



Климук Д.А.✉, Калечиц О.М., Рузанов Д.Ю., Данькова А.В., Куцко М.А.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Диагностические предикторы наличия туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста – Климук Д.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Рузанов Д.Ю.; написание текста, редактирование – Калечиц О.М.; сбор и обработка материала – Данькова А.В., Куцко М.А.

Подана: 09.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: dzklm99@yahoo.com

Резюме

По прогнозам ВОЗ, в осенне-зимний период ожидаются новые всплески случаев инфекции COVID-19. В качестве первоочередной меры реагирования ВОЗ рекомендует оптимизировать использование ограниченных ресурсов здравоохранения и обеспечить продолжение работы важнейших служб в области здравоохранения (в том числе фтизиатрической) во время массового распространения COVID-19. Снижение уровня диагностики туберкулеза может быть связано не только с организационными, но и с медицинскими факторами. В этой связи необходимо использование критериев диагностики туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19.

В результате когортного проспективного нерандомизированного исследования социально-демографических и клинических характеристик пациентов с COVID-19/туберкулезом, получавших стационарное лечение в противотуберкулезных стационарах в период 2021–2023 гг. ($n=96$), установлено, что диагностически значимыми факторами высокой вероятности выявления туберкулеза у пациентов с COVID-19 являлись принадлежность к возрастным группам 35–44 года (отношение рисков (ОР) 2,9091 (1,5619–5,4184)) и 44–54 года (ОР 1,0909 (0,7473–1,5925)), принадлежность к мужскому полу (ОР 2,8400 (1,9866–4,0601)), а также наличие сахарного диабета в анамнезе (ОР 2,0182 (1,0657–3,8219)). Статистически значимыми предикторами туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19 являлись доля поражения легочной ткани в пределах 30–49% и 50–69% и наличие двустороннего патологического процесса в сочетании с умеренным повышением содержания С-реактивного белка (16,0–49,0 мг/л).

Выявленные диагностические предикторы наличия туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19 рекомендуются к использованию в клинической практике в целях своевременной диагностики туберкулеза и начала адекватной химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез, коинфекция COVID-19, стационарное лечение, диагностика туберкулеза

Klimuk D.✉, Khalechits A., Ruzanov D., Dankova A., Kutsko M.
Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,
Minsk, Belarus

Diagnostic Predictors of the Presence of Tuberculosis in Patients with COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study, data analysis, text writing – Klimuk D.; conception and design of the study, editing – Ruzanov D.; text writing, editing – Khalechits O.; collection and processing of material – Dankova A., Kutsko M.

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: dzklm99@yahoo.com

Abstract

WHO predicts that new outbreaks of COVID-19 infections are expected during the fall and winter periods. As a priority response, WHO recommends optimizing the use of limited health resources and ensuring that critical health services (including tuberculosis services) continue to operate during COVID-19 mass spread. The decline in tuberculosis diagnosis rates may be due to organizational as well as medical factors. In this regard, there is a need for criteria for the diagnosis of tuberculosis in patients with COVID-19 infection.

As a result of a cohort prospective non-randomized study of socio-demographic and clinical characteristics of COVID-19/tuberculosis patients receiving inpatient treatment in TB hospitals between 2021–2023 (n=96), we found that the diagnostically significant factors of high probability of TB detection in COVID-19 patients were belonging to the age groups 35–44 years (odds ratio (OR) 2.9091 (1.5619–5.4184)) and 44–54 years (OR 1.0909 (0.7473–1.5925)), being male (OR 2.8400 (1.9866–4.0601)) and having a history of diabetes mellitus (OR 2.0182 (1.0657–3.8219)). Statistically significant predictors of tuberculosis in patients with COVID-19 infection were the proportion of lung tissue lesions between 30–49% and 50–69% and the presence of a bilateral pathologic process combined with a moderate elevation of C-reactive protein (16.0–49.0 mg/L).

The revealed diagnostic predictors of tuberculosis presence in patients with COVID-19 infection are recommended for use in clinical practice in order to timely diagnose tuberculosis and start adequate chemotherapy.

Keywords: tuberculosis, COVID-19 coinfection, inpatient treatment, tuberculosis diagnostics

■ ВВЕДЕНИЕ

После завершения пандемии COVID-19 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала перейти к долгосрочному ведению COVID-19. По прогнозам ВОЗ, в осенне-зимний период ожидаются новые всплески случаев инфекции COVID-19, госпитализации и смертей, которые могут сопровождаться ростом активности гриппа или респираторных вирусных инфекций [1].

