

Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения

Е.В. Кульчавеня✉

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Аннотация

Обоснование. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 дестабилизировала мировые системы здравоохранения, выявив огрехи в организации работы в экстремальных условиях. В настоящее время эмпирические данные о влиянии COVID-19 на исходы туберкулеза ограничены.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное сравнительное неинтервенционное исследование структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом (ВЛТ) в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах за период 1999–2020 гг. Проанализированы данные по 13 852 пациентам.

Результаты. Среди всех 13 852 больных ВЛТ, у которых выявили заболевание за рассматриваемый период, наибольшее количество случаев зарегистрировано в 1999 г. – 973, наименьшее в 2017 г. – 550. Затем 2 года наблюдалось вновь увеличение случаев ВЛТ (в 2018 г. – 582, в 2019 г. – 563) с закономерным падением в 2020 г. до 459 больных (на 18,5%). В год эпидемии COVID-19 почти вдвое (на 45,9%) сократилась диагностика туберкулеза центральной нервной системы, практически не изменилась доля туберкулеза периферических лимфатических узлов и на 55,3% увеличилось количество случаев «прочих» локализаций преимущественно за счет абдоминального туберкулеза. Всего в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах выявляемость изолированных форм ВЛТ за первый год пандемии упала на 18,5% (с 563 до 459 больных) случаев. Обнаружен большой разброс показателей по регионам. Так, если в Новосибирской, Томской и Омской областях отметили значительное уменьшение выявленных больных изолированным ВЛТ (соответственно на 30,2, 47,1, 64,5%), то в Кемеровской и Иркутской областях, напротив, число таких пациентов увеличилось (на 80,9 и 32,3%).

Заключение. COVID-19 оказал значительное негативное влияние на все службы отечественного и мирового здравоохранения, окончательные убытки нам еще предстоит подсчитать. Диагностика любых заболеваний, а тем более ВЛТ, в год пандемии была затруднена из-за ограничения посещений пациентами лечебно-профилактических учреждений, закрытия или перепрофилирования части из них, уменьшения числа специалистов из-за самоизоляции, переориентировки и заболеваемости COVID-19. Тем не менее роль ВЛТ по-прежнему велика.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, COVID-19, урогенитальный туберкулез, костно-суставной туберкулез, заболеваемость, туберкулез и ковид

Для цитирования: 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

ORIGINAL ARTICLE

Extrapulmonary tuberculosis during the COVID-19 pandemic: features of detection and course

Ekaterina V. Kulchavenia✉

Novosibirsk TB Research Institute, Novosibirsk, Russia;
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Background. COVID-19 pandemic caused by novel coronavirus has destabilized the world's health systems, revealing flaws in the organization of work in extreme conditions. Currently, there is limited empirical data on the impact of COVID-19 on tuberculosis outcomes.

Materials and methods. Non-interventional comparative retrospective cohort study of the structure of the incidence of extrapulmonary tuberculosis (EPTB) in the Siberian and Far Eastern Federal Districts for the period 1999–2020 was carried out. Data of 13 852 patients were analyzed.

Results. Of all 13 852 EPTB patients who were first diagnosed during the study period, the majority of cases (973) were registered in 1999, and the smallest number (550) – in 2017. Then, for 2 years, an increase in EPTB incidence was observed again (582 cases in 2018, and 563 cases in 2019) with a natural reduction by 18.5% in 2020 (459 cases). Over the first year of the COVID-19 epidemic, the incidence of central nervous system tuberculosis decreased by almost half (by 45.9%), the incidence of peripheral lymph nodes tuberculosis remained virtually unchanged, and the number of cases of "other" localizations, mainly abdominal tuberculosis, increased by 55.3%. Overall, in the Siberian and Far Eastern Federal Districts, the detection of isolated forms of EPTB over the first year of the pandemic reduced by 18.5% (from 563 to 459 patients). A large variability of data was found across regions. Thus, in the Novosibirsk, Tomsk and Omsk regions there was a significant decrease in the number of patients diagnosed with isolated EPTB (by 30.2; 47.1 and 64.5%, respectively) while in the Kemerovo and Irkutsk regions, the number of patients with isolated EPTB increased (by 80.9 and 32.3%, respectively).

Conclusion. COVID-19 has had a significant negative impact on all services of national and global healthcare, the ultimate losses we have yet to calculate. Diagnostics of any diseases, and particularly EPTB, in the first year of the pandemic was difficult due to the restriction of patient visits to medical and preventive institutions, the closure or re-profiling of some of them, as well as a decrease in the number of specialists due to their self-isolation, re-profiling and COVID-19 disease. Nevertheless, the role of EPTB is still important.

