

УДК: 616.98:616-002.5+578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.08>

КОИНФЕКЦИЯ ТУБЕРКУЛЁЗ/COVID-19: ЧТО МЫ ИМЕЕМ?

Гюльзар АЛИЕВА, канд. мед. наук,
Ирада АХУНДОВА, канд. мед. наук,
Севда МУСТАФАЕВА,
Ромелла ОСМАНОВА,
Назиля МУРГУЗОВА, канд. мед. наук
НИИ Легочных Заболеваний, г. Баку, Азербайджан
e-mail: gulzarino@yahoo.com

Резюме.

Цель. Оценка влияния COVID-19 на клиническое течение туберкулёза у пациентов, госпитализированных в НИИ Легочных Заболеваний г. Баку.

Обследованы 103 пациента с коинфекцией ТБ/COVID-19 в возрасте 21-74 года. У пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 давность заболевания ТБ составила до 1 месяца у 13,8%, от 1-го до 6 месяцев у 4,6% и более 6 месяцев у 81,6% пациентов. Давность заболевания COVID-19 составила до 1 недели у 35,6%, более 1 недели у 64,4% пациентов. Заражение двумя разными инфекциями, поражающими легочную ткань, способствовало нередко неточностям при рентгенологическом обследовании пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19. У большинства пациентов (79,6%) была диагностирована лёгочная форма ТБ, причем у 54,2% из них отмечался двусторонний процесс. Внелегочный ТБ был диагностирован у 7,8% пациентов. Вирусная пневмония вследствие COVID-19 наблюдалась у 78,6% пациентов. Клиническая симптоматика больных с коинфекцией ТБ/COVID-19 характеризуется обилием жалоб со стороны одного и того же пациента. Случаи устойчивых форм туберкулёза среди этих пациентов составили 16,5%, что выше показателя резистентного ТБ по стране. Из них у 9-ти резистентность к противотуберкулёзным препаратам была выявлена впервые. Вторичная респираторная флора была обнаружена у 42,7% пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19. Среди пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 летальный исход отмечался в 9,7% случаев, что гораздо выше показателей смертности от ТБ и COVID-19 по стране.

Ключевые слова: COVID-19, туберкулёз, коинфекция

Summary. TB/COVID-19 co-infection: What we have?

Aim. Assessment of the impact of COVID-19 on the clinical course of tuberculosis in patients hospitalized at the Research Institute of Lung Diseases in Baku.

103 patients with TB/COVID-19 co-infection aged 21-74 years were examined. In patients with TB/COVID-19 co-infection, the duration of TB disease was up to 1 month in 13.8%, from 1 to 6 months in 4.6%, and more than 6 months in 81.6% of patients. The duration of COVID-19 disease was up to 1 week in 35.6%, more than 1 week in 64.4% of patients. Contamination with two different infections affecting the lung tissue has contributed to frequent inaccuracies in a radiological examination of patients with TB/COVID-19 co-infection. The majority of patients (79.6%) were diagnosed with pulmonary TB, with 54.2% of them having a bilateral process. Extrapulmonary TB was diagnosed in 7.8% of patients. Viral pneumonia due to COVID-19 was observed in 78.6% of patients. Clinical symptoms of patients with TB/COVID-19 co-infection are characterized by an abundance of complaints from the same patient. Cases of resistant forms of tuberculosis among these patients amounted to 16.5%, which is higher than the rate for resistant TB in the country. Of these, 9 resistance to anti-tuberculosis drugs was detected for the first time. Secondary respiratory flora was found in 42.7% of patients with TB/COVID-19 co-infection. Among patients with TB/COVID-19 co-infection, death was observed in 9.7% of cases, which is much higher than the mortality rates from TB and COVID-19 in the country.

Keywords: COVID-19, tuberculosis, co-infection

Rezumat. Coinfecția TB/COVID-19: ce avem?

Scop. Evaluarea impactului COVID-19 asupra evoluției clinice a tuberculozei la pacienții internați la Institutul de Cercetare a Bolilor Pulmonare din Baku.

