

ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ, ВЫЗВАННУЮ SARS-CoV-2

Комиссарова О.Г.^{1,2}, Абдуллаев Р.Ю.¹, Шорохова В.А.¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, e-mail: rizvan0403@yandex.ru;

²ФГАОУ «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Несмотря на значительное снижение заболеваемости в мире, тема COVID-19 на сегодняшний день не теряет своей актуальности. В настоящее время в противотуберкулезные стационары поступают пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенного COVID-19 разной степени тяжести. В имеющихся литературных источниках, посвященных изучению туберкулеза и COVID-19, авторы основное внимание уделяли влиянию туберкулеза на течение COVID-19. Вместе с тем работы, посвященные изучению течения самого туберкулезного процесса, в литературе единичны. В этих условиях большой интерес представляет изучение особенностей течения вновь выявленного туберкулеза после перенесенного COVID-19. Целью нашего исследования явилось изучение в сравнительном аспекте особенностей течения впервые выявленного туберкулеза легких у больных, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Проведено проспективное исследование клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений процесса у 60 больных впервые выявленным туберкулезом легких, которые были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 30 больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Группу сравнения составили 30 пациентов, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Было установлено, что среди больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, значительно чаще встречались инфильтративный и диссеминированный туберкулез распространенностью процесса более двух долей, МЛУ *M.tuberculosis* и умеренно выраженная туберкулезная интоксикация.

Ключевые слова: туберкулез, SARS-CoV-2, перенесенный COVID-19, бактериовыделение, распад, лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*.

FEATURES OF LUNG TUBERCULOSIS IN PATIENTS WHO HAVE HAD AN INFECTION CAUSED BY SARS-CoV-2

Komissarova O.G.^{1,2}, Abdullaev R.Yu.¹, Shorokhova V. A.¹

¹Central TB Research Institute, Moscow, e-mail: rizvan0403@yandex.ru;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Despite a significant decrease in the incidence in the world, the topic of COVID-19 today does not lose its relevance. Currently, patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis are admitted to anti-tuberculosis hospitals after suffering COVID-19 of varying severity. In the available literature on the study of tuberculosis and COVID-19, the authors focused on the impact of tuberculosis on the course of COVID-19. At the same time, works devoted to the study of the course of the tuberculosis process itself are rare in the literature. Under these conditions, it is of great interest to study the features of the course of newly diagnosed tuberculosis after suffering COVID-19. The aim of our study was to study in a comparative aspect the features of the course of newly diagnosed pulmonary tuberculosis in patients with and without infection caused by SARS-CoV-2. A prospective study of clinical, radiological and laboratory manifestations of the process was carried out in 60 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis, which were divided into 2 groups. The main group included 30 patients who had an infection caused by SARS-CoV-2. The comparison group consisted of 30 patients who did not have an infection caused by SARS-CoV-2. It was found that among patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis who had an infection caused by SARS-CoV-2, infiltrative and disseminated tuberculosis was significantly more common, the prevalence of the process was more than two shares, MDR *M.tuberculosis* and moderately expressed tuberculosis intoxication.

Keywords: tuberculosis, SARS-CoV-2, transferred COVID-19, bacterial excretion, decay, drug resistance of *M. tuberculosis*.

Несмотря на то что за последнее десятилетие заболеваемость и смертность от туберкулеза значительно снизились, глобальное бремя туберкулеза (ТБ) остается