Чтобы подготовиться к вероятному росту нагрузки на систему здравоохранения, необходимо возобновить работу над мерами реагирования на вспышки COVID-19

и снижения их последствий. В качестве первоочередной меры реагирования ВОЗ рекомендует оптимизировать использование ограниченных ресурсов здравоохранения и обеспечить продолжение работы важнейших служб (в том числе фтизиатрической) во время массового распространения COVID-19.

Одной из тактических задач службы здравоохранения является сохранение уровня диагностики заболеваний при наличии ограниченных ресурсов. В период пандемии COVID-19 сообщалось о повсеместном снижении уровня проводимых диагностических исследований на туберкулез. Так, в Республике Беларусь в период пандемии количество выполненных диагностических тестов было снижено более чем на 30%, что привело к недовыявлению пациентов с туберкулезом и искажению истинной эпидемиологической картины туберкулеза. Снижение числа лиц, больных туберкулезом в различных странах мира, не является благоприятным показателем, так как связано с объективными причинами низкого выявления пациентов с туберкулезом в связи с проведением противоэпидемических мероприятий по поводу распространения COVID-19 [2].

Тем не менее снижение уровня диагностики туберкулеза может быть связано не только с организационными, но и с медицинскими факторами. Обе патологии обладают похожими факторами риска: возраст, диабет, иммунодефицит, ВИЧ-инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких [3]. Существуют данные об отсутствии явных клинических и рентгенологических признаков активного туберкулеза при протекании инфекции COVID-19 [4]. В связи с вышеизложенным вопрос комплексной диагностики туберкулеза продолжает оставаться актуальным. Из накопленных данных можно сделать некоторые выводы о тактике проведения исследований на туберкулез в период эпидемического подъема COVID-19. Быстрый доступ к радиологическим исследованиям при COVID-19 также способствует обнаружению туберкулеза [5]. Компьютерная томография может служить более чувствительным методом не только для диагностики, но и для дифференциальной диагностики COVID-19 с другими патологическими состояниями [6].

В постпандемийный период продолжается исследование накопленных данных, полученные выводы позволяют обосновать некоторые рекомендации в отношении диагностики туберкулеза при наличии инфекции COVID-19. Выводы по исследованию из Индии, страны, на которую приходится более четверти случаев заболевания туберкулезом в мире, свидетельствуют о необходимости одновременного тестирования как на туберкулез, так и на COVID-19 при нетипичном проявлении симптомов у пациентов [7]. Необходимо применение бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования с целью раннего выделения ДНК микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности микобактерий уже в условиях инфекционного стационара с целью подбора и назначения адекватной терапии. Данная необходимость может быть обусловлена прогнозом более тяжелого течения туберкулезной инфекции у пациентов с туберкулезом [8].

При возможном эпидемическом подъеме заболеваемости COVID-19 целесообразно использовать определенные диагностические критерии наличия туберкулеза как сопутствующего заболевания, что будет способствовать снижению эпидемического риска распространения туберкулеза и улучшит исход обоих заболеваний.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное проспективное нерандомизированное исследование социально-демографических и клинических характеристик пациентов с COVID-19/туберкулезом, получавших стационарное лечение в противотуберкулезных стационарах в период 2021–2023 гг., в исследование было включено 96 пациентов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сформирована группа проспективного наблюдения в стационарных условиях из числа пациентов с COVID-19 (имеющих лабораторное подтверждение COVID-19 и изменения на рентгенограмме легких) на основе сплошного скрининга с целью выявления туберкулеза. Проведен анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с COVID-19/туберкулезом в проспективной группе.

Установлено, что наибольшее количество пациентов было зарегистрировано в возрастных группах 35–44 лет (33 пациента, 34,4%, ДИ 26,3–48,2) и 45–54 лет (36 пациентов, 37,5%, ДИ 27,4–45,9), наименьшее – в возрастных группах 18–24 года (2 пациента, 2,8%, ДИ –0,8–5,2) и более 65 лет (4 пациента, 4,2%, ДИ 0,2–8,5).

