

Оригинальные исследования / Original research



© АБДУЛЛАЕВ Р. Ю., КОМИССАРОВА О. Г., ШОРОХОВА В. А.

УДК 616.24-002.5-006:616.379-008.64

DOI: 10.20333/25000136-2023-2-36-43

Лабораторные показатели крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19

Р. Ю. Абдуллаев¹, О. Г. Комиссарова^{1,2}, В. А. Шорохова¹

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва 107564, Российская Федерация

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва 117977, Российская Федерация

Цель исследования. Целью исследования явилось изучение изменения показателей клинического, биохимического и коагулологического анализа крови у больных туберкулезом легких в динамике при поступлении в клинику, на момент заражения SARS-COV-2 и перед выпиской из стационара. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ лабораторных показателей 23 больных туберкулезом легких, сочетанным с легкой и средней степени тяжести COVID-19, находившихся на стационарном лечении ФГБНУ «ЦНИИТ».

Результаты. Было установлено, что при присоединении туберкулезу COVID-19 выраженность системного воспалительного ответа усиливается, о чем свидетельствовало повышение частоты встречаемости и средних значений С-реактивного белка и фибриногена после заражения SARS-COV-2. На момент присоединения туберкулезу COVID-19 значимые изменения со стороны показателей белково-энергетической недостаточности, а также морфофункционального статуса печени и почек не наблюдались. Вместе с тем, присоединение к туберкулезу COVID-19 вызывает изменения функционального состояния поджелудочной железы, о чем свидетельствовало значимо повышенное значение активности амилазы. На момент заражения SARS-COV-2 наблюдается гиперкоагуляционный сдвиг, о чем свидетельствуют укорочение протромбинового времени, высокое содержание фибриногена и Д-димера. Кроме того, наличие тромбоцитопении и удлинение АЧТВ свидетельствуют о развитии вторичной гипокоагуляции.

Заключение. При присоединении к туберкулезу COVID-19 выраженность системного воспалительного ответа усиливается и параллельно развивается гиперкоагуляционный синдром с признаками коагулопатии потребления.

Ключевые слова: туберкулез, COVID-19, SARS-COV-2, системный воспалительный ответ, реактанты острой фазы, нутритивная недостаточность, система гемостаза и фибринолиза.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Абдуллаев РЮ, Комиссарова ОГ, Шорохова ВА. Лабораторные показатели крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(2):36-43. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-36-43

Laboratory blood parameters in patients with pulmonary tuberculosis combined with COVID-19

R. Yu. Abdullaev¹, O. G. Komissarova^{1,2}, V. A. Shorokhova¹

¹Central TB Research Institute, Moscow 107564, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow 117977, Russian Federation

The aim of the research. The aim of the study was to analyse the changes in the parameters of clinical, biochemical and coagulation blood tests in patients with pulmonary tuberculosis in dynamics upon admission to the clinic, at the time of infection with SARS-COV-2 and before discharge from the hospital.

Material and methods. A retrospective analysis of laboratory parameters was carried out for 23 patients with pulmonary tuberculosis combined with COVID-19 of mild and moderate severity who were hospitalised at FSBSI Central Research Institute of Tuberculosis.

Results. It has been found that when tuberculosis was associated with COVID-19, the severity of the systemic inflammatory response increased, as evidenced by the increase in the incidence and average values of C-reactive protein and fibrinogen after infection with SARS-COV-2. At the moment of addition of COVID-19 to tuberculosis, no significant changes in indicators of protein-energy deficiency, as well as the morphofunctional status of the liver and kidneys were observed. At the same time, the addition of COVID-19 to tuberculosis causes changes in the functional state of the pancreas, as evidenced by a significantly increased value of amylase activity. After infection with SARS-COV-2, a hypercoagulable shift is observed, as evidenced by prothrombin time shortening and high content of fibrinogen and D-dimer. In addition, the presence of thrombocytopenia and prolongation of APTT indicate the development of secondary hypocoagulation.

Conclusion. Development of COVID-19 in addition to tuberculosis intensifies the severity of systemic inflammatory response and, at the same time, leads to the hypercoagulation syndrome with signs of consumption coagulopathy.