значительным (ежегодно им заболевают более 10 млн человек, умирают от туберкулеза около 1,5 млн человек) [1]. В 2015 г. ВОЗ поставила цель – сократить глобальное бремя туберкулеза. Распространение COVID-19 в период 2019–2022 гг. в мире отсрочило достижение этой цели [2]. Несмотря на значительное снижение заболеваемости в мире, тема COVID-19 на сегодняшний день не теряет своей актуальности. COVID-19 оказал существенное влияние на проведение противотуберкулезных мероприятий. Снизились охват профилактическими осмотрами населения и соответственно выявление туберкулеза, уменьшилась доступность стационарных противотуберкулезных служб, в том числе произошла отсрочка плановых госпитализаций, нарушались процессы контроля за лечением, снизился уровень поддержки пациентов, а также профилактических мероприятий [3, 4, 5]. В настоящее время в литературе есть данные, свидетельствующие о том, что COVID-19 является одним из факторов риска реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) [6, 7]. В имеющихся литературных источниках, посвященных изучению коинфекции туберкулез и COVID-19, авторы основное внимание уделяли влиянию туберкулеза на течение COVID-19 [4]. Вместе с тем на сегодняшний день в литературе накопился небольшой объем информации об особенностях течения туберкулеза у пациентов с коинфекцией туберкулез/COVID-19 [4, 8]. М. Tadolini et al. (2020) анализировали результаты когортного исследования 49 пациентов с текущим или перенесенным туберкулезом и COVID-19 из 26 центров 8 стран мира, в том числе 6 пациентов из РФ [9]. Из клинических признаков у 81,2% больных наблюдали лихорадку, у 56,2% – сухой кашель и у 35,4% – одышку. При рентгенологическом исследовании у 47,9% пациентов выявлялись полости распада в легочной ткани. Бактериовыделение выявлялось у 61,2% пациентов. При этом у подавляющего большинства из них (82,2%) была сохранена лекарственная чувствительность (ЛЧ) МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), у 17,8% – установлена лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ к ПТП, в том числе у половины из них – множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ. По данным К.Т.Л. Sy (2020), среди пациентов с туберкулезом, перенесших COVID-19, по сравнению с больными без COVID-19 чаще выявляется диссеминированный туберкулез (39,4% и 33,4% соответственно) [10]. При исследовании 767 пациентов глобальная исследовательская группа по туберкулезу/COVID-19 установила, что при сочетании туберкулеза и COVID-19 ухудшается течение обеих патологий. Среди обследованных пациентов впервые выявленный туберкулез диагностировался у 85,0%, бактериовыделение наблюдалось у 79,1% пациентов. При этом у 85,2% из них сохранялась лекарственная чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам, а у 14,8% выявлялась лекарственная устойчивость МБТ. Распад в легочной ткани наблюдался у 39,1% пациентов [5].

Как видно из приведенных данных, большинство работ, имеющихся в литературе,

посвящено изучению течения туберкулеза при его сочетании с COVID-19. В настоящее время в противотуберкулезные стационары поступает большое количество пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенного COVID-19 разной степени тяжести. В этих условиях большой интерес представляет изучение особенностей течения вновь выявленного туберкулеза после перенесенного COVID-19. В литературе имеются единичные и фрагментарные работы, посвященные изучению этой проблемы.

Цель исследования – изучить в сравнительном аспекте особенности течения впервые выявленного туберкулезного туберкулеза легких у больных, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование 60 больных впервые выявленным туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении во ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2022 г.

Критерии включения в исследование: пациенты в возрасте от 20 до 50 лет с впервые выявленным туберкулезом легких, перенесенной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

Критерии исключения: ВИЧ-инфекция, хронические заболевания в стадии декомпенсации, сахарный диабет, злокачественные новообразования, алкоголизм, наркомания, беременность.

Пациенты были разделены на две группы. В первую группу были включены 30 больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (основная группа), во вторую – 30 больных впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (группа сравнения). В группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, давность перенесенного заболевания COVID-19 (время с момента выздоровления от COVID-19 до поступления в клинику по поводу туберкулеза легких) колебалась от 3 до 6 месяцев.

Всем больным в условиях стационара применялись общеклинические методы обследования, лучевые методы диагностики, в том числе компьютерная томография, микробиологические методы исследования (анализ мокроты на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы, клинический анализ крови и мочи, биохимические методы исследования, ЭКГ, ФВД).

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом. У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

База данных пациентов была создана при помощи программ Microsoft Excel пакета Microsoft Office и SPSS Statistics, версия 27. Для описания количественных данных применяли медиану (Me) и процентилю. Рассчитывали 25-й (P25) и 75-й (P75) процентилю (Q1 и Q3 соответственно). Для оценки значимости различий в частоте признаков сравниваемых выборок в зависимости от их размера использовали критерий χ^2 Пирсона. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, большинство составили мужчины, а в группе больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, – женщины. Вместе с тем сравниваемые группы больных по полу статистически значимо не различались. В группе больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, мужчин было 46,7%, а в группе больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, – 60,0% ($\chi^2=3,93$; $p=0,06$). Женщин в сравниваемых группах было 40,0% и 53,3% соответственно ($\chi^2=3,4$; $p=0,08$).

