

Влияние сопутствующей патологии на исходы лечения больных туберкулезом

Д.А. Иванова^{✉1,2}, Е.М. Белиловский¹, Е.М. Богородская^{1,2}, М.Н. Решетников^{1,2}, Д.В. Плоткин^{1,3}, В.Б. Авдентова^{1,2}

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучение влияния различных сопутствующих заболеваний (СЗ) и состояний на исходы лечения больных туберкулезом (ТБ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование с включением всех больных ТБ в возрасте 18 лет и старше, зарегистрированных для лечения в Москве в период начала 2021 г. – конца III квартала 2022 г., всего 3039 человек. Использовали данные системы регионального эпидемиологического мониторинга ТБ; анализировали частоту и спектр сопутствующей патологии, ее влияние на риск неблагоприятного исхода (НБИ) лечения и летальность больных с помощью одномерного и регрессионного анализа.

Результаты. СЗ выявлены у 1528 (50,3%) пациентов (95% доверительный интервал – ДИ 48,5–52,1%); преобладали ВИЧ-инфекция (18,0%), хронические неспецифические заболевания легких (9,6%), сердечно-сосудистая патология (8,2%). Наличие коморбидной патологии увеличивало вероятность неэффективного лечения (отношение шансов – ОШ 2,56, 95% ДИ 2,22–3,03) и летального исхода (ОШ 2,45, 95% ДИ 1,67–3,59). Независимыми факторами риска НБИ являлись ВИЧ-инфекция (ОШ 4,10, 95% ДИ 3,36–5,10), пагубное употребление психоактивных веществ (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,70–3,66), хронические неспецифические заболевания легких (ОШ 1,39, 95% ДИ 1,04–1,88), сахарный диабет (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,15–2,48), патология печени (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,46–3,03), психические заболевания (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,32–3,06). Доля умерших больных ТБ составила 13,4%; наиболее значимыми предикторами летальности являлись ВИЧ-инфекция (ОШ 3,89, 95% ДИ 2,42–6,22) и заболевание печени (ОШ 1,90, 95% ДИ 1,27–2,82). Построена модель коморбидности, позволяющая оценить значение разных СЗ для прогноза болезни пациентов.

Заключение. Наличие СЗ (ВИЧ-инфекции, заболеваний печени) является значимым фактором риска НБИ этиотропного лечения и летальности у больных ТБ, что необходимо учитывать при организации и оказании противотуберкулезной помощи коморбидным пациентам.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезная химиотерапия, сопутствующие заболевания, эффективность, факторы риска

Для цитирования: 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;96(8):790–796. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202812

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

В настоящее время туберкулез (ТБ) остается важной медико-социальной проблемой. В России продолжают ежегодно выявлять десятки тысяч заболевших ТБ (56 тыс. человек в 2022 г.), тысячи людей умирают от этого заболевания (6700 человек в 2022 г.) [1]. Город Москва является одним из наиболее эпидемиологически безопасных по ТБ субъектов Российской Федерации. За последние 10 лет (2012–2022 гг.) заболеваемость постоянного населения в Москве снизилась в 3 раза: с 22,0 до 7,2 на 100 тыс. населения, а смертность от ТБ – в 2,8 раза: с 3,4 до 1,2 на 100 тыс. населения [2]. Дальнейшее снижение таких показателей требует анализа и преодоления всех препятствий к улучшению эпидемической ситуации, в частности факторов, связанных с недостаточной эффективностью лечения ТБ.

Ключевым методом лечения ТБ на современном этапе остается поликомпонентная противотуберкулезная химиотерапия (ХТ). По данным ежегодного отчета Всемирной ор-

ганизации здравоохранения (WHO Global TB Report 2023), курс ХТ может быть расценен как эффективный только у 60% российских больных ТБ легких с бактериовыделением [1]. Одной из главных причин недостаточной эффективности лечения наряду с нарастающей лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя и низкой приверженностью больных лечению является невозможность сформировать адекватный режим ХТ и обеспечить его непрерывность в условиях высокого риска обострения сопутствующей патологии (СП) и непереносимости противотуберкулезных препаратов. Вынужденная отмена препаратов (у 20–91% больных) удлиняет сроки лечения, способствует развитию и расширению спектра ЛУ возбудителя, ухудшает результаты лечения в целом [3–8].

Частота выявления СП у больных ТБ за последние 5 лет, по данным разных авторов, варьирует от 20 до 90%, ведущими в их спектре указывают ВИЧ-инфекцию, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), сахарный

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Иванова Диана Александровна – д-р мед. наук, ученый секретарь ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», проф. каф. фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: d-ivanova@list.ru

Белиловский Евгений Михайлович – канд. биол. наук, зав. отд. эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом»

Богородская Елена Михайловна – д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», зав. каф. фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО

[✉]Diana A. Ivanova. E-mail: d-ivanova@list.ru; ORCID: 0000-0001-5686-536X

Evgeny M. Belilovskiy. ORCID: 0000-0002-3456-3069

Elena M. Bogorodskaya. ORCID: 0000-0003-4552-5022

The influence of comorbidities on treatment outcomes in patients with tuberculosis

Diana A. Ivanova^{✉1,2}, Evgeny M. Belilovskiy¹, Elena M. Bogorodskaya^{1,2}, Mikhail N. Reshetnikov^{1,2}, Dmitriy V. Plotkin^{1,3}, Viktoria B. Avdentova^{1,2}

¹Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the association of comorbidities and treatment outcomes in tuberculosis (TB) patients.