Key words: tuberculosis, COVID-19, SARS-COV-2, systemic inflammatory response, acute phase reactants, nutritional deficiency, haemostasis and fibrinolysis system.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Abdullaev RYu, Komissarova OG, Shorokhova VA. Laboratory blood parameters in patients with pulmonary tuberculosis combined with COVID-19. *Siberian Medical Review.* 2023;(2):36-43. DOI: 10.20333/25000136-2023-2-36-43

Введение

В литературе имеется определенный объем информации, где анализируются эпидемиологические и демографические показатели, а также клинические и рентгенологические особенности течения процесса у пациентов с коинфекцией туберкулез/COVID-19 [1, 2]. По данным ряда авторов, летальность среди пациентов с коинфекцией туберкулез/COVID-19 выше как по сравнению с больными COVID-19, так и туберкулезом [3, 4, 5, 6]. При этом независимыми факторами риска смерти пациентов с коинфекцией туберкулез и COVID-19 явились возраст, мужской пол и инвазивная вентиляция [2]. В литературе также имеются данные свидетельствующие о том, что туберкулез и COVID-19 обладают синергическим эффектом и утяжеляют течения друг друга [5, 7, 8, 9]. По данным E. Luke et al. (2022), возможным механизмом синергического эффекта туберкулеза и COVID-19 является то, что под их влиянием наступает истощение в иммунной системе со снижением количества CD4+ клеток [10]. Это нарушает регулирование иммунного ответа на эти патогены, увеличивая при этом риск заболеваемости и смертности. Вместе с тем, детальный анализ лабораторных показателей крови у больных коинфекцией туберкулез/COVID-19 до сих пор не проводился. В литературе мы обнаружили лишь одну работу, где авторы сообщали о наличии лимфоцитопению и повышении уровня Д-димера у этой категории пациентов [1].

Цель исследования

Целью исследования явилось изучение изменения показателей клинического, биохимического и коагулологического анализа крови у больных туберкулезом легких в динамике при поступлении в клинику, на момент заражения SARS-COV-2 и перед выпиской из стационара.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование 23 больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19, находившихся на стационарном лечении ФГБНУ «ЦНИИТ». Мужчин было 11 (47,8 %), женщин – 12 (52,2 %). Возраст больных колебался от 18 до 81 года, но большинство составили лица до 50 лет (78,2 %). Впервые выявленный туберкулез диагностировался у 11 (47,8 %), а ранее леченный – у 12 (52,2 %). Фиброзно-кавернозный туберкулез легких выявлялся в 39,1 %, инфильтративный туберкулез легких – в 26,1 %, туберкулема – в 8,7 %, казеозная пневмония – в 8,7 %, цирротический туберкулез – в 8,7 %, очаговый туберкулез – в 4,3 % и туберкулез множественной локализации – в 4,3 % случаев. Распад в легочной ткани наблюдался у 12 (52,2 %), бактериовыделения – у 17 (73,9 %) пациентов. При этом у 10 (43,5 %) чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам

(ПТП) была сохранена. Устойчивость к изониазиду выявлялась у 3 (13,0 %), МЛУ – у 5 (21,7 %) и ШЛУ – у 5 (21,7 %) больных. У 18 (78,3 %) пациентов наблюдалась туберкулезная интоксикация легкой, а у 5 (21,7 %) – умеренной степени выраженности. Сопутствующие заболевания выявлялись у 8 (34,7 %) больных. Из них у 4 (50,0 %) – болезни желудочно-кишечного тракта, у 2 (25,0 %) – болезни опорно-двигательного аппарата и у 2 (25,0 %) – сахарный диабет (СД).

У подавляющего большинства больных 21 (91,3 %) наблюдалось легкое течение заболевания. Лишь у 2 (8,9 %) пациентов выявлялось среднетяжелое течение COVID-19. У 12 (52,2 %) пациентов COVID-19 был диагностирован в течение 4 недели после госпитализации пациентов. У остальных 11 (47,8 %) пациентов диагноз COVID-19 был установлен в период от 6 до 20 недель нахождения в стационаре.

Всем больным в условиях стационара применялись общеклинические методы обследования, лучевые методы диагностики, в том числе компьютерная томография, микробиологические методы исследования (анализ мокроты на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы, клинический анализ крови и мочи, биохимические методы исследования, ЭКГ, ФВД).

