

## **COVID-19 у пациентов на фоне сочетания туберкулеза и ВИЧ- инфекции**

Шуклин Г.О., Шуклина А.А., Радостев К.С.

Научный руководитель: профессор, д.м.н. Пшеничникова Ирина Михайловна

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), e-mail:shuklinglebolegovich@gmail.com*

**Введение.** Новый коронавирус человека (COVID-19) относится к семейству коронавирусов (CoV), РНК-содержащих вирусов человека (HCoV), которые являются представителями коронавирусов, ответственных за множественные респираторные заболевания различной степени тяжести [1]. С декабря 2019 года пандемия COVID-19 распространилась из эпицентра в Ухане, по всему миру, по информации 2020 года в Китае заразилось более 3 млн. человек, в мире от новой инфекции погибло свыше 200 000 пациентов [2]. Наиболее распространенными симптомами SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus - 2) являются лихорадка, кашель, нарушение дыхания [2]. При этом самые тяжелые исходы (требующие ИВЛ и интенсивной терапии) в большинстве случаев связаны с пожилым возрастом, наличием различных сопутствующих заболеваний, как соматических, так и инфекционных, все эти состояния связаны с значительно более высокой смертностью. Одним из активных развивающихся направлений научных исследований в настоящий момент является определение ассоциации данного вируса с различными бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами, как одной из возможных причин развития тяжелых форм заболевания. Проблема изучения течения SARS-CoV-2 у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ, является актуальной проблемой, поскольку сохраняется необходимость выявления факторов риска и клинических особенностей возникновения и течения новой коронавирусной инфекции у больных туберкулезом органов дыхания, на фоне поражения иммунной системы человека.

## **Эпидемиология SARS-CoV-2 в мире и в России согласно официальной статистике.**

Проблема пандемии инфекционного заболевания Coronavirus Disease – 2019 (COVID-19, SARS-CoV-2), с которой человечество столкнулось в 2020 году, создала беспрецедентную нагрузку на системы здравоохранения стран мира. Согласно наиболее актуальным данным WHO на сегодняшний день в мире SARS-CoV-2 заразилось более 390 млн. человек, при этом мировые показатели смертности от новой коронавирусной инфекции и ее последствий достигли более чем 5,7 млн. человек. Тяжелые формы COVID-19 сопровождаются полиорганным и полисистемным поражением. В настоящее время зафиксированы поражения центральной и периферической нервной системы, желудочно – кишечного тракта. На данный момент больше всего случаев заражений SARS-CoV-2 зафиксировано в США (более 76 млн. случаев), на втором месте Индия (более 42 млн.), на третьем месте Бразилия (более 26 млн. заболевших). Россия на сегодняшний день занимает шестое место по общему числу заболевших, подтвержденных случаев заражения SARS-CoV-2 более 12 млн., смертность составляет более 334 тыс. человек [3]. Такие высокие показатели доказывают крайне высокую контагиозность и клиническую тяжесть данной инфекции. В результате столь агрессивного начала пандемии, значительного и быстрого роста числа заболевших, мировые системы здравоохранения оказались не готовы к такой вспышке, и первое время наблюдался коллапс работы лечебных учреждений [4]. На данный момент ситуация частично взята под контроль, однако говорить об окончании пандемии все еще рано, поскольку все официальные данные основаны исключительно на анализе зарегистрированных случаев, которые являются своего рода «вершиной айсберга» и не отражают истинное количество заразившихся. Если гипотетически учитывать все незарегистрированные случаи, то показатели заболеваемости будут значительно выше. Все это делает инфекцию SARS-CoV-2 крайне актуальным направлением современной медицинской науки. Также учитывая

неоднородность и разнообразие клинических проявлений и последствий COVID-19, данное заболевание представляет интерес для врачей всех специальностей и требует мультидисциплинарного подхода [5]. Именно поэтому исследования, касающиеся пандемии тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2 находятся на пике интереса и являются особенно актуальными.