Materials and methods. A retrospective study includes all TB patients aged 18 years and older registered for treatment in Moscow in period 2021 the end of the 3rd quarter of 2022 using data of regional epidemiological TB monitoring system, a total of 3039 patients. The frequency and spectrum of comorbidities, its impact on the risk of adverse treatment outcome (ATO) and mortality using univariate and regression analysis were assessed.

Results. Comorbidities were identified in 1528 (50.3%) patients (95% confidence interval – CI 48.5–52.1); HIV infection (18.0%), chronic nonspecific lung disease (9.6%) and cardiovascular disease (8.2%) were predominant. The presence of comorbid pathology increased the odds of ineffective treatment (odds ratio – OR 2.56, 95% CI 2.22–3.03) and death (OR 2.45, 95% CI 1.67–3.59). Independent risk factors for ATO were HIV infection (OR 4.10, 95% CI 3.36–5.10), substance use (OR 2.57, 95% CI 1.70–3.66), chronic nonspecific lung disease (OR 1.39, 95% CI 1.04–1.88), diabetes mellitus (OR 1.69, 95% CI 1.15–2.48), liver pathology (OR 2.10, 95% CI 1.46–3.03), mental illness (OR 2.01, 95% CI 1.32–3.06). The death rate was 13.4%; the most significant predictors of mortality were HIV infection (OR 3.89, 95% CI 2.42–6.22) and liver disease (OR 1.90, 95% CI 1.27–2.82). A comorbidity model was constructed to assess the importance of different comorbidities for patient prognosis.

Conclusion. The presence of comorbidity (predominantly HIV infection and liver disease) is a significant risk factor for ATO and mortality in TB patients, which should be taken into account when organizing and providing TB care to comorbid patients.

Keywords: tuberculosis, antituberculosis chemotherapy, comorbidities, efficacy, risk factors

For citation: Ivanova DA, Belilovskiy EM, Bogorodskaya EM, Reshetnikov MN, Plotkin DV, Avdentova VB. The influence of comorbidities on treatment outcomes in patients with tuberculosis. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):790–796. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202812

диабет (СД), хронический алкоголизм. Данные по оценкам наличия и степени влияния разных коморбидных нозологий на эффективность лечения больных ТБ расходятся. В качестве заболеваний с наибольшим негативным влиянием на прогноз лидируют ВИЧ-инфекция, хронические неспецифические заболевания дыхательных путей (ХНЗЛ), злоупотребление алкоголем [3, 4, 6–9].

В российской (и московской) популяции вклад этих факторов четко не определен. Российские исследователи преимущественно изучали частоту и значение отдельных сопутствующих заболеваний (СЗ) у больных ТБ [10, 11]. Публикации с анализом общей частоты и спектра коморбидности у больных ТБ единичны [4, 8]. Между тем оценка частоты, спектра и влияния СП на исходы лечения, максимально приближенная к реальной для популяции больных ТБ в масштабах региона, чрезвычайно важна:

а) для определения актуальных медицинских факторов риска – заболеваний, ассоциированных с риском развития ТБ, неблагоприятными вариантами его течения и прогноза;

б) оценки ресурсов, необходимых для комплексного ведения больных (медикаментов, дополнительных диагностических мероприятий и консультативной помощи);

в) разработки максимально эффективных алгоритмов медицинской помощи коморбидным больным ТБ.

Целью исследования стало изучение влияния различных СЗ и состояний на исходы лечения больных ТБ.

Реализация этой цели предусматривала оценку частоты и спектра СЗ у больных активным ТБ, нуждающихся в проведении этиотропной ХТ в Москве, а также выделение заболеваний с наибольшим влиянием на исходы лечения и прогноз жизни пациентов.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» проведено ретроспективное когортное исследование. Использовали данные системы регионального эпидемиологического мониторинга ТБ, в которую с 2020 г. интегрирована возможность оценки частоты и спектра СП у больных ТБ. Целевой популяцией стали все больные ТБ в возрасте 18 лет и старше, зарегистрированные для проведения курса ХТ в Москве в период с начала 2021 г. до конца III квартала 2022 г. Исследование включило 3 этапа. На I этапе создана и выверена единая база данных (выгрузка данных произведена с помощью программного обеспечения системы управления базами медицинских данных Barclay-SW); на II – проанализированы частота и спектр СП; на III этапе осуществлен анализ взаимосвязи СП и неблагоприятных исходов (НБИ) лечения. В качестве последних рассматри-

