

На правах рукописи



Лебедева Ирина Борисовна

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ТУБЕРКУЛЕЗА В КУЗБАССЕ НА ФОНЕ ПАНДЕМИИ COVID-19**

3.2.2. Эпидемиология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Омск –2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Брусина Елена Борисовна

Официальные оппоненты:

Акимкин Василий Геннадьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Сергеевич Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (г. Москва).

Защита состоится «___» _____2025 г. в часов на заседании диссертационного совета 21.2.048.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://omsk-osta.ru> Омского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «___» _____2025 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Пузырёва Лариса Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на более, чем столетний опыт изучения и достигнутые успехи по борьбе с туберкулезом, заболеваемость, смертность и инвалидизация остаются высокими и определяют особую значимость этой проблемы [Васильева И.А. и др., 2022, Шкарин В. В. и др., 2019]. Ежегодно более 10 млн. человек в мире заболевают туберкулезом и 1,6 млн. из них умирают. Туберкулез – 13-я по значимости причина смерти в мире и вторая в группе инфекционных болезней после COVID-19 [Global tuberculosis report 2023]. Болезнь охватывает все сферы жизни человека и характеризуется неблагоприятной тенденцией к росту доли пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом [Coscolla, M et. al., 2017, Пасечник О.А. и др., 2018, Стерликов И.А. и др., 2023]. Среди всех случаев туберкулеза 6,3% приходится на людей, живущих с ВИЧ.

В Российской Федерации за десятилетие, предшествующее пандемии COVID-19, заболеваемость коинфекцией (ВИЧ/ТБ) возросла в 1,6 раза и в 2020 г. составила 6,7 на 100 тыс. населения. Доля пациентов с коинфекцией в структуре всех больных туберкулезом достигла 20,7%, то есть каждый пятый из них был ВИЧ-инфицирован [Лапшина И.С. и др., 2022, Сергевнин В.И. и др., 2023].

Кузбасс относится к регионам с высокой пораженностью населения как туберкулезом, так и ВИЧ-инфекцией [Ладная Н. Н. и др. 2019].

Глобализация эпидемического процесса – отличительная особенность современных условий [Брико Н.И. и др., 2010]. Пандемия COVID-19 значительно повлияла на эпидемический процесс многих инфекций [Беляков Н.А. и др., 2022, Фельтблум И.В. и др., 2023]. *Mycobacterium tuberculosis* и SARS-CoV-2 имеют общий аэрозольный механизм передачи инфекции [Акимкин В.Г. и др. 2022, V. Patterson et. al., 2021. J. Wang et. al., 2020, P. C. Norwell et. al., 2021] и кумулятивные негативные эффекты на организменном и популяционном уровнях [George, J.A et. al., 2021, Шкарин, В.В. и др., 2018]. Синергия эпидемических процессов туберкулеза и COVID-19 к настоящему времени остается недостаточно изученной.

Длительное пребывание пациентов с туберкулезом на стационарном лечении и невозможность разобщения путем перевода на амбулаторное лечение определили высокий риск внутрибольничного распространения COVID-19 [Y. Mo et. al., 2021] и необходимость разработки дополнительных мер реагирования в противотуберкулезных учреждениях [Шулакова А.В. и др., 2023].

Выявление особенностей течения эпидемических процессов с аэрозольным механизмом передачи при одновременной циркуляции разных возбудителей лежит в основе совершенствования обеспечения эпидемиологической безопасности медицинских организаций и может помочь улучшить качество жизни больных туберкулезом [Яковлев А.А. и др., 2018 A. Zumla et. al., 2020].

Таким образом, изучение интенсивности проявлений эпидемического процесса туберкулеза на фоне распространения COVID-19 и высокой пораженности ВИЧ, циркуляции множественно-лекарственно устойчивых клональных линий *M. tuberculosis*, риска возникновения внутрибольничного инфицирования COVID-19 обуславливают необходимость совершенствования профилактических мероприятий. Учитывая высокую эффективность мультимодального подхода и риск-ориентированных технологий к решению проблем профилактики, применение их в условиях одновременного эпидемического распространения туберкулеза, ВИЧ-инфекции и COVID-19 может быть перспективным.

Степень разработанности темы

Несмотря на то, что пандемия коронавируса считается завершенной, циркуляция SARS-CoV-2 как сезонного респираторного вируса продолжается. Эпидемический процесс туберкулеза на фоне циркуляции SARS-CoV-2 изучен в немногочисленных работах. Эффекты взаимного влияния возбудителей COVID-19, туберкулеза и ВИЧ-инфекции на популяцию человека описаны преимущественно на африканском континенте. Возможность применения риск-ориентированных технологий и дифференциации профилактических и противоэпидемических мер в системе профилактики внутрибольничного инфицирования больных туберкулезом SARS-CoV-2 обсуждается в единичных исследованиях.

Цель исследования

Обоснование критериев дифференцированного подхода к проведению профилактических и противоэпидемических мер на основе характеристики эпидемического процесса в популяции больных туберкулезом для предупреждения распространения SARS-CoV-2.

Задачи исследования

1. Изучить уровни, динамику, структуру заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в допандемический и пандемический периоды.
2. Выявить клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 в популяции больных туберкулезом.
3. Установить доминирующие и минорные клоны *Mycobacterium tuberculosis*, определяющие заболеваемость туберкулезом на территории Кузбасса.
4. Установить факторы риска COVID-19 в популяции больных туберкулезом.
5. Разработать комплекс дифференцированных профилактических и противоэпидемических мер внутрибольничного инфицирования COVID-19 в медицинских организациях фтизиопульмонологического профиля, направленных на минимизацию риска внутрибольничного распространения COVID-19.

Научная новизна

В результате выполненного исследования получены новые данные об

особенностях проявлений эпидемического процесса туберкулеза в условиях распространения COVID – 19 на территории с высокой пораженностью ВИЧ-инфекции.

Получены данные о доминирующих и минорных клональных линиях *Mycobacterium tuberculosis*, имеющие наибольшее эпидемиологическое значение для территории Кузбасса.

