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

Автореферат диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Пшеничная Наталья Юрьевна**

доктор медицинских наук, профессор **Васильева Ирина Анатольевна**

Официальные оппоненты:

Городин Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, заведующий кафедрой

Плеханова Мария Александровна – доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», заместитель главного врача по научной работе

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «08» декабря 2026 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: https://www.sechenov.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор **Брагина Анна Евгеньевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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% [Карпова Л. С. И др., 2022]. 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* [Олейник А. Ф. и др., 2021]. Однако информация о связи ВИЧ-инфекции с неблагоприятными исходами у пациентов с COVID-19 в настоящее время неоднозначна [Lee K. W. et al., 2021; de Medeiros K. S. et al., 2021; Liang M. et al., 2021; Mellor M. M. et al., 2021].

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 [Лебедева И. Б. и др., 2022]. 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 C. 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 [Абдуллаев Р. Ю. и др., 2023].

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 [Зубань О. Н. и др., 2021; Мишина А. В. и др., 2021]. 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 геновариантa «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 была 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 диссертационного 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, гипопротеинемия, уровень CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток, наличие токсоплазмоза.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Полученные результаты соответствуют п. 2, п. 4 паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни и п. 4, п. 6 паспорта научной специальности 3.1.26 Фтизиатрия.

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 Межрегиональной конференции молодых ученых с международным участием «Междисциплинарные аспекты фтизиатрии и инфекционных заболеваний: теория и практика», (г. Москва, 27.05.2022 г.); Междисциплинарной научно-практической конференции молодых ученых «Новая коронавирусная инфекция. Опыт диагностики, лечения и профилактики» (г. Москва, 06.12.2022 г.); XV Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням им. Академика В.И. Покровского (г. Москва, 27-29 марта 2023 года); 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.); XVI Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (г. Москва, 25-27 марта 2024 года); 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.); ISAAR 2024 & Annual Conference of KSAT / Infect Chemother 2024 (Seoul, South Korea, 8-10 April 2024); International Congress on Infectious Diseases 2024 (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).

Внедрение результатов работы в практику

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

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%.

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 свидетельство о государственной регистрации программы 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в течение 2021 – 2024 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России и клинической базе НМИЦ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Домодедовская больница».

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.

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).