Информация об авторах / Information about the authors

Решетников Михаил Николаевич – канд. мед. наук, врач-хирург, вед. науч. сотр. ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», доц. каф. фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Плоткин Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, доц., врач-хирург, вед. науч. сотр. ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», доц. каф. общей хирургии ФГАОВ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Авдентова Виктория Борисовна – науч. сотр. отд. эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом», ассистент каф. фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Mikhail N. Reshetnikov. ORCID: 0000-0002-4418-4601

Dmitriy V. Plotkin. ORCID: 0000-0002-6659-7888

Viktoria B. Avdentova. ORCID: 0009-0009-9971-5885

вали следующие: смерть от ТБ, смерть от других причин, неэффективный курс ХТ, прерывание лечения. В число анализируемых пациентов не включали тех, кто выбыл из-под наблюдения московских фтизиатров в течение курса ХТ или не успел завершить лечение к концу 2023 г. Кроме того, исключены случаи посмертной регистрации ТБ у лиц, скончавшихся от других причин.

Оценку частоты и спектра СП проводили на момент начала курса ХТ по результатам стартового обследования (в условиях стационара). Учитывали наличие групп нозологий, внесенных в регистр в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Для каждого пациента рассчитывали индекс коморбидности Charlson [12].

Всего в исследование включены 3039 больных ТБ, 1966 (64,7%) мужчин и 1073 (35,3%) женщины в возрасте 18–95 лет (медиана – 41 год, интерквартильный размах – 32–53 года). Доля лиц в возрасте 60 лет и старше составила 16,3% (495 человек, 95% доверительный интервал – ДИ 15,0–17,6%). Преобладали пациенты, постоянно проживающие на территории Москвы – 1442 (47,4%) человека. Доля жителей иных субъектов РФ, иностранных граждан составила 41% (1246 человек), лиц БОМЖ – 11,5% (351 человек). Различные клинические формы ТБ легких зарегистрированы у 2882 (94,2%) человек, ТБ верхних дыхательных путей, бронхов, плевры и внутригрудных лимфатических узлов – у 73 (2,4%), ТБ внелегочных локализаций – у 104 (3,4%) человек.

Бактериовыделение определяли у 1849 (60,8%) больных (95% ДИ 59,1–62,6); сведения о ЛУ получены для 1170 человек. В 63,9% случаев выделяемый возбудитель был чувствителен к основным противотуберкулезным препаратам; любые варианты ЛУ на старте актуального курса лечения определены у 339 человек, еще у 196 пациентов имелись анамnestические сведения о наличии множественной/широкой ЛУ возбудителя. Распад легочной ткани диагностирован у 1206 (39,7%) пациентов (95% ДИ 38,0–41,4). При регистрации на курс ХТ 2099 (69,1%) больных отнесены к группе впервые выявленных, у 287 (9,4%) из них зафиксирован рецидив ТБ, 236 (7,7%) человек зарегистрированы для лечения после предыдущего неэффективного курса ХТ, 30 (1,0%) – после прерывания предыдущего курса, 102 (3,4%) – как переведенные для продолжения лечения и 271 (8,9%) человек – как прочие случаи повторного лечения. В соответствии с характером процесса, наличием бактериовыделения, риском и спектром ЛУ возбудителя [13] большинству пациентов (2492 человека, 82,0%) назначены режимы ХТ лекарственно-чувствительного ТБ.

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics version 25.0 for Windows. С целью определения взаимосвязи СП и исходов лечения ТБ проводили одномерный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и его 95% ДИ, затем многофакторное моделирование с использованием метода множественной логистической регрессии. Для дополнительного анализа факторов риска летального исхода (ЛИ) использовали кривые выживаемости Каплана–Мейера с оценкой значимости различий с помощью лог-рангового теста. В процессе построения коморбидомы рассчитывали ОШ ЛИ при наличии каждого из анализируемых заболеваний с использованием регрессионного анализа Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Частота и спектр СП

СЗ выявлены у 1528 (50,3%) пациентов (95% ДИ 48,5–52,1). У 575 (18,9%) больных (95% ДИ 17,6–20,3) обнару-

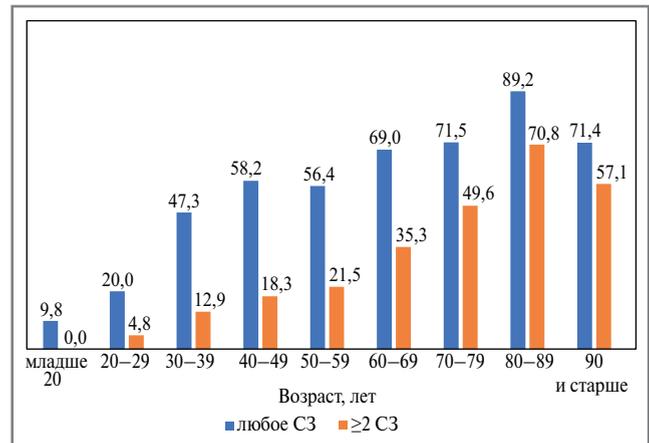


Рис. 1. Частота выявления СЗ в зависимости от возраста, %.