Выявлены клинико-эпидемиологические особенности течения и факторы риска заболеваемости COVID-19 в популяции больных туберкулезом.

Определены критерии риска COVID-19 и разработан дифференцированный комплекс профилактических и противоэпидемических мер внутрибольничного инфицирования COVID-19 в медицинских организациях противотуберкулезного профиля с позиций риск – ориентированного подхода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены особенности эпидемического процесса туберкулеза в условиях высокой интенсивности сочетанных проявлений эпидемических процессов COVID-19 и ВИЧ-инфекции, имеющие важное теоретическое значение для разработки подходов к обеспечению эпидемиологической безопасности медицинских организаций противотуберкулезного профиля, в том числе изменению функциональной структуры противотуберкулезных организаций и маршрутизации больных туберкулезом, что в конечном итоге влияет на качество оказания медицинской помощи и сокращение финансовых потерь.

Результаты полученных исследований были использованы при подготовке методических рекомендаций «Мониторинг риска внутрибольничного распространения инфекций при угрозе эпидемий с аэрозольным механизмом передачи и противоэпидемические мероприятия в противотуберкулезных медицинских организациях» (утверждены 29 декабря 2023г. Министерством здравоохранения Кузбасса), методических рекомендаций «Аудит эпидемиологической безопасности медицинских технологий. Аудит технологии проведения дезинфекции» (утверждены 28 января 2021г. Министерством здравоохранения Кузбасса) и внедрены в практическую работу медицинских организаций Российской Федерации: акты внедрения в ГБУ РО «Дезинфекционная станция» (акт внедрения №01-03/67 от 08.04.2021г.), ГБУЗ «Санкт-Петербургская городская Дезинфекционная станция» (акт внедрения №01-01-23-236 от 15.12.2021г.), ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И.Ф. Копыловой» (акт внедрения № б/н от 18.03.2024г.), ГБУЗ ТО «Областной клинический фтизиопульмонологический центр» (акт внедрения №0730 от 29.03.2024г.) в учебный процесс кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения №299/1 от 12.03.2024г.).

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды как отечественных, так и зарубежных авторов в области эпидемиологии, а также основные положения теорий эпидемического процесса. Для разработки дизайна исследования были использованы общенаучные подходы и комплекс эпидемиологических (описательных и аналитических типа «случай-контроль»), микробиологических, молекулярно-генетических, клинико-лабораторных и статистических методов исследования. Для исключения влияния вмешивающихся факторов применен метод метчированных пар.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемический процесс туберкулеза в Кузбассе в период пандемии COVID-19 развивался в условиях высокой пораженности населения ВИЧ-инфекцией, был обусловлен циркуляцией доминирующей клональной линии *Mycobacterium tuberculosis* группы Beijing и ее эпидемических кластеров Beijing Central Asian Russian и B0/W148 с высокой лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам и характеризовался высокой интенсивностью проявлений, их гетерогенностью в разных группах с сохраняющейся тенденцией к снижению заболеваемости.

2. К группам высокого риска заболеваемости COVID-19 в популяции больных туберкулезом относились лица с коинфекцией ВИЧ-туберкулез, больные туберкулезом с МЛУ, лица с перенесенным туберкулезом, состоящие на диспансерном учете, пациенты, находящиеся на стационарном лечении. Риск развития вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у больных туберкулезом был в 2 раза ниже, чем в основной популяции, не болеющей туберкулезом.

3. Для минимизации риска внутрибольничного инфицирования COVID-19 в медицинских организациях противотуберкулезного профиля необходим дифференцированный подход к профилактическим и противоэпидемическим мероприятиям в зависимости от значений критериев риска.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования, выводов и положений, выносимых на защиту, основывается на достаточном по объему репрезентативном материале, использовании современных методов исследования и статистической обработки данных. Комиссия, сформированная в соответствии с приказом ректора ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 878 от 11.04.2024г., подтвердила подлинность первичных материалов, а также личный вклад автора. Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедр эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии; микробиологии и вирусологии; фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25.06 2024, протокол №14 от 25.06.2024г.

Результаты работы обсуждены и доложены на конференциях:

– XIX Международной научно-практической конференции «Современный мир: природа и человек» (г. Кемерово, 2020 г.);

- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (г. Москва, 2020 г.);
- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности» (г. Уфа, 2021 г.);
- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (г. Москва, 2021 г.);
- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях пандемии COVID-19» (г. Севастополь, 2022 г.);
- Межрегиональной научно-практической конференции «Обеспечение эпидемиологической безопасности больничной среды» (г. Кемерово, 2022 г.);
- Межрегиональной научно-практической конференции «Эпидемиологические чтения – 2022» (г. Кемерово, 2022 г.);
- Межрегиональной научно-практической конференции «Туберкулез как междисциплинарная проблема: коморбидность и химиотерапия» (г. Кемерово, 2023 г.);
- Межрегиональной научно-практической конференции «Эпидемиологические чтения – 2023» (г. Кемерово, 2023 г.);
- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (г. Москва, 2023 г.);
- Региональной юбилейной научно-практической конференции «140 лет со дня основания СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургская городская дезинфекционная станция» (г. Санкт-Петербург, 2023 г.);
- III Региональной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (г. Кемерово, 2024 г.).