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

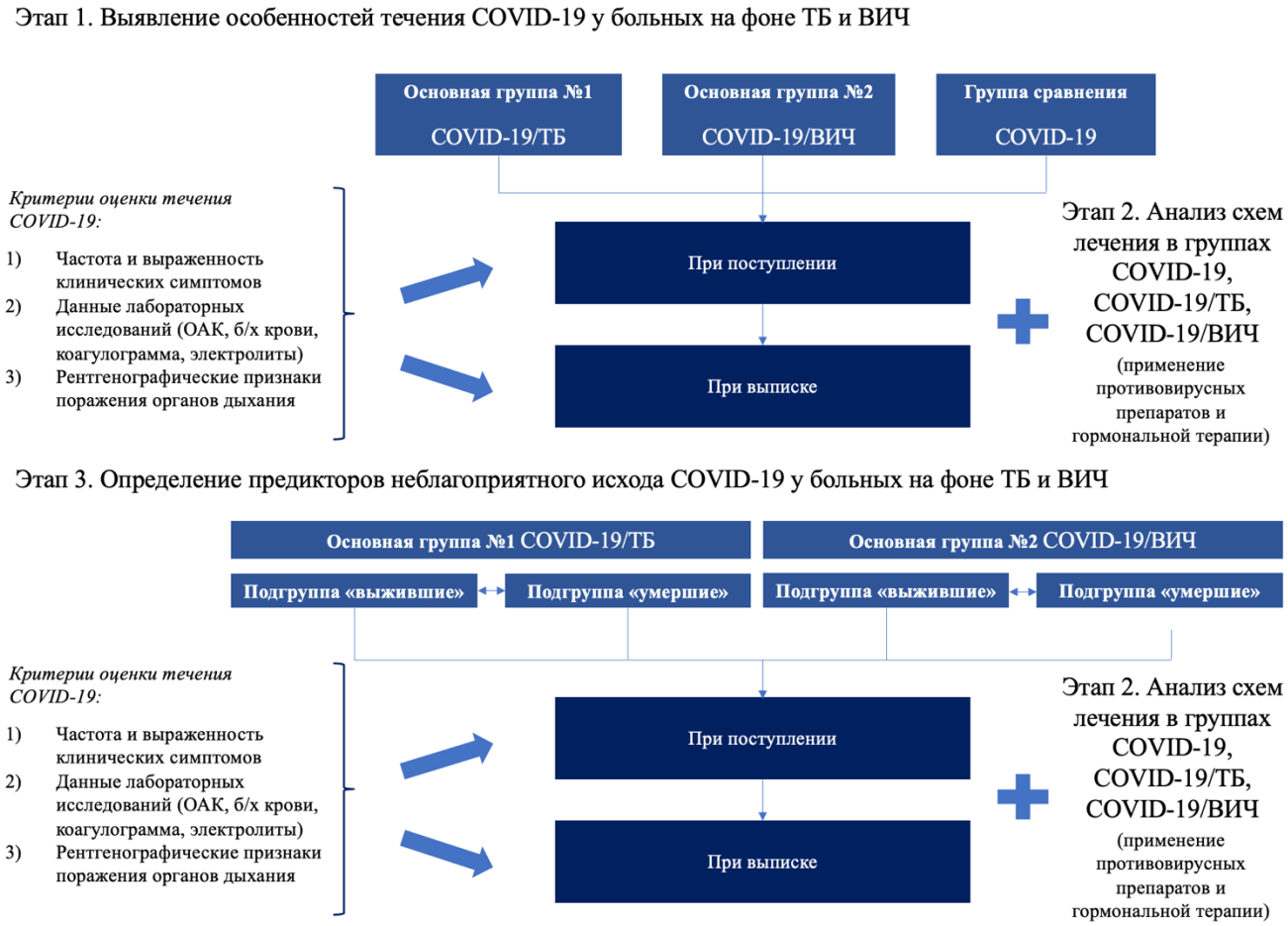


Рисунок 1 – Дизайн исследования по основным этапам

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.

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.

При анализе курсовой дозы ГКС проводился пересчет всех препаратов на дексаметазон, где 1 мг дексаметазона = 6,7 мг преднизолона или 5,3 мг метилпреднизолона.

Среднесуточную дозу рассчитывали, как отношение: курсовая доза / количество койко-дней.

Сбор и хранение данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для статистического анализа использовали специализированное программное обеспечение: SPSS Statistics Base 26.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика течения COVID-19 на фоне туберкулеза и ВИЧ-инфекции в условиях стационара

При анализе клинических, лабораторных проявлений COVID-19 на фоне социально значимых инфекций были выявлен ряд особенностей. Как правило ранняя госпитализация больных COVID-19/ТБ (Таблица 1) приводила к своевременному началу терапии и относительно небольшому поражению легких и, соответственно, меньшей частоте развития ОРДС.

Таблица 1 – Длительность течения COVID-19 на момент поступления в инфекционное отделение у пациентов в сравниваемых группах пациентов

Группа пациентов	День болезни при поступлении (дни)			U	p
	Me	$Q_1 – Q_3$	n		
COVID-19 (n= 80)	5,00	3,00 – 9,00	80		
COVID-19/ТБ (n= 99)	1,00	0,00 – 2,00	99	1442	< 0,001*
COVID-19/ВИЧ (n= 50)	7,00	3,25 – 18,75	50	1545,5	0,037*
Примечание: критерий Манна-Уитни.					

Несмотря на это, показатели коагулограммы у пациентов с COVID-19/ТБ, 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 (Me 260,5 Q1–Q3: 186,2–401,2, против Me 189,0, Q1–Q3: 147,0–230,5, $p<0,001$) и более низкими показателями МНО (Me 1,1, Q1–Q3: 1,0–1,2 против Me 1,2, Q1–Q3: 1,1–1,3, $p=0,016$). 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

(в группе с COVID-19 7 (8,8%) случаев закончились неблагоприятным исходом против 15 (15,2%) среди пациентов с COVID-19/ТБ, p=0,254).

