



АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С/БЕЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПОСТПАНДЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

О.И. Соколова^{1,2}, В.Б. Мусатов^{2,3}, А.П. Татаринцева², Л.И. Купарева², М.М. Ходякова², Д.А. Гусев^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

² Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Comparative analysis of fatal outcomes in hospitalized tuberculosis patients with and without HIV infection in the post-pandemic period

O.I. Sokolova^{1,2}, V.B. Musatov^{2,3}, A.P. Tatarintseva², L.I. Kupareva², M.M. Khodyakova², D.A. Gusev^{1,2}

¹National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

²Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian

Резюме

В период после пандемии новой коронавирусной инфекции отмечается замедление темпов снижения заболеваемости, а также смертности от туберкулеза.

Цель: анализ летальных исходов у стационарных больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и туберкулезом без ВИЧ-инфекции в постпандемический период.

Материалы и методы: проведен анализ историй болезней умерших с подтвержденным диагнозом «Туберкулез» в 2023 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. В исследование вошли 73 случая летального исхода, как с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией 4В стадии (группа 1 – 57/78, 1 % больных), так и с туберкулезом, протекавшим в виде моноинфекции (группа 2 – 16/21, 9 %). Проанализированы гендерно-демографические особенности и сочетанная патология. Для пациентов с ВИЧ-инфекцией оценены данные о сроках инфицирования, выраженность иммуносупрессии и спектр оппортунистических инфекций. Проведено сравнение чувствительности методов специфической диагностики туберкулеза. Изучены особенности течения туберкулеза.

Результаты: большая часть умерших – мужчины молодого и среднего возраста, у которых туберкулез протекал как ВИЧ-ассоциированное заболевание. При этом туберкулез в группе ВИЧ-позитивных был либо непосредственной причиной смерти (61,4 %) либо конкурирующим оппортунистическим заболеванием (38,6 %). У пациентов без ВИЧ-инфекции состояние осложнялось тяжелой общесоматической патологией: индекс Чарлсона составил 3,8. В группе 2 у 75 % пациентов основной причиной смерти стал туберкулез. При определении чувствительности к микобактериям туберкулеза только у 29,8 % обследованных были выявлены лекарственно чувствительные штаммы, а более чем у половины (54,4 %) – штаммы с мно-

Abstract

The slowdown in the decline of tuberculosis (TB) incidence and mortality following the coronavirus (COVID-19) pandemic has become a problem of considerable medical and socioeconomic importance.

The aim of this study was to compare mortality among hospitalized patients with HIV-associated TB and those with TB without HIV infection during the post-pandemic period.

Materials and Methods. We analyzed medical records and pathological reports of patients who died with a confirmed diagnosis of TB in 2023 at the S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital (St. Petersburg). The study included 73 fatal cases: 57 (78.1 %) with both TB and stage 4B HIV infection (Group 1) and 16 (21.9 %) with TB monoinfection (Group 2). We assessed gender, demographic characteristics, and comorbidities using the Charlson Comorbidity Index. For HIV-positive patients, additional data on infection duration, degree of immunosuppression, and opportunistic conditions were evaluated. Diagnostic methods for TB and clinical characteristics of disease progression were compared between groups.

Results and Discussion. Most deceased patients were young to middle-aged men with HIV-associated TB. Among HIV-positive individuals, TB was either the direct cause of death (61.4 %) or served as a concurrent opportunistic infection (38.6 %). In contrast, HIV-negative patients typically had severe systemic comorbidities, reflected by a Charlson index of 3.8. TB was the primary cause of death in 75 % of individuals in Group 2.

Only 29.8 % of microbiological tests identified highly sensitive *Mycobacterium tuberculosis* strains; more than half (54.4 %) revealed multidrug-resistant or extensively drug-resistant strains. Generalized TB was diagnosed significantly more often among HIV-positive patients (77.2 %) compared with HIV-negative patients (37.5 %). Central nervous system

жественной и широкой лекарственной устойчивостью. У 77,2% пациентов с ВИЧ-инфекцией и у 37,5% пациентов без ВИЧ-инфекции был выявлен генерализованный туберкулез. Туберкулез центральной нервной системы диагностирован у 1/4 пациентов, в том числе у 1 пациента без ВИЧ-инфекции.

Заключение: результаты нашего исследования свидетельствуют об утяжелении течения туберкулеза в постковидном периоде как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции. Данная ситуация требует пристального внимания медицинского сообщества.

Ключевые слова: туберкулез, летальные исходы, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, туберкулезный менингит.

Введение

В Глобальном докладе ВОЗ по туберкулезу (ТБ) за 2024 г. отмечено, что, несмотря на колоссальные успехи, достигнутые в борьбе с ТБ, ситуация с заболеваемостью и неблагоприятными исходами от ТБ в последние годы усугубляется. Это связано как с глобальными социальными проблемами (нехватка финансирования, изменение климата, конфликты, миграция и перемещение населения), так и с медицинскими (последствия пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ), увеличение доли лекарственно-устойчивых микобактерий) [1].