### **Факторы риска развития туберкулеза у заболевших SARS-CoV-2, основные предположения и гипотезы.**

На данный момент все медицинское сообщество борется с пандемией новой коронавирусной инфекции, однако большое беспокойство вызывает факт риска увеличения заболеваемости туберкулезом, согласно прогнозам Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [6-8]. Туберкулез (ТБ) и SARS-CoV-2 в настоящее время являются двумя ведущими причинами смертности среди инфекционных заболеваний. У данных нозологий общий аэрогенный путь передачи, обе патологии поражают легкие, и имеют сходную клинико-рентгенологическую картину, что определяет необходимость выявления факторов риска и клинических особенностей возникновения и течения новой коронавирусной инфекции у больных туберкулезом органов дыхания. При этом стоит отметить, что в последнее время высокую озабоченность среди научных сотрудников и медицинских работников вызывает информация об ассоциации коронавируса SARS-CoV-2 с различными видами бактериальной, грибковой и вирусной инфекции, нередко приводящая к развитию тяжелых форм болезни [9]. Согласно результатам некоторых исследований, у 1/3 больных коинфекцией (туберкулез/новая коронавирусная инфекция) COVID-19 диагностировали первой, и только затем выявили туберкулез, а у 18% пациентов оба заболевания обнаружили одновременно [4, 10]. Также по данным данных исследований по локализации процесса преобладал туберкулез легких

(73,5%), изолированные формы внелегочного туберкулеза (ВЛТ) диагностировали только у 1 (2%) пациента [4]. Однако у каждого 4-го было сочетание туберкулеза органов дыхания (ТОД) с как минимум одной внелегочной локализацией, такая тенденция к множественной локализации в целом характерна для туберкулеза и до пандемии [10-12]. Коинфекция, вызванная сочетанием туберкулеза и SARS-CoV-2 имеет особую значимость по нескольким причинам. Во-первых, диагноз туберкулеза может быть пропущен из-за неспецифических клинических проявлений сочетанного заболевания, отсутствия патогномичных рентгенологических признаков туберкулеза, на фоне протекающей пневмонии SARS-CoV-2. Также, инфекция COVID-19 сама по себе или использование иммуномодуляторов при COVID-19 средней и тяжелой степени может привести к реактивации латентного туберкулеза. Морфологические изменения паренхимы легких вследствие перенесенного ранее туберкулеза повышают степень тяжести COVID-19 [10, 13]. Наряду с этими причинами следует указать возможность лекарственного взаимодействия (например, рифампицин и лопинавир/ритонавир), а также аддитивной гепатотоксичности (ремдесивир) из-за одновременного применения антибактериальных и противовирусных препаратов, что также способно существенно ухудшить прогностическое течение обеих патологий [13]. На сегодняшний день существует несколько теорий, объясняющих возникновение ко-инфекции туберкулеза и SARS-CoV-2, наиболее актуальная это вероятнее всего наличие у таких пациентов ВИЧ-инфекции и гепатита, в том числе на фоне наркомании, что значительно снижает иммунный ответ организма. Данную теорию подтверждают результаты еще одного исследования где было показано, что почти каждый третий случай (29,8%) коинфекции COVID-19/туберкулез приходится на ВИЧ-позитивных пациентов. Однако в настоящее время сохраняются дискуссии по поводу причин коморбидности туберкулеза и SARS-CoV-2, поскольку число таких случаев все еще ограничено.