Au fost examinați 103 pacienți cu coinfecție TB/COVID-19 cu vârsta cuprinsă între 21-74 de ani. La pacienții cu coinfecție TB/COVID-19, durata bolii TB până la 1 lună a fost la 13,8%, de la 1 la 6 luni la 4,6% și mai mult de 6 luni la 81,6% dintre pacienți. Durata bolii COVID-19 până la 1 săptămână a fost la 35,6%, mai mult de 1 săptămână la 64,4% dintre pacienți. Infecția cu două infecții diferite care afectează țesutul pulmonar a contribuit la inexactități frecvente în examinarea radiologică a pacienților cu coinfecție TB/COVID-19. Majoritatea pacienților (79,6%) au fost diagnosticați cu TB pulmonară, 54,2% dintre aceștia având un proces bilateral. TB extrapulmonară a fost diagnosticată la 7,8% dintre pacienți. Pneumonia virală din cauza COVID-19 a fost observată la 78,6% dintre pacienți. Simptomele clinice ale paci-

еңților cu coinfecție TB/COVID-19 sunt caracterizate de o abundență de plângeri de la același pacient. Cazurile cu forme rezistente de tuberculoză în rândul acestor pacienți a constituit 16,5%, ceea ce este mai mare decât rata tuberculozei rezistente din țară. Dintre acestea, 9 au fost caz nou cu rezistență la medicamentele antituberculoase. Flora respiratorie secundară a fost identificată la 42,7% dintre pacienții cu coinfecție TB/COVID-19. În rândul pacienților cu coinfecție TB/COVID-19 decesul a fost observat în 9,7% din cazuri, ceea ce este mult mai mare decât ratele mortalității prin TB și COVID-19 din țară.

Cuvinte cheie: COVID-19, tuberculoză, coinfecție.

Введение.

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV2 уже позади, однако некоторые вопросы, связанные с ней все еще вызывают немалый интерес. В странах с высоким бременем туберкулеза (ТБ), к которым относится и Азербайджан, встречалось достаточно случаев с коинфекцией COVID-19 и ТБ.

На основании задействованного иммунологического механизма обнаружена общая дисрегуляция иммунных реакций при COVID-19 и ТБ, что свидетельствует о двойном риске, связанном с коинфекцией, усугубляющей тяжесть течения COVID-19 и способствующей прогрессированию заболевания ТБ [1, 3, 5, 6, 9].

Со временем накапливается информация о взаимодействии ТБ и COVID-19, однако все еще недостаточно материала для полной оценки исхода коинфекции. Несмотря на имеющееся число случаев, данные, необходимые для прогнозирования воздействия пандемии COVID-19 на пациентов с латентным ТБ и последствиями ТБ, еще впереди [2, 5, 10].

У людей с ТБ вероятность заражения COVID-19 не выше, но у пациентов с ранее существующим ТБ больше шансов на развитие серьезных осложнений от COVID-19. Необходимы дополнительные высококачественные исследования из разных стран, чтобы лучше понять связь между ТБ и прогнозом COVID-19 [3, 4, 7, 10].

Цель исследования.

Оценка влияния COVID-19 на клиническое течение туберкулеза у пациентов, госпитализированных в НИИ Легочных Заболеваний г. Баку.

Материалы и методы.

Объектом исследования явились 103 пациента с коинфекцией TB/COVID-19, находящиеся на стационарном лечении в специализированном отделении НИИ Легочных заболеваний с апреля 2020 года по октябрь 2021 года. Возраст пациентов от 21 года до 74 лет, мужчины составили подавляющее большинство - 70,9% (n73). Применялись клинические, клинико-лабораторные, микробиологические, молекулярно-генетические

и радиологические методы исследования. Для сравнения использованы некоторые клинические данные 101 пациента с ТБ и 131 пациента с COVID-19, а также показатели смертности от ТБ и COVID-19 по стране.

Результаты и обсуждение.