Fig. 1. The detection frequency of concomitant pathology depending on age, %.

жена полиморбидность – сочетание 2 и более СП; число заболеваний у 1 больного варьировало от 1 до 8. СЗ чаще регистрировали у мужчин (53,3%, ОШ 1,41, 95% ДИ 1,21–1,64) и лиц пожилого возраста (72,3%, ОШ 3,07, 95% ДИ 2,48–3,79). Как следует из данных рис. 1, отмечено закономерное увеличение частоты и объема СП с возрастом.

СЗ чаще регистрировали у больных с рецидивом ТБ – в 62,9% (по сравнению с 47,2% у впервые выявленных больных; $p < 0,001$). Среди лиц БОМЖ СЗ выявлены у 73,8%, у постоянного населения – 59,1%, у жителей других регионов России и иностранных граждан – 35,5%; $p < 0,001$.

Спектр основных СЗ в общей выборке представлен на рис. 2. У 548 (18,0%) больных (95% ДИ 16,7–19,4%) основной коморбидной патологией являлась ВИЧ-инфекция вместе с комплексом ВИЧ-ассоциированных оппортунистических заболеваний; у 4,2% больных регистрировали вирусные гепатиты (преимущественно хронический вирусный гепатит С). В спектре неинфекционной патологии лидировали ХНЗЛ, преимущественно представленные ХОБЛ – у 9,6% (95% ДИ 8,6–10,7%), артериальная гипертензия (АГ) – у 8,5% (95% ДИ 7,5–9,5%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 8,2% (95% ДИ 7,2–9,2%), СД – у 5,1% (95% ДИ 4,4–6,0), а также расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (ПАВ), – у 5,6% пациентов (95% ДИ 4,6–6,2).

Влияние СЗ на эффективность лечения

Курс ХТ признан эффективным у 2364 (77,8%) человек (95% ДИ 76,3–79,2). НБИ лечения включали неэффективный курс ХТ у 104 (3,4%) человек (95% ДИ 2,8–4,1), прерывание лечения – у 163 (5,4%) человек (95% ДИ 4,6–6,2), ЛИ от разных причин – у 408 (13,4%) больных (95% ДИ 12,3–14,7).

Наличие СП являлось значимым фактором, влияющим на исходы лечения больных (рис. 3, а). На рис. 3, б продемонстрировано, что это влияние сохраняется при отсутствии фактора ВИЧ-ассоциированной летальности. Шансы регистрации эффективного курса при наличии коморбидности были ниже в 3,3 раза (ОШ 0,39, 95% ДИ 0,33–0,45) по сравнению с пациентами без известной СП. Наличие полиморбидности снижало шансы эффективного лечения в 2,83 раза (ОШ 0,47, 95% ДИ 0,41–0,54), преимущественно за счет возрастания ЛИ.

С целью выявить СЗ с наибольшим влиянием на исход лечения проведен одномерный, а затем регрессионный анализ, его результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. СЗ, влияющие на риск НБИ лечения больных ТБ (n=3039)

Table 1. Concomitant diseases affecting the risk of an unfavorable outcome of treatment of tuberculosis (TB) patients (n=3039)

Заболевание	Анализ					
	одномерный			регрессионный		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
ВИЧ-инфекция	3,77	3,10–4,6	<0,001	4,096	3,36–5,1	0,000
ИБС	1,47	1,1–2,0	0,011	0,816	0,22–2,84	0,752
АГ	1,51	1,14–2,01	0,006	2,156	0,624–7,56	0,225
СД	1,46	1,02–2,09	0,035	1,692	1,15–2,48	0,006
ХНЗЛ	1,46	1,11–1,91	0,007	1,395	1,04–1,88	0,030
ЗП	3,03	2,18–4,23	<0,001	2,1	1,46–3,03	0,000
ПЗ	2,05	1,39–3,01	0,001	2,009	1,32–3,06	0,001
Пагубные последствия употребления ПАВ	3,58	2,60–4,94	<0,001	2,566	1,70–3,66	0,000

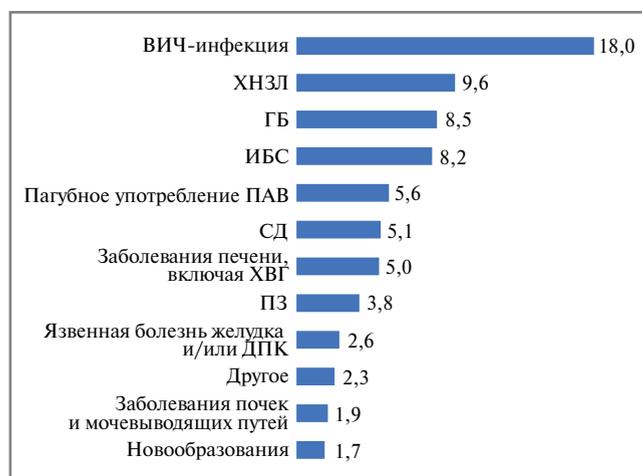


Рис. 2. Спектр СП в общей выборке, % (n=3039).

