

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С РАЗЛИЧНЫМ ВИЧ-СТАТУСОМ

Осинцева И.Ю.<sup>1</sup>, Холодов А.А.<sup>2</sup>, Брюхачева Е.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Кемеровский областной клинический фтизиопульмонологический медицинский центр» имени И.Ф. Копыловой, Кемерово, e-mail: artyomkass96@gmail.com;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России», Кемерово

Новая коронавирусная инфекция и туберкулез являются ведущими причинами смертности от инфекционных заболеваний в настоящее время. Несмотря на то что туберкулез не считается распространенным сопутствующим заболеванием при COVID-19, эти две респираторные патологии могут протекать одновременно в организме человека и влиять на клиническое течение друг друга. Целью исследования явилось изучение особенностей клинического течения COVID-19 у больных с сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекцией. В исследование включены 198 человек, которые разделены на 3 группы: в 1-ю группу (n=102) вошли пациенты с коинфекцией ТБ/COVID-19/ВИЧ, во 2-ю группу (n=70) вошли пациенты с коинфекцией ТБ/COVID-19, в 3-ю группу (n=26) вошли пациенты с коинфекцией COVID-19/ВИЧ. Группы были сопоставимы по основным характеристикам. Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS. Установлено, что пациенты с ВИЧ-инфекцией реже жаловались на озноб, аносмию, слабость, а пациенты с туберкулезом – на кашель, головокружение и слабость. У пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ/COVID-19 замечена тенденция к более тяжелому течению COVID-19, которое заключалось в частом присоединении вирусной пневмонии. Несмотря на это, у пациентов регистрировалась низкая потребность в респираторной поддержке. Получение новых результатов исследований в изучении особенности клинического течения COVID-19 у больных с сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекцией должно помочь предотвратить ухудшение эпидемической ситуации по ТБ в регионах в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: туберкулез, клиническая картина, коронавирусная инфекция (COVID-19), ВИЧ-инфекция, клиническое течение.

## FEATURES OF THE COURSE OF NEW CORONAVIRUS INFECTION IN TB PATIENTS WITH DIFFERENT HIV STATUS

Osintseva I.Yu.<sup>1</sup>, Kholodov A.A.<sup>2</sup>, Bruhacheva E.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GBUZ «Kemerovo Regional Clinical Phthisiopulmonological Medical Center» named after I.F. Kopylova, Kemerovo, e-mail: artyomkass96@gmail.com;

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo

The novel coronavirus infection and tuberculosis are the leading causes of death from infectious diseases at present. Although tuberculosis is not considered a common comorbidity in COVID-19, these two respiratory pathologies can occur simultaneously in the human body and affect the clinical course of each other. The aim of the study was to study the features of the clinical course of COVID-19 in patients with TB/HIV co-infection. The study included 198 people who were divided into 3 groups: group 1 (n=102) included patients with TB/COVID-19/HIV co-infection, group 2 (n=70) included patients with co-infection with TB/COVID-19, group 3 (n=26) included patients with co-infection with COVID-19/HIV. The groups were comparable in terms of the main characteristics. Statistical data processing was performed using the IBM SPSS program. It was found that patients with HIV infection less often complained of chills, anosmia, weakness, and patients with tuberculosis complained of cough, dizziness and weakness. Patients with TB/HIV/COVID-19 co-infection showed a tendency to a more severe course of COVID-19, which consisted in the frequent addition of viral pneumonia. Despite this, patients had a low need for respiratory support. Obtaining new research results in studying the features of the clinical course of COVID-19 in patients with TB/HIV co-infection should help prevent the worsening of the TB epidemic situation in the regions in the context of the COVID-19 pandemic.

Keywords: tuberculosis, clinical picture, coronavirus infection (COVID-19), HIV infection, clinical course.