У пациентов с коинфекцией TB/COVID-19 давность заболевания ТБ составила до 1 месяца у 13,8%, от 1-го до 6 месяцев у 4,6% и более 6 месяцев у 81,6% пациентов. Давность заболевания COVID-19 составила до 1 недели у 35,6%, более 1 недели у 64,4% пациентов. Среди вредных привычек курение наблюдалось у 27,6%, злоупотребление алкоголем у 11,5%, употребление наркотических препаратов у 2,2% пациентов. Тяжелое клиническое течение отмечалось у 35,9%, средне-тяжелое у 52,4% пациентов. Сопутствующие заболевания отмечались у 58,2% пациентов: сахарный диабет - 20,4%, артериальная гипертензия - 10,7%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) по 4,9%, цирроз печени, вирусные гепатиты В и С по 2,9%, а также ВИЧ-инфекция, острый тромбоз вен нижних конечностей, хроническая почечная болезнь, хронический бронхит, онкопатология, кроме того один пациент был с синдромом Дауна и 2 пациентки находились в послеродовом периоде. Одновременно две разные патологии имели четверо пациентов (сахарный диабет и ХОБЛ, сахарный диабет и ИБС, артериальная гипертензия и острый тромбоз вен нижних конечностей, ВИЧ-инфекция и гепатит С). Осложнения в виде вирусной пневмонии отмечались у 78,6% пациентов, дыхательной недостаточности у 76,7%, острой сердечно-сосудистой недостаточности у 9,7%, тромбоэмболии легочной артерии у 4,9%, токсической энцефалопатии у 4,9%, острая почечная недостаточность у 1,9% пациентов.

При коинфекции TB/COVID-19 наблюдалось множество клинической симптоматики у одного и того же пациента по сравнению со скудной симптоматикой при ТБ и умеренной при COVID-19 (рис. 1).

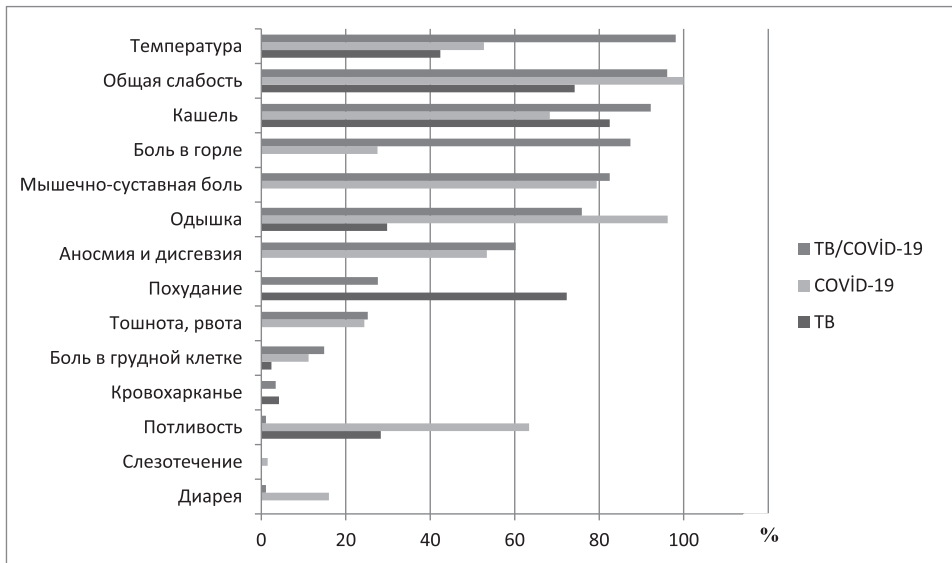


Рисунок 1. Сравнение жалоб пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19, с COVID-19 и с ТБ
 Figura 1. Comparison of complaints of patients with TB/COVID-19 co-infection, with COVID-19 and with TB

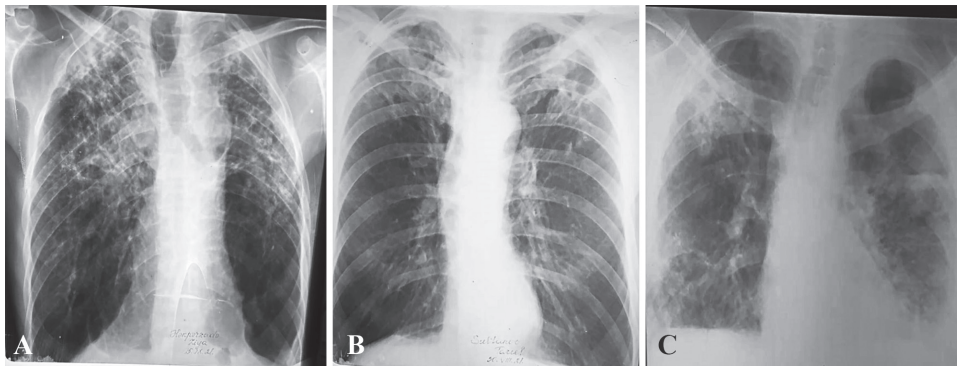


Рисунок 2. Рентгенограммы пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19
 Figura 2. Radiographs of patients with TB/COVID-19 co-infection