Среди мужчин наибольшее количество пациентов было зарегистрировано в возрастных группах 35–44 лет и 45–54 лет (26 (36,6%, ДИ 26,7–49,7) и 28 (39,4%, ДИ 26,7–50,4) пациентов в каждой группе соответственно), наименьшее – в возрастных группах 18–24 года (2 пациента, 2,8%, ДИ –1,1–6,9) и более 65 лет (3 пациента, 4,2%, ДИ 0-0,4–9,4). Большинство пациентов в исследуемой когорте имели оплачиваемую работу – 67 человек (69,6%, ДИ 60,2–79,0), 2 человека были учащимися (2,1%, ДИ –0,8–5,2).

Следует отметить, что отрицательный ВИЧ-статус имел 91 пациент (98,9%, ДИ 96,8–101,0) и только один пациент с туберкулезом имел положительный тест на ВИЧ-инфекцию (1,1%, ДИ –1,0–3,2).

Однако изучение иммунных свойств вируса COVID-19 по геномным данным свидетельствует о более частом сочетании заболевания туберкулезом, COVID-19 и ВИЧ-инфекцией.

В исследуемой когорте не было зарегистрировано случаев внелегочного туберкулеза или сочетанных форм легочного и внелегочного туберкулеза.

Таблица 1
Характеристика клинических типов пациентов с туберкулезом и COVID-19 (абсолютные числа) (n=96)
Table 1
Characterization of clinical types of patients with TB and COVID-19 (absolute numbers) (n=96)

Тип случаев туберкулеза	Мужчины			Женщины			Всего		
	Абс. числа	%	ДИ 95%	Абс. числа	%	ДИ 95%	Абс. числа	%	ДИ 95%
Впервые выявленный	68	95,8	91,6–100,5	25	100	100–100	93	96,9	92,8–100,4
Рецидивы	3	4,2	–0,5–9,3	0	0	–	3	3,1	–0,4–6,9
Прочие ранее леченные	0	0	–	0	0	–	0	0	–
Итого	71	100	–	25	100	–	96	100	–

Как видно из данных табл. 1, преобладали случаи впервые выявленного туберкулеза (93 пациента, 96,9%, ДИ 92,8–100,4), выявлено малое количество рецидивов (3 пациента, 3,1%, ДИ –0,4–6,9), случаев ранее леченного туберкулеза за исключением рецидивов не зарегистрировано.

Среди мужчин зарегистрировано подавляющее большинство новых случаев туберкулеза (68 пациентов, 95,8%, ДИ 91,6–100,5), зафиксировано малое количество рецидивов (3 пациента, 4,2%, ДИ –0,5 – –9,3). Среди женщин не зафиксировано случаев рецидива туберкулеза, отмечены только новые случаи (25 пациентов, 100,0%, ДИ 100–100).

Как видно из табл. 2, в отношении типа лекарственной устойчивости возбудителя в исследуемой когорте преобладали пациенты с лекарственно-чувствительной формой туберкулеза (65 пациентов, 67,7%, ДИ 58,4–77,6). Прочие формы лекарственной устойчивости возбудителя были представлены в когорте в равных долях: МЛУ – 12 пациентов, 12,5%, ДИ 5,8–19,0; пре-ШЛУ (пре-широкая лекарственная устойчивость) – 12 пациентов, 12,5%, ДИ 5,8–19,0; ШЛУ – 7 пациентов, 7,6%, ДИ 2,2–13,0.

Высокая частота выявления МЛУ-возбудителя свидетельствует о несвоевременной диагностике туберкулеза у пациентов с COVID-19.

Определенный интерес представляет частота и характер сопутствующей патологии у пациентов с туберкулезом в сочетании с коронавирусной инфекцией (табл. 3).

Таблица 2
Характеристика типа лекарственной устойчивости у пациентов проспективной группы (абсолютные числа) (n=96)
Table 2
Characterization of drug resistance type in patients of the prospective group (absolute numbers) (n=96)

Тип лекарственной устойчивости	Абс. числа	%	ДИ 95%
ЛЧ	65	67,7	58,4–77,6
МЛУ	12	12,5	5,8–19,0
Пре-ШЛУ	12	12,5	5,8–19,0
ШЛУ	7	7,3	2,2–13,0
Всего	96	100	–

Таблица 3
Характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов с туберкулезом и COVID-19 (n=40)
Table 3
Characterization of comorbidities in patients with tuberculosis and COVID-19 (n=40)

Сопутствующие заболевания	Абс. числа	%*	ДИ 95%
ХОБЛ, БЭБ	7	7,6	2,2–13,0
Сахарный диабет	15	16,3	8,8–23,9
Заболевания почек и мочевыводящей системы	4	4,3	0,2–8,5
Заболевания желудочно-кишечного тракта	11	12,0	5,3–18,6
Парентеральные вирусные гепатиты	3	3,3	–0,4–6,9
Онкологические заболевания	0	0,0	–
Всего	40	43,5	33,1–52,0

Примечание: * расчет доли пациентов с сопутствующими заболеваниями произведен по отношению к общей выборке исследования (96 пациентов).