В современном мире COVID-19 стоит на первом месте среди причин смертности от инфекционных болезней, однако второе место занимает туберкулез [1]. Наиболее важными

проблемами фтизиатрии являются рост доли пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя, а также ВИЧ-инфекцией [2]. Несмотря на то что туберкулез не считается распространенным сопутствующим заболеванием при COVID-19 [3, 4], эти две респираторные патологии могут протекать одновременно в организме человека и влиять на течение друг друга.

В настоящее время в литературе представлены единичные публикации с описанием сочетания туберкулеза и COVID-19 и ВИЧ-инфекции, многие авторы указывают на возможные трудности в диагностике специфических изменений на фоне COVID-19 [5, 6], это обусловило необходимость изучения особенностей клинического течения COVID-19 у пациентов с туберкулезом в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции.

Цель исследования – изучить особенности клинического течения COVID-19 у больных с туберкулезом и различным ВИЧ-статусом.

**Материал и методы исследования.** В исследование включены 198 человек, получающих лечение в стационарных условиях отделений для лечения больных новой коронавирусной инфекцией Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра и Кузбасской клинической инфекционной больницы. В ходе работы пациенты разделены на 3 группы: в 1-ю группу (n=102) вошли пациенты с коинфекцией ТБ/COVID-19/ВИЧ, во 2-ю группу (n=70) вошли пациенты с коинфекцией ТБ/COVID-19, в 3-ю группу (n=26) вошли пациенты с коинфекцией COVID-19/ВИЧ.

Критериями включения в 1-ю группу явились: туберкулез, ВИЧ-инфекция, коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован), критериями исключения были: инфекция COVID-19, не подтвержденная методом ПЦР, нахождение в стационаре менее 5 суток. Критериями включения во 2-ю группу явились: туберкулез, ПЦР подтвержденная инфекция COVID-19, критериями исключения служили: ВИЧ-инфекция, инфекция COVID-19, не подтвержденная методом ПЦР, нахождение в стационаре менее 5 суток. Критериями включения в 3-ю группу явились: ПЦР подтвержденная инфекция COVID-19, ВИЧ-инфекция, критериями исключения – туберкулез, нахождение в стационаре менее 5 суток.

Группы были сопоставимы по основным характеристикам. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 38 [34; 42] лет, во 2-й – 39 [33; 52,75] лет, в 3-й – 35 [30; 39]. В 1-й группе наблюдали 56 (54,9%) мужчин, во 2-й – 34 (48,5%), в 3-й – 14 (50,0%). В 1-й группе наблюдали 88 (86,3%) неработающих трудоспособного возраста пациента, во 2-й группе – 66 (94,3%), в 3-й – 19 (73,1%) человек. Хронические неспецифические заболевания зарегистрированы у 12 (11,8%) человек 1-й, у 27 (38,5%) человек 2-й и у 10 (38,5%) человек 3-й группы. Синдром зависимости от алкоголя диагностирован у 77 (75,5%) человек из 1-й группы, у 32 (45,7%) человек из 2-й группы и у 13 (50%) человек из 3-й группы.

В структуре клинических форм туберкулеза среди пациентов 1-й группы наблюдали инфильтративную у 25 (24,5%) человек, диссеминированную у 66 (64,7%) человек, туберкулез внутригрудных лимфоузлов у 2 (2%) человек, фиброзно-кавернозный туберкулез у 3 (2,9%) человек, единичными наблюдениями представлены очаговая форма, туберкулема, туберкулезный плеврит и милиарный туберкулез. Во 2-й группе регистрировали инфильтративный туберкулез у 25 (35,7%) человек, диссеминированный – у 36 (51,4%) человек, очаговый – у 5 (7,1%) человек, фиброзно-кавернозный – у 3 (4,3%) человек, туберкулему – у 5 (7,1%) человек, единичными случаями представлены цирротический, милиарный туберкулез, а также туберкулез внутригрудных лимфоузлов. Распад при рентгенологическом обследовании определялся у 44 (43,1%) человек 1-й группы и у 49 (70%) человек 2-й группы. Бактериовыделение зафиксировано у 78 (76,5%) человек 1-й и 53 (75,7%) человек 2-й группы.