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 (Таблица 1), зачастую уже при появлении дыхательной недостаточности. На момент госпитализации пациенты с COVID-19/ВИЧ имели более обширное поражение легочной ткани на КТ (КТ3 и КТ4 отмечалось у 10 (20%) и 5 (10%) пациентов с COVID-19/ВИЧ соответственно против 11 (13,7%) и 2 (2,5%)), более выраженную дыхательную недостаточность (ДН 2 развивалась в группе пациентов с COVID-19/ВИЧ значимо чаще – у 13 (26%) пациентов против 6 (7,5%) из группы с COVID-19, p=0,005). 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 (Me 113,0 г/л Q1–Q3: 103,0–128,0, против Me 131,0 г/л, Q1–Q3: 122,5–141,0, p<0,001) и эритроцитов (Me $3,9x10^{12}$ Q1–Q3: 3,48–4,29, против Me 4,46 $x10^{12}$, Q1–Q3: 4,13–4,78, p<0,001) по сравнению с группой пациентов с COVID-19. В итоге у пациентов с COVID-19/ВИЧ наблюдалось более тяжелое течение COVID-19 (тяжелое течение отмечалось у 21 (42%) пациента с COVID-19/ВИЧ против 13 (16,2%) с COVID-19, p<0,001) и сопровождалось более высоким риском летального исхода (летальный исход наступил у 18 (36%) пациентов с COVID-19/ВИЧ против 7 (8,8%) с COVID-19, p<0,001). Согласно результатам лабораторных исследований, у данных пациентов преобладал иммунный ответ организма на имевшуюся или развившуюся после госпитализации бактериальную инфекцию, что проявлялось относительным нейтрофилезом (у 31 (62%) пациентов с COVID-19/ВИЧ против 24 (30%) с COVID-19, p<0,001) и лимфопенией (у 38 (76%) пациентов с COVID-19/ВИЧ против 41 (51,3%) из группы с COVID-19, p=0,007), 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, гепаторенальной недостаточности (встречалось больше пациентов с повышением уровня мочевины у 17 (34%) пациентов с COVID-19/ВИЧ против 14 (17,5%) с COVID-19, p=0,046, креатинина у 27 (54%) пациентов с COVID-19/ВИЧ против 20 (25%) с COVID-19, p<0,001, уровня АСТ у 29 (58%) пациентов с COVID-19/ВИЧ против 31 (38,7%) с COVID-19, p=0,036 по сравнению с группой COVID-19), склонности к повышенной свертываемости крови (ТГВ/ТЭЛА чаще развивалось в группе пациентов с COVID-19/ВИЧ – у 13 (26%) пациентов против 6 (7,5%) с COVID-19, p=0,005), 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.

Анализ схем лечения в группах больных с различным исходом заболевания COVID-19, COVID-19 на фоне туберкулеза, COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции

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 особенностей протекания COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции.

В оптимальные сроки терапию противовирусными препаратами получали в основном пациенты из группы COVID-19/ТБ (что соответствовало дню болезни при поступлении пациентов, медиана которого составила 1 день, Q1–Q3: 0,0–2,0). Для пациентов COVID-19/ВИЧ выявлены более поздние сроки назначения препаратов в связи с несвоевременным обращением в стационар (Me 7,0 дней, Q1–Q3: 3,3–18,8). Структура назначенных противовирусных препаратов представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Структура назначенных противовирусных препаратов

Группы противовирусных препаратов		COVID-19 (n=80)		COVID-19/ВИЧ (n=50)		COVID-19/ТБ (n=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	Риамиловир	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.							

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), Рисунки 2 – 3.

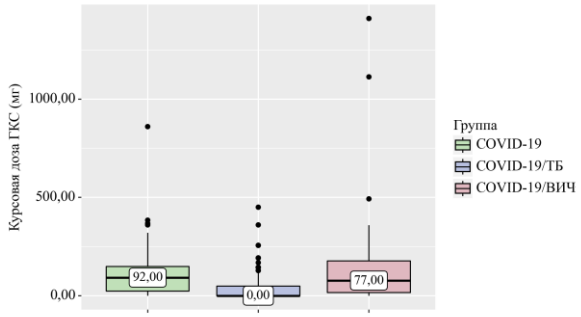


Рисунок 2 – Величина курсовой дозы ГКС в сравниваемых группах (мг)

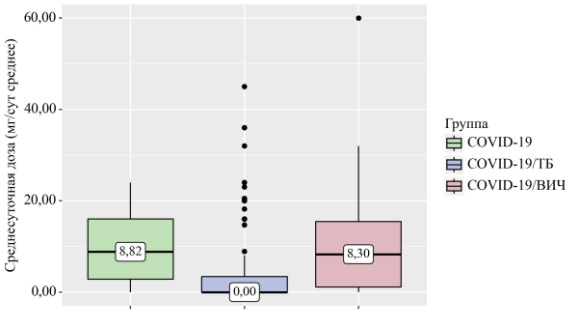


Рисунок 3 – Среднесуточная доза ГКС в сравниваемых группах

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: шансы на выздоровление были ниже в 14,667 раза, по сравнению с группой выживших (ОШ = 0,068; 95% ДИ: 0,017 – 0,268) (Таблица 3).