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Кульчавеня Екатерина Валерьевна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ ННИИТ, рук. отд. урологии, проф. каф. туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: urotub@yandex.ru

✉ **Ekaterina V. Kulchavenia** – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk TB Research Institute, Novosibirsk State Medical University. E-mail: urotub@yandex.ru

Key words: extrapulmonary tuberculosis, COVID-19, urogenital tuberculosis, tuberculosis of bones and joints, morbidity, tuberculosis and COVID

For citation: Kulchavenia EV. Extrapulmonary tuberculosis during the COVID-19 pandemic: features of detection and course. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 585–589. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201134

Введение

Исследования, касающиеся пандемии тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), – COVID-19, находятся на пике интереса. Этой инфекции свойственны высокая контагиозность и клиническая тяжесть. Мировые системы здравоохранения оказались не готовы к такой вспышке, и первое время наблюдался коллапс работы лечебных учреждений [1].

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 [2].

Проанализировали истории болезни 49 больных туберкулезом и COVID-19 из 26 центров в Бельгии (n=1), Бразилии (n=1), Франции (n=12), Италии (n=17), России (n=6), Сингапуре (n=1), Испании (n=10) и Швейцарии (n=1). Возраст пациентов колебался от 32 до 69 (в среднем 48) лет, преобладали мужчины (81,6%). Прививки сделали 2/3 (63,3%) больных с туберкулезной микобактерией (БЦЖ). С частотой от 10 до 17% случаев диагностировали сопутствующие заболевания: астма/хроническая обструктивная болезнь легких (17,0%), сахарный диабет (16,3%), хроническая болезнь почек (10,2%), хронический гепатит (14,3%). У 12,5% пациентов выявлен ВИЧ [2].

По локализации процесса преобладал туберкулез легких (73,5%), изолированные формы внелегочного туберкулеза (ВЛТ) диагностировали только у 1 (2%) пациента. Однако у каждого 4-го было сочетание туберкулеза органов дыхания (ТОД) с как минимум одной внелегочной локализацией [2]:

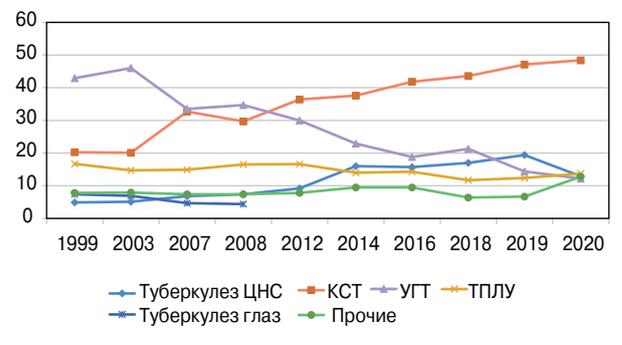
- ТОД + туберкулез костей и суставов – 15,4%;
- ТОД + туберкулез лимфоузлов – 15,4%;
- ТОД + плеврит – 15,4%;
- ТОД + туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) – 7,7%;
- ТОД + туберкулез гортани – 7,7%;
- ТОД + абдоминальный туберкулез – 7,7%;
- ТОД + перитонит + лимфаденит + плеврит + туберкулез костей – 7,7%;
- ТОД + уrogenитальный туберкулез (УГТ) + лимфаденит – 7,7%;
- ТОД + лимфаденит + туберкулез ЦНС – 7,7%;
- ТОД + туберкулез позвоночника с паравerteбральным абсцессом – 7,7%.

Подобную тенденцию к множественной локализации туберкулеза отметили и ранее до пандемии COVID-19 [3, 4].

Есть мнение, что коинфекция является скорее сопутствующей случайностью, чем причинно-следственной связью, поскольку COVID-19, вероятно, просто выявил скрытые случаи активного туберкулеза [5].

COVID-19 дестабилизировал мировые системы здравоохранения, выявив огрехи в организации работы в экстремальных условиях. Ситуация усугублялась недостатком знаний о патогенезе инфекции COVID-19 и отсутствием этиотропного лечения [6]. В начале пандемии COVID-19 модели предсказывали сотни тысяч дополнительных смертей от туберкулеза в результате перебоев в работе системы здравоохранения. В настоящее время эмпирические данные о влиянии COVID-19 на исходы туберкулеза ограничены. Предполагают изменения в передаче *Mycobacterium tuberculosis*, но и по этому вопросу пока нет убедительных сведений [7]. Данные о влиянии пандемии на работу внелегочной службы отсутствуют в отечественной и зарубежной литературе.

