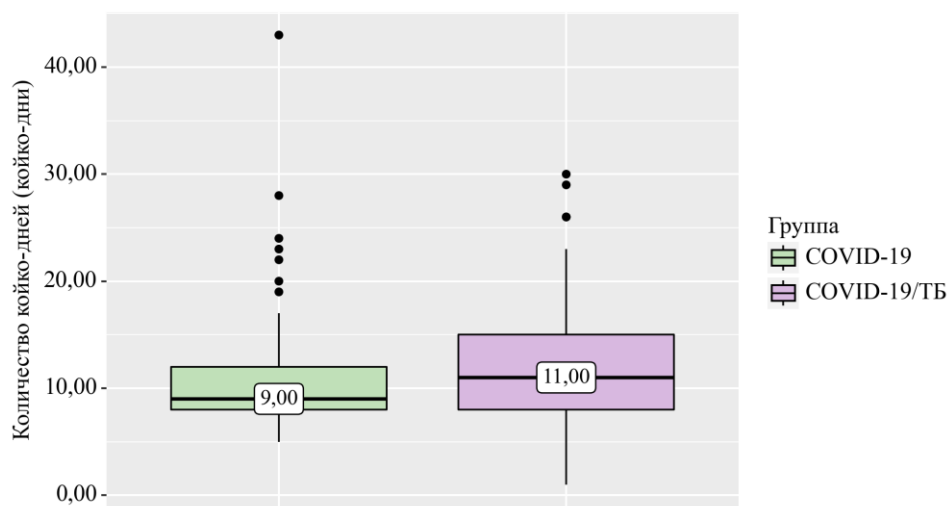


Рисунок 11 – Количество койко-дней у пациентов с COVID-19/ТБ по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал более высокий риск развития тромбоза у пациентов с COVID-19/ТБ в связи с более выраженными параметрами уровня тромбоцитов периферической крови и более низкими показателями МНО. Эти пациенты также отличались более высокой СОЭ [27].

У пациентов с моноинфекцией COVID-19 обращали на себя внимание значимо более высокая лихорадка, частота встречаемости тахикардии, гастроинтестинальных симптомов, высокий уровень глюкозы и более низкий уровень белка и калия, более высокий уровень фибриногена и D-димера, более обширное поражение легочной ткани, более частое развитие ОРДС и, соответственно, меньший удельный вес легких форм и более высокий удельный вес средне-тяжелых форм, что свидетельствовало о развитии синдрома системной воспалительной реакции у большинства пациентов на момент госпитализации в стационар по поводу COVID-19 [27].

У пациентов с COVID-19/ТБ на момент поступления в стационар значительно чаще отмечалась легкая форма болезни, меньший объем поражения легких и менее выраженные признаки синдрома системной воспалительной реакции и, соответственно, более низкая встречаемость ОРДС. Ранняя госпитализация таких пациентов позволяла своевременно начинать противовирусную терапию.

Вероятное объяснение сложившейся ситуации определяется таким показателем, как день болезни на момент поступления в стационар, который был выше в группе пациентов с моноинфекцией COVID-19, медиана которого была равна 5 (Q1–Q3: 3–9) против 1 (Q1–Q3: 0–3) в группе COVID-19/ТБ. Пациенты с COVID-19/ТБ в большинстве случаев находились на стационарном лечении в противотуберкулезных учреждениях, а диагноз COVID-19 выставлялся в соответствии с положительным результатом ПЦР-тестирования на SARS-CoV-2, которое проводилось в связи с контактом еще до появления первых симптомов заболевания, после чего сразу назначалась необходимая противовирусная терапия. Госпитализация пациентов с моноинфекцией COVID-19 осуществлялась в более поздние сроки от начала болезни, как правило, при появлении тяжелых симптомов и развитии осложнений [63].

3.2. Особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией

На следующем этапе исследования необходимо было выявить особенности течения COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции. Для этого был выполнен сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных проявлений заболевания в группе COVID-19/ВИЧ по сравнению с группой пациентов с моноинфекцией COVID-19 [32].

При сравнении групп по продолжительности болезни COVID-19 до госпитализации получены статистически значимые различия ($p=0,041$): пациенты из группы COVID-19/ВИЧ поступали в стационар на более поздних сроках болезни, чем из группы COVID-19 (медианы составили 7 дней (Q1–Q3: 3,0 – 9,0) и 5 дней (Q1–Q3: 3,3 – 18,8) соответственно) (Таблица 16) [32].

Таблица 16 – День болезни на момент поступления в инфекционное отделение у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19

Группа	День болезни при поступлении (дни)			U	p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n		
COVID-19	5,00	3,00 – 9,00	80	1545,5	0,037*
COVID-19/ВИЧ	7,00	3,25 – 18,75	50		
Примечание: критерий Манна-Уитни.					

Проведен анализ степени тяжести COVID-19 на момент поступления в стационар в исследуемых группах (Таблица 17).

Таблица 17 – Степень тяжести течения COVID-19 у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19

Степень тяжести COVID-19	COVID-19 (n=80)		COVID-19/ВИЧ (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Легкая (1)	11	13,8	3	6	<0,001*
Средняя (2)	56	70	26	52	<0,001*
p	p ₁₋₃ = 0,001*; p ₂₋₃ < 0,001*		p _{3-1,2} = 0,001*		-
Тяжелая (3)	13	16,2	21	42	<0,001*
Примечание: критерий χ^2 Пирсона.					

В результате были выявлены статистически значимые различия по большей распространенности поражений легких ($p=0,001$) и среднетяжелого ($p<0,001$) вариантов течения в группе COVID-19 и тяжелого – в группе COVID-19/ВИЧ ($p=0,001$) [32].

При сравнении степени поражения легких между группами не было получено статистически значимых различий. При этом наибольший объем поражения легочной ткани (КТ3 и КТ4) в большей степени отмечался у пациентов группы COVID-19/ВИЧ (10 (20%) и 5 (10%) против 11 (13,7%) и 2 (2,5%) соответственно) (Таблица 18).

Таблица 18 – Степень поражения легких (КТ) при поступлении у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19

	Категории	Группа		p
		COVID-19	COVID-19/ВИЧ	
Объем поражения легких (КТ) при поступлении	КТ0	21 (26,2)	5 (10)	0,055
	КТ1	31 (38,8)	17 (34)	0,530
	КТ2	15 (18,8)	13 (26)	0,353
	КТ3	11 (13,7)	10 (20)	0,436
	КТ4	2 (2,5)	5 (10)	0,178
Примечание: критерий χ^2 Пирсона, ТКФ.				

При оценке уровня насыщения крови кислородом при поступлении статистически значимых различий между показателями двух групп не выявлено ($p=0,406$).

При сравнении характеристик функционального состояния пациентов при поступлении (ЧДД, САД, ДАД, ЧСС) между группами были обнаружены статистически значимые различия только по ЧСС ($p=0,002$): в группе COVID-19/ВИЧ пульс был ниже, чем в группе COVID-19 ($M \pm SD = 82,39 \pm 11,52$ и $89,94 \pm 11,35$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Анализ результатов функционального обследования у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19

Показатели	Группа	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	p
Температура тела (°C)	COVID-19	38,2	37,6 – 38,9	0,080
	COVID-19/ВИЧ	38,8	37,70 – 39,5	
SpO ₂ при поступлении (%)	COVID-19	96,0	94,00 – 98,0	0,406
	COVID-19/ВИЧ	95,0	94,0 – 97,0	
ЧДД при поступлении (движ/мин)	COVID-19	20,0	18,00 – 22,0	0,751
	COVID-19/ВИЧ	20,5	18,00 – 23,0	
САД при поступлении (мм.рт.ст.)	COVID-19	120,0	107,5 – 130,0	0,734
	COVID-19/ВИЧ	111,5	110,0 – 130,0	
ДАД при поступлении (мм.рт.ст.)	COVID-19	80,0	70,0 – 80,0	0,139
	COVID-19/ВИЧ	70,0	70,0 – 80,0	
ЧСС при поступлении (уд/мин)	COVID-19	89,9 ± 11,3	86,8 – 93,0	0,002*
	COVID-19/ВИЧ	82,4 ± 11,5	78,7 – 86,0	
Примечание: M ± SD – критерий Стьюдента; Me [IQR] – критерий Манна-Уитни.				

Учитывая, что в структуре сопутствующих заболеваний у пациентов в группе COVID-19/ВИЧ часто встречалась анемия, было проведено сравнение ее с другими проявлениями (между пациентами данной группы с анемией и без нее). Установлено, что анемия не связана со степенью тяжести COVID-19 ($p=0,161$), объемом поражения легких по КТ ОГК ($p=0,668$), наличием дыхательной недостаточности ($p=0,287$), уровнем насыщения кислородом крови ($p<0,699$) (Таблица 20) [32].

Таблица 20 – Анализ влияния анемии на степень поражения легких (КТ), дыхательной недостаточности (ДН) и уровень сатурации (SpO_2) в группе пациентов с сочетанной патологией COVID-19/ВИЧ

Показатель		Отсутствие анемии		Наличие анемии		p
		Абс.	%	Абс.	%	
Степень поражения легких	КТ0	2	8	2	12,5	0,668
	КТ1	9	36	5	31,3	
	КТ2	5	20	6	37,5	
	КТ3	6	24	2	12,5	
	КТ4	3	12	1	6,3	
Степень ДН	ДН0	10	35,7	3	15	0,287
	ДН1	8	28,6	7	35	
	ДН2	5	17,9	8	40	
	ДН3	5	17,9	2	10	
Уровень сатурации	SpO ₂ (%)	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	0,699
		95	94 – 97	95	94 – 98,3	
Примечание: используемые статистические критерии для анализа SpO ₂ - U–критерий Манна–Уитни, степени поражения легких и степени ДН – хи-квадрат Пирсона.						

Была проведена оценка частоты наиболее характерных для заболевания COVID-19 симптомов в группах. Статистически значимые различия получены только для одышки, которая чаще встречалась в группе COVID-19/ВИЧ, $p<0,001$ (Рисунок 12).

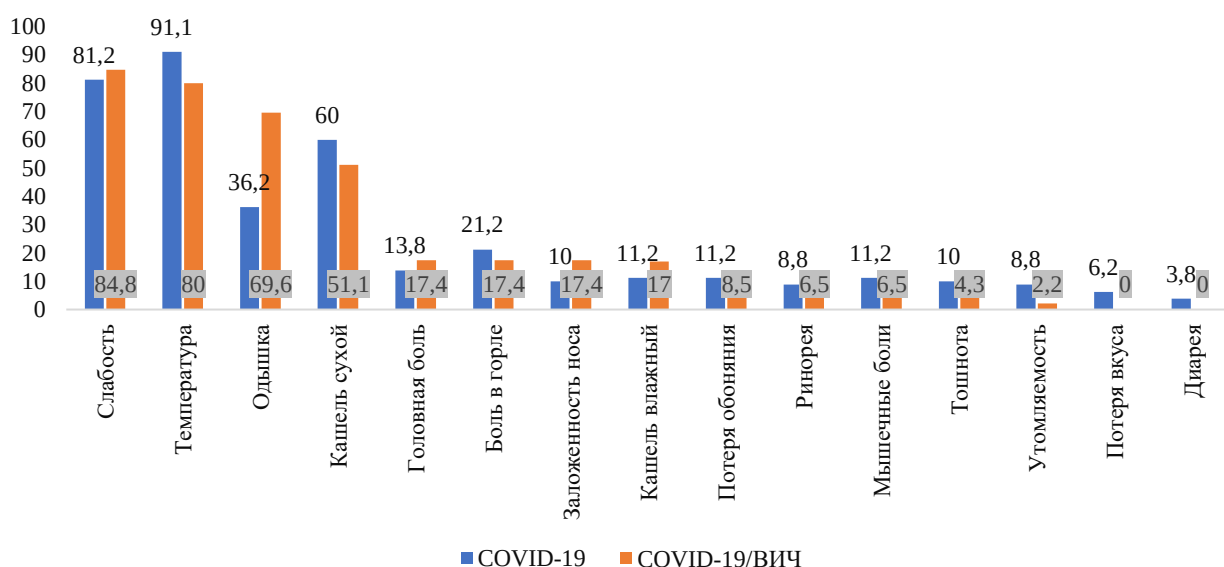


Рисунок 12 – Частота развития симптомов COVID-19 в группах

Шансы развития одышки в группе COVID-19/ВИЧ были выше в 4,020 раза, по сравнению с группой COVID-19, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,850 – 8,734).

Анализ результатов лабораторных показателей между группами проводился в 2 этапа: на первом этапе сравнивали фактические значения, на втором оценивалась разница в частоте пациентов, имеющих отклонения от референсных значений для показателей, в отношении которых были выявлены статистически значимые различия (Таблицы 21-23) [32].

Таблица 21 – Данные лабораторных исследований у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19 при поступлении [63]

Показатели	Группа	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	p
Общий анализ крови				
Количество эритроцитов (*10 ¹² /л)	COVID-19	4,46	4,13 – 4,78	< 0,001*
	COVID-19/ВИЧ	3,90	3,48 – 4,29	
Гемоглобин общий (г/л)	COVID-19	131,0	122,5 – 141,0	< 0,001*
	COVID-19/ВИЧ	113,0	103,0 – 128,0	

Продолжение Таблицы 21

Количество лейкоцитов (*10 ⁹ /л)	COVID-19	6,40	4,70 – 8,75	0,575
	COVID-19/ВИЧ	6,55	5,35 – 9,99	
Количество тромбоцитов (*10 ⁹ /л)	COVID-19	189,0	147,0 – 230,5	0,242
	COVID-19/ВИЧ	194,0	126,0 – 291,25	
Относительное количество нейтрофилов (%)	COVID-19	71,8	61,78 – 80,8	0,002*
	COVID-19/ВИЧ	82,1	70,0 – 88,33	
Относительное количество лимфоцитов (%)	COVID-19	18,5	11,03 – 27,98	< 0,001*
	COVID-19/ВИЧ	10,05	7,10 – 19,15	
Относительное количество моноцитов (%)	COVID-19	6,95	4,0 – 9,93	0,224
	COVID-19/ВИЧ	5,95	3,98 – 8,77	
СОЭ (мм/час)	COVID-19	25,0	15,75 – 32,50	< 0,001*
	COVID-19/ВИЧ	57,0	32,0 – 82,0	
Биохимический анализ крови				
СРБ (мг/л)	COVID-19	43,7	9,25 – 112,75	0,364
	COVID-19/ВИЧ	38,5	7,1 – 70,8	
Мочевина (ммоль/л)	COVID-19	4,75	3,32 – 6,47	0,052
	COVID-19/ВИЧ	6,29	4,0 – 7,85	
Креатинин (ммоль/л)	COVID-19	69,3	60,0 – 80,5	< 0,001*
	COVID-19/ВИЧ	81,0	71,75 – 94,5	
Глюкоза (ммоль/л)	COVID-19	6,0	5,0 – 7,0	0,816
	COVID-19/ВИЧ	5,81	5,01 – 7,01	
АЛТ (Ед/л)	COVID-19	24,0	14,50 – 44,35	0,566
	COVID-19/ВИЧ	26,35	17,15 – 40,7	
АСТ (Ед/л)	COVID-19	28,0	19,0 – 46,5	0,005*
	COVID-19/ВИЧ	42,1	31,65 – 55,55	
Билирубин общий (ммоль/л)	COVID-19	8,15	6,0 – 12,0	0,617
	COVID-19/ВИЧ	8,4	4,55 – 10,95	
Общий белок (г/л)	COVID-19	68,0	64,0 – 71,0	0,901
	COVID-19/ВИЧ	67,6	63,0 – 75,3	
Ферритин (мкг/л)	COVID-19	182,9	85,0 – 514,55	0,041*
	COVID-19/ВИЧ	292,7	136,24 – 1214,8	
Na (ммоль/л)	COVID-19	135,75 ± 4,34	134,72 – 136,77	0,227
	COVID-19/ВИЧ	136,89 ± 5,37	135,15 – 138,63	
К (ммоль/л)	COVID-19	3,8	3,47 – 4,27	< 0,001*
	COVID-19/ВИЧ	4,18	3,92 – 4,83	
Коагулограмма				
АЧТВ (сек)	COVID-19	33,0	29,00 – 37,30	0,276
	COVID-19/ВИЧ	32,1	28,30 – 35,08	
ПТВ (сек)	COVID-19	14,0	12,93 – 15,95	< 0,001*
	COVID-19/ВИЧ	12,4	11,40 – 12,7	
ПТИ (%)	COVID-19	Нет данных	Нет данных	–
	COVID-19/ВИЧ	91,0	83,0 – 91,0	
МНО	COVID-19	1,2	1,1 – 1,3	0,004*
	COVID-19/ВИЧ	1,06	0,99 – 1,22	

Продолжение Таблицы 21

Фибриноген (мкмоль/л)	COVID-19	4,68	3,7 – 5,3	0,952
	COVID-19/ВИЧ	4,43	3,58 – 5,83	
D-димер (нг/мл)	COVID-19	316,69	170,82 – 671,50	0,366
	COVID-19/ВИЧ	485,0	177,0 – 1305,0	
Другие показатели				
Прокальцитонин (нг/мл)	COVID-19	0,1	0,05 – 0,16	0,106
	COVID-19/ВИЧ	0,0	0,00 – 0,51	
Примечание: M ± SD – критерий Стьюдента; Me [IQR] – критерий Манна-Уитни.				

Общий анализ крови. На первом этапе обнаружены статистически значимые различия: в группе COVID-19/ВИЧ средние показатели количества эритроцитов, гемоглобина, относительное содержание лимфоцитов были ниже, чем в группе COVID-19, а относительное число нейтрофилов и СОЭ выше.

На втором этапе был выполнен сравнительный анализ вариантов отклонений лабораторных показателей от референсных значений в анализируемых группах больных при поступлении в стационар. В группе COVID-19/ВИЧ было больше пациентов со сниженным количеством эритроцитов ($p < 0,001$), гемоглобина ($p < 0,001$) и относительного содержания лимфоцитов ($p = 0,007$), с повышенным количеством тромбоцитов ($p=0,026$), относительного количество нейтрофилов ($p < 0,001$), чем в группе COVID-19. Частота повышенной СОЭ в обеих группах не различалась ($p = 0,471$) (Таблица 22) [32].

Таблица 22 – Описание групп по частоте отклонения от референсных значений результатов общего анализа крови при поступлении

Показатели	Категории	Группа (n, %)		p
		COVID-19	COVID-19/ВИЧ	
Количество эритроцитов в крови	Эритроциты N	60 (75)	22 (44)	$< 0,001^*$
	Эритроциты $<N$	13 (16,3)	27 (54)	$< 0,001^*$
	Эритроциты $>N$	7 (8,7)	1 (2)	0,257
Уровень гемоглобина в крови	Гемоглобин N	65 (81,3)	20 (40)	$< 0,001^*$
	Гемоглобин $<N$	12 (15)	30 (60)	$< 0,001^*$
	Гемоглобин $>N$	3 (3,7)	0 (0)	0,288
Количество лейкоцитов в крови	Лейкоциты N	56 (70)	32 (64)	0,428
	Лейкоциты $<N$	7 (8,7)	7 (14)	0,387
	Лейкоциты $>N$	17 (21,3)	11 (22)	0,873
Количество тромбоцитов в крови	Тромбоциты N	60 (75)	27 (54)	0,015*
	Тромбоциты $<N$	18 (22,5)	16 (32)	0,273
	Тромбоциты $>N$	2 (2,5)	7 (14)	0,026*

Продолжение Таблицы 22

Относительное количество нейтрофилов в крови	Нейтрофилы N	52 (65)	17 (34)	< 0,001*
	Нейтрофилы <N	4 (5)	2 (4)	1,000
	Нейтрофилы >N	24 (30)	31 (62)	< 0,001*
Относительное количество лимфоцитов в крови	Лимфоциты N	38 (47,5)	12 (24)	0,01*
	Лимфоциты <N	41 (51,3)	38 (76)	0,007*
	Лимфоциты >N	1 (1,2)	0 (0)	1,000
Относительное количество моноцитов в крови	Моноциты N	58 (72,5)	35 (70)	0,809
	Моноциты <N	4 (5)	8 (16)	0,052
	Моноциты >N	18 (22,5)	7 (14)	0,342
СОЭ	СОЭ N	13 (16,3)	5 (10)	0,471
	СОЭ >N	67 (83,7)	45 (90)	
Примечание: критерий χ^2 Пирсона, ТКФ.				

Биохимический анализ крови. На первом этапе были обнаружены статистически значимые различия при сравнении лабораторных параметров в группах: в группе COVID-19/ВИЧ уровни креатинина, АСТ, ферритина, калия в крови были выше, чем в группе COVID-19.

На втором этапе выполнен сравнительный анализ встречаемости отклонений биохимических показателей от референсных значения в анализируемых группах больных при поступлении в стационар. В группе COVID-19/ВИЧ было больше пациентов с повышением уровня мочевины, $p = 0,046$, креатинина, $p < 0,001$, уровня АСТ, $p = 0,036$; уровня общего белка, $p = 0,011$ по сравнению с группой COVID-19. Частота пациентов с превышением нормы концентрации ферритина в обеих группах не различалась ($p = 0,061$). Пациенты с пониженной концентрацией калия чаще встречались в группе COVID-19, что отражало более выраженную реакцию организма на присоединение вторичной бактериальной инфекции (поглощение калия лейкоцитами при высоком лейкоцитозе), а также частое использование ГКС в этой группе пациентов, оказывающее влияния на концентрацию калия (Таблица 23) [32].

Таблица 23 – Описание групп по частоте отклонения от референсных значений результатов биохимического анализа крови при поступлении

Показатели	Категории	Группа (n, %)		p
		COVID-19	COVID-19/ВИЧ	
Уровень СРБ в крови	СРБ N	15 (18,7)	11 (22,0)	0,637
	СРБ >N	65 (81,3)	39 (78,0)	
Уровень мочевины в крови	Мочевина N	53 (66,3)	29 (58,0)	0,378
	Мочевина <N	13 (16,2)	4 (8,0)	0,276
	Мочевина >N	14 (17,5)	17 (34,0)	0,046*
Уровень креатинина в крови	Креатинин N	57 (71,2)	23 (46,0)	0,044*
	Креатинин <N	3 (3,8)	0 (0,0)	0,291
	Креатинин >N	20 (25,0)	27 (54,0)	< 0,001*
Уровень глюкозы в крови	Глюкоза N	31 (38,8)	20 (40,0)	0,785
	Глюкоза >N	49 (61,2)	30 (60,0)	
Уровень АЛТ в крови	АЛТ N	51 (63,7)	35 (70,0)	0,384
	АЛТ >N	29 (36,3)	15 (30,0)	
Уровень АСТ в крови	АСТ N	49 (61,3)	21 (42,0)	0,036*
	АСТ >N	31 (38,7)	29 (58,0)	
Уровень общего билирубина в крови	Билирубин общий N	66 (82,5)	34 (68,0)	0,048*
	Билирубин общий <N	10 (12,5)	14 (28,0)	0,029*
	Билирубин общий >N	4 (5,0)	2 (4,0)	1,000
Уровень общего белка в крови	Общий белок N	50 (62,5)	23 (46,0)	0,087
	Общий белок <N	29 (36,2)	20 (40,0)	0,661
	Общий белок >N	1 (1,3)	7 (14,0)	0,011*
Уровень ферритина в крови	Ферритин N	40 (50,0)	13 (26,0)	0,075
	Ферритин <N	3 (3,8)	2 (4,0)	1,000
	Ферритин >N	37 (46,2)	35 (70,0)	0,061
Уровень калия в крови	Калий N	56 (70,0)	46 (92,0)	0,824
	Калий <N	21 (26,2)	1 (2,0)	0,566
	Калий >N	3 (3,8)	3 (6,0)	0,842
Примечание: критерий χ^2 Пирсона, ТКФ.				

При сравнении групп по частоте отклонения от референсных значений показателей коагулограммы были выявлены статистически значимые различия только в отношении протромбинового времени: несмотря на то, что в целом, значения данного показателя были выше в группе пациентов COVID-19/ВИЧ, превышение референсных значений чаще наблюдалось в группе пациентов без ВИЧ (Таблица 24) [32].

Таблица 24 – Сравнительная характеристика групп с COVID-19 и с COVID-19/ВИЧ по частоте отклонений показателей коагулограммы от референсных значений при поступлении

Показатели	Категории	Группа (n, %)		p
		COVID-19	COVID-19/ВИЧ	
АЧТВ	АЧТВ N	58 (72,5)	40 (80)	0,372
	АЧТВ <N	0 (0)	1 (2)	0,390
	АЧТВ >N	22 (27,5)	9 (18)	0,244
ПТВ	ПТВ N	60 (75)	43 (86)	0,296
	ПТВ <N	20 (25)	6 (12)	0,018*
	ПТВ >N	58 (72,5)	1 (2)	0,007*
МНО	МНО N	80 (100)	48 (96)	0,505
	МНО <N	0 (0)	1 (2)	1,000
	МНО >N	0 (0)	1 (2)	1,000
Уровень фибриногена	Фибриноген N	14 (17,5)	11 (22)	0,483
	Фибриноген <N	65 (81,2)	38 (76)	0,401
	Фибриноген >N	1 (1,3)	1 (2)	1,000
Уровень D-димера	D-димер N	14 (35)	8 (32)	1,000
	D-димер >N	26 (65)	17 (68)	
Примечание: Анализ на определение уровня D-димера был выполнен 40 пациентам из группы COVID-19 и 25 пациентам из группы COVID-19/ВИЧ, процентное соотношение в таблице рассчитано по отношению к числу пациентов, которым было выполнено данное исследование; критерий χ^2 Пирсона, ТКФ.				

Также был выполнен анализ частоты развития осложнений COVID-19 во время госпитализации в анализируемых группах пациентов. Согласно полученным данным при сравнении ТГВ (тромбоза глубоких вен)/ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии) оказалось, что данное осложнение чаще развивалось в группе пациентов с COVID-19/ВИЧ ($p = 0,005$) (Таблица 25).

Таблица 25 – Анализ частоты развития осложнений у пациентов с COVID-19/ВИЧ по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19

Осложнение	Категории	Группа (n, %)		p
		COVID-19	COVID-19/ВИЧ	
ТГВ/ТЭЛА	нет	74 (92,5)	37 (74)	0,005*
	да	6 (7,5)	13 (26)	
ОРДС	нет	73 (91,2)	46 (92)	1,000
	да	7 (8,8)	4 (8)	
Пневмония	нет	21 (26,3)	8 (16)	0,417
	да	59 (73,7)	42 (84)	
Дыхательная недостаточность	нет	30 (38)	14 (28)	0,183
	да	50 (62)	36 (72)	
Сепсис	нет	74 (92,5)	40 (80)	0,051
	да	6 (7,5)	10 (20)	
Примечание: критерий χ^2 Пирсона.				

В результате проведенного анализа выявлено, что шансы развития ТГВ/ТЭЛА в группе COVID-19/ВИЧ были выше в 4,454 раза, по сравнению с группой COVID-19, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,565 – 12,678) [32].

Оценка степени дыхательной недостаточности (ДН) во время госпитализации (по худшему показателю) в группе COVID-19 и группе COVID-19/ВИЧ была следующей: ДН 1 степени - у 36 (45%) против 16 (32%) пациентов, ДН 2 – у 6 (7,5%) против 13 (26%), ($p=0,003$), ДН 3 – 7 (8,8%) пациентов против 7 (14%) ($p<0,01$) соответственно (Таблица 26) [32].

Таблица 26 – Степень дыхательной недостаточности (ДН) при поступлении у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами с моноинфекцией COVID-19

Степень ДН	Категории	Группа (n, %)		p
		COVID-19	COVID-19/ВИЧ	
	нет	31 (38,7)	14 (28)	0,210
	ДН 1 степени	36 (45)	16 (32)	0,141
	ДН 2 степени	6 (7,5)	13 (26)	0,005*
	ДН 3 степени	7 (8,8)	7 (14)	0,391
Примечание: критерий χ^2 Пирсона (для отсутствия ДН и ДН 1 степени), ТКФ (для ДН 2 и 3 степеней).				

В целом, дыхательная недостаточность более тяжелой степени (ДН 2) развивалась в группе пациентов с COVID-19/ВИЧ значимо чаще, $p=0,005$.

По итогам госпитализации неблагоприятный исход зарегистрирован в 8,8% случаев среди лиц с моноинфекцией COVID-19 и в 36% случаев среди пациентов с COVID-19/ВИЧ ($p < 0,001$) (Таблица 27) [26].

Таблица 27 – Анализ вариантов исхода у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции

Показатель	Категории	Группа (n, %)		p
		COVID-19	COVID-19/ВИЧ	
Исход	летальный исход	7 (8,8)	18 (36)	< 0,001*
	выздоровление	73 (91,2)	32 (64)	
Примечание: точный критерий Фишера				

Длительность пребывания пациентов в стационаре статистически не различалась в двух группах, $p = 0,149$ (Таблица 28).

Таблица 28 – Анализ продолжительности госпитализации в группах больных с COVID-19 и COVID-19/ВИЧ

Показатель	Категории	Количество койко-дней (койко-дни)			U	p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n		
Группа	COVID-19	9,00	8,00 – 12,00	80	1700	0,149
	COVID-19/ВИЧ	13,50	7,00 – 21,75	50		
Примечание: критерий Манна-Уитни.						

У пациентов с ВИЧ-инфекцией, наблюдалось более тяжелое течение COVID-19 и сопровождалось более высоким риском летального исхода. Это связано с более поздними сроками госпитализации, по сравнению с моноинфекцией COVID-19. Возможно, что отсроченная госпитализация была связана с большей социальной дезориентированностью этих пациентов, а также менее внимательным отношением к своему здоровью. Пациенты с COVID-19/ВИЧ поступали со значительно более тяжелыми формами заболевания. Уже на момент госпитализации больные с COVID-19/ВИЧ, несмотря на отсутствие значимых различий в выраженности поражения легких на КТ и сатурации при поступлении, имели более высокую частоту развития одышки, свидетельствующую о развитии дыхательной недостаточности. Вероятно, это было обусловлено более низкими компенсаторными резервами организма у больных с COVID-19/ВИЧ в отношении устойчивости к гипоксии в связи с более низкими показателями гемоглобина по сравнению с группой пациентов с COVID-19.