Среди пациентов 1-й группы медиана количества CD4+ лимфоцитов составила 151 [75; 238,5] кл. в 1 мкл. В 3-й группе данный показатель был в пределах 176 [87,5; 295]. 65 (92,8%) человек 1-й группы принимали антиретровирусную терапию, однако 25 из них (38,4%) имели низкую приверженность. В 3-й группе антиретровирусную терапию принимали 6 (23,1%) человек, низкая приверженность отмечена у 25% пациентов.

В ходе исследования оценены различия по клинической картине новой коронавирусной инфекции, данным физикальных, лабораторных (изменение сатурации, термометрия, клинический, биохимический анализ крови, коагулограмма), инструментальных методов обследования пациентов (мультиспиральная компьютерная томография), степени тяжести COVID-19 и исходам между пациентами 1-й и 2-й групп, а также 1-й и 3-й групп.

При создании первичной базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Office Excel 2003, для статистической обработки применяли программу IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах, с рассчитанными показателями отношения шансов (ОШ), хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), 95%-ным доверительными интервалами (ДИ) по методу Уилсона (отн. % [95%ДИ]). Количественные данные представлены в работе в формате медианы и интерквартильного размаха (Ме) [25-й; 75-й]. Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна–Уитни для сравнения двух групп наблюдений. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при значении  $p$  менее 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В ходе исследования в группах найдены статистически значимые различия по ряду симптомов, обусловленных новой коронавирусной инфекцией, среди пациентов с различным ВИЧ-статусом. В 1-й группе на озноб при

первичном осмотре жаловались 12 (11,5%) человек, во 2-й – 12 (16%) человек ( $p_{1-2}=0,046$ ), аносмия беспокоила 3 (2,9%) и 18 (24%) человек соответственно ( $p_{1-2}=0,045$ ). На слабость обращали внимание 24 (23,1%) человек 1-й и 42 (56%) человек 2-й группы ( $p_{1-2}=0,044$ ). Однако по структуре жалоб на кашель, одышку, головную боль, головокружение, тошноту и диарею в представленных группах статистически значимых различий не найдено.

При изучении особенностей клинической картины COVID-19 в зависимости от наличия туберкулезного процесса найдены статистически значимые различия в структуре жалоб на кашель, который регистрировали у 15 (14,4%) человек 1-й и 21 (80,8%) человек 3-й группы ( $p_{1-3}=0,005$ ). Также найдены различия по жалобам на головокружение, которое представлено в 1-й группе у 5 (4,8%) человек, а в 3-й группе у 6 (23%) человек ( $p_{1-3}=0,016$ ) и слабость – 24 (23,1%) человек против 25 (96,1%) человек соответственно ( $p_{1-3}=0,008$ ). Однако различий по количеству жалоб на одышку, аносмию, озноб, головную боль, тошноту/рвоту и диарею в данных группах не найдено (табл. 1).

Таблица 1

Структура жалоб пациентов с COVID-19 с различным ТБ/ВИЧ статусом

Признак	1-я группа, n=102		2-я группа, n=70		3-я группа, n=26		p1-2	p1-3
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Кашель	15	14,4	31	41,3	21	80,8	0,228	<b>0,005</b>
Одышка	16	15,3	27	36	17	65,4	0,162	0,072
Аносмия	3	2,9	18	24	1	3,8	<b>0,045</b>	0,229
Озноб	12	11,5	12	16	7	26,9	<b>0,046</b>	0,936
Головная боль	9	8,7	17	22,7	6	23,0	0,832	0,974
Головокружение	5	4,8	6	8	6	23,0	0,942	<b>0,016</b>
Слабость	24	23,1	42	56	25	96,1	<b>0,044</b>	<b>0,008</b>
Тошнота	4	3,8	3	4	2	7,7	0,221	0,424
Диарея	1	0,9	3	4	2	7,7	0,596	0,744

