

УДК 578.834.1:[578.828-76+616-002.5]

ДИНАМИКА ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т.В. Гололобова, М.Н. Кондакова, Р.Г. Ковалева, А.В. Елькин

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, г. Санкт-Петербург

С целью оценки динамики течения туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции исследованы клинико-рентгенологические и лабораторные данные 36 пациентов, с учетом наличия или отсутствия COVID-19 разделенных на 2 группы. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией в большинстве случаев носит генерализованный характер, больные являются бактериовыделителями с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. COVID-19 более чем у половины больных (55,6%) протекает на фоне интоксикации без патогномоничных симптомов; выраженный интоксикационный синдром в значительной степени обусловлен тяжестью туберкулезного процесса. Отрицательная динамика туберкулеза в 2,5 раза чаще отмечена на фоне COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, туберкулез, ВИЧ-инфекция, новая коронавирусная инфекция

DYNAMICS OF THE COURSE OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV/TUBERCULOSIS CO-INFECTION IN THE BACKGROUND OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION

T.V. Gololobova, M.N. Kondakova, R.G. Kovaleva, A.V. Elkin

In order to assess the dynamics of the course of tuberculosis in patients in the late stages HIV infection studied clinical, radiological and laboratory data of 36 patients, taking into account the presence or absence of COVID-19, divided into 2 groups. Tuberculosis in patients with HIV infection, in most cases is generalized character; patients are bacterial excretors with multidrug resistant pathogen. COVID-19 more than half of the patients (55.6%) proceed against the background of intoxication without pathognomonic symptoms; pronounced intoxication syndrome largely due to the severity of the tuberculosis process. Negative dynamics tuberculosis is 2.5 times more likely to occur against the background of COVID-19.

Key words: COVID-19, tuberculosis, HIV infection, novel coronavirus disease

Введение

С момента знакомства человечества с новой коронавирусной инфекцией прошло уже более двух лет. Период стремительного подъема заболеваемости сменился периодом относительной стабилизации эпидемиологических показателей COVID-19 и подведением первых аналитических результатов пандемии. Проведен анализ организационных, противоэпидемических, диагностических и лечебных мероприятий в период развития пандемии COVID-19, в том числе реализованных в многопрофильном туберкулезном стационаре [2]. Для фтизиатрической науки и практики наиболее актуальны

проблемы сочетания COVID-19 и туберкулеза и в особенности тройственной инфекции – туберкулеза, ВИЧ, COVID-19. Такого рода сочетания составляют наибольшую проблему для практической фтизиатрии, повышая риск развития тяжелых, генерализованных форм с высокой долей летальных исходов.

В настоящее время получены интересные данные касательно изучения аутопсийного материала умерших с клиническим диагнозом «коинфекция туберкулез и COVID-19». Установлено, что COVID-19 усугубляет тяжесть состояния больных с распространенными и деструктивными формами туберкулеза за счет увеличения объема поражения легких

вследствие развития вирусной и вирусно-бактериальной пневмонии, диффузного альвеолярного повреждения легких. Более частое возникновение (в 1,5 раза) бактериальной пневмонии у данной категории пациентов, возможно, обусловлено предсуществующей комприметацией легких при длительном течении туберкулеза. Дисбаланс иммунного ответа у больных туберкулезом способствует развитию заболевания с интерстициальным компонентом и сходной с COVID-19 клинической симптоматикой [4]. Многообразие туберкулеза, выражающееся в широкой вариативности его клинической картины в диапазоне от бессимптомных, малосимптомных форм до тяжелых, генерализованных с летальными исходами, сохраняется также в сочетании с COVID-19, с ВИЧ-инфекцией. На современном этапе установлено, что пациенты с ВИЧ-инфекцией с умеренным или незначительным иммунодефицитом ($CD4^+$ от 350 до 500 и более кл/мм³) более подвержены среднетяжелому и тяжелому течению COVID-19. Параллельно с этим наблюдается и несколько парадоксальная ситуация. Так, у пациентов с ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунодефицитом ($CD4^+ < 200$ кл/мм³) заболевание COVID-19 протекало в легкой форме. Вызывают научный интерес и следующие неоднозначные факты: при ограниченном туберкулезном процессе в легких (не более 3 сегментов) достоверно чаще пневмония, ассоциированная с COVID-19, носит двусторонний полисегментарный характер, а при распространенном туберкулезе интерстициальные изменения в легких, характерные для COVID-19, имеют локальный характер [1]. Согласно результатам оценки клинической картины больных с тройной инфекцией (активным или перенесенным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и COVID-19), тяжесть состояния пациентов определяется в основном ВИЧ-инфекцией (100% в стадиях IVB и IVB), туберкулезом и другими вторичными, а также интеркуррентными заболеваниями: на одного больного приходится 1,7 локализаций туберкулеза и 3,2 сопутствующих заболевания.