Результаты данного исследования опубликованы в 11 печатных работах, в том числе в 4 изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 2 – в изданиях, входящих в базу Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 171 странице компьютерного текста и включает в себя 32 таблицы и 37 рисунков и состоит из введения, обзора литературы по теме исследования, главы, описывающие материалы и методы исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, 3 приложений. Библиографический указатель содержит 219 источников литературы, в том числе 159 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Автором была сформулирована цель исследования, определены задачи, объем и программа, объекты и методы исследований, собраны исходные данные. Автор применила совокупность статистических методов, провела детальный анализ лабораторных и эпидемиологических данных, на основании которых разработала методические рекомендации для оптимизации системы мониторинга риска внутрибольничного распространения COVID-19, обосновала поэтапное введение противоэпидемических мероприятий в противотуберкулезных медицинских организациях. Диссертант сформулировала основные положения, выводы диссертации, подготовила публикации и диссертационную работу. В целом, личный вклад в выполнение творческой части исследования – в пределах 90%.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении изложены актуальность темы, цель и задачи исследования, определены основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

В первой главе представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросам заболеваемости, смертности от туберкулеза, генетическая гетерогенность *M. tuberculosis*, современные особенности течения туберкулеза на фоне пандемии COVID-19, внутрибольничное распространение COVID-19, современные технологии контроля эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Материалами для исследования служили данные форм федерального статистического наблюдения о более 143 тыс. впервые выявленных случаев ТБ за 62 года, более, чем 212 тыс. случаев COVID-19, более 31 тыс. случаев ВИЧ-инфекции. Изучены 376 карт обследования очагов туберкулеза, 1716 медицинских карт стационарного больного, 1408 карт пациентов, получавших медицинскую помощь в амбулаторных условиях, 2848 протоколов патолого-анатомического вскрытия, результаты определения чувствительности 3796 штаммов *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам, генотипирования 163 образцов *M. tuberculosis*, 630 образцов фрагментного секвенирования и 288 образцов полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 (таблица 1).

Использованы эпидемиологические, микробиологические, молекулярно-генетические, клиничко-лабораторные и статистические методы исследования.

Эпидемиологические методы включали описательное сплошное эпидемиологическое исследование заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза (1960-2022гг.). Для оценки риска заболеваемости COVID-19 проводили аналитическое эпидемиологическое исследование типа «случай – контроль». Группа наблюдения составила 1257 человек, группа сравнения – 211740 человек.

Таблица 1 – Сводные данные об использованных в работе материалов исследования

№п/п	Источники данных	Объем данных (n)
1	Форма федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» № 2, федеральный регистр больных новой коронавирусной инфекцией	212997 случаев
2	Форма федерального статистического наблюдения «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» № 8	143876 случаев
3	Форма федерального статистического наблюдения «Сведения о больных туберкулезом» № 33	299878 случаев
4	Карта эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания, форма 375/у	376 карт
6	Форма федерального статистического наблюдения «Сведения о больных ВИЧ-инфекцией» № 61	31610 случаев
7	Медицинская карта стационарного больного, форма № 003/у	1716 карт
8	Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, форма №025/у	1408 карт
9	Протокол патолого - анатомического вскрытия форма №013/у	2848 протоколов
10	Результаты полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 (2021-2022гг.)	288 образцов
11	Результаты фрагментного секвенирования SARS-CoV-2 (2021-2022гг.)	630 образцов
12	Результаты MIRU-VNTR генотипирования <i>M. tuberculosis</i>	163 образцов
13	Результаты определения чувствительности <i>M. tuberculosis</i> к противотуберкулезным препаратам	3796 штаммов

Определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам осуществляли методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена и модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде Мидделбрука 7Н9 с применением бактериологического анализатора с

автоматизированной детекцией роста (BACTEC MGIT). Мультилокусное секвенирование по 24 локусам *M. tuberculosis* проводили методом MIRU-VNTR. Использовали данные о результатах полногеномного и фрагментарного секвенирования SARS-CoV-2. Лабораторная диагностика в группах включала параметры системного, почечного и метаболического гомеостаза. Полученные результаты обрабатывали статистическими методами. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

В третьей главе рассмотрены особенности течения эпидемического процесса туберкулеза в допандемический и пандемический периоды. Установлено, что в Кузбассе каждый 300-й житель болен или переболел туберкулезом. Половина всех клинических форм приходилась на диссеминированный и инфильтративный ТБ. Мужчины составляли 65 % заболевших, один из восьмисот тридцати мужчин был болен туберкулезом. Средний возраст больных туберкулезом – $42 \pm 9,91$ лет. Больше половины больных туберкулезом – неработающее население трудоспособного возраста (57,87%). Половина всех больных туберкулезом – ЛЖВ (45,9%). Распространенность МЛУ-ТБ составила 54,31%.

В многолетней динамике заболеваемости туберкулезом на территории наблюдения (период наблюдения 62 года) были выделены три периода, которые имели существенные отличия проявлений эпидемического процесса: I период снижения заболеваемости с 1960 по 1991г с тенденцией снижения $T = -173\%$ и показателем заболеваемости $34,96 \text{ ‰}$; II период роста с 1992 г. по 2005 г. с темпом тенденции $T_{\text{роста}} = 97,8 \%$ и показателем заболеваемости 137 ‰ и III период снижения заболеваемости с 2006 г. по 2022 г. с $T = -69,96 \%$ и показателем $69,41/0000$ (рисунок 1).

К началу пандемии COVID-19 показатель заболеваемости туберкулезом в Кузбассе составил $85,11 \text{ ‰}$, распространенности – $171,9 \text{ ‰}$, смертности – $11,70 \text{ ‰}$, что двукратно превышало аналогичные показатели заболеваемости по России – $41,20 \text{ ‰}$ и на 8,83% превышало заболеваемость в СФО – $75,40 \text{ ‰}$.

Тенденция снижения заболеваемости ТБ сохранилась в пандемический период, чему способствовали ограничительные мероприятия, связанные с COVID-19. К 2023г. показатель заболеваемости составил $66,5 \text{ ‰}$, однако к началу пандемии доля пациентов с МЛУ среди впервые выявленных больных составила 32 %, и возросла к 2023г. до 35% ($p=0,1478$) (рисунок 2).

Отличительной особенностью территории наблюдения является высокая распространенность ВИЧ - инфекции (рисунок 3). К началу пандемии COVID-19 показатель распространенности ТБ/ВИЧ-инфекции составил $67,27 \text{ ‰}$: один из 865 человек на территории наблюдения имел обе инфекции (ТБ/ВИЧ).