В Российской Федерации пандемия НКВИ оказала существенное негативное воздействие на систему здравоохранения в виде перераспределения ресурсов, ухудшения доступа пациентов к медицинской помощи, увеличения нагрузки на медработников, а также значимого влияния на население трудоспособного возраста [2]. За время пандемии нарушились 10-летние стабильные темпы снижения показателей заболеваемости и смертности от ТБ, увеличилось количество больных с распространенными формами, потенциально опасными как источник распространения ТБ среди населения, прежде всего среди лиц с ВИЧ-инфекцией. Хотя показатели заболеваемости ТБ снизились с 41,2 на 100 тыс. населения в 2018 г. до 31,3 на 100 тыс. в 2021 г., а в отношении ВИЧ-ассоциированного ТБ — с 8,5 на 100 тыс. населения в 2018–2019 гг. до 6,5 на 100 тыс. в 2021 г., некоторые специалисты связывают это не с улучшением эпидемиологической ситуации, а со снижением эффективности противотуберкулезных мероприятий во время пандемии НКВИ [3]. Так, например, по результатам 10-летнего наблюдения 2014–2023 гг. доля больных ВИЧ-ассоциированным ТБ в структуре новых случаев ТБ выросла на 64,7% и составляла в 2021 г. 25,1%, в 2023 г. — 24,7% [4]. Кроме того, значительно сократились научные исследования в области ВИЧ-инфекции и ТБ [5], вследствие этого и число работ, анализирующих при-

involvement occurred in a quarter of all cases, including one case in a patient without HIV infection.

Conclusion. Our findings demonstrate a worsening course of TB in the post-COVID period in both HIV-positive and HIV-negative patients.

Key words: tuberculosis, mortality, HIV-associated tuberculosis, tuberculous meningitis.

чины неблагоприятных исходов при ТБ, в период пандемии и после нее ограничено.

Цель исследования — сравнительный анализ летальных исходов у стационарных больных ВИЧ-ассоциированным ТБ и ТБ без ВИЧ-инфекции в постпандемический период.

Материалы и методы исследования

Анализ проводился на основании изучения историй болезней, включая патолого-анатомические протоколы пациентов, умерших с подтвержденным диагнозом «Туберкулез» в 2023 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. В исследование вошли 73 случая летального исхода, как с ТБ, протекавшим в виде моноинфекции, так и с ТБ в 4В стадии ВИЧ-инфекции. Группу № 1 составили 57 (78,1%) больных ВИЧ-ассоциированным ТБ, группу № 2 — 16 (21,9%) пациентов с диагнозом «Туберкулез» без ВИЧ-инфекции. 6 пациентам группы № 1 и 2 пациентам группы № 2 диагноз «Туберкулез» был поставлен постмортально. Среди этих 8 (10,9%) больных у 4 ТБ был заподозрен во время госпитализации, однако из-за трудностей лабораторной диагностики при жизни достоверно подтвержден не был, у 4 других диагноз был установлен только по данным морфологического исследования. Стандартное лабораторное обследование пациентов осуществлялось на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина. Лабораторная диагностика ТБ включала микроскопическое исследование и «GenXpert» тест биоматериала, выполнявшиеся на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, а также люминесцентную микроскопию, ПЦР, посевы на жидкие и плотные питательные среды, выполнение теста лекарственной чувствительности, определение генетических маркеров устойчивости *Micobacterium tuberculosis* в лаборатории Городского противотуберкулезного диспансера. Было проведено сравнение чувстви-

тельности методов специфической диагностики ТБ. Для пациентов с ВИЧ-инфекцией проанализированы анамнестические данные о сроках инфицирования, выраженность иммуносупрессии и спектр оппортунистических инфекций.

Для оценки степени выраженности коморбидной патологии проводилось вычисление индекса Чарлсона, представляющего собой балльную систему оценки отдельных заболеваний с учетом возраста [6].

Обработка данных выполнена с использованием методов описательной статистики. Средние значения представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) или, в случае ненормального распределения, в виде медианы [интерквартильный размах] ($Me [Q1; Q3]$). Группы сопоставлялись с помощью точного критерия Фишера, критерия χ^2 , Т-критерия Стьюдента и теста МакНемара при сравнении чувствительности методов диагностики. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Все пациенты поступали в стационар в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. Средняя длительность госпитализации составила 12 [4;43] койко-дней. В первые 72 ч от момента госпитализации умерли 14 (19,2%) больных, в том числе в течение 1-х суток — 5; в срок от 4 до 30 сут — 39 (53,4%) пациентов, 30 и более сут — 20 (27,4%). Среди 8 пациентов с недиагностированным ТБ смерть в первые 72 ч наступила у 3 (37,5%) больных.

Гендерно-демографические особенности

Всего среди умерших было 58 мужчин (79,5%) и 15 женщин (20,5%). Средний возраст составил $44,3 \pm 9,4$ года, с преобладанием лиц молодого возраста (30–44 года) — 38 человек, в то время как старше 60 лет были только 7 пациентов. Лиц младше 30 лет среди умерших не было.