Рис. 1. Динамика структуры заболеваемости изолированными формами ВЛТ в СФО и ДФО.



Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное сравнительное неинтервенционное исследование структуры заболеваемости ВЛТ в Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО) за период 1999–2020 гг. Изучены статистические отчеты (форма №8) субъектов Российской Федерации, входящих в зону курации ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России по заболеваемости внелегочными формами туберкулеза с 1999 по 2019 г., всего по 13 589 пациентам, а также данные расширенных опросников, составленных специально для выполнения настоящего диссертационного исследования. В соответствии с указанием Минздрава России от 07.10.2003 №1214-У/85 «Об оказании организационно-методической помощи субъектам Российской Федерации по вопросам предупреждения туберкулеза» СФО и ДФО входят в зону курации ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России. Зона курации охватывает республики Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия, Саха; Алтайский, Забайкальский, Красноярский, Камчатский, Приморский и Хабаровский края; Иркутскую, Кемеровскую, Новосибирскую, Омскую, Томскую, Амурскую, Магаданскую, Сахалинскую области, а также Еврейскую автономную область и Чукотский автономный округ – всего 21 регион. Проанализированы данные по 13 852 больным.

Полученные в ходе исследования результаты статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007, Biostat 2009. Различия между группами определялись с использованием критерия χ^2 . Гипотеза об отсутствии статистически значимого влияния фактора отвергалась при $p > 0,05$.

Результаты

Среди всех 13 852 пациентов с ВЛТ, выявленных за анализируемый период, наибольшее количество случаев (973) зарегистрировано в 1999 г., наименьшее (550) – 2017 г. Затем 2 года наблюдалось вновь увеличение случаев ВЛТ (в 2018 г. – 582, 2019 г. – 563) с закономерным падением в 2020 г. до 459 больных (на 18,5%). С 1999 по 2008 г. в структуре заболеваемости изолированными формами ВЛТ в СФО и ДФО лидировал УГТ. С 2009 г. наблюдался неуклонный рост доли костно-суставного туберкулеза (КСТ). Эту тенденцию демонстрирует рис. 1.

Однако детальный анализ по временным периодам (1999–2009, 2010–2019 гг., 2020 г. – год эпидемии COVID-19) выявил не столь однозначную картину. Это иллюстрирует

Рис. 2. Динамика структуры заболеваемости изолированными формами ВЛТ в СФО и ДФО.

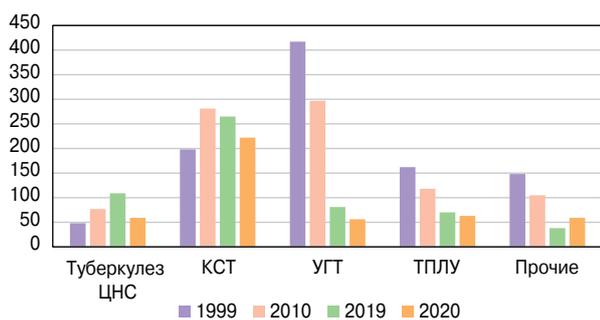


Рис. 3. Скротальные свищи больного туберкулезным эпидидимитом.



рис. 2: очевидно статистически значимое прогрессивное увеличение доли туберкулеза ЦНС, зеркально-обратной пропорции по туберкулезу периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) и прочих локализаций, не вошедших в список основных. Существенный прирост больных КСТ отмечен с 1999 по 2010 г., но затем он практически остановился, и статистически значимых различий между 2010 и 2019 гг. не обнаружено. Большой пул пациентов выявили за счет широкого внедрения методов лучевой диагностики: компьютерной и магнитно-резонансной томографии – так называемое «отсроченное выявление», а сейчас доля КСТ приближается к истинной. За 2020 г. обнаружили на 16,2% меньше больных КСТ, чем в предыдущем году, но это, разумеется, негативное влияние пандемии.

Пятикратное снижение доли УГТ объясняется следующим: УГТ не имеет патогномичных симптомов; больных УГТ, протекающим под маской неспецифических урогенитальных инфекций, длительное время лечат фторхинолонами, амикацином, Амоксициклом, карбапенема-

Рис. 4. Интраоперационно: казеоз на разрезе придатка яичка.



