УДК: 616.9:614.44.:616-002.5.:616.98:578.828.6]-084

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.11>

НОВАЯ КОРОНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Владимир МИШИН^{1,2}, др. мед. наук, профессор, академик АЭР, заслуженный врач РФ,
Анастасия МИШИНА^{1,2}, канд. мед. наук, доцент, Александр СОБКИН², канд. мед. наук,
Наталья СЕРГЕЕВА², Ольга ОСАДЧАЯ², канд. мед. наук

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России», г. Москва, Россия,

²ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г. А. Захарьина Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия

e-mail: mishin.vy@mail.ru

Резюме

Представлены материалы исследования 23 больных с наличием COVID-19 с впервые выявленным туберкулезом, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции со средним количеством CD4+ клеток не превышающем 30 кл./мкл крови и при отсутствии антиретровирусной терапии (основная группа) и 23 – с отсутствием COVID-19 (группа сравнения) и аналогичными по всем параметрам. Наличие и отсутствие COVID-19, характеризуется социальной дезадаптацией, наркозависимостью, с сопутствующим вирусным гепатитом В или С и ХОБЛ, генерализованным туберкулезом с внегочными поражениями различных органов и развитием других оппортунистических инфекций легких, сходными клинико-рентгенологическими проявлениями, дифференцировать которые возможно только микробиологическими и молекулярно-генетическими методами исследования. Для предотвращения экзогенного заражения здорового населения COVID-19 в обязательном порядке организовать активное регулярное обследование всех больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на наличие COVID-19, особенно на поздних стадиях, в кабинете противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в ПТД.

Ключевые слова: COVID-19, туберкулез, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, оппортунистические болезни легких.

Summary. New coronoviral infection (COVID-19) combined with tuberculosis in patients at late stages of HIV infection with immunodeficiency

The study materials of 23 patients with COVID-19 with newly diagnosed tuberculosis at the late stages of HIV infection with an average CD4 + cells count not exceeding 30 cells/μl of blood and in the absence of antiretroviral therapy (the main group) and 23 patients with no COVID-19 (the comparison group) and the similar parameters are presented. The presence or absence of COVID-19 is characterized by social maladjustment, drug addiction, concomitant viral hepatitis B or C and COPD, generalized tuberculosis with extrapulmonary damage of various organs and the development of other opportunistic pulmonary infections, similar clinical and radiological manifestations, which can only be differentiated by microbiological and molecular genetic research methods. To prevent exogenous infection of the healthy population with COVID-19, it is imperative to organize an active regular examination of all patients with tuberculosis and HIV infection for COVID-19, especially at the later stages, in the TB care office for HIV-infected people at TB dispensaries.

Key-words: COVID-19, tuberculosis, HIV infection, immunodeficiency, opportunistic pulmonary diseases.

Rezumat. Noua infecție cu coronavirus de tip nou (COVID-19) combinată cu tuberculoza la pacienții în stadiu tardiv a infecției HIV

Sunt prezentate materialele de studiu a 23 de pacienți cu COVID-19 cu tuberculoză caz nou diagnosticată în stadiile tardive ale infecției HIV, cu un număr mediu de celule CD4 + care nu depășesc 30 de celule/μl de sânge și în absența terapiei antiretrovirale (grupul principal) și 23 de pacienți fără COVID-19 (grupul de comparație) și parametrii similari. Prezența sau absența COVID-19 se caracterizează prin inadaptare socială, dependență de droguri, hepatită virală B sau C concomitentă și BPOC, tuberculoză generalizată cu afectare extrapulmonară a diferitelor organe și dezvoltarea altor infecții pulmonare oportuniste, manifestări clinice și radiologice similare, care poate fi diferențiată numai prin metode de cercetare genetică microbiologică și moleculară. Pentru a preveni infecția exogenă a populației sănătoase cu COVID-19, este imperativ să se organizeze o examinare activă regulată a tuturor pacienților cu tuberculoză și HIV infecție pentru COVID-19, în special în stadiile tardive, în biroul de supraveghere a pacienților cu tuberculoză infectați cu HIV la dispensarele TB.

Cuvinte-cheie: COVID-19, tuberculoză, infecție cu HIV, imunodeficiență, boli pulmonare oportuniste.

Введение. В настоящее время в иностранных публикациях из Китая, Германии, Испании, Италии, Британии и США, имеются сведения об отдельных клинических наблюдениях сочетания COVID-19 и ВИЧ-инфекции, где приводятся данные об отсутствии существенного влияния COVID-19 на клинические проявления и течение ВИЧ-инфекции [1-7].

В то же время, совершенно нет публикаций о клинических проявлениях COVID-19 у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ), в том числе при развитии оппортунистических болезней легких (ОБЛ).