Таблица 3 – 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.				

В группе COVID-19/ВИЧ глюкокортикостероиды получали практически все пациенты (80%), 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 (12 (80%) пациентов из группы с COVID-19/ТБ и 17 (94,4%) из группы с COVID-19/ВИЧ) получали глюкокортикостероиды, поступая, зачастую, уже в тяжелом состоянии (Рисунки 4 – 7).

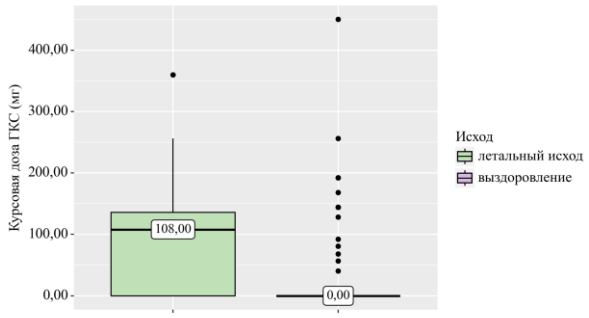


Рисунок 4 – Влияние курсовой дозы ГКС на исход у пациентов с COVID-19/ТБ

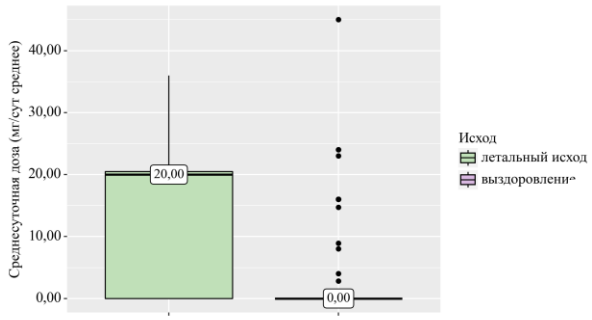


Рисунок 5 – Влияние среднесуточной дозы ГКС на исход у пациентов с COVID-19/ТБ

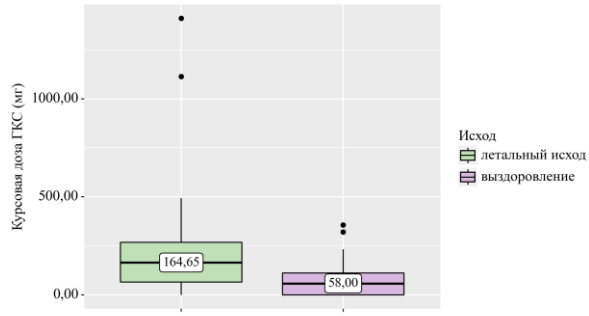


Рисунок 6 – Влияние курсовой дозы ГКС на исход у пациентов с COVID-19/ВИЧ

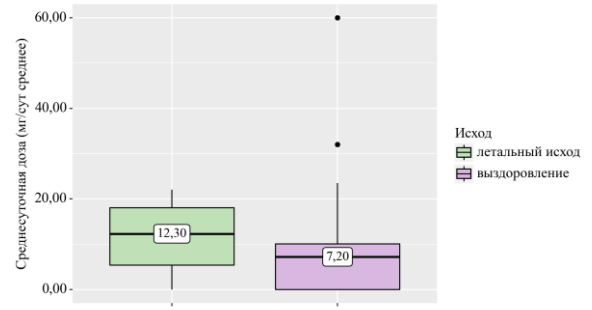


Рисунок 7 – Влияние среднесуточной дозы ГКС на исход у пациентов с COVID-19/ВИЧ

Назначение ингибиторов провоспалительных цитокинов в группах с социально значимыми инфекциями было весьма сдержанным (Рисунок 8). Только 3% пациентов в группе COVID-19/ТБ получали ингибиторы янус-киназ, обладающих относительно низким по интенсивности воздействия эффектом.