На госпитальном этапе зафиксирован подъем температуры в среднем до 37 [36,6; 38,1] °C у пациентов 1-й группы и до 36,75 [36,5; 37,625] °C у пациентов 2-й группы ( $p_{1-2}=0,654$ ). Также в процессе анализа выявлено отсутствие статистически значимых различий среди пациентов по частоте сердечных сокращений ( $p_{1-2}=0,129$ ) и частоте дыхания ( $p_{1-2}=0,073$ ) на момент первичного осмотра.

Аналогичную картину наблюдали при сравнении 1-й и 3-й групп: в 1-й группе

температура повышалась до 38,5 [37,6; 39,25] °С, а в 3-й группе – до 38,0 [36,9; 39,2] °С ( $p_{1-3}=0,816$ ). Различий по частоте сокращений сердца и частоте дыхания также не выявлено.

В ходе анализа у пациентов 1-й группы замечена тенденция к более тяжелому течению COVID-19, чем у пациентов 2-й и 3-й групп. Среди больных 1-й группы легкое течение наблюдали у 39 (38,2%) человек, среднетяжелое – у 55 (53,9%) человек, а тяжелое – у 8 (7,8%) человек. Однако среди больных 2-й группы легкая степень диагностирована у 39 (55,7%) человек, средняя – у 29 (41,4%) человек, а тяжелая – у 2 (2,9%) человек ( $p_{1-2}=0,023$ ). Кроме того, в 1-й группе тяжелое и среднетяжелое течение встречалось в 4 раза чаще, чем у больных 3-й группы ( $\chi^2=5,867$ ;  $p_{1-3}=0,016$ ; ОШ=4,029 [1,223–13,275]). Тяжесть состояния в исследуемых группах определялась преимущественно синдромом дыхательной недостаточности. Несмотря на отсутствие различий при подсчете частоты дыхания, наименьший показатель сатурации у пациентов в 1-й группе составил в среднем 96 [95; 96,75] %, у пациентов 2-й группы – 97 [96; 98] % ( $p_{1-2}=0,023$ ). Несмотря на полученные данные, показатель сатурации в группах 1 и 3 не различался. Данные наглядно представлены на рисунке 1.