Выраженность СВО оценивали по содержанию в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ), фибриногена (Ф) и ферритина (ФТ). Нутритивный статус организма оценивали по показателям альбумина (А), транстиретина (ТТР) и трансферрина в сыворотке крови. Уровень всех белков острой фазы определяли иммунотурбидиметрическим методом. Также изучали показатели общего анализа крови (количество лейкоцитов и СОЭ).

Оценку плазменной системы гемостаза проводили по определению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени (ПВ) с расчетом протромбинового индекса (ПИ) и концентрации фибриногена (Ф). Антисвертывающую систему оценивали по активности антитромбина III (АТIII), фибринолитическую – по концентрации Д-димеров. Все показатели определялись на автоматическом коагулометре.

Исследования лабораторных показателей проводили при поступлении в клинику, на момент заражения SARS-COV-2 и перед выпиской из стационара.

Референсные значения исследованных лабораторных показателей установлены при обследовании 47 здоровых добровольцев.

Работа проведена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме № 122041200023-9

«Лабораторные аспекты проявления системного воспалительного ответа у больных туберкулезом и различными заболеваниями бронхолегочной системы, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2».

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом. У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

База данных пациентов была создана при помощи программ Microsoft Excel пакета Microsoft Office и SPSS Statistics, версия 27. Для оценки распределения значений применялись критерии Колмогорова-Смирнова, а также графическое сравнение нормального распределения с фактическим и оценка отклонения распределения от нормально по показателям асимметрии и эксцесса. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Если количественные

данные не подчинялись закону нормального распределения, для их описания применяли медиану (Me) и процентилю. Рассчитывали 25-й (P25) и 75-й (P75) процентилю, которые также называются квартилями (Q1 и Q3 соответственно). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерии Стьюдента или критерии Манна-Уитни для количественных данных с распределением отличным от нормального. Для описания качественных данных использовали частоты и доли (в %), с которыми те или иные значения качественных признаков встречаются в выборке. Для оценки значимости различий в частоте признаков сравниваемых выборок в зависимости от их размера использовался критерий χ^2 Пирсона. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования, частота различных отклонений в показателях реактантов острой фазы, нутритивной недостаточности, клинического и биохимического анализов крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19 представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота различных отклонений в показателях реактантов острой фазы, нутритивной недостаточности, клинического и биохимического анализов крови у больных туберкулезом, сочетанным с COVID-19 (в %)

Table 1

The frequency of various deviations in indicators of acute phase reagents, nutritional deficiency, clinical and biochemical blood tests in patients with tuberculosis combined with COVID-19 (%)

Показатели	Больные туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19								
	При поступлении в стационар			На момент заражения инфекцией, вызванной SARS-COV-2			Перед выпиской из стационара		
	Норма	Сниж.	Пов.	Норма	Сниж.	Пов.	Норма	Сниж.	Пов.
Позитивные реактанты острой фазы									
СРБ	47,8	–	52,2	26,1	–	73,9	56,5	–	43,5
Ф	43,5	4,3	52,2	56,5	–	43,5	43,1	–	56,9
Маркеры нутритивной недостаточности									
А	100,0	–	–	100	–	–	100	–	–
ТТР	74,0	26,0	–	82,6	17,4	–	73,9	26,1	–
ТФ	95,7	4,3	–	91,3	8,7	–	100,0	–	–
Показатели клинического анализа крови									
Лейкоциты	78,3	–	21,7	82,6	–	17,4	100,0	–	–
СОЭ		–	43,4			47,8		–	34,7
Показатели биохимического анализа крови									
АЛТ			17,4			13,0			26,1
АСТ	87,0	–	13,0	70,0	–	30,0	87,0	–	13,0
ГГТ	87,0	–	13,0	91,3	–	8,7	82,6	–	17,4
Глюкоза	91,3	–	8,7	91,3	–	8,7	91,3	–	8,7
Креатинин	91,3	–	4,3	91,3	–	8,7	91,3	–	8,7
Амилаза	95,7	–	4,3	91,3	–	8,7	87,0		13,0

Как видно из приведенных данных, повышение уровня СРБ при поступлении пациентов в клинику наблюдалось в 52,2 % случаев. На момент заражения SARS-COV-2 число пациентов с повышенным уровнем СРБ нарастало и составило 73,9 % ($\chi^2=10,38$, $p=0,002$). Перед выпиской частота встречаемости таких больных снизилась и составила 43,5 % ($\chi^2=19,79$, $p=0,0001$). Уровень фибриногена при поступлении в стационар был повышен у 52,2 % пациентов. Значимые изменения по частоте встречаемости повышения уровня фибриногена на момент заражения SARS-COV-2 и перед выпиской не наблюдались.