Отмечен также такой значимый факт, что менее половины (44,2%) больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, заболевших COVID-19, получают ВААПТ, что способствует развитию тяжелых форм заболевания [3]. Согласно современным публикациям, каких-либо существенных различий рентгенологических проявлений COVID-19 пневмонии у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в зависимости от уровня $CD4^+$ лимфоцитов не выявлено. Авторы также отмечают, что у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез определяют слабо выраженные рентгенологические признаки COVID-19 пневмонии [5].

Таким образом, вопросы клинических и рентгенологических особенностей COVID-19 у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез требуют дальнейшего изучения с целью оптимизации выявления, диагностики и тактики ведения обсуждаемой категории больных.

Цель исследования

Оценка динамики течения туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с подтвержденным COVID-19 путем сопоставления и анализа клинико-рентгенологических и лабораторных данных.

Для достижения цели сформулированы следующие задачи.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ клинико-рентгенологических данных у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез при наличии новой коронавирусной инфекции и без нее.
2. Выявить клинические проявления новой коронавирусной инфекции у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез.
3. Проанализировать варианты отрицательной динамики течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией после перенесенной новой коронавирусной инфекции, учитывая приверженность к лечению.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 36 пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях, которые в период с марта 2020 г. по декабрь 2021 г. проходили лечение в Городской туберкулезной больнице № 2 г. Санкт-Петербурга. С учетом наличия или отсутствия новой коронавирусной инфекции пациенты разделены на две группы. В I группу (основная группа) вошли 18 пациентов в возрасте от 29 до 61 года, 11 мужчин (61,1%) и 7 женщин (38,9%) с установленным туберкулезом легких, ВИЧ-инфекцией на 4Б–4В стадиях. У всех пациентов в мазках из носоглотки и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена РНК SARS-CoV-2. Признаки вирусной пневмонии («матовое стекло») по рентгенологическим данным определены только у двух пациентов. Пациенты с COVID-19 в основном получали симптоматическую терапию, гидроксихлорохин использовали в лечении у одного больного. Во II группу (группа сравнения) включены 18 пациентов с туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции, но с отсутствием COVID-19. Во время пребывания в стационаре шести больным в составе комплексной терапии проведено хирургическое лечение, в том числе резекция доли легкого по поводу туберкулемы, торакопластика. С лечебно-диагностической целью проводили видеоторакоскопические биопсии.

Группы репрезентативны по возрастным, половым, клиническим параметрам. Статистическую обработку данных осуществляли в программе Microsoft Office Excel 2013.

Результаты исследования и обсуждение

У всех 36 больных обеих групп ВИЧ-инфекция соответствовала 4Б–4В стадиям, давность заболевания ВИЧ-инфекцией составляла от 1–22 лет (медиана 11,5 года). Туберкулез у всех

больных выявлен при обращении с симптомами острого респираторного заболевания в ЛПУ либо в Центр СПИД при обследовании. Впервые выявленный туберкулез среди всех пациентов наблюдался в 38,9% случаев. В наблюдаемых группах преобладающее число пациентов имели длительный туберкулезный анамнез (61,1%). Давность заболевания туберкулезом составляла от 1–23 лет (медиана 12 лет). Наиболее частой клинической формой был диссеминированный туберкулез с внелегочными локализациями (4 случая (39%) в основной группе и 7 случаев (44%) в группе сравнения), в том числе туберкулез центральной нервной системы, мочеполовой системы, внутригрудных лимфоузлов, абдоминальный туберкулез, костно-суставной туберкулез. У пациентов с длительным туберкулезным анамнезом в единичных случаях выявлены туберкулема и фиброзно-кавернозный туберкулез. У всех пациентов в мокроте микробиологическими или молекулярно-генетическими методами выявлены микобактерии туберкулеза. Наибольшее количество пациентов выделяли микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью – 61% и 55% соответственно.