Примечание. ХВГ – хронический вирусный гепатит, ДПК – двенадцатиперстная кишка.

Fig. 2. The spectrum of concomitant pathology in the general sample, % (n=3039).

Из таблицы видно, что в итоговую регрессионную прогностическую модель вошли несколько заболеваний (ВИЧ-инфекция, злоупотребление ПАВ, ХНЗЛ, СД, патология печени, психические заболевания – ПЗ), которые могут быть использованы для дальнейшего изучения и прогнозирования. Независимым фактором риска неэффективного лечения, вошедшим в регрессионную модель, являлось значение индекса Charlson ≥ 2 баллов (ОШ 2,83, 95% ДИ 2,37–3,37; $p < 0,0001$).

Кроме того, проанализированы факторы риска досрочного прерывания лечения. Ими являлись пагубное употребление ПАВ (ОШ 3,43, 95% ДИ 2,15–5,46), заболевания печени – ЗП (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,15–3,51), мужской пол (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,43–3,0) и молодой возраст пациентов (менее 50 лет, ОШ 1,79, 95% ДИ 1,21–2,66).

Влияние СП на риск ЛИ

Доля умерших больных ТБ в исследуемой выборке составила 13,4% (95% ДИ 12,3–14,7%, $n=408$). В 34,3% случаев основной причиной смерти был ТБ, в 65,7% – другие причины. На рис. 4 представлена структура летальности больных ТБ, умерших от других причин. В 80,6% случаев смерть

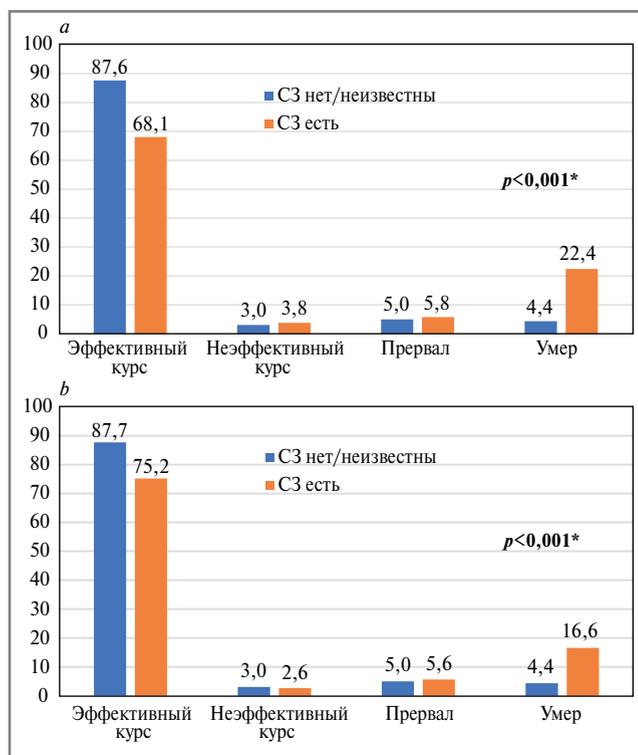


Рис. 3. Исходы лечения больных ТБ в зависимости от наличия СЗ, %: а – в общей выборке (n=3039); б – у больных без ВИЧ-инфекции (n=2491); *по критерию χ^2 .

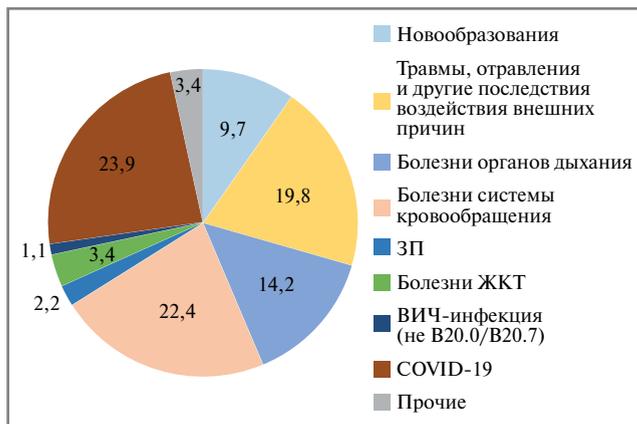
Fig. 3. Treatment outcomes of TB patients depending on the presence of comorbidities, %: а – in the whole sample (n=3039); б – in HIV-uninfected patients (n=2491); *using χ^2 test.

происходила не от внешних причин, а значит, могла быть так или иначе связана с отягощающим влиянием ТБ на заболевание, вызвавшее смерть пациента.

Выявлено влияние на риск ЛИ следующих факторов: пола, возраста, наличия значимых СЗ, в частности ВИЧ-инфекции, ИБС, АГ, ХНЗЛ, ЗП, онкопатологии, ПЗ, расстройств, связанных с пагубным употреблением ПАВ. Все эти факторы включены в одномерный и далее – в регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 2.