Анализ частоты встречаемости снижения показателей нутритивного статуса показал, что снижение уровня альбумина на протяжении всего периода наблюдения не выявлялось. Снижение уровня транстиретина наблюдалось у 26,0 % пациентов. Значимые изменения частоты встречаемости снижения уровня транстиретина в момент заражения SARS-COV-2 и перед выпиской не наблюдались. Снижение уровня трансферрина выявлялось в единичных случаях на этапе поступления пациентов и на момент заражения SARS-COV-2. Как видно из приведенных данных, транстиретин является наиболее чувствительным маркером нутритивного статуса по сравнению с трансферрином ($\chi^2=18,98$, $p=0,0001$) (табл. 1).

Анализ частоты изменения некоторых показателей клинического анализа крови показал, что при поступлении пациентов в клинику повышение количества лейкоцитов наблюдалось в 26,0 % случаев. На момент выявления COVID-19 число таких пациентов несколько снизилось (не значимо) и составило 17,4 %. Перед выпиской такие больные отсутствовали. Повышение уровня СОЭ при поступлении в стационар наблюдали в 43,4 % случаев. На момент заражения SARS-COV-2 число таких больных значимо не изменилось и составило 47,8 %. Перед выпиской число таких пациентов несколько снизилось и составило 34,7 % (табл. 1).

Анализ некоторых показателей биохимического анализа крови показал, что частота повышения активности АЛТ при поступлении пациентов в клинику составила 17,4 %, а на момент заражения с SARS-COV-2 – 13,0 %. Перед выпиской этот показатель несколько повысился и составил 26,0 % ($\chi^2=5,38$, $p=0,031$). Активность АСТ при поступлении была повышена у 13,0 % пациентов. На момент заражения SARS-COV-2 число таких пациентов нарастало и составило 30,0 % ($\chi^2=8,56$, $p=0,005$). Перед выпиской число пациентов с повышенной активностью АСТ снизилось и составило 13,0 %. Частота встречаемости повышения уровня глюкозы, креатинина и активности амилазы при поступлении пациентов в стационар, на момент заражения SARS-COV-2 и перед выпиской значимо не различалась (табл. 1).

Результаты исследования средних значений и амплитуды колебаний показателей реактантов острой фазы, нутритивного статуса, клинического и биохимического анализов крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19, представлены в таблице 2.

Как видно из приведенных данных, уровень чувствительного реактанта острой фазы – СРБ при поступлении больных в стационар был значимо выше по сравнению со здоровыми. На момент заражения SARS-COV-2 уровень СРБ повышался почти в два раза и составил 13,0 мг/л. Именно в этот период амплитуда индивидуальных колебаний СРБ была самой широкой и варьировалась от 2 до 188 мг/л. Перед выпиской из стационара содержание СРБ значительно снизилось, но было значимо выше по сравнению со здоровыми. Средние значения Φ при поступлении пациентов в клинику также были значимо выше по сравнению со здоровыми. На момент заражения SARS-COV-2 уровень Φ оставался на прежнем уровне. Самые высокие значения Φ наблюдались именно в этот период (6,23 г/л). Перед выпиской из стационара уровень Φ значительно снизился и значимо не отличался от здоровых.

Средние значения А на протяжении всего периода наблюдения значимо не отличались от здоровых. Различия на разных сроках наблюдения были не значимыми. При этом низкие значения А ни у одного пациента не наблюдали. Средние значения ТФ также на все периоды наблюдения значимо не отличались от здоровых. Вместе с тем, самые низкие значения ТФ наблюдали на момент заражения SARS-COV-2 (1,32 г/л). Различия на разных сроках наблюдения также были не значимыми. Уровень ТТР, в отличие от двух маркеров нутритивной недостаточности на протяжении всего периода наблюдения, был значимо ниже по сравнению со здоровыми добровольцами. Средние значения ТТР на разных сроках наблюдения значимо не различались. Вместе с тем, самые низкие значения этого показателя выявлялись при поступлении пациентов в клинику (15,8 мг/дл) и на момент заражения SARS-COV-2 (15,2 мг/дл).