## **Особенности течения SARS-CoV-2, туберкулеза и ВИЧ в случае коинфекции.**

Несмотря на то, что своевременная диагностика и лечение больных COVID-19, и профилактика распространения заболевания в период пандемии является приоритетным направлением, необходимо продолжать активное проведение противотуберкулезных мероприятий. Несвоевременное выявление туберкулеза, перерывы в лечении приводят к распространению заболевания, развитию лекарственной устойчивости возбудителя и к неблагоприятному развитию ситуации по туберкулезу [14-16]. Известно, что риск тяжелого течения пневмонии SARS-CoV-2 в популяции выше у лиц с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями. Кроме того, более высокий риск тяжелых форм инфекции, вызванной SARS-CoV-2, как и других коронавирусных инфекций наблюдается у пациентов имеющих сопутствующую патологию, особенно врожденные пороки развития, а также при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез [14]. Согласно данным некоторых исследований, посвященных изучению коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2 выраженная иммуносупрессия наблюдалась у 64,58% пациентов (уровень cd4 кл.  $\leq 200$  в мкл.), в 17,4% случаев на фоне приема АРВТ (антиретровирусной терапии). Летальность составила 40% среди пациентов с 4 стадией ВИЧ инфекции с содержанием cd4-клеток ниже 50 в мкл [17]. Эти данные демонстрируют значительно более тяжелое течение SARS-CoV-2 у пациентов с ВИЧ, что главным образом связано с выраженной иммуносупрессией, вследствие которой поражение легких наступало быстрее и протекало тяжелее. Имеются ограниченные данные о влиянии ВИЧ на инфекцию SARS-CoV-2 и о том, оказывает ли он какое-либо влияние на исходы COVID-19. В настоящее время такие данные в основном появляются в отчетах о случаях заболевания и сериях случаев коинфекции COVID-19-ВИЧ [18]. В случае коинфекции ВИЧ/туберкулез/SARS-CoV-2 следует выделять две группы пациентов. Первую группу составляют лица с

относительно стабильным течением ВИЧ и туберкулеза, люди принимающие АР и противотуберкулезную терапию, имеющие нормальное количество CD4-лимфоцитов и подавленную вирусную нагрузку ВИЧ. Вторая группа — это пациенты с тяжелым течением ВИЧ и/или туберкулеза, что часто обусловлено иммуносупрессией наряду с нарушением приема противотуберкулезного лечения. И если первую группу можно рассматривать скорее, как относительно здоровых лиц, то вторая составляет группу высокого риска тяжелого течения SARS-CoV-2. В подавляющем большинстве случаев клинические проявления коронавирусной инфекции у пациентов с ВИЧ и туберкулезом не отличаются от описанных ВОЗ симптомов. В результате всестороннего поиска и анализа научных статей, в которых обсуждались ВИЧ-позитивные пациенты и клинические последствия ВИЧ-инфекции при COVID-19, был обнаружен только один случай, когда симптомы COVID-19 у пациента с ВИЧ отличались от симптомов COVID-19, определенных ВОЗ [18-20]. Авторы исследования сообщили об энцефалопатии и судорогах у пациента с контролируемым ВИЧ на 8-й день их симптомов с COVID-19. Этого не было замечено ни в одном другом исследовании, и пациент полностью выздоровел [20]. Однако такие случаи вероятнее всего являются исключениями и не могут служить диагностическими маркерами при проведении дифференциальной диагностики. Авторы некоторых исследований описали бессимптомное течение коронавирусной инфекции у пациента с положительным тестом на РНК SARS-CoV-2 из мазка носоглотки [21, 22]. Одной из главных проблем коморбидности туберкулеза и SARS-CoV-2 является сложность дифференциальной диагностики легочных проявлений туберкулеза на фоне коронавирусной пневмонии, также в случае коморбидности COVID-19/туберкулез наблюдается феномен так называемого летального синергизма. Риск смерти у зараженных COVID-19 пациентов с туберкулезом был в 2,17 раза выше, чем у больных COVID-19 (95% доверительный интервал 1,40–3,37). Выздоровление от COVID-19 пациентов с туберкулезом было на 25%

реже, чем у больных COVID-19 (относительный риск 0,75, 95% доверительный интервал 0,63–0,91). Время до наступления смерти было значительно короче ( $p=0,0031$ ), а время до выздоровления значительно длиннее у лиц с коинфекцией ( $p=0,0046$ ) [10, 23]. Один описанный клинический случай не показал значительно более тяжелого течения пневмонии SARS-CoV-2 на фоне активного туберкулеза легких и ВИЧ с иммуносупрессией, авторы исследования объяснили это тем, что при лёгочном фиброзе количество лёгочных рецепторов ангиотензинпревращающего фермента, и их функциональная активность могут уменьшаться и порой весьма значительно, что может быть серьёзным препятствием на пути проникновения SARS-COV-2 в лёгкие [24–28]. В настоящее время необходимо больше исследований, посвященных проблеме коморбидности ВИЧ/туберкулеза и SARS-CoV-2, поскольку все еще сохраняется нехватка актуальной информации по данной проблеме. Вероятно, распространённый туберкулёз и ВИЧ-индуцированный иммунодефицит, по-видимому, должны быть предикторами тяжёлого и даже неблагоприятного исхода COVID-19. Также представляет научный и практический интерес обратное влияние — инфекции COVID-19 на течение туберкулеза и ВИЧ-инфекции [24].