Множественная лекарственная устойчивость чаще всего определялась у пациентов с длительным туберкулезным анамнезом в возрасте от 25 до 55 лет, с диссеминированным туберкулезом легких; широкая лекарственная устойчивость – у пациентов из контингента в возрасте от 38 до 51 года, с диссеминированным туберкулезом легких. Полирезистентность (к изониазиду и стрептомицину) в основной группе наблюдалась только в 1 (5%) случае у пациента с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза в обеих группах составляла 17% и наблюдалась у впервые выявленных пациентов в возрасте от 35 до 58 лет, с инфильтративным (4 случая в обеих группах) и диссеминированным туберкулезом легких (2 случая в обеих группах). Клиническая картина туберкулеза во всех случаях у обеих групп характеризовалась выраженным синдромом интоксикации с лихорадкой, слабостью, снижением веса, ночной потливостью, периферической лимфаденопатией, кашлем с мокротой. Новая коронавирусная инфекция выявлялась по результатам мазка из носоглотки и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). На момент выявления COVID-19 пациенты основной группы отмечали повторные подъемы температуры до 39–40 °С в 4 (22,2%) случаях, усиливающийся кашель с мокротой в 2 (11,1%) случаях. В 10 (55,6%) случаях COVID-19 протекал без патогномичных симптомов. Потеря вкуса или обоняния отмечалась лишь в 2 (11,1%) случаях.

Таким образом, более чем у половины больных с новой коронавирусной инфекцией зарегистрирован разной степени выраженности интоксикационный синдром, однако однозначно определить его этиологию вследствие генерализованного

характера туберкулеза у обсуждаемой категории больных не представляется возможным.

Отрицательная динамика течения туберкулеза после перенесенной новой коронавирусной инфекции зарегистрирована у 14 больных, в том числе в основной группе в 10 случаях и у 4 больных – в группе сравнения.

Таким образом, отрицательная динамика туберкулезной инфекции в 2,5 раза чаще отмечена на фоне новой коронавирусной инфекции.

В нашей работе выявлены следующие варианты отрицательной динамики туберкулеза – прогрессирование внелегочных локализаций (туберкулез поясничного отдела позвоночника, внутригрудные лимфоузлы) – 2 (20%) в основной группе, появление полости деструкции – всего 4 (3 – в основной группе и 1 – в группе сравнения), нарастание инфильтративных изменений – 8 чел. (5 – в основной группе и 3 – в группе сравнения). Чаще отмечалось нарастание инфильтративных изменений – 8 (57,1%), в том числе у каждого второго пациента основной группы и, как правило, с диссеминированным туберкулезом легких.

Однако следует обратить внимание, что у 7 больных с дальнейшей отрицательной динамикой туберкулеза COVID-19 протекал без выраженной симптоматики. Вероятно, степень вклада новой коронавирусной инфекции в прогрессирование туберкулеза не столь очевидна.

Следующий этап нашего исследования состоял из анализа отрицательной динамики течения туберкулеза с учетом давности заболевания, лекарственной устойчивости возбудителя и отрывом пациента от лечения (таблица).

В основной группе отрицательная динамика течения туберкулеза после перенесенной новой коронавирусной инфекции наблюдалась в 10 случаях (55,6%), в группе сравнения – у 4 пациентов. Отрицательная динамика течения туберкулеза в обеих анализируемых группах чаще регистрировалась у больных из контингента, выделяющих микобактерии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Следует отметить, что в 7 случаях (70%) COVID-19 протекал без характерных местных симптомов у пациентов из контингента, чаще всего на фоне генерализованного туберкулеза, диссеминированного туберкулеза легких с внелегочными локализациями, отрывом от лечения. Лихорадка до 39–40 °С отмечена в 3 (30%) случаях, в том числе в 2 случаях у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких, впервые выявленным, и в одном случае с диссеминированным туберкулезом легких у пациентов из контингента. Более чем у половины пациентов ухудшению состояния предшествовал и в немалой степени способствовал отрыв от лечения, в том числе у 60% больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Таким образом, однозначно высказаться о причинно-следственной связи COVID-19 и отрицательной динамики

Таблица. Распределение больных с отрицательной динамикой течения туберкулеза с учетом давности заболевания, лекарственной устойчивости/чувствительности микобактерий туберкулеза и отрывом от лечения

Table. Distribution of patients with negative dynamics of the course of tuberculosis, taking into account the duration of the disease, drug resistance/susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* and with-drawal from treatment