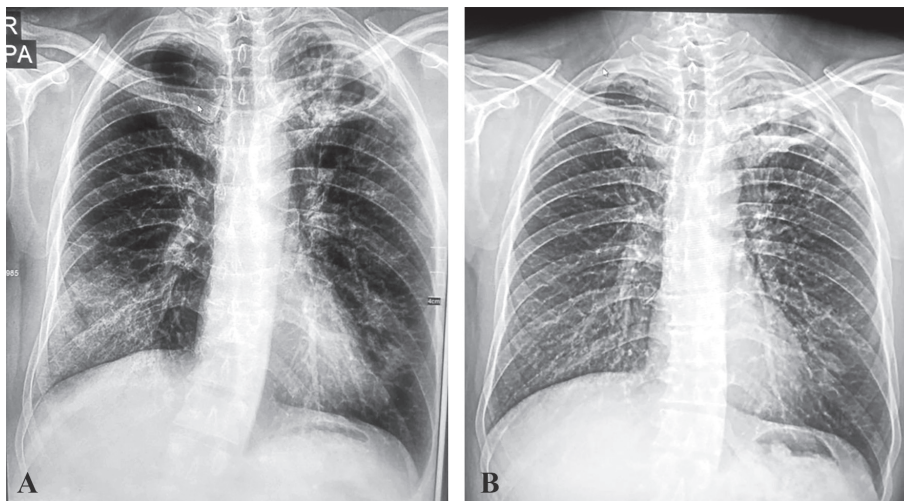


Рисунок 3. Рентгенограммы пациента с коинфекцией ТБ/COVID-19: А. 18.09.2021 -Неравномерные затемнения легочных полей, особенно справа (признаки, более характерные для COVID-19), а также полостное изменение верхней доли левого легкого (признак ТБ); В. 30.09.2021 - затемнения легочных полей, связанные с COVID-19 не отмечаются, видна полость в верхней доле левого легкого.

Figura 3. Radiographs of the patient with TB/COVID-19 co-infection: А. 18.09.2021 - Uneven darkening of the lung fields, especially on the right (signs more characteristic of COVID-19), as well as cavitory change in the upper lobe of the left lung (a sign of TB); В. 30.09.2021 - There are no cloudings of the lung fields associated with COVID-19, and the cavity is visible in the upper lobe of the left lung.

Заражение двумя разными инфекциями, поражающими легочную ткань, способствовало нередко неточностям при рентгенологическом обследовании пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19. Наличие инфильтративных и деструктивных изменений на рентгенограммах А и Б более характерно для туберкулёза, хотя у обоих пациентов ПЦР тест на COVID-19 был позитивным (рис. 2). На рентгенограмме С двусторонние воспалительные изменения усложнили диагностику туберкулёза (рис. 2). Как правило, компьютерная томография значительно ускоряет радиологическую диагностику коинфекции ТБ/COVID-19, однако не всегда оказывается возможным проводить всех пациентов через этот дорогостоящий метод обследования.

У большинства пациентов (79,6%) была диагностирована лёгочная форма ТБ, причем у 54,2% из них отмечался двусторонний процесс. Инфильтративный ТБ наблюдался у 61,2%, фиброзо-кавернозный у 21,5%, кавернозный у 4,2%, очаговый у 11,1%, диссеминированный ТБ у 1% и туберкулёма у 1% пациентов. Внелёгочный ТБ был диагностирован у 7,8% пациентов: экссудативный плеврит (n5), спондиллит (n4), ТБ тазобедренного сустава (n2), ТБ кишечника (n1), ТБ грудины (n1) и ТБ правого локтевого сустава (n1). Лёгочный и внелёгочный ТБ одновременно отмечался у 5,8% пациентов. Остаточные явления после перенесенного ТБ оказались у 6,8% пациентов.