Таблица 2. Коморбидные факторы риска ЛИ при лечении больных ТБ (n=3039)**Table 2. Comorbid risk factors for death in the treatment of TB patients (n=3039)**

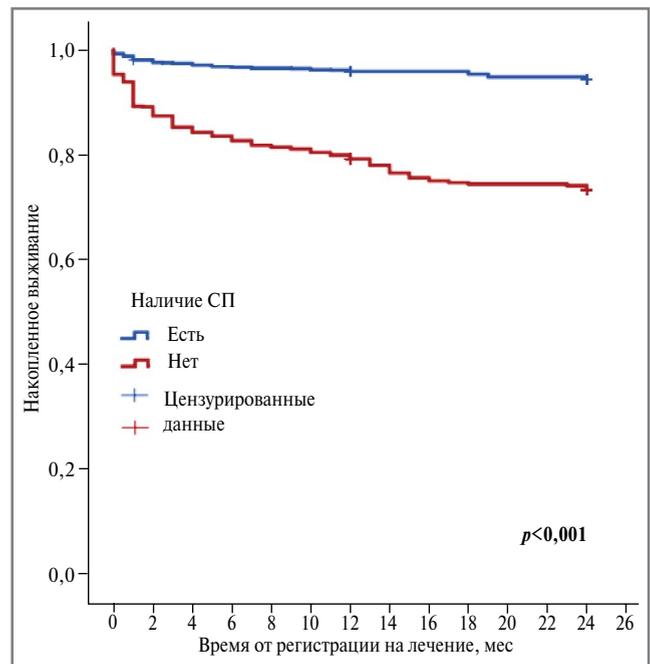
Фактор риска	Анализ					
	одномерный			регрессионный		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	1,42	1,16–1,75	0,001	1,29	1,01–1,66	0,043
Возраст 60 лет и старше	1,75	1,36–2,25	<0,001	1,91	1,19–3,07	0,007
Любое СЗ	6,31	4,80–8,31	<0,001	2,45	1,67–3,59	<0,001
Индекс Charlson ≥ 3	4,86	3,91–6,05	<0,001	1,18	0,74–1,88	0,476
ВИЧ-инфекция	4,79	3,83–6,0	<0,001	3,89	2,42–6,22	<0,001
ИБС	2,24	1,64–3,06	<0,001	4,37	0,78–24,5	0,093
АГ	2,13	1,56–2,90	<0,001	0,35	0,06–1,96	0,233
ХНЗЛ	1,61	1,18–2,21	0,004	1,1	0,77–1,57	0,613
ЗП	3,1	2,16–4,45	<0,001	1,90	1,27–2,82	0,002
ПЗ	2,32	1,51–3,56	0,001	1,75	1,09–2,81	0,02
Пагубные последствия употребления ПАВ	2,76	1,92–3,94	<0,001	1,57	1,05–2,34	0,027
Онкопатология	1,42	1,16–1,75	0,005	1,86	0,95–3,64	0,069

**Рис. 4. Заболевания, ставшие причиной смерти больных ТБ, умерших от других причин, % (n=268).****Fig. 4. Diseases that caused the death of TB patients who died from other causes, % (n=268).**

В качестве предикторов ЛИ в итоговую регрессионную модель вошли мужской пол, возраст 60 лет и старше, наличие СП, ВИЧ-инфекция, ЗП, ПЗ, пагубное употребление ПАВ. В дальнейшем на основе этой модели планируется построение шкалы коморбидного риска при лечении больных ТБ.

На кривых выживаемости продемонстрирована взаимосвязь СП не только с риском ЛИ, но и со сроками его наступления от момента регистрации больного на лечение. На рис. 5 показано, что наличие любой СП ассоциировалось с более короткими сроками наступления ЛИ ($p < 0,001$ по лог-ранговому тесту).

Для каждой из нозологий, обладающих значимым влиянием на прогноз (ВИЧ-инфекция, ИБС, ЗП, ПЗ, пагубного употребления ПАВ), также построены кривые выживаемости и получены статистически значимые различия ($p < 0,01$ по лог-ранговому тесту). С целью наглядного представления взаимосвязи разных типов СП и прогноза болезни пациентов построена модель коморбидомы, которая представляет собой

**Рис. 5. Выживаемость больных ТБ в зависимости от наличия любого из регистрируемых СЗ (кривые Каплана–Мейера).****Fig. 5. Survival rate of TB patients depending on the presence of any of the registered concomitant diseases (Kaplan–Mayer curves).**

вариант пузырьковой диаграммы, где в виде пузырьков изображены СЗ у пациентов исследуемой выборки. Каждое заболевание имеет 3 графические характеристики (рис. 6):

1. Диаметр пузырька – зависит от частоты заболевания в исследуемой популяции (чем чаще встречается заболевание, тем больше диаметр).