Отрицательная динамика течения туберкулеза Negative dynamics of tuberculosis treatment						
Группа наблюдения Observation group (n = 14)	Впервые выявленный туберкулез Tuberculosis detected for the first time	Контингент Contingent	Чувствительность микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам Sensitivity of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> to anti-tuberculosis drugs			Отрыв от лечения Departure from treatment
			Лекарственная чувствительность Drug sensitivity	Множественная лекарственная устойчивость Multidrug resistance	Широкая лекарственная устойчивость Broad drug resistance	
I группа (группа сравнения) Group I (comparison group) n = 10	4 (40%)	6 (60%)	2 (20%)	6 (60%)	2 (20%)	6 (60%)
II группа (группа сравнения) Group II (comparison group) n = 4	1 (25%)	3 (75%)	–	4 (100%)	–	2 (50%)

туберкулеза не представляется возможным. Множественная и широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, равно как и длительное течение туберкулеза и низкая приверженность больного к лечению, сами по себе являются достаточным основанием для прогрессирования туберкулеза.

Достоверно оценить вклад COVID-19 в ухудшение состояния пациентов на данном этапе не представляется возможным. Важно также отметить, что стабильное течение туберкулеза отмечено у большинства больных коинфекцией и НКИ (84,4%), в комплексной терапии которых использовались различные варианты хирургического лечения.

Заключение

Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией, в большинстве случаев носит генерализованный характер, больные являются бактериовыделителями с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя независимо от наличия или отсутствия новой коронавирусной инфекции. COVID-19 более чем у половины больных (55,6%) протекает на фоне интоксикации без патогномичных для новой коронавирусной инфекции симптомов; выраженный интоксикационный синдром в значительной степени обусловлен тяжестью туберкулезного процесса. Отрицательная динамика туберкулезной инфекции в 2,5 раза чаще отмечена на фоне новой коронавирусной

инфекции. Чаще отмечалось нарастание инфильтративных изменений, в том числе у каждого второго пациента основной группы и, как правило, с диссеминированным туберкулезом легких. Прогрессирование внелегочных локализаций выявлено только у двоих пациентов на фоне COVID-19. Важно отметить, что отрицательная динамика течения туберкулеза после перенесенной новой коронавирусной инфекции в большинстве случаев зарегистрирована у лиц с длительным туберкулезным анамнезом, лекарственной устойчивостью возбудителя, отрывом от лечения. Перечисленные факторы, независимо от сопутствующих заболеваний, являются предикторами риска прогрессирования туберкулеза. В связи с этим наличие прямой причинно-следственной связи между отрицательной динамикой туберкулеза и новой коронавирусной инфекцией представляется неубедительным. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, в том числе с учетом предположения об обучающем воздействии на противовирусный иммунитет макроорганизма как возбудителя туберкулеза, так и вакцины БЦЖ, содержащей штамм *Mycobacterium bovis* БЦЖ.

Литература

1. Альжанов Р.С., Пятибратова А.В., Краснов Д.В. и др. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция + туберкулез // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100. – № 4. – С. 14-21. doi 10.21292/2075-1230-2022-100-4-14-21.
2. Елькин А.В., Савина Т.А., Левина Л.Р. и др. Многопрофильный туберкулезный стационар города Санкт-Петербурга в период пандемии COVID-19 // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2020. – № 4. – С. 10-15.

3. Зубань О.Н., Смирнова О.В., Решетников М.Н. COVID-19 у больных ВИЧ и туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – № 1. – С. 32-39.
4. Зюзя Ю.Р. Патоморфологические особенности коинфекции туберкулез/COVID-19 // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2020. – № 4. – С. 34-51.
5. Рахвалов А.П., Стецюк Л.Д., Синицын М.В., Богородская Е.М. Особенности течения COVID-19 пневмонии у больных сочетанной коинфекцией ВИЧ/туберкулез // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – № 3. – С. 45-53.

Об авторах

Гололобова Татьяна Владимировна – клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России
Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, навильон 2/4
Тел. + 7 (981) 941-38-99
e-mail: tatiana_gololobova5@mail.ru

Кондакова Марина Николаевна – профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук
Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, навильон 2/4
Тел. + 7 (921) 323-74-05
e-mail: marina.n.kondakova@gmail.com

Ковалева Раиса Георгиевна – доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, кандидат медицинских наук
Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, навильон 2/4
Тел. + 7 (911) 830-77-46
e-mail: achr2012@yandex.ru

Елькин Алексей Владимирович – заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47, навильон 15
Тел. + 7 (962) 696-86-02
e-mail: aleksei.elkin@szgmu.ru