

CZU: 616.24-002.5.COVID-19

INFECȚIA COVID-19 LA BOLNAVII CU TUBERCULOZĂ DIN MUN. CHIȘINĂU**Osipov Tatiana¹, Tudor Elena², Stanceva Marina³, Niguleanu Adriana¹, Onofraș Maria¹, Malic Alina¹**¹Disciplina Pneumologie și Alergologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”³IMSP Spitalul Municipal de FtiziopneumologieAutor corespondent: Malic Alina; e-mail: alina.malic@usmf.md**Rezumat**

Datorită eforturilor comune ale statelor și ale comunităților medicale, în ultimii ani s-a reușit să se stabilizeze situația prin tuberculoză. 2020 a adus umanității o nouă provocare sub forma unei pandemii – o infecție COVID-19. Crizele economice, o scădere a nivelului de trai în rândul populației generale au afectat întotdeauna negativ indicatorii epidemiologici ai tuberculozei, așa că ar trebui de așteptat acum un impact negativ similar asupra acestora. A fost analizată structura demografică, formele clinice și radiologice ale tuberculozei și COVID-19. Examinarea și tratamentul a 63 de pacienți identificați în 2020 s-au efectuat la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”. Tuberculoza, confirmată prin metode bacteriologice și molecular-genetice. Infecție cu coronavirus a fost identificată printr-un test pozitiv de reacție polimerazei în lanț pentru SARS-CoV-2. Tuberculoza la 43 de pacienți a fost depistată concomitent cu COVID-19, la 20 de persoane infecția cu coronavirus a evoluat pe fondal de TB. Au predominat formele diseminate de tuberculoză - 50,8%; 36,5% au avut leziuni la două sau mai multe organe și sisteme, ceea ce este asociat cu o proporție mare (54,0%) de pacienți HIV pozitivi cu un stadiu avansat al bolii. 20,6% din cazurile de coinfecție s-au încheiat cu deces. Astfel, putem presupune un posibil efect agravant al tuberculozei asupra COVID-19 în cazul formelor severe sau extinse ale acestor boli.

Cuvinte-cheie: infecție cu coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, tuberculoză, infecție HIV, coinfecție**Summary****COVID-19 infection in tuberculosis patients in the municipality of Chisinau**

Thanks to the combined efforts of the states and medical communities, in recent years it has been possible to stabilize for tuberculosis. 2020 brought a new challenge to humanity in the form of a previously unknown disease pandemic - COVID-19 infection. Economic crises, a decrease in the standard of living among broad sections of the population have always had an adverse effect on the epidemiological indicators of tuberculosis, so a similar negative impact on them should be expected now. To attempt to analyze the demographic structure, clinical and radiological forms of tuberculosis and COVID-19. Examination and treatment of 63 patients were carried out in 2020 in the Municipal Clinical Hospital of Ftiziopneumology. Tuberculosis, confirmed by conventional bacteriological and molecular-genetic methods. The coronavirus infection was verified by a positive polymerase chain reaction test for SARS-CoV-2. Tuberculosis in 43 patients was detected simultaneously with COVID-19, in 20 people coronavirus infection was diagnosed in TB patients. Disseminated forms of tuberculosis prevailed - 50.8%; in 36.5%, two or more organs and systems were affected, which is associated with a high proportion (54.0%) of HIV-positive patients. Lung damage with COVID-19 was noted in 36.5%. Fatal outcomes ended in 20.6% of cases of coinfection. An assumption was made about the possibility of an aggravating effect of tuberculosis on COVID-19 in the case of severe or widespread forms of these diseases.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, tuberculosis, HIV infection, coinfection

Резюме**Инфекция COVID-19 у больных туберкулезом в мун. Кишинев**

Благодаря объединённым усилиям государств и медицинских сообществ в последние годы удавалось сдерживать ситуацию по туберкулёзу. 2020 г. принёс человечеству новый вызов в виде пандемии неизвестной ранее болезни – инфекции COVID-19. Экономические кризисы, снижение уровня жизни среди широких слоёв населения всегда неблагоприятно отражались на эпидемиологических показателях туберкулёза. Были проанализированы демографические данные, клинико-рентгенологические формы туберкулёза и COVID-19, а также течения и исхода заболевания у пациентов с указанной коинфекцией. Обследование и лечение 63 пациентов, выявленных в 2020 проводилось в Институте Фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк». Туберкулёз был подтверждён бактериологическими и молекулярно-генетическими методами. Новая коронавирусная инфекция была выявлена положительным тестом полимеразно-цепной реакции на SARS-CoV-2. Туберкулёз у 43 больных был обнаружен одновременно с COVID-19, у 20 человек он предшествовал коронавирусной инфекции. Преобладали диссеминированные формы туберкулёза – 50,8%; в 36,5% имело место поражение двух и более органов и систем, что связано с высокой долей (54,0 %) ВИЧ-положительных пациентов. Поражение лёгких при COVID-19 отмечено в 36,5%. Летальным исходом завершились 20,6% случаев коинфекции, приведена структура причин смерти. Таким образом, можно предположить о возможномотягощающем влиянии туберкулёза на COVID-19 в случае тяжёлых или распространённых форм этих заболеваний.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция.