В группе пациентов с ВИЧ-инфекцией был характерен высокий уровень сформированных аддикций (67,8%). Среди больных первой группы каждый второй (26 /45,6%) страдал от наркотической зависимости, а каждый третий (21/36,8%) — от алкоголизма. В группе без ВИЧ-инфекции наркозависимых не выявлено, однако алкогольная зависимость была обнаружена у 3 человек (18,75%).

Большинство пациентов были гражданами РФ (70 чел./96%), в том числе 50 (68,5%) больных имели регистрацию в г. Санкт-Петербурге, 10 (13,7%) относились к лицам без определенного места жительства. Только 3 пациента (4,1%) были иностранцами. Среди пациентов трудоспособного возраста большинство (51/69,9%) не работали. Более 1/4 больных (21/28,8%) имели пенитенциарный анамнез.

Коморбидные состояния

Наряду с ВИЧ-инфекцией, у больных были выявлены и другие инфекционные заболевания: хронические вирусные гепатиты — у 47 (64,4%) пациентов, в половине случаев — хронический вирусный гепатит (ХВГ) С (23/48,9%), у 5 (10,6%) пациентов ХВГВ, ко-инфекция ХВГ В + ХВГ С — у 16 (34,0%), ко-инфекция ХВГВ + ХВГD — у 1 (2,1%). Вирусные гепатиты статистически значимо были ассоциированы с ВИЧ-инфекцией ($p < 0,05$, $\chi^2 = 0,013$). У 14 (29,8%) пациентов ХВГ привел к развитию цирроза печени, соответствующему по шкале Child — Turcotte — Pugh классу А у 1, классу В — у 4, классу С — у 9 пациентов. НКВИ была диагностирована у 5 (6,8%) пациентов и одинаково часто встречалась в обеих группах.

Наличие и характер общесоматической патологии были оценены с помощью индекса коморбидности Чарлсона. Значения индекса варьировали от 1 до 15 и в среднем составили $7,6 \pm 2,9$ баллов, достоверно различаясь в группе пациентов без ВИЧ-инфекции ($3,8 \pm 2,0$ баллов) и в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией ($8,6 \pm 2,2$ баллов) (Тэмпир — 7,9, $p < 0,01$). Высокий балл в этой группе связан с наличием у всех больных ВИЧ-инфекции на стадии СПИДа, что эквивалентно 6 баллам при подсчете индекса. В группе пациентов без ВИЧ-инфекции значимо повышали баллы сердечно-сосудистые заболевания (9/56,3%) с преобладанием кардиомиопатии; онкопатология (3/18,8%); хронические заболевания легких (3/18,8%) и сахарный диабет (2/12,5%).

Течение ВИЧ-инфекции

У большинства ВИЧ-инфицированных пациентов диагноз был подтвержден до настоящей госпитализации (49 чел./85,9%), средняя продолжительность от постановки диагноза составила 7 [1;14] лет. Впервые ВИЧ-инфекция была выявлена у 8 больных (14,0%). Все пациенты находились на 4В стадии ВИЧ-инфекции, сопровождавшейся тяжелым иммунодефицитом (медиана CD4 клеток составила $19,6 [7,3; 67,8]$ кл/мкл, $9,6 [4,6; 14,6]$ %). Кахексией страдали 40 (72,3%) пациентов. У каждого второго больного (33/57,9%), наряду с ТБ, были диагностированы другие оппортунистические инфекции (ОИ). Сочетание 2 ОИ регистрировалось у 23 (40,4%), 3 — у 6 (10,5%) пациентов, а у 4 (7,0%) пациентов было выявлено 4 ОИ. В качестве ОИ в сочетании с ТБ регистрировались кандидоз пищевода, трахеи, бронхов, пневмоцистная пневмония, криптококковый менингит, токсоплазмоз головного мозга, генерализованная цитомегаловирусная инфекция, персистирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и саркома Капоши.

Диагностика туберкулеза

Медиана срока установления диагноза составила 2 [1; 5] сут, что отражает, в первую очередь, большое количество рецидивов ТБ, установленных у 2/3 больных (48/65,8%). Стоит отметить, что 14 из них не сообщили о туберкулезном анамнезе, что удлинило диагностический поиск, а у 2 больных, несмотря на ранее установленный диагноз, в текущую госпитализацию диагноз ТБ был поставлен посмертно. Обращает внимание отсутствие достоверных различий по группам в частоте рецидивов (40/70,2% в группе 1 и 8/50% в группе 2, $p=0,15$). Из 65 пациентов диагноз которым был поставлен при жизни, диагностический поиск более 10 дней занял только у 8 пациентов (12,3%).