Средние значения количества лейкоцитов на протяжении всего периода наблюдения значимо не отличались от здоровых. При этом различия на разных сроках наблюдения не были значимыми. Вместе с тем, самые максимальные значения количества лейкоцитов наблюдались на момент заражения SARS-COV-2 ($14,0 \times 10^9$ /л). Средние значения показателя СОЭ на всех периодах наблюдения были значимо выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Вместе с тем, различия на разных сроках наблюдения были не значимыми.

Активность АЛТ, АСТ, ГГТ и глюкозы на всех сроках наблюдения значимо не различались как между

Таблица 2

Средние значения и амплитуда колебаний показателей реактантов острой фазы, нутритивного статуса, клинического и биохимического анализа крови у больных туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19

Table 2

Average values and amplitude of fluctuations in indicators of acute phase reactants, nutritional status, clinical and biochemical blood analysis in patients with pulmonary tuberculosis combined with COVID-19 (M±m, min-max)

Показатели	Здоровые	Больные туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19		
		При поступлении в стационар	На момент заражения инфекцией, вызванной SARS-COV-2	Перед выпиской из стационара
		1	2	3
Позитивные реактанты острой фазы				
Ф, г/л, M±σ Min-max	3,15±0,650,13 2,55-3,75	3,95±1,28* 2,01-6,0	3,87±1,09* 2,26-6,23	3,37±0,80,17 p1-3<0,05 2,21-4,5
Маркеры нутритивной недостаточности				
A, г/л, M±σ Min-max	41,0±3,5 34-48	43,0±3,7 36,1-49,6	42,2±2,2 38-45,2	42,6±2,2 40,3-46,7
ТТР, мг/дл, M±σ Min-max	33,4±5,4 18,5-52,8	23,3±4,0* 15,8-38,8	23,5±3,9* 15,2-31,0	22,0±4,2* 16,7-28,3
ТФ, г/л, M±σ Min-max	2,75±0,250,05 2,21-3,3	2,6±0,460,09 1,86-3,18	2,6±0,44 1,32-3,01	2,8±0,13 2,4-3,4
Показатели клинического анализа крови				
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л, M±σ Min-max	6,5±1,25 4,0-9,0	7,85±3,0* 4,1-12,0	6,99±2,6 4,6-14,0	6,11±1,5 4,0-8,4
СОЭ, мм/час, Me (Q1;Q3) Min-max	17,0(9;25) 2-30	29,0(15;29)* 2-175	22,0(9;65)* 2-175	13,0(4;30)* 2-175
Показатели биохимического анализа крови				
АЛТ, Е/л, Me (Q1;Q3) Min-max	15,0(11;28) 0-42	13,0(9;23) 3,3-190,9	16,0(11;34) 3,8-131,4	23,0(10;42) 3,2-242,8
АСТ, Е/л, Me (Q1;Q3) Min-max	20,0(15;27) 0-37	20,5(14;26) 11,9-119,5	25,0(19;34) 15-156,3	26,0(16;32) 15,3-156,0
ГГТ, Е/л, M±σ Min-max	25,0±5,5 0-50	40,6±14,1 12,9-156	34,7±8,2 15,9-104,3	35,4±13,8 18,4-51,5
Глюкоза, ммоль/л, M±σ Min-max	5,2±0,5 4,2-6,2	6,6±3,2 4,6-18,7	5,5±0,6 4,3-7,0	6,1±1,8 4,9-12,3
Креатинин, мкмоль/л, M±σ Min-max	80,0±9,0 62-98	78,7±15,1 61-117	86,4±24,9 61-175	83,2±13,1 64-109
Амилаза, Е/л, M±σ Min-max	63±18,5 26-100	67,8±22,8 28-118	77,2±29,1* 30-144	67,3±20,9 48-105

собой, так и по сравнению со здоровыми. Уровень креатинина на всех сроках наблюдения значимо не превышал значения у здоровых добровольцев. Различия на разных сроках наблюдения также были не значимыми. Вместе с тем, самые высокие значения креатинина выявлялись на момент заражения SARS-COV-2 (175 мкмоль/л). Активность амилазы на момент заражения SARS-COV-2 была значимо выше по сравнению со здоровыми. Именно в этот период амплитуда индивидуальных колебаний активности амилазы была самой широкой.