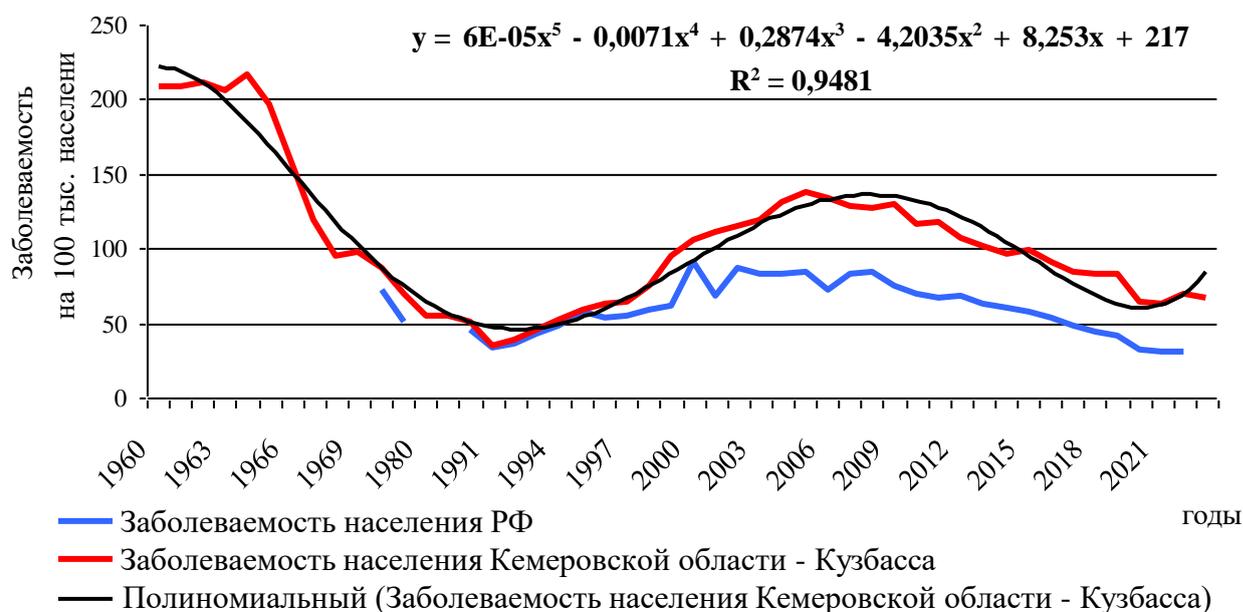


Рисунок – 1. Заболееваемость туберкулезом населения Кузбасса и Российской Федерации в 1960-2023гг. (‰)



Рисунок – 2. Доля пациентов с МЛУ туберкулезом в Кузбассе в 2005-2023 гг. (%)

К началу пандемии выявлена выраженная территориальная неравномерность заболееваемости туберкулезом. К 2019 году 12 административных территорий были определены как территории с чрезвычайно высоким уровнем заболееваемости (выше 98 на 100 тыс. населения).

В период пандемии территориальная неравномерность стала менее выражена и повторила закономерности распространения ТБ, характерные для периода с 1970 по 1991 годы.



Рисунок – 3. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, ко-инфекцией (ТБ/ВИЧ) на территории Кузбасса в 2015-2023гг. (°/0000)

В четвертой главе «Особенности проявлений эпидемического процесса COVID-19 в Кузбассе» изучена заболеваемость COVID-19 в различных группах наблюдения.

Больные туберкулезом болели COVID-19 в 2,73 раза чаще в сравнении с населением, не болеющим туберкулезом ($\chi^2 = 917,7$, OR = 2,87; 95% ДИ [2,66-3,08]; $p < 0,0001$).

Больные с коинфекцией (ВИЧ/ТБ) болели в 1,25 раза чаще, чем больные туберкулезом без ВИЧ-инфекции (OR=1,25; 95% ДИ [1,09 - 1,45], $p=0,0018$). Кроме того, в период циркуляции геноварианта Delta заболеваемость COVID-19 в данной группе пациентов была выше в 1,42 раза ($p < 0,0004$), в то время как заболеваемость COVID-19 среди лиц, живущих с ВИЧ, была выше в 2,27 раза ($p < 0,0001$), чем у населения, не пораженного ВИЧ-инфекцией.

Больные туберкулезом с МЛУ болели COVID-19 в 3,8 раза чаще, чем больные с лекарственно чувствительным туберкулезом (OR=4,26; 95% ДИ [3,67 - 4,96], $\chi^2 = 408,3$, $p < 0,0001$).

Не только больные туберкулезом болели COVID-19 чаще, чем население, не болеющее туберкулезом, но и лица, имевшие в анамнезе перенесенный туберкулез и относящиеся к III ГДН (OR = 1,24; 95% ДИ [1,32-1,37], $p < 0,0001$).

В период пандемии COVID-19 в основной популяции населения чаще болели женщины, чем мужчины. В популяции больных туберкулезом это соотношение также сохранялось, но в период циркуляции геноварианта Alpha и Beta чаще болели мужчины, чем женщины (6811,38/0000 и 8073,07⁰/0000 соответственно, OR=1,2; 95% ДИ [1,03-1,39]; $\chi^2=5,69$, $p=0,019$). Среди населения, не болеющего туберкулезом, эти различия были более выражены: женщины болели в 1,23 раза чаще мужчин.

В основной популяции населения, не болеющего туберкулезом, чаще болели дети до года и лица старше 65 лет (4733,68⁰/₀₀₀₀ и 3715,72⁰/₀₀₀₀ соответственно), Риску заболеть COVID-19 в период циркуляции геноварианта Omicron были наиболее подвержены подростки в возрасте от 15-17 лет 13811,76⁰/₀₀₀₀.

Летальность в популяции больных туберкулезом составила 2,07% и была выше таковой в популяции не болеющих туберкулезом (1,33%, $p = 0,018$). Летальность в группе пациентов с коинфекцией (ВИЧ/ТБ) составила 3,26%, в популяции больных туберкулезом без коинфекции – 0,77%, $p = 0,013$.

В пятой главе дана молекулярно-генетическая характеристика *M. tuberculosis* на территории Кузбасса. Эпидемический процесс туберкулеза на территории наблюдения обусловлен циркуляцией пекинского генотипа (67,5%). Пекинский генотип был представлен преимущественно 2 эпидемическими кладами: Beijing Central Asian Russian и B0/W148 (39,9 и 20,9% соответственно). Вторыми по распространенности были штаммы генетического семейства евро-американской линии (31,9%): LAM (6,7%), Ural (7,4%), Haarlem (4,9%) и L4-unclassified (12,9%). Частота генотипа Beijing у лиц, перенесших COVID-19, не отличалась от частоты лиц, не болевших COVID-19 ($p = 0,36$).