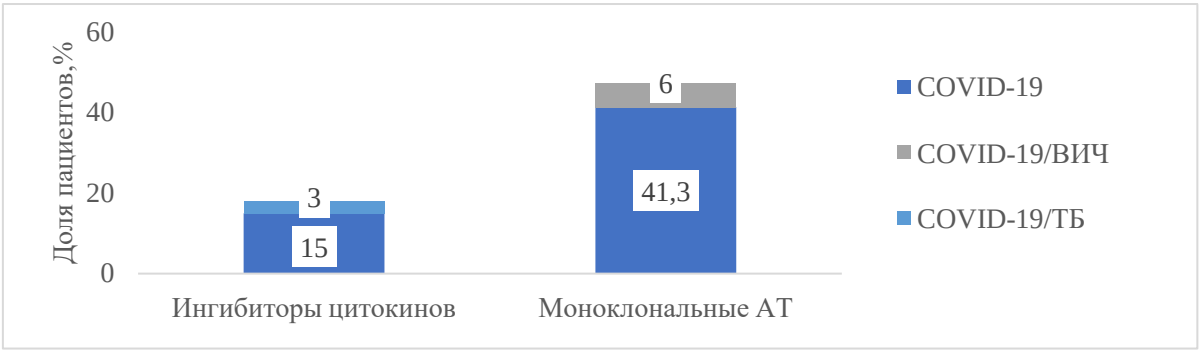


Рисунок 8 – Частота назначения ингибиторов цитокинов и препаратов моноклональных антител пациентам в исследуемых группах

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 моноинфекцией COVID-19 (летальный исход наступил у 15 (15,2%) пациентов из группы с COVID-19/ТБ и у 7 (8,8%) из группы с COVID-19).

Позднее от начала заболевания назначение противовирусной терапии у пациентов с сочетанной инфекцией COVID-19/ВИЧ на фоне применения глюкокортикостероидов в дозах, сопоставимых с таковыми у больных с моноинфекцией COVID-19, могло приводить к избыточной иммуносупрессии. Это, в свою очередь, могло способствовать прогрессированию как ВИЧ-инфекции, так и COVID-19 и повышать риск неблагоприятного, в том числе летального, исхода. Данное предположение согласуется с ранее полученными результатами, согласно которым курсовые и разовые дозы глюкокортикостероидов были выше в подгруппе пациентов с COVID-19/ВИЧ с неблагоприятным исходом.

Определение предикторов и прогнозирование неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 на фоне туберкулеза и ВИЧ-инфекции

В группе COVID-19/ТБ 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 ≥ 45,7 Ед/л, ферритин ≥ 995,4 мкг/л, общий белок < 65,7 г/л, СРБ ≥ 101,5 мг/л, SpO2 < 94% при поступлении, СОЭ ≥ 103,0 мм/ч.

К моменту наступления исхода у умерших пациентов были следующие лабораторные признаки: увеличение относительного количества нейтрофилов (Me 79,0% (Q_1 – Q_3: 62,2 – 89,0) против Me 65,5% (Q_1 – Q_3: 56,0 – 74,0) у выживших пациентов, p=0,048) при закономерном снижении относительного количества лимфоцитов (Me 9,0% (Q_1 – Q_3: 5,0 – 20,0) против Me 25,0% (Q_1 – Q_3: 18,0 – 33,1) у выживших пациентов, p=0,006), крайне высокий уровень СРБ (Me 101,5 мг/л (Q_1 – Q_3: 48,4 – 168,3) против Me 9,1 мг/л (Q_1 – Q_3: 1,6 – 37,9) у выживших пациентов, p=0,017), высокая СОЭ (Me 103,0 мм/ч (Q_1 – Q_3: 36,0 – 125,0) против Me 32,0 (Q_1 – Q_3: 17,5 – 58,0) у выживших пациентов, p=0,003) и повышенный уровень мочевины (Me 6,5 ммоль/л (Q_1 – Q_3: 4,9 – 11,5) против Me 4,4 ммоль/л (Q_1 – Q_3: 3,4 – 5,6) у выживших пациентов, p=0,024).