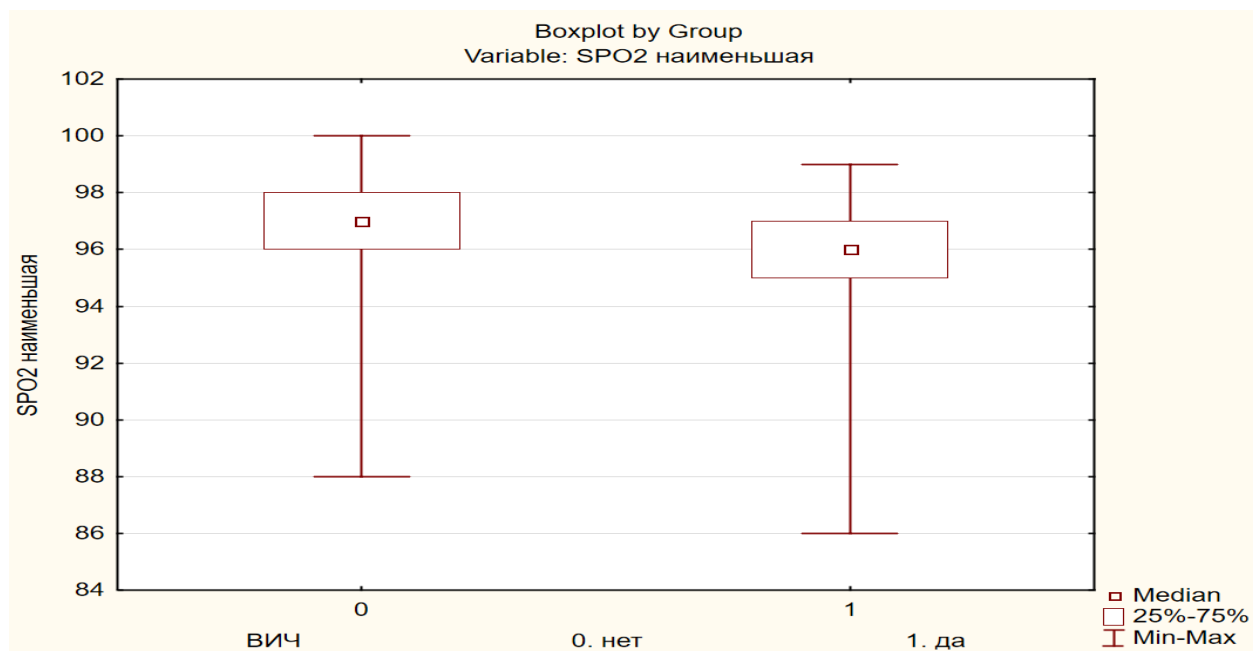


Рис. 1. Сатурация у пациентов 1-й и 2-й групп

Осложнения инфекции среди пациентов исследуемых групп в основном были представлены вирусной пневмонией у 29 (28,4%) человек 1-й группы и у 17 (24,3%) человек во 2-й группе ( $p_{1-2}=0,559$ ). Однако при сравнении 1-й и 3-й групп показано, что пневмония среди лиц в 1-й группе встречалась в 6 раз чаще, чем у пациентов 3-й группы ( $\chi^2=17,310$ ;  $p_{1-3}<0,001$ ; ОШ=6,739 [2,560–17,737]). При этом двустороннее поражение имело место у 9 (8,8%) человек 1-й, 4 (5,7%) человек 2-й и 2 (7,6%) человек 3-й группы ( $p_{1-2}=0,141$ ;  $p_{1-3}=0,156$ ).

Также статистически значимых различий не найдено в отношении объема поражения (%) легких ( $p_{1-2}=0,170$ ;  $p_{1-3}=0,218$ ), КТ-стадии процесса ( $p_{1-2}=0,955$ ;  $p_{1-3}=0,645$ ), наличия плеврального выпота ( $p_{1-2}=0,084$ ;  $p_{1-3}=0,112$ ), наличия участков матового стекла на мультиспиральной компьютерной томографии ( $p_{1-2}=0,829$ ;  $p_{1-3}=0,241$ ).

Показатели общего анализа крови (ОАК) на момент поступления в исследуемых группах не различались, за исключением гемоглобина, который был ниже в 1-й группе пациентов, и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), которая у них была выше (табл. 2). Наглядно уровень СОЭ представлен на рисунке 2.

Таблица 2

Характеристика показателей общего анализа крови у пациентов с коинфекцией COVID-19/ТБ с различным ВИЧ-статусом

Показатель ОАК	1-я группа (медиана)	2-я группа (медиана)	p
Эритроциты	4,22	4,44	0,125
Гемоглобин	114,5	135	<b>0,005</b>
СОЭ	35,5	20,5	<b>0,022</b>
Лейкоциты	5,67	6,235	0,352
Тромбоциты	202,5	231	0,088