Introducere. Până în prezent, tuberculoza a fost una dintre cele mai periculoase boli infecțioase, răspândită pe toate continentele și provocând până la 1,5 milioane de decese anual. Datorită eforturilor conjugate ale statelor și ale comunităților medicale, în ultimii ani s-a reușit să se stabilizeze situația și într-o serie de țări chiar să se reducă incidența și mortalitatea prin tuberculoză.

Anul 2020 a adus umanității o nouă provocare sub forma unei pandemii a unei boli necunoscute anterior – o nouă infecție cu coronavirus sau COVID-19. Răspândirea largă și rapidă a acestei infecții respiratorii acute a dus nu numai la victime mari, ci și la introducerea unor măsuri de carantină în majoritatea țărilor și la restricții serioase în multe domenii ale activității umane. Crizele economice și scăderea nivelului de trai în rândul populației generale au avut întotdeauna un efect nefavorabil asupra indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei, așa că ar trebui de așteptat acum un impact negativ similar asupra acestora [1, 2].

Pandemia de COVID-19 afectează și activitatea zilnică a unităților de sănătate. Aceasta a avut ca rezultat suspendarea măsurilor preventive pentru depistarea precoce a tuberculozei, creșterea numărului de eliminatori de bacili și creșterea cazurilor de infecție în focarele epidemiologice și începerea tardivă a tratamentului formelor generalizate și acut progresive de tuberculoză. Toți acești factori sunt de așteptat să conducă la o creștere a morbidității și mortalității prin tuberculoză [3-5]. Dacă există o mulțime de predicții despre impactul negativ al pandemiei de COVID-19 asupra indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei, atunci care este interacțiunea clinică a acestor două boli în prezența coinfecției?

Unul dintre primele rapoarte pe această temă a fost un articol al autorilor italieni bazat pe 49 de observații clinice efectuate în 8 țări diferite în primele

luni ale pandemiei [6]. Cohorta descrisă a inclus 42 de pacienți cu tuberculoză activă și 7 cu modificări reziduale post-tuberculoase în plămâni. Primul pacient cu COVID-19 și modificări post-tuberculoase în plămâni a fost depistat în Italia pe 12 martie 2020. În majoritatea (53%), tuberculoza a precedat depistarea COVID-19, în rest, ambele diagnostice au fost puse pentru prima dată aproape simultan. În ciuda faptului că cercetătorii au identificat un subgrup de pacienți (28,5%) la care diagnosticul de COVID-19 a fost detectat cu câteva zile sau chiar săptămâni înainte de tuberculoză, o astfel de ordine, aparent, ar trebui considerată formală și se poate vorbi doar despre depistarea ulterioară a tuberculozei, dar nu și despre debutul bolii [7].

Autorii au analizat vârsta, statutul social al pacienților, durata tratamentului antituberculos anterior la cei care l-au primit, sensibilitatea la medicament a agentului cauzal al tuberculozei, simptomele clinice, imaginea cu raze X, metodele de tratare a COVID-19, precum și nivelul mortalității (care s-a ridicat la 12,3%). 83,3% dintre cei decedați aveau peste 60 de ani și aveau cel puțin o boală concomitentă.

Într-un alt studiu [8], cohorta descrisă mai sus a fost analizată în comparație cu un grup de 20 de pacienți cu aceeași co-infecție care au fost internați consecutiv într-un singur spital situat în nordul Italiei [9]. În cel de-al doilea grup au fost mai mulți migranți (85,0 vs. 53,1%), din cauza cărora vârsta medie, incidența comorbidității și, în final, mortalitatea (5% vs. 14,3%) au fost mai mici.

Au existat, de asemenea, observații de cazuri clinice izolate de co-infecție cu tuberculoză de diferite localizări și COVID-19 [10–13].