Цель исследования. Изучить социальный статус, микробиологические иммунологические и клиничко-рентгенологические проявления COVID-19 у впервые выявленных больных с впервые выявленным ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Работа проведена на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России и в ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А.Захарьина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Основную группу составили 23 больных с наличием COVID-19 у впервые выявленным ТБ, с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ), IVB стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ, в возрасте 26-54 лет, мужчин было 17 (73,9±9,1%) и женщин – 6 (26,1±9,1%).

У пациентов основной группы в мазках из носоглотки и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) путем амплификации с обратной транскрипцией и флуоресцентной детекцией выявлена РНК SARS-CoV-2 [8, 9].

Группу сравнения составили 23 пациентов аналогичных больных отобранные по принципу «копия-пара» идентичные к больным основной группы с практически сходными возрастными, половыми, социальными и клиничко-лабораторным параметрами.

Для этиологической диагностики ОБЛ, развивающихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и вызываемых *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium nontuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*, *Cytomegalovirus hominis* и *Herpes simplex virus* применялись вирусологические, бактериологические, иммунологические методы и ПЦР диагностического материала респираторного тракта [10].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала (CI). Критерий достоверности Р определялся по таблице Стьюдента. Различия между средними арифметическими значениями считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У всех 46 больных обеих групп ВИЧ-инфекция была первым заболеванием, а ТБ был выявлен через 5-8 лет. Все они состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности к обследованию и лечению, не работали и не имели семьи. Все пациенты страдали наркозависимостью, употребляли алкогольные напитки и курили табачные изделия. У всех больных диагностированы сопутствующая патология: вирусный гепатит В или С и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 16 (69,6±9,6%).

ТБ у всех 46 больных был выявлен при обращении с симптомами острого воспалительного респираторного заболевания в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи или в СПИД-центр и подтвержден при комплексном обследовании в ПТД, и они были госпитализированы специализированное отделение для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. При выявлении COVID-19 23 пациента основной группы изолированы в специализированное наблюдательное отделение.

Распределение больных в наблюдаемых группах по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных в наблюдаемых группах по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови (M±m)

Группы наблюдения	Число больных	Количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови			
		50-30	29-20	19-10	<9
Основная группа	Абс. 23 % 100	5 21,7±8,6	6 26,1±9,2	9 39,1±10,2	3 13,0±7,0
Группа сравнения	Абс. 23 % 100	6 26,1±9,2	6 26,1±9,2	7 30,4±9,6	4 17,4±7,9

Как показано в *табл. 1*, в наблюдаемых группах показатели количества CD4⁺ лимфоцитов в 1 мкл крови практически не различались. В основной группе у 21,7% больных количество CD4⁺ лимфоцитов было в диапазоне 50-30 кл./мкл крови, у 26,1% – 20-29, у 39,1% – 19-10 и у 13% – менее 9, а группе сравнения, соответственно: у 26,1%, у 26,1%, у 30,4% и у 17,4 ($p>0,05$).

Среднее количество CD4⁺ лимфоцитов в 1 мкл крови также было сходным и составляло у больных основной группы $24,7\pm 0,29$ кл./мкл крови, а в группе сравнения – $28,3\pm 0,33$ ($p>0,05$). Вирусная нагрузка у больных в обеих наблюдаемых группах была более 500 000 РНК ВИЧ копий/мл крови.

Таким образом, при наличии и отсутствии COVID-19, у впервые выявленных больных ТБ с IVB стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ, количество CD4⁺ лимфоцитов в крови было от 50 клеток и ниже в 1 мкл крови, среднее количество CD4⁺ клеток не превышающем 30 кл./мкл крови и вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ копий/мл крови, что определяет однотипность низкого иммунного ответа на различные по этиологии возбудители и определяет сходство распространенности патологических поражений и клинико-рентгенологических проявлений.

У больных основной группы и группы сравнения ТБ имел генерализованный характер с множественными внелегочными поражениями, подтвержденными выделением МБТ в диагностическом материале из различных органов. У пациентов основной группы два органа были поражены у 11 пациентов, три – у 6, четыре – 2 и пять – у 2, а в группе сравнения, соответственно: два органа – у 10 и 12, три – 8 и 5, четыре – 1 и 2 и пять 1 и 2 ($p>0,05$). Наиболее частыми внелегочными локализациями ТБ у больных в наблюдаемых группах были кишечник, брыжеечные лимфатические узлы (у 16 и 17) и периферические лимфатические узлы (у 18 и 18). ТБ ЦНС в основной группе диагностировался у 6 пациентов и группы сравнения у 5, мочеполовой системы, соответственно: у 7 и у 8, поражения плевры – у 8 и у 8, селезенки – у 4 и у 3, костей и суставов – у 4 и у 5. Поражения щитовидной железы, надпочечников, перикарда, внутреннего уха, встречались у единичных пациентов.