Как видно из данных табл. 3, наиболее часто встречаемыми сопутствующими патологиями являлись сахарный диабет (15 пациентов, 16,3%, ДИ 8,8–23,9) и заболевания желудочно-кишечного тракта (11 пациентов, 12,0%, ДИ 5,3–18,6).

Результаты наших исследований совпадают с данными других исследователей о частоте хронической сопутствующей патологии органов дыхания у пациентов с туберкулезом и COVID-19 (1–5%), часто приводящей к летальному исходу.

Проведен анализ диагностических признаков туберкулеза у пациентов с COVID-19. Результаты анализа приведены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, статистически значимыми факторами высокой вероятности выявления туберкулеза у пациентов с COVID-19 являлись принадлежность к возрастным группам 35–44 года (отношение рисков (ОР) 2,9091 (1,5619–5,4184)) и 44–54 года (ОР 1,0909 (0,7473–1,5925)), принадлежность к мужскому полу (ОР 2,8400 (1,9866–4,0601)), а также наличие сахарного диабета в анамнезе (ОР 2,0182 (1,0657–3,8219)).

В отношении других признаков туберкулеза у пациентов с COVID-19 статистической значимости не выявлено: женский пол (ОР 0,3521 (0,2463–0,5034)), прочие

Таблица 4
Диагностические риски выявления туберкулеза у пациентов с COVID-19 (n=96)
Table 4
Diagnostic risks of TB detection in patients with COVID-19 (n=96)

Показатель	Значение показателя, абс. (%)	Отношение рисков (ОР), 95% ДИ, p<0,001
Возраст		
18–24	2 (2,1)	–
25–34	11 (11,5)	0,1818 (0,0414–0,7986)
35–44	33 (34,4)	2,9091 (1,5619–5,4184)
45–54	36 (37,5)	1,0909 (0,7473–1,5925)
55–65	10 (10,4)	0,2778 (0,1463–0,5273)
>65	4 (4,2)	0,4000 (0,1299–1,2315)
Пол		
Мужской	71 (74,0)	2,8400 (1,9866–4,0601)
Женский	25 (26,0)	0,3521 (0,2463–0,5034)
Занятость		
Работающий	67 (69,8)	0,4328 (0,3108–0,6029)
Неработающий	29 (43,2)	
ВИЧ+		
Да	0 (0)	–
Нет	96 (100,0)	–
Диабет		
Да	15 (37,5)	2,0182 (1,0657–3,8219)
Нет	25 (62,5)	
Другие заболевания		
Да	24 (25,0)	0,3333 (0,2313–0,4803)
Нет	72 (75,0)	
Туберкулезный контакт		
Да	1 (1,0)	0,0105 (0,0015–0,0740)
Нет	95 (99,0)	

заболевания в анамнезе (ОР 0,3333 (0,2313–0,4803)), отсутствие постоянной занятости (ОР 0,4328 (0,3108–0,6029)), а также отношение к другим возрастным группам, согласно результатам анализа, не являются диагностически значимыми факторами высокой вероятности выявления туберкулеза у пациентов с COVID-19.

Наличие ВИЧ-инфекции, исходя из опыта эпиднадзора по туберкулезу в республике, а также наличие в анамнезе туберкулезного контакта могут считаться диагностически значимыми факторами высокой вероятности выявления туберкулеза. Однако в данном исследовании в исследуемой группе пациентов отсутствовали случаи ВИЧ-инфекции, а также о туберкулезном контакте было сообщено в одном случае. Ввиду малого числа (отсутствия) указанных признаков в выборке сделать вывод об их диагностической значимости не представляется возможным.

Изучены рентгенологические признаки и значения показателей крови (С-реактивный белок), которые могут являться диагностически значимыми предикторами туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19. Результаты представлены в табл. 5.