Инструментальная диагностика

Всем больным выполнялось рентгенологическое исследование органов грудной клетки, в том числе абсолютному большинству в момент поступления (63/86,3%). У 10 пациентов при поступлении исследование не проводилось, в основном в связи с тем, что было проведено незадолго до госпитализации. Среди 63 обследованных пациентов подозрение на наличие процесса в легких, вероятно туберкулезной этиологии, было высказано только у 41 (65,1%) пациента. Еще в 10 (15,9%) случаях были отмечены изменения на рентгенограмме неспецифического характера. У каждого пятого больного (12/19%) при поступлении в стационар значимых отклонений при рентгенографии не отмечалось, все эти пациенты были ВИЧ-инфицированы. Посмертно было установлено, что у 4 из них ТБ протекал без вовлечения легких.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки выполнена по показаниям 30 больным, в большинстве случаев получено подтверждение данных рентгенографического исследования. На основании КТ при отсутствии характерной рентгенологической картины диагноз был подтвержден в 3 случаях.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика методами световой и/или люминесцентной микроскопии различных биологических материалов (мокрота, смывы из бронхов, моча, кал, ликвор) была проведена 65 (89,0%) пациентам. При микроскопии получены положительные результаты у 40 (61,5%) больных. Молекулярно-биологическая диагностика методом ПЦР показала положительный результат в 86,9% проб (40/46), а технология «GenXpert» — в 72,2% (13/18). Посевы на жидкие и плотные питательные среды выполнены 22 (30,1%) больным, с высевом культуры в 19 (86,4%) случаях.

При сравнении методов первичной диагностики ТБ — рентгенологического исследования и микроскопии, доступных в неспециализированных учреждениях, достоверных различий в их чувствительности получено не было. При этом ПЦР-диагностика показала себя значимо более чувствительным лабораторным методом, чем микроскопия биоматериалов (тест МакНемара, $p=0,003$, $\chi^2=9,0$), в то же время достоверных различий между микроскопией, бактериологическим исследованием и методом «GenXpert» получено не было, так же, как и при сравнении этих методик между собой (табл. 1).

Лабораторное определение чувствительности микобактерий (МБТ)

Для абсолютного большинства больных (57/78,1%) получены результаты чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам: лекарственная чувствительность (ЛЧ) установлена у 17 (29,8%) пациентов, устойчивость к одному из противотуберкулезных препаратов (ЛУ) — у 9 (15,3%), множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) — у 16 (27,1%), пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) — у 5 (8,4%), широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) — у 10 (16,9%).

Таким образом, более чем у половины пациентов выделенные МБТ (52,5%) имели множествен-

Таблица 1

Диагностика туберкулеза: результаты и сравнение чувствительности методов

Базовый метод	Всего сделано N = 73	Положительный результат (%)	Референсный метод	Чувствительность, тест МакНемара
Рентгенодиагностика (Р)	63 (86,3%)	41 (65,1)	М	$\chi^2 = 2,6$, $p = 0,11$
Микроскопия (М)	65 (89,0%)	40 (61,5)	ПЦР	$\chi^2 = 9,0$, $p = 0,003$
Микроскопия (М)	65 (89,0%)	40 (61,5)	GX	$\chi^2 = 1,3$, $p = 0,26$
Микроскопия (М)	65 (89,0%)	40 (61,5)	БП	$\chi^2 = 0,14$, $p = 0,7$
ПЦР	46 (63,6%)	40 (86,9)	БП	$\chi^2 = 3,0$, $p = 0,08$
Бактериологический посев (БП)	22 (30,1%)	19 (86,4)	GX	$\chi^2 = 0,13$, $p = 0,72$
«GenXpert» (GX)	18 (24,6%)	13 (72,2)	ПЦР	$\chi^2 = 2,0$, $p = 0,16$

ную и широкую лекарственную устойчивость. Частота обнаружения резистентных МБТ достоверно не различалась среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее (табл. 2).

Течение туберкулезного процесса

У всех пациентов отмечалось тяжелое течение ТБ. В анализируемых группах не было ни одного пациента с изолированным поражением внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) или синфилтративным ТБ легких. Диагноз очагового ТБ не был также поставлен ни одному пациенту, поскольку во всех случаях он сопровождался более тяжелыми формами. Доминирующей формой процесса был генерализованный ТБ, диагностированный у 50 (68,5%) больных, который достоверно чаще встречался среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (44/77,2% и 6/37,5% соответственно, $\chi^2=9,1$, $p=0,003$) (табл. 3). В структуре генерализованного ТБ, наряду с органами дыхания, в патологический процесс вовлекались: внутрибрюшные лимфатические узлы (ВБЛУ) (28/56%), селезенка (26/52%), мочеполовая система (16/32%), печень и кишечник (по 13/26%), лимфатические узлы других групп (5/10%) и позвоночник (3/6%). У 4 пациентов с генерализованным ТБ ни легкие, ни ВГЛУ не были одной из локализаций ТБ, еще у троих были поражены ВГЛУ

без вовлечения легких. Особенно обращает внимание выявление более чем у 1/3 умерших пациентов без ВИЧ-инфекции (6/37,5%) тяжелого генерализованного ТБ, включая ТБ ЦНС. Также стоит отметить, что развитие генерализованного ТБ в обеих группах не коррелировало с наличием штаммов с полирезистентностью (см. табл. 2).