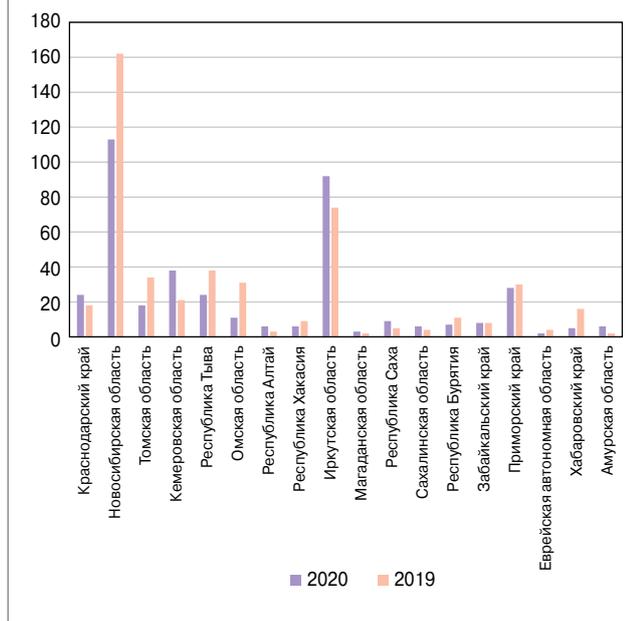
ми, обладающими противотуберкулезной активностью. В результате часть пациентов выздоравливают (поскольку туберкулез вообще склонен к самоизлечению), у части больных заболевание приобретает торпидное течение с частыми рецидивами, завершается сморщиванием почки и развитием хронической почечной недостаточности, этих пациентов ведут как больных «упорным пиелонефритом/циститом непрерывно рецидивирующего типа, резистентным к стандартной терапии». Еще у одной части пациентов УГТ прогрессирует, осложняется туберкулезом мочевыводящих путей, гидронефрозом/пионефрозом, абсцедированием, сморщиванием мочевого пузыря. Заболевание приобретает угрожающий жизни характер, и пациента экстренно/срочно оперируют в урологическом стационаре общего профиля, разумеется, без неоадьювантной противотуберкулезной полихимиотерапии. В настоящее время выявляют преимущественно эту категорию пациентов, через патоморфологическое исследование операционного материала.

Следует отметить еще один крайне важный аспект: наблюдается снижение числа больных изолированным УГТ, а число пациентов с сочетанными формами, особенно ВИЧ-инфицированных, растет, преимущественно – случаи полового туберкулеза, причем заболевание у таких больных протекает по доантибактериальному сценарию. На рис. 3, 4 представлено фото больного туберкулезным эпидидимитом, осложненным скротальными свищами; интраоперационно хорошо виден казеоз на разрезе придатка яичка.

Таким образом, резкое снижение доли пациентов с УГТ отнюдь не означает исчезновение туберкулеза этой локализации, а лишь констатирует трагичные дефекты своевременной диагностики и низкую настороженность врачей общей лечебной сети в отношении УГТ.

В год эпидемии COVID-19 почти вдвое (на 45,9%) сократилась диагностика туберкулеза ЦНС, практически не изменилась доля ТПЛУ, на 55,3% увеличилось количество

Рис. 5. Динамика выявления больных ВЛТ на территориях на фоне пандемии COVID-19.



«прочих» локализаций преимущественно за счет абдоминального туберкулеза. Всего в СФО и ДФО выявляемость изолированных форм ВЛТ за первый год пандемии упала на 18,5% случаев (с 563 до 459 больных).

Отмечен большой разброс показателей по регионам (рис. 5). На некоторых территориях, бедных специалистами по ВЛТ, из года в год диагностируют единичные случаи преимущественно как случайные находки, например, при патоморфологическом исследовании операционного материала. В этих регионах пандемия не оказала никакого влияния на службу ВЛТ. Но в традиционно сильных регионах получены необъяснимо альтернативные данные. Так, если в Новосибирской, Томской и Омской областях отметили значительное уменьшение выявленных больных изолированным ВЛТ (соответственно на 30,2, 47,1, 64,5%), то в Кемеровской и Иркутской областях, напротив, число таких пациентов увеличилось (80,9 и 32,3%).