Возраст больных в обеих группах колебался от 20 до 49 лет. Результаты исследования в сравнительном аспекте возраста пациентов показали, что медиана возраста в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, составила 35,5 (26,5;40,25), а в группе больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, – 39,5(32,0;44,5); $p > 0,05$. При этом в основной группе доля пациентов в возрасте от 20 до 29 лет составила 30,0%, а в группе больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, – 16,7%, ($\chi^2=3,65$; $p=0,06$), от 30 до 39 лет – 40,0% и 40,0% ($\chi^2=0$; $p=1,0$), и от 40 до 49 лет – 43,3% и 30,0% соответственно ($\chi^2=3,65$; $p=0,06$). Как видно из приведенных данных, сравниваемые группы статистически значимо по возрасту не различались.

Значимые различия между сравниваемыми группами наблюдались при их сравнении в зависимости от форм туберкулеза легких и приведены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, по клиническим формам

Клинические формы туберкулеза легких	Больные впервые выявленным туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (n=30)	Больные впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (n=30)	

	Абс.	%	Абс.	%	χ^2 , p
Очаговый	4	13,3	1	3,3	$\chi^2=6,79$; p=0,016
Инфильтративный	12	40,0	7	23,4	$\chi^2=6,7$; p=0,014
Туберкулема	5	16,7	12	40,0	$\chi^2=14,29$; p=0,002
Диссеминированный	6	20,0	–	–	$\chi^2=19,21$; p=0,0001
Кавернозный	2	6,7	1	3,3	$\chi^2=1,05$; p=0,5
Фиброзно-кавернозный	–	–	8	26,7	$\chi^2=19,21$; p=0,0001
Цирротический	1	3,3	1	3,3	$\chi^2=0$; p=1,0

Как видно из приведенных данных, в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, статистически значимо чаще выявлялся инфильтративный туберкулез. Диссеминированный туберкулез встречался в 20,0% случаев только в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Туберкулема статистически значимо чаще выявлялась в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Фиброзно-кавернозный туберкулез встречался только в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

При распределении обследованных групп больных по распространенности туберкулезного процесса в легких было установлено, что пациенты с распространенностью туберкулезного процесса более двух долей легких преобладали в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, по сравнению с больными, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (63,3% и 36,7% соответственно; $\chi^2=5,85$; p=0,022).

Результаты исследования показали, что сравниваемые группы по наличию распада в легочной ткани значимо не различались. Так, в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, распад легочной ткани наблюдался у 40,0%, а в группе сравнения – у 46,7% пациентов ($\chi^2=0,73$; p=0,47). Вместе с тем сравниваемые группы статистически значимо различались по характеру и размеру полостей распада в легочной ткани. В группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, по сравнению с группой больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, статистически значимо чаще встречались формирующийся распад (83,3% и 35,7% соответственно; $\chi^2=47,6$; p=0,0001) и сформированная каверна (16,7% и 7,1% соответственно; $\chi^2=3,98$; p=0,05). Фиброзная каверна встречалась только в группе больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (в 57,2%

случаев; $\chi^2=76,15$; $p=0,0001$). Полости распада до 2 см в диаметре статистически значимо чаще встречались в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, по сравнению с группой больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, (83,3% и 64,3% соответственно; $\chi^2=9,27$; $p=0,003$). Полости распада от 2 до 4 см, наоборот, статистически значимо чаще встречались в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (35,7% и 16,7% соответственно; $\chi^2=9,5$; $p=0,003$).

Проведенный анализ показал, что бактериовыделение в мокроте методом микроскопии и посева в обеих группах встречается с одинаковой частотой (63,3% и 63,3% соответственно). Вместе с тем умеренное бактериовыделение статистически значимо чаще встречалось в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (52,6% и 36,8% соответственно; $\chi^2=5,19$; $p=0,03$). По частоте встречаемости скудного и обильного бактериовыделения сравниваемые группы значимо не различались.

У всех больных, включенных в исследование, изучался спектр лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Распределение больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ

Спектр лекарственной устойчивости МБТ	Больные впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (n=30)		Больные впервые выявленным туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (n=30)		χ^2 , p
	Абс.	%	Абс.	%	
Лекарственная чувствительность сохранена	20	66,7	18	60,0	$\chi^2=0,77$; $p=0,46$
Полирезистентность	4	13,3	1	3,3	$\chi^2=6,79$; $p=0,016$
МЛУ/ШЛУ	6	20,0	11	36,7	$\chi^2=6,35$; $p=0,017$

Результаты исследования показали, что у большинства пациентов в обеих группах

лекарственная чувствительность *M.tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам была сохранена. Вместе с тем различия между группами по этому показателю были статистически не значимыми. Доля больных с МЛУ/ШЛУ *M.tuberculosis* в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, была выше по сравнению с больными, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (36,7% и 20,0%; $\chi^2=6,35$ соответственно; $p=0,017$).