Туберкулез центральной нервной системы был диагностирован у 18 (24,7%) пациентов (у 17 ВИЧ-положительных и 1 ВИЧ-негативного пациента, без достоверных различий по группам). В связи с разнообразной неврологической симптоматикой 15 (83,3%) пациентам была выполнена люмбальная пункция. Изменения при лабораторном исследовании спинномозговой жидкости были выявлены у 12 (80%) пациентов и характеризовались повышением уровня белка у 10 (83,3%) пациентов, снижением глюкозы у 9 (75%) и плеоцитозом у всех 12 (100%) пациентов. Более чем у половины (7/58,3%) наблюдался нейтрофильный плеоцитоз, все чаще описываемый при ВИЧ-ассоциированном ТБ, но не характерный при менингитах туберкулезной этиологии. При микроскопии ликвора МБТ обнаружены в образцах у 4 (26,7%) пациентов, при ПЦР ликвора ДНК МБТ — у 6 (40%). Из 12 проведенных магнитно-резонансных томографий головного мозга только 7 (58,3%) выявили характерные изменения.

Таблица 2

Распределение МБТ по лекарственной чувствительности в двух группах и при разных формах ТБ

Показатель	Всего, n = 57	ВИЧ «+», n = 45	ВИЧ «-», n = 12	p	Генерализованный ТБ, n = 43	Иные формы ТБ, n = 14	p
ЛЧ	17 (29,8)	12 (28,2)	5 (45,5)	$p>0,05$	14 (32,6%)	3 (21,4%)	$p>0,05$
ЛУ	9 (15,8)	8 (17,4)	1 (9,1)		9 (20,9%)	0	
МЛУ	16 (28,1)	13 (28,3)	3 (27,3)		9 (20,9%)	7 (50,0%)	
преШЛУ	5 (8,8)	4 (8,7)	1 (9,1)		3 (7,0%)	2 (14,3%)	
ШЛУ	10 (17,5)	8 (17,4)	2 (18,2)		8 (18,6%)	2 (14,3%)	

ЛЧ — лекарственная чувствительность; ЛУ — устойчивость к одному из противотуберкулезных препаратов, МЛУ — множественная лекарственная устойчивость, преШЛУ — пре-широкая лекарственная устойчивость, ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость.

Таблица 3

Клинические формы туберкулеза

Показатель	Всего*, N = 73	ВИЧ «+», N = 57	ВИЧ «-», N = 16	p
Фиброзно-кавернозный туберкулез	16 (21,9%)	8 (14,0%)	8 (50,0%)	$\chi^2=9,4$, $p=0,003$
Диссеминированный туберкулез	50 (68,5%)	38 (66,7%)	12 (75,0%)	$\chi^2=0,4$, $p=0,53$
Генерализованный туберкулез	50 (68,5%)	44 (77,2%)	6 (37,5%)	$\chi^2=9,1$, $p=0,003$
В том числе с поражением ЦНС	18 (24,7%)	17 (29,8%)	1 (6,3%)	$\chi^2=3,7$, $p=0,054$

* Сумма процентов в этом столбце превышает 100, т.к. учитываются формы поражения легких, протекающие как на фоне генерализации ТБ, так и без нее.

Диссеминированный процесс в легких, в том числе в составе генерализованной формы, был установлен у 50 (68,5%) пациентов, без достоверной связи с наличием ВИЧ-инфекции. Фибрино-кавернозный туберкулез легких был выявлен у 16 пациентов и чаще встречался у пациентов без ВИЧ-инфекции (8/14,0% и 8/50,0% соответственно, $\chi^2 = 9,4$, $p = 0,003$) (см. табл. 3).

Подходы и сроки назначения противотуберкулезной терапии

Назначение противотуберкулезной терапии основывалось на действующих клинических рекомендациях, включая ее коррекцию по результатам лабораторного определения чувствительности МБТ и выявления значимых побочных эффектов. Противотуберкулезную терапию с учетом теста лекарственной чувствительности получали 48 (84,2%) пациентов, еще у 5 (6,8%) старт терапии проведен эмпирически. Медиана старта терапии составила 2 [1,25; 5,75] дня от момента госпитализации, при этом 13 пациентам лечение началось в течение 24 ч от момента госпитализации.

Среди пациентов, получавших терапию, в 9 случаях (17,0%) она была прервана в связи с развитием побочных реакций, в первую очередь из-за гепатотоксичности. 4 пациентам удалось восстановить терапию после индивидуального подбора схемы.

Схема первого ряда (изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол) была назначена 22 (30,1) пациентам, у 21 из них сохраненная лекарственная чувствительность была подтверждена лабораторно, до или после старта терапии. 1 пациент из 22 умер менее чем через 48 ч с момента госпитализации, не пройдя диагностику в полном объеме. Среди пациентов с лекарственной устойчивостью схемы терапии подбирались индивидуально, с учетом чувствительности, возможных побочных явлений и межлекарственных взаимодействий.

Таким образом, в процессе стационарного лечения из 65 больных, которым был диагностирован ТБ при жизни, противотуберкулезная терапия была начата 53 (81,5%) пациентам. Еще 12 пациентов так и не начали прием противотуберкулезных препаратов, несмотря на поставленный диагноз, из-за выраженной гепатопатии и/или нефропатии (7/10,8%) или в связи со смертью (5/7,7%) в 1-е сутки госпитализации.