Кластер Central Asian Russian наиболее часто был представлен профилем 94-32 (76,9% 50/65). Beijing Central Asian Russian и Beijing B0/W148 включали изоляты с профилями, принадлежащими только к этим субтипам.

Установлено, что 46,56% изолятов *M. tuberculosis* обладали МЛУ, из которых 8% были пре-ШЛУ и только 34,6% сохранили лекарственную чувствительность. Штаммы от больных ВИЧ-ТБ несли чаще МЛУ профиль, чем в случаях ТБ без ВИЧ-инфекции ($p = 0,005$).

В шестой главе дана оценка тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 у больных туберкулезом.

Несмотря на то, что больные туберкулезом чаще поражались COVID-19, риск развития вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в этой когорте был в 2 раза ниже в сравнении с основной популяцией населения ($\chi^2 = 9,588$, OR=2,69, 95%ДИ [1,43-5,04], $p = 0,0016$), однако в группе больных с коинфекцией (ВИЧ/ТБ) пневмония встречалась также часто, как и в основной популяции населения. Только в 5,71% случаев у больных туберкулезом была потребность в оксигенации (25,02% в группе сравнения – населения, не болеющего туберкулезом, OR=5,5, 95%ДИ [2,1-14,28], $p < 0,0001$).

Из клинических особенностей течения COVID-19 у больных туберкулезом наблюдался лимфоцитоз, отсутствие нейтрофилии и лимфопении ($p < 0,0001$).

При анализе параметров почечного гомеостаза не наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации у больных туберкулезом ($p < 0,0001$), коагуляционный гомеостаз отличался повышенной концентрацией фибриногена.

В седьмой главе «Профилактика внутрибольничного распространения SARS-CoV-2 и противоэпидемические мероприятия в противотуберкулезных медицинских организациях» установлен высокий риск заболевания COVID-19 у

больных туберкулезом в период стационарного лечения (в 7,8 раз выше в сравнении с риском у лиц, находившихся на амбулаторном лечении ($RR = 7,83$, 95% ДИ [6,30 – 9,52], $p < 0,0001$).

Для обоснования дифференцированных профилактических и противоэпидемических мероприятий и определения критериев риска внутрибольничного инфицирования в противотуберкулезных медицинских организациях использовали данные еженедельного мониторинга (13.03.2020 г. - 31.12.2022 г., 145 недель) заболеваемости COVID-19 на территории Кузбасса. В качестве показателей мониторинга были выбраны регистрируемая недельная заболеваемость COVID-19 в сравнении с предыдущей неделей; клиническая характеристика заболеваний у детей и взрослых; результаты лабораторной диагностики и мониторинговых исследований по слежению за циркулирующими вариантами возбудителя.

Для градации степени риска значения заболеваемости COVID-19 были распределены на 4 квантили.

Все итоговые результаты были ранжированы на низкий, средний, высокий и чрезвычайно высокий риск в соответствии с представленными данными.

Низкий риск – показатель заболеваемости за неделю не превышал значения Q1 квантиля (от 0 до 16,90 на 100 тыс. населения).

Средний риск – повышение заболеваемости в отдельных возрастных группах или среди населения в целом находилось в значениях выше первого квантиля (Q1), но ниже второго квантиля (Q2): заболеваемость COVID-19 по отношению к предыдущей неделе находилась в диапазоне (от 16,91 до 32,27 на 100 тыс. населения).

Высокий риск – прирост заболеваемости в анализируемую неделю выше второго квантиля (Q2), но ниже третьего квантиля (Q3): заболеваемость COVID-19 по отношению к предыдущей неделе находилась в диапазоне от 32,28 до 52,66 на 100 тыс. населения.

Чрезвычайно высокий риск – прирост заболеваемости в анализируемую неделю по отношению к предыдущей выше третьего квантиля (Q3).

На основе риска инфицирования COVID-19 были разработаны дифференцированные профилактические мероприятия с поэтапным вводом в зависимости от значения критерия риска (рисунок 4).

В случае низкого риска распространения COVID-19, когда заболеваемость за неделю не превышала значения Q1 квантиля (от 0 до 16,90 на 100 тыс. населения), профилактические мероприятия предполагали стандартные меры:

- разделение потоков пациентов в зависимости от их степени эпидемической опасности (степени бациллярности, наличия лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам, наличия ВИЧ-статуса) и медицинского персонала;
- цикличность заполнения палат в зависимости от даты госпитализации;
- госпитализация пациентов с иммуносупрессивными состояниями (ВИЧ-инфекцией, пациентов с онкологическими заболеваниями) в отдельные блоки с размещением в одной палате не более 3-х пациентов;