Согласно диспансерным группам больных ТБ первичные пациенты составили 18,7%, повторные 32,2%, пациенты с рецидивом 35,5%, пациенты, получившие безуспешный курс лечения, составили 32,2%.

Молекулярно-генетический анализ мокроты на ТБ (GeneXpert/Rif) показал в 44,7% случаев чувствительность к рифампицину, резистентность к рифампицину была выявлена в 16,5% случаев. У остальных 38,5% пациентов GeneXpert/Rif оказался негативным. Согласно результатам теста на лекарственную чувствительность на жидких и твёрдых питательных средах (MGIT и Левенштейн-Йенсена) 87 пациентов чувствительность к препаратам 1-го ряда сохранилась у 40,2% пациентов. Резистентность выявлена к рифампицину в 9,2%, к изониазиду в 3,4% случаев. Полирезистентность отмечена у 2,3% пациентов, широкая и множественная лекарственная устойчивость (ШЛУ и МЛУ) выявлена у 3,4% и у 4,6% пациентов соответственно. У остальных 36,9% пациентов роста культуры не отмечалось, необходимо учесть, что более половины из них на момент поступления в стационар уже получали противотуберкулёзное лечение.

Вторичная респираторная флора у пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 была выявлена у 42,7% пациентов. Среди бактериальной флоры больше был выявлен *Staphylococcus Aureus* (6,8%). Меньше встречались *Enterobacter* (5 случаев), *Klebsiella pneumoniae* (3), *Staphylococcus epidermidis* (3), *Pseudomonas aureginosa* (2), грамотрицательные палочки (3), а также α - и β -гемолитические стрептококки (по 2 случая). Преимущество составили грибы рода *Candida* (13,6%) и у 3(2,9%) пациентов выявлен *Aspergillus fumigatus*.

Значимые изменения в общем анализе крови проявились снижением гемоглобина у 46,7%, лейкоцитозом у 26,2%, лейкопенией у 5,8%, тромбоцитозом у 21,4%, тромбоцитопенией у 5,8%, лимфопенией у 32%, а также повышением СОЭ у 45,6% пациентов. Значимые изменения в биохимическом анализе крови проявились повышением следующих показателей: ферритина (91,3% случаев), С-реактивного белка (38,8%), протромбинового индекса (43,6%), аспартатаминотрансферазы (24,2%) и аланинаминотрансферазы (26,2%), билирубина (2,9%), креатинина (9,7%) и мочевины (7,8%).

Комплексное лечение пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 включало противовирусную и противотуберкулёзную терапию, неспецифическую антибактериальную терапию при наличии вторичной респираторной флоры (42,7% пациентов), лечение коагулопатий, патогенетическую и симптоматическую терапию, детоксикационную терапию, витаминотерапию, а также кислородотерапию (у 47,6% пациентов). Противовирусные препараты назначались согласно временным рекомендациям. Вначале пандемии применялись умифеновир (800мг/сутки – 16 пациентов (15,5%)) и комбинация лопинавир/ритонавир (800/200 мг/сутки – 15 п (14,6%)), впоследствии стали назначать фапиравир (3200мг первые сутки, далее по 1200мг/сутки – 61 п (59,2%)) и ремдесивир (200мг первые сутки, далее по 100мг/сутки – 11 п (10,7%)). Выбор противотуберкулёзных препаратов осуществлялся согласно чувствительности к ним кислотоустойчивых микобактерий: чувствительные пациенты получали препараты I ряда (изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол), у резистентных пациентов выбирались 4-5 эффективных препаратов, согласно формам резистентности и индивидуальному тесту лекарственной чувствительности.

Сложности лечения пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 заключались в сочетании противовирусных и противотуберкулёзных препаратов, как средств с большим количеством побочных эффек-

тов (тошнота, рвота, потеря аппетита и т.д.), особенно у пациентов с устойчивыми формами туберкулеза. Наличие вторичной респираторной флоры вызывало определенные трудности в выборе соответствующих антибактериальных препаратов, которые правильно сочетались бы с противотуберкулезными препаратами, а в некоторых случаях оказывали бы одновременно и противотуберкулезный эффект, не нарушая схемы лечения ТБ.