Scopul cercetării. Studiarea structurii demografice, formelor clinice și radiologice cazurilor de tuberculoză și infecții cu coronavirus cu dezvoltarea lor simultană, caracteristicile diagnosticului, evoluției și rezultatului acestora.

Material și metode. Materialul studiului a fost 63 de pacienți cu co-infecție tuberculoză + COVID-19, care au fost internați în 2020 în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”. Grupul de subiecți a inclus doar pacienți care se aflau în grupul activ de observație; persoanele cu vindecare clinică a tuberculozei sau cu modificări post-tuberculoase reziduale la nivelul organelor respiratorii nu au fost luate în considerare. Metode de cercetare: radiografie, tomografie computerizată, bacterioscopie, studii bacteriologice folosind medii solide și lichide (BAC-TEC), metode genetice moleculare (GeneXpert), test PCR pentru SARS-CoV-2, analize clinice și biochimice.

Rezultate și discuții. Printre cei 63 de pacienți examinați, au fost 47 de bărbați (vârsta 24-75 de ani; vârsta medie 44,0 ani) și 16 femei (24-86 de ani; 47,3 ani). Vârsta medie globală a fost de 44,8 ani. 42 de pacienți erau rezidenți ai Chișinăului și a suburbiilor, 11 rezidenți ai altor regiuni, 8 cetățeni străini și 2 persoane fără loc stabil de trai. 43 au fost transferați din spitalele generale sau din spitalul de tuberculoză, 20 au fost preluați cu ambulanța sau îndreptați din ambulatoriu.

În majoritatea 43 (68,3%) de persoane – tuberculoza a fost depistată aproape concomitent cu infecția cu coronavirus: 35 de pacienți cu tuberculoză diagnosticați pentru prima dată în viață, 8 cu recidivă. În cadrul acestui subgrup, pacienții infectați cu HIV care se aflau în stadiul C₂ sau C₃ al bolii au fost înregistrate mai frecvent – 23 (53,5%) de persoane.

Restul 20 de persoane (31,7%) au fost deja la evidența cu tuberculoza și au primit chimioterapie tuberculostatică adecvată în condiții de spital sau ambulatoriu timp de o lună sau mai mult. Mulți dintre ei au fost deja internați cu dinamică clinică și radiologică pozitivă în organul afectat; în unele cazuri, procesul specific a fost caracterizat în fază de resorbție și uneori chiar de indurație. Persoanele infectate cu HIV reprezentau 50,0% (10 persoane) în acest subgrup.

În toate cazurile, infecția cu coronavirus a fost confirmată printr-o PCR pozitivă, test pentru SARS-CoV-2. Depistarea oficială a COVID-19 cu câteva zile sau chiar săptămâni mai devreme decât pacientul a fost diagnosticat cu tuberculoză, evident, nu ar trebui să însemne că s-a îmbolnăvit mai târziu de COVID-19. Aceasta înseamnă doar că, datorită infecției virale, care a servit drept motiv pentru o examinare aprofundată, a fost posibilă identificarea tuberculozei cu evoluția torpidă. În plus, intervalul dintre diagnosticul COVID-19 și depistarea tuberculozei poate fi prelungit în cazurile în care pneumonia virală extinsă îngreunează vizualizarea focarelor de tuberculoză și are un fel de efect de mascare până la începerea dezvoltării sale inverse.

Modificările interstițiale ale plămânilor inerente leziunilor virale au fost prezente în diferite grade la 23 de pacienți (36,5%). Forma predominantă (50,8%) de tuberculoză clinică și radiologică în cohorta examinată a fost diseminată (32), inclusiv tuberculoza pulmonară miliară (2). 23 de persoane (36,5%) au avut leziuni la două sau mai multe organe și sisteme (adică, tuberculoză generalizată), ceea ce se explică printr-un număr semnificativ de pacienți cu infecție HIV avansată.