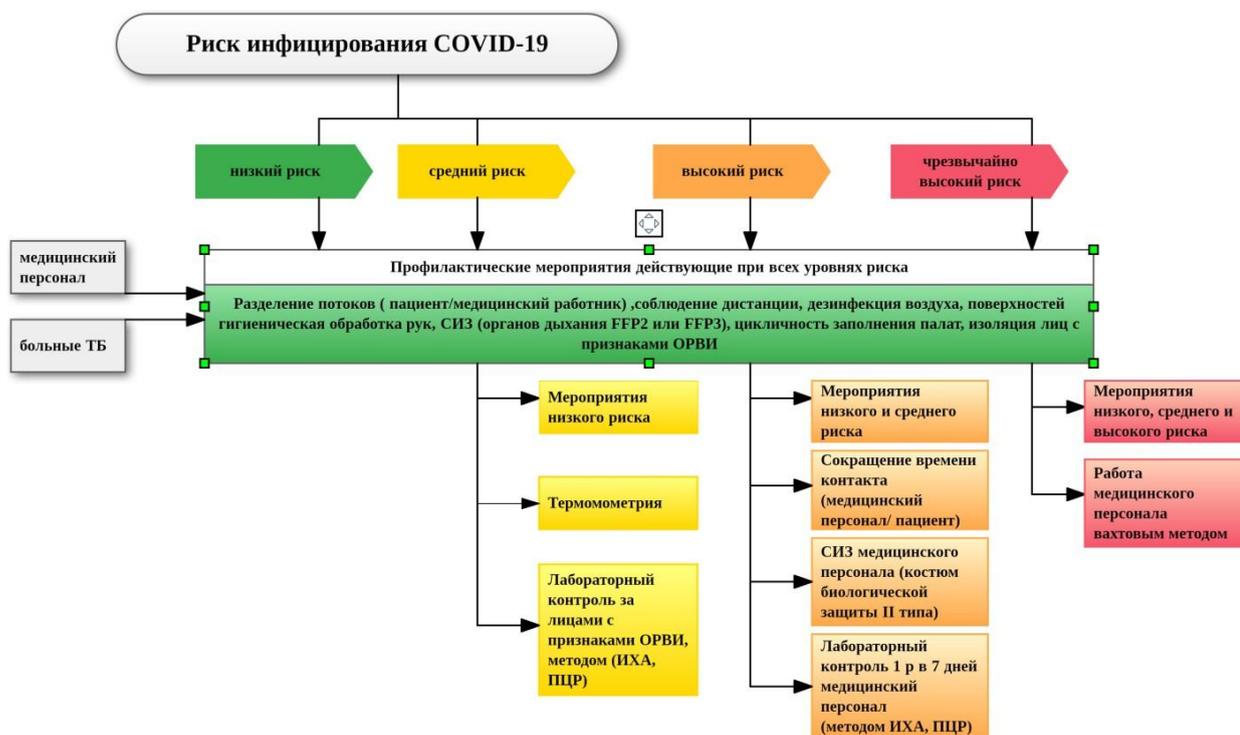


Рисунок – 4. План профилактических мероприятий при COVID-19 в зависимости от критериев риска

- использование средств индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД) – респираторов, фильтрующих со степенью защиты не ниже FFP2;
- стандартная технология гигиенической обработки рук;
- текущая дезинфекция поверхностей больничной среды и воздуха с применением ультрафиолетового облучения;
- ежедневная термометрия и осмотр пациентов на предмет признаков ОРВИ;
- изоляция больных с признаками ОРВИ.

При среднем риск распространения COVID-19 (заболеваемость в значениях выше первого квартиля (Q1), но ниже второго квартиля (Q2)) к этим мероприятиям добавлялись:

- фильтр на входе для медицинских работников (термометрия, визуальный контроль наличия признаков ОРВИ);
- лабораторная экспрес-диагностика лиц с признаками ОРВИ.

При высоком риске распространения COVID-19 прирост заболеваемости в анализируемую неделю выше второго квартиля (Q2), но ниже третьего квартиля (Q3). Проводились профилактические мероприятия, включающие комплекс мер для низкого и среднего риска инфицирования, к которым дополнительно добавлялись следующие меры:

- сокращение времени контакта медицинского персонала с паиентами;
- работа медицинского персонала в костюме биологической защиты II типа;

- лабораторный контроль для медицинского персонала на наличие SARS-CoV-2 1 раз в 7 дней.

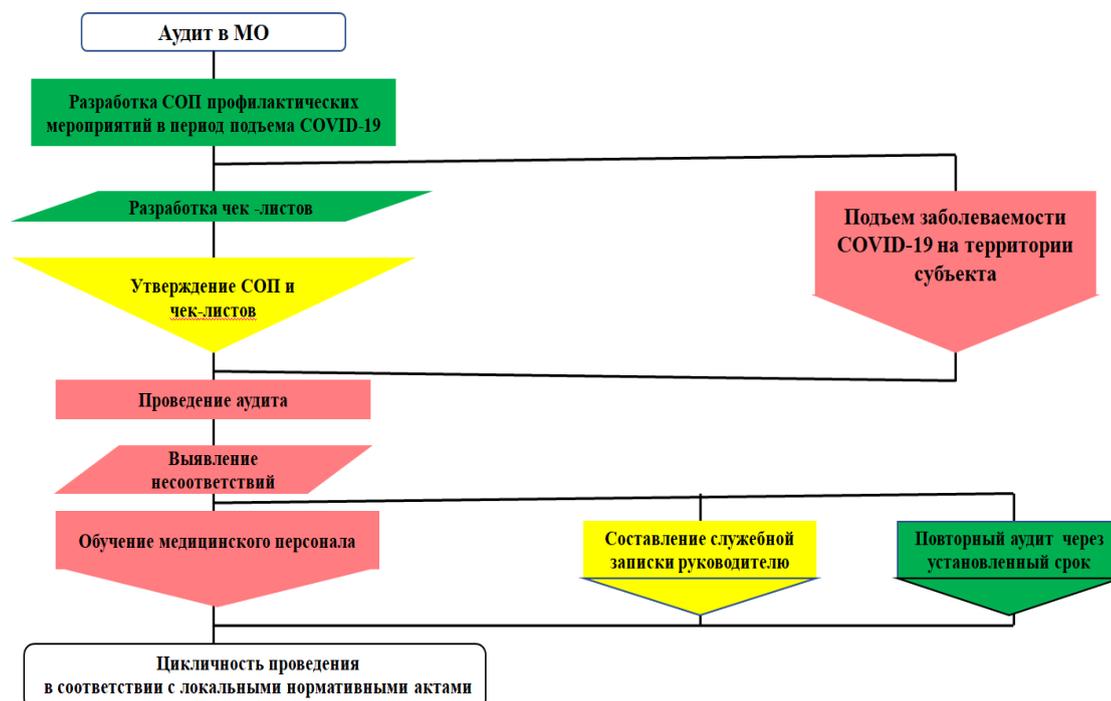


Рисунок – 5. Схема аудита профилактических мероприятий в медицинской организации противотуберкулезного профиля в период подъема заболеваемости COVID-19

При чрезвычайно высоком риске прирост заболеваемости COVID-19 в анализируемую неделю по отношению к предыдущей выше третьего квартиля (Q3). Проводились профилактические мероприятия, включающие комплекс мер для низкого, среднего и высокого риска инфицирования, при этом дополнительно вводился вахтовый метод работы медицинского персонала.