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 регрессионного анализа в итоговую прогностическую модель в качестве предикторов летального исхода в группе пациентов с COVID-19/ТБ вошли показатели сатурации крови кислородом менее 94%, а также курсовая доза ГКС (Рисунок 9, Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика связи предикторов модели с шансами выявления исхода в группе пациентов с COVID-19/ТБ

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.				

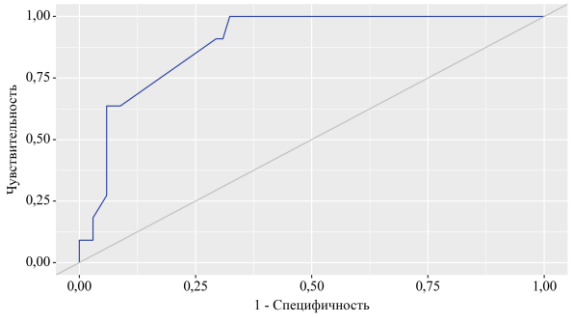


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании исхода в группе пациентов с COVID-19/ТБ

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 на момент поступления были: повышенное относительное количество нейтрофилов (Me 88,3% (Q_1 – Q_3: 83,8 – 92,7) против Me 76,3% (Q_1 – Q_3: 65,2 – 84,5) у выживших пациентов, p=0,002), повышенный уровень мочевины (Me 7,5 ммоль/л (Q_1 – Q_3: 6,4 – 9,9) против Me 4,7 ммоль/л (Q_1 – Q_3: 3,2 – 6,5) у выживших пациентов, p=0,002), СРБ (Me 54,8 мг/л (Q_1 – Q_3: 38,9 – 173,3) против Me 12 мг/л (Q_1 – Q_3: 5,0 – 49,2) у выживших пациентов, p=0,02), ферритина (Me 1192,6 мкг/л (Q_1 – Q_3: 292,7 – 1653,4) против Me 174,5 мкг/л (Q_1 – Q_3: 75,3 – 665,5) у выживших пациентов, p=0,014) и D-димера (Me 1305,0 нг/мл (Q_1 – Q_3: 652,5 – 2828,5) против Me 366,9 нг/мл (Q_1 – Q_3: 3,7 – 533,7) у выживших пациентов, p=0,014), сниженное количество общего белка (M±SD 61,8 ± 6,9 г/л, 95% ДИ: 58,2 – 65,3 против M±SD 72,1 ± 12,3 г/л, 95% ДИ: 67,3 – 76,8, p=0,003).

Тяжесть течения COVID-19 усугубляло наличие оппортунистических заболеваний (у 13 (68,4%) пациентов с тяжелым течением против 6 (31,3%) с тяжелым течением при отсутствии оппортунистических заболеваний, p=0,013), а также уровень CD4+ менее 200 клеток (в 30,0 раз, по сравнению с группой CD4+ более 200 клеток, 95% ДИ: 1,471 – 611,797, p=0,029). Наличие токсоплазмоза увеличивало шансы наступления летального исхода в 4,125 раза (95% ДИ: 1,127 – 15,095, p=0,021).

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 (Таблица 5, Рисунок 10).

Таблица 5 – Характеристика связи предикторов модели с шансами выявления исхода в группе пациентов с COVID-19/ВИЧ

Предикторы	Нескорректированные ОШ		Скорректированные ОШ	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
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.				

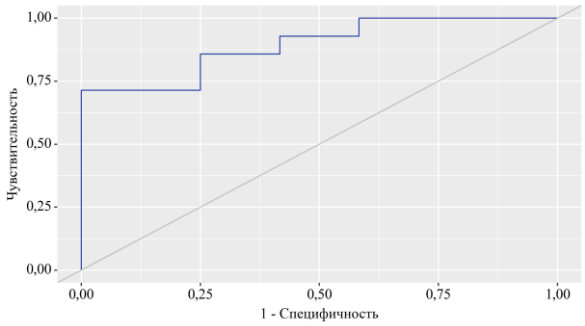


Рисунок 10 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании исхода в группе пациентов с COVID-19/ВИЧ

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 (Рисунки 11 – 12).