Обсуждение

Коинфекция, туберкулез и SARS-CoV-2 вызывают особую озабоченность по нескольким причинам. Во-первых, диагноз туберкулеза может быть пропущен как из-за неспецифических клинических проявлений сочетанного заболевания, так и из-за отсутствия патогномичных рентгенологических признаков туберкулеза, которые маскирует пневмония, вызванная SARS-CoV-2. Во-вторых, инфекция COVID-19 сама по себе или использование иммуномодуляторов при COVID-19 средней и тяжелой степени может привести к реактивации латентного туберкулеза. В-третьих, морфологические изменения паренхимы легких вследствие перенесенного ранее туберкулеза повышают степень тяжести COVID-19. Наконец, существует возможность лекарственного взаимодействия (например, рифампицин и лопинавир/ритонавир), а также аддитивной гепатотоксичности (ремдесивир) из-за одновременного применения антибактериальных и противовирусных препаратов [8].

Пандемия COVID-19 потребовала принятия дополнительных мер инфекционной безопасности в противотуберкулезном учреждении: организация фильтр-боксов для пациентов в каждом подразделении; определение маршрутизации при госпитализации больных в обсервационные отделения отдельно для госпитализаций в плановом

порядке и по неотложным показаниям; дифференцированный подход к обследованию пациентов на COVID-19 при помощи метода полимеразной цепной реакции (для плановой госпитализации) и экспресс-метода определения иммуноглобулинов М и G (при госпитализации по неотложным показаниям); формирование бригады для обследования на COVID-19 в амбулаторных условиях; разработка мероприятий контроля состояния здоровья сотрудников (отдельные фильтр-боксы, проведение совещаний в режиме видеоселекторов, контроль обследования на COVID-19 после временной нетрудоспособности, вакцинация) [9].

Пандемия COVID-19 сопровождается заметным снижением показателей заболеваемости туберкулезом в Англии и Уэльсе, Германии, Южной Корее. В период эпидемии отмечено снижение числа заболевших другими основными инфекционными заболеваниями, хотя механизм этого явления не вполне ясен [10].

Однако 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 смерти было значительно короче ($p=0,0031$), а время до выздоровления значительно длиннее у лиц с коинфекцией ($p=0,0046$) [11].

Заключение

Пандемия COVID-19 оказала значительное негативное влияние на все службы отечественного и мирового здравоохранения, окончательные убытки нам еще предстоит подсчитать. Диагностика любых заболеваний, а тем более ВЛТ, в год пандемии была затруднена из-за ограничения посещений пациентами лечебно-профилактических учреждений, закрытия или перепрофилирования части из них, уменьшения числа специалистов из-за самоизоляции, переориентировки и заболеваемости COVID-19. Тем не менее роль ВЛТ по-прежнему велика.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

- 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
- Tadolini M, García-García JM, Blanc FX, et al.; COVID group. On tuberculosis and COVID-19 co-infection. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2002328. DOI:10.1183/13993003.02328-2020
- Кульчавеня Е.В., Жукова И.И. Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;95(2):59-63 [Kulchavenia EV, Zhukova II. Vnelegochnyi tuberkulez – voprosov bolshe, chem otvetov. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2017;95(2):59-63 (in Russian)].
- Kulchavenya E, Naber K, Johansen BTE. Urogenital tuberculosis: classification, diagnosis, and treatment. *European Urology Supplements.* 2016;15(4):112-21.
- 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
- Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Д., и др. Новая коронавирусная инфекция. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;98(4):6-14 [Veselova EI, Russkikh AE, Kaminskii G, et al. Novaya koronavirusnaya infektsiia. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2020;98(4):6-14 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14
- McQuaid CF, Vassall A, Cohen T, et al. The impact of COVID-19 on TB: a review of the data. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(6):436-46. DOI:10.5588/ijtld.21.0148
- 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

9. Барышникова Л.А., Кабаева М.Н., Воекова Н.А., и др. Организация деятельности противотуберкулезных медицинских учреждений в условиях пандемии COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(3):12-7 [Baryshnikova LA, Kabaeva MN, Voekova NA, et al. Organizatsiia deiatelnosti protivotuberkuleznykh meditsinskikh uchrezhdenii v usloviakh pandemii COVID-19. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2021;99(3):12-7 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2021-99-3-12-17
10. Кандрычин С.В. Выявление случаев туберкулеза и других инфекций во время пандемии COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(4):66-8 [Kandrychyn SV. Vyivlenie sluchaev tuberkuleza i drugikh infektsii vo vremia pandemii COVID-19. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2021;99(4):66-8 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2021-99-4-66-68
11. 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCTOR.RU