Далее мы анализировали частоту изменения показателей систем гемостаза и фибринолиза, которая представлена в таблице 3.

Как видно из приведенных данных, при поступлении в стационар у 13,0 % больных туберкулезом

имело место тромбоцитопения, а у 17,4 % – тромбоцитоз. На момент заражения SARS-COV-2 число больных с тромбоцитопенией увеличилось до 21,7 %, а тромбоцитозом снизился до 8,7 %. На момент выписки тромбоцитопения сохранялась у 21,7 % пациентов. Укорочение показателя АЧТВ, которое свидетельствует о гиперкоагуляционном сдвиге, при поступлении в клинику наблюдалось в 34,7 % случаев. На момент заражения SARS-COV-2 число таких пациентов снизилось до 13,0 % ($\chi^2=12,27, p=0,0007$). Перед выпиской число пациентов с укорочением показателя АЧТВ вновь выросло и составило 43,4 % ($\chi^2=22,32, p=0,0001$). Вместе с тем, у 17,4 % пациентов при поступлении в стационар наблюдали удлинение показателя АЧТВ, которое свидетельствовало о гипокоагуляции. На момент заражения пациентов SARS-COV-2 число

Частота различных отклонений в показателях систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом, сочетанным с COVID-19 (в %)

Table 3

The frequency of various deviations in indicators of haemostasis and fibrinolysis systems in patients with tuberculosis combined with COVID-19 (%)

Показатели	Больные туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19								
	При поступлении в стационар			На момент заражения инфекцией, вызванной SARS-COV-2			Перед выпиской из стационара		
	Норма	Сниж.	Пов.	Норма	Сниж.	Пов.	Норма	Сниж.	Пов.
Тромбоциты	69,6	13,0	17,4	69,6	21,7	8,7	78,3	21,7	–
АЧТВ	47,9	34,7	17,4	56,6	13,0	30,4	43,6	43,4	13,0
ПВ	–	13,0	21,7	–	13,0	13,0	–	34,8	13,0
АТ III	74,0	13,0	13,0	82,7	4,3	13,0	95,7	–	4,3
Ф	43,5	4,3	52,2	56,5	–	43,5	43,1	–	56,9
ТВ	100,0	–	–	100,0	–	–	100,0	–	–
Д-димер	60,9	–	39,1	47,9	–	52,1	87,0	–	13,0
Тромбоциты	69,6	13,0	17,4	69,6	21,7	8,7	78,3	21,7	–

таких больных выросло и достигло 30,4 % ($\chi^2=4,7$, $p=0,04$). На момент выписки пациентов число больных с удлинением показателя АЧТВ снизилось и составило 13,0 % ($\chi^2=8,56$, $p=0,005$). Укорочение показателя протромбинового времени, свидетельствующего о гиперкоагуляционном сдвиге, при поступлении пациентов в клинику и на момент заражения, выявлялось у 13,0 % пациентов. Перед выпиской число таких больных увеличилось и составило 34,8 % ($\chi^2=12,27$; $p=0,0007$). Значимые различия по частоте встречаемости удлинения показателя ПВ при разных сроках наблюдения не выявили. Различия по частоте встречаемости различных колебаний в показателях АТ III, Ф и ТВ в различных сроках наблюдения были не значимыми. У 39,1 % пациентов при поступлении в стационар наблюдалось повышение уровня Д-димера. На момент заражения SARS-COV-2 число таких пациентов выросло и составило 52,1 %. Перед выпиской число таких больных значительно снизилось и составило 13,0 % ($\chi^2=34,67$, $p=0,0001$).

Результаты исследования средних значений и амплитуды колебаний показателей систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-COV-2 по сравнению со здоровыми добровольцами представлены в таблице 4.

Как видно из приведенных данных, средние показатели количества тромбоцитов при поступлении в клинику не отличались от здоровых. Однако, на момент заражения SARS-COV-2 количество тромбоцитов было значительно ниже по сравнению со здоровыми. Перед выпиской из стационара нижние значения тромбоцитов сохранялись. Показатель АЧТВ на всех сроках наблюдения значительно не различался

по сравнению со здоровыми добровольцами. Различия на разных сроках наблюдения также были не значимыми. Вместе с тем, значительное удлинение АЧТВ наблюдали на момент заражения SARS-COV-2 (70 сек.). Показатель ПВ на всех сроках наблюдения был значимо укорочен по сравнению со здоровыми добровольцами. Различия на разных сроках наблюдения также были не значимыми. Средние значения АТIII и ТВ на всех сроках наблюдения значимо не различались от здоровых добровольцев. Среднее значение Ф при поступлении пациентов в клинику было значимо выше по сравнению со здоровыми. На момент заражения уровень Ф оставался на прежнем уровне. Самые высокие значения Ф наблюдались именно в этот период (6,23 г/л). Перед выпиской из стационара уровень Ф значительно снизился и значимо не отличался от здоровых. Уровень Д-димера при поступлении пациентов в стационар и на момент заражения SARS-COV-2 был значимо выше по сравнению со здоровыми добровольцами, в обеих группах был значимо выше по сравнению со здоровыми, но различия между группами были не значимыми. Перед выпиской из стационара уровень Д-димера значительно снизился и значимо не отличался от здоровых.

Заключение

Таким образом, анализ результатов исследования частоты встречаемости различных колебаний, средних значения, а также амплитуды индивидуальных колебаний показателей реактантов острой фазы, нутритивного статуса, показателей клинического и биохимического анализа крови показал, что при присоединении туберкулезу COVID-19 выраженность системного воспалительного ответа усиливается, о чем свидетельствовало повышение частоты

Таблица 4

Средние значения и амплитуда колебаний показателей систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-COV-2

Table 4

Mean values and amplitude of fluctuations in the parameters of haemostasis and fibrinolysis systems in patients with pulmonary tuberculosis who have and have not had an infection caused by SARS-COV-2

Показатели	Здоровые	Больные туберкулезом легких, сочетанным с COVID-19		
		При поступлении в стационар	На момент заражения инфекцией, вызванной SARS-COV-2	Перед выпиской из стационара
		1	2	3
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$, $M \pm \sigma$ Min-max	300 \pm 50 200-400	303,3 \pm 113,1 137-555	259,6 \pm 82,1* 105-357	226,3 \pm 59,0* 66-312
АЧТВ, сек, $M \pm \sigma$ Min-max	37,0 \pm 1,6 33-40	35,0 \pm 5,5 22-48	39 \pm 9,9 26-70	35,0 \pm 6,5 27-48
ПВ, сек, $M \pm \sigma$ Min-max	13,5 \pm 1,25 11-16	11,4 \pm 1,3* 10,4-14,9	11,4 \pm 1,4* 10,5-13,2	11,5 \pm 1,4* 10,2-15,0
АТIII, %, $M \pm \sigma$ Min-max	100,0 \pm 4,1 85-115	103,0 \pm 14,5 61-126	104,7 \pm 12,7 85-118	101,5 \pm 10,9 88-119
Φ , г/л, $M \pm \sigma$ Min-max	3,15 \pm 0,65 2,55-3,75	3,95 \pm 1,28* 2,01-6,0	3,87 \pm 1,08* 2,26-6,23	3,37 \pm 0,8 p1-3<0,05 2,21-4,5
ТВ, сек, $M \pm \sigma$ Min-max	20,2 \pm 2,4 16-24	19,3 \pm 2,3 16-24	19 \pm 1,5 17-22	18 \pm 1,3 17-20
Д-димер, мг/л, $M \pm \sigma$ Min-max	\leq 0,5 0-0,5	1,19 \pm 0,4* 0,19-2,45	0,75 \pm 0,16* 0,19-1,51	0,47 \pm 0,18 p1,2-3<0,05 0,19-1,68

встречаемости и средних значений СРБ на момент заражения SARS-COV-2. Кроме того, уровень Φ на этом сроке был выше по сравнению со здоровыми. Анализ индивидуальных колебаний уровня СРБ и Φ показал, что самые высокие значения этих показателей наблюдаются именно на этом сроке.

Анализ частоты встречаемости различных колебаний, средних значений, а также амплитуды индивидуальных колебаний маркеров нутритивной недостаточности показал, что при присоединении туберкулезу COVID-19 значимые изменения со стороны показателей белково-энергетической недостаточности не происходят. Нутритивная недостаточность была связано с самим туберкулезным процессом. Вместе с тем, необходимо отметить, что самым чувствительным маркером нутритивной недостаточности явился уровень транстретина, который был ниже на всех сроках наблюдения.

Анализ частоты встречаемости различных колебаний, средних значений, а также амплитуды индивидуальных колебаний активности АЛТ, АСТ, ГГТ и содержания креатинина позволил сделать вывод о том, что присоединение к туберкулезу COVID-19 не вызывает значимых изменений морфофункционального статуса печени и почек. Вместе с тем, значимо высокие значения активности амилазы на момент заражения SARS-COV-2 свидетельствовали о том, что присоединение туберкулезу COVID-19 вызывает изменения функционального состояния поджелудочной железы.

Анализ результатов исследования частоты встречаемости различных колебаний, средних значений, а также амплитуды индивидуальных колебаний показателей систем гемостаза и фибринолиза показал, что присоединение COVID-19 к туберкулезу вызывает разнонаправленные изменения в этих системах. На момент заражения SARS-COV-2 наблюдается гиперкоагуляционный сдвиг, о чем свидетельствуют укорочение ПВ, высокое содержание фибриногена и Д-димера. Вместе с тем, наблюдается тромбоцитопения и удлинение АЧТВ, что свидетельствует о развитии вторичной гипокоагуляции.

Литература / References

1. Aggarwal AN, Agarwal R, Dhooria S, Prasad KT, Sehgal IS, Muthu V. Active pulmonary tuberculosis and coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(10):e0259006. DOI:10.1371/journal.pone.0259006
2. Liu Y, Bi L, Chen Y. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *medRxiv* 2020. DOI:10.1101/2020.03.10.20033795
3. Luke E, Swafford K, Shirazi G, Venketaraman V. TB and COVID-19: An Exploration of the Characteristics and Resulting Complications of Co-infection. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*. 2022;14(1):006. DOI:10.31083/j.fbs1401006
4. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García J-M, Goletti D, Gualano G, Lipani F, Palmieri F, Sánchez-Montalvá A, Pontali E, Sotgiu G, Spanevello A,

Stochino C, Taberbero E, Tadolini M, van den Boom M, Villa S, Visca D, Migliori GB. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020;(26):233–240. DOI:10.1016/j.pulmoe.2020.05.002

5. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione CM. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *The European Respiratory Journal*. 2020;(56):2001708. DOI:10.1183/13993003.01708-2020

6. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infectious Diseases*. 2020;(52):902–907. DOI:10.1080/23744235.2020.1806353

7. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *The European Respiratory Journal*. 2020;(56):2001398. DOI:10.1183/13993003.01398-2020

8. Miglioria GB, Tiberib S, Duarted R. Investigating the response to COVID-19 and understanding severe TB cases. *Pulmonology*. 2022;(28):155-157. DOI:10.1016/j.pulmoe.2022.01.018

9. Trajman A, Felker I, Alves LC, Coutinho I, Osman M, Meehan S-A, Singh UB, Schwartz Y. The COVID-19 and TB syndemic: the way forward. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;(26):310–319. DOI:5588/ijtld.22.0006

10. The TB/COVID-19 Global Study Group. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *The European Respiratory Journal*. 2022;(59):2102538 DOI:10.1183/13993003.02538-2021

Сведения об авторах

Абдуллаев Ризван Юсифович, д.м.н., профессор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(903)2268122; e-mail: rizvan0403@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

Комиссарова Оксана Геннадьевна, д.м.н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, адрес: Российская Федерация, 117977, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел.: +7(903)1184818; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Шорохова Виолетта Андреевна, к.м.н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7853023; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Author information

Rizvan Y. Abdullayev, Dr. of Med. Sci., Professor, Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(903)2268122; e-mail: rizvan0403@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

Oksana G. Komissarova, Dr. of Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Pirogov Russian National Research Medical University; Address: 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation 117977; Phone: +7(903)1184818; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Violetta A. Shorokhova, Cand. of Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7853023; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Дата поступления 10.01.2023

Дата рецензирования 09.02.2023

Принята к печати 14.02.2023

Received 10 January 2023

Revision Received 09 February 2023

Accepted 14 February 2023