2. Удаление от центра диаграммы. Центр диаграммы обозначает ЛИ; чем ближе пузырек к центру, тем более это

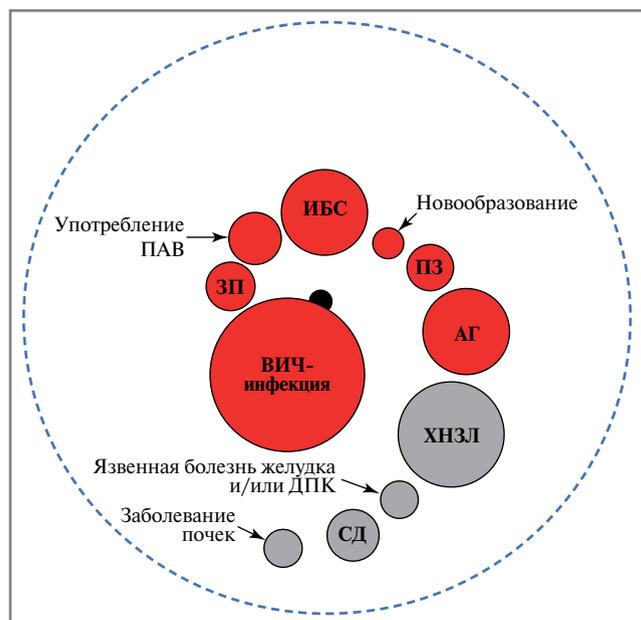


Рис. 6. Модель коморбидомы для оценки прогностической роли СЗ у больных ТБ.

Fig. 6. A comorbidoma model for assessing the prognostic role of concomitant diseases in TB patients.

заболевание влияет на прогноз, и наоборот. Расстояние от центра пузырьков до центра диаграммы обратно пропорционально отношению рисков ЛИ, полученному при регрессионном анализе Кокса ($1/HR$); пунктирная граница соответствует $HR=1$.

3. Цвет пузырька – зависит от статистической значимости взаимосвязи «фактор – исход» (красные пузырьки отражают заболевание с наличием значимой взаимосвязи с исходом).

Данная модель может быть использована для наглядной оценки коморбидного риска в практике врача-фтизиатра.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило сделать ряд выводов, важных для клинической работы и организационно-управленческих решений, а также дальнейших научных исследований в направлении персонализации лечения больных ТБ. Во-первых, охарактеризовано бремя коморбидности современной популяции больных ТБ в Москве: определены частота и спектр СП. Частота регистрации СП (50,3%) в целом выше значений, полученных в популяционных исследованиях [3, 7], но ниже результатов исследований «одного стационара» [4]. По сути, значимая СП встречается как минимум у каждого 2-го больного ТБ. Обращает на себя внимание закономерное увеличение частоты и объема СП с возрастом, что в условиях наблюдаемой тенденции к «старению» больных ТБ свидетельствует о перспективе дальнейшего роста бремени коморбидности и связанных с ней проблем. Показано, что в спектре СП лидируют ВИЧ-инфекция, ХНЗЛ и сердечно-сосудистые заболевания. Если первые два «лидера» хорошо известны [3, 6, 9–11], то нарастание частоты сердечно-сосудистой патологии требует особого внимания с учетом ее вклада в летальность больных ТБ. Оценка коморбидного фона позволяет планировать объем терапии сопровождения, дополнительные лечебно-диагностические и организационные ресурсы для оказания помощи коморбидным пациентам с акцентом на наиболее частые и значимые СЗ.

В рамках популяционного исследования впервые количественно охарактеризован риск НБИ лечения ТБ (включая летальность) в зависимости от наличия и характера коморбидной патологии; не исключено, что своевременная коррекция СЗ будет способствовать нивелированию этого риска. В качестве наиболее значимых коморбидных факторов выделены ВИЧ-инфекция, ЗП и пагубное употребление ПАВ. Эти факторы имеют логическое объяснение, упоминаются в других публикациях [3, 6, 9] и акцентируют необходимость разработки персонализированных стратегий ведения больных ТБ в сочетании с указанными заболеваниями. Получена регрессионная модель, на основе которой планируется создание и валидация шкалы индивидуального коморбидного риска при лечении больных ТБ.

На основе полученных данных построена наглядная модель коморбидомы с выделением круга наиболее частых и прогностически значимых СЗ; ее прототипом является коморбидома при ХОБЛ [14]. Следует отметить прогностическую роль применения индекса Charlson; полученные данные позволяют рекомендовать этот индекс при стартовой оценке коморбидного риска как в научных исследованиях, так и в клинической практике.

Исследование проведено в условиях выборки, максимально приближенной к генеральной совокупности. Оно имеет ряд ограничений, связанных с возможными дефектами заполнения регистра, недоучетом отдельных видов патологии, смещением оценок из-за невключения выбывших пациентов. Тем не менее полученные данные даже с определенными допущениями могут быть использованы в практическом здравоохранении и научных исследованиях.

Перспективы дальнейшей работы включают доработку и расширение регистра с увеличением объема выборки, проведение уточняющих обсервационных исследований в целях совершенствования ведения больных ТБ с отдельными значимыми СЗ и состояниями.