У больных в наблюдаемых группах при микробиологическом и ПЦР исследовании диагностического материала из респираторного тракта были дополнительно диагностированы ОБЛ, частота

которых по группам существенно не различалась. Бактериальная пневмония (БП), с выделением *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* в основной группе была у 8 больных и в группе сравнения – у 7; кандидозная пневмония (КП), с выделением *Candida albicans*, соответственно: у 5 и у 6; микобактериоз легких (МБЛ), с выделением *Mycobacterium nontuberculosis (aviumcomplex)*, соответственно: – у 4 и у 5; пневмоцистная пневмония (ППЦП), с выделением *Pneumocystis jiroveci*, соответственно: у 3 и у 2; герпесвирусная пневмония (ГВП), с выделением *Herpes simplex virus*, соответственно: у 1 и у 2 и цитомегаловирусная пневмония (ЦМВП), с выделением *Cytomegalovirus hominis*, соответственно: у 2 и у 1. При этом у 11 больных основной группы и 9 – группы сравнения было сочетание двух ОБЛ.

Следовательно, при наличии и отсутствии COVID-19, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом и при отсутствии АРВТ, ТБ имел генерализованный характер с внелегочными поражениями различных органов и наличием ОИЛ, что определяет тяжесть течения заболевания и сходство клинических проявлений, ввиду одновременного наложения сразу нескольких патологий, требующих этиологической диагностики конкретных болезней.

Клиническая картина болезни у больных основной группы и группы сравнения практически не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации и общими воспалительными изменениями, с потерей массы тела, адинамией, головной болью, миалгией, невропатией, энцефалопатией, сердцебиением, бледностью кожных покровов, лихорадкой, ознобом и показателями воспаления в лабораторных анализах, характерных для септического состояния. Это сочеталось также с симптомами поражения других органов и систем.

Клиническая картина воспалительных изменений респираторной системы у всех больных также существенно не различалась и характеризовалась одышкой, кашлем, выделением слизисто-гнойной мокроты и наличием разнокалиберных хрипов в легких. Следует отметить, что у пациентов основной группы, кашель был более выражен, мокрота имела гнойный характер с кровохарканьем, был бронхоспазм и нарастающая легочно-сердечная недостаточность, а в ряде случаев, при наличии COVID-19, отмечалась потеря вкуса или обоняния.

Таким образом, при наличии и отсутствии COVID-19, у впервые выявленных больных ТБ на

поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом и при отсутствии АРВТ, клиническая картина характеризовалась синдромом интоксикации, общими воспалительными, респираторными проявлениями и практически была одинакова и неспецифична, а установить особенности различия возможно только путем этиологической диагностики COVID-19.

На КТ органов грудной клетки у больных основной группы и группы сравнения визуализируется комплекс сочетания трех основных синдромов поражения. Во-первых, синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров (от мелких до крупных) и различной интенсивности (от низкой до высокой), с тенденцией к слиянию и образованию инфильтратов, преимущественно в нижних долях легких с развитием деструкции легочной ткани и бронхогенным обсеменением, а у более половины больных развитием экссудативного плеврита или эмпиемы плевры. Во-вторых, синдром аденопатии, представленный двухсторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов с инфильтративными изменениями по периферии. В-третьих, синдром патологии легочного рисунка, представленный уплотнением интерстициальной ткани с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, смазанностью и усилением легочного рисунка с участками по типу «матового стекла», который имел «сетчатый» характер, вследствие развития интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, на фоне чего выявляется уплотнением междолевой и висцеральной плевры.

На фоне сочетания и наложения нескольких патологий визуализировать поражения, вызванные COVID-19, у больных основной группы, не представлялось возможным. При этом площадь поражения легких у больных основной группы и группы сравнения составляла практически 100%.

Таким образом, на КТ органов грудной клетки при наличии и отсутствии COVID-19, у больных

ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом и при отсутствии АРВТ, дифференцировать конкретные патологии, в том числе ОБЛ) было практически не возможным, а только этиологическая диагностика позволяет диагностировать конкретного возбудителя и своевременно назначить специфическое лечение.

Заключение. Наличие и отсутствие COVID-19, у впервые выявленных больных ТБ с IVB стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и отсутствием АРВТ, заболевание протекает с выраженным иммунодефицитом, ТБ генерализованными поражениями и высокой частотой ОБЛ, что проявляется сходством клинико-рентгенологических проявлений, дифференцировать которые не представляется возможным.

Для своевременного назначения индивидуализированного комплексного лечения в соответствии с этиологией заболевания, необходимо проводить микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование разнообразного диагностического материала для выявления SARS-CoV-2, МБТ и возбудителей ОБЛ.