Также у пациентов с COVID-19/ВИЧ были более низкие компенсаторные резервы организма в отношении устойчивости к гипоксии в связи с более низкими показателями гемоглобина и эритроцитов по сравнению с группой пациентов с COVID-19.

Результаты анализа крови у пациентов с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции указывают на преобладание иммунного ответа против бактериальной инфекции, а не вирусной, что проявлялось значимо более высоким относительным уровнем нейтрофилов, содержания ферритина, уровнем СОЭ. Однако при этом следует также учитывать, что лимфопения в этой группе была обусловлена ВИЧ-инфекцией. Об этом косвенно свидетельствует и более низкий уровень калия в крови у больных с моноинфекцией COVID-19 по сравнению с COVID-19/ВИЧ. Гипокалиемия у этих пациентов мог отражать активное поглощения калия лейкоцитами на фоне более высокого лейкоцитоза, свидетельствующего о вторичной бактериальной инфекции, а также частого применения ГКС, по сравнению с больными COVID-19/ВИЧ. В группе COVID-19/ВИЧ наблюдались более низкие показатели МНО и ПТВ, что свидетельствовало о повышенном риске развития тромбоэмболических осложнений. Последующий анализ историй болезни пациентов это подтвердил. Шансы развития ТГВ/ТЭЛА в группе COVID-19/ВИЧ были выше в 4,454 раза, по сравнению с группой COVID-19 У пациентов с COVID-19/ВИЧ также чаще наблюдалась печеночно-клеточная (преимущественно за счет АсАт) и почечная недостаточность, что также было ассоциировано с гипопроотеинемией, повышающей риски развития септических осложнений [32].

Существенные отклонения в лабораторных показателях у пациентов с COVID-19/ВИЧ, свидетельствующие о более выраженных признаках системного воспаления и риске септических осложнений, гепато-ренальной недостаточности, склонности к повышенной свертываемости крови, более обширное поражение легочной ткани по данным КТ, сопровождающееся дыхательной недостаточностью в итоге снижали шансы на выздоровление в этой группе пациентов в 5,9 раза.

Резюме

Таким образом, при анализе клинических, лабораторных проявлений COVID-19 на фоне социально значимых инфекций были выявлен ряд особенностей. Как правило ранняя госпитализация больных COVID-19/ТБ приводила к своевременному началу терапии и относительно небольшому поражению легких и, соответственно меньшей частоте развития ОРДС. Но даже

несмотря на это, показатели коагулограммы, взятые практически на 1-й день болезни, свидетельствовали о повышенном риске тромбоэмболических осложнений по сравнению с пациентами с COVID-19, так как отличались более высокими параметрами уровня тромбоцитов периферической крови и более низкими показателями МНО. И только раннее начало этиотропной и патогенетической терапии способствовало тому, что частота летальных исходов в группе COVID-19/ТБ практически не отличалась от таковой в группе с моноинфекцией COVID-19.

У пациентов в группе COVID-19/ВИЧ более медленное развитие цитокинового шторма или системной воспалительной реакции прогрессирования заболевания по сравнению с группой пациентов с COVID-19 в связи со сниженным иммунным статусом, а также низкая приверженность к лечению приводили к более поздней госпитализации, чем в группе пациентов с COVID-19/ТБ и COVID-19, зачастую уже при появлении дыхательной недостаточности. На момент госпитализации пациенты с COVID-19/ВИЧ имели более обширное поражение легочной ткани на КТ, более выраженную дыхательную недостаточность [207]. Также у пациентов с COVID-19/ВИЧ были более низкие компенсаторные резервы организма в отношении устойчивости к гипоксии в связи с более низкими показателями гемоглобина и эритроцитов по сравнению с группой пациентов с COVID-19. В итоге у пациентов COVID-19/ВИЧ наблюдалось более тяжелое течение COVID-19 и сопровождалось более высоким риском летального исхода. Согласно результатам лабораторных исследований, у данных пациентов преобладал иммунный ответ организма на имевшуюся или развившуюся после госпитализации бактериальную инфекцию, что проявлялось лейкоцитозом и одновременно наблюдалась лимфопения, обусловленная поражением Т-хелперов, снижающая ответ на вирусные инфекции в целом. Существенные отклонения в лабораторных показателях у пациентов с COVID-19/ВИЧ, свидетельствующие о более выраженных признаках системного воспаления и риске септических осложнений, гепато-ренальной недостаточности, склонности к повышенной свертываемости крови, более обширное поражение

легочной ткани по данным КТ, сопровождающееся дыхательной недостаточностью в итоге снижали шансы на выздоровление в этой группе пациентов в 5,9 раза по сравнению с моноинфекцией COVID-19.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19, COVID-19 НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗА, COVID-19 НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Проанализированы схемы этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 в анализируемых группах больных COVID-19, COVID-19/ВИЧ, COVID-19/ТБ: применение противовирусных препаратов, глюкокортикостероидов, ингибиторов провоспалительных цитокинов и моноклональных антител.

4.1. Анализ применения противовирусных препаратов

Широкое применение противовирусных препаратов в качестве этиотропной терапии COVID-19 было свойственно для всех трех групп, но чаще они назначались в группе пациентов с туберкулезом (COVID-19/ТБ), $p=0,0142$ (Рисунок 13).

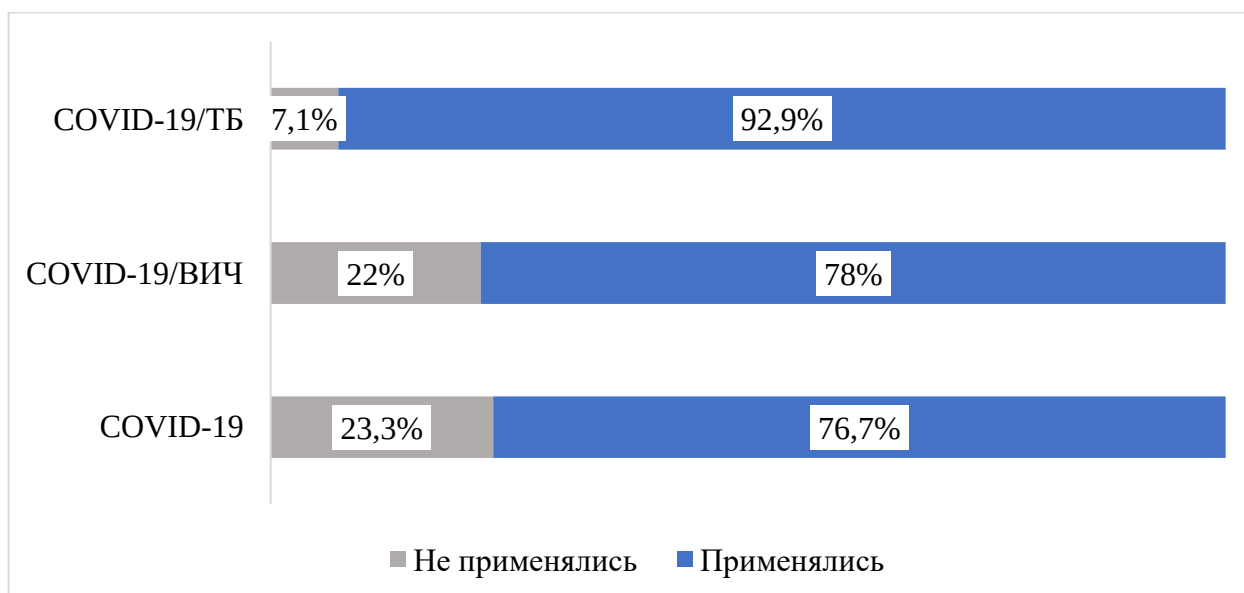


Рисунок 13 – Частота применения противовирусных средств

Это было связано с тем, что пациенты из групп с моноинфекцией COVID-19 и COVID-19/ВИЧ поступали на стационарное лечение в более поздние сроки (более 7 дней с момента начала болезни), когда назначение противовирусных препаратов

Таблица 29 – Структура назначенных противовирусных препаратов [27]

Группы противовирусных препаратов		COVID-19 (80)		COVID-19/ВИЧ (50)		COVID-19/ТБ (99)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Входящие в международные рекомендации (ремдесивир, молнупиравир)		27	33,7	24	48	10	10,1
p		< 0,001* p _{COVID-19 – COVID-19/ТБ} < 0,001; p _{COVID-19/ТБ – COVID-19/ВИЧ} < 0,001					
Прочие	Риамилловир	10	12,5	0	0	0	0
	Фавипиравир	11	13,7	4	8,2	58	59,2
	p	< 0,001* p _{COVID-19 – COVID-19/ТБ} < 0,00; p _{COVID-19/ТБ – COVID-19/ВИЧ} < 0,001					
	Интерферон альфа	13	16,2	0	0	68	69,4
	Умифеновир	7	8,8	11	22	15	15,6
	p	< 0,001* p _{COVID-19 – COVID-19/ТБ} < 0,001; p _{COVID-19 – COVID-19/ВИЧ} = 0,003; p _{COVID-19/ТБ – COVID-19/ВИЧ} < 0,001					
Примечание: критерий χ^2 Пирсона.							

4.2. Применение гормональной терапии у пациентов с COVID-19/туберкулез и COVID-19/ВИЧ

С целью предотвращения развития цитокинового шторма, характерного для патогенеза SARS-CoV-2 в соответствии с временными методическими рекомендациями по лечению COVID-19 рекомендуется применение глюкокортикостероидных препаратов (ГКС). К ним относились такие лекарственные средства, как дексаметазон, преднизолон и метилпреднизолон. Для оценки влияния данной группы препаратов на течение и исход госпитализации были проанализированы следующие параметры: частота назначения ГКС и их структура, суточная, среднесуточная и курсовая дозы ГКС в пересчете на дексаметазон (1 мг дексаметазона = 6,7 мг преднизолона или 5,3 мг метилпреднизолона). Показатель среднесуточной дозы ГКС был рассчитан с целью нивелирования разницы по количеству койко-дней и суточной дозы ГКС и дальнейшей возможности сопоставления пациентов.

По частоте применения, в целом, ГКС назначались реже всего в группе с сочетанным туберкулезом, $p < 0,001$ (Таблица 30).

Таблица 30 – Анализ частоты приема ГКС в зависимости от группы

Показатель	Категории	Группа		
		COVID-19	COVID-19/ТБ	COVID-19/ВИЧ
Прием ГКС	нет	16 (20)	69 (69,7)	10 (20)
	да	64 (80)	30 (30,3)	40 (80)
p		< 0,001* p _{COVID-19 – COVID-19/ТБ} < 0,001; p _{COVID-19/ТБ – COVID-19/ВИЧ} < 0,001		
Примечание: критерий χ^2 Пирсона.				

Дексаметазон статистически значимо чаще назначали в группе пациентов с моноинфекцией COVID-19 (77,5%) и с сочетанной ВИЧ-инфекцией (68%) по сравнению с группой с COVID-19/ТБ (24,5%), ($p < 0,001$, $p_{\text{COVID-19} - \text{COVID-19/ТБ}} < 0,001$, $p_{\text{COVID-19/ТБ} - \text{COVID-19/ВИЧ}} < 0,001$) (Рисунок 14).

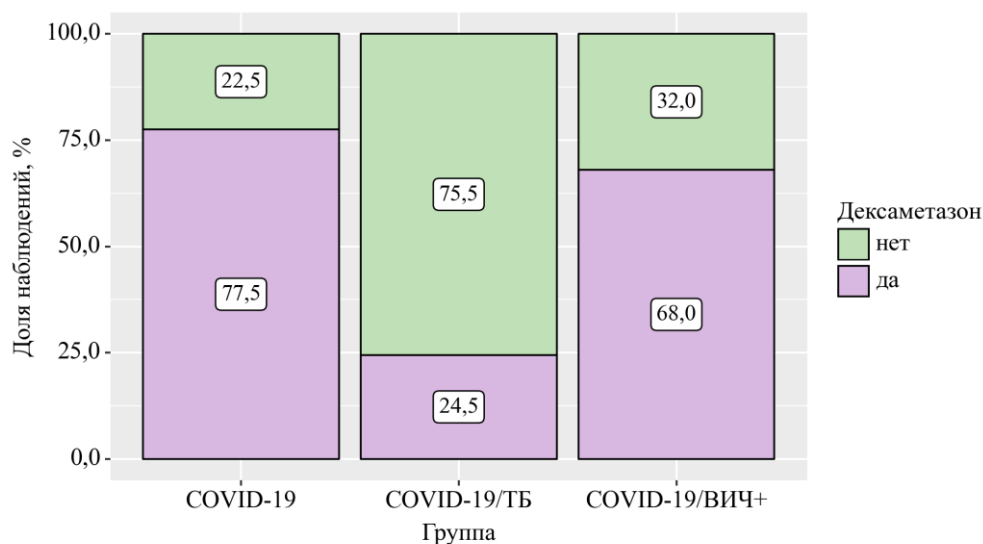


Рисунок 14 – Частота назначения дексаметазона пациентам в группах COVID-19, COVID-19/ТБ, COVID-19/ВИЧ (%)

Статистически значимо чаще в группе пациентов COVID-19/ВИЧ по сравнению с двумя другими группами применяли преднизолон (34%), чем среди пациентов с моноинфекцией COVID-19 (13,8%) и с сочетанным туберкулезом (4,1%), $p < 0,001$, $p_{\text{COVID-19} - \text{COVID-19/ТБ}} = 0,022$, $p_{\text{COVID-19} - \text{COVID-19/ВИЧ}} = 0,013$, $p_{\text{COVID-19/ТБ} - \text{COVID-19/ВИЧ}} < 0,001$ (Рисунок 15).

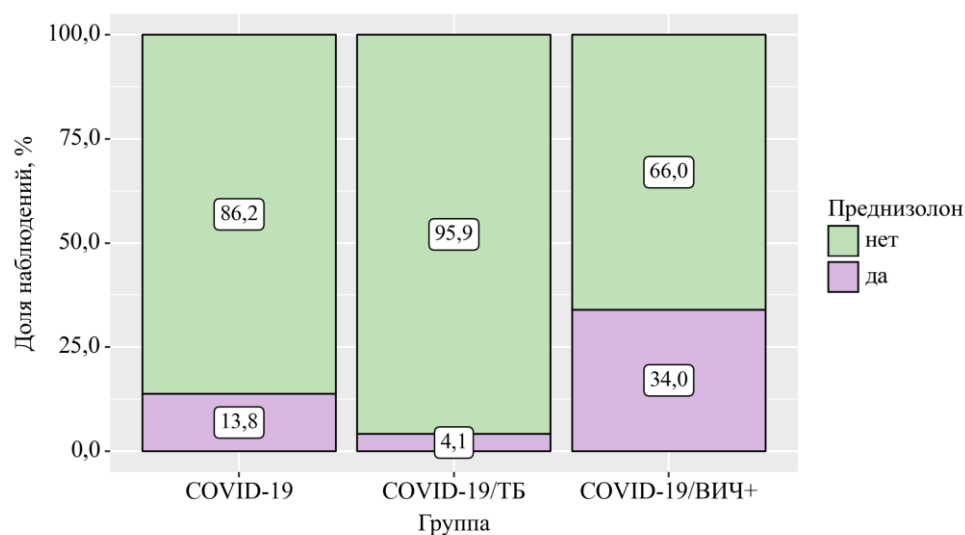


Рисунок 15 – Частота назначения преднизолона пациентам в группах COVID-19, COVID-19/ТБ, COVID-19/ВИЧ (%)

При оценке частоты назначения метилпреднизолона в зависимости от группы, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,323$).

Таким образом, наибольшая частота назначения ГКС приходилась на группу пациентов COVID-19/ВИЧ. Им чаще назначался более длительного действия дексаметазон (68%), реже преднизолон (34%), а 2% пациентов этой группы в течение курса терапии получили 2 этих препарата. С наименьшей частотой ГКС назначались при COVID-19/ТБ. На долю дексаметазона приходилось 24,4%, на преднизолон – 4,5%. Группа с моноинфекцией COVID-19 в 77,5% получала дексаметазон и в 13,8% преднизолон.

При оценке максимальной суточной дозы ГКС не было выявлено статистически значимых различий между основными группами и группой сравнения: медиана во всех трех группах составляла 16 мг/сут. Таким образом, независимо от иммунного статуса пациенты разных групп получали сопоставимые суточные дозы ГКС (Таблица 31).

Таблица 31 – Анализ суточной дозы ГКС в зависимости от группы

Максимальная суточная доза ГКС, мг/сут	COVID-19		COVID-19/ВИЧ		COVID-19/ТБ	
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃
	16,0	8,0– 16,0	16,0	8,0 – 20,0	16,0	12,3 – 21,9
p	0,107 (для группы COVID-19/ВИЧ по сравнению с группой COVID-19) 0,706 (для группы COVID-19/ТБ по сравнению с группой COVID-19)					
Примечание: критерий Манна Уитни.						

При оценке курсовой дозы ГКС были выявлены статистически значимые различия: наименьше количество глюкокортикостероидов получила группа пациентов COVID-19/ТБ, медиана которого составила 0,0 мг (Q₁ – Q₃: 0,00 – 48,45). В группах пациентов с моноинфекцией COVID-19, а также с COVID-19/ВИЧ, доза препаратов, полученная за курс стационарного лечения, статистически не различалась и была равна Me 92,0, Q₁ – Q₃: 24,0 – 148,0 и Me 77,0, Q₁ – Q₃: 16,5 – 176,6 соответственно, $p < 0,001$, $p_{\text{COVID-19/ТБ} - \text{COVID-19}} < 0,001$, $p_{\text{COVID-19/ВИЧ} - \text{COVID-19/ТБ}}$

$< 0,001$. Таким образом, наиболее сдержанное отношение к терапии глюкокортикостероидами наблюдалось в группе COVID-19/ТБ. В группах COVID-19 и COVID-19/ВИЧ разовая и курсовая доза ГКС не отличались друг от друга (Рисунок 16).

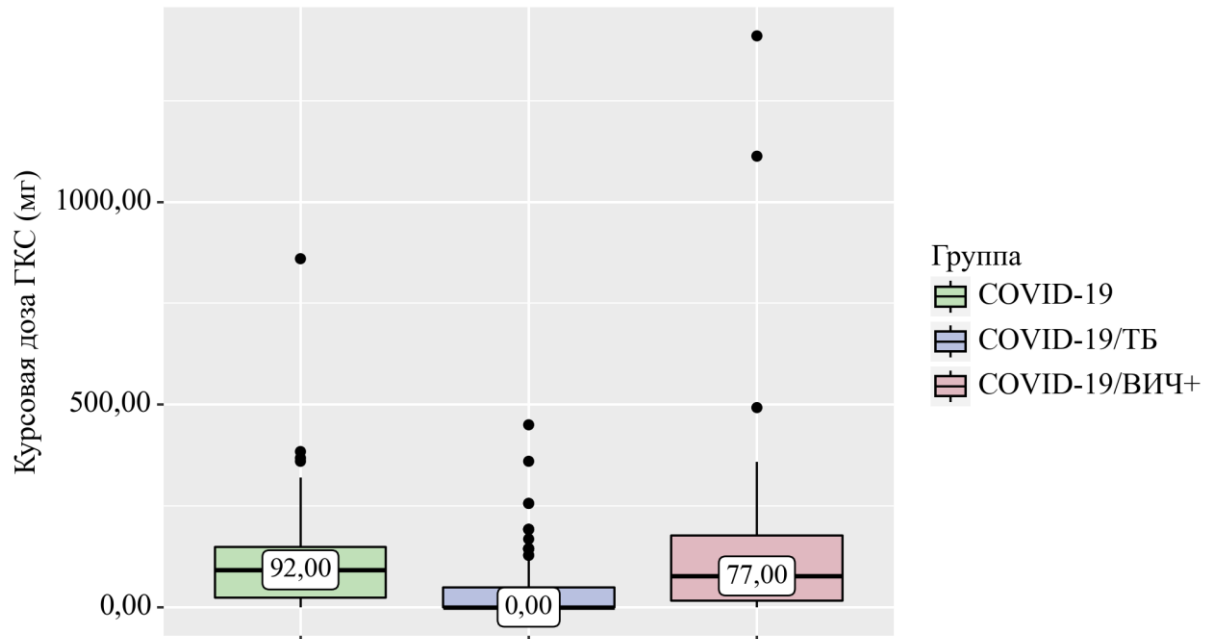


Рисунок 16 – Величина курсовой дозы ГКС в группах сравнения (мг)

При анализе среднесуточной дозы ГКС была выявлена схожая закономерность: средняя доза ГКС, полученная за весь курс лечения, была ниже в группе пациентов с ТБ (Me 0,0; $Q_1 - Q_3$: 0,0 – 3,4) по сравнению с группой с моноинфекцией COVID-19 (Me 8,82; $Q_1 - Q_3$: 2,9 – 16,0) и COVID-19/ВИЧ (Me 8,3, $Q_1 - Q_3$: 1,1 – 15,5), $p < 0,001$, $p_{\text{COVID-19/ТБ} - \text{COVID-19}} < 0,001$, $p_{\text{COVID-19/ВИЧ} - \text{COVID-19/ТБ}} < 0,001$ (Рисунок 17) [13].

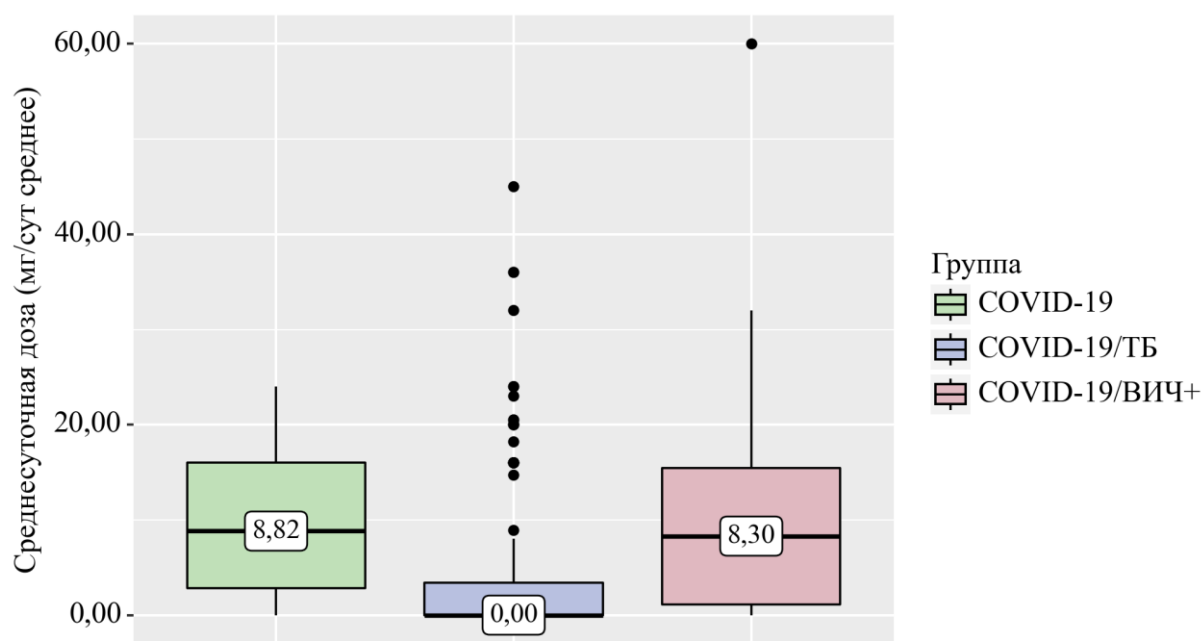


Рисунок 17 – Среднесуточная доза ГКС в группах сравнения

С целью определения влияния назначаемой терапии на исход заболевания было проанализировано применение глюкокортикостероидной терапии в подгруппах умерших и выживших пациентов из групп с сочетанной патологией (COVID-19/ТБ и COVID-19/ВИЧ).

В результате выявлено, что в группе с ТБ факт приема ГКС увеличивал шансы наступления летального исхода у пациентов, шансы на выздоровление были ниже в 14,667 раза, по сравнению с группой выживших (ОШ = 0,068; 95% ДИ: 0,017 – 0,268) (Таблица 32).

Таблица 32 – Влияние приема ГКС на исход в группе пациентов с COVID-19/ТБ

Показатель	Категории	Исход		p
		летальный исход	выздоровление	
Прием ГКС	нет	3 (20)	66 (78,6)	< 0,001*
	да	12 (80)	18 (21,4)	

Примечание: критерий χ^2 Пирсона.

Статистически значимые различия также были выявлены при сравнении курсовой и среднесуточной доз ГКС: в группе умерших пациентов с туберкулезом

медианы данных показателей были выше, чем в группе выживших 108,0 [0,0 – 136,0] против Ме 0,0, $Q_1 - Q_3$: 0,0 – 0,0 и Ме 20,0, $Q_1 - Q_3$: 0,0 – 20,5 против Ме 0,0, $Q_1 - Q_3$: 0,0 – 0,0, соответственно) (Рисунки 18-19).

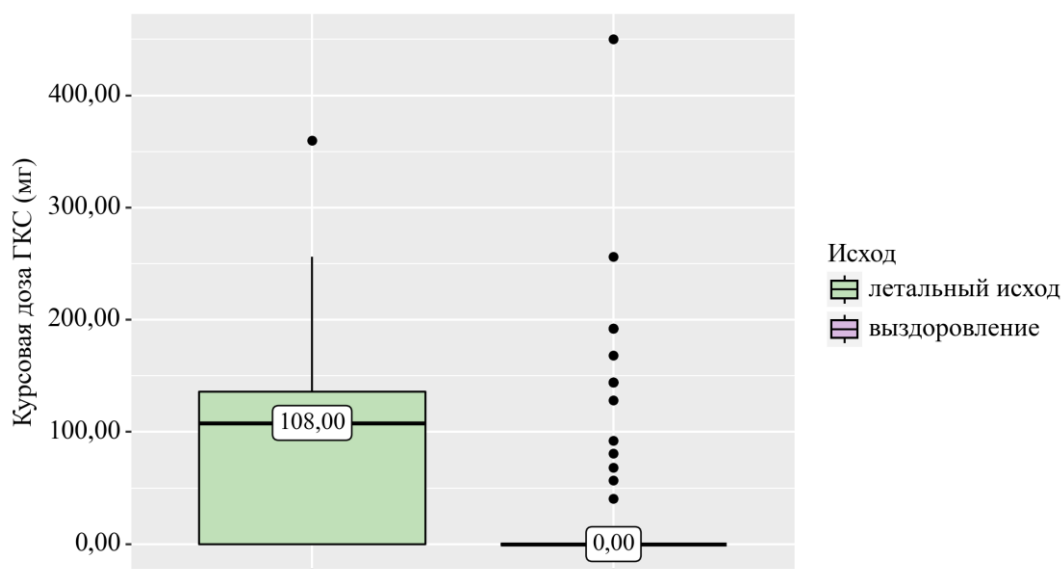


Рисунок 18 – Влияние курсовой дозы ГКС на исход у пациентов с COVID-19/ТБ

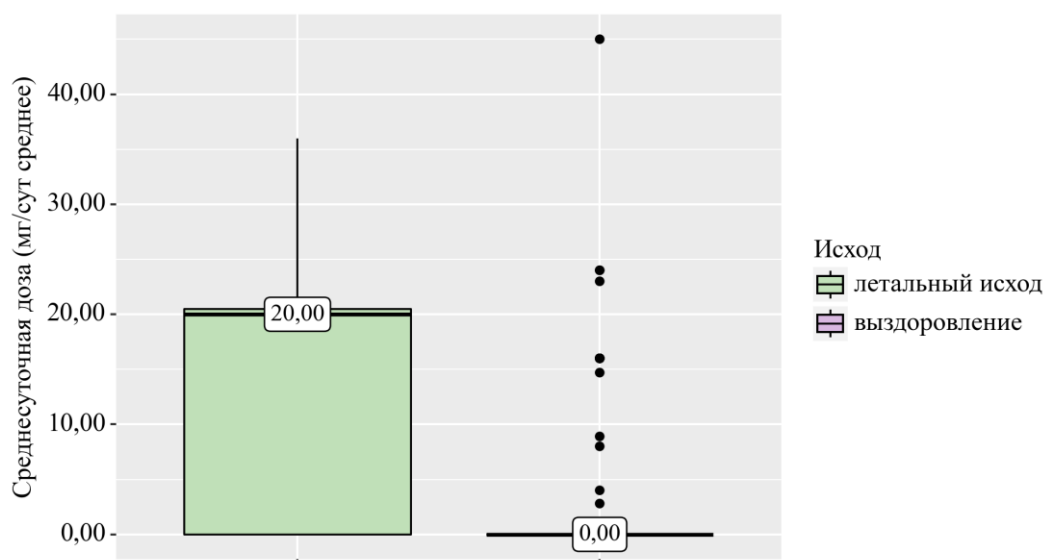


Рисунок 19 – Влияние среднесуточной дозы ГКС на исход у пациентов с COVID-19/ТБ

Наиболее распространенным лекарственным препаратом из группы глюкокортикоидов, применявшемся среди впоследствии умерших пациентов с

туберкулезом был дексаметазон, который был назначен 12 (85,7%) пациентам с развившимся позже летальным исходом, $p < 0,001$. Частота применения преднизолона ($p=1,000$) и метилпреднизолона ($p=1,000$) не отличалась [22]. Это показывает риски назначения разовой и курсовой дозы дексаметазона выше 8 мг в сутки (доза дексаметазона, рекомендованная ВОЗ - 8 мг на протяжении 10 дней) при лечении больных COVID-19, особенно продолжительно, принимая во внимание иммунокомпроментированный статус этих пациентов.

Учитывая полученные результаты, также был проведен анализ частоты назначения ГКС в подгруппах по степени тяжести течения COVID-19 при поступлении среди пациентов с туберкулезом. Так, была выявлена ожидаемая закономерность: наиболее часто ГКС применяли при тяжелом течении COVID-19. Однако было зафиксировано назначение ГКС и среди пациентов с легким (3/39, 7,7%) и среднетяжелым (17/47, 36,2%) течением. При этом среди пациентов с легким течением при поступлении летальный исход наступил у 2 из 4 пациентов, принимающих ГКС, а также у 2/2 пациентов со среднетяжелым течением (Таблица 33).

Таблица 33 – Анализ частоты назначения ГКС в подгруппах по степени тяжести COVID-19 среди пациентов с ТБ

Показатель	Категории	Тяжесть			p
		легкое течение	среднетяжелое течение	тяжелое течение	
Прием ГКС	нет	36 (92,3)	30 (63,8)	3 (23,1)	< 0,001* p легкое течение – среднетяжелое течение = 0,004; p легкое течение – тяжелое течение < 0,001; p среднетяжелое течение – тяжелое течение = 0,009
	да	3 (7,7)	17 (36,2)	10 (76,9)	
Примечание: критерий χ^2 Пирсона.					

Для пациентов с COVID-19/ВИЧ не выявлено связи приема ГКС с исходом, $p = 0,073$ (Таблица 34).

Таблица 34 – Анализ связи приема ГКС и исхода лечения у пациентов с COVID-19/ВИЧ

Показатель	Категории	Исход		p
		летальный исход	выздоровление	
Прием ГКС	нет	1 (5,6)	9 (28,1)	0,073
	да	17 (94,4)	23 (71,9)	
Примечание: точный критерий Фишера.				

Статистически значимые различия были выявлены при сравнении курсовой и среднесуточной доз ГКС: в группе впоследствии умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией медианы данных показателей были выше, чем в группе выживших (Ме 64,7, 65,7 – 267,0 против Ме 58,0, Q₁ – Q₃: 0,0 – 112,0 и Ме 12,3, Q₁ – Q₃: 5,3 – 18,1 против Ме 7,2, Q₁ – Q₃: 0,0 – 10,1 соответственно), что вполне согласуется и с теми закономерностями, которые были выявлены ранее у больных COVID-19/ТБ (Рисунки 20-21).

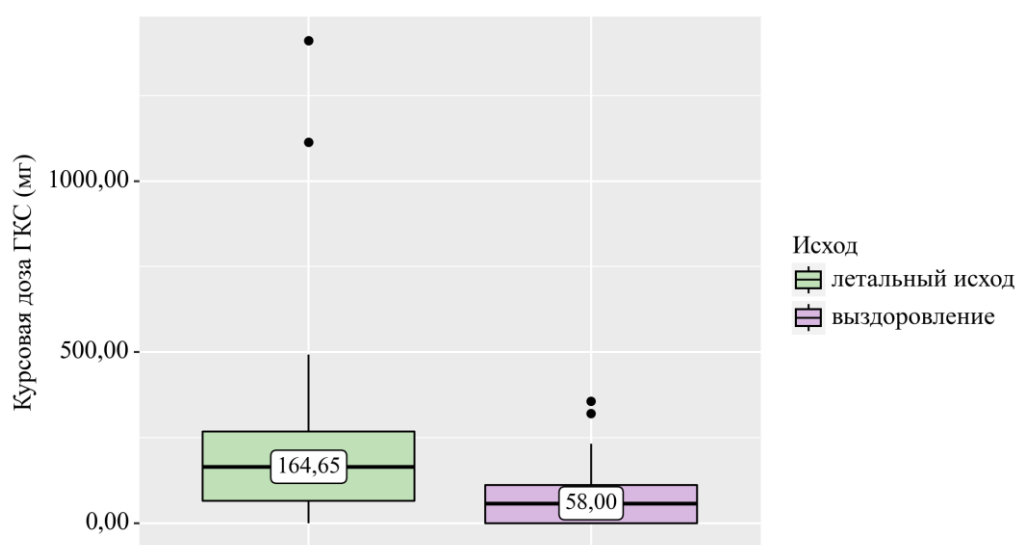


Рисунок 20 – Влияние курсовой дозы ГКС на исход у пациентов с COVID-19/ВИЧ

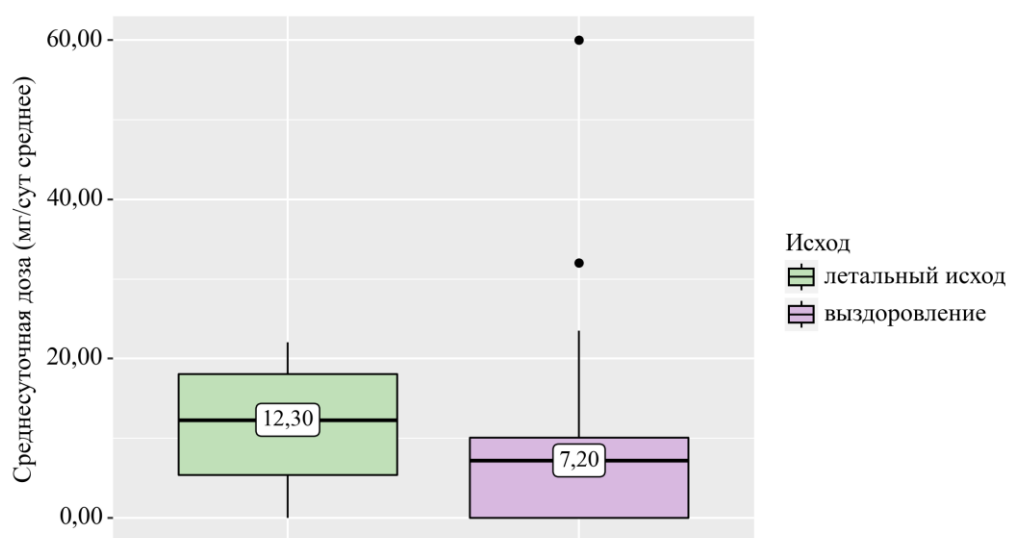


Рисунок 21 – Влияние среднесуточной дозы ГКС на исход у пациентов с COVID-19/ВИЧ

Наиболее распространенным лекарственным препаратом из группы ГКС, назначаемым пациентам с ВИЧ-инфекцией и неблагоприятным исходом, был преднизолон, который применялся у 11 (61,1%) пациентов с развившимся позже летальным исходом ($p = 0,004$). Частота применения дексаметазона ($p=0,351$) и метилпреднизолона ($p=1,000$) не различалась.

Частота назначения ГКС пациентам с ВИЧ-инфекцией не зависела от степени тяжести пациентов при поступлении, $p=0,376$. Также не было выявлено статистически значимой разницы при анализе курсовой ($p=0,067$) и среднесуточной доз ($p=0,335$) ГКС среди пациентов с разной степенью тяжести. При этом стоит отметить, что среди пациентов с легким течением при поступлении летальный исход наступил у 1/1 пациента, принимающего ГКС, а также у 3/3 пациентов со среднетяжелым течением (Таблица 35) [13].

Таблица 35 – Анализ частоты назначения ГКС в подгруппах по степени тяжести COVID-19 среди пациентов с ВИЧ-инфекцией

Показатель	Категории	Тяжесть			p
		легкое течение	среднетяжелое течение	тяжелое течение	
Прием ГКС	нет	0 (0)	7 (26,9)	3 (14,3)	0,376
	да	3 (100)	19 (73,1)	18 (85,7)	
Примечание: критерий χ^2 Пирсона.					

4.3. Анализ применения иммунобиологических препаратов у пациентов в группах сравнения

Согласно временным методическим рекомендациям по лечению COVID-19 в качестве патогенетической терапии на стационарном этапе в сочетании с этиотропными препаратами можно использовать моноклональные антитела к SARS-CoV-2, а также ингибиторы провоспалительных цитокинов, к которым относятся ингибиторы янус-киназ, ИЛ-6 и рецепторов ИЛ-6 [9, 52].

Пациентам с моноинфекцией COVID-19 ингибиторы противовоспалительных цитокинов и моноклональные антитела против SARS-CoV2 назначали чаще по сравнению с пациентами COVID-19/ТБ и COVID-19/ВИЧ: в 12/80 (15,0%) и 33/80 (41,3%) случаях ($p < 0,001$). В группе пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией назначали только моноклональные АТ (у 3/50 (6%) пациентов, в основном тиксалевимаб+цимавимаб), в группе с туберкулезом – только ингибиторы янус-киназ (у 3/99 (3%) пациентов). Пациенты из групп COVID-19/ТБ и COVID-19/ВИЧ, принимающие препараты из данных групп, выжили, за исключением одного пациента с ВИЧ-инфекцией.

Следует отметить, назначение ингибиторов провоспалительных цитокинов в группах с социально значимыми инфекциями было весьма сдержанным. Только 3% пациентов из группы COVID-19/ТБ назначали слабые по интенсивности воздействия ингибиторы янус-киназ, больным из группы COVID-19/ВИЧ подобные препараты не назначали. Моноклональные антитела против SARS-CoV2 назначались в 6% только пациентам с ВИЧ-инфекцией (Рисунок 22).

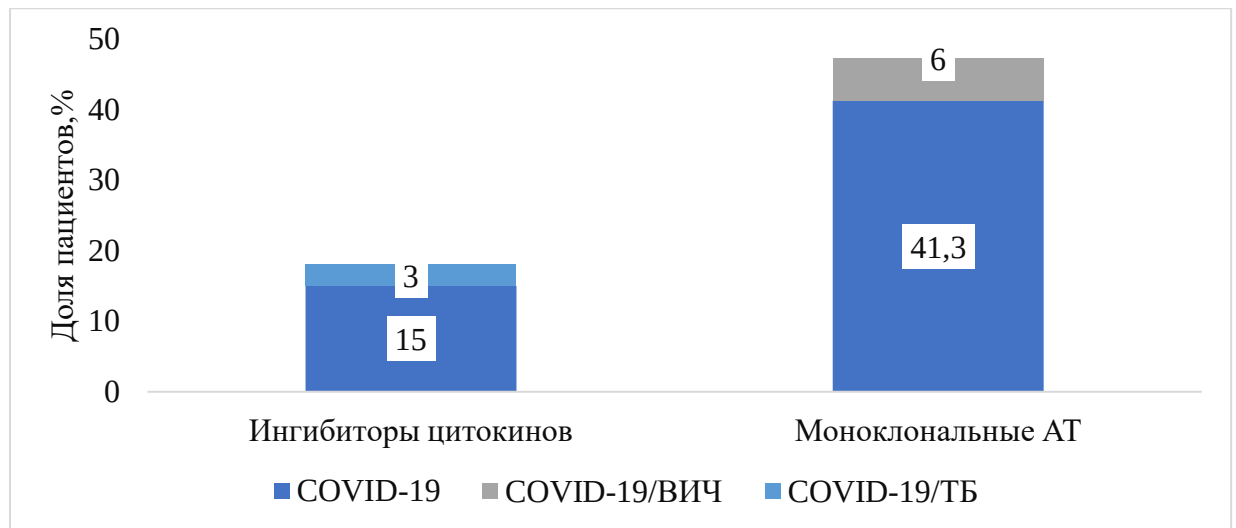


Рисунок 22 – Частота назначения ингибиторов цитокинов и препаратов моноклональных антител пациентам в исследуемых группах

Резюме

Таким образом, терапия COVID-19 в исследуемых группах имела свои отличия и не всегда соответствовала уязвимому иммунному статусу пациентов с социально значимыми инфекциями. В отдельных случаях такая ситуация была связана с самими пациентами, поздно обратившимися за медицинской помощью, в других – с недооценкой особенностями протекания COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции, в-третьих – с возможным дефицитом препаратов, например, моноклональных антител против SARS-CoV2.

В оптимальные сроки терапию противовирусными препаратами получали в основном пациенты из группы COVID-19/ТБ. Для пациентов COVID-19/ВИЧ выявлены более поздние сроки назначения препаратов в связи с несвоевременным обращением в стационар.

Глюкокортикостероиды назначались реже всего в группе с сочетанным туберкулезом (30,3% против 80% для групп COVID-19 и COVID-19/ВИЧ, $p < 0,001$) и имели более низкую среднесуточную (Me 0,0 ($Q_1 - Q_3$: 0,0 – 3,4) против Me 8,82 ($Q_1 - Q_3$: 2,9 – 16,0) для группы COVID-19 и Me 8,3 ($Q_1 - Q_3$: 1,1 – 15,5) для группы COVID-19/ВИЧ, $p < 0,001$) и курсовую дозы (Me 0,0 мг ($Q_1 - Q_3$: 0,00 – 48,45) против Me 92,0 ($Q_1 - Q_3$: 24,0 – 148,0) для COVID-19 и Me 77,0 ($Q_1 - Q_3$: 16,5 – 176,6) для COVID-19/ВИЧ, $p < 0,001$). Такое сдержанное отношение к терапии

глюкокортикостероидами минимизировало риски активации туберкулезного процесса и прогрессирования как COVID-19, так и ТБ. При этом выявлено, что факт приема ГКС в группе пациентов с сочетанием туберкулеза увеличивал шансы наступления летального исхода.

В группе COVID-19/ВИЧ глюкокортикостероиды получали практически все пациенты, в 2% случаев в комбинации. Достаточно высокая суточная и курсовая дозы ГКС не отличалась в группе COVID-19/ВИЧ по сравнению с COVID-19, что несло дополнительные риски для ВИЧ-инфицированных. Практически все умершие пациенты в изучаемых группах получали глюкокортикостероиды, поступая, зачастую, уже в тяжелом состоянии.

Назначение ингибиторов провоспалительных цитокинов в группах с социально значимыми инфекциями было весьма сдержанным. Только 3% пациентов в группе COVID-19/ТБ получали ингибиторы янус-киназ, обладающих относительно низким по интенсивности воздействия эффектом.

Моноклональные антитела против SARS-CoV2 назначались в небольшом проценте случаев (6%) только пациентам с ВИЧ, вероятно, ввиду дефицита таких препаратов.

Своевременная противовирусная терапия в сочетании со сдержанным назначением глюкокортикостероидов и ингибиторов провоспалительных цитокинов в группе COVID-19/ТБ являлась наиболее оптимальной по терапевтическому воздействию, что отражалось на частоте летальных исходов, не превышающей таковую в группе с монотерапией COVID-19 [26].

Позднее от момента заболевания начало приема противовирусных препаратов у больных с инфекцией COVID-19/ВИЧ в сочетании с дозами глюкокортикостероидов, сопоставимых с таковыми в группе с моноинфекцией COVID-19, было избыточным. Данная ситуация могла способствовать большему угнетению иммунитета и прогрессированию ВИЧ-инфекции и COVID-19 вплоть до летального исхода, поскольку ранее было установлено, что курсовые и разовые дозы ГКС были выше в подгруппе COVID-19/ВИЧ с неблагоприятным исходом [26].

ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В результате анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных у пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза и COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции был выявлен целый ряд особенностей течения заболевания, отличающих эти группы пациентов с моноинфекцией COVID-19. В связи с этим для данных групп пациентов COVID-19/TB и COVID-19/ВИЧ предикторы неблагоприятного исхода также могут иметь свои особенности, отличные от предикторов для моноинфекции COVID-19. В связи с этим на следующем этапе нашего исследования был выполнен поиск предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией, а также определение их отличий в сравнении с пациентами с моноинфекцией COVID-19. Для решения данной задачи в трех группах были выделены две подгруппы в зависимости от наступившего исхода: выздоровление и летальный исход [27, 63].

5.1. Предикторы неблагоприятного исхода и построение его прогностической модели у больных COVID-19/туберкулез

5.1.1. Определение предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 в группе пациентов COVID-19/туберкулез

В группе пациентов с COVID-19/TB было исследовано влияние туберкулезного процесса на течение новой коронавирусной инфекции и исход госпитализации. Форма ТБ не влияла на наступление исхода, однако, были выявлены различия в распределении по степени тяжести состояния при поступлении: туберкулема статистически чаще встречалась у пациентов с легким течением COVID-19 ($p=0,033$), при этом диссеминированная форма ТБ легких чаще

встречалась у пациентов со среднетяжелым течением, однако, разница была статистически не значима ($p=0,072$) (Таблица 36) [63].

Таблица 36 – Влияние формы ТБ на степень тяжести COVID-19

Форма ТБ	Легкая		Среднетяжелая		Тяжелая		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Диссеминированный ТБ	4	10,3	14	29,8	2	15,4	0,072
Инфильтративный ТБ	20	53,8	17	38,3	4	30,8	0,215
Туберкулема	5	15,4	1	2,1	0	0	0,033*
Казеозная пневмония	0	0	1	4,3	0	0	0,323
Очаговый ТБ	0	0	1	2,1	0	0	0,572
Кавернозный ТБ	1	2,1	0	0	0	0	0,460
ФКТ	9	23,1	13	29,8	5	46,2	0,284
Туберкулезный плеврит	0	0	0	0	2	4,2	0,063
Примечание: критерий χ^2 Пирсона.							

Факт применения противотуберкулезных препаратов также не влиял на исход COVID-19. При этом было обнаружено влияние режима химиотерапии (РХТ) ТБ на степень тяжести течения COVID-19 ($p=0,013$): у пациентов, получающих лечение по 1-3 РХТ, наблюдалось легкое течение COVID-19 по сравнению с пациентами, не получавших противотуберкулезные препараты (отсутствие приема ПТП связано с обнаружением туберкулеза при поступлении в инфекционный стационар по поводу COVID-19), у которых чаще развивалось среднетяжелое течение. Более тяжелое течение COVID-19 также наблюдалось у пациентов, проходивших лечение по 4-5 РХТ (12 (42,9%) против 8 (21,1%) с легкой

степенью тяжести). Полученные данные подтверждают необходимость продолжения терапии ТБ во время лечения COVID-19 (Таблица 37) [63].

Таблица 37 – Зависимость степени тяжести течения COVID-19 от режима химиотерапии ТБ

Режим ХТ	Легкая		Среднетяжелая		Тяжелая		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Не принимали	1	16,7	5	83,3	0	0	0,154
1-3 РХТ	28	66,7	11	26,2	3	7,1	0,002* p легкое течение – среднетяжелое течение = 0,012 p среднетяжелое течение – тяжелое течение = 0,014
4-5 РХТ	8	40	12	60	0	0	0,051

Примечание: критерий χ^2 Пирсона.

Были выявлены статистически значимые различия по распространенности туберкулезного поражения легких. Среди больных ТБ с летальным исходом большинство имели двусторонний туберкулезный процесс (10/15 (69,2%), $p = 0,038$). Влияния стороны поражения легких на степень тяжести течения COVID-19 не обнаружено, $p = 0,106$ (Таблица 38).

Таблица 38 – Анализ исхода в зависимости от стороны поражения ТБ [26]

Показатель	Категории	Исход		p
		выздоровление	летальный исход	
Локализация процесса	Правосторонний	30 (36,2)	5 (30,8)	0,038*
	Левосторонний	24 (27,5)	0 (0)	
	Двусторонний	30 (36,2)	10 (69,2)	

Примечание: критерий χ^2 Пирсона

Не было выявлено влияния на тяжесть течения и исход COVID-19 таких параметров, как тип лекарственной устойчивости МТБ ($p=0,683$ для исхода, $p=0,159$ для степени тяжести) и наличие бактериовыделения ($p=0,679$ для исхода, $p=0,178$ для степени тяжести) [26].

Затем среди умерших и выживших были проанализированы общие показатели, характерные для всех пациентов с COVID-19.

Разницы в соотношении мужчин и женщин у выздоровевших и пациентов с летальным исходом как в группе с COVID-19 без ТБ, так и с сочетанной патологией COVID-19/ТБ, не обнаружено: пол не влиял на наступление исхода ($p=0,358$ и $0,674$ соответственно) [26].

По результатам проведенного анализа одним из фактором риска летального исхода были медиана возраста 59,0 лет (Q1–Q3: 43,0 – 68,0, $p=0,002$) в группе COVID-19 и аналогичная – 59,0 (Q1–Q3: 53,2 – 61,0, $p=0,033$) в группе с сочетанной патологией COVID-19/ТБ.

Шансы наступления неблагоприятного исхода в группе пациентов с COVID-19/ТБ увеличивались при наличии следующих сопутствующих заболеваний [63]:

- 1) Хронические гепатиты различной этиологии (вирусные, токсические) в 3,7 раза (95% ДИ: 1,8–7,6, $p=0,009$).
- 2) Анемия ($3,5 \times 10^{12}/л$ и ниже) в 3,7 раза (95% ДИ: 1,5–9,1, $p=0,023$).
- 3) Другие сопутствующие заболевания в 1,8 раза (95% ДИ: 1,5–2,2, $p=0,019$).
- 4) Заболевания сердечно-сосудистой системы в 3,9 раза (95% ДИ: 1,9–8,3, $p=0,007$).

В группе пациентов без ТБ статистически значимо на шансы наступления неблагоприятного исхода влияла комбинация трех и более сопутствующих патологий, что увеличивало шансы тяжелого течения и наступления летального исхода в 2,8 раза (95% ДИ: 2,1 – 3,8, $p=0,001$), а также наличие следующих сопутствующих заболеваний [63]:

- 1) Хронические гепатиты различной этиологии (вирусные, токсические) в 24,3 раза (95% ДИ: 8,0 – 73,7, $p<0,001$).
- 2) Хронические заболевания почек в 10,5 раза (95% ДИ: 4,5 – 23,8, $p<0,001$).
- 3) Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта в 4,7 раза (95% ДИ: 2,3 – 9,7, $p=0,003$).
- 4) Заболевания сердечно-сосудистой системы в 5,2 раза (95% ДИ: 2,1 – 13,0, $p=0,008$).

Уровень сатурации в день госпитализации среди выживших и умерших пациентов статистически значимо различался только в группе с сочетанной патологией COVID-19/ТБ: он был ниже у пациентов с неблагоприятным исходом (Ме 89,0 (N=6), Q1–Q3: 79,0 – 94,2 против Ме 96 (N=67), Q1–Q3: 95,0 – 98,0), $p<0,001$ [63].

Для показателей функционального обследования при поступлении (ЧДД, ЧСС, САД, ДАД) среди выживших и умерших пациентов не было обнаружено влияния на результат госпитализации.

При изучении симптомов COVID-19 на момент поступления в стационар, статистически значимо влияло на исход госпитализации наличие одышки только в группе пациентов без ТБ: шансы летального исхода увеличивались в 3,3 раза (95% ДИ: 2,3 – 4,7, $p<0,001$).

Далее был проведен анализ результатов лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма) в двух группах в зависимости от исхода: на момент госпитализации и при выписке из стационара (Таблица 39).

Таблица 39 – Анализ результатов лабораторных исследований крови в двух группах в зависимости от исхода (выздоровление/летальный исход) на момент госпитализации и при выписке из стационара

Лабораторные показатели, ед. измерения	COVID-19 (n=80)					COVID-19/ТБ (n=99)				
	Летальный исход (n=7)		Выздоровление (n=73)		р	Летальный исход (n=15)		Выздоровление (n=84)		р
	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃		М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
На момент поступления в стационар										
Нейтрофилы, %	85,0	82,0 – 92,0	70,7	60,0 – 78,0	0,001*	77,80 ± 10,65	70,18 – 85,42	65,89 ± 14,17	62,76 – 69,02	0,012*
Глюкоза, ммоль/л	7,8	6,3 – 13,1	5,7	4,8 – 6,8	0,016*	4,8	4,5 – 5,9	5,0	4,3 – 5,8	0,912
АЛТ, Ед/л	45,0	36,0 – 51,0	21,5	13,0 – 42,5	0,030*	24,4	15,9 – 122,1	23,4	13,9 – 43,5	0,502
АСТ, Ед/л	58,0	45,0 – 123,0	26,0	19,0 – 44,8	0,004*	45,70	26,60 – 123,00	30,0	18,50 – 43,40	0,014*

Продолжение Таблицы 39

Билирубин общий, мкмоль/л	12,9	9,7 – 17,3	8,0	6,0 – 11,2	0,039*	10,7	7,6 - 15,7	7,7	5,8 - 12,0	0,144
Общий белок, г/л	62,0	60,4 – 64,0	69,0	65,0 – 71,0	0,002*	63,08 ± 7,38	58,39 – 67,77	70,70 ± 9,06	68,67 – 72,73	0,007 *
Ферритин, мкг/л	808,7	602,5 – 894,5	155,0	67,0 – 335,7	0,004*	995,40	537,45 – 1927,35	225,90	92,00 – 435,60	0,008 *
СРБ, мг/л	130,0	66,5 – 225,5	37,0	8,0 – 88,0	0,008*	122,35	101,50 – 136,53	29,83	10,33 – 44,30	< 0,001 *
На момент наступления исхода госпитализации										
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	17,1	10,6 – 26,8	7,8	6,0 – 10,5	0,006*	9,5	5,6 - 12,8	7,9	5,7 - 12,1	0,771
Нейтрофилы, %	94,0	88,0 – 95,0	63,0	49,2 – 76,2	<0,001*	79,0	62,2 – 89,0	65,5	56,0 – 74,0	0,048 *
Лимфоциты, %	3,0	2,0 – 10,0	27,0	15,2 – 39,4	<0,001*	9,0	5,0 – 20,0	25,0	18,0 – 33,1	0,006 *
Моноциты, %	2,0	2,0 – 3,0	5,0	3,0 – 7,3	0,001*	5,3	3,9 – 8,0	7,0	4,0 – 10,0	0,384
СОЭ, мм/ч	21,0	4,0 - 21,0	20,0	7,5 - 32,0	0,690	103,00	36,0 – 125,0	32,0	17,5 – 58,0	0,003 *
Мочевина, ммоль/л	16,0	10,7 – 25,0	5,4	3,9 – 6,8	<0,001*	6,5	4,9 – 11,5	4,4	3,4 – 5,6	0,024 *
Креатинин, ммоль/л	95,0	84,0 – 207,0	63,5	53,8 – 79,3	0,003*	94,2	57,9 - 111,0	66,1	56,0 - 79,2	0,114
Билирубин общий, мкмоль/л	17,6	15,7 – 35,5	7,1	5,0 – 10,7	<0,001*	11,7	7,5 - 15,9	8,1	4,9 - 12,8	0,130
СРБ, мг/л	65,1	32,0 – 104,0	4,0	1,0 – 13,7	<0,001*	101,5	48,4 – 168,3	9,1	1,6 – 37,9	0,017 *
Примечание: M ± SD – критерий Стьюдента; Me [IQR] – критерий Манна-Уитни.										

Учитывая более тяжелое состояние пациентов с COVID-19 при поступлении, картина крови в группе умерших характеризовалась выраженным воспалением: отмечалось повышение относительного количества нейтрофилов, уровня С-реактивного белка, глюкозы, ферритина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, общего билирубина, снижение общего белка [65].

К моменту наступления исхода COVID-19 данные различия закономерно стали более выраженными, так как состояние выздоровевших пациентов стабилизировалось, а в группе умерших признаки воспалительного процесса

продолжали нарастать – отмечалось статистически значимое увеличение количества лейкоцитов, относительного количества нейтрофилов, СРБ и уменьшение относительного количества лимфоцитов и моноцитов [63].

Был проведен анализ динамики изменения показателей в группе пациентов без ТБ на двух этапах сравнения: при госпитализации и на момент наступления исхода (анализ до-после). Выявлено, что в группе умерших статистически изменялись следующие параметры: повышение количества лейкоцитов и мочевины отмечалось у 85,7%, а в группе выживших отмечалось значительное снижение уровня СРБ [63].

Анализируя группу с сочетанной патологией COVID-19/ТБ, были выявлены статистически значимые различия по следующим показателям биохимического анализа крови: уровень нейтрофилов, АСТ и ферритина были выше в группе с летальным исходом. При этом, на момент исхода госпитализации, статистически значимые отличия были выявлены для следующих показателей: в группе умерших относительное количество нейтрофилов, уровень СРБ, СОЭ и мочевины были значительно выше [32].

Проанализировано влияние величин отдельных лабораторных показателей на летальный исход.

Для оценки влияния уровня СРБ на летальный исход с помощью ROC-анализа была получена кривая, проанализированы ее чувствительность и специфичность (Рисунки 23, 24).

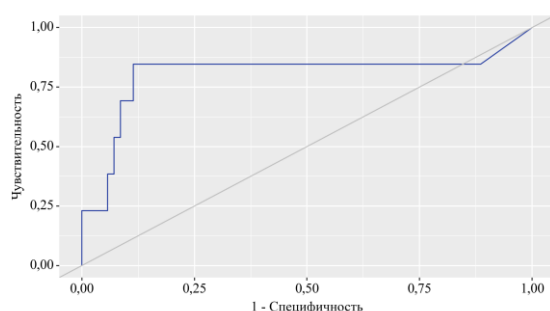


Рисунок 23 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность СРБ при прогнозировании исхода

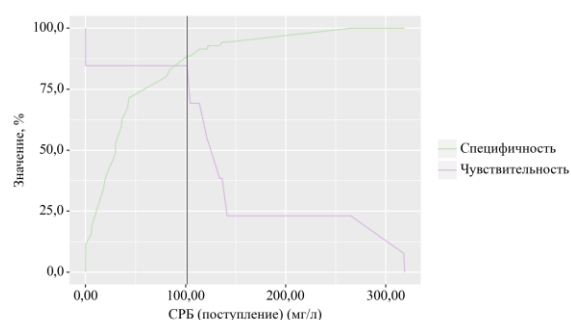


Рисунок 24 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода

Уровень СРБ являлся статистически значимым предиктором летального исхода ($AUC = 0,804$; 95% ДИ: $0,655 - 0,954$, $p < 0,001$). Пороговое значение СРБ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 101,5 мг/л. летальный исход прогнозировалось при значении СРБ выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 84,6% и 88,6%, соответственно [53].

Оценено влияние уровня АСТ на летальный исход, с помощью ROC-анализа была получена кривая, проведен анализ ее чувствительности и специфичности (Рисунки 25, 26).

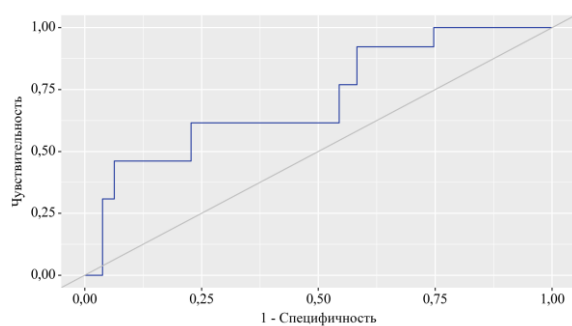


Рисунок 25 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность АСТ при прогнозировании исхода

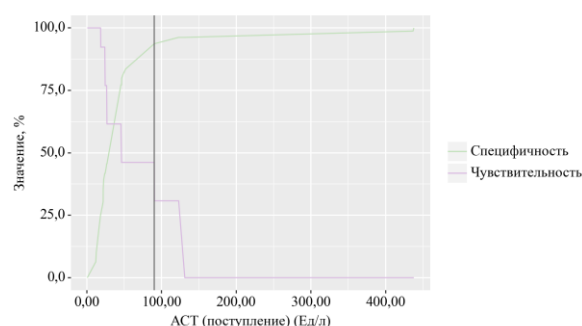


Рисунок 26 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода

Показатель АСТ являлся статистически значимым предиктором летального исхода ($AUC = 0,713$; 95% ДИ: $0,546 - 0,879$, $p = 0,014$). Пороговое значение АСТ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 45,7 Ед/л. Летальный исход прогнозировался при значении АСТ выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 61,5% и 77,2%, соответственно [53].

Оценено влияние величины содержания общего белка на летальный исход. С помощью ROC-анализа была получена следующая кривая с последующим анализом чувствительности и специфичности (Рисунки 27, 28).

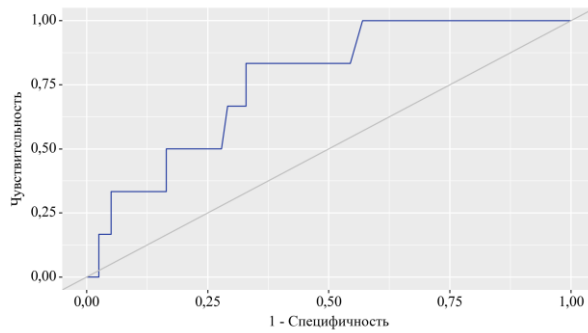


Рисунок 27 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность общего белка при прогнозировании исхода

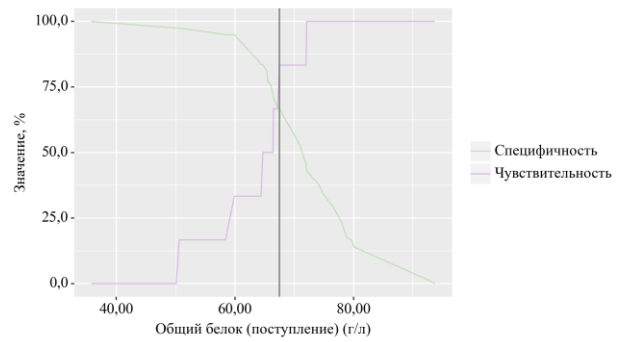


Рисунок 28 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода

Содержание общего белка являлось статистически значимым предиктором летального исхода ($AUC = 0,765$; 95% ДИ: $0,642 - 0,887$, $p = 0,003$). Пороговое значение показателя общего белка в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 67,5 г/л. Летальный исход прогнозировался при значении общего белка ниже данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 83,3% и 67,1%, соответственно [53].

При оценке влияния уровня ферритина на летальный исход с помощью ROC-анализа была получена кривая с последующей оценкой чувствительности и специфичности (Рисунки 29, 30).

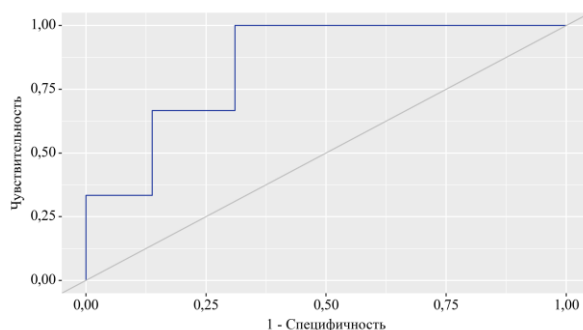


Рисунок 29 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ферритина при прогнозировании исхода

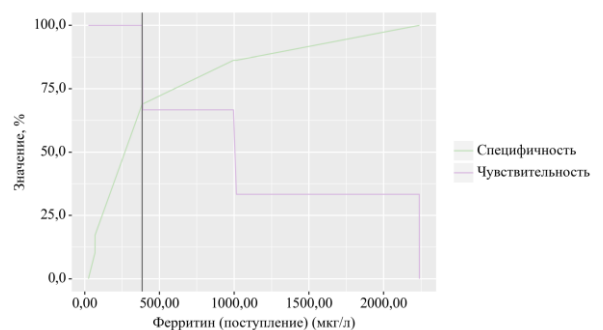


Рисунок 30 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода

Уровень ферритина являлся статистически значимым предиктором летального исхода ($AUC = 0,851$; 95% ДИ: 0,649 – 1,000, $p = 0,008$). Пороговое значение уровня ферритина в сыворотке крови в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 995,4 мкг/л. Летальный исход прогнозировался при значении ферритина выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 66,7% и 86,2%, соответственно [53].

При оценке значения СОЭ на развитие летального исхода была получена кривая с помощью ROC-анализа, проведена оценка ее чувствительности и специфичности (Рисунки 31, 32).

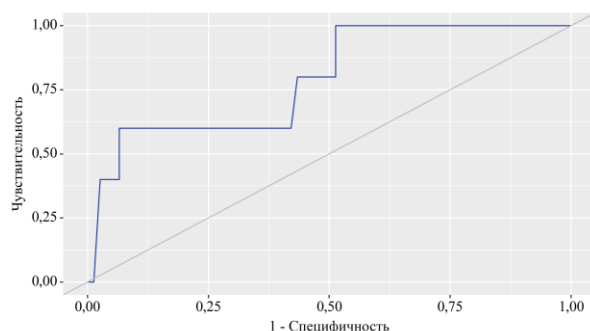


Рисунок 31 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность СОЭ при прогнозировании исхода

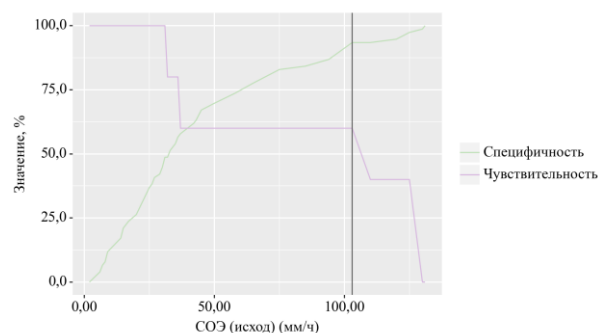


Рисунок 32 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода

Значение СОЭ являлось статистически значимым предиктором летального исхода ($AUC = 0,791$; 95% ДИ: 0,618 – 0,964, $p = 0,003$). Пороговое значение СОЭ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 103,0 мм/ч. Летальный исход прогнозировался при значении СОЭ выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 60,0% и 93,4%, соответственно [53].

Проанализировано влияние уровня SpO₂ на летальный исход, с помощью ROC-анализа была получена кривая, оценены ее чувствительность и специфичность (Рисунки 33, 34).

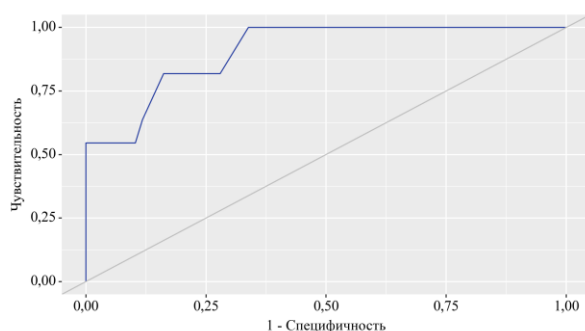


Рисунок 33 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность SpO₂ при поступлении при прогнозировании исхода

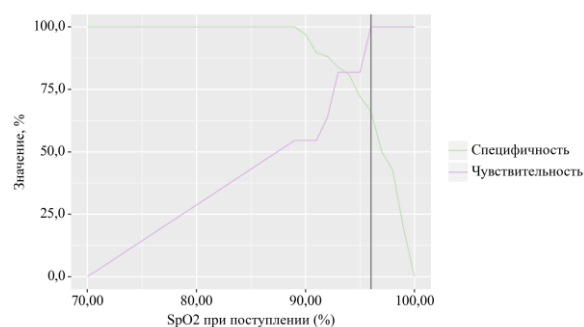


Рисунок 34 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода

Уровень SpO₂ являлся статистически значимым предиктором летального исхода (AUC = 0,908; 95% ДИ: 0,839 – 0,978, $p < 0,001$). Пороговое значение SpO₂ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 94,0%. Летальный исход прогнозировался при значении SpO₂ ниже данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 81,8% и 80,9%, соответственно [53].

В результате анализа динамики изменений лабораторных показателей у пациентов с сочетанной патологией COVID-19/ТБ в группе умерших статистически значимой разницы не обнаружено. При этом в группе выживших к моменту выписки изменялись следующие параметры: снизился уровень АСТ у 66,7% пациентов и значительно снизился уровень СРБ у 64,7% пациентов.

5.1.2. Построение прогностической модели неблагоприятного исхода COVID-19 в группе пациентов с COVID-19/туберкулез

На основании полученных данных была построена прогностическая модель с использованием метода бинарной логистической регрессии для определения вероятности наступления летального исхода COVID-19 у пациентов с ТБ в зависимости от клинико-лабораторных характеристик пациентов на момент поступления. Методом пошагового отбора факторов по результатам регрессии

статистически значимое влияние на вероятность летального исхода COVID-19 у пациентов с ТБ оказывали следующие показатели: уровень сатурации менее 94% на момент госпитализации и курсовая доза ГКС. Окончательная модель логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,250 + 2,686X_A + 0,014X_B,$$

где P – оценка вероятности летального исхода, e – число Эйлера (2,718), z – значение логистической функции, X_A – SpO2 менее 94% при поступлении, X_B – курсовая доза ГКС (мг).

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 45,2% [25].

При SpO2 при поступлении ниже 94% шансы летального исхода увеличивались в 14,671 раз, при увеличении курсовой дозы ГКС на 1 мг шансы летального исхода увеличивались в 1,014 раза. (Таблица 40).

Таблица 40 – Характеристика связи предикторов модели с шансами выявления исхода

Предикторы	Нескорректированное ОШ		Скорректированное ОШ	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
SpO2 менее 94%	11,606; 2,293 – 58,733	0,003*	14,671; 2,044 – 105,320	0,008*
Курсовая доза ГКС (мг)	1,013; 1,005 – 1,021	0,001*	1,014; 1,005 – 1,022	0,002*
Примечание: критерий χ^2 Пирсона.				

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 35).

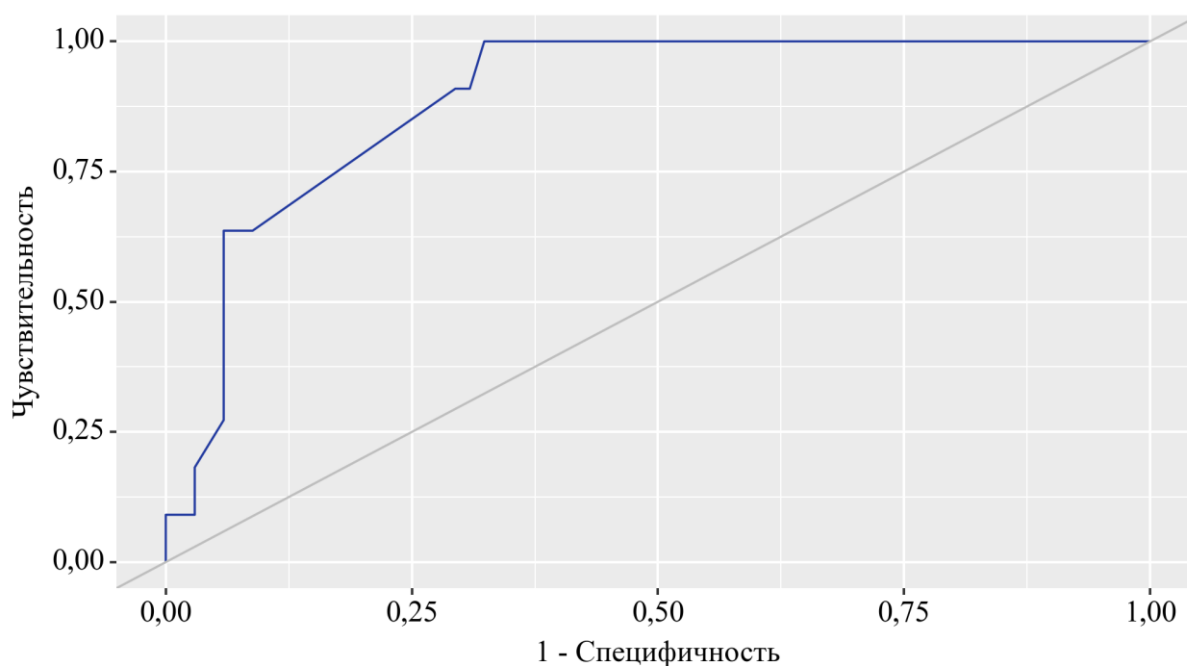


Рисунок 35 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании исхода

Уровень сатурации и курсовая доза ГКС являются статистически значимыми предикторами летального исхода ($AUC = 0,891$; 95% ДИ: $0,762 - 1,000$, $p < 0,001$). Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило $0,097$. Летальный исход прогнозировался при значении оценок вероятности P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили $90,9\%$ и $70,6\%$, соответственно [25].

5.2. Предикторы летального исхода и построение его прогностической модели у больных COVID-19/ВИЧ

5.2.1. Определение предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 в группе пациентов с COVID-19/ВИЧ

Для определения предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией был проведен анализ ряда характеристик в двух

подгруппах: у 18 пациентов с летальным исходом и у 32 выздоровевших пациентов (Таблица 41).

Таблица 41 – Анализ результатов лабораторных исследований крови в группе пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией в зависимости от исхода на момент госпитализации и при выписке из стационара

Лабораторные показатели, ед. измерения	COVID-19/ВИЧ (n=50)				
	Летальный исход (n=18)		Выздоровление (n=32)		p
	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
На момент поступления в стационар					
Нейтрофилы, %	88,3	83,8 – 92,7	76,3	65,2 – 84,5	0,002*
Лимфоциты, %	8,0	2,3 – 9,9	15,7	9,7 – 23,0	0,001*
Моноциты, %	4,1	2,0 – 5,6	7,1	5,1 – 9,2	0,017*
СРБ, мг/л	54,8	38,9 – 173,3	12,0	5,0 – 49,2	0,020*
Мочевина, ммоль/л	7,5	6,4 – 9,9	4,7	3,2 – 6,5	0,002*
Общий белок, г/л	61,8 ± 6,9	58,2 – 65,3	72,1 ± 12,3	67,3 – 76,8	0,003*
Ферритин, мкг/л	1192,6	292,7 – 1653,4	174,5	75,3 – 665,5	0,014*
D-димер, нг/мл	1305,0	652,5 – 2828,5	366,9	3,7 – 533,7	0,014*
На момент выписки из стационара					
Эритроциты, *10 ¹² /л	3,4 ± 0,8	2,9 – 3,8	3,9 ± 0,5	3,7 - 4,1	0,008*
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	141,5 ± 103,2	88,4 – 194,5	233,9 ± 145,5	178,6 – 289,3	0,026*
Нейтрофилы, %	93,8	79,5 – 97,5	69,7	61,2 – 78,5	<0,001*
Лимфоциты, %	1,1	0,6 – 5,9	18,3	9,0 – 26,7	<0,001*
Моноциты, %	1,3	1,1 – 2,8	8,1	4,7 – 10,0	<0,001*
Мочевина, ммоль/л	7,8	4,9 – 14,8	4,9	3,9 – 6,9	0,019*
Глюкоза, ммоль/л	7,7	5,2 – 9,3	5,2	4,5 – 6,3	0,017*
АСТ, Ед/л	54,3	37,3 – 60,8	36,0	26,7 – 48,9	0,007*
СРБ, мг/л	26,8	6,2 – 88,8	6,0	3,5 – 11,2	0,009*
Примечание: M ± SD – критерий Стьюдента; Me [IQR] – критерий Манна-Уитни.					

Из всех проверенных показателей статистически значимые различия в подгруппах «летальный исход» по сравнению с подгруппой «выжившие»: на момент поступления в стационар были выявлены по:

1) степени дыхательной недостаточности в день госпитализации, которая была более выражена в группе с летальным исходом, $p < 0,001$: ДН 1 степени

встречалась только у выживших пациентов (N=16 (50 %)), ДН 2 (т.е. сатурация менее 90 %) (N=9 (50 %)) и ДН3 (N=6 (33,3%)) степени чаще встречались у пациентов с летальным исходом ($p=0,009$ и $0,003$ соответственно);

2) относительному количеству нейтрофилов (%), которое было выше (Me 88,3 (n=18), Q1–Q3 83,8 – 92,7), $p=0,002$;

3) содержанию мочевины (ммоль/л), которое было выше (Me 7,5 (N=18), Q1–Q3: 6,4 – 9,9), $p=0,002$;

4) концентрации общего белка (г/л), которая была ниже ($M \pm SD$ 61,8 $\pm$ 6,9 (N=18), 95% ДИ: 58,2 – 65,3), $p=0,003$;

5) концентрации ферритина (мкг/л), которая была выше (Me 1192,6 (N=9), Q1–Q3: 292,7 – 1653,4), $p=0,014$;

6) уровню СРБ (мг/л), который был выше (Me 54,8 (N=18), Q1–Q3: 38,9 – 173,3), $p=0,020$;

7) уровню D-димера (нг/мл), который был выше (Me 1305,0 (N=11), Q1–Q3: 652,5 – 2828,5), $p=0,014$ [32].

На момент наступления исхода госпитализации в подгруппе умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией статистически значимо отличались следующие показатели:

1) количество эритроцитов ($\cdot 10^{12}/л$) было ниже ($M \pm SD$ 3,4 $\pm$ 0,8 (N=18), 95% ДИ: 2,9 – 3,8), $p=0,008$;

2) количество тромбоцитов ($\cdot 10^9/л$) было ниже ($M \pm SD$ 141,5 $\pm$ 103,2 (N=18), 95% ДИ: 88,4 – 194,5), $p=0,026$;

3) относительное количество нейтрофилов (%) было выше (Me 93,8 (N=18), Q1–Q3: 79,5 – 97,5), $p<0,001$;

4) относительное количество лимфоцитов (%) было ниже (Me 1,1 (N=18), Q1–Q3: 0,6 – 5,9), $p<0,001$;

5) относительное количество моноцитов (%) было ниже (Me 1,3 (N=18), Q1–Q3: 1,1 – 2,8), $p<0,001$;

6) уровень мочевины (ммоль/л) был выше (Me 7,8 (N=18), Q1–Q3: 4,9 – 14,8), $p=0,019$;

7) уровень глюкозы (ммоль/л) был выше (Me 7,7 (N=18), Q1–Q3: 5,2 – 9,3, $p=0,017$;

8) уровень АСТ (Ед/л) был выше (Me 54,3 (N=18), Q1–Q3: 37,3 – 60,8), $p=0,007$;

9) уровень СРБ (мг/л) был выше (Me 26,8 (N=18), Q1–Q3: 6,2 – 88,8), $p=0,009$ [32].

В результате анализа динамики изменений лабораторных показателей (анализ «до-после») у пациентов с сочетанной патологией COVID-19/ВИЧ в группе умерших статистически значимой разницы не обнаружено. При этом в группе выживших у 100 % пациентов к моменту выписки значительно снизился уровень СРБ ($p=0,028$).

Оценено влияние относительного количества нейтрофилов на летальный исход, с помощью ROC-анализа была получена кривая и проведен анализ ее чувствительности и специфичности (Рисунки 36, 37).

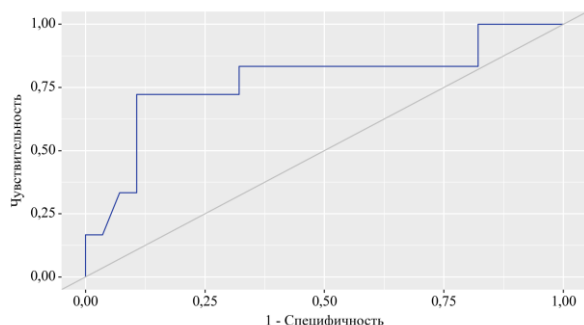


Рисунок 36 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность относительного количества нейтрофилов при прогнозировании исхода

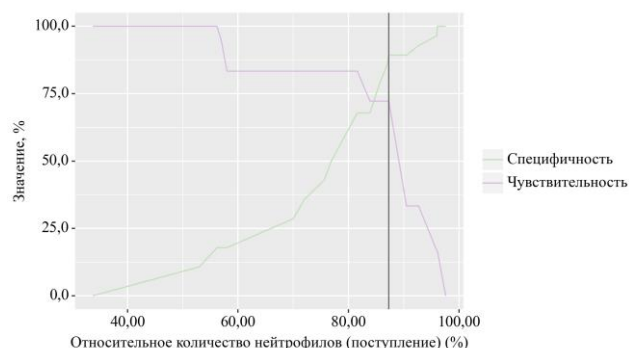


Рисунок 37 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода

Относительное количество нейтрофилов являлось статистически значимым предиктором летального исхода (AUC = 0,777; 95 % ДИ: 0,632 – 0,922, $p = 0,002$). Пороговое значение относительного количества нейтрофилов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 87,3 %. Летальный исход прогнозировался при значении относительного количества

нейтрофилов выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 72,2% и 89,3%, соответственно [53].

При оценке влияния уровня СРБ на летальный исход с помощью ROC-анализа была получена кривая с последующей оценкой чувствительности и специфичности (Рисунки 38, 39).

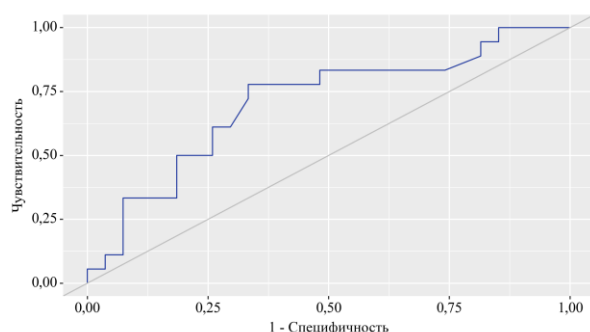


Рисунок 38 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность СРБ при прогнозировании исхода

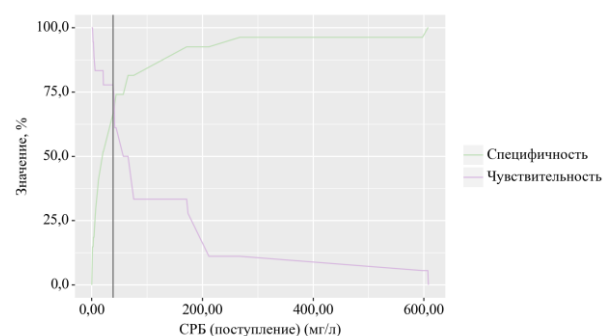


Рисунок 39 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода

Величина показателя СРБ является статистически значимым предиктором летального исхода ($AUC = 0,706$; 95% ДИ: $0,546 - 0,866$, $p = 0,020$). Пороговое значение СРБ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 38,5 мг/л. Летальный исход прогнозировался при значении СРБ выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 77,8% и 66,7%, соответственно [53].

При оценке влияния уровня мочевины на летальный исход была получена ROC-кривая, проанализированы ее чувствительность и специфичность (Рисунки 40, 41).

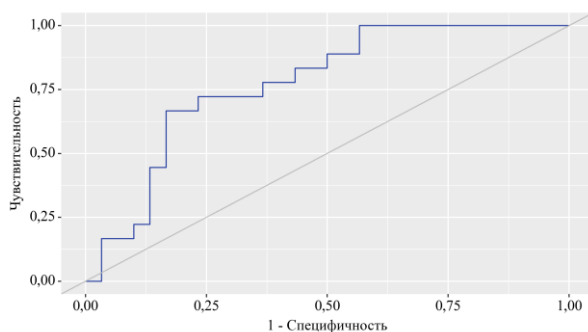


Рисунок 40 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность мочевины при прогнозировании исхода

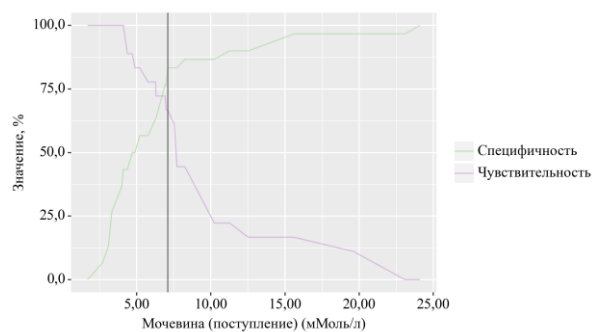


Рисунок 41 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода

Концентрация мочевины является статистически значимым предиктором летального исхода ($AUC = 0,774$; 95% ДИ: $0,630 - 0,919$, $p = 0,002$). Пороговое значение мочевины в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 6,9 ммоль/л. Летальный исход прогнозировался при значении мочевины выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 77,2% и 76,7%, соответственно [53].

При оценке влияния концентрации общего белка сыворотки крови на летальный исход построена ROC-кривая с последующим анализом чувствительности и специфичности (Рисунки 42, 43).

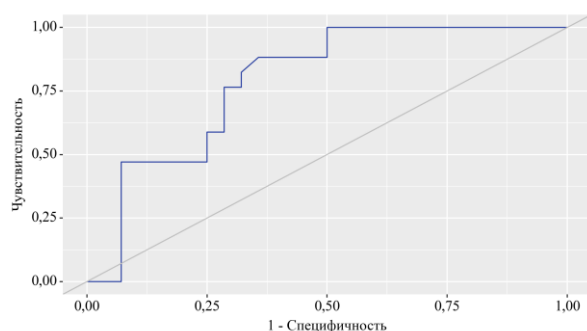


Рисунок 42 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность общего белка при прогнозировании исхода

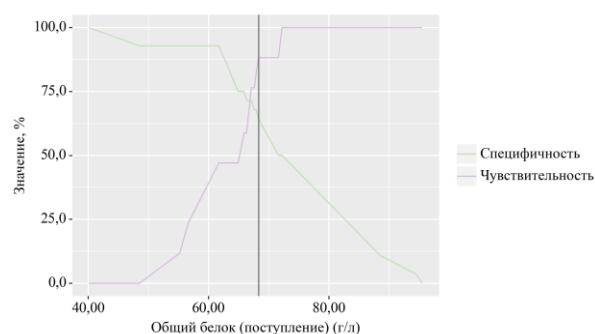


Рисунок 43 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода

Снижение концентрации общего белка в сыворотке крови являлось статистически значимым предиктором неблагоприятного исхода ($AUC = 0,789$; 95% ДИ: $0,658 - 0,920$, $p = 0,001$). Пороговое значение общего белка в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 67,1 г/л. Летальный исход прогнозировался при значении общего белка ниже данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 76,5% и 71,4%, соответственно [53].

Проанализировано влияние значения ферритина на развитие летального исхода, с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая, проведен анализ чувствительности и специфичности (Рисунки 44, 45).

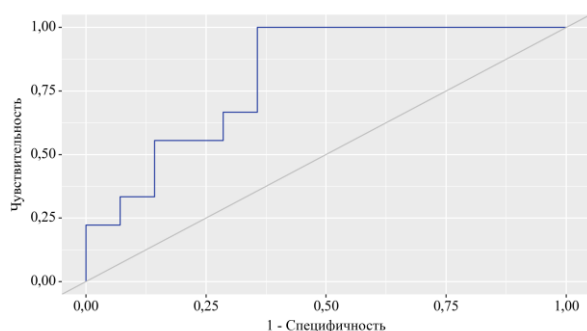


Рисунок 44 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ферритина при прогнозировании исхода

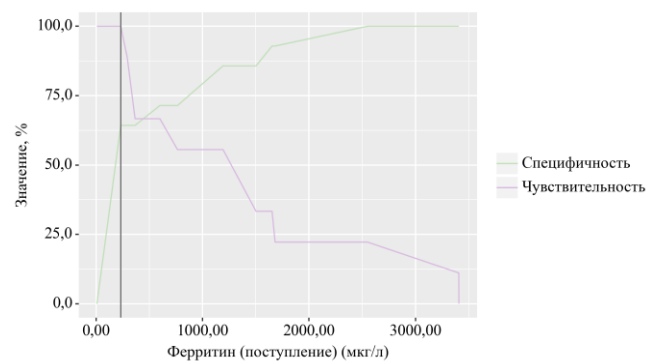


Рисунок 45 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода

Уровень ферритина является статистически значимым предиктором летального исхода ($AUC = 0,810$; 95% ДИ: $0,614 - 1,000$, $p = 0,014$). Пороговое значение ферритина в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 600,0 мкг/л. Летальный исход прогнозировался при значении ферритина выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 66,7% и 71,4%, соответственно [53].

Оценено влияние повышения D-димера на риск развития неблагоприятного исхода, с помощью ROC-анализа была получена кривая, проведен анализ чувствительности и специфичности (Рисунки 46, 47).

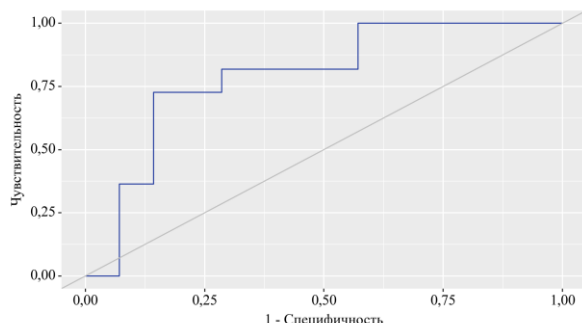


Рисунок 46 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность D-димера при прогнозировании исхода

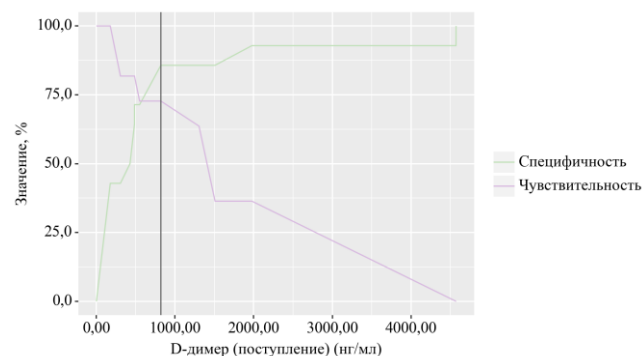


Рисунок 47 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода

Повышение уровня D-димера являлось статистически значимым предиктором неблагоприятного исхода ($AUC = 0,792$; 95% ДИ: 0,606 – 0,979, $p = 0,014$). Пороговое значение D-димера в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 820,0 нг/мл. летальный исход прогнозировалось при значении D-димера выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 72,7% и 85,7%, соответственно [53].