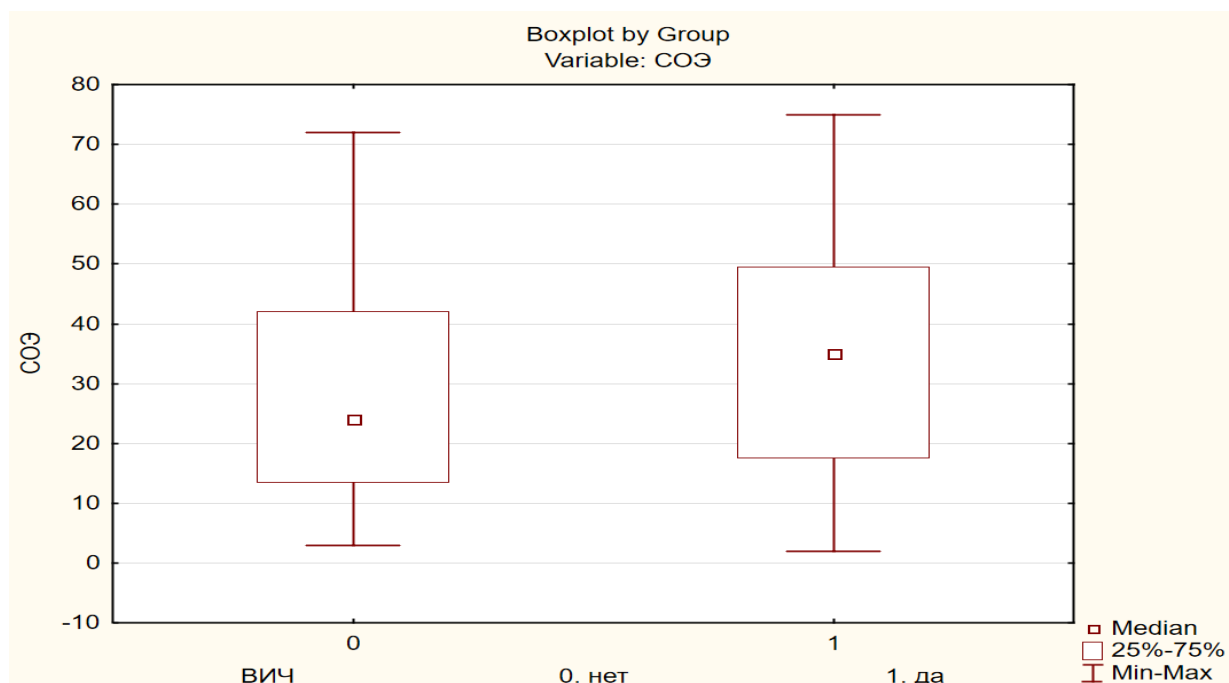


Рис. 2. Скорость оседания эритроцитов у пациентов 1-й и 2-й исследуемых групп

При анализе показателей ОАК среди пациентов 1-й и 3-й групп статистически значимых различий не найдено ( $p_{1-3}<0,05$  по всем показателям).

Показатели биохимического анализа крови (БАК) у пациентов исследуемых групп

статистически значимо не различались. В исследовании проводили поиск различий по количеству аланинаминотрансферазы ( $p_{1-2}=0,185$ ), аспартатаминотрансферазы ( $p_{1-2}=0,124$ ), общего билирубина ( $p_{1-2}=0,218$ ), общего белка ( $p_{1-2}=0,565$ ), креатинина ( $p_{1-2}=0,745$ ), мочевины ( $p_{1-2}=0,523$ ), а также тропонина и фибриногена ( $p_{1-2}=0,574$  и  $p_{1-2}=0,216$  соответственно). Также не различались данные показатели при сравнении 1-й и 3-й групп пациентов.

При оценке динамики показателей ОАК и БАК статистически значимых различий в исследуемых группах также не получено. Во всех трех группах пациенты (100%) выписаны из стационарных отделений с выздоровлением по данным клинико-лабораторного обследования.