Заключение

Наличие СП (в первую очередь ВИЧ-инфекции, ЗП, последствий употребления ПАВ) является значимым фактором риска НБИ этиотропного лечения и летальности у больных ТБ, что необходимо учитывать при организации и планировании противотуберкулезной помощи, ведении коморбидных пациентов в клинической практике.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. На проведение исследования получено разрешение независимого этического

комитета ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» (протокол заседания №5.2 от 21.03.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee of Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control (Protocol No. 5.2 of 21.03.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ДИ – доверительный интервал
ЗП – заболевание печени
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛИ – летальный исход
ЛУ – лекарственная устойчивость
НБИ – неблагоприятный исход
ОШ – отношение шансов
ПАВ – психоактивное вещество

ПЗ – психическое заболевание
СД – сахарный диабет
СЗ – сопутствующее заболевание
СП – сопутствующая патология
ТБ – туберкулез
ХНЗЛ – хроническое неспецифическое заболевание легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХТ – химиотерапия
АТО (adverse treatment outcome) – неблагоприятный исход лечения

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>. Accessed: 12.04.2024.
- Эпидемиология, профилактика и лечение туберкулеза в г. Москве, 2022 г. Под ред. проф. Е.М. Богородской. М.: МНПЦБТ, 2023 [Epidemiologia, profilaktika i lechenie tuberkuleza v g. Moskve, 2022 g. Pod red. prof. EM Bogorodskoi. Moscow: MNPTsBT, 2023 (in Russian)].
- Nowiński A, Wesołowski S, Korzeniewska-Koseła M. The impact of comorbidities on tuberculosis treatment outcomes in Poland: A national cohort study. *Front Public Health*. 2023;11:1253615. DOI:10.3389/fpubh.2023.1253615
- Казиминова Н.Е., Артемьев А.М., Амирова З.Р., Златоров А.М. Проблемы диагностики туберкулеза у пациентов с разной коморбидностью. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(6):61-2 [Kazimirova NE, Artemiev AM, Amirova ZR, Zlatorev AM. Problems of diagnostics of tuberculosis in the patients with various co-morbidities. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(6):61-2 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-6-61-62
- Богородская Е.М., Чижова О.В., Белиловский Е.М., и др. Смертность больных туберкулезом в мегаполисе в условиях внешней и внутренней миграции. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2023;11(2):3-18 [Bogorodskaya EM, Chizhova OV, Belilovsky EM, et al. Mortality of tuberculosis patients in the metropolis in the conditions of external and internal migration. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2023;11(2):3-18 (in Russian)]. DOI:10.54921/2413-0346-2023-11-2-3-18
- Framework for collaborative action on tuberculosis and comorbidities. Geneva: World Health Organization, 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240055056>. Accessed: 12.04.2024.
- Fløe A, Hilberg O, Wejse C, et al. Comorbidities, mortality and causes of death among patients with tuberculosis in Denmark 1998–2010: A nationwide, register-based case-control study. *Thorax*. 2018;73(1):70-7. DOI:10.1136/thoraxjnl-2016-209240
- Samuels JP, Sood A, Campbell JR, et al. Comorbidities and treatment outcomes in multidrug resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):4980. DOI:10.1038/s41598-018-23344-z
- Гудиева И.Р., Малиев Б.М., Кобесов Н.В., и др. Заболеваемость сопутствующей патологией впервые выявленных больных туберкулезом взрослых. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(3):21-6 [Gudieva IR, Maliev BM, Kobesov NV, et al. The incidence of comorbidities in new adult tuberculosis cases. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(3):21-6 (in Russian)]. DOI:10.58838/2075-1230-2023-101-3-21-26
- Скворцова Е.С., Бородулина Е.А., Осадчук А.М. Инfiltrативный туберкулез легких, язвенная болезнь желудка и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний). *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(12):62-6 [Skvortsova ES, Borodulina EA, Osadchuk AM. Infiltrate pulmonary tuberculosis, gastric ulcer and HIV infection (comorbidity and multimorbidity). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(12):62-6 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2016-94-12-62-66
- Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Особенности туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией. *Врач*. 2018;29(12):18-22 [Komissarova OG, Abdullaev RYu, Mikhailovsky AM. Features of tuberculosis in its concurrence with diabetes mellitus and HIV infection. *Vrach*. 2018;29(12):18-22 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2018-12-04
- Yamaguti VH, Rijo RC, Crepaldi NY, et al. Charlson Comorbidities Index importance evaluation as a predictor to tuberculosis treatments outcome in the state of São Paulo, Brazil. *Procedia Computer Sci*. 2018;138:258-63. DOI:10.1016/j.procs.2018.10.037
- Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации, 2022. Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/userfiles/project%202023.pdf?ysclid=lbwosudzv1805407054. Ссылка активна на 04.04.2024 [Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii, 2022. Available at: http://roftb.ru/netcat_files/userfiles/project%202023.pdf?ysclid=lbwosudzv1805407054. Accessed: 04.04.2024 (in Russian)].
- van Boven JF, Román-Rodríguez M, Palmer JF, et al. Comorbidity, pattern, and impact of asthma-COPD overlap syndrome in real life. *Chest*. 2016;149(4):1011-20. DOI:10.1016/j.chest.2015.12.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2024



OMNIDOCTOR.RU