Причины летальных исходов

На основании клинико-морфологического сопоставления показано, что ТБ стал ведущей причиной смерти 47 (64,4%) пациентов, в том числе 35 (61,4%) пациентов с ВИЧ-инфекцией и 12 (75,0%) ВИЧ-негативных пациентов. У 22 (38,6%) пациентов из первой группы основной причиной смерти было сочетание тяжелых оппортунистических

инфекций, включая ТБ. 2 пациента в группе № 2 умерли из-за тяжелой печеночной недостаточности на фоне декомпенсации цирротической стадии вирусного гепатита; 1 — в связи с прогрессированием хронического лимфолейкоза и еще 1 — в связи с развитием тяжелого сепсиса. ТБ у этих больных был значимым заболеванием, повлиявшим на неблагоприятный исход.

Обсуждение

При сравнительном анализе умерших с ВИЧ-ассоциированным ТБ и с ТБ без ВИЧ-инфекции гендерно-демографическая характеристика пациентов соответствует ранее опубликованным работам, где в качестве факторов риска тяжелого течения ТБ отмечены возраст старше 35 лет, внегочный ТБ, ВИЧ-позитивный статус [7]; отсутствие работы [8], повторные курсы лечения, пребывание в пенитенциарных учреждениях, инвалидность и молодой возраст [9].

Согласно полученным данным, большая часть умерших — мужчины молодого и среднего возраста, у которых ТБ протекал как ВИЧ-ассоциированное заболевание. При этом ТБ в группе ВИЧ-позитивных был либо непосредственной причиной смерти (61,4%), либо конкурирующим оппортунистическим заболеванием (38,6%). Предшествующие исследователи также выделяют ВИЧ-инфекцию как предиктор тяжелого течения ТБ [10, 11]. У пациентов без ВИЧ-инфекции состояние осложнялось тяжелой общесоматической патологией — индекс Чарлсона составил 3,8, что интерпретируется как высокая степень сопутствующей патологии, которая значительно ухудшает прогноз и может указывать на высокий риск смертности. Действительно коморбидные заболевания могут существенно утяжелять течение ТБ [12]. В группе № 2 у 75% пациентов основной причиной смерти стал ТБ.

К быстрому прогрессированию ТБ и значимому увеличению риска летального исхода приводит поздняя диагностика. Риск смерти от ТБ у ВИЧ-положительных пациентов остается высоким даже после старта антиретровирусной терапии [13]. Одной из причин неэффективной диагностики в анализируемых группах была тяжелая конкурирующая патология с быстрым наступлением летального исхода после госпитализации: 37,5% больных с недиагностированным при жизни ТБ умерли в первые 3 сут. Также в случаях поздней и постмортальной диагностики имела место разнонаправленность результатов рентгенологического и микроскопического исследований, что при малой доступности молекулярно-биологических и бактериологических методов не позволило своевременно поставить диагноз и начать лечение. ПЦР-анализ, показавший наибольшую чувствительность, бак-

териологическое исследование и «GenXpert» были выполнены только у 63,6%, 30,1% и 24,6% пациентов соответственно. Таким образом, наше исследование еще раз подтверждает ранее высказываемое мнение о высокой чувствительности методов молекулярной диагностики и целесообразности их широкого использования для своевременного выявления ТБ [14].

Определение чувствительности МБТ было проведено у 78,1% пациентов и показало подавляющее распространение МБТ с различными типами лекарственной резистентности. Только у 29,8% обследованных были выявлены лекарственно чувствительные штаммы, а у более чем половины (54,4%) — штаммы МБТ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Это соответствует мнению о нарастающей резистентности МБТ в мире [15]. В то же время общепризнанное преобладание лекарственной устойчивости МБТ у пациентов с ВИЧ-ассоциированным ТБ [16] не нашло отражения в нашем исследовании.

Тяжесть туберкулезного процесса как в группе пациентов с ВИЧ-ассоциированным ТБ, так и при ТБ без ВИЧ-инфекции стала ключевым результатом проведенного анализа — у 77,2% пациентов с ВИЧ-инфекцией и у 37,5% пациентов без ВИЧ-инфекции был выявлен генерализованный ТБ. ТБ ЦНС диагностирован у 1/4 пациентов, в том числе у 1 пациента без ВИЧ-инфекции. Утяжеление течения ТБ в постковидном периоде описано авторами, признающими эту тенденцию результатом сбоев в работе противотуберкулезных служб, которые имели место во время пандемии НКВИ [17,18]. Результаты нашего исследования совпадают с этими данными: общесоматическое состояние пациентов, тяжелейшие туберкулезные процессы у умерших пациентов в анализируемый период (2023 г.) действительно могут быть результатом недостаточного мониторинга во время пандемии, чрезвычайно поздней диагностики туберкулеза и отсутствия динамического наблюдения уже выявленных лиц, учитывая высокое количество рецидивов (65,8%).