С целью определения непосредственного влияния ВИЧ-инфекции на тяжесть течения COVID-19 и исход госпитализации был проведен соответствующий анализ (Рисунки 48, 49).

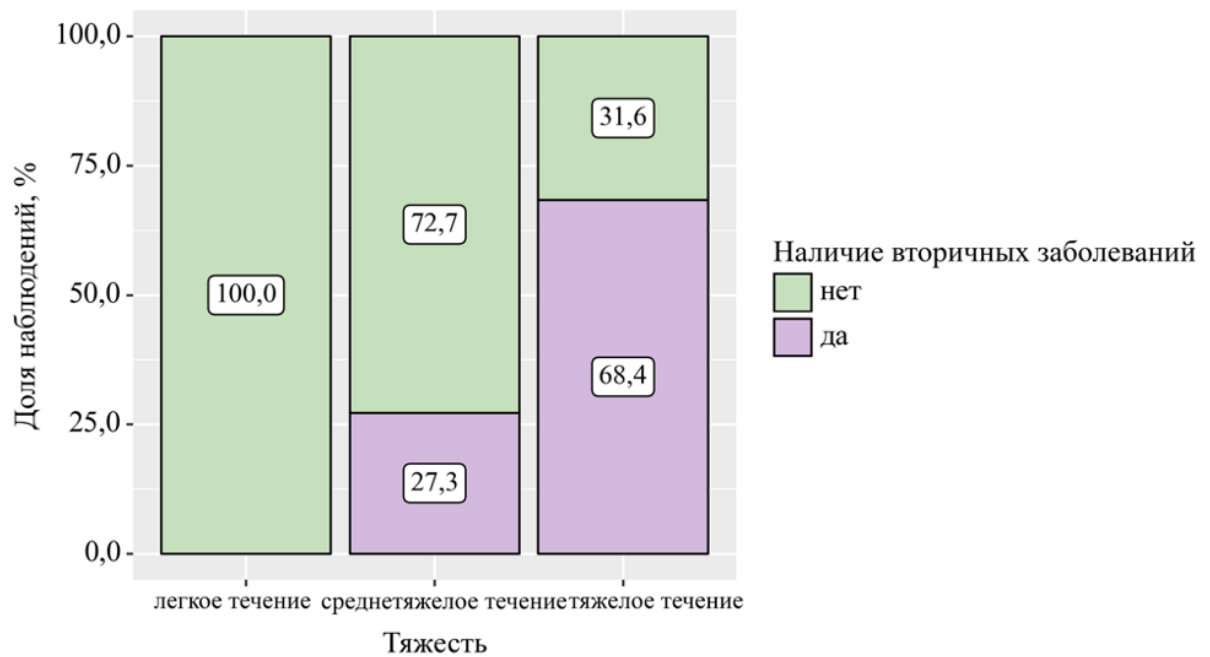


Рисунок 48 – Частота наличия оппортунистических заболеваний по степени тяжести течения COVID-19

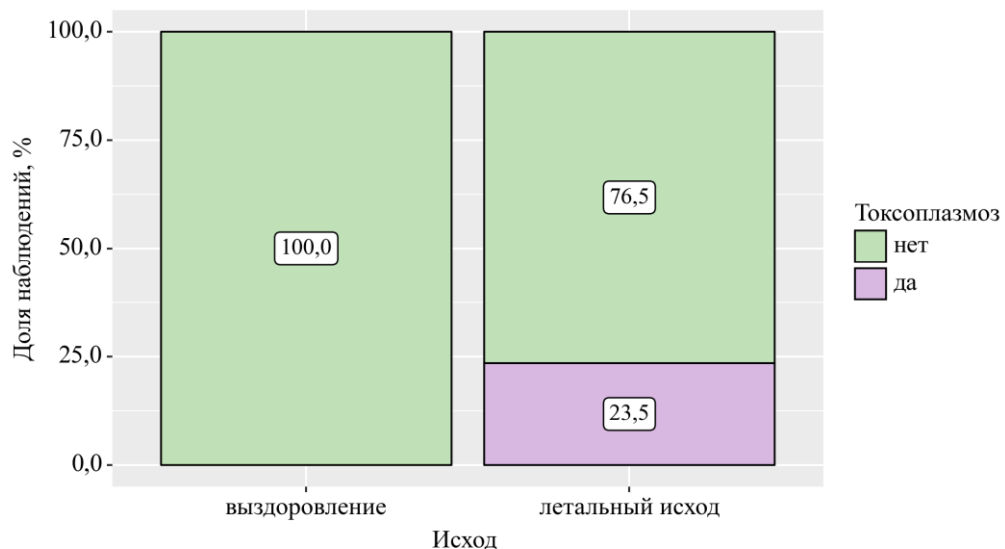


Рисунок 49 – Частота наличия токсоплазмоза по вариантам исхода госпитализации

Факт наличия оппортунистических заболеваний статистически чаще был отмечен при развитии тяжелого течения, $p = 0,013$, связи с летальным исходом обнаружено не было, $p = 0,058$. При этом было выявлено, что такое вторичное заболевание, как токсоплазмоз, чаще встречалось среди пациентов с летальным исходом, $p = 0,021$. Шансы летального исхода при наличии токсоплазмоза были

выше в 4,125 раза, по сравнению с группой без данной патологии, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,127 – 15,095).

Также было выявлено, что количество CD4+ клеток менее 200 чаще встречалось среди пациентов с тяжелым течением, чуть реже со среднетяжелым и вообще не встречалось среди пациентов с легкой степенью тяжести, $p = 0,029$. Шансы развития среднетяжелого течения были выше в 30,0 раз, по сравнению с группой CD4+ более 200 клеток, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,471 – 611,797) (Рисунок 50).

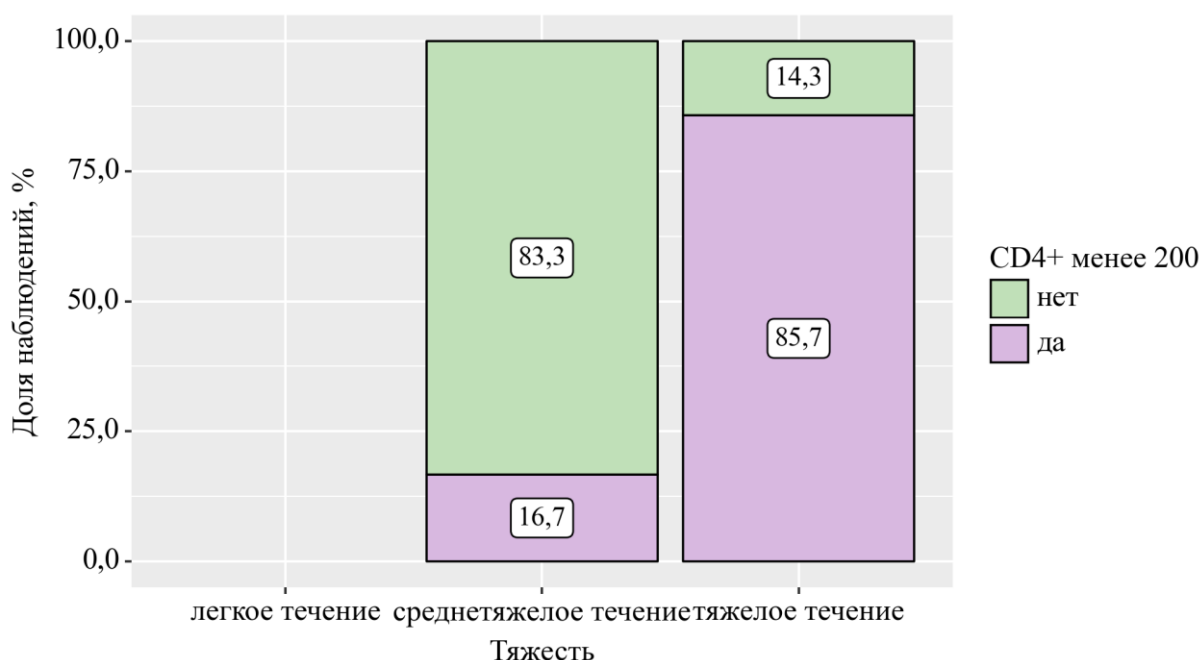


Рисунок 50 – Частота наличия CD4+ клеток менее 200 среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени тяжести течения

По остальным параметрам, а именно: стадия ВИЧ-инфекции ($p = 0,234$ для степени тяжести, $p = 0,373$ для исхода), длительность ВИЧ-инфекции ($p = 0,084$ для степени тяжести, $p = 0,153$ для исхода), прием АРТ ($p = 0,093$ для степени тяжести, $p = 0,210$ для исхода), вирусная нагрузка ($p = 0,574$ для степени тяжести, $p = 0,211$ для исхода), не было выявлено статистически значимых различий во влиянии ни на увеличение степени тяжести течения, ни на наступление летального исхода.

5.2.2. Построение прогностической модели неблагоприятного исхода COVID-19 в группе пациентов с COVID-19/ВИЧ

Таким образом, на основании полученных данных установлены факторы, значимые для развития летального исхода при COVID-19 у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией, с учетом которых методом бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель для определения вероятности наступления летального исхода у этой категории пациентов [32].

Методом пошагового отбора факторов по результатам регрессии статистически значимое влияние на вероятность летального исхода при COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией оказывали следующие характеристики: концентрация мочевины и общего белка в сыворотке крови при поступлении, среднесуточная доза ГКС. Окончательная модель логистической регрессии выглядит следующим образом [32]:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 4,500 + 0,877X_A - 0,169X_B + 0,136X_C$$

где P – оценка вероятности летального исхода, z – значение логистической функции, X_A – концентрация мочевины при поступлении (ммоль/л), X_B – концентрация общего белка при поступлении (г/л), X_C – среднесуточная доза ГКС (мг/сут среднее).

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 64,3 % [25].

При увеличении концентрации мочевины на 1 ммоль/л шансы летального исхода увеличивались в 2,405 раза. При увеличении общего белка на 1 г/л шансы летального исхода уменьшались в 1,184 раза. При увеличении среднесуточной дозы ГКС на 1 мг/сут шансы летального исхода увеличивались в 1,146 раза (Таблица 42) [13].

Таблица 42 – Характеристика связи предикторов модели с шансами выявления исхода

Предикторы	Нескорректированное ОШ		Скорректированное ОШ	
	ОШ; 95% ДИ	р	ОШ; 95% ДИ	р
Мочевина (поступление)	1,783; 1,110 – 2,863	0,017*	2,405; 1,154 – 5,013	0,019*
Общий белок (поступление)	0,943; 0,871 – 1,021	0,148	0,844; 0,725 – 0,983	0,029*
Курсовая доза ГКС (средняя в сутки)	1,021; 0,951 – 1,096	0,563	1,146; 1,005 – 1,306	0,042*
Примечание: критерий χ^2 Пирсона.				

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 51).

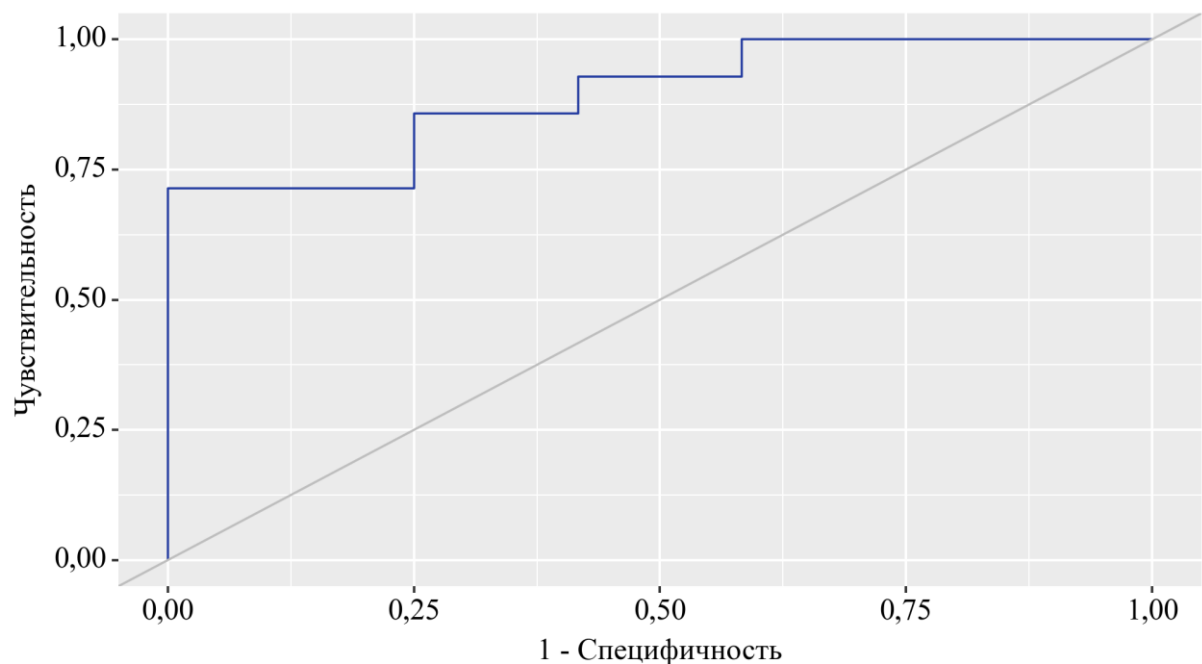


Рисунок 51 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании исхода COVID-19/ВИЧ

Оценка вероятности Р является статистически значимым предиктором исхода (AUC = 0,893; 95% ДИ: 0,765 – 1,000, $p < 0,001$) [47].

Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,824. Летальный исход прогнозировался при значении оценок вероятности P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 71,4% и 75,0%, соответственно [25].

Резюме

В группе COVID-19/ТБ было выявлено, что у пациентов с туберкулемами наблюдалось более легкое течение, с диссеминированным процессом – среднетяжелое течение COVID-19. На исход госпитализации влияла распространенность поражения легких: двусторонний туберкулезный процесс был связан с наступлением летального исхода.

По результатам проведенного анализа к факторам риска летального исхода пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза можно отнести более старший возраст (59 лет и старше), наличие заболеваний ССС, хронические гепатиты, анемию, АСТ $\geq 45,7$ Ед/л, ферритин $\geq 995,4$ мкг/л, общий белок $< 65,7$ г/л, СРБ $\geq 101,5$ мг/л, SpO₂ $< 94\%$ при поступлении, СОЭ $\geq 103,0$ мм/ч.

К моменту наступления исхода у умерших пациентов были следующие лабораторные признаки: увеличение относительного количества нейтрофилов при закономерном снижении относительного количества лимфоцитов, крайне высоким уровнем СРБ, высокая СОЭ и повышенный уровень мочевины.

Благоприятными лабораторными признаками, свидетельствующими об улучшении состояния являлись: повышение уровня лейкоцитов, снижением уровня АСТ и СРБ в динамике по сравнению с результатами анализов при поступлении.

При проведении многофакторного анализа в итоговую прогностическую модель в качестве предикторов летального исхода вошли показатели сатурации крови кислородом, снижение которого было связано с увеличением вероятности смерти, а также курсовая доза ГКС при терапии COVID-19.

Для пациентов COVID-19/ВИЧ шансы летального исхода увеличивались при наличии признаков респираторной недостаточности: повышенной ЧДД, наличии одышки, а также развитии более тяжелой степени ДН. Среди лабораторных

показателей для умерших пациентов значимыми признаками были: повышенное относительное количество нейтрофилов, повышенный уровень мочевины, СРБ, ферритина и D-димера, сниженное количество общего белка.

Тяжесть течения COVID-19 усугубляло наличие оппортунистических заболеваний, а также уровень CD4+ менее 200 клеток. Наличие токсоплазмоза увеличивало шансы наступления летального исхода.

Предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ были повышенный уровень мочевины, снижение концентрации общего белка в крови, а также среднесуточная доза ГКС при терапии COVID-19.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ВЫБОРА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19/ТУБЕРКУЛЕЗ И COVID-19/ВИЧ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ДИНАМИКУ ЗАБОЛЕВАНИЯ

На основе динамики течения COVID-19 на фоне туберкулеза и ВИЧ-инфекции с учетом влияния различных факторов риска, таких как сроки госпитализации, выбор противовирусных препаратов, среднесуточные и курсовые дозы ГКС, разработан алгоритм тактики ведения данных категорий пациентов.

Пациенты с туберкулезом, так же, как и пациенты с ВИЧ-инфекцией на этапе профилактической работы во время амбулаторных визитов к врачу, стационарного лечения либо активного обзвона по телефону информируются о необходимости о немедленном обращении к врачу в случае появления признаков респираторного заболевания, что подразумевает, в том числе, лабораторную диагностику COVID-19, либо самостоятельное выполнение экспресс-теста на SARS-CoV2 (Рисунок 52).

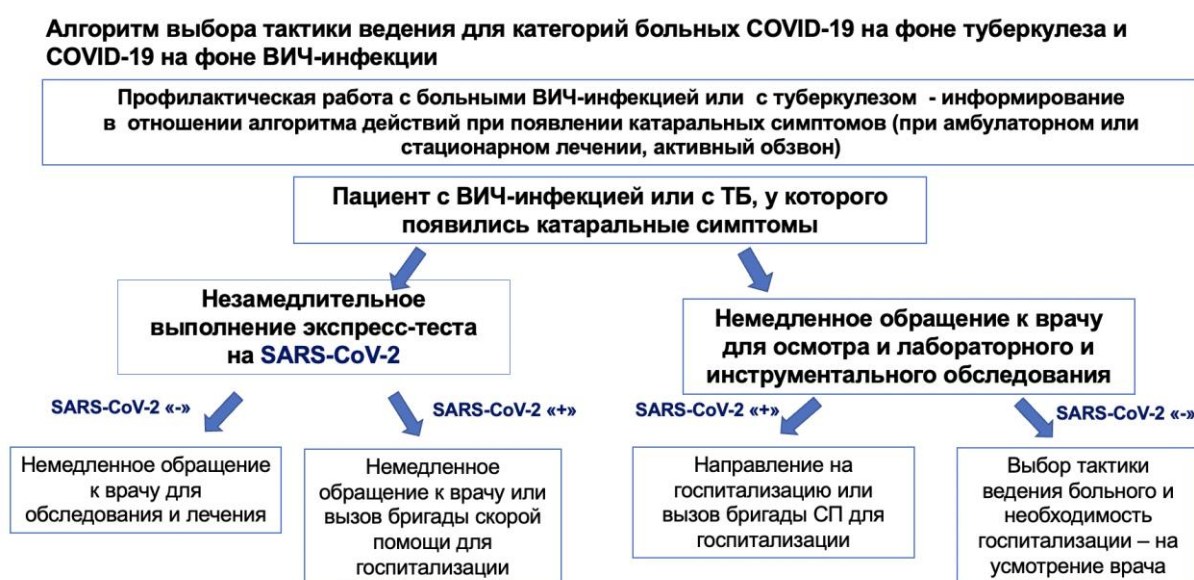


Рисунок 52 – Алгоритм действий при появлении респираторных симптомов у пациента с туберкулезом или ВИЧ-инфекцией на догоспитальном этапе

При подозрении на COVID-19 (например, у пациентов из очага инфекции) или подтверждении диагноза у пациентов с ВИЧ и ТБ необходима госпитализация

в течение 24 часов, даже в случае легкого течения заболевания, немедленное назначение противовирусных препаратов против SARS-CoV2 врачом (нирматрелвир/ритонавир, молнупиравир, при средне-тяжелом или тяжелом течении – ремдесивир в условиях стационара), а в случае положительного результата самостоятельно выполненного теста – немедленное обращение к врачу для назначения в день обращения противовирусных препаратов и последующей госпитализации в течение 24 часов.

При госпитализации в стационар рекомендуется избегать у таких пациентов назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – ингибиторов провоспалительных цитокинов. Следует с осторожностью использовать глюкокортикостероиды (парентерально) в низких дозах (6-8 мг/сутки и 60-80 мг на курс, но не более 12 мг/сутки и не более 164,7 мг на курс) только при тяжелом течении COVID-19: лихорадке, не снижаемой с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) в среднесуточных дозах в течение 3-х дней или при наличии противопоказаний к их использованию; более высокие дозы целесообразно назначать только по жизненным показаниям при развитии рефрактерного септического шока [8].

Также следует принимать во внимание факторы риска летального исхода. Для пациентов с ВИЧ-инфекцией – ЧДД 23 в 1 минуту и выше, одышка, ДН 2 степени и выше, относительное количество нейтрофилов 87,3% и выше, уровень ферритина 600 мкг/л и выше, СРБ 38,5 мг/л и выше, D-димера 820 нг/мл и выше, наличие токсоплазмоза, общий белок 67,1 г/л и ниже, мочевины 6,9 ммоль/л и выше; для пациентов с туберкулезом – двухсторонний процесс, возраст 59 лет и старше, анемия, заболевания ССС, АСТ 45,7 Ед/л и выше, ферритин 995,4 мкг/л и выше, общий белок 65,7 г/л и ниже, СРБ 101,5 мг/л и выше и сатурация ниже 94% при поступлении [2]. В этом случае необходим перевод в палату интенсивной терапии, контроль режима оксигенотерапии коррекция гипоальбуминемии, назначение кардиотропных препаратов, возможна коррекция режима химиотерапии у больных туберкулезом (Рисунок 53).

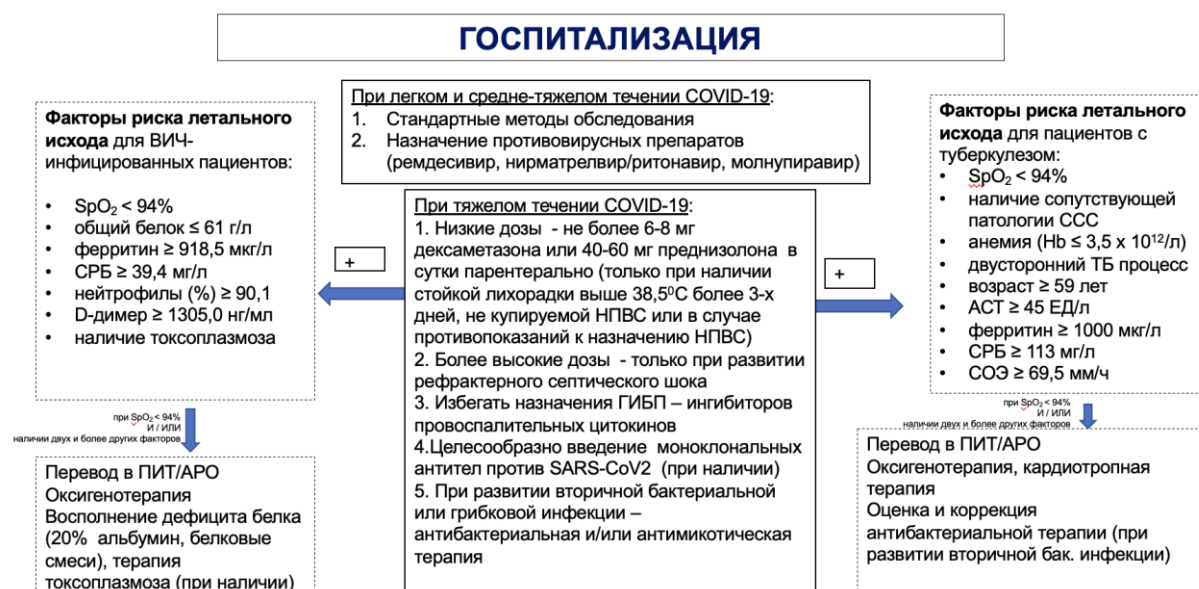


Рисунок 53 – Алгоритм выбора тактики ведения больных COVID-19 на фоне туберкулеза и COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции в стационарных условиях

Разработанные алгоритмы были внедрены в учреждениях, где осуществлялось лечение пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Для оценки алгоритмов был выполнен сравнительный анализ клинических и инструментальных параметров пациентов с COVID-19/ТБ и COVID-19/ВИЧ, получавших лечение до и после введения алгоритмов. Для проведения сравнительной оценки были дополнительно набраны еще 2 группы пациентов: с COVID-19 на фоне туберкулеза (n=30), с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции (n=28).

6.1. Анализ эффективности использования алгоритмов ведения пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза

Пациенты в обеих сравниваемых группах имели сопоставимые по частоте встречаемости формы туберкулеза. Введение алгоритма выбора тактики ведения больных COVID-19 на фоне туберкулеза способствовало тому, что подавляющая часть пациентов госпитализировалась в профильный стационар в первый день болезни. В связи с этим после внедрения в практику алгоритмов значительно увеличилось число пациентов с легкой формой болезни и КТ0, и сократилось со

среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19. Если до введения алгоритмов преобладала степень поражения легких на уровне КТ1, то после их введения стала доминировать степень КТ0, что также, возможно связано с более ранним обращением пациентов с туберкулезом по поводу COVID-19 за медицинской помощью. Значимо возросло (с 10,1% до 86,6%, $p<0,01$) назначение противовирусных препаратов, входящих в рекомендации ВОЗ (ремдесивир, молнупиравир), сократилась частота назначения (с 30,0 до 16,6%) и максимальные суточные дозы ГКС с 16 (12,3 – 21,9) мг до 8 (8-12) мг по дексаметазону. Такая оптимизация тактики ведения пациентов способствовала сокращению летальных исходов у этой категории пациентов с 14,4% до 3,3% (Таблица 43).

Таблица 43 – Анализ эффективности предложенного алгоритма тактики ведения больных с COVID-19 на фоне туберкулеза

Признаки		Пациенты с COVID-19 на фоне туберкулеза до введения алгоритма (n=99)	Пациенты с COVID-19 на фоне туберкулеза после введения алгоритма (n=30)	p
Формы туберкулеза, абс./М±m,%	инфильтративный	40 /40,4±4,9	15/50,0±9,2	>0,05
	фиброзно-кавернозный	27/27,3±4,5	6/20,0±7,3	>0,05
	диссеминированный	20 /20,2±4,0	5/16,7±	>0,05
	туберкулемы	6/6,1±2,4	2/6,7±4,6	>0,05
	другие формы	6/6,1±2,4	2/6,7±4,6	>0,05
Продолжительность болезни COVID-19 на момент госпитализации больных с туберкулезом, Ме (Q1-Q2), дни		1,0 (0,0– 3,0)	0,0(0,0-2,0)	<0,05
Степень тяжести при поступлении, Абс./М±m,%	Легкая	39/39,4±4,9	21/66,6±8,6	<0,01
	Средняя	47/47,5±5,0	8/26,7±8,1	<0,05
	Тяжелая	13/13,1±3,4	1/3,3±1,8	<0,05
Повышение температуры тела Ме (Q1-Q2), градусы °C		37,7 (37,1 – 38)	37,5 (37,1 – 37,8)	>0,05

Продолжение Таблицы 43

SpO ₂ (%) при поступлении, Me (Q1-Q2), %		96(94 – 98)	96(94 – 98)	>0,05
Степень поражения легких (КТ) при поступлении	КТ0	39/39,4±4,9	21/70,0±8,4	<0,01
	КТ1	52/52,5±5,0	9/30,0±8,4	<0,05
	КТ2	3/8,1±2,7	0/0,0±3,3	>0,05
	КТ3	0/0,0±1,0	0/0,0±3,3	>0,05
	КТ4	0/0,0±1,0	0/0,0±3,3	>0,05
Частота применения противовирусных препаратов (в день поступления)	всех	92/92,9±2,6	100-3,3	>0,05
	в том числе входящих в международные рекомендации ВОЗ (ремдесивир, молнупиравир)	10/10,1±3,0	26/86,6±6,2	<0,001
Частота назначения ГКС, абс./M±m,%		30/30,3±4,6	5/16,6±3,7	<0,05
Максимальная суточная доза ГКС, Me (Q1-Q2), г (по дексаметазону)		16 (12,3 – 21,9)	8 (8 – 12)	<0,01
Летальность в группах, Абс./M±m,		14/14,1±3,6	1/3,3±3,3	<0,01
Примечание: M ± SD – критерий Стьюдента; Me [IQR] – критерий Манна-Уитни.				

6.2. Анализ эффективности использования алгоритма ведения пациентов с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции

Удельный вес пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции в группах был сопоставим, что и позволило провести их сравнительный анализ. После введения алгоритма пациенты стали госпитализироваться в более ранние сроки заболевания (Me=2) в сравнении со сроками госпитализации до введения алгоритма (Me=5), $p<0,01$. Это привело к тому, что основная часть пациентов стала поступать с легкой формой (в 60,7 %) после введения алгоритма, тогда как до его

введения алгоритма только в 6-%, $p < 0,01$. Если до введения алгоритма пациенты поступали в более поздние сроки, что приводило к госпитализации пациентов в среднетяжелой (52 %) и тяжелой (42 %) формах, то после внедрения в практику алгоритма удельный вес пациентов с этими формами значительно сократился до 25 % и 14,3 %, соответственно. После введения алгоритма значительно увеличилось число пациентов, госпитализированных с КТ0 (с 9,8 % до 53,6 %, соответственно, $p < 0,01$) и уменьшилось с КТ3 (с 19,5 % до 3,5 %, $p < 0,05$). Существенно увеличилась частота начала применения противовирусных препаратов в день госпитализации - с 10,1 % до 86,6 % ($p < 0,01$), причем, преимущественно за счет входящих в международные рекомендации, удельный вес которых вырос с 48 % до 85,7 % ($p < 0,01$). Существенно сократилась также частота назначения ГКС и их максимальная суточная доза. В итоге, оптимизация ведения пациентов с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции, а именно - госпитализация в ранние сроки и своевременное назначение противовирусных препаратов, рекомендованных ВОЗ, снижение частоты назначения ГКС и их максимальных доз способствовало более легкому течению заболевания и сокращению частоты летальных исходов с 36 % до 14,3 % ($p < 0,01$) у пациентов с ВИЧ-инфекцией, основная масса которых находилась на IV стадии болезни или стадии СПИДа (Таблица 44).