Туберкулезная интоксикация умеренной степени выраженности значимо чаще выявлялась в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (40,0% и 23,3%; $\chi^2=6,7$; $p=0,014$). Слабо выраженная туберкулезная интоксикация статистически значимо чаще наблюдалась в группе больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (73,4% и 56,7% соответственно; $\chi^2=6,31$; $p=0,017$).

Заключение

Таким образом, как видно из приведенных данных, после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, впервые выявленный туберкулезный процесс имеет свои особенности. У пациентов этой категории чаще развивается экссудативный тип воспаления, о чем свидетельствует значимо частое выявление инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких. При этом распространенность процесса в легких чаще составляет более двух долей. Чаще выявляются формирующиеся каверны размерами до 2 см. Туберкулез легких чаще протекает с умеренным бактериовыделением, МЛУ *M.tuberculosis* и наличием умеренно выраженной туберкулезной интоксикации. В группе пациентов, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, туберкулезное воспаление чаще развивается по продуктивному типу, о чем свидетельствует частое выявление у них туберкулем легких. Фиброзно-кавернозный туберкулез выявлялся только в этой группе пациентов, вероятно, из-за несвоевременного обращению пациентов к врачу (позднего выявления заболевания). При этом распространенность процесса в легких чаще составляла 1–2 доли, каверны чаще были размерами 2–4 см в диаметре и туберкулезный процесс сопровождался слабо выраженной интоксикацией.

Список литературы

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization. 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (дата обращения: 30.06.2023).

2. WHO. COVID-19 Situation in the WHO South-East Asia Region 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/73d1d3251de3435cbc0bc586230cc3ef> (дата обращения: 30.06.2023).
3. Савинцева Е.В., Исаева П.В., Низамова Г.Ф. Туберкулез и COVID-19: медицинские и социальные аспекты // Туберкулез и болезни лёгких. 2022. Т. 100. № 3. С. 13-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-13-17.
4. Aggarwal A.N., Agarwal R., Dhooria S., Prasad K.T., Sehgal I.S., Muthu V. Active pulmonary tuberculosis and coronavirus disease 2019: a systematic review and metaanalysis // PLoS One. 2021. Vol. 16. Is. 10. P. e0259006. DOI: 10.1371/journal.pone.0259006.
5. Miglioria G.B., Tiberib S., Duarted R. Investigating the response to COVID-19 and understanding severe TB cases: The 2022 Pulmonology TB series // Pulmonology. 2022. Vol. 28. P. 155-157. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2022.01.018.
6. Khayat M., Fan H., Vali Y. COVID-19 promoting the development of active tuberculosis in a patient with latent tuberculosis infection: a case report // Respiratory Medicine Case Reports. 2021. Vol. 32. P. 101344. DOI: 10.1016/j.rmcr.2021.101344.
7. Noori M.A.M., Younes I., Latif A., Fichadiya H., Elkattawy S., Khandait H., Nawachukwu O., Garg V. Reactivation of Tuberculosis in the Setting of COVID-19 Infection // Cureus. 2022. Vol. 14, Is. 3. P. e23417. DOI: 10.7759/cureus.23417.
8. Liu Y., Bi L., Chen Y. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity // MedRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.10.20033795.
9. Tadolini M., Codecasa L.R., García-García J.M., Blanc F-X., Borisov S., Alffenaar J-W., Andréjak C., Bachez P., Bart P-A., Belilovski E., Cardoso-Landivar J., Centis R., D'Ambrosio L., De Souza-Galvão M-L., Dominguez-Castellano A., Dourmane S., Jachym M.F., Froissart A., Giacomet V., Goletti D., Grard S., Gualano G., Izadifar A., Le Du D., Marín Royo M., Mazza-Stalder J., Motta I., Wei Min Ong C., Palmieri F., Rivière F., Rodrigo T., Rossato Silva D., Sánchez Montalvá A., Saporiti M., Scarpellini P., Schlemmer F., Spanevello A., Sumarokova E., Taberner E., Tambyah P.A., Tiberi S., Torre A., Visca D., Murguiondo M.Z., Sotgiu G., Migliori G.B. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases // European Respiratory Journal. 2020. Vol. 56, Is. 1. P. 2001398. DOI: 10.1183/13993003.01398-2020.
10. Sy K.T.L., Haw N.J.L., Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19 // Infection Diseases (London). 2020. Vol. 52, Is. 12. P. 902-907. DOI: 10.1080/23744235.2020.180635332808838.