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют об утяжелении течения ТБ в постковидном периоде как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без нее. Данная ситуация требует пристального внимания медицинского сообщества, повышения активного выявления ТБ и ВИЧ-инфекции, настороженности в отношении ТБ в общеврачебной сети среди пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Литература

1. Global tuberculosis report 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>

2. Першин С.Е., Тихонова Г.И., Горчакова Т.Ю., Хвалюк П.О. Влияние пандемии COVID-19 на показатели заболеваемости и смертности населения трудоспособного возраста Российской Федерации // Медицина Труда И Промышленная Экология. 2025. Т.65 №4 С.257 — 264.

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-4-257-264>

3. Стародубов В.И., Цыбикова Э.Б., Котловский М.Ю., Лапшина И.С. Заболеваемость туберкулезом в России в период до и во время пандемии COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 18-25.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-3-18-25>

4. Русакова Л.И., Кучерявая Д.А., Эргешов А. Э. Эпидемиология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ, в современных условиях. // Современные Проблемы Здравоохранения И Медицинской Статистики. 2024. №5. С. 19—32. Available at: <https://healthproblem.ru/ru/magazines?text=1452>

5. Abdool Karim Q, Baxter C. COVID-19: Impact on the HIV and Tuberculosis Response, Service Delivery, and Research in South Africa // Curr HIV/AIDS Rep. 2022. Т.19 №1 С. 46—53. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8783194/>

6. Charlson Comorbidity Index Calculator. 2025. Available at: <https://www.omnicalculator.com/health/ccli>

7. Singano V, Kip E, Ching'ani W, Chiwaula L. Tuberculosis treatment outcomes among prisoners and general population in Zomba, Malawi // BMC Public Health. 2020. Т. 20 №1 С. 700. Available at: <https://bmcpubhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-08841-z>

8. Lesnic E., Niguleanu A., Ciobanu S., Todoriko L. Predictive factors associated to low tuberculosis treatment outcome: cross sectional study // The Moldovan Medical Journal. 2017. Т.60, № 2, С. 7-12.

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.1050982>

9. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A., Sahalchik E., Astrauko A., Hoffner S., et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors // Bull World Health Organ. 2013. Т.91 №1 С.36—45.

DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.12.104588>

10. Пантелеев А.М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез И Болезни Легких. 2015. №2 С.26—31.

DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-2-26-31>

11. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Туберкулез и вич-инфекция: эпидемическая ситуация в россии и в мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т.9 № 4 С.7-16. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-4-7-16>

12. Иванова Д.А., Белиловский Е.М., Богородская Е.М., Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Авдентова В.Б. Влияние сопутствующей патологии на исходы лечения больных туберкулезом // Терапевтический архив. 2024. Т.96 №8 С.790—796.

DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.08.202812>

13. Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Савченко М.А., Соколова О.И. Летальные исходы у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих неопределяемую вирусную нагрузку на фоне антиретровирусной терапии // Инфекционные Болезни Новости Мнения Обучение. 2017. Т.4 №21 С. 67-71.

DOI: [10.24411/2305-3496-2017-00071](https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00071)

14. Kivihya-Ndugga L., van Cleeff M., Juma E., Kimwomi J., Githui W., Oskam L., et al. Comparison of PCR with the Routine Procedure for Diagnosis of Tuberculosis in a Population with

High Prevalences of Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus // J Clin Microbiol. 2004 T.42 №3 С.1012 – 1015.

DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.42.3.1012-1015.2004>

15. Sachan R.S.K., Mistry V., Dholaria M., Rana A., Devgon I., Ali I., et al. Overcoming Mycobacterium tuberculosis Drug Resistance: Novel Medications and Repositioning Strategies // ACS Omega. 2023. T.8 №36 С.32244 – 32257.

DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c02563>

16. Ogwang M.O., Imbuga M., Ngugi C., Mutharia L., Magoma G., Diero L. Distribution patterns of drug resistance Mycobacterium tuberculosis among HIV negative and positive tuberculosis patients in Western Kenya // BMC Infect Dis. 2021. 21:1175. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8607708/>

17. Цыбикова Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в период до и во время пандемии COVID-19 // ВИЧ-Инфекция и Иммуносупрессии. 2023. Т. 14 №4 С.29 – 35.

DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-29-35>

18. Khojasteh Kaffash S., Habibzadeh A., Moghaddam S., Afra F., Samieefar N., Fateh A. Tuberculosis Trends in the Post COVID 19 Era: Is It Going to be a Global Concern? // Health Sci Rep. 2025. T.8 №5 e-70792.

DOI: <https://doi.org/10.1002/hsr2.70792>

References

1. Global tuberculosis report 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>

2. Pershin S.E., Tihonova G.I., Gorchakova T.YU., Hvalyuk P.O. Vliyaniye pandemii COVID19 na pokazateli zaboлеваemosti i smertnosti naseleniya trudospobnogo vozrasta Rossijskoj Federacii // Medicina Truda i Promyshlennaya Ekologiya. 2025. T.65 №4 S.257 – 264.