Рисунок 11 – Алгоритм действий при появлении респираторных симптомов у пациента с туберкулезом или ВИЧ-инфекцией на догоспитальном этапе

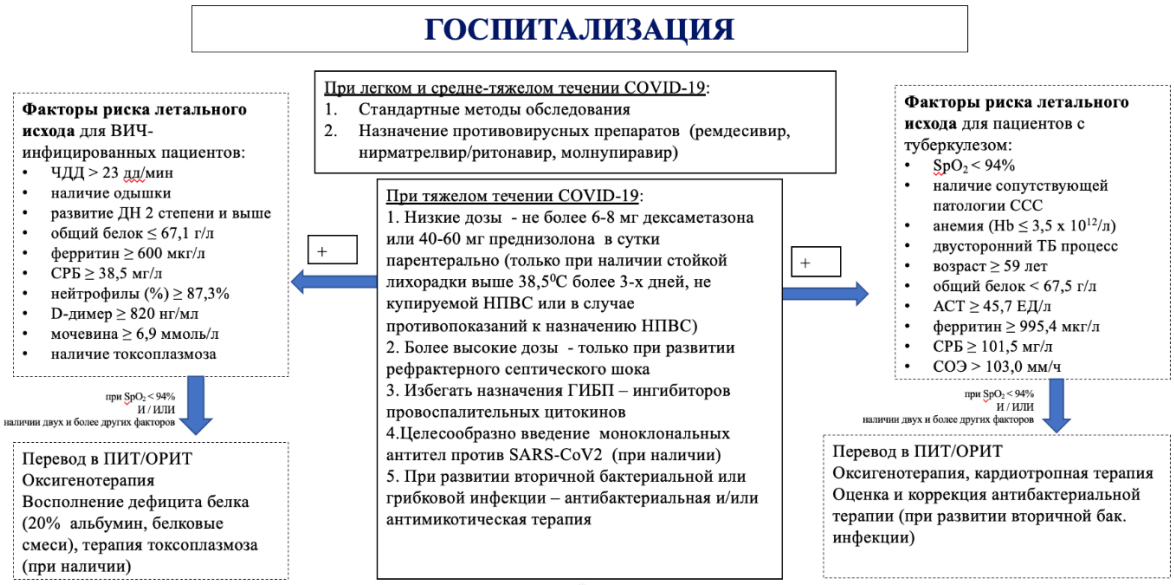


Рисунок 12 – Алгоритм выбора тактики ведения больных COVID-19 на фоне туберкулеза и COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции в стационарных условиях

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). В результате анализа выявлено, что 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 (с 30,3% до 16,6% у пациентов с COVID-19/ТБ, $p<0,05$ и с 80,0% до 39,3% у пациентов с COVID-19/ВИЧ, $p<0,01$) и максимальных доз ГКС (с 16 мг (12,3 – 21,9) до 8 мг (8,0 – 12,0) по дексаметазону у пациентов с COVID-19/ТБ, $p<0,01$ и с 16 мг (8,0 – 20.0) до 8 мг (4,0 – 12,0) по дексаметазону у пациентов с COVID-19/ВИЧ, $p<0,01$), что привело к значимому сокращению летальных исходов у больных COVID-19 как на фоне туберкулеза (с 14,1% до 3,3%, $p<0,01$), так и на фоне ВИЧ-инфекции (с 36,0% до 14,3%, $p<0,05$).

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, АСТ.

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 (Me 8,3 [1,1 – 15,5] мг/сут и курсовая (Me 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 (Me 64,7[65,7 – 267,0] и Me 58,0 [0,0 – 112,0]; Me 12,3 [5,3 – 18,1] и Me 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, мочевина 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 значимо 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%, $p<0,01$), значимо 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: $z = -4,250 + 2,686X_A + 0,014X_B$, 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 по дексаметазону (мг). При $P \geq 0,097$ вероятность летального исхода оценивается как высокая. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 90,9% и 70,6%, прогностическая ценность 89,1%. При наличии SpO2 менее 94% при поступлении шансы летального исхода увеличивались в 14,671 раза, при увеличении курсовой дозы ГКС на 1 мг шансы летального исхода увеличивались в 1,014 раза.

2. При поступлении пациентов с COVID-19/ВИЧ в стационар для выбора тактики ведения рекомендуется определять вероятность летального исхода по формуле: $P = 1 / (1 + e\text{-}z) \times 100\%$; $z = 4{,}500 + 0{,}877X_A - 0{,}169X_B + 0{,}136X_C$,, где X_A – концентрация мочевины при поступлении (мМоль/л), X_B – концентрация общего белка при поступлении (г/л), ХС – среднесуточная доза ГКС (мг/сут среднее). Чувствительность прогностической модели 71,4%, специфичность 75,0%, 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.