В 1-й группе пациенты провели 13 [10; 17] койко-дней, во 2-й группе – 12,5 [10; 17,5] койко-дней ( $p_{1-2}=0,845$ ), а в 3-й группе – 14 [8; 21] койко-дней ( $p_{1-3}=0,586$ ). Ввиду преобладания легкого течения COVID-19 во всех группах (45,3%) отмечалась низкая потребность в использовании кислородной поддержки. В 1-й группе в неинвазивной кислородотерапии нуждались 25 (24,5%) человек, во 2-й – 12 (17,1%) человек, в 3-й – 2 (7,6%) человека ( $p_{1-2}=0,255$ ;  $p_{1-3}=0,311$ ). Искусственная вентиляция легких не проводилась никому из пациентов, включенных в исследование. Помощь реанимации в связи с выраженной дыхательной недостаточностью требовалась 1 (0,9%) человеку 1-й группы и никому из 2-й и 3-й групп ( $p_{1-2}=0,850$ ;  $p_{1-3}=0,911$ ). При госпитализации противовирусную терапию получали все (100%) пациенты. Потребность в назначении антибактериальной терапии (антибиотиков широкого спектра действия) была у 49 (48%) человек 1-й группы, у 30 (42,8%) человек 2-й и у 13 (50%) человек 3-й группы ( $p_{1-2}=0,200$ ;  $p_{1-3}=0,218$ ). Потребность в гемотрансфузии также не различалась, в 1-й группе кровь переливали 5 (4,9%) пациентам, во 2-й – 3 (4,3%) пациентам ( $p_{1-2}=0,829$ ).

**Заключение.** В исследовании выявлены особенности клинического течения COVID-19 у пациентов с различным ВИЧ-статусом, которые заключались в более высокой частоте жалоб на озноб, аносмию, слабость у ВИЧ-негативных пациентов. Кроме того, выявлены особенности течения COVID-19 у пациентов с туберкулезом, которые реже жаловались на кашель, головокружение и слабость, чем пациенты без него.

У пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ/COVID-19 (1-я группа) замечена тенденция к более тяжелому течению COVID-19, чем у пациентов 2-й (без ВИЧ-инфекции) и 3-й (без ТБ) групп. А именно в 1-й группе тяжелое и средней степени течение встречалось в 4 раза чаще, чем у больных 3-й группы. Пневмония среди лиц 1-й группы встречалась в 6 раз чаще, чем у пациентов 3-й группы. Показатели гемоглобина были ниже в 1-й группе пациентов, и скорость оседания эритроцитов у них была выше. Однако преимущественно неосложненное течение не требовало респираторной поддержки.

Распространенность туберкулеза, смертность от него и ВИЧ-инфекции остаются сложной медико-экономической и медико-биологической проблемой во всех странах мира, в том числе и в России. Туберкулез по-прежнему представляет угрозу жизням людей и проблему для здравоохранения во многих странах, что связано со схожими с COVID-19 характеристиками. Особенно актуальна эта проблема в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. Полученные в исследовании данные позволяют сформировать клинический портрет пациентов с сочетанием COVID-19/ТБ и ВИЧ-инфекции и прогнозировать течение данных заболеваний в комплексе у пациента.

### Список литературы

1. ВОЗ. Информационный бюллетень. Март 2021 // Социальные аспекты здоровья населения. 2021. Т. 67. № 2. 19 с.
2. Пьянзова Т.В., Конончук О.Н., Примкулова М.В. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91. № 9. С. 58-59. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-36-40.
3. Ritacco V., Kantor I.N. Tuberculosis and COVID-19: a dangerous relationship. Tuberculosis y COVID-19: Una relación peligrosa // Medicina (B Aires). 2020. Vol. 80. S. 6. P. 117-118.
4. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2020. 48 с. [Электронный ресурс]. URL:
5. [http://roftb.ru/netcat\\_files/userfiles/actual/2022/COVIDTBrekomendatsii.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/userfiles/actual/2022/COVIDTBrekomendatsii.pdf) (дата обращения: 20.05.2023).
6. Старшинова А.А., Малкова А.М., Старшинова А.Я., Карев В.Е., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф. Туберкулез в условиях новой коронавирусной инфекции // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100. № 2. С. 153-156. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-153-157
7. Альжанов Р.С., Пятибратова А.В., Краснов Д.В., Капустин Д.В., Ануфриев С.В. 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.