### **Актуальные направления и рекомендации по лечению пациентов с коинфекцией SARS-CoV-2, туберкулеза и ВИЧ.**

При подходе к лечению коинфекции ВИЧ/туберкулез и SARS-CoV-2 следует учитывать международные рекомендации по лечению и коррекции всех трех патологий, поскольку применение противотуберкулезного лечения и АРВТ не исключает лечение проявлений и осложнений SARS-CoV-2. В случае возникновения SARS-CoV-2 у пациентов с имеющимся ВИЧ и туберкулезом необходимо продолжить прием специфической терапии с учетом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза на фоне

антиретровирусной терапии (лопинавир, ритонавир, тенофовир дизопроксил фумарат, ламивудин), дезинтоксикационной и симптоматической терапии. Согласно последней версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), целесообразно упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмония, ОРДС, сепсис. Анализ литературных данных по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, позволяет выделить несколько этиотропных препаратов, которые рекомендовано использовать в комбинации. К ним относятся хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксилорохином), препараты интерферонов. Среди препаратов, которые находятся на стадии клинических испытаний у пациентов с COVID-19, можно отметить также умифеновир, ремдесивир, фавипиравир [29]. Перед назначением противомаларийных препаратов и во время приема этих препаратов следует уделить особое внимание результату ЭКГ, в частности, величине QT. Противомаларийные препараты обладают кардиотоксичностью, и их прием может сопровождаться развитием, например, синдрома, удлинённого QT. Вопросы о назначении этих препаратов в случае измененной ЭКГ и о дальнейшей терапии в случае возникших на лечении изменений ЭКГ решаются строго индивидуально, в тесном взаимодействии с кардиологами. Комбинированный препарат лопинавир+ритонавир является ингибитором протеазы ВИЧ. В ранее проведенных исследованиях было показано, что он также способен подавлять активность протеазы коронавируса. При необходимости также рекомендовано назначение неспецифической антибактериальной терапии (сультамициллин, азитромицин), а также симптоматического лечения.

Таким образом при коморбидном течении SARS-CoV-2 на фоне сопутствующих инфекций ВИЧ и туберкулеза необходимо активно

продолжать прием АРВТ и противотуберкулезной терапии, и при необходимости проводить этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию проявлений SARS-CoV-2 согласно действующим рекомендациям. При таком подходе есть высокие шансы избежать тяжелого течения коронавирусной инфекции и не допустить активации имеющихся инфекций. На сегодняшний день проблема изучения вопросов коморбидности ВИЧ/туберкулеза и SARS-CoV-2 крайне актуальна и является одним из активно развивающихся направлений современной медицины.

#### Список литературы

1. Nikhil Kirtipala, Shiv Bharadwajb, Sang Gu Kangb. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution* 85 (2020) 104502 <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>.
2. Louise Lansbury, Benjamin Lim, Vadsala Baskaran, and Wei Shen Lim, Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Infection* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.
3. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. 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. DOI:10.1183/13993003.01398-2020.
5. Fu, Y., Cheng, Y., Wu, Y., 2020. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol. Sin.* 35 (3), 266–271.