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 ПУБЛИКАЦИЙ

1. Clinical characteristics of COVID-19 in patients with tuberculosis and factors associated with the disease severity / Parolina L. E., Pshenichnaya N. Yu., Vasileva I. A., Lizinfeld I. A., **Urushadze N. D.**, Guseva V. A., Otpushchennikova O. N., Dyachenko O. A., Kharitonov P. Yu. // International Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Т. 124. – С. 82-89. – DOI 10.1016/j.ijid.2022.04.041

2. Осложнения заболевания у больных COVID-19/ТБ при тяжелом течении COVID-19 и используемые методы оксигенации / **Урушадзе Н. Д.** // Междисциплинарные аспекты фтизиатрии и инфекционных заболеваний: теория и практика: материалы межрегиональной конференции молодых ученых с международным участием 27 мая 2022, г. Кемерово. – 2022. – С. 74–76.

3. Сравнительный анализ развития осложнений у больных COVID-19/ВИЧ

и COVID-19 / **Урушадзе Н. Д.** // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: материалы XV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского 27–29 марта 2023, г. Москва. – С. 223.

4. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и предикторы неблагоприятного исхода в условиях стационара / **Урушадзе Н. Д.**, Пшеничная Н. Ю., Паролина Л. Е., Лизинфельд И. А., Васильева И. А. // **Туберкулез и болезни легких**. – 2024. – Т. 102. – № 6. – С. 98-107. – DOI 10.58838/2075-1230-2024-102-6-98-107

5. Факторы риска летального исхода у больных туберкулезом с устойчивостью к рифампицину по данным федерального регистра лиц, больных туберкулезом / Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А., Бурыхин В. С., Кудрина В. Г., **Урушадзе Н. Д.** // **Туберкулез и болезни легких**. – 2024. – Т. 102. – № 6. – С. 40-47. – DOI 10.58838/2075-1230-2024-102-6-40-47 **[**

6. Факторы риска неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с туберкулезом / **Урушадзе Н. Д.**, Пшеничная Н. Ю., Паролина Л. Е., Бурыхин В. С., Скорняков С. Н., Васильева И.А. // **РМЖ. Медицинское обозрение**. – 2024. – Т. 8. – № 11. – С. 603-611. – DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-12-15-20

7. Predictors of adverse outcome of COVID-19 in hospitalized patients with HIV infection / **Urushadze N. D.,** Lizinfeld I. A., Pshenichnaya N. Yu., Parolina L. E., Vasileva I. A. // International Journal of Infectious Diseases. Abstracts from the International Congress on Infectious Diseases, December 3–6, 2024, Cape Town, South Africa. – 2025. – Vol. 152, Suppl. – P. 116–117. – DOI: 10.1016/j.ijid.2024.107697.

8. Glucocorticosteroids in the treatment COVID-19 in patients with HIV infection / **Urushadze N. D.,** Lizinfeld I. A., Pshenichnaya N. Yu., Guseva V. A., Parolina L. E., Vasileva I. A. // Infection & Chemotherapy. – 2024. – Vol. 56, suppl. 1: Abstracts of ISAAR 2024 & Annual Conference of KSAT April 8–10, 2024, Seoul. – C. 123

9. Глюкокортикостероиды в терапии COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией / **Урушадзе Н. Д.**, Пшеничная Н. Ю. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: материалы XVI Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского 25–27 марта 2024, г. Москва. – С. 204.

10. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ** № 2025689584 Российская Федерация. Способ прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции: **№ 2025689584: заявл.: 29.10.2025: опубл.: 29.10.2025** / Лизинфельд И. А., **Урушадзе Н. Д.**, Пшеничная Н. Ю., Паролина Л. Е., Бондаренко В. А., Васильева И. А.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
Б/х	биохимический анализ крови
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГКС	глюкокортикостероиды
ДН	дыхательная недостаточность
КТ	компьютерная томография
МНО	международное нормализованное отношение
ОАК	общий анализ крови
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПИТ	палата интенсивной терапии
ПТВ	протромбиновое время
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ССС	сердечно-сосудистая система
ТБ	туберкулез
ТГВ/ТЭЛА	тромбоз глубоких вен / тромбоэмболия легочной артерии
ЧДД	частота дыхательных движений