Как видно из данных табл. 5, статистически значимыми предикторами туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19 являются доля поражения легочной ткани в пределах 30–49% (ОР 15,638 (6,243–39,170)) и 50–69% (ОР 9,4068 (3,738–23,675)), а также наличие двустороннего патологического процесса в легких (ОР 2,778 (1,546–4,983)), при этом отмечается умеренное повышение значения С-реактивного белка в пределах 16,0–29,0 мг/л (9,667 (ОР 4,368–21,393)) либо в пределах 30,0–49,0 мг/л (ОР 4,394 (1,953–9,884)), что для инфекции COVID-19 в целом нехарактерно.

Таблица 5
Диагностически значимые предикторы туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19 (n=96)
Table 5
Diagnostically significant predictors of tuberculosis in patients with COVID-19 infection (n=96)

Показатель	Значение показателя, абс. (%)	Отношение рисков (ОР), 95% ДИ, p<0,001
Рентгенологические признаки (1)		
% поражения легочной ткани		
10–29%	6 (6,3%)	–
30–49%	49 (51,0%)	15,638 (6,243–39,170)
50–69%	37 (38,5%)	9,4068 (3,738–23,675)
70% и более	4 (4,2%)	0,652 (0,178–2,388)
Рентгенологические признаки (2)		
Односторонний процесс	36 (37,5%)	–
Двухсторонний процесс	60 (62,5%)	2,778 (1,546–4,983)
Содержание С-реактивного белка (мг/л)		
0,5–15,0	9 (9,4%)	–
16,0–29,0	48 (50,0%)	9,667 (4,368–21,393)
30,0–49,0	30 (31,3%)	4,394 (1,953–9,884)
51,0–110,0	6 (6,3%)	0,644 (0,220–1,887)
>110,0	3 (3,1%)	0,3112 (0,082–1,1890)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено когортное проспективное нерандомизированное исследование социально-демографических и клинических характеристик пациентов с COVID-19/туберкулезом, получавших стационарное лечение в противотуберкулезных стационарах в период 2021–2023 гг, в исследование было включено 96 пациентов.

Установлено, что диагностически значимыми факторами высокой вероятности выявления туберкулеза у пациентов с COVID-19 являлись принадлежность к возрастным группам 35–44 года (отношение рисков (ОР) 2,9091 (1,5619–5,4184)) и 44–54 года (ОР 1,0909 (0,7473–1,5925)), принадлежность к мужскому полу (ОР 2,8400 (1,9866–4,0601)), а также наличие сахарного диабета в анамнезе (ОР 2,0182 (1,0657–3,8219)).

Статистически значимыми предикторами туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19 являлись доля поражения легочной ткани в пределах 30–49% и 50–69% и наличие двустороннего патологического процесса в сочетании с умеренным повышением содержания С-реактивного белка (16,0–49,0 мг/л).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные диагностические предикторы наличия туберкулеза у пациентов с инфекцией COVID-19 рекомендуются к использованию в клинической практике в целях своевременной диагностики туберкулеза и начала адекватной химиотерапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Strategy considerations for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and other respiratory viruses in the WHO European Region during autumn and winter 2022/23: protecting the vulnerable with agility, efficiency, and trust.* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Electronic resource. Date of access 26.08.2024. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/361170/WHO-EURO-2022-5851-45616-65595-rus.pdf> (in Russian)
2. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. *MedRxiv and BioRxiv*. doi: 10.1101/2020.04.28.20079582
3. Savinceva E., Isaeva P., Nizamova G. Tuberculosis and COVID-19: medical and social aspects. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2022;100(3):13–17. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-13-17
4. Crisan-Dabija R., Grigorescu C., Pavel C.A. et al. Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the past viral outbreaks and possible future outcomes. *Can. Respir. J.* 2020;2020:1401053. doi: 10.1155/2020/1401053
5. Ekaterincheva O., Malkova A., Karev V. et al. Features of tuberculosis diagnostics on the background of COVID-19. *Zhurnal infektologii*. 2021;13(1):117–123. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-117-123
6. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Iyengar K.P., Jain V.K. Tuberculosis and COVID-19 in India – double trouble! *Indian J. Tuberc.* 2020;67(45):175–176. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.07.014
8. Guglielmetti L., Veziris N., Aubry A. et al. Risk factors for extensive drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases: a casecase study. *Int J Tuberc. and lung dis.* 2018;22(1):54–59. doi: 10.5588/ijtld.17.0387