Сложности ведения пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 также были связаны с коррекцией сопутствующих патологий (сахарный диабет, сердечно-сосудистые болезни, ВИЧ-инфекция, гепатиты и др.), лечением осложнений, назначением высокопоточной кислородотерапии и респираторной поддержки (была необходима 47,6% пациентов), проведением патогенетической терапии, а также с психологическими проблемами пациентов.

Контроль терапии проводился оценением клинического состояния пациентов, результатов повторных лабораторных (в том числе ПЦР тест на COVID-19) и радиологических исследований. Положительная клиничко-рентгенологическая динамика отмечалась у 93(90,3%) пациентов, что позволило им продолжить лечение туберкулеза в диспансерах по месту жительства (рис 3: представлены рентгенснимки одного из этих пациентов).

Летальный исход отмечался у 10 (9,7%) пациентов. Необходимо отметить, что в 7 из 10 случаев смерть пациента наступила в первые 3-е суток госпитализации. Причинами смерти явились острая сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и острая почечная недостаточность. Смертельный исход отмечался в основном у пациентов с запущенными формами туберкулеза и COVID-19 при наличии нескольких сопутствующих патологий (например, диабет и ИБС, ВИЧ инфекция и гепатиты).

Выводы

Клиническая симптоматика пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 характеризуется обилием жалоб со стороны одного и того же пациента. Для коинфекции ТБ/COVID-19 характерно преимущественно тяжелое (35,9%) и средне-тяжелое (52,4%) клиническое течение болезни.

Кoineкция ТБ/COVID-19 гораздо чаще встречается у мужчин (70,9%). Наиболее уязвимыми оказались пациенты в возрастной группе 51-60 лет (27,2%).

У пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 среди сопутствующих нозологий наиболее часто встречались сахарный диабет (20,4%) и сердечно-сосудистые болезни (15,5%).

Из клинических форм туберкулеза наиболее часто отмечался инфильтративный туберкулез легких (61,2%). Среди пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 распространенность устойчивых форм туберкулеза составила 16,5%, что выше показателя по резистентному ТБ по стране. Из них у 9-ти пациентов резистентность к противотуберкулезным препаратам была выявлена впервые.

Вторичная респираторная флора была выявлена у 42,7% пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19.

Среди пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19 летальный исход отмечался в 9,7% случаев, что гораздо выше показателей смертности от ТБ и COVID-19 по стране.

Литература

1. Cilloni L, Fu H, Vesga JF, Dowdy D, et al. *The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis*. EClinicalMedicine. 2020;28:100603, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100603>.
2. Crisan-Dabija R, Grigorescu C, Pavel CA, et al. *Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the past viral outbreaks and possible future out-comes*. Can Respir J. 2020;2020:1401053.
3. Daneshvar P., Hajikhani B., Sameni F. *COVID-19 and tuberculosis coinfection: An overview of case reports/ case series and meta-analysis of prevalence studies*. Heliyon. 2023 Feb; 9(2): e13637.
4. Gao Y, Liu M, Chen Y, et al. *Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: a rapid systematic review and meta-analysis*. J Med Virol 2021;93:194–6.
5. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione MC. *Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital*. Eur Respir J. 2020;56(1):2001708.
6. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, et al. *Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases*. Eur Respir J. 2020;56(1):2001398.
7. Tadolini M, García-García J-M, Blanc F-X, et al. *On tuberculosis and COVID-19 co-infection*. Eur Respir J 2020;56:2002328.
8. The TB/COVID-19 Global Study Group. *Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort*. Eur Respir J 2022; 59: 2102538
9. Visca D., Ong C.W.M., Tiberi S., et al. *Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects*. Pulmonology 2021, 27(2): 151-165.
10. Wang Q., Guo Sh., Wei X., Dong Q., et al. *Global prevalence, treatment and outcome of tuberculosis and COVID-19 coinfection: a systematic review and meta-analysis (from November 2019 to March 2021)*, BMJ Open 2022;12:e059396.