Таблица 44 – Анализ эффективности предложенного алгоритма тактики ведения больных с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции

Признаки		Пациенты с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции до введения алгоритма (n=50)	Пациенты с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции после введения алгоритма (n=28)	p
Стадии ВИЧ-инфекции абс./M±m,%	III	3/6±3,4	1/3,6±3,5	>0,05
	IV A-B	35/70±6,5	21/75±8,2	>0,05
	V	7/14±4,9	6/21,4±7,7	>0,05
	Нет данных в мед.карте	5/10±4,2	0/0±3,5	>0,05

Продолжение Таблицы 44

Продолжительность болезни COVID-19 на момент госпитализации больных с ВИЧ, Ме (Q1-Q2), дни		5 (3,0 – 9,0)	(1,0-5,0)	<0,01
Степень тяжести при поступлении, Абс./М±m,%	Легкая	3/6±3,4	17/60,7±9,2	<0,01
	Средняя	26/52±7,1	7/25±8,2	<0,05
	Тяжелая	21/42±7,0	4/14,3±6,6	<0,01
Повышение температуры тела Ме (Q1-Q2), градусы °C		38,8 (37,6 – 39,5)	37,5 (37,1 – 37,9)	<0,01
SpO ₂ (%) при поступлении, Ме (Q1-Q2), %		95 (94 – 97,5)	96(94 – 98)	>0,05
Степень поражения легких (КТ) при поступлении	КТ0	4/9,8±4,2	15/53,6±9,4	<0,01
	КТ1	14/34,1±6,7	8/28,6±8,5	>0,05
	КТ2	11/26,8±6,3	4/14,3±6,6	>0,05
	КТ3	8/19,5±5,6	1/3,5±3,5	<0,05
	КТ4	4/9,8±4,2	0/0+3,5	>0,05
Частота применения противовирусных препаратов (при поступлении в стационар)	всех	39/78±5,9	96,4±3,5	<0,01
	В том числе, входящих в междунар. рекомендации ВОЗ	24/48±7,1	24/85,7±6,6	<0,01
Частота назначения ГКС, Абс./М±m,%		40/80±5,7	11/39,3±9,2	<0,01
Максимальная суточная доза ГКС, Ме (Q1-Q2), г (по дексаметазону)		16(8 – 20)	8(4 – 12)	<0,01
Летальность в группах, Абс./М±m,%		18/36±6,8	4/14,3±6,6	<0,05
Примечание: М ± SD – критерий Стьюдента; Ме [IQR] – критерий Манна-Уитни.				

Таким образом, алгоритмы тактики ведения больных COVID-19 на фоне туберкулеза и COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции позволили оптимизировать ведение этих категорий пациентов как на догоспитальном, так и госпитальном этапах. Прежде всего, использование алгоритмов способствовало госпитализации

пациентов в более ранние сроки в стационар, раннему назначению противовирусных препаратов, входящих не только в российские рекомендации по ведению пациентов с COVID-19, но также и в рекомендации ВОЗ, снижению частоты назначения и максимальных доз ГКС, что привело к значимому сокращению летальных исходов у больных COVID-19 как на фоне туберкулеза, так и на фоне ВИЧ-инфекции.

Резюме

Пациенты, входящие в группу риска по тяжелому течению респираторных инфекций, в том числе COVID-19, нуждаются в определенной тактике их ведения на всех этапах оказания медицинской помощи. Анализ течения коронавирусной инфекции у пациентов с туберкулезом и пациентов с ВИЧ-инфекцией позволил выявить не только особенности течения COVID-19 у данных категорий пациентов, факторы риска по тяжелому течению заболевания, но ключевые моменты в оказании медицинской помощи. Алгоритмы тактики ведения больных COVID-19 на фоне туберкулеза и ВИЧ-инфекции, базирующиеся на результатах выполненного исследования, позволили оптимизировать оказание медицинской помощи данным категориям пациентов и сократить летальность от этой респираторной вирусной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 нанесла серьезный урон здоровью всего человечества. Наиболее уязвимыми оказались пациенты с различными коморбидными состояниями, которые зачастую отрицательно влияли на динамику течения этой инфекции. К числу таких уязвимых категорий населения, несомненно, можно отнести пациентов с такими социально значимыми заболеваниями, как ВИЧ-инфекция и туберкулез. Имеется целый ряд исследований, свидетельствующих о более тяжелом течении COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией [34, 36, 50, 97, 98, 165]. Тем не менее данные об исходах COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции весьма противоречивы и зависят от многих факторов, в том числе вирусной нагрузки, наличия или отсутствия АРВТ, коморбидных состояний, своевременного начала терапии COVID-19 и целого ряда других состояний, оказывающих влияние на исход заболевания [35]. Однако информация о связи ВИЧ с неблагоприятными исходами у пациентов с COVID-19 в настоящее время противоречива.

Известно, что пациенты с COVID-19 на фоне туберкулеза сталкиваются с повышенным риском госпитализации, более длительным временем выздоровления у пожилых пациентов по сравнению с лицами с моноинфекцией COVID-19 [56]. Даже несмотря на более легкий характер течения COVID-19, вызванных геновариантом Омикрон, по сравнению с более ранними геновариантами, у пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза не наблюдается более легкого течения заболевания. В настоящее время данные о влиянии туберкулеза на течение COVID-19 продолжают оставаться достаточно спорными [1, 27].

Не разработаны предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Тем не менее, знание этих предикторов необходимо для прогнозирования течения заболевания и оптимизации ведения такой категории пациентов [32].

Данные об особенностях COVID-19 у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез весьма скудны и неоднозначны [11, 29]. Между тем, понимание

закономерностей развития COVID-19 позволило бы оптимизировать тактику ведения пациентов с сочетанием данных патологий.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась комплексная клинико-лабораторная характеристика COVID-19, у госпитализированных пациентов с социально значимыми заболеваниями (туберкулёз, ВИЧ-инфекция) и определить на этой основе оптимальную тактику терапии.

Сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных проявлений COVID-19, а также схем лечения этих пациентов был выполнен у 50-ти больных с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции, 99-ти больных с COVID-19 на фоне туберкулеза, а также 32-х больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез. Группой сравнения послужили 80 больных с моноинфекцией COVID-19. Были определены предикторы летального исхода COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. На основании чего разработаны алгоритмы оптимизации ведения этих пациентов [32, 48].

Пациенты с сопутствующим туберкулезом поступали на стационарное лечение по поводу COVID-19 в более ранние сроки болезни, а именно в 1-й день болезни [IQR 0,00; 2,00] по сравнению с пациентами без туберкулеза, которые госпитализировались в среднем на 5-й день от момента появления симптомов [IQR 3,00; 9,00]. Следует отметить, что пациенты с COVID-19/ТБ в большинстве случаев находились на стационарном лечении в противотуберкулезных учреждениях. Диагноз COVID-19 подтверждался в соответствии с положительным результатом ПЦР-тестирования на SARS-CoV-2, которое проводилось в связи с контактом еще до появления первых симптомов заболевания, что позволяло выявить инфекцию в ранние сроки в отличие от иммунологических и серологических тестов [66, 77]. Госпитализация, в соответствии с временными методическими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике COVID-19, должна осуществляться при среднетяжелом и тяжелом состоянии. Однако для пациентов с туберкулезом, в связи с пребыванием их на стационарном лечении по поводу основного заболевания просто переводились в отдельное отделение внутри стационара, поэтому такие пациенты находились в стационаре и при легком течении COVID-

19. После лабораторного подтверждения диагноза этим пациентам сразу назначалась необходимая противовирусная терапия. Госпитализация пациентов с моноинфекцией COVID-19 осуществлялась в более поздние сроки от начала болезни, как правило, при появлении тяжелых симптомов и развитии осложнений [63].

В связи с этим состояние пациентов с моноинфекцией COVID-19 при поступлении было более тяжелое (легкое течение наблюдалось у 11 (13,8%) пациентов из группы моноинфекции COVID-19 и 39 (39,4%) пациентов из группы COVID-19/ТБ (среднетяжелое – у 56 (70%) и 47 (47,5%) соответственно, тяжелое – у 13 (16,2%) и 13 (13,1%) соответственно, $p < 0,001$ во всех случаях) [63]. Поэтому и воспалительный процесс в легких характеризовался более существенным объемом поражением при моноинфекции COVID-19. Если все пациенты с COVID-19/ТБ имели поражение легких на уровне КТ-1/КТ-2, то у 16,9% пациентов с COVID-19/ТБ поражение легких было на уровне КТ3/КТ4, КТ0 регистрировалось у 39,4% с COVID-19/ТБ и только у 26,0% пациентов с COVID-19 ($p = 0,028$).

У пациентов с моноинфекцией COVID-19 обращали на себя внимание значимо более высокая лихорадка, частота встречаемости тахикардии, гастроинтестинальных симптомов, высокий уровень глюкозы и более низкий уровень белка и калия, более высокий уровень фибриногена и D-димера, что в сочетании с более обширным поражением легочной ткани и, соответственно, меньшим удельным весом легких форм свидетельствовало о развитии синдрома системной воспалительной реакции на момент госпитализации в стационар по поводу COVID-19 у подавляющего большинства пациентов.

Пациенты без туберкулеза были госпитализированы при прогрессировании заболевания на фоне распространения и репродукции SARS-CoV-2, когда отмечается увеличение неспецифических маркеров воспаления. В дальнейшем при более тяжелом течении в обеих группах нарастали признаки системного воспаления вследствие выброса провоспалительных цитокинов и отмечался целый спектр клинических проявлений. Данные результаты соответствуют выводам других исследователей [63, 77].

При этом, синергетическое воздействие микобактерии туберкулеза и SARS-CoV-2, описанное в работах других авторов [146, 208, 209], усилило пагубное влияние друг друга на организм пациентов с COVID-19/ТБ, что вело к более выраженным изменениям в клиническом анализе крови. Так, в частности, у пациентов с COVID-19/ТБ были более высокие показатели тромбоцитов в периферической крови и более низкие показатели МНО, что свидетельствовало о более высоком риске развития тромбоза. Эти пациенты также отличались более высокой СОЭ [8]. Тем не менее, последующий анализ частоты развития ТГВ/ТЭЛА в двух анализируемых группах не выявил существенных различий, что, возможно, связано с ранней (с первого дня заболевания) профилактикой тромбоэмболических осложнений у больных COVID-19/ТБ. С другой стороны, своевременная госпитализация и надлежащая терапия привела к низкой частоте развития ОРДС в группе COVID-19/ТБ, по сравнению с больными с моноинфекцией COVID-19.

Несмотря на повышение охвата АРТ пациенты с ВИЧ-инфекцией во всем мире по-прежнему подвергаются значительному риску респираторных инфекций. Также доказано, что прогрессирование до тяжелой формы COVID-19 связано в том числе с сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [1, 56, 93]. При этом, крупные популяционные исследования демонстрируют худшие результаты, в то время как небольшие сравнительные исследования показывают лучшие результаты. Более того, процессы, лежащие в основе иммунопатологических изменений в легких и других органах и тканях, обуславливающие взаимодействие с другими оппортунистическими инфекциями (ОИ), остаются в значительной степени неопределенными [32, 201].

Наше исследование согласуется с данными, полученными в крупных популяционных исследованиях [14, 58, 29, 208], и свидетельствует о нескольких закономерностях.

Согласно результатам проведенного анализа у пациентов, инфицированных ВИЧ, наблюдалось более тяжелое течение COVID-19 и сопровождалось более высоким риском летального исхода. Это связано с более поздним обращением за

медицинской помощью, по сравнению с моноинфекцией COVID-19 (медианы сроков поступления в стационар составили 7 дней (Q1–Q3: 3,0 – 9,0) для группы COVID-19/ВИЧ и 5 дней (Q1–Q3: 3,3 – 18,8) для группы с моноинфекцией COVID-19, соответственно ($p=0,041$)). Возможно, отсроченная госпитализация была связана с большей социальной дезориентированностью этих пациентов, а также менее внимательным отношением к своему здоровью. Поэтому пациенты с COVID-19/ВИЧ поступали со значительно более тяжелыми формами заболевания (легкая форма при поступлении у больных с моноинфекцией COVID-19 - 13,8%, у больных с COVID-19/ВИЧ – 6,0%, среднетяжелая - 70,0% и 52,0%, тяжелая – 16,0% и 42,0%, соответственно, $p<0,001$). Уже на момент госпитализации больные с COVID-19/ВИЧ, несмотря на отсутствие значимых различий в выраженности поражения легких на КТ ($p=0,102$) и сатурации при поступлении ($p=0,406$), имели более высокую частоту развития одышки (69,6% против 36,2%, $p<0,001$), свидетельствующую о развитии дыхательной недостаточности. Вероятно это было обусловлено более низкими компенсаторными резервами организма у больных с COVID-19/ВИЧ в отношении устойчивости к гипоксии в связи с более низкими показателями гемоглобина (113,0 (103,0 – 128,0) и 131,0 (122,50 – 141,0, $p<0,001$) и эритроцитов (4,46 (4,13 – 4,78) и 3,90 (3,48 – 4,29, $p<0,001$), по сравнению с группой пациентов с COVID-19.

Результаты общего анализа крови у больных с COVID-19 на фоне ВИЧ указывают на преобладание синдрома системного воспалительного ответа в ответ на воздействие бактериальных. А не вирусных патогенов, что проявлялось значимо более высоким относительным уровнем нейтрофилов (82,1 (70,00 – 88,33%) и 71,8 (61,78 – 80,80%), ($p=0,002$), содержания ферритина (292,70 (136,24 – 1214,80) мкг/л и 182,90 (85,00 – 514,5) мкг/л), $p=0,041$, уровнем СОЭ (57,0 (32,0-82,0) мм/ч и 25,0 (15,75-32,5) мм/ч). Однако при этом следует также учитывать, что лимфопения в этой группе была связана с ВИЧ-инфекцией. В группе COVID-19/ВИЧ также наблюдались более низкие показатели МНО (1,06(0,99 – 1,22) и 4,68(3,70 – 5,30), $p<0,004$ и ПТВ (12,40 (11,40 – 12,70) сек и 14,00 (12,93 – 15,95) сек, $p<0,001$), что свидетельствовало о повышенном риске развития тромбоэмболических

осложнений. Последующий анализ историй болезни пациентов это подтвердил. Шансы развития ТГВ/ТЭЛА в группе COVID-19/ВИЧ были выше в 4,454 раза, по сравнению с группой COVID-19 У пациентов с COVID-19/ВИЧ также чаще наблюдалась печеночно-клеточная (преимущественно за счет АсАТ,) и почечная недостаточность, что также было ассоциировано с гипопроteinемией, повышающей риски развития септических осложнений [32].

Существенные отклонения в лабораторных показателях у пациентов с COVID-19/ВИЧ, свидетельствующие о более выраженных признаках системного воспаления и риске септических осложнений, гепато-ренальной недостаточности, склонности к повышенной свертываемости крови, более обширное поражение легочной ткани по данным КТ, сопровождающееся дыхательной недостаточностью в итоге снижали шансы на выздоровление в этой группе пациентов в 5,9 раза.

На это в своем систематическом обзоре и метаанализе также указывают Danwang С с соавторами (2022) [165] на основе В-мета анализа, скорректированного по возрасту и полу отношения шансов 2-х исследований - многоцентрового Geretti AM (2021) [164], включившего 122 пациентов с коинфекцией COVID-19/ВИЧ и 47470 с моноинфекцией COVID-19, и национального из ЮАР [210], в которое вошли 3978 пациентов с коинфекцией COVID-19/ВИЧ и 18330 с COVID-19. В результате анализа Danwang С с соавторами (2022) получили, что ВИЧ-инфекция связана с повышенным риском неблагоприятного исхода COVID-19 (ОШ = 1,76, 95% CI 1,31-2,35). При этом тяжесть течения COVID-19 обусловлена более обширным поражением легочной ткани, выявленным с помощью КТ, более тяжелой степенью развивающейся дыхательной недостаточности (как указывалось выше, в нашем исследовании достоверных различий по эти параметрам не получено), а также более частой встречаемостью такого симптома, как одышка, что было отмечено и нами. На эти предикторы указывают и другие исследователи, подчеркивая, что дополнительным фактором тяжелого поражения легких может быть также пневмоцистная пневмония [29, 32], однако в нашем исследовании мы такими данными не располагали.

Терапия в исследуемых группах имела свои отличия и не всегда соответствовала уязвимому иммунному статусу пациентов с социально-значимыми инфекциями. В отдельных случаях такая ситуация была связана с самими пациентами, поздно обратившимися за медицинской помощью, в других – с недооценкой особенностями протекания COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции, в третьих – с возможным дефицитом препаратов, например, моноклональных антител против SARS-CoV2.

В оптимальные сроки терапию противовирусными препаратами получали в основном пациенты COVID-19/ТБ. Поздние сроки назначения препаратов у больных в связи с несвоевременным обращением в стационар больных COVID-19/ВИЧ, не способствовали ожидаемому эффекту.

ГКС назначались реже всего в группе с сочетанным туберкулезом (30,3% против 80% в группах COVID-19 и COVID-19/ВИЧ, $p < 0,01$) и имели более низкую среднесуточную (Me 0,0; $Q_1 - Q_3$: 0,0 – 3,4 для группы COVID-19/ТБ и Me 8,82; $Q_1 - Q_3$: 2,9 – 16,0 для группы с моноинфекцией COVID-19, $p < 0,01$) и курсовую дозы (Me 0,0 мг; $Q_1 - Q_3$: 0,00 – 48,45 для группы COVID-19/ТБ и Me 92,0, $Q_1 - Q_3$: 24,0 – 148,0 для группы с моноинфекцией COVID-19, $p < 0,01$). Такое сдержанное отношение к терапии глюкокортикостероидами минимизировало риски активации туберкулезного процесса и прогрессирования как COVID-19, так и ТБ. Наоборот, в группе с сочетанным ТБ факт приема ГКС увеличивал шансы наступления летального исхода у пациентов.

В группе COVID-19/ВИЧ глюкокортикостероиды получали все, а некоторые пациенты (2%) их комбинацию. Достаточно высокая суточная (Me 8,3, $Q_1 - Q_3$: 1,1 – 15,5 для группы COVID-19/ВИЧ и Me 8,82; $Q_1 - Q_3$: 2,9 – 16,0 для группы с моноинфекцией COVID-19) и курсовая доза (Me 77,0, $Q_1 - Q_3$: 16,5 – 176,6 для группы COVID-19/ВИЧ и Me 92,0, $Q_1 - Q_3$: 24,0 – 148,0 для группы с моноинфекцией COVID-19) ГКС не отличалась в группе COVID-19/ВИЧ по сравнению с COVID-19, что несло дополнительные риски для ВИЧ-инфицированных. Практически все умершие пациенты в изучаемых группах получали глюкокортикостероиды, поступая, зачастую, уже в тяжелом состоянии.

Назначение ингибиторов провоспалительных цитокинов в группах с социально значимыми инфекциями было весьма сдержанным. Только 3% пациентов в группе COVID-19/ТБ получали ингибиторы янус-киназ, обладающих относительно низким по интенсивности воздействия эффектом.

Моноклональные антитела против SARS-CoV2 назначались в небольшом проценте случаев (6%) только пациентам с ВИЧ вероятно ввиду дефицита таких препаратов [27].

Своевременная противовирусная терапия в сочетании со сдержанным назначением глюкокортикостероидов и ингибиторов провоспалительных цитокинов в группе COVID-19/ТБ являлась наиболее оптимальной по терапевтическому воздействию, что отражалось на частоте летальных исходов, не превышающую таковую в группе с монотерапией COVID-19 [27].

Позднее от момента заболевания начало приема противовирусных препаратов у больных с инфекцией COVID-19/ВИЧ в сочетании с дозами глюкокортикостероидов, сопоставимыми с таковыми в группе с моноинфекцией COVID-19 было избыточным, что, вероятно способствовало еще большему угнетению иммунитета и прогрессированию ВИЧ-инфекции и COVID-19 вплоть до летального исхода, так как было установлено, что курсовые и разовые дозы ГКС были выше в подгруппе COVID-19/ВИЧ с неблагоприятным исходом [27].

Далее были определены предикторы летального исхода COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и с туберкулезом.

Оказалось, что форма ТБ не влияла на наступление исхода. Тем не менее было выявлено, что ограниченный туберкулезный процесс (туберкулема) чаще встречался среди пациентов с легким течением ($p=0,033$), в то время как распространенный (диссеминированный), хотя и незначимо ($p=0,072$) чаще встречался при среднетяжелом течении COVID-19. На исход госпитализации влияла сторона поражения легких: двусторонний туберкулезный процесс был связан с наступлением летального исхода у пациентов ($p=0,038$) [68].

Не было выявлено статистически значимых различий по влиянию на тяжесть течения и исход COVID-19 таких параметров, как: тип лекарственной

устойчивости микобактерии ТБ ($p=0,683$ для исхода, $p=0,159$ для степени тяжести) и наличие бактериовыделения ($p=0,679$ для исхода, $p=0,178$ для степени тяжести) [63].

Также степень тяжести была связана с режимом химиотерапии ТБ: у пациентов, получающих лечение по 1-3 РХТ, наблюдалось легкое течение COVID-19 по сравнению с пациентами, не получавших противотуберкулезные препараты, у которых чаще развивалось среднетяжелое течение ($p=0,013$). Более тяжелое течение COVID-19 также наблюдалось у пациентов, проходивших лечение по 4-5 РХТ (12 человек или 42,9% против 8 человек или 21,1% с легкой степенью тяжести), однако, различия были статистически незначимы. Полученные данные подтверждают необходимость продолжения терапии ТБ во время лечения COVID-19 [63].

Разницы в соотношении мужчин и женщин у выздоровевших и пациентов с летальным исходом как в группе с COVID-19 без ТБ, так и с сочетанной патологией COVID-19/ТБ, не обнаружено: пол не влиял на наступление исхода ($p=0,358$ и $0,674$ соответственно).

По результатам проведенного анализа одним из факторов риска летального исхода являлся более старший возраст, медиана которого в группе умерших пациентов с COVID-19 была равна 59,0 лет (Q1–Q3: 43,0 – 68,0, $p=0,002$) и аналогичная – 59,0 (Q1–Q3: 53,2 – 61,0, $p=0,033$) в группе с сочетанной патологией COVID-19/ТБ.

Шансы наступления неблагоприятного исхода в группе пациентов с COVID-19/ТБ увеличивались при наличии следующих сопутствующих заболеваний: хронических гепатитов различной этиологии (вирусные, токсические) - в 3,7 раза (95% ДИ: 1,8-7,6, $p=0,009$); анемии ($3,5 \times 10^{12}/л$ и ниже) - в 3,7 раза (95% ДИ: 1,5-9,1, $p=0,023$); других сопутствующих заболеваний в 1,8 раза (95% ДИ: 1,5-2,2, $p=0,019$); заболеваний сердечно-сосудистой системы в 3,9 раза (95% ДИ: 1,9-8,3, $p=0,007$) [63].

В группе пациентов без ТБ статистически значимо на шансы наступления неблагоприятного исхода влияла комбинация трех и более сопутствующих

патологий, что увеличивало шансы тяжелого течения и наступления летального исхода в 2,8 раза (95% ДИ: 2,1 – 3,8, $p=0,001$), а также наличие следующих сопутствующих заболеваний: хронических гепатитов различной этиологии (вирусные, токсические) - в 24,3 раза (95% ДИ: 8,0 – 73,7, $p<0,001$); хронических заболеваний почек - в 10,5 раза (95% ДИ: 4,5 – 23,8, $p<0,001$); хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта - в 4,7 раза (95% ДИ: 2,3 – 9,7, $p=0,003$); других заболеваний сердечно-сосудистой системы в 5,2 раза (95% ДИ: 2,1 – 13,0, $p=0,008$) [63].

Уровень сатурации в день госпитализации среди выживших и умерших пациентов статистически значимо различался только в группе с сочетанной патологией COVID-19/ТБ: он был ниже у пациентов с неблагоприятным исходом (Me 89,0 (N=6), Q1–Q3: 79,0 – 94,2 против Me 96 (N=67), Q1–Q3: 95,0 – 98,0), $p<0,001$ [63].

Учитывая более тяжелое состояние пациентов с моноинфекцией COVID-19 при поступлении, картина крови в группе умерших характеризовалась выраженным воспалением с признаками бактериальной инфекции, чем в группе выживших: относительное количество нейтрофилов, уровень С-реактивного белка (СРБ), глюкозы, уровень ферритина были значимо выше, а общего белка был ниже значимо ниже [63].

В группе с COVID-19 на фоне туберкулеза у умерших при поступлении отмечались значимо более высокие показатели АСТ, ферритина, мочевины, СОЭ, СРБ, относительного числа нейтрофилов и более низкие – относительного числа лимфоцитов.

Более старший возраст и коморбидность относились к факторам риска летального исхода COVID-19 как для пациентов без туберкулеза, так и для больных с сочетанной патологией, что согласуется с результатами множества исследований [77, 146, 208, 209]. Отличия заключаются в структуре сопутствующих заболеваний, увеличивающих вероятность неблагоприятного исхода: наибольшее влияние среди пациентов без туберкулеза оказывали такие заболевания, как хронические

гепатиты и поражение почек, в то время как для пациентов с туберкулезом наибольшее значение имела патология сердечно-сосудистой системы [63].

Так же, как и у других авторов [93, 204], в качестве предиктора неблагоприятного исхода в данном исследовании в обеих группах выступали признаки дыхательной недостаточности при госпитализации: одышка для группы пациентов без туберкулеза и уровень насыщения крови кислородом для больных с сочетанной патологией COVID-19/ТБ.

К моменту наступления исхода у умерших пациентов были следующие лабораторные признаки: увеличение относительного количества нейтрофилов при закономерном снижении относительного количества лимфоцитов, крайне высоким уровнем СРБ, высокая СОЭ и повышенный уровень мочевины.

Благоприятными лабораторными признаками, свидетельствующими об улучшении состояния являлись: повышение уровня лейкоцитов, снижением уровня АСТ и СРБ в динамике по сравнению с результатами анализов при поступлении.

На основании полученных данных была построена прогностическая модель с использованием метода бинарной логистической регрессии для определения вероятности наступления летального исхода COVID-19 у пациентов с ТБ в зависимости от клинико-лабораторных характеристик пациентов на момент поступления. Методом пошагового отбора факторов по результатам регрессии статистически значимое влияние на вероятность летального исхода COVID-19 у пациентов с ТБ оказывали: показатель уровня сатурации на момент госпитализации, снижение которого было связано с увеличением вероятности смерти и курсовая доза ГКС при терапии COVID-19, увеличение которого было связано с увеличением риска летального исхода [63].

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 73,3%. При увеличении SpO_2 при поступлении на 1 % шансы летального исхода уменьшались в 1,454 раза, при увеличении курсовой дозы ГКС на 1 мг шансы летального исхода увеличивались в

1,015 раза. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 100,0% и 81,0%, соответственно [42, 47, 53].

Выявление взаимосвязи ВИЧ-инфекции с летальным исходом от COVID-19 имеет решающее значение для разработки мер своевременной диагностики и рационального лечения COVID-19 у данной группы пациентов.

При этом, отличительной особенностью группы пациентов с ВИЧ-инфекцией была наиболее часто встречающаяся одышка, которая, как уже было описано выше, связана и с более тяжелым течением заболевания. Учитывая схожесть общей клинической картины COVID-19 в группах пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее, и принимая во внимание повышенный риск неблагоприятного исхода у пациентов с коинфекцией, необходимо более настороженно относиться к симптомам, характеризующим нарастающую дыхательную недостаточность у лиц данной категории, и при их появлении положительно решать в сторону госпитализации на более ранних сроках болезни с целью своевременного начала необходимой терапии. К данному выводу также пришли Жумабеков Е. и другие (2022) в своем исследовании [32, 62].

Наше исследование показало, что риск наступления неблагоприятного исхода COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией был связан, помимо одышки, с такими факторами, как высокие значения ЧДД, тяжелая степень ДН, повышенное относительное количество нейтрофилов и моноцитов при пониженном количестве лимфоцитов, высокий показатель СРБ, ферритина, D-димера, мочевины и сниженного количества общего белка на момент госпитализации [32].

Результаты общего анализа крови у больных с COVID-19/ВИЧ указывают на преобладание иммунного ответа против бактериальной инфекции, а не вирусной. Однако при этом следует также учитывать лимфопению, вызванную ВИЧ-инфекцией. Остальные особенности, выявленные при сравнении общего и биохимического анализа крови, подтверждают более высокую частоту встречаемости анемии и вирусных гепатитов В и С у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Стоит отметить, что в исследовании Степановой Е.В., Леоновой О.Н. (2021) отмечена особая роль поражения печени и наличия парентеральных гепатитов в

утяжелении течения COVID-19 у пациентов с COVID-19/ВИЧ [30]. Что касается коагулограммы, то полученные данные указывают на склонность к тромбообразованию в группе COVID-19/ВИЧ по сравнению с группой без ВИЧ-инфекции, что отражено в работах и других исследователей [32, 115].

Тяжесть течения COVID-19 на фоне ВИЧ усугубляло наличие оппортунистических ($p = 0,013$), а также выраженность иммунодефицита (уровень CD4+ менее 200 клеток ($p = 0,029$)). Шансы развития среднетяжелого течения были выше в 30,0 раз, по сравнению с группой CD4+ более 200 клеток, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,471 – 611,797). Значимой разницы по частоте наступления летального исхода в зависимости от вторичных заболеваний и уровня CD4+ клеток обнаружено не было.

Наличие такого заболевания, как токсоплазмоз, увеличивало шансы наступления летального исхода в 4,125 раза ($p = 0,021$). По остальным параметрам, а именно: стадия ВИЧ-инфекции ($p = 0,234$ для степени тяжести, $p = 0,373$ для исхода), длительность ВИЧ-инфекции ($p = 0,084$ для степени тяжести, $p = 0,153$ для исхода), прием АРТ ($p = 0,093$ для степени тяжести, $p = 0,210$ для исхода), вирусная нагрузка ($p = 0,574$ для степени тяжести, $p = 0,211$ для исхода), не было выявлено статистически значимых различий ни на утяжеление течения, ни на наступление летального исхода.

Методом пошагового отбора факторов по результатам регрессии статистически значимое влияние на вероятность летального исхода при COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией оказывали следующие характеристики: концентрация мочевины и общего белка в сыворотке крови при поступлении, среднесуточная доза ГКС, которые вошли в прогностическую модель. С летальным исходом были ассоциированы повышенный уровень мочевины, пониженное количество общего белка, а также увеличение среднесуточной дозы ГКС при терапии COVID-19. Оценка вероятности P этой модели является статистически значимым предиктором исхода ($AUC = 0,893$; 95% ДИ: 0,765 – 1,000, $p < 0,001$). Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 71,4% и 75,0%, соответственно [32].

При увеличении концентрации мочевины на 1 мМоль/л шансы летального исхода увеличивались в 2,405 раза. При увеличении общего белка на 1 г/л шансы летального исхода уменьшались в 1,184 раза. При увеличении среднесуточной дозы на 1 мг/сут шансы летального исхода увеличивались в 1,146 раза [13].

Особые пациенты, входящие в группу риска по тяжелому течению респираторных инфекций, в том числе COVID-19, нуждаются также и в определенной тактике их ведения на всех этапах оказания медицинской помощи. Анализ течения коронавирусной инфекции у пациентов с туберкулезом и пациентов с ВИЧ-инфекций позволил выявить не только особенности течения COVID-19 у данных категорий пациентов, факторы риска по тяжелому течению заболевания, но ключевые моменты в оказании медицинской помощи [54].

На основе динамики COVID-19 на фоне туберкулеза и COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции и влияния на нее различных факторов, таких как сроки госпитализации, выбор противовирусных препаратов, среднесуточные и курсовые дозы ГКС, был разработан алгоритм выбора тактики ведения этих категорий пациентов.

Пациенты с туберкулезом, так же, как и пациенты с ВИЧ-инфекцией на этапе профилактической работы во время амбулаторных визитов к врачу, стационарного лечения либо активного обзвона по телефону информируются о необходимости в случае появления признаков респираторного заболевания о немедленном обращении к врачу, что подразумевает, в том числе, лабораторную диагностику COVID-19, либо самостоятельное выполнение экспресс-теста на SARS-CoV2. При подозрении на COVID-19 (например, у пациентов из очага инфекции) или подтверждении диагноза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ТБ необходима госпитализация в течение 24 часов, даже в случае легкого течения заболевания, немедленное назначение противовирусных препаратов против SARS-CoV2 врачом (нирматрелвир/ритонавир, молнупиравир, при средне-тяжелом или тяжелом течении - ремдесивир в условиях стационара), а в случае положительного результата самостоятельно выполненного теста – немедленное обращение к врачу

для назначения в день обращения противовирусных препаратов и последующей госпитализации в течение 24 часов.

В стационаре рекомендуется избегать у таких пациентов назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) - ингибиторов провоспалительных цитокинов. Следует с осторожностью использовать глюкокортикостероиды (парентерально) в низких дозах (6-8 мг/сутки и 60-80 мг на курс, но не более 12 мг/сутки и не более 164,7 мг на курс) - только при тяжелом течении COVID-19: лихорадке, не снижаемой с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) в среднесуточных дозах в течение 3-х дней или при наличии противопоказаний к их использованию; более высокие дозы целесообразно назначать только по жизненным показаниям при развитии рефрактерного септического шока [8].

Также следует принимать во внимание факторы риска летального исхода. Для пациентов с ВИЧ-инфекцией это - ЧДД 23 в 1 минуту и выше, одышка, ДН 2 степени и выше, относительное количество нейтрофилов 90,4% и выше, (уровень ферритина 918 мкг/л и выше, СРБ 39,4 мг/л и выше, D-димера 1305 нг/мл и выше, наличие токсоплазмоза, общ белок 61,4 г/л и ниже, мочевины 9,1 ммоль/л и выше; для пациентов с туберкулезом – двухсторонний процесс, возраст 59 лет и старше, , анемия, заболевания ССС, АСТ 45 Ед/л и выше, ферритин 1000 мкг/л и выше, СРБ 113 мг/л и выше и сатурация ниже 90% при поступлении [2]. В этом случае необходим перевод в палату интенсивной терапии, контроль режима оксигенотерапии коррекция гипоальбуминемии, назначение кардиотропных препаратов, возможно пересмотр противотуберкулезных препаратов у больных с ТБ.

Для оценки алгоритмов была выполнен сравнительный анализ клинических и инструментальных параметров пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза, а также на фоне ВИЧ-инфекции, леченных как до, так и после введения алгоритмов. Для проведения данной сравнительной оценки были дополнительно набраны еще 2 группы. В одну вошли пациенты с COVID-19 на фоне туберкулеза (n=30), а в другую – пациенты с COVID-19 на фоне ВИЧ инфекции (n=28), лечение которых

осуществлялось уже после внедрения в практическую работу ЛПУ данных алгоритмов [48].

Введение алгоритма тактики ведения больных COVID-19 на фоне туберкулеза способствовало тому, что подавляющая часть пациентов госпитализировалась в профильный стационар в первый день болезни. В связи с этим после введения алгоритмов значительно увеличилось число пациентов с легкой формой болезни и КТ0, и сократилось со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19. Если до введения алгоритмов преобладала степень поражения легких на уровне КТ1, то после их введения стала доминировать степень КТ0, что также, возможно связано с более ранним обращением пациентов с туберкулезом по поводу COVID-19 за медицинской помощью. Значимо возросло (с 10,1% до 86,6%, $p<0,01$) назначение противовирусных препаратов, входящих в рекомендации ВОЗ, сократилась частота назначения (с 30,0 до 16,6%) и максимальные суточные дозы ГКС с 16 (12,3 – 21,9) мг до 8(8-12) мг по дексаметазону. Такая оптимизация тактики ведения пациентов способствовала сокращению летальных исходов у этой категории пациентов с 14,4% до 3,3%.

После введения алгоритма пациенты с ВИЧ-инфекцией стали госпитализироваться в более ранние сроки заболевания ($Me=2$) в сравнении со сроками госпитализации до введения алгоритма ($Me=5$), $p<0,01$. Это привело к тому, что основная часть пациентов стала поступать с легкой формой (в 60,7%) после введения алгоритма, тогда как до его введения алгоритма только в 6,0%, $p<0,01$. Если до введения алгоритма пациенты поступали в более поздние сроки, что приводило к госпитализации пациентов в среднетяжелой (52,0%) и тяжелой (42,0%) формах, то после введения алгоритмов удельный вес пациентов с этими формами значительно сократился до 25,0% и 14,3%, соответственно. После введения алгоритмов значительно увеличилось число пациентов, госпитализированных с КТ0 (с 9,8% до 53,6%, соответственно, $p<0,01$) и уменьшилось с КТ3 (с 19,5% до 3,5%, $p<0,05$). Существенно увеличилась частота начала применения противовирусных препаратов в день госпитализации - с 10,1% до 86,6% ($p<0,01$), причем, преимущественно за счет входящих в международные рекомендации, удельный вес

которых вырос с 48,0% до 85,7% ($p < 0,01$). Существенно сократилась также частота назначения ГКС и их максимальная суточная доза. В итоге, оптимизация ведения пациентов с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции, а именно, госпитализация в ранние сроки и своевременное назначение противовирусных препаратов, рекомендованных ВОЗ, снижение частоты назначения ГКС и их максимальных доз способствовало более легкому течению заболевания и сокращению частоты летальных исходов с 36,0% до 14,3% ($p < 0,01$) у пациентов с ВИЧ-инфекцией, основная масса которых находилась на IV стадии болезни или стадии СПИДа.

Таким образом, алгоритмы тактики ведения больных COVID-19 на фоне туберкулеза и COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции позволили оптимизировать ведение этих категорий пациентов как на догоспитальном, так и госпитальном этапах. Прежде всего, использование алгоритмов способствовало раннему назначению противовирусных препаратов, входящих не только в российские рекомендации по ведению пациентов с COVID-19, но также и в рекомендации ВОЗ, снижению частоты назначения и максимальных доз ГКС. В итоге это привело к значимому сокращению летальных исходов у больных COVID-19 как на фоне туберкулеза, так и на фоне ВИЧ-инфекции.

ВЫВОДЫ

1. К клиническим характеристикам пациентов с COVID-19/ТБ в связи с более ранней госпитализацией по сравнению с группой COVID-19, относятся более высокая встречаемость легких форм болезни (у 39,4% против 13,8%, $p<0,001$), меньший объем поражения легких вирусного характера (КТ0 у 39,5% и 26,0%, КТ1 – 52,6% и 39,0%, КТ2 – 7,9% и 18,2%, $p=0,028$), меньший риск развития ОРДС (1,0% против 8,8% ($p=0,02$)). Клиническими характеристиками пациентов с COVID-19/ВИЧ являлись более высокая частота встречаемости тяжелой формы COVID-19 (42% и 13,1%, $p<0,001$), высокие шансы развития ТГВ/ТЭЛА (выше в 4,454 раза) и летального исхода (в 5,9 раза выше), чем у больных с моноинфекцией COVID-19.

2. К лабораторным характеристикам пациентов с COVID-19/ТБ относятся значимо более низкие уровни фибриногена, глюкозы, общего белка. Более высокие значения в этой группе уровня тромбоцитов и более низкие показатели МНО при поступлении, в сравнении с пациентами с моноинфекцией COVID-19 не приводили к более высокой частоте развития ТЭЛА в период госпитализации. Лабораторными характеристиками пациентов с COVID-19/ВИЧ были значимо более низкие показатели гемоглобина и эритроцитов, МНО и ПТВ, более высокие показатели относительного уровня нейтрофилов, ферритина, показатели СОЭ, АсАт.

3. В оптимальные сроки терапию противовирусными препаратами получали в основном пациенты COVID-19/ТБ, что было связано с более ранним сроком госпитализации (Me 1,0, [0,0 – 2,0] и Me 5,0 [3,0 – 9,0], $p<0,01$) по сравнению с группой COVID-19. ГКС назначались реже всего в группе COVID-19/ТБ (30,3% против 80% в группах COVID-19 и COVID-19/ВИЧ, $p<0,01$) и значимо в более низкой среднесуточной (Me 0,0; [0,0 – 3,4] мг/сут для группы COVID-19/ТБ и Me 8,82 [2,9 – 16,0] мг/сут для группы с моноинфекцией COVID-19, $p<0,01$) и курсовой дозах (Me 0,0 [0,00 – 48,45] для группы COVID-19/ТБ и Me 92,0, [24,0 – 148,0] мг/сут (по дексаметазону) для группы с моноинфекцией COVID-19, $p<0,01$). Факт приема ГКС снижал шансы выздоровления у пациентов с COVID-19/ТБ в 14,7 раза.

В группе COVID-19/ВИЧ ГКС получали 80,0% пациентов. Суточная (Ме 8,3 [1,1 – 15,5] мг/сут и курсовая (Ме 77,0 [16,5 – 176,6] мг/сут (по дексаметазону) для группы COVID-19/ВИЧ не отличалась значимо от таковых по сравнению с группой COVID-19. 94,4% умерших пациентов получали ГКС. В группе умерших с COVID-19/ВИЧ и COVID-19/ТБ медианы курсовой и среднесуточной дозы ГКС был значимо выше, чем в группе выживших (Ме 64,7[65,7 – 267,0] и Ме 58,0 [0,0 – 112,0]; Ме 12,3 [5,3 – 18,1] и Ме 7,2, [0,0 – 10,1], $p<0,01$).

4. Факторами риска летального исхода для пациентов COVID-19/ВИЧ являются ЧДД 23 в 1 минуту и выше, одышка, ДН 2 степени и выше, относительное количество нейтрофилов 87,3% и выше, уровень ферритина 600 мкг/л и выше, СРБ 38,5 мг/л и выше, D-димера 820 нг/мл и выше, наличие токсоплазмоза, общий белок 67,1 г/л и ниже, мочевины 6,9 ммоль/л и выше; для пациентов COVID-19/ТБ – двухсторонний процесс поражения легких, возраст 59 лет и старше, анемия, заболевания ССС, АСТ 45,7 Ед/л и выше, ферритин 995,4 мкг/л и выше, общий белок 65,7 г/л и ниже, СРБ 101,5 мг/л и выше и сатурация ниже 94%.

Прогностическая модель для определения вероятности наступления летального исхода COVID-19/ТБ на основе бинарной логистической регрессии базируется на значимых прогностических предикторах - уровне сатурации на момент госпитализации менее 94% и курсовой дозе ГКС.

Прогностическая модель для определения вероятности наступления летального исхода COVID-19/ВИЧ на основе бинарной логистической регрессии базируется на значимых прогностических предикторах - уровне мочевины, общего белка менее 67,1 г/л и среднесуточной дозы ГКС.

5. Использование алгоритмов ведения пациентов с COVID-19/ТБ привело к сокращению времени от начала болезни до госпитализации (с 1,0 [0,0– 3,0] до 0,0 [0,0– 2,0] дней), значимому росту легких форм болезни с 39,4% до 66,6%, увеличению (с 10,1% до 86,6%, $p<0,01$) назначения противовирусных препаратов, входящих в рекомендации ВОЗ, сокращению частота назначения (с 30,0 до 16,6%) и максимальных суточных доз ГКС с 16 [12,3 – 21,9] мг до 8[8-12] мг (по

дексаметазону), что способствовало сокращению летальных исходов у этой категории пациентов с 14,4% до 3,3%.

Применение алгоритмов ведения пациентов с COVID-19/ВИЧ способствовало более ранней госпитализации ($Me=2$ день болезни против $Me=5$, $p<0,01$), увеличению легких форм на момент госпитализации (с 6,0% до 60,7%, $p<0,01$) После введения алгоритмов значительно повысилось число пациентов, госпитализированных с КТ0 (с 9,8% до 53,6%, соответственно, $p<0,01$), а также частота начала применения противовирусных препаратов в день госпитализации - с 10,1% до 86,6% ($p<0,01$), вырос удельный вес противовирусных препаратов входящих в международные рекомендации (с 48,0% до 85,7%, $p<0,01$), значительно снизилась частота назначения ГКС (с 80,0% до 39,3%) и их максимальная суточная доза (с 16 мг [8 – 20 мг] до 8 мг [4 – 12 мг], сократилась доля летальных исходов с 36,0% до 14,3% ($p<0,01$) у пациентов с COVID-19/ВИЧ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении пациентов с COVID-19/ТБ в стационар для выбора тактики ведения рекомендуется определять вероятность летального исхода по формуле: $z = 38,979 - 0,459X_A + 0,015X_B$, где P – оценка вероятности летального исхода, e – число Эйлера (2,718), z – значение логистической функции, X_A – SpO₂ при поступлении (%), X_B – курсовая доза ГКС по дексаметазону (мг). При $P \geq 0,059$ вероятность летального исхода оценивается как высокая. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 100,0% и 81,0%, прогностическая ценность 96,1%. При увеличении SpO₂ при поступлении на 1 % шансы летального исхода уменьшались в 1,454 раза, при увеличении курсовой дозы ГКС на 1 мг шансы летального исхода увеличивались в 1,015 раза.

2. При поступлении пациентов с COVID-19/ВИЧ в стационар для выбора тактики ведения рекомендуется определять вероятность летального исхода по формуле: $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$; $z = 4,500 + 0,877X_A - 0,169X_B + 0,136X_C$, где X_A – концентрация мочевины при поступлении (ммоль/л), X_B – концентрация общего белка при поступлении (г/л), X_C – среднесуточная доза ГКС (мг/сут среднее). Чувствительность прогностической модели 71,4%, специфичность 100,0%, прогностическая ценность 89,3%. При $P \geq 0,824$ вероятность летального исхода оценивается как высокая. При увеличении концентрации мочевины на 1 ммоль/л шансы летального исхода увеличивались в 2,405 раза. При увеличении общего белка на 1 г/л шансы летального исхода уменьшались в 1,184 раза. При увеличении среднесуточной дозы на 1 мг/сут шансы летального исхода увеличивались в 1,146 раза.

3. При оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19/ВИЧ и COVID-19/ТБ рекомендуется использовать разработанные и апробированные нами алгоритмы ведения таких категорий пациентов, ориентированные на раннюю госпитализацию пациентов, назначение противовирусных препаратов, входящих в международные рекомендации, сдержанному отношению к использованию ГКС,

что способствует снижению тяжелых форм COVID-19 и значимому сокращению летальных исходов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Углубление изучения лабораторных маркеров тяжести течения COVID-19 среди лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, а также сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез.
2. Изучение фармакоэкономических аспектов при различных подходах к тактике ведения пациентов с COVID-19/ТБ, COVID-19/ВИЧ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АРТ – антиретровирусная терапия
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
БЛС – бронхолегочная система
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
БХ – биохимический анализ крови
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВН – вирусная нагрузка ВИЧ
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГДН – группа диспансерного наблюдения
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДН – дыхательная недостаточность
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография
ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ
ЛТБ – латентный туберкулез
ЛУ – лекарственно устойчивый туберкулез
МБТ – микобактерии туберкулеза
МГМ – молекулярно-генетические методы
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
МНО – международное нормализованное отношение
ОАК – общий анализ крови

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОГК – органы грудной клетки

ОТ-ПЦР – ПЦР с обратной транскрипцией

ПТВ – протромбиновое время

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

РХТ – режим химиотерапии

САД – систолическое артериальное давление

СРБ – С-реактивный белок

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТБ – туберкулез

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий

ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

COVID-19 – Coronavirus disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года)

CDC – Центр по контролю и профилактике заболеваний

FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США)

IFN – интерферон

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2)

SpO₂ – сатурация

TNF – Tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Р. Ю. Лабораторные показатели крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19 / Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова, В. А. Шорохова // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 2 (140). – С. 36-43.
2. Алимова, Л. К. Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в разные периоды пандемии у госпитализированных пациентов молодого возраста : специальность 3.1.22. Инфекционные болезни : диссертация ... кандидата медицинских наук / Алимова Лилия Камильевна; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2024. – 179 с.
3. Анализ течения и исходов COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным инфекционного стационара города Москвы / М. В. Нагибина, Н. А. Смирнов, Т. П. Бессараб [и др.] // Клиническая медицина. – 2023. – № 101 (2-3). – С. 93-100.
4. Биличенко, Т. Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований) / Т. Н. Биличенко // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – № 5(5). – С. 237-244.
5. Визуальная количественная оценка изображения КТ и клиническая классификация коронавирусной болезни (COVID-19) / К. Ли, Й. Фанг, У. Ли [и др.] // Eur Radiol. – 2020. – № 30. – С. 4407-4416.
6. Влияние туберкулеза на формирование иммунного ответа к SARS-COV-2 / Г. С. Шепелькова, Н. А. Черных, В. К. Косякова [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2024. – № 3. – С. 20-26.
7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022)» (утв. Минздравом России). [Электронный ресурс] // Контур Норматив [сайт] – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf (дата обращения: 02.12.2025).

8. Григорьевская, А. С. Взаимосвязь кардиоренальнометаболического синдрома с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 : специальность 3.1.18. Внутренние болезни : диссертация ... кандидата медицинских наук / Григорьевская Александра Сергеевна; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. – Москва, 2025. – 170 с.
9. Диагностическая значимость комбинации аутоантител при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией / Д. И. Якубова, И. В. Игнатко, А. Д. Меграбян [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2022. – Т. 9. – № 4. – С. 203-211. – DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-203-211.
10. Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией / Д. А. Лиознов, О. Е. Побегалова, Н. В. Сабадаш [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2025. – № 16 (4). – С. 99-106.
11. Зубань, О. Н. COVID-19 у больных ВИЧ и туберкулезом / О. Н. Зубань, О. В. Смирнова, М. Н. Решетников // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – № 9 (1). – С. 32-39.
12. Зюзя, Ю. Р. Патоморфологические особенности коинфекции туберкулез/COVID-19 / Ю. Р. Зюзя // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2025. – № 10(4). – Р. 34-51.
13. Ильина, Н. А. Возможности раннего прогноза исходов COVID-19 у госпитализированных пациентов в Республике Саха (Якутия) : специальность 3.1.22. Инфекционные болезни : диссертация ... кандидата медицинских наук / Ильина Наталина Александровна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 150 с.
14. Карта коронавируса Covid-19 онлайн [Электронный ресурс] // КОРОНАВИРУС : сайт. – URL: <https://coronavirus-monitor.info> (дата обращения: 02.02.2026).
15. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция + туберкулез / Р. С. Альжанов, А. В. Пятибратова, Д. В. Краснов, Д.

В. Капустин, С. В. Ануфриев // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – № 100 (4). – С. 14-21.

16. Клинико-эпидемиологическая характеристика COVID-19 у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, осложнённой туберкулёзом / И. Б. Лебедева, О. Д. Бородкина, Т. Е. Бондаренко, Е. Б. Брусина // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – № 22 (2). – С. 66-78.

17. Клиническая характеристика и исходы терапии случаев сочетанной инфекции туберкулез и COVID-19 в Нижегородской области / Д. А. Сулягина, А. С. Шпрыков, А. Г. Наумов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2024. – № 18 (2). – С. 49-55.

18. Клинические «двойники» в ревматологии и онкогематологии: сравнительный анализ и поиск диагностических ключей дебюта острого лимфобластного лейкоза при подозрении на системную форму ювенильного идиопатического артрита / С. М. Валиева, С. Х. Курбанова, А. М. Богданова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2025. – Т. 104. – № 3. – С. 43-52. – DOI: 10.24110/0031-403X-2025-104-3-43-52.

19. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» (утв. Минздравом России, 2025) [Электронный ресурс] // Рубрикатор Клинических рекомендаций : сайт. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/16_4 (дата обращения: 02.02.2026).

20. Клиническое течение и подходы к терапии больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и COVID-19) / А. В. Кравченко, У. А. Куимова, В. Г. Канестри [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2021. – № 4. – С. 20-24.

21. Колбин, А. С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19 / А. С. Колбин // Инфекция и иммунитет. – 2020. – № 10(2) – С. 277-286.

22. Кудрявцева, Н. А. Стратификация факторов, ассоциированных с исходами COVID-19, у госпитализированных больных старших возрастных групп : специальность 3.1.18. Внутренние болезни : диссертация ... кандидата медицинских наук / Кудрявцева Наталья Александровна; «Центральная

государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. – Москва, 2025. – 135 с.

23. Кукурика, А. В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С : специальность 3.1.26. Фтизиатрия : диссертация ... кандидата медицинских наук / Кукурика Анастасия Владимировна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ. – Москва, 2025. – 252 с.

24. Лизинфельд, И. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных коронавирусной инфекцией (COVID-19) с коморбидной патологией, предикторы неблагоприятного течения и исхода : специальность 3.1.22. «Инфекционные болезни» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Лизинфельд Ирина Александровна; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2022. – 157 с.

25. Лишута, А. С. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональное состояние сосудов у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью : специальность 3.1.20. Кардиология : диссертация ... доктора медицинских наук / Лишута Алексей Сергеевич; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 324 с.

26. Мониторинг распространения COVID-19 среди больных туберкулезом в Москве / Е. А. Котова, Е. В. Сумарокова, Е. М. Белиловский, Е. С. Мончаковская // Вестник РГМУ. – 2025. – № 1. – С. 47-55. – DOI:10.24075/vrgmu.2025.003.

27. Мосолова, Е. С. Психическое здоровье медицинских работников «красных зон» в период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) : специальность 3.1.17. Психиатрия и наркология : диссертация ... кандидата медицинских наук / Мосолова Екатерина Сергеевна ; ФГБУ «Национальный медицинский

- исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2025. – 178 с.
28. Некоторые клинические и эпидемиологические аспекты COVID-19 у людей, живущих с ВИЧ / Н. Н. Долгова, А. А. Рындич, А. Г. Суладзе, Т. И. Твердохлебова [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – № 1 (40). – С. 41-46.
29. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), сочетанная с туберкулезом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом / А. В. Мишина, В. Ю. Мишин, А. Э. Эргешов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – № 13 (1) – С. 80-87.
30. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ -инфекцией / Е. В. Степанова, О.Н. Леонова, А.С. Шеломов, Т.Н. Виноградова // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13. – № 2. – С. 61-69.
31. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных туберкулёзом в Санкт-Петербурге / Е. А. Малашёнков, С. В. Гудова, Д. А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – № 13 (2). – С. 38-43.
32. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и предикторы неблагоприятного исхода в условиях стационара / Н.Д. Урушадзе, Н.Ю. Пшеничная, Л.Е. Паролина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102. – № 6. – С. 98-107.
33. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. – 424 с.
34. Овсянников, Н. В. Клинические исходы COVID-19 среди лиц, живущих с вирусом иммунодефицита человека / Н. В. Овсянников, О. А. Билевич, В. А. Пьянникова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – № 15 (5). – С. 116-121.
35. Олейник, А. Ф. Особенности течения сочетанной инфекции ВИЧ/SARS-CoV-2 в условиях пандемии / А. Ф. Олейник, Ч. Г. Реватхи, В. Х. Фазылов // Вестник

- Российского государственного медицинского университета. – 2021. – № 1. – С. 5-13.
36. Особенности диагностики и течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных в стационар / А. С. Сычева, М. В. Нагибина, К. А. Урянская [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – № 3 (42). – С. 44-51.
37. Особенности диагностики туберкулеза на фоне COVID-19 / О. Л. Екатеринчева, А. М. Малкова, В. Е. Карев, И. В. Кудрявцев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – № 13 (1) – С. 117-123.
38. Особенности клинических проявлений и лечения сочетания туберкулеза и новой коронавирусной инфекции у детей / Т. А. Севостьянова, Е. В. Богданова, И. В. Ноздреватых [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2025. – № 10 (3). – С. 32-38.
39. Особенности клинического течения COVID-19 у людей, живущих с ВИЧ / Е. А. Черноземова, Н. В. Мекаева, Л. И. Архипова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – № 15 (2). – С. 114-122.
40. Особенности течения COVID-19 пневмонии у больных сочетанной коинфекцией ВИЧ/туберкулез / А. П. Рахвалов, Л. Д. Стецюк, М. В. Сеницын, Е. М. Богородская // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – № 9 (3). – С. 45-53.
41. Особенности течения COVID-19 у пациентов с вич-инфекцией и другими иммунодепрессивными состояниями (литературный обзор) / Е. А. Базыкина, О. Е. Троценко, В. О. Котова, Л. А. Балахонцева // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2025. – № 2 (41). – С. 90-95.
42. Оценка факторов сердечно-сосудистого риска и других показателей у коморбидных пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и их влияния на выживаемость / А. А. Гильманов, С. Д. Маянская, А. Ф. Усманова, И. Р. Искандаров // Практическая медицина. – 2025. – Т. 23. – № 4. – С. 65-72. – DOI: 10.32000/2072-1757-2025-4-65-72.

43. Патент № 2764002 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/1455, G01N 33/62, G01N 33/68. Способ прогнозирования исхода вирусной пневмонии при COVID-19: № 2021124662: заявл. 19.08.2021: опубл. 12.01.2022 / С. С. Петриков, Л. Т. Хамидова, И. М. Скоробогач [и др.]; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы». – 8 с.
44. Патент № 2806726 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/02, А61В 6/03, А61В 5/16. Способ прогнозирования вероятности наступления смерти у пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар на основе лабораторных и инструментальных исследований: № 2023112278: заявл. 12.05.2023: опубл. 03.11.2023 / Н. А. Кудрявцева, С. А. Чорбинская, А. В. Девяткин [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. – 9 с.
45. Патент RU 2 851 160 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00 (2006.01) Способ прогнозирования некроза реваскуляризированного трансплантата после выполнения реконструктивных вмешательств при огнестрельных ранениях челюстно-лицевой области: № 2025106010 : заявл. 14.03.2025 : опубл. 19.11.2025 / Терещук С. В., Демин Д. А., Захарова И. В [и др.]. – Бюл. № 32.
46. Патент RU 2 857 316 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/107 (2006.01), А61В 8/10 (2006.01). Способ прогнозирования риска возникновения макулярного отека после лечения меланомы хориоидеи с помощью брахитерапии: № 2025121035 : заявл. 30.07.2025 : опубл. 02.03.2026 / Панова И. Е., Бойко Э. В., Быховский А. А., Самкович Е. В. – Бюл. № 7.
47. Патент RU 2 857 966 С1 Российская Федерация, МПК А61В 8/10 (2006.01), А61В 5/107 (2006.01). Способ оценки риска возникновения макулярного отека после лечения меланомы хориоидеи с помощью брахитерапии : № 2025121034 : заявл. 30.07.2025 : опубл. 11.03.2026 / Панова И. Е., Бойко Э. В., Быховский А. А., Самкович Е. В. – Бюл. № 8.

48. Побегалова, О. Е. Характеристики течения COVID-19 и иммунного ответа на SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией : специальность 3.1.22. «Инфекционные болезни» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Побегалова Ольга Евгеньевна; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2023. – 98 с.
49. Природа и суть иммуносупрессивных состояний / Е. В. Боева, В. В. Рассохин, Н. А. Беляков, С. С. Симбирцев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2024. – № 15 (4). – С. 7-24.
50. Прогностическая модель исходов COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на продвинутых стадиях заболевания / А. Э. Цыганкова, А. Н. Герасимов, С. А. Потекаева, С. В. Краснова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2022. – № 27 (3). – С. 148-163.
51. Программа для ЭВМ RU 2025689584 Российская Федерация. Способ прогнозирования риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции : № 2025688507 : заявл. 20.10.2025 : опубл. 29.10.2025 / Лизинфельд И.А., Урушадзе Н.Д., Пшеничная Н.Ю. [и др.]. – Бюл. № 11.
52. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 19 от 19.07.2025 г. / С. Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.]. – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025. – 247 с.
53. Римская, А. М. Клинико-лабораторная оценка современных протоколов ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника : специальность 3.1.21. Педиатрия : диссертация ... кандидата медицинских наук / Римская Алена Михайловна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 176 с.
54. Рожкова, М. В. Новая коронавирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных и сотрудников медицинских организаций : эпидемиологические особенности и эффективность вакцинопрофилактики : специальность 3.2.2. «Эпидемиология» :

диссертация ... кандидата медицинских наук / Рожкова Марина Владимировна; ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Пермь, 2025. – 121 с.

55. Сергевнин, В. И. Являются ли ВИЧ-инфицированные группой риска заболеваемости и тяжелого течения COVID-19? / В. И. Сергевнин, М. В. Рожкова // Инфекция и иммунитет. – 2024. – № 14 (6). – С. 1131-1138.

56. Смертность при COVID-19 на фоне туберкулеза: систематический обзор и мета-анализ / И. Б. Лебедева, М. А. Шмакова, О. М. Дроздова, Е. Б. Брусина // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. – № 7 (1). – С. 78-85.

57. Современные технологии хирургического лечения перфораций и несостоятельности швов пищевода : специальность 14.01.17. «Хирургия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Игнатюк Александр Николаевич. Гродно, 2024. – 150 с.

58. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020-2021 гг.). / Л. С. Карпова, К. А. Столяров, Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова, Д. М. Даниленко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – № 21 (2). – С. 4-16.

59. Старшинова, А. А. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19 / А. А. Старшинова, И. Ф. Довгалюк // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 10-14.

60. Туркина, А. А. Влияние альбумина на долгосрочный жизненный прогноз у пациентов с циррозом печени : специальность 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология : диссертация ... кандидата медицинских наук / Туркина Анастасия Андреевна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 134 с.

61. Факторы риска летального исхода у больных туберкулезом с устойчивостью к рифампицину по данным федерального регистра лиц, больных туберкулезом / И.А. Васильева, В.В. Тестов, С.А. Стерликов, Н.Д. Урушадзе [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102. – № 6. – С. 40-47.

62. Факторы риска летальных исходов COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции / Е. Жумабеков, А. Дмитриевский, Н. Оспанбекова [и др.] // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. – 2022. – № 77-1. – С. 28-32.
63. Факторы риска неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с туберкулезом / Н. Д. Урушадзе, Н. Ю. Пшеничная, Л. Е. Паролина [и др.] // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2024. – № 8 (11). – С. 603-611.
64. Филин, К. Н. Оценка эффективности мефлохина в отношении инфекции, вызванной SARS-CoV-2 в клинических и экспериментальных условиях / К. Н. Филин, В. Д. Гладких, В. Н. Быков // *Медицина экстремальных ситуаций*. – 2021. – № 23(3). – С. 24-29.
65. Хамидуллина, З. З. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и впервые выявленной гипергликемией : специальность 3.1.19. «Эндокринология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Хамидуллина Земфира Закиевна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 145 с.
66. Цыганкова, А. Э. Предикторы тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний : специальность 3.1.22. Инфекционные болезни : диссертация ... кандидата медицинских наук / Цыганкова Анна Эдуардовна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 109 с.
67. Эндоскопические признаки, ассоциированные с высоким риском развития рака желудка, у пациентов с хроническим гастритом / И. Ю. Коржева, Е. Н. Лактунькина, А. М. Алиев [и др.] // *Московский хирургический журнал*. – 2025. – № 3. – С. 12-19. – DOI: 10.17238/2072-3180-2025-3-12-19.
68. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С и туберкулез / Н. А. Беляков, Е. В. Боева, З. М. Загдын [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 639-650. – DOI: 10.15789/2220-7619-EAC-1958.

69. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы / Н. В. Белобородова, Е. В. Зуев, М. Н. Замятин, В. Г. Гусаров // *Общая реаниматология*. – 2020. – № 16(6). – С. 65-90.
70. Юрин, О. Г. Развитие клинической классификации ВИЧ-инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни / О. Г. Юрин // *Актуальные вопросы*. – 2015. – № 1. – С. 67-74.
71. 28-Year-Old Man from India with SARS-Cov-2 and Pulmonary Tuberculosis Co-Infection with Central Nervous System Involvement / F. Ata, Q. Yousaf, J. V. Parambil [et al.] // *Am J Case Rep*. – 2020. – № 21. – P. e926034-1.
72. 5th Joint Conference of the British HIV Association (BHIVA) with the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). [Electronic resource] // Vimeo : website. – URL: <https://www.bhiva.org/AnnualConference2021>. (accessed on 03.11.2021).
73. A survey for COVID-19 among HIV/AIDS patients in two districts of Wuhan, China / W. Guo, F. Ming, Y. Dong [et al.] // *Lancet*. – 2020. – №3 (4) – P. 1-19.
74. ACE2: from protection of liver disease to propagation of COVID-19 / F. J. Warner, H. Rajapaksha, N. Shackel, C. B. Herath // *Clin Sci*. – 2020. – № 134. – P. 3137-3158.
75. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. / M. Tadolini, L. R. Codecasa, J-M. García-García [et al.] // *Eur Respir J*. – 2020. – № 56. – P. 2001398.
76. Adewole, O. O. Impact of COVID-19 on TB care: experiences of a treatment centre in Nigeria. / O. O. Adewole // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2020. – № 24. – P. 981-982.
77. An updated meta-analysis on the association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality. / Y. Wang, R. Feng, J. Xu [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2021. – № 93 (10). – P. 5682-5686.
78. Associations between HIV infection and clinical spectrum of COVID-19: a population level analysis based on US National COVID Cohort Collaborative (N3C) data / X. Yang, J. Sun, R. C. Patel [et al.] // *Lancet HIV*. – 2021. – № 8. – P. e690-e700.

79. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / M. Biswas, S. Rahaman, T. K. Biswas [et al.] // INT. – 2021. – № 64 (1). – P. 36-47.
80. Autoimmune diseases and HIV infection: a cross-sectional study / E. Viro, A. Duclos, L. Adelaide [et al.] // Medicine. – 2017. – № 96. – P. e5769.
81. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support covid-19 antimicrobial prescribing / T. Rawson, L. Moore, N. Zhu [et al.] // Clin Infect Dis. – 2020. – № 71. – P. 2459-2468.
82. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: a living systematic review and meta-analysis / A. K. G. Melo, K. M. Milby, A. L. M. A. Caparroz [et al.] // PLoS ONE. – 2021. – № 16 (6). – P. e0253894.
83. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease, 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – № 5. – P. 811-818.
84. Case Report: coronavirus Disease and Pulmonary Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus: report of Two Cases / L. A. B. Gadelha Farias, A. L. Gomes Moreira, E. Austregésilo Corrêa Shumba [et al.] // Am J Trop Med Hyg. – 2020. – № 103 (4). – P. 1593-1596.
85. Characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with HIV: a multicentre research network study / Y. B. Hadi, S. F. Z. Naqvi, J. T. Kupec [et al.] // AIDS. – 2020. – № 34. – P. F3-F8.
86. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: the Beijing experience / Y. Sun, Y. Dong, L. Wang [et al.] // J Autoimmun. – 2020. – № 112. – P. 102473.
87. Chen, L. Y. C. COVID-19 cytokine storm syndrome: a threshold concept / L. Y. C. Chen, T. T. T. Quach // Lancet Microbe. – 2021. – № 2 (2). – P. e49-50.
88. Chloroquine and hydroxychloroquine for the prevention and treatment of COVID-19: a fiction, hope or hype? An updated review / S. A. Saghir, N. A. AlGabri, M. M. Alagawany [et al.] // Therapeutics Clin Risk Manage. – 2021. – № 17. – P. 371.

89. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in people living with HIV in Belgium: a multicenter, retrospective cohort / R. Nasreddine, E. Florence, M. Moutschen [et al.] // *J Med Virol.* – 2021. – № 93. – P. 2971-2978.
90. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study / J. Tian, X. Yuan, J. Xiao [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – № 21. – P. 893-903.
91. Clinical Characteristics, Diagnosis, Treatment, and Mortality Rate of TB/COVID-19 Coinfected Patients: A Systematic Review / M. Koupaei, A. Naimi, N. Moafi [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – № 8. – P. 740593.
92. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – № 382. – P. 1708-1720.
93. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital / C. Stochino, S. Villa, P. Zucchi [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – № 56. – P. 2001708.
94. Clinical characteristics of COVID-19 in TB patients and factors associated with the disease severity / L. Parolina, N. Pshenichnaya, I. Vasilyeva, N. Urushadze [et al.] // *International journal of infectious diseases.* – 2022. – Vol. 124. – Suppl. 1. – P. S82-S89.
95. Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic coronavirus disease 2019 in a large cohort of adults living with HIV: a single-center, prospective observational study / A. Ciarte, J. Gonzalez-Cordon, J. Rojas [et al.] // *AIDS.* – 2020. – № 34. – P. 1775-1780.
96. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – № 395. – P. 1054-1062.
97. Clinical features of, and risk factors for, severe or fatal COVID-19 among people living with HIV admitted to hospital: analysis of data from the WHO Global Clinical Platform of COVID-19 / S. Bertagnolio, S. S. Thwin, R. Silva [et al.] // *The Lancet HIV.* – 2022. – № 9 (7). – P. e486-e495.

98. Clinical outcomes of patients with COVID-19 and HIV coinfection / S. R. Nagarakanti, A. K. Okoh, S. Grinberg, E. Bishburg // *Journal of medical virology*. – 2021. – № 93 (3). – P. 1687-1693.
99. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China / F. Zhu, Y. Cao, S. Xu, M. Zhou // *J Med Virol*. – 2020. – № 92 (6). – P. 529-530.
100. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients / D. Lin, L. Liu, M. Zhang [et al.] // *Sci China Life Sci*. – 2020. – № 63. – P. 606-609.
101. Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2 / L. Petrone, E. Petruccioli, V. Vanini [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – № 113. – P. S82-S87.
102. Combination of lymphocyte number and function in evaluating host immunity / Y. Luo, Y. Xie, W. Zhang [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2019. – № 11. – P. 12685.
103. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W. J. Guan, W. H. Liang, Y. Zhao [et al.] // *Eur Respir J*. – 2020. – № 55. – P. 2001227.
104. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19 / A. Sanyaolu, C. Okorie, A. Marinkovic [et al.] // *SN Compr Clin Med*. – 2020. – № 25. – P. 1-8.
105. Concurrent cavitary pulmonary tuberculosis and COVID-19 pneumonia with in vitro immune cell anergy: a case report. / M. Musso, F. Di Gennaro, G. Gualano [et al.] // *Infection*. – 2020. – № 49. – P. 1061-1064.
106. Coronavirus Activates an Altruistic Stem Cell–Mediated Defense Mechanism that Reactivates Dormant Tuberculosis: Implications in Coronavirus Disease 2019 Pandemic / L. Pathak, S. Gayan, B. Pal [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 2021. – № 191. – P. 1255-1268.
107. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review / T. J. Cooper, B. L. Woodward, S. Alom [et al.] // *HIV Med*. – 2020. – № 21. – P. 567-577.
108. Coronavirus disease 2019 with comorbid pulmonary tuberculosis: a case report / B. Cao, M. We, Y. Du [et al.] // *Iranian Red Cresc Med J*. – 2020. – № 22. – P. 22.

109. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes / J. van Paassen, J. S. Vos, E. M. Hoekstra [et al.] // *Crit Care*. – 2020. – № 24. – P. 696.
110. COVID-19 в популяции больных туберкулезом / М. М. Юсупалиева, Д. С. Чудинова, М. Б. Заурова, Д. А. Энзель // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. – 2022. – № 06. – С. 238-244.
111. COVID-19 в популяции больных туберкулезом: эпидемиологическая и клиническая характеристика / И. Б. Лебедева, И. Ю. Осинцева, Т. Е. Бондаренко [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2021. – № 6 (3) – С. 71-84.
112. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг / В. Г. Акимкин, Т. А. Семененко, С. В. Углева, Д. В. Дубоделов [и др.] // *Вестник РАМН*. – 2022. – № 77 (4). – С. 254-260.
113. COVID-19/ВИЧ коинфекция: характеристика пациентов Московского мегаполиса / А. И. Мазус, М. В. Нагибина, Т. П. Бессараб [и др.] // *Терапия*. – 2021. – № 7 (4). – С. 18-24.
114. COVID-19 among people living with HIV: a systematic review / H. Mirzaei, W. McFarland, M. Karamouzian [et al.] // *AIDS Behav*. – 2021. – № 25. – P. 85-92.
115. COVID-19 and its effects on endothelium in HIV-positive patients in sub-Saharan Africa: Cardiometabolic risk, thrombosis and vascular function (ENDOCOVID STUDY) / N. Goswami, P. M. Fredriksen, K. E. A. Lundin [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 1-11.
116. COVID-19 and TB co-infection-’Finishing touch” in perfect recipe to ‘severity’ or ‘death’ / D. R. Kumar, D. B. Bhattacharya, D. V. Meena [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – № 81. – P. e39-e40.
117. COVID-19 and Tuberculosis Coinfection: An Overview of Case Reports/Case Series and Meta-Analysis / W. M. Song, J. Y. Zhao, Q. Y. Zhang [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – № 8. – P. 657006.

118. COVID-19 clinical characteristics, and sex-specific risk of mortality: systematic review and meta-analysis / M. J. Nasiri, S. Haddadi, A. Tahvildari [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – № 7. – P. 459.
119. COVID-19 in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis / K.W. Lee, S. F Yap, Y. F. Ngeow, M. S. Lye // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – № 18 (7). – P. 3554.
120. COVID-19 outcomes among persons living with or without diagnosed HIV infection in New York state / J. M. Tesoriero, C. E. Swain, J. L. Pierce [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2021. – № 4. – P. e2037069.
121. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies / Y. Tang, J. Liu, D. Zhang [et al.] // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. – P. 1708.
122. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort / P. Vizcarra, M. J. Pérez-Elías, C. Quereda [et al.] // *Lancet HIV*. – 2020. – № 7. – P. e554-e564.
123. Development and validation of a model for individualized prediction of hospitalization risk in 4,536 patients with COVID-19 / L. Jehi, X. Ji, A. Milinovich [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – № 15 (8). – P. e0237419.
124. Diverse interactions of Mycobacterium tuberculosis infection and of BCG vaccination with SARS-CoV-2 / P. Salgame, S. R. Pentakota, J. C. M. Malabad [et al.] // *Front. Tuberc.* – 2024. – Vol. 2. – P. 1378068. – DOI: 10.3389/ftubr.2024.1378068.
125. Early virus clearance and delayed antibody response in a case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a history of coinfection with human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus / J. Zhao, X. Liao, H. Wang [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2020. – № 71 (16). – P. 2233-2235.
126. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant / J. Lopez Bernal, N. Andrews, C. Gower [et al.] // *N Engl J Med*. – 2021. – № 385(7). – P. 585-594.
127. Effectiveness of Covid-19 vaccines in ambulatory and inpatient care settings / M. G. Thompson, E. Stenehjem, S. Grannis [et al.] // *N Engl J Med*. – 2021. – № 385 (15). – P. 1355-1371.

128. Elfiky, A. A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study / A. A. Elfiky // *Life Sci.* – 2020. – № 253. – P. 117592.
129. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis / P. Ssentongo, E. S. Heilbrunn, A. E. Ssentongo [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – № 11. – P. 6282.
130. Epidemiology of opportunistic infections in HIV infected patients on treatment in accredited HIV treatment centers in Cameroon / O. S. D. Kouanfack, C. Kouanfack, S. C. Billong [et al.] // *Int J MCH AIDS.* – 2019. – № 8 (2). – P. 163-172.
131. Erratum to: Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Death in a Population Cohort Study from the Western Cape Province, South Africa / Western Cape Department of Health in collaboration with the National Institute for Communicable Diseases, South Africa // *Clin Infect Dis.* – 2022 – № 74(7). – P. 1321.
132. Expressions of SAA, CRP, and FERR in different severities of COVID-19 / S. L. Liu, S. Y. Wang, Y. F. Sun [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2020. – № 24 – P. 11386-11394.
133. Falutz, J. Frailty: the current challenge for aging people with HIV / J. Falutz, F. Brañas, K.M. Erlandson // *Curr Opin HIV AIDS.* – 2021. – № 16 (3). – P. 133-140.
134. Fatal central nervous system co-infection with SARS-CoV-2 and tuberculosis in a healthy child / B. J. Freij, B. M. Gebara, R. Tariq [et al.] / *BMC Pediatr.* – 2020. – № 20. – P. 1-7.
135. Fatal SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis coinfection in an infant: insights from Botswana / U. K. Mulale, T. Kashamba, J. Stryko, L. T. Kyokunda // *BMJ Case Reports.* – 2021. – № 14. – P. e239701.
136. Foresta, C. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome / C. Foresta, M. S. Rocca, A. Di Nisio // *J Endocrinol Invest.* – 2021. – № 44(5). – P. 951-956.
137. Four Patients with COVID-19 and Tuberculosis, Singapore, April-May 2020 / S. M. Tham, W. Y. Lim, C. K. Lee [et al.] // *Emerging Infectious Diseases.* – 2020. – № 26. – P. 2764-2766.

138. Fung, M. COVID-19 in Immunocompromised hosts: what we know so far / M. Fung, J. M. Babik // Clin Infect Dis. – 2021. – № 72. – P. 340-350.
139. Global Tuberculosis Reports. [Electronic resource] // World Health Organization : website. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (accessed on 19.12.2020).
140. Global tuberculosis report 2024. Geneva. [Electronic resource] // World Health Organization : website. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531> (accessed on 22.08.2025).
141. Gopalaswamy, R. Corticosteroids for COVID-19 Therapy: Potential Implications on Tuberculosis / R. Gopalaswamy, S. Subbian // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – № 22. – P. 3773.
142. HIV/AIDS. WHO. [Electronic resource] // Regional Office for Africa : website. – URL: <https://www.afro.who.int/health-topics/hivaids> (accessed on 03.11.2021).
143. Human immunodeficiency virus and mortality from coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis / T. I. Hariyanto, J. Rosalind, K. Christian [et al.] // South Afr J HIV Med. – 2021. – № 22. – P. 122.
144. Hypercoagulation in patient with ulcerative colitis associated with antiphospholipid syndrome and latent inherited thrombophilia after COVID-19: a clinical case / D. G. Iskhakova, D. O. Subkhangulova, D. D. Safina [et al.] // The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2023. – Vol. 38. – № 2. – P. 293-304.
145. IFN- γ is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection / A. C. Gadotti, M. de Castro Deus, J. P. Telles [et al.] // Virus Res. – 2020. – № 289. – P. 198171.
146. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19 / L. Perico, A. Benigni, F. Casiraghi [et al.] // Nat Rev Nephrol. – 2021. – № 17. – P. 46-64.
147. Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: a systematic review of evidence / J. L. Tamuzi, B. T. Ayele, C. S. Shumba [et al.] // BMC Infect Dis. – 2020. – № 20 (1). – P. 744.

148. Incidence and prevalence of tuberculosis in incarcerated populations: a systematic review and meta-analysis / O. Cords, L. Martinez, J. L. Warren [et al.] // *Lancet Public Health*. – 2021. – № 6 (5). – P. e300-e308.
149. Influenza A virus impairs control of *Mycobacterium tuberculosis* coinfection through a type I interferon receptor-dependent pathway / P. S. Redford, K. D. Mayer-Barber, F. W. McNab [et al.] // *J Infect Dis*. – 2014. – № 209. – P. 270-274.
150. Inyutkina, A. A. Features of the Immune Response in COVID-19 / A. A. Inyutkina, V. P. Nikulina, M. A. Godkov // *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. – Vol. 12. – № 1. – P. 122-129.
151. Justiz Vaillant, A. A. HIV-1 Associated Opportunistic Infections / A. A. Justiz Vaillant, R. Naik // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. – 2021. – № 2 (35). – P. 1-16.
152. Kang, S. J. Age-related morbidity and mortality among patients with COVID-19. / S. J. Kang, S. I. Jung // *Infect Chemother*. – 2020. – № 52. – P. 154-164.
153. Kant, S. The impact of COVID-19 on tuberculosis: challenges and opportunities / S. Kant, R. Tyagi // *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. – 2021. – № 8. – Art. 204993612110169.
154. Kerkhoff, A. D. CROI 2021: tuberculosis, opportunistic infections, and COVID-19 among people with HIV / A. D. Kerkhoff, D. V. Havlir // *Top Antivir*. – 2021. – № 29. – P. 344-351.
155. Lai, C. C. The COVID-19 pandemic and tuberculosis in Taiwan / C. C. Lai, W. L. Yu // *J Infect*. – 2020. – № 81. – P. e159-e161.
156. Mapping HIV prevalence in sub-Saharan Africa between 2000 and 2017 / L. Dwyer-Lindgren, M. A. Cork, A. Sligar [et al.] // *Nature*. – 2019. – № 570 (7760). – P. 189-193.
157. Martinez, M. A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus / M. A. Martinez // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2020. – № 64 (5). – P. e00399-20
158. Miyashita, H. Prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with HIV infection in New York City / H. Miyashita, T. Kuno // *HIV Med*. – 2021. – № 22. – P. e1-e2.

159. Morbidity and risk factors of COVID-19 in people with HIV-1 in Europe: A combined observational cohort and nested case-control study / G. M. N. Behrens, L. Assoumou, S. De Wit [et al.] // *HIV Med.* – 2025. – Vol. 26. – № 11. – P. 1657-1672.
160. Mousquer, G. T. Pathology of TB/COVID-19 Co-Infection: the phantom menace / G. T. Mousquer, A. Peres, M. Fiegenbaum // *Tuberculosis.* – 2021. – № 126. – Art. 102020.
161. New disease and old threats: a case series of COVID-19 and tuberculosis coinfection in Saudi Arabia / M. Shabrawishi, A. AlQarni, M. Ghazawi, B. Melibari [et al.] // *Clinical Case Reports.* – 2021. – № 9. – Art. e04233.
162. One case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient co-infected by HIV with a low CD4+ T-cell count / M. Wang, L. Luo, H. Bu, H. Xia // *Int J Infect Dis.* – 2020. – № 96. – P. 148-150.
163. Outcomes of COVID-19 patients with comorbidities in southwest Nigeria / A. Osibogun, M. Balogun, A. Abayomi [et al.] // *PLoS ONE.* – 2021. – № 16 (3). – Art. e0248281.
164. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study / A. M. Geretti, A. J. Stockdale, S. H. Kelly [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2021. – № 73. – P. e2095-e2106.
165. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis / C. Danwang, J. J. Noubiap, A. Robert, J. C. Yombi // *AIDS Res Ther.* – 2022. – № 19 (1). – P. 3.
166. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV / J. Ambrosioni, J. L. Blanco, J. M. Reyes-Urueña [et al.] // *Lancet HIV.* – 2021. – № 8 (5). – P. e294-305.
167. Pathak, S. Effects of in vitro HIV-1 infection on mycobacterial growth in peripheral blood monocyte-derived macrophages / S. Pathak, T. Wentzel-Larsen, B. Åsjö // *Infect Immun.* – 2010. – № 78. – P. 4022-4032.
168. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. an Observational Study of Corticosteroid Treatment / K. J. Myall, B. Mukherjee, A. M. Castanheira [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society.* – 2021. – № 18. – P. 799-806.

169. Plasma viral load and CD4⁺ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection / J. W. Mellors, A. Muñoz, J. V. Giorgi [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1997. – № 126 (12). – P. 946-954.
170. Ponatshego, P. L. Current co-morbidities burden in patients living with HIV in low- and middle-income countries / P. L. Ponatshego, N. F. Youssouf, M. Mosepele // *Curr Opin HIV AIDS.* – 2021. – № 16 (3). – P. 163-167.
171. Potential impact of the COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review impact of the COVID-19 in HIV-infected individuals. / K. S. de Medeiros, L. A. S. da Silva, L. T. de Macêdo [et al.] // *Rev Assoc Med Bras.* – 2021. – № 67. – P. 127-156.
172. Prevalence and mortality due to COVID-19 in HIV Co-infected population: a systematic review and meta-analysis / M. Liang, N. Luo, M. Chen [et al.] // *Infect Dis Ther.* – 2021. – № 10 (3). – P. 1267-1285.
173. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – № 94. – P. 91-95.
174. Promislow, D. E. L. A geroscience perspective on COVID-19 mortality / D. E. L. Promislow // *Js Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* – 2020. – № 75. – P. e30-33.
175. PubMed : website. – URL: <https://fjfsdata01prod.blob.core.windows.net/articles/files/657006/pubmed-zip/.versions/1/.package-entries/fmed-08-657006/fmed-08-657006.pdf?sv=2018-03-28&sr=b&sig=yHzaK2i%2FVF4lqynMQo3fePo5My47A9UxkAur0URBs10%3D&se=2023-01-05T20%3A40%3A45Z&sp=r&rscd=attachme nt%3B%20filename%2A%3DUTF-8%27%27fmed-08-657006.pdf>.
176. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study / W. Zhao, Z. Zhong, X. Xie [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2020. – № 214. – P. 1072-1077.
177. Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 response to COVID-19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection / C. Riou, E. du Bruyn, C. Stek [et al.] // *Journal of Clinical Investigation.* – 2021. – № 131. – P. e149125.
178. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report / J. H. Beigel, K. M. Tomashek, L. E. Dodd [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – № 383. – P. 1813-1826.

179. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro / K.-T. Choy, A.Y.-L. Wong, P. Kaewpreedee [et al.] // *Antiviral Res.* – 2020. – № 178. – Art. 104786.
180. Renin-angiotensin system blocker and outcomes of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / H. W. Lee, C. H. Yoon, E. J. Jang, C. H. Lee // *Thorax.* – 2021. – № 76. – P. 479-486.
181. Richman, D. D. Normal physiology and HIV pathophysiology of human T-cell dynamics / D. D. Richman // *J Clin Invest.* – 2000. – № 105(5). – P. 565-566.
182. Rico-Mesa, J. S. Outcomes in patients with COVID-19 infection taking ACEI/ARB / J. S. Rico-Mesa, A. White, A. S. Anderson // *Curr Cardiol Rep.* – 2020. – № 22. – P. 31.
183. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa / A. Boulle, M. A. Davies, H. Hussey [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2021. – № 73. – P. e2005-e2015.
184. Risk factors for COVID-19-related in-hospital mortality in a high HIV and tuberculosis prevalence setting in South Africa: a cohort study / W. Jassat, C. Cohen, S. Tempia [et al.] // *Lancet HIV.* – 2021. – № 8. – P. e554-e567.
185. Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV / M. Mellor, A. C. Bast, N. R. Jones [et al.] // *AIDS.* – 2021. – № 35 (4). – P. 1-10.
186. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis / Z. Zheng, F. Peng, B. Xu [et al.] // *Journal of Infection.* – 2020. – № 81. – P. e16-25.
187. Risk of incident active tuberculosis and use of corticosteroids / C. C. Lai, M. T. Lee, S. H. Lee [et al.] // *Int J Tuberculosis Lung Dis.* – 2015. – № 19. – P. 936-942.
188. Robert, M. Reactivation of latent tuberculosis with TNF inhibitors: critical role of the beta 2 chain of the IL-12 receptor / M. Robert, P. Miossec // *Cellular & Molecular Immunology.* – 2021. – № 18. – P. 1644-1651.
189. SARS-CoV-2 infection in people living with HIV: a systematic review / P. Costenaro, C. Minotti, E. Barbieri [et al.] // *Rev Med Virol.* – 2021. – № 31. – P. 1-12.

190. Scriba, T. J. Human immunology of tuberculosis / T. J. Scriba, A. K. Coussens, H. A. Fletcher // *Microbiol Spectr.* – 2017. – Vol. 5. – № 1.
191. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and pulmonary tuberculosis: convergence can be fatal / A. Singh, R. Prasad, A. Gupta [et al.] // *Monaldi Archives for Chest Disease.* – 2020. – № 90. – P. 1368.
192. Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study / D. K. Nomah, J. Reyes-Urueña, Y. Díaz [et al.] // *Lancet HIV.* – 2021. – № 8. – P. e701-e710.
193. Sy, K. T. L. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19 / K. T. L. Sy, N. J. L. Haw, J. Uy // *Infectious Diseases.* – 2020. – № 52. – P. 902-907.
194. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China / J. Fu, J. Kong, W. Wang [et al.] // *Thromb Res.* – 2020. – № 192. – P. 3-8.
195. The clinical outcomes of COVID-19 in HIV-positive patients: a systematic review of current evidence / S. SeyedAlinaghi, A. Karimi, M. MohsseniPour [et al.] // *Immun Inflamm Dis.* – 2021. – № 9 (4). – P. 1160-1185.
196. The COVID-19, tuberculosis and HIV/AIDS: Ménage à Trois / A. J. Udoakang, A. L. Djomkam Zune, K. Tapela [et al.] // *Frontiers in immunology.* – 2023. – № 14. – P. 1104828.
197. The impact of pre-existing comorbidities and therapeutic interventions on COVID-19 / L. Callender, M. Curran, S. Bates [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 1-16.
198. The microbial coinfection in COVID-19 / X. Chen, B. Liao, L. Cheng [et al.] // *Appl Microbiol Biotechnol.* – 2020. – № 104. – P. 7777-7785.
199. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2020. – № 20. – P. 363-374.
200. Therapeutic Management of Patients With COVID-19 / M. Tobaiqy, M. Qashqary, S. Al-Dahery [et al.] // *Infect Prev Pract.* – 2020. – № 2 (3). – Art. 100061.

201. Three patients with COVID-19 and pulmonary tuberculosis, Wuhan, China, January-February 2020 / Z. Yao, J. Chen, Q. Wang [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2020. – № 26. – P. 2754.
202. Tuberculosis and coronavirus disease 2019 coinfection / D. O. Pinheiro, M. S. L. Pessoa, C. F. C. Lima, J. L. B. Holanda // *Rev Soc Brasileira Med Tropical.* – 2020. – № 53. – Art. e20200671.
203. Tuberculosis and COVID-19 co-infection in Serbia: Pandemic challenge in a low-burden country / T. Adzic-Vukicevic, M. Stosic, G. Antonijevic [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2022. – Vol. 9. – P. 971008.
204. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects / D. Visca, C. W. M. Ong, S. Tiberi [et al.] // *Pulmonology.* – 2021. – № 27. – P. 151-165.
205. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology / S. Ravimohan, H. Kornfeld, D. Weissman, G. P. Bisson // *European Respiratory Review.* – 2018. – № 27. – Art. 170077.
206. UNAIDS data 2020. [Electronic resource] // UNAIDS : website. – URL: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaid-data>. (accessed on 16.05.2021).
207. Vinokurova, K.R. Sex-specific characteristics of infectious diseases and the role of X-chromosome genes / K.R. Vinokurova, S.I. Malov, I.V. Malov // *Infectious diseases News Opinions Training.* – 2025. – Vol. 14. – № 4(55). – P. 56-64.
208. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [Electronic resource] // World Health Organization : website. – URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c> (accessed on 19.12.2020).
209. World Health Organization (WHO) Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19. (2020). [Electronic resource] // World Health Organization : website. – URL: <https://www.who.int/news-room/speeches/item/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed on 11.03.2025).

210. Yadav, S. The case of pulmonary tuberculosis with COVID-19 in an Indian male-a first of its type case ever reported from South Asia / S. Yadav, G. Rawal // Pan African Med J. – 2020. – № 36. – P. 374.