Deces a avut loc în 13 cazuri (20,6%) - la 10 bărbați și 3 femei (vârsta medie 49,3 ± 4,7 ani), 10 dintre ei au avut infecție cu HIV în stadii de SIDA. Infecția cu coronavirus ca principală cauză de deces a fost stabilită doar la 2 pacienți HIV negativi cu tuberculoză tratată sau aproape vindecată (inclusiv 1 cu leziuni exclusiv extrapulmonare), ceea ce exclude practic influența acestei comorbidități asupra evoluției COVID-19. Boala de bază combinată „HIV complicat de tuberculoză răspândită și COVID-19” a fost găsit în 2 cazuri. La examenul post-mortem sunt prezente atât leziuni tuberculoase de organe multiple, cât și semne de pneumonie virală. Se înțelege că infecția cu coronavirus a acționat aici ca o boală concurentă, totuși, este important de menționat că imunodeficiența la acești indivizi (nivelul mediu al limfocitelor CD4 este de 30,9 ± 15,9 celule/μl) și gradul de generalizare a tuberculozei au fost atât de severe încât probabilitatea decesului a fost foarte mare chiar și în absența COVID-19. La 5 pacienți care au murit din cauza tuberculozei asociate cu HIV, infecția cu coronavirus a fost considerată o boală concomitentă. 2 persoane infectate cu HIV au murit din alte cauze care nu au legătură directă nici cu tuberculoză, nici cu COVID-19 (spondilodiscita nespecifică cu infecție purulentă generalizată și intoxicație cu substanțe psihoactive). Un pacient a murit de tuberculoză, în timp ce infecția cu coronavirus a fost în acest caz doar o constatare de laborator post-mortem.

Doar o dată din toate cazurile enumerate, tuberculoza a fost detectată post-mortem: în acest caz, un examen histologic a evidențiat o formă limitată de tuberculoză infiltrativă a lobului superior pe fondul unei infecții virale totale a plămânilor (o combinație de COVID-19, pneumocystis și pneumonie cu citomegalovirus).

Vorbind despre co-infecției cu tuberculoza + COVID-19, este imposibil să nu observăm că statutul HIV al pacienților a avut un impact serios asupra rezultatului [în cazurile descrise].

După cum se poate observa din datele de mai sus, în rândul pacienților HIV pozitivi cu co-infecție tuberculoză + COVID-19, rata mortalității (30,3%) a fost semnificativ mai mare decât în rândul pacienților HIV negativi (10,0%) ($p < 0,05$).

Concluzie. Pe baza unui număr destul de mic a pacienților studiați, este destul de dificil să se judece fără ambiguitate ce impact are tuberculoza asupra evoluției unei infecții cu coronavirus. Aparent, efectul agravant al unei infecții cu tuberculoză activă asupra COVID-19 este posibil numai în formele sale severe (tuberculoză respiratorie generalizată sau diseminată) cu o evoluție severă simultană a COVID-19. Desigur, prezența infecției cu HIV în stadiul C₂ și mai sus agravează prognosticul. În ceea ce privește efectul opus (COVID-19 asupra tuberculozei), este puțin probabil ca formele moderate și ușoare de infecție acută cu coronavirus să aibă vreun efect semnificativ asupra procesului de tuberculoză, care este controlat prin chimioterapie și are o anumită inerție. Consecințele pe termen lung ale COVID-19 în ceea ce privește riscul de reactivare a tuberculozei ar trebui evaluate la o dată ulterioară, după ce pacienții, revenindu-se după COVID-19, au părăsit pereții spitalului de boli infecțioase și au continuat tratamentul în spitalele de tuberculoză.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. Wang Y, Xu J, Wang Y, Hou H, Shi L, Yang H. Prevalence of comorbid tuberculosis amongst COVID-19 patients: A rapid review and meta-analysis. In: *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14867.
2. Wang Y, Feng R, Xu J, Hou H, Feng H, Yang H. An updated metaanalysis on the association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality. In: *J Med Virol.* 2021;93(10):5682-5686. doi:10.1002/jmv.27119.
3. Tian J, Yan S, Wang H, et al. Hanshiyi formula, a medicine for Sars-CoV2 infection in China, reduced the proportion of mild and moderate COVID-19 patients turning to severe status: a cohort study. In: *Pharmacol Res.* 2020;161:105127.
4. Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. In: *Eur Res J.* 2020;55(5).
5. Hu Y, Wang T, Hu Z, et al. Clinical efficacy of glucocorticoid on the treatment of patients with COVID-19 pneumonia: a single-center experience. In: *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110529.
6. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. In: *Clin Infect Dis.* 2020.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131en.pdf>. Date last accessed: September 19, 202.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. In: *N Engl J Med* 2020; 382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARSCov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. In: *BMJ* 2020;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606.
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. In: *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-1062.
11. Ong CWM, Migliori GB, Raviglione M, et al. Epidemic and pandemic viral infections: impact on tuberculosis and the lung. A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid), Global Tuberculosis Network (GTN) and members of ESCMID Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC). In: *Eur Respir J* 2020; 56(4): 2001727. doi: 10.1183/13993003.01727-2020.
12. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. In: *Emerg Infect Dis.* 2020;26(11):2709-2712.
13. McQuaid C F, Vassall A, Cohen T, et al. The impact of COVID-19 on TB: a review of the data. In: *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25(6):436-446.