Важно непрерывно оценивать качество профилактических мероприятий и выявлять несоответствия стандартной операционной процедуре для их своевременной коррекции (рисунок 5).

Поэтапные профилактические меры внутрибольничного инфицирования в противотуберкулезных медицинских организациях в период подъема заболеваемости COVID-19 должны быть основаны на технологии градации и управления риском. Дифференцированный подход позволил оценить противоэпидемическую готовность медицинских организаций в период подъема заболеваемости COVID-19, выявить несоответствие проводимых профилактических мероприятий в зависимости от значения критерия риска инфицирования и повысить эффективность использования имеющихся ресурсов, материально-технической базы, кадрового потенциала с позиции риск-ориентированного подхода.

Введение поэтапных профилактических и противоэпидемических мероприятий с позиции риск-ориентированных технологий позволило предупредить внутрибольничную заболеваемость COVID-19 в

противотуберкулезных медицинских организациях и повысить эффективность использования имеющихся ограниченных ресурсов.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемический процесс туберкулеза в Кузбассе характеризовался высокой интенсивностью проявлений со значительными колебаниями в многолетней динамике ($210,59 \pm 2,68^{0/0000}$ в 1962г. до $35,4 \pm 1,06^{0/0000}$ в 1991 г.), тенденцией к снижению ($T_{\text{снижения}} = -173\%$), выраженной территориальной неравномерностью, высокой степенью вовлеченности всех возрастных групп, высокой долей безработных среди лиц трудоспособного возраста (57,87%). К началу пандемии заболеваемость, распространенность и смертность от туберкулеза в Кузбассе снижалась, но превышала показатели по РФ в 2 раза, доля МЛУ туберкулеза составила 54,6% с неуклонным ростом. Эпидемический процесс туберкулеза развивался на фоне высокой пораженности населения Кузбасса ВИЧ-инфекцией. Удельный вес ВИЧ-инфекции среди лиц с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза к началу пандемии составил 45,91% ($p < 0,0001$), темп роста (2009-2019гг.) – 245,84%. В период пандемии COVID-19 данные характеристики эпидемического процесса туберкулеза сохранялись.

2. Больные туберкулезом в 2,73 раза чаще болели COVID-19 в сравнении с населением, не болеющим туберкулезом ($7352,28^{0/0000}$ и $2694,34^{0/0000}$ соответственно, $p < 0,0001$). Заболеваемость COVID-19 в группе больных туберкулезом и в основной популяции населения, не болеющего туберкулезом, изменялась в зависимости от циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2 (Alpha и Beta геноварианты – превышала в 2,95 раза, $p < 0,0001$; Delta – в 4,56 раза, $p < 0,0001$; Omicron – в 1,89 раза, $p < 0,0001$).

3. Заболеваемость COVID-19 различалась в группе больных туберкулезом, находившихся на стационарном лечении с активным туберкулезом и в третьей группе диспансерного наблюдения по туберкулезу в 2,53 раза ($7352,28^{0/0000}$ и $2905,34^{0/0000}$ соответственно, $p < 0,0001$). Различия были более выражены во время циркуляции геноварианта Delta ($4924,07^{0/0000}$ и $2238,74^{0/0000}$ соответственно, $p < 0,0001$). Когорта больных с коинфекцией (ВИЧ/ТБ) в 1,24 раза чаще болела COVID-19, чем больные активным туберкулезом ($p = 0,0041$), и в 1,42 раза чаще в период циркуляции геноварианта Delta ($p < 0,0004$), в то время как заболеваемость COVID-19 среди лиц, живущих с ВИЧ, была выше в 2,27 раза ($p < 0,0001$), чем у населения, не пораженного ВИЧ-инфекцией.

4. В группе больных туберкулезом в период циркуляции геновариантов Alpha и Beta мужчины в 1,4 раза чаще болели COVID-19, чем женщины ($3052,63^{0/0000}$ и $2181,21^{0/0000}$ соответственно, $p = 0,14$), в то время как в популяции не болеющих туберкулезом женщины болели в 1,25 раз чаще мужчин ($1067,21^{0/0000}$ и $852,08^{0/0000}$ соответственно, $p < 0,0001$). В период пандемии (2020-2022гг.) заболеваемость на 19 % была выше у женщин, чем у мужчин ($6773,35^{0/0000}$ и $8073,07^{0/0000}$ соответственно, $p = 0,024$).

5. Больные туберкулезом с МЛУ и ШЛУ в 3,8 раза болели чаще

COVID-19 ($p < 0,0001$), чем больные с лекарственно чувствительной *M. tuberculosis*.

6. Популяция *M. tuberculosis* на территории Кузбасса гетерогенна. Выявлено доминирование изолятов группы Beijing (67,5%) и его эпидемических кластеров Beijing Central Asian Russian и B0/W148 (39,9 и 20,9% соответственно), которые значимо отличались по уровням МЛУ (50,8% и 85,3% соответственно, $p=0,005$). Штаммы от больных ВИЧ-ТБ (56,4% общей выборки) несли чаще МЛУ профиль (54,8%), чем в случаях туберкулеза без ВИЧ-инфекции (35,2%, $p=0,005$), что может быть связано с более высокими уровнями Beijing в группе больных ВИЧ-ТБ (75,0% против 57,7%; $p=0,026$). Частота генотипа Beijing у лиц, перенесших COVID-19, не отличалась от лиц, не болевших COVID-19 ($p=0,36$). SARS-CoV-2 был представлен геновариантами Alpha, Beta, Delta, Omicron и их подвидами и не отличался от циркулирующих геновариантов в Сибирском федеральном округе.

7. Летальность в популяции больных туберкулезом составила 2,07% и была выше таковой в популяции не болеющих туберкулезом (1,33%, $p=0,018$). Летальность в группе пациентов с коинфекцией (ВИЧ/ТБ) составила 3,26%, в популяции больных туберкулезом без коинфекции – 0,77%, $p=0,013$.

8. Вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2 у больных туберкулезом, развивалась в 2 раза реже ($p=0,0016$), оксигенотерапия потребовалась только в 5,71% случаев (25,02% в группе сравнения). При оценке параметров системного гомеостаза у больных туберкулезом отсутствовала нейтрофилия и лимфопения ($p < 0,0001$).

9. На основе риск-ориентированного подхода обоснованы критерии чрезвычайно высокого, высокого, среднего и низкого риска инфицирования SARS-CoV-2 и разработаны дифференцированные противоэпидемические и профилактические меры для медицинских организаций противотуберкулезного профиля, направленные на минимизацию риска заносов и внутрибольничного распространения COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется проведение градации риска внутрибольничного инфицирования COVID-19 и поэтапное введение профилактических мероприятий с позиции риск – ориентированного подхода. Дифференцированный подход позволяет оценить противоэпидемическую готовность МО в период подъема заболеваемости COVID-19, выявить несоответствие проводимых профилактических мероприятий в зависимости от категории риска инфицирования и повысить эффективность использования имеющихся ресурсов, материально-технической базы, кадрового потенциала.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением является дальнейшее изучение закономерностей развития эпидемического процесса при одновременной циркуляции различных патогенов с аэрозольным механизмом передачи

инфекции, совершенствование риск-ориентированных технологий контроля внутрибольничного инфицирования, основанном на мониторинге заболеваемости инфекциями, имеющими высокий эпидемический потенциал распространения. В первую очередь это относится к возбудителям SARS-CoV-2, вирусу гриппа, а также другим респираторным вирусам, вызывающим острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК

1. COVID-19 в популяции больных туберкулезом: эпидемиологическая и клиническая характеристика / И. Б. Лебедева, И. Ю. Осинцева, Т. Е. Бондаренко [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 71-84. – DOI 10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84.
2. Смертность при COVID-19 на фоне туберкулеза: систематический обзор и мета-анализ / И. Б. Лебедева, М. А. Шмакова, О. М. Дроздова, Е. Б. Брусина // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 78-85. – DOI 10.23946/2500-0764-2022-7-1-78-85.
3. Клинико-эпидемиологическая характеристика COVID-19 у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, осложнённой туберкулёзом / И. Б. Лебедева, О. Д. Бородкина, Т. Е. Бондаренко, Е. Б. Брусина // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 66-78. – DOI 10.31631/2073-3046-2023-22-2-66-78.
4. Генетическая структура и лекарственная устойчивость популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Кемеровской области — Кузбассе / Лебедева И.Б., Жданова С. Н., Кондратов И. Г., Сибиль К. В., Огарков О. Б., Брусина Е. Б. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. - 2023. - Т. 100. - №6. - С. 428-441. DOI: 10.36233/0372-9311-449

Материалы конференций

1. Assessment of the risk of severity of covid-19 on the background of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis /Lebedeva, I. B. and Shmakova, M. A. and Brusina, E. B./Инфинити 2022 (Пекин, 9 марта 2022 г.) С. 65-73. DOI: [10.34660/INF.2022.98.49.069](https://doi.org/10.34660/INF.2022.98.49.069)
2. Лебедева, И. Б. Эпидемический процесс туберкулеза в Кемеровской области / И. Б. Лебедева, Е. Б. Брусина // *Современный мир, природа и человек: сборник материалов XIX-ой Международной научно-практической конференции, Кемерово, 25 сентября 2020 года*. – Кемерово: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. – С. 219-224.
3. Лебедева, И. Б. Заболеваемость COVID-19 у больных туберкулезом / И. Б. Лебедева, Т. В. Пьянзова, Е. Б. Брусина // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням*

- имени академика В.И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума, Москва, 24–26 мая 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2021. – С. 94-95.
4. Лебедева, И. Б. Риск COVID-19 у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфицированных / И. Б. Лебедева, Е. Б. Брусина // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: Материалы VIII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, Сочи, 26–29 октября 2021 года. – Сочи: Индивидуальный предприниматель Кабанов Виктор Болеславович (Издательство "Новация"), 2021. – С. 113-114.
 5. Лебедева, И. Б. Риск COVID-19 у больных туберкулезом, эпидемиологическая характеристика / И. Б. Лебедева, Е. Б. Брусина // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 28–30 марта 2022 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2022. – С. 98.
 6. Лебедева, И. Б. Оценка тяжести течения COVID-19 у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / И. Б. Лебедева, М. А. Шмакова // Материалы XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 26–28 октября 2022 года / Под редакцией А.Ю. Поповой, В.Г. Акимкина. – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – С. 413-414.
 7. Лебедева И.Б. Эпидемиологическая безопасность в противотуберкулезных учреждениях в период пандемии COVID-19 /Эпидемиологические чтения - 2023: материалы межрегиональной научно-практической конференции (Кемерово, 3 октября 2023 г.) КемГМУ, 2023. – С.41-42.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВИЧ	–	Вирус иммунодефицита человека
ГДН	–	группа диспансерного наблюдения
ДИ	–	доверительный интервал
МЛУ	–	множественная лекарственная устойчивость
ОРВИ	–	острая респираторная вирусная инфекция
ШЛУ	–	широкая лекарственная устойчивость
COVID-19	–	coronavirus disease 2019
<i>M. tuberculosis</i>	–	<i>Micobacterium tuberculosis</i>
OR	–	отношение шансов (ОШ) (англ. Odds Ratio)
SARS-CoV-2	–	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
Q1, Q2, Q3, Q4	–	первый, второй, третий, четвертый квартиль

Подписано в печать 19.12.2024 г.

Формат 60 x 84 / 16.

Бумага – офсетная.

П. л. – 1,0.

Способ печати – оперативный.

Тираж 100 экз.

Отпечатано с готового авторского макета ООО «ВВС-А»
650099, г. Кемерово, ул. Д. Бедного, 1, оф. 423 т. (3842) 75-26-74
e-mail: ilya2k@bk.ru