6. C. Finn McQuaid, Nicky McCreesh, Jonathan M. Read et al. The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden. *Eur Respir J.* 2020 Aug; 56(2): 2001718. doi: 10.1183/13993003.01718-2020.
7. Mousquer GT, Peres A, Fiegenbaum M. Pathology of TB/COVID-19 Co-Infection: The phantom menace. *Tuberculosis (Edinb).* 2020 Nov 17;126:102020. doi: 10.1016/j.tube.2020.102020.
8. Клестер Е.Б., Щигарева М.С., Ляшко П.В., Хачатрян Л.Г., Клестер К.В. Ко-инфекция: туберкулез органов дыхания и COVID-19.
9. Честнова Т.В., Подшибякина А.С. АССОЦИАЦИЯ SARS-COV-2 С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ, ВИРУСНЫМИ И ГРИБКОВЫМИ ПАТОГЕНАМИ КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ COVID-19. ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2021 – Т. 28, № 3 – С. 58–63.
10. Кульчавеня Е.В. Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (7): 585–589. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201134.
11. Kulchavenya E, Naber K, Johansen BTE. Urogenital tuberculosis: classification, diagnosis, and treatment. *European Urology Supplements.* 2016;15(4):112-21.
12. Khurana AK, Aggarwal D. The (in)significance of TB and COVID-19 co-infection. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2002105. DOI:10.1183/13993003.02105-2020.
13. Kumar DR, Bhattacharya DB, Meena DV, et al. COVID-19 and TB co-infection – “Finishing touch” in perfect recipe to “severity” or “death”. *J Infect.* 2020;81(3):e39-e40. DOI:10.1016/j.jinf.2020.06.062.
14. О. Н. Барканова, С. Г. Гагарина, А. А. Калуженина. ТУБЕРКУЛЕЗ В СОЧЕТАНИИ С COVID-19. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ВЕСТНИК № 2 (82). 2021. Том 15
15. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой

- коронавирусной инфекции (COVID-19) Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – Москва, 2020. – 48 с.
16. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – Москва, 2020. – 121 с.
17. Костыгина С. А., Смирнова О. Д. COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге. Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука – 2021».
18. Османова А.С., Даниялова П.М., Магомедов А.М., Алиева К.Г., Ибрагимова Э.С., Актуальные вопросы переносимости коронавирусной инфекции ВИЧ-инфицированными. Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2021.
19. Всемирная Организация Здравоохранения. Коронавирус. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
20. S.Haddad, R. Tayyar, L. Risch, G. Churchill, E. Fares, M. Choe, P. Montemuro. Encephalopathy and seizure activity in a COVID-19 well controlled HIV patient. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214250920301220>
21. W.Guo, H.L. Weng, H. Bai, J. Liu, X.N. Wei, K. Zhou, A. Sande. Quick community survey on the impact of COVID-19 outbreak for the healthcare of people living with HIV. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223840/>
22. Yang R., Gui X., Gao S., Mo P., Ke H., Zhang Y., Xiong Y. The reflection on an AIDS patient with asymptomatic COVID-19. URL: <https://europepmc.org/article/ppr/ppr129367>
23. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. Infect Dis (Lond). 2020;52(12):902-7. DOI:10.1080/23744235.2020.1806353.

24. Добин В.Л., Горбунов А.В., Муратов Е.Н. Клиническое наблюдение необычного течения коронавирусной инфекции у больного с хроническим диссеминированным туберкулёзом лёгких и ВИЧ // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т. 29, No 4. С. 539–543. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ6512>
25. Huang H, Zhang M, Chen C, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in patients with preexisting ILD: A retrospective study in a single center in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology* . 2020;92(11):2742–50. doi: 10.1002/jmv.26174
26. Li F, Li W, Farzan M, et al. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005;309(5742):1864–8. doi: 10.1126/science.1116480
27. Li X, Zhuang J, Rayford H, et al. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by intratracheal administration of antisense oligonucleotides against angiotensinogen mRNA. *Current Pharmaceutical Design*. 200;13(12):1257–68. doi: 10.2174/138161207780618867
28. Uhal BD, Dang M, Dang V, et al. Cell cycle dependence of ACE-2 explains downregulation in idiopathic pulmonary fibrosis. *The European Respiratory Journal*. 2013;42(1):198–210. doi: 10.1183/09031936.00015612.
29. ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) Версия 14 (27.12.2021).