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-4-257-264>

3. Starodubov V.I., Cybikova E.B., Kotlovskij M.YU., Lapshina I.S. Zaboлеваemost' tuberkulezom v Rossii v period do i vo vremya pandemii COVID-19 // Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2023. T. 12, № 3. S. 18-25.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-3-18-25>

4. Rusakova L.I., Kucheryavaya D.A., Ergeshov A. E. Epidemiologiya tuberkuleza, sochetannogo s VICH, v sovremennykh usloviyakh. // Sovremennyye Problemy Zdravoohraneniya i Medicinskoj Statistiki. 2024. №5. S. 19–32. Available at: <https://healthproblem.ru/ru/magazines?text=1452>

5. Abdool Karim Q, Baxter C. COVID-19: Impact on the HIV and Tuberculosis Response, Service Delivery, and Research in South Africa // Curr HIV/AIDS Rep. 2022. T.19 №1 S. 46 – 53. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8783194/>

6. Charlson Comorbidity Index Calculator. 2025. Available at: <https://www.omnicalculator.com/health/cqi>

7. Singano V, Kip E, Ching'ani W, Chiwaula L. Tuberculosis treatment outcomes among prisoners and general population in Zomba, Malawi // BMC Public Health. 2020. T. 20 №1 S. 700. Available at: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-08841-z>

8. Lesnic E., Niguleanu A., Ciobanu S., Todoriko L. Predictive factors associated to low tuberculosis treatment outcome: cross sectional study // The Moldovan Medical Journal. 2017. T 60, № 2, S. 7-12.

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.1050982>

9. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A., Sahalchik E., Astrauko A., Hoffner S., et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors // Bull World Health Organ. 2013. T.91 №1 S.36 – 45.

DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.12.104588>

10. Panteleev A.M. Klinicheskoe predstavlenie o patogeneze generalizacii tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekciej // Tuberkulez i Bolezni Legkih. 2015. №2 S.26 – 31.

DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-2-26-31>

11. Manina V.V., Starshinova A.A., Panteleev A.M. Tuberkulez i vich-infekciya: epidemicheskaya situatsiya v rossii i v mire za poslednie desyat' let, osobennosti vyyavleniya i diagnostiki // VICH-infekciya i immunosupressii. 2017. T.9 № 4 S.7-16. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-4-7-16>

12. Ivanova D.A., Belilovskij E.M., Bogorodskaya E.M., Reshetnikov M.N., Plotkin D.V., Avdentova V.B. Vliyanie soputstvuyushchej patologii na iskhody lecheniya bol'nyh tuberkulezom // Terapevticheskij arhiv. 2024. T.96 №8 S.790 – 796.

DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.08.202812>

13. Musatov V.B., YAkovlev A.A., Savchenko M.A., Sokolova O.I. Letal'nye iskhody u VICH-inficirovannyh bol'nyh, imeyushchih neopredelyaemuyu virusnuyu nagruzku na fone anti-retrovirusnoj terapii // Infekcionnye Bolezni Novosti Mneniya Obuchenie. 2017. T.4 №21 S. 67-71.

DOI: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00071>

14. Kivihya-Ndugga L., van Cleeff M., Juma E., Kimwomi J., Githui W., Oskam L., et al. Comparison of PCR with the Routine Procedure for Diagnosis of Tuberculosis in a Population with High Prevalences of Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus // J Clin Microbiol. 2004 T.42 №3 S.1012 – 1015.

DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.42.3.1012-1015.2004>

15. Sachan R.S.K., Mistry V., Dholaria M., Rana A., Devgon I., Ali I., et al. Overcoming Mycobacterium tuberculosis Drug Resistance: Novel Medications and Repositioning Strategies // ACS Omega. 2023. T.8 №36 S.32244 – 32257.

DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c02563>

16. Ogwang M.O., Imbuga M., Ngugi C., Mutharia L., Magoma G., Diero L. Distribution patterns of drug resistance Mycobacterium tuberculosis among HIV negative and positive tuberculosis patients in Western Kenya // BMC Infect Dis. 2021. 21:1175. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8607708/>

17. Cybikova E.B. Tuberkulez, sochetannyj s VICH-infekciej, v Rossii v period do i vo vremya pandemii COVID-19 // VICH-Infekciya i Immunosupressii. 2023. T. 14 №4 S.29 – 35.

DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-29-35>

18. Khojasteh-Kaffash S., Habibzadeh A., Moghaddam S., Afra F., Samieefar N., Fateh A. Tuberculosis Trends in the Post COVID-19 Era: Is It Going to be a Global Concern? // Health Sci Rep. 2025. T.8 №5 e-70792.

DOI: <https://doi.org/10.1002/hsr2.70792>

Авторский коллектив:

Соколова Ольга Игоревна — доцент кафедры инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова; заведующий поликлиническим отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; e-mail: olgasokolova.md@gmail.com

Мусатов Владимир Борисович — врач-методист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры Медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н., доцент; e-mail: doctormusatov@gmail.com

Татаринцева Анастасия Павловна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, e-mail: tatarintseva.nastena@mail.ru

Купарева Любовь Ивановна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: lunnya14@mail.ru

Ходякова Мария Михайловна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: Hodyakova_Mari@mail.ru

Гусев Денис Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; e-mail: gusevden-70@mail.ru