С учетом полученных нами результатов о сходстве иммунологических и клинико-рентгенологических проявлений, при наличии и отсутствии COVID-19 у больных ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом и при отсутствии АРВТ, делает данную категорию больных особенно опасной для заражения здорового населения, с учетом их социальной дезадаптации, отношению к состоянию своего здоровья и не приверженности к обследованию и лечению.

Мы рекомендуем, для предотвращения экзогенного заражения здорового населения COVID-19 в обязательном порядке организовать активное регулярное обследование всех больных ТБ и ВИЧ-инфекции, особенно на поздних стадиях и при отсутствии АРВТ, для выявления ПЦР РНК SARS-CoV-2, изоляции и комбинированного лечения.

Литература

1. Blanco J., Ambrosioni J., Garcia F., Martínez E., Soriano A., Mallolas J., Miro J.M. *COVID-19 in HIV Investigators. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. Lancet HIV.* 2020 Apr 15. pii: S2352-3018(20)30111-9.
2. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L., Holden K.A., Read M., et al. *Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterization protocol.* medRxiv preprint <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>
3. Gervasoni C., Meraviglia P., Riva A., Giacomelli A., Oreni L., Minisci D., Atzori C., Ridolfo A., Cattaneo D. *Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019.* Clin Infect Dis. 2020 May 14. pii: ciaa579. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa579>
4. Guo W., Ming F., Dong Yu., Zhang Q., Zhang X., Pingzheng Mo., Yong F., Liang Ke. *A Survey for COVID-19 among HIV/AIDS Patients in Two Districts of Wuhan.* The Lancet. D-20-02926. China-Manuscript. Draft-Manuscript <https://doi.org/10.2139/ssrn.3550029>
5. Härter G., Spinner C.D., Roeder J., Bickel M., Krznaric I., Grunwald S., Schabaz F., Gillor D., et al.

COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. Infection. 2020 May 11. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01438-z>

6. Karmen-Tuohy S., Carlucci P.M., Zacharioudakis I.M., Zervou F.N., Rebick G., Klein E., Reich J., Jones S., Rahimian J. *Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19. medRxiv.* [This preprint report has not been peer-reviewed] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.07.20094797v1>

7. Wu Q., Chen T., Zhang H. *Recovery from COVID-19 in two patients with coexisted HIV infection. J Med Virol.* 2020 May 13. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1002/jmv.26006>

8. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – 2020. –

46 с. // Temporary methodical recommendations on TB management in the conditions of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic. The All-Russian Public Organization “Russian Society of Phthisiatricians”, 2020, 46 p. (In Russ.)

9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М. – Тверь: Издательство «Триада». – 2014. – 56 с. // Federal clinical recommendations on diagnosis and management of TB in HIV-infected patients. Moscow – Tver, Triada, 2014, 56 p.

10. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации, утвержденные МЗ РФ. / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. – 2020. – 530 с. // HIV infection in adults. Clinical recommendations endorsed by the Ministry of Health of the Russian Federation. The National Association of Specialists in Prevention, Diagnosis and Management of HIV infection, 2020, 530 p.

УДК: 616.24-002.5:616.379-008.64:616.441-002]-078:57.083.3
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.12>

INFLUENCE OF SODIUM SELENITE ON IMMUNOLOGICAL INDEXES OF TUBERCULOSIS PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Svetlana MATVYEVAYA, PhD, associate professor.

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

e-mail: kjara.clair@gmail.com

Summary

In 60 tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis serum level of selenium, thyroid state and immunological indexes were studied. Low level of selenium, subclinical hypothyroidism and weaken immunological response toward tuberculosis were diagnosed. Prescribing of selenite sodium with 200 μ daily during 2 months normalized serum level of selenium, restored thyroid function and improved immunological response. Inclusion of selenite sodium in complex therapy of tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis after examination of serum level of selenium and thyroid state is recommended.

Key-words: tuberculosis, co-infection, diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis.

Резюме. Влияние нитрата селена на показатели иммунитета у больных туберкулезом с сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом

У 60 больных туберкулезом с сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом изучались уровень селена в сыворотке крови, тиреоидный статус и показатели иммунитета. Диагностирован низкий уровень селена, субклинический гипотиреоз и снижения иммунного ответа на туберкулезную инфекцию. Назначение селенита натрия по 200 мг ежедневно в течение 2 месяцев нормализовало уровень селена в сыворотке крови, восстановило функцию щитовидной железы и улучшило иммунологический ответ. Рекомендуется включение селенита натрия в комплексную терапию пациентов с туберкулезом с сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом после исследования уровня селена в сыворотке крови тиреоидного статуса.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит.