

Влияние CD4⁺ клеточной популяции и противотуберкулезной терапии на клиренс коронавируса SARS-CoV-2 у пациентов с инфекционным заболеванием COVID-19 в сочетании с туберкулезом

И.Я. Цеймах¹, А.П. Семитко^{1,2}, Д.Е. Богачев¹, Я.А. Даулетова¹, А.А. Шмакова²

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

² КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер», Барнаул, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Пандемия коронавирусной инфекционной болезни (COVID-19) побудила к изучению проблем сочетанной патологии, включающих коморбидные широко распространенные и высоко патогенные инфекционные заболевания. Туберкулез продолжает оставаться социально и эпидемиологически значимым инфекционным заболеванием, способным оказывать негативное влияние на исходы у больных с сочетанной инфекцией COVID-19, в том числе из-за недостаточно изученного сопряжения патогенетических механизмов этих инфекционных заболеваний. Изучение факторов риска неблагоприятных исходов сочетанной инфекции туберкулеза и COVID-19 позволит улучшить управление этими болезнями.

Цель. Оценить влияние изменений популяций иммунокомпетентных клеток, специфических методов лечения на клиренс коронавируса SARS-CoV-2 в дыхательных путях больных COVID-19 в сочетании с туберкулезом.

Материалы и методы. В ретроспективном когортном клиническом исследовании проанализированы клинические характеристики и длительность элиминации коронавируса (SARS-CoV-2) из дыхательных путей у 76 госпитализированных пациентов с COVID-19 в сочетании с активным туберкулезом. В первую группу были включены 37 пациентов с COVID-19 в сочетании с активным туберкулезом органов дыхания или внелегочным туберкулезом без признаков лимфогенного или гематогенного распространения инфекции (ТБ ОД/ВЛ). Во вторую группу вошли 39 больных с COVID-19 в сочетании с диссеминированным туберкулезом (ДТБ).

Результаты. При построении моделей множественной регрессии уровень CD4⁺ клеток менее 80 в 1 мкл был наиболее сильной детерминантой задержки элиминации SARS-CoV-2 из дыхательных путей с коэффициентом регрессии ($\beta \pm m$) 21.762 ± 6.250 ($p = 0.002$) и 10.853 ± 4.220 ($p = 0.015$) соответственно в первой и второй группах. В комплексе с длительностью противотуберкулезной терапии, проведением антиретровирусной терапии, анемией, содержанием тромбоцитов в крови эти факторы позволили прогнозировать 68.1 % значений дисперсии длительности элиминации SARS-CoV-2 из дыхательных путей больных с ТБ ОД/ВЛ и 42.7 % значений дисперсии этого показателя при сочетании с ДТБ.

Заключение. Снижение популяции CD4⁺ менее 80 кл./мкл, длительность интенсивной фазы противотуберкулезной терапии, проведение антиретровирусной терапии, анемия, количество тромбоцитов периферической крови оказывают комплексное влияние на удлинение сроков элиминации вируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей больных COVID-19 в сочетании с туберкулезом.

Ключевые слова: COVID-19, клиренс коронавируса SARS-CoV-2, туберкулез, CD4⁺ лимфоциты, противотуберкулезная терапия.

Образец цитирования: Цеймах И.Я., Семитко А.П., Богачев Д.Е., Даулетова Я.А., Шмакова А.А. Влияние CD4⁺ клеточной популяции и противотуберкулезной терапии на клиренс коронавируса SARS-CoV-2 у пациентов с инфекционным заболеванием COVID-19 в сочетании с туберкулезом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(1):75-87. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-1-75-87

Поступила в редакцию 06.07.2023
Прошла рецензирование 18.12.2023
Принята к публикации 12.01.2024

Автор, ответственный за переписку
Цеймах Ирина Яковлевна: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40.
E-mail: irintsei@mail.ru

Received 06.07.2023
Revised 18.12.2023
Accepted 12.01.2024

Corresponding author
Irina Ya. Tseymakh: Altai State Medical University, 40, Lenina prosp., Barnaul, 656038, Russia.
E-mail: irintsei@mail.ru

The effect of the CD4⁺ T cell subset and anti-tubercular therapy on SARS-CoV-2 clearance in patients with COVID-19 and tuberculosis co-infection

I.Ya. Tseymakh¹, A.P. Semitko^{1, 2}, D.E. Bogachev¹, Ya.A. Dauletova¹, A.A. Shmakova²

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²Altai Regional Tuberculosis Dispensary, Barnaul, Russia

ABSTRACT

Introduction. The coronavirus disease (COVID-19) pandemic has prompted the study of problems of comorbidities, including widespread and highly pathogenic comorbid infectious diseases. Tuberculosis continues to be major infectious disease in terms of social life and epidemiology that can have a negative impact on the outcomes of patients with COVID-19 and other infectious diseases, including because of the association of pathogenetic mechanisms of these infectious diseases is still unclear. The study of risk factors for adverse outcomes of tuberculosis and COVID-19 co-infection will improve managing these diseases.

Aim. To evaluate the impact of changes in immunocompetent cell subsets and specific treatment regimens on SARS-CoV-2 clearance in the respiratory tract of patients with COVID-19 and tuberculosis co-infection.

Materials and methods. In a retrospective cohort clinical study we have analyzed the clinical characteristics and duration of elimination of coronavirus (SARS-CoV-2) from the respiratory tract of 76 hospitalized patients with COVID-19 and active tuberculosis. The first group included 37 patients with COVID-19 and active pulmonary or extrapulmonary tuberculosis without signs of lymphogenous or hematogenous spread of *Mycobacterium tuberculosis* infection (TB P/EP). The second group included 39 patients with COVID-19 and disseminated tuberculosis (DTB).

Results. When constructing multiple regression models, the CD4⁺ count less than 80 cells/μl was the strongest determinant of delayed elimination of SARS-CoV-2 from the respiratory tract with a regression coefficient ($\beta \pm m$) of 21.762 ± 6.250 ($p = 0.002$) and 10.853 ± 4.220 ($p = 0.015$) in the first and second groups, respectively. In combination with the duration of anti-tubercular therapy, antiretroviral therapy, anemia, and platelet count, these factors made it possible to predict a 68.1% variances in the duration of elimination of SARS-CoV-2 from the respiratory tract of patients with TB P/EP, and a 42.7% variances of this indicator in patient with COVID-19 and DTB co-infection.

Conclusion. A decrease in the CD4⁺ count less than 80 cells/μl, the duration of the intensive phase of anti-tubercular therapy, antiretroviral therapy, anemia, peripheral blood platelet count have a comprehensive impact on prolongation of SARS-CoV-2 elimination from the respiratory tract of patients with COVID-19 and tuberculosis co-infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 clearance, tuberculosis, CD4⁺ lymphocytes, anti-tuberculosis therapy.

Citation example: Tseymakh I.Ya., Semitko A.P., Bogachev D.E., Dauletova Ya.A., Shmakova A.A. The effect of the CD4⁺ T cell subset and anti-tubercular therapy on SARS-CoV-2 clearance in patients with COVID-19 and tuberculosis co-infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(1):75-87. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-1-75-87

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекционной болезни (COVID-19), вызванная ассоциированным с тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2-го типа (SARS-CoV-2), характеризуется вовлечением пациентов с широким спектром хронических инфекционных заболеваний, значительно варьирующих в различных регионах мира [1–3]. Туберкулез относится к заболеваниям социально значимым и относительно распространенным среди пациентов с COVID-19, достигая удельного веса 4.5 % у этой категории пациентов. Систематические обзоры и мета-анализы наблюдатель-

INTRODUCTION

The coronavirus disease (COVID-19) pandemic caused by type 2 coronavirus (SARS-CoV-2), associated with the severe acute respiratory syndrome, is characterized by the involvement of patients with a wide range of chronic infectious diseases, which vary significantly in different regions of the world [1–3]. Tuberculosis is a major and relatively common disease among patients with COVID-19 reaching a proportion of 4.5% in this group of patients. Systematic reviews and meta-analyses of observational studies have led to conclusions about an increased risk of severe course and death in patients with COVID-19 and tuberculosis co-infection. The importance of

ных исследований позволили сделать выводы об увеличении рисков тяжелого течения и смерти у пациентов с сочетанием COVID-19 и туберкулеза. Значение активного туберкулеза как фактора риска неблагоприятных исходов COVID-19 подтверждено в многоцентровых исследованиях, включавших российские когорты пациентов и госпитализированных больных, в странах с высоким распространением туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Полученные данные указывают на негативное влияние ВИЧ-инфекции и сочетания ее с туберкулезом на риски осложнений, смерти у пациентов с коинфекцией COVID-19.

Ряд экспериментальных исследований взаимодействия *Mycobacterium (M.) tuberculosis* (МБТ) и коронавируса SARS-CoV-2, данные клинических исследований и знания фундаментальных механизмов туберкулезной инфекции позволяют выделить потенциальные аддитивные механизмы развития этих инфекций, включающие нарушение Th1-опосредованного иммунного ответа в результате изменения структуры и функциональной активности популяций CD4⁺ лимфоцитов, нарушения регуляции фагоцитарной активности клеток, стимулирования экспрессии рецепторов к ангиотензин-конвертирующему ферменту типа 2 (ACE2) при активации характерного для туберкулеза регулируемого γ -интерфероном Th1-типа иммунного ответа [4, 5]. Вышеперечисленные механизмы позволяют в настоящее время рассматривать туберкулез и COVID-19 как коинфекцию с общими для обоих заболеваний ключевыми звеньями патогенеза.

Изучение предикторов неблагоприятного исхода коинфекции туберкулеза и COVID-19, поиск путей единого управления патогенетическими механизмами этих заболеваний является важной и недостаточно освещенной в современной литературе проблемой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить роль иммунокомпетентных клеток, специфической противoinфекционной и патогенетической терапии в комплексном влиянии на клиренс коронавируса SARS-CoV-2 в дыхательных путях больных с COVID-19 в сочетании с туберкулезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном когортном клиническом исследовании с использованием метода «случай – контроль» проанализированы особенности клинического течения и продолжительность

активного туберкулеза как фактора риска для adverse outcomes of COVID-19 has been confirmed in multicenter studies involving Russian cohorts of patients and hospitalized patients in countries with a high prevalence of tuberculosis and HIV infection. The data obtained show the negative impact of HIV infection and its combination with tuberculosis on the risks of complications and death in patients with COVID-19 co-infection.

Several experimental studies of the interaction of *Mycobacterium (M.) tuberculosis* (MTB) and SARS-CoV-2, data of clinical trials and knowledge of the essential mechanisms of tuberculosis allow to identify potential additive mechanisms for the development of these infections, including disorders of the Th1-mediated immune response because of changes in the structure and functional activity of CD4⁺ T cell subsets, dysregulated phagocytic cell activity, promoting the expression of angiotensin-converting enzyme 2 receptors (ACE2) during activation of the characteristic of tuberculosis Th1 immune response regulated by γ -interferon [4, 5]. The abovementioned mechanisms allow to currently consider tuberculosis and COVID-19 as a co-infection with key pathogenesis elements common to both diseases.

The study of predictors of an unfavorable outcome of tuberculosis and COVID-19 co-infection, the search for ways to unified control of the pathogenetic mechanisms of these diseases, is an important and insufficiently covered problem in modern literature.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the role of CD4⁺ T cells, specific anti-infective and pathogenetic therapies, in their comprehensive impact on SARS-CoV-2 clearance in the respiratory tract of patients with COVID-19 and tuberculosis co-infection.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective clinical case-control study was conducted. The features of the clinical course and the duration of achieving negative SARS-CoV-2 tests (elimination, clearance) in the respiratory tract in hospitalized patients with active tuberculosis were analyzed. The publication of the results obtained was approved by the Ethics Committee of the Altai State Medical University (No. 6 dated June 28, 2023). The data of medical records of 76 tuberculosis patients aged ≥ 18 years who were hospitalized in the Altai Regional Tuberculosis Dispensary between October 2021 and March 2022 and had COVID-19 at the dispensary were evaluated. The diagnosis of tuberculosis was made under the clinical guidelines approved in the Russian Federation, including microscopy,

периода достижения отрицательного результата выделения РНК коронавируса SARS-CoV-2 (периода элиминации, клиренса) в дыхательных путях у госпитализированных пациентов с активным туберкулезом. Публикация материалов исследования одобрена Комитетом по этике при Алтайском государственном медицинском университете (протокол № 6 от 28 июня 2023 г.). Проведена оценка данных медицинских карт 76 больных туберкулезом в возрасте ≥ 18 лет, госпитализированных в Алтайский краевой противотуберкулезной диспансер в период с октября 2021 г. по март 2022 г. и перенесших в этот период инфекционное заболевание COVID-19. Диагностика туберкулеза осуществлялась в соответствии с утвержденными в Российской Федерации клиническими рекомендациями, включала микроскопические методы исследования, молекулярно-генетический анализ Xpert MTB/RIF, культуральные методы верификации *M. tuberculosis* в мокроте и других биологических образцах [6]. Диагноз коронавирусной болезни (COVID-19) подтверждался на основании выделения в мазках из носоглотки больных РНК коронавируса SARS-CoV-2 молекулярно-генетическим методом. Оценивались, помимо общих клинических исследований, результаты клинических анализов крови, полученные в течение первых суток от момента первичного выявления коронавируса и в течение не более 7 дней после прекращения выделения коронавируса из дыхательных путей больных туберкулезом; данные тестирования на ВИЧ-инфекцию у пациентов в период госпитализации или в анамнезе, уровень $CD4^+$ клеток периферической крови у ВИЧ-инфицированных пациентов. В связи с неполным объемом данных об уровне РНК ВИЧ в крови у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, этот показатель в исследовании не оценивался. Критерием исключения был летальный исход в течение первых 7 дней после установления диагноза COVID-19. Больные были стратифицированы в две группы: в первую включены 37 пациентов с COVID-19 в сочетании с активным туберкулезом органов дыхания или внелегочным туберкулезом без признаков лимфогенного и (или) гематогенного распространения инфекции (ТБ ОД/ВЛ), во вторую группу вошли 39 больных с COVID-19 в сочетании с диссеминированным туберкулезом (ДТБ). Разделение больных в зависимости от стадии распространения туберкулезной инфекции с выделением группы больных с легочной лимфогенной и гематогенной диссеминацией (диссеминированным туберкулезом) проводилось с уче-

molecular genetic Xpert MTB/RIF assay, culture method of *M. tuberculosis* detection in sputum and other biological samples [6]. The diagnosis of coronavirus disease (COVID-19) was confirmed based on the detection of SARS-CoV-2 RNA in nasopharyngeal swabs of patients by molecular genetic analysis. Besides routine clinical investigation, the results of blood tests obtained during the first day from the moment of initial detection of coronavirus and within ≤ 7 days after viral clearance in the respiratory tract of tuberculosis patients, as well as HIV testing results in patients during hospitalization or in a history, peripheral blood $CD4^+$ count in HIV-infected patients were evaluated. Because of incomplete data on the level of HIV RNA blood load of patients with HIV co-infection, this indicator was not evaluated in the study. The exclusion criterion was a fatal outcome within the first 7 days after the diagnosis of COVID-19. The patients were divided into two groups: the first included 37 patients with COVID-19 and active pulmonary or extrapulmonary tuberculosis without signs of lymphogenous and (or) hematogenous spread of infection (TB P/EP); the second group included 39 patients with COVID-19 and disseminated tuberculosis (DTB). Dividing the patients depending on the stage of spread of tuberculosis infection with the assignment to a group of patients with pulmonary lymphogenous and hematogenous dissemination (disseminated tuberculosis) was carried out considering the relationship established by several authors between the various stages of spread of tubercular infection (pulmonary dissemination, extrapulmonary lymphogenous and hematogenous dissemination) and HIV status, as well as other causes of immunosuppression in tuberculosis patients [7, 8]. SARS-CoV-2 clearance (the time to achieve a negative SARS-CoV-2 RNA testing, determined in the number of days) in the respiratory tract of patients was considered as one of COVID-19 outcomes.

Statistical data processing was carried out using the SigmaPlot 14.0 software. Sample data are presented as a median, lower and upper quartiles – Me ($Q1-Q3$). Nonparametric methods were used to test the null hypothesis of the absence of differences between the samples. The Mann-Whitney test was used to compare two unrelated groups, and the Wilcoxon test was used to compare two related samples. The comparison of qualitative variables' frequency was performed using the chi-square test (χ^2). Multiple linear regression was used to assess the impact of several independent variables on a continuous dependent variable. The results of the evaluation of the strength of correlations, specificity and statistical

том установленной рядом авторов взаимосвязи между различными этапами генерализации туберкулезной инфекции (легочной диссеминации, внелегочной лимфогенной и гематогенной диссеминации) и ВИЧ-статусом, а также другими причинами иммуносупрессии у больных туберкулезом [7, 8]. Клиренс коронавируса SARS-CoV-2 (сроки достижения отрицательного результата определения ПНК SARS-CoV-2, определяемые в количестве дней) в дыхательных путях пациентов оценивался как один из исходов COVID-19.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ SigmaPlot 14.0. Выборочные данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей – Me (Q1–Q3). Непараметрические методы использовались для проверки нулевой гипотезы отсутствия различий между выборками. Применялся критерий Манна – Уитни для сравнения двух несвязанных групп, критерий Вилкоксона – для сравнения двух связанных выборок. Сравнение частот качественных признаков проводилось с применением критерия хи-квадрат (χ^2). Множественный линейный регрессионный анализ применялся для оценки влияния нескольких независимых переменных на непрерывную зависимую переменную. Результаты оценки силы связи, специфичности и статистической значимости полученных уравнений регрессии представлялись соответственно в виде коэффициента множественной корреляции (R), коэффициента детерминации (R^2), критерия Фишера (F). При проверке нулевой гипотезы критический уровень статистической значимости принимался равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагноз туберкулеза был установлен до первого определения ПНК SARS-CoV-2 в дыхательных путях у 19 чел. (51.0 %) первой группы и 10 чел. (25.6 %; $p = 0.041$) второй группы. В первой группе больных удельный вес пациентов, у которых туберкулез был выявлен после диагностики инфекционного заболевания COVID-19, был ниже, чем во второй группе, соответственно 18 чел. (49.0 %) и 29 чел. (74.4 %; $p = 0.020$). Выявленные различия отражают проблему несвоевременного распознавания туберкулеза в период пандемии коронавирусной инфекции в России и во многих странах мира [1, 9].

В изучаемых группах больных преобладали мужчины, составившие в первой группе 33 чел. (89.2 %) и во второй группе 30 чел. (76.9 %; $p = 0.263$). Пациентов в возрасте от 18 до 34 лет

significance of the regression equations obtained were presented, respectively, as the multiple correlation coefficient (R), the coefficient of determination (R^2), and the Fisher distribution (F). When testing the null hypothesis, statistical significance was assumed to be 0.05.

RESULTS

Tuberculosis was diagnosed before the first positive SARS-CoV-2 testing in the respiratory tract in 19 people (51.0%) of the first group and 10 people (25.6%; $p = 0.041$) of the second group. In the first group, the proportion of patients in whom tuberculosis was detected after diagnosis of COVID-19 was lower than in the second group: 18 (49.0%) and 29 people (74.4%; $p = 0.020$), respectively. The revealed differences reflect the problem of delayed diagnostics of tuberculosis during the coronavirus pandemic in Russia and in various countries of the world [1, 9].

The studied groups of patients were dominated by men: 33 people in the first group (89.2%) and 30 people in the second group (76.9%; $p = 0.263$). Patients aged 18 to 34 years were 8 (21.6%) in the first group and 6 (15.4%; $p = 0.688$) in the second group; aged 35 to 65 years – 23 (62.2 %) in the first group and 30 (76.9 %; $p = 0.252$) in the second group; aged over 65 years – 6 (16.2 %) in the first group and 3 (7.7 %; $p = 0.429$) in the second group. HIV infection was the most common comorbidity, with the same proportion in the studied groups – in the first group it was registered in 18 people (48.6%), and in the second group – in 23 people (59.0%; $p = 0.497$). Anemia, defined as a decrease in hemoglobin below 110 g/l, was found in 14 patients (37.8%) of the first group and 22 people (56.4%; $p = 0.163$) of the second group. Other concomitant diseases and conditions that occurred with the same frequency in both groups were alcohol dependence, parenteral drug abuse, body weight loss, type 2 diabetes mellitus, and chronic kidney disease. There were no differences in the proportion of patients with shedding of *M. tuberculosis* in the groups – 13 people (35.1%) in the first group and 20 people (51.3%; $p = 0.233$) in the second group. When analyzing the clinical forms of the disease in the first group, pulmonary tuberculosis was diagnosed in fewer patients than in the second group – in 30 people (81.1%) and 39 people (100%; $p = 0.014$), respectively. In the first group of patients, pulmonary tuberculosis had following forms: focal – in 1 person (2.7%), infiltrative – in 10 people (27.0%), caseous pneumonia – in 7 people (18.9%), cavernous and fibrous-cavernous – in 8 people (21.6%). These forms of pulmonary tuberculosis were absent in the second group, in which all

было 8 чел. (21.6 %) в первой группе и 6 чел. (15.4 %; $p = 0.688$) во второй группе; в возрасте от 35 до 65 лет – 23 чел. (62.2 %) в первой группе и 30 чел. (76.9 %; $p = 0.252$) во второй группе, в возрасте старше 65 лет – 6 чел. (16.2 %) в первой группе и 3 чел. (7.7 %; $p = 0.429$) во второй группе. ВИЧ-инфекция явилась самой частой сочетанной патологией, с одинаковым удельным весом в изучаемых группах больных – в первой группе была у 18 чел. (48.6 %) и во второй группе – у 23 чел. (59.0 %; $p = 0.497$). Анемия, определявшаяся как снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л, наблюдалась у 14 пациентов (37.8 %) первой группы и 22 чел. (56.4 %; $p = 0.163$) второй группы. Другими сопутствующими заболеваниями и состояниями, с одинаковой частотой встречавшимися в обеих группах больных, были алкоголизм, парентеральная наркомания, дефицит массы тела, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек. В группах отсутствовали различия по удельному весу больных с выделением *M. tuberculosis* – 13 чел. (35.1 %) в первой группе и 20 чел. (51.3 %; $p = 0.233$) во второй группе. При анализе клинических форм заболевания в первой группе туберкулез органов дыхания выявлялся у меньшего количества пациентов, чем во второй группе, соответственно у 30 чел. (81.1 %) и у 39 чел. (100 %; $p = 0.014$). В первой группе больных туберкулез органов дыхания протекал в формах: очаговой – у 1 чел. (2.7 %), инфильтративной – у 10 чел. (27.0 %), казеозной пневмонии – у 7 чел. (18.9 %), кавернозной и фиброзно-кавернозной – у 8 чел. (21.6 %). Эти формы туберкулеза органов дыхания отсутствовали во второй группе больных, в которой у всех 39 пациентов (100 %) наблюдался диссеминированный туберкулез легких. Туберкулез внутригрудных лимфоузлов был диагностирован у 4 чел. (10.8 %) в первой и 13 чел. (33.3 %; $p = 0.038$) во второй группе. Туберкулезный плеврит определялся у 7 человек (18.9 %) первой группы и 9 чел. второй группы (23.1 %; $p = 0.867$). При анализе форм туберкулеза других органов установлено, что костно-суставной туберкулез был у 9 чел. (24.4 %) первой группы и отсутствовал во второй группе ($p = 0.003$). Во второй группе был диагностирован туберкулез внутренних органов (печень, селезенка, почки) у 2 чел. (5.1 %), периферических лимфоузлов – у 1 чел. (2.6 %), туберкулезный менингит – у 3 чел. (7.7 %); в первой группе больных вовлечение этих органов в туберкулезный процесс отсутствовало. Эти различия были обусловлены включением во вторую группу больных с симптомами прогрессирующего туберку-

39 patients (100%) had disseminated pulmonary tuberculosis. Tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes was diagnosed in 4 people (10.8%) in the first group and 13 people (33.3%; $p = 0.038$) in the second group. Tuberculous pleurisy was diagnosed in 7 people (18.9%) of the first group and 9 people of the second group (23.1%; $p = 0.867$). When analyzing the forms of tuberculosis of other organs, we have found that osteoarticular tuberculosis was in 9 people (24.4%) of the first group and was not in the second group ($p = 0.003$). In the second group, tuberculosis of the liver, spleen, kidneys was diagnosed in 2 people (5.1%), of peripheral lymph nodes – in 1 person (2.6%), tuberculous meningitis – in 3 people (7.7%); in the first group of patients, there was no involvement of these organs in the tuberculosis process. These differences were due to the inclusion of patients with symptoms of advanced tuberculosis with lymphogenous lymphatic and (or) hematogenous dissemination of MTB in the second group.

The immune status of patients in the first group differed from the second group of patients in a lower proportion of individuals with a decrease in $CD4^+$ <80 cells/ μ l in peripheral blood: 1 (5.4%) and 12 people (30.8%; $p = 0.011$), respectively. There were no differences in the proportion of patients with lymphopenia (<1000 cells/ μ l) between the first and second groups – 6 (16.2%) and 13 people (33.3%; $p = 0.145$), respectively.

The duration of controlled anti-tuberculosis therapy before diagnosis of COVID-19 in tuberculosis patients was comparable, amounting to 35 (18–109) doses in the first group and 28 (11–56) doses of anti-tuberculosis drugs in the second group ($p = 0.129$). Post hoc analysis revealed the use of anti-tuberculosis chemotherapy during the follow-up until the COVID-19 outcome in the regimen for drug-susceptible tuberculosis (RHZE) in 15 people (40.5%) of the first and 19 people (48.7%; $p = 0.626$) of the second group; in the regimen for multidrug-resistant tuberculosis (MRT) – in 19 people (51.4 %) of the first and 18 people (46.2 %; $p = 0.823$) of the second group; in the regimen for pre-extensive drug-resistant (pre-XDR) tuberculosis in 3 people (8.1 %) of the first and 2 (5.1 %; $p = 0.949$) in the second group [6]. The first and second groups of patients did not differ in the proportion of patients receiving antiviral therapy for COVID-19 – 26 (70.3%) and 32 people (82.1%; $p = 0.347$), respectively; favipiravir was used in all cases of antiviral therapy. Antiretroviral therapy was administered to 11 people (61.1%) of the first group and 17 people (73.9%; $p = 0.623$) of the second group. A short regimen of treatment with systemic glucocorticosteroids (up to 14 days) was

леза с лимфогенной и (или) гематогенной диссеминацией МБТ.

Иммунный статус пациентов первой группы отличался от второй группы больных меньшим удельным весом лиц со снижением содержания $CD4^+$ лимфоцитов <80 кл./мкл в периферической крови, соответственно 1 (5.4 %) и 12 чел. (30.8 %; $p = 0.011$). Различий в удельном весе больных с лимфопенией (<1000 кл./мкл) между первой и второй группами не было выявлено – соответственно 6 (16.2 %) и 13 чел. (33.3 %; $p = 0.145$).

Длительность контролируемой противотуберкулезной терапии до диагностики коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных туберкулезом была сопоставима, составив в первой группе больных 35 (18–109) доз и во второй группе 28 (11–56) доз противотуберкулезных препаратов ($p = 0.129$). Постфактум анализ выявил применение противотуберкулезной химиотерапии в период наблюдения до достижения исхода COVID-19 в режиме для лекарственно-чувствительного туберкулеза (RHZE) у 15 чел. (40.5 %) первой и 19 чел. (48.7 %; $p = 0.626$) второй группы; в режиме туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ – у 19 чел. (51.4 %) первой и 18 чел. (46.2 %; $p = 0.823$) второй группы; в режиме туберкулеза с предширокой лекарственной устойчивостью МБТ (пре-ШЛУ) – у 3 чел. (8.1 %) первой и 2 (5.1 %; $p = 0.949$) второй группы [6]. Первая и вторая группы больных не отличались по удельному весу пациентов, получавших противовирусную терапию инфекционного заболевания COVID-19 – соответственно 26 (70.3 %) и 32 чел. (82.1 %; $p = 0.347$); во всех случаях противовирусной терапии применялся фавипиравир. Антиретровирусная терапия проводилась у 11 чел. (61.1 %) первой группы и 17 чел. (73.9 %; $p = 0.623$) второй группы. Короткий курс лечения системными глюкокортикостероидами (до 14 дней) получали 9 чел. (24.3 %) в первой группе и 12 чел. (30.8 %; $p = 0.706$) во второй группе. Сопоставимое количество пациентов изучаемых групп получали антикоагулянтную терапию с применением профилактических доз нефракционированного гепарина, малопоточную кислородотерапию. В группах отсутствовали пациенты, нуждавшиеся в механической вентиляции легких. Хирургического лечения туберкулеза в обеих группах пациентов не проводилось.

В начале инфекционного заболевания COVID-19 показатели количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, а также уровня гемоглобина в

received by 9 people (24.3%) in the first group and 12 people (30.8%; $p = 0.706$) in the second group. A comparable number of patients in the studied groups were prescribed anticoagulant therapy using prophylactic doses of unfractionated heparin, low-flow oxygen therapy. There were no patients in the groups who needed mechanical ventilation. Surgical treatment of tuberculosis was not performed in both groups of patients.

At the beginning of COVID-19, such indicators as erythrocyte count, leukocyte count, platelet count, as well as the level of hemoglobin in peripheral blood were comparable in the studied groups of patients (Table 1). In the second group, there was a lower absolute lymphocyte count than in the first group. When the clinical outcome of COVID-19 was achieved in the form of cessation of SARS-CoV-2 shedding (viral clearance) in the respiratory tract, the indicators of anemia, leukocyte and lymphocyte counts, as well as platelet count in peripheral blood did not show significant changes in both groups of patients.

To determine the factors affecting the SARS-CoV-2 viral clearance in the respiratory tract of patients with tuberculosis and COVID-19 co-infection, multiple linear regression models were constructed for the first (TB P/EP) and second (DTB) groups separately. The most pronounced effect on the delay in elimination of SARS-CoV-2 from the respiratory tract in both groups of patients had the $CD4^+$ T lymphocyte count less than 80 cells/ μ l, at the same time, in the first group the regression coefficient β was higher than in the second group (Tables 2, 3). A statistically significant effect on slowing SARS-CoV-2 clearance in both groups was found for such predictors as a shorter duration of the intensive phase of anti-tuberculosis therapy preceding COVID-19, in the first group – for an increase in platelet count. Thus, a significant strong relationship (multiple linear correlation coefficient $R = 0.825$) was shown between a decrease in $CD4^+$ lymphocyte count less than 80 cells/ μ l, anemia, platelet count, the duration of intensive phase of anti-tuberculosis therapy, antiretroviral therapy in HIV-infected patients and delayed elimination of SARS-CoV-2 from the respiratory tract of patients of the first group. These determinants make it possible to predict a 68.1% variance in the clearance of SARS-CoV-2 in the respiratory tract of patients with TB P/EP and COVID-19 co-infection (Table 2).

The degree of the cause-effect relationship of the abovementioned determinants with the clearance of SARS-CoV-2 in the respiratory tract of patients in the second group was estimated as significant of moderate strength (multiple linear correlation coef-

Таблица 1. Сравнительный анализ динамики гематологических показателей при диагностике COVID-19 и при достижении элиминации коронавируса из дыхательных путей в группах больных туберкулезом, Ме (Q1–Q3)
Table 1. The comparative analysis of the dynamics of hematological parameters in the diagnosis of COVID-19 and in achieving the elimination of coronavirus from the respiratory tract in groups of tuberculosis patients, Me (Q1–Q3)

Показатель Parameter	При диагностике COVID-19 When diagnosing COVID-19	При элиминации коронавируса On coronavirus elimination	p
<i>Первая группа больных (ТБ ОД/ВЛ) / The first group (TB P/EP)</i>			
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$) Erythrocytes ($\times 10^{12}/l$)	4.070 (3.650–4.630)	4.030 (3.145–4.555)	0.546
Нб (г/л) (g/l)	113.000 (97.500–133.500)	107.000 (82.500–133.000)	0.198
Тромбоциты ($\times 10^9/л$) Platelets ($\times 10^9/l$)	230.000 (134.000–313.500)	258.000 (192.500–333.500)	0.344
Лейкоциты ($\times 10^9/л$) Leukocytes ($\times 10^9/l$)	6.700 (4.600–9.400)	7.200 (5.400–11.200)	0.222
Лимфоциты ($\times 10^9/л$) Lymphocytes ($\times 10^9/l$)	1.900 (1.350–2.700)	2.300 (1.650–2.850)	0.249
<i>Вторая группа больных (ДТБ) / The second group (DTB)</i>			
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$) Erythrocytes ($\times 10^{12}/l$)	3.980 (3.310–4.600)	3.850 (3.090–4.460)	0.444
Нб (г/л) (g/l)	107.000 (94.000–132.000)	105.000 (86.000–125.000)	0.257
Тромбоциты ($\times 10^9/л$) Platelets ($\times 10^9/l$)	250.000 (140.000–323.000)	219.000 (162.000–343.000)	0.795
Лейкоциты ($\times 10^9/л$) Leukocytes ($\times 10^9/l$)	6.700 (3.900–9.200)	7.300 (4.700–10.200)	0.228
Лимфоциты ($\times 10^9/л$) Lymphocytes ($\times 10^9/l$)	1.200 (0.800–1.700) ¹	1.500 (0.900–1.800) ²	0.307

П р и м е ч а н и я : ¹Статистическая значимость различий между первой и второй группой при диагностике инфекционного заболевания COVID-19, $p < 0.001$.

²Статистическая значимость различий между первой и второй группой в начале инфекционного заболевания COVID-19, $p < 0.001$.
ТБ ОД/ВЛ – туберкулез органов дыхания или внелегочный туберкулез; ДТБ – диссеминированный туберкулез.

N o t e s : ¹Significant differences between the first and second groups in the diagnosis of COVID-19, $p < 0.001$.

²Significant differences between the first and second groups at the beginning of COVID-19, $p < 0.001$.

ТБ Р/ЕР – tuberculosis pulmonary/ extrapulmonary; DTB – disseminated tuberculosis.

периферической крови были сопоставимы в изучаемых группах больных (табл. 1). Во второй группе наблюдалось более низкое абсолютное количество лимфоцитов, чем в первой группе пациентов. При достижении клинического исхода инфекционного заболевания COVID-19 в виде прекращения выделения вируса SARS-CoV-2 в дыхательных путях (элиминации) показатели анемии, количество лейкоцитов и лимфоцитов, а также тромбоцитов в периферической крови не претерпевали значимых изменений в обеих группах больных.

Для определения факторов, влияющих на клиренс коронавируса SARS-CoV-2 в дыхательных путях больных туберкулезом с коинфекцией COVID-19, были построены модели множественной линейной регрессии отдельно для первой (ТБ ОД/ВЛ) и второй (ДТБ) групп больных. Наиболее выраженное влияние на задержку элиминации из дыхательных путей коронавируса в обеих группах больных оказывал уровень $CD4^+$ лимфоцитов менее 80 кл./мкл, при этом в первой группе коэффициент регрессии β был более высоким, чем во второй группе (табл. 2, 3). Статистически значимое влияние на замедление клиренса коронавируса в обеих изучаемых группах установлено для таких предикторов, как меньшая продолжительность предшествовавшей

efficient $R = 0.653$), and explaining a 42.7% variance of the SARS-CoV-2 clearance (Table 3).

Including antiviral therapy with favipiravir and a short regimen of therapy with systemic glucocorticosteroid in regression models for both groups of patients was not associated with an increase in the strength of cause-effect relationships with the studied outcome of coronavirus infection in tuberculosis patients, regardless of the presence of criteria for the lymphogenous and hematogenous spread of MTB.

DISCUSSION

Based on the purpose of this study and taking into account the possible influence of the lymphogenous and hematogenous spread of *M. tuberculosis* on the suppression of the immune response, the level of the ACE2 protein expression on the vascular endothelium, shown in a number of experimental and clinical studies, we have stratified tuberculosis patients depending on the signs of various stages of lymphogenous and hematogenous spread of MTB [4, 5].

In our study, in the group of patients with DTB, the proportion of HIV-infected people was comparable to the same indicator in the group of patients with TB P/EP. However, among patients with DTB, the frequency of a decrease in $CD4^+$ lymphocytes <80 cells/ μl before the onset of COVID-19 was higher

Таблица 2. Модель множественной линейной регрессии для оценки факторов, влияющих на удлинение сроков достижения отрицательного результата выделения РНК вируса SARS-CoV-2 в дыхательных путях больных туберкулезом органов дыхания или внелегочным туберкулезом с коинфекцией COVID-19**Table 2.** A multiple linear regression model for evaluating factors influencing the prolongation of the time to achieve negative results of SARS-CoV-2 RNA testing in the respiratory tract of patients with pulmonary or extrapulmonary tuberculosis and COVID-19 co-infection

Показатель / Indicator	$\beta \pm m$	p Вальда / p Wald
CD4 ⁺ клетки < 80 кл./мкл CD4 ⁺ < 80 cells/ μ l	21.762 $\pm$ 6.250	0.002
Анемия (Hb < 110 г/л) Anemia (Hb < 110 g/l)	1.426 $\pm$ 2.840	0.619
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л Platelets, $\times 10^9$ /l	0.0352 $\pm$ 0.0106	0.002
Длительность противотуберкулезной терапии, количество доз Duration of anti-tuberculosis therapy, number of doses	0.139 $\pm$ 0.0379	<0001
Проведение антиретровирусной терапии / Antiretroviral therapy	4.839 $\pm$ 3.209	0.142
Константа / Constant	1.397 $\pm$ 3.645	0.704
R = 0.825; коэффициент детерминации / coefficient of determination $R^2 = 0.681$; F = 10.332; $p \leq 0.001$		

COVID-19 интенсивной фазы противотуберкулезной терапии, в первой группе – для увеличения количества тромбоцитов. Таким образом, показана значимая причинно-следственная сильная связь (множественный коэффициент линейной корреляции $R = 0.825$) между снижением CD4⁺ лимфоцитов менее 80 кл./мкл, наличием анемии, количеством тромбоцитов, длительностью интенсивной фазы противотуберкулезной терапии, проведением антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов и задержкой элиминации коронавируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей больных первой группы. Указанные детерминанты позволяют прогнозировать 68.1 % вариации (дисперсии) клиренса коронавируса SARS-CoV-2 в дыхательных путях пациентов с ТБ ОД/ВЛ и коинфекцией COVID-19 (см. табл. 2).

Степень причинно-следственной связи вышеперечисленных детерминант с клиренсом коронавируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей больных второй группы оценена как значимая умеренной силы (множественный коэффициент линейной корреляции $R = 0.653$), объясняющая 42.7 % значений вариации клиренса коронавируса (см. табл. 3).

Включение в модели регрессии в качестве факторов влияния противовирусной терапии с применением фавипиравира, короткого курса терапии системными глюкокортикостероидами для обеих групп пациентов не ассоциировалось с увеличением силы причинно-следственных связей с изучаемым исходом коронавирусной инфекции у больных туберкулезом, независимо от присутствия критериев лимфогематогенного распространения МБТ.

than in the group of patients with TB P/EP. It should be noted that the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the United States and several other regions recommend considering a decrease in CD4⁺ population of less than 200 cells/ μ l as an indicator of deuteropathy stage of HIV infection (AIDS) [7]. The data obtained are consistent with the conclusions of researchers that the mechanisms and stages of spread of tuberculosis, its clinical forms are determined by the initial level of CD4⁺ lymphocytes at the time of tuberculosis diagnosis [7, 8]. With this, the possibility and type of spread of tuberculosis (lymphogenous, hematogenous) are due to the severity of secondary immunodeficiency of various etiologies, among which, an important role belongs not only to HIV infection, but also to poor nutritional status, alcohol abuse and other factors associated with an antisocial lifestyle.

Our study showed the leading role of the degree of the CD4⁺ cell blood subset reduction for predicting delayed elimination of SARS-CoV-2 from the respiratory tract. A cause-effect relationship between the CD4⁺ lymphocyte count decrease, primarily, the number of circulating naive CD4⁺ T lymphocytes, and delayed SARS-CoV-2 clearance in COVID-19 patients, including those with tuberculosis co-infection, was also shown by a number of authors in observational studies [10, 11]. The researchers drew attention to the association of SARS-CoV-2 prolonged clearance time in patients with a more severe course of COVID-19, immunopathological disorders associated with the virus replication and causing long-term lung tissue damage.

It is necessary to point out that in our study, the significant role of the duration of the intensive phase of anti-tuberculosis therapy, preceding

Таблица 3. Модель множественной линейной регрессии для оценки факторов, влияющих на удлинение сроков достижения отрицательного результата выделения РНК SARS-CoV-2 в дыхательных путях больных диссеминированным туберкулезом с коинфекцией COVID-19

Table 3. A multiple linear regression model for evaluating factors influencing the prolongation of the time to achieve negative results of SARS-CoV-2 RNA testing in the respiratory tract of patients with disseminated tuberculosis and COVID-19 co-infection

Показатель	$\beta \pm m$	p Вальда
CD4 ⁺ клетки <80 кл./мкл CD4 ⁺ < 80 cells/ μ l	10.853 $\pm$ 4.220	0.015
Анемия (Hb < 110 г/л) Anemia (Hb < 110 g/l)	4.251 $\pm$ 4.034	0.300
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л Platelets, $\times 10^9$ /l	0.0165 $\pm$ 0.0137	0.239
Длительность противотуберкулезной терапии, количество доз Duration of anti-tuberculosis therapy, number of doses	0.130 $\pm$ 0.0554	0.025
Проведение антиретровирусной терапии / Antiretroviral therapy	4.802 $\pm$ 3.806	0.216
Константа / Constant		
R = 0.653; коэффициент детерминации / coefficient of determination $R^2 = 0.427$; F = 4.482; $p = 0.002$		

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из цели настоящего исследования и учитывая возможное влияние лимфогенного и гематогенного распространения *M. tuberculosis* на подавление иммунного ответа, степень экспрессии белка ACE2 на эндотелии сосудов, отмечаемое в ряде экспериментальных и клинических исследований, нами была проведена стратификация больных туберкулезом в зависимости от признаков различных этапов лимфогематогенного распространения МБТ [4, 5].

В проведенном ретроспективном когортном исследовании в группе больных с ДТБ удельный вес ВИЧ-инфицированных был сопоставим с аналогичным показателем в группе больных с ТБ ОД/ВЛ. Однако среди больных с ДТБ частота снижения CD4-позитивных лимфоцитов < 80 кл./мкл до возникновения COVID-19 была выше, чем в группе пациентов с ТБ ОД/ВЛ. Необходимо отметить, что Центр по контролю и профилактике заболеваний в США и ряде других регионов (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендует рассматривать снижение CD4⁺ популяции менее 200 кл./мкл как индикатор стадии вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции (СПИД) [7]. Полученные данные согласуются с выводами исследователей о том, что механизмы и этапы генерализации туберкулеза, его клинические формы обусловлены исходным уровнем CD4⁺ лимфоцитов на момент выявления туберкулеза [7, 8]. При этом возможность и тип генерализации туберкулеза (лимфогенный, гематогенный) обусловлены тяжестью вторичного иммунодефицита различной этиологии, среди которой важная роль принадлежит не только ВИЧ-инфекции, но и низ-

COVID-19 co-infection, in the timing of SARS-CoV-2 elimination from the respiratory tract, was demonstrated. The limitation of our study was a large proportion of patients with drug-resistant tuberculosis (>50% of MRT and pre-XDR TB patients) in both groups of patients with tuberculosis and COVID-19 co-infection with a relatively short duration of intensive anti-tuberculosis therapy preceding the development of COVID-19 (less than 3 months in the group of tuberculosis patients without signs of MBT infection spread, less than 2 months in the group of patients with DTB). The systematic reviews reveal ambiguous results in assessing the significance of differences in the risks of severe COVID-19 and death of patients depending on concomitant active or previously treated tuberculosis [12, 13]. Publications by researchers from Russia, South Africa and the Philippines suggest that active tuberculosis is associated with an increased risk of COVID-19 mortality. Aggarwal et al. (2021) in a systematic review that included 43 studies, showed a higher risk of mortality and severe COVID-19 disease in outpatients with the concomitant active pulmonary tuberculosis, but not in hospitalized patients receiving anti-tuberculosis therapy [1]. The results of this systematic review suggest the importance of guided anti-tuberculosis therapy in improving the outcomes of COVID-19 in patients with active tuberculosis. To obtain more complete data, further studies are needed on the impact of active tuberculosis and appropriately controlled anti-tuberculosis therapy on the immune response and clearance of highly pathogenic coronaviruses depending on the presence and type of drug resistance of *M. tuberculosis*, combined with HIV infection and antiretroviral therapy.

кому нутритивному статусу, алкоголизму и другим, связанным с асоциальным образом жизни, факторам.

В нашем исследовании продемонстрирована ведущая роль степени снижения популяции CD4⁺ клеток в прогнозировании задержки элиминации коронавируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей. Рядом авторов в наблюдательных исследованиях также отмечалась причинно-следственная связь между снижением содержания в крови CD4⁺ лимфоцитов, прежде всего количества циркулирующих наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов, и замедлением клиренса коронавируса у больных с COVID-19, в том числе с туберкулезной коинфекцией [10, 11]. Исследователи обращали внимание на ассоциацию более длительных сроков элиминации коронавируса SARS-CoV-2 у больных с более тяжелым течением COVID-19, иммунопатологическими расстройствами, связанными с репликацией вируса и обуславливающими длительное повреждение тканей легких.

Необходимо обратить внимание на то, что в настоящем исследовании продемонстрирована значимая роль продолжительности интенсивной фазы противотуберкулезной терапии, предшествовавшей коинфекции COVID-19, для сроков элиминации коронавируса из дыхательных путей. Ограничением нашего исследования явились большая доля больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом (>50 % пациентов с МЛУ и пре-ШЛУ МБТ) в обеих группах больных с коинфекцией туберкулеза и COVID-19 при относительно короткой продолжительности интенсивной противотуберкулезной терапии, предшествовавшей развитию COVID-19 (менее 3 мес в группе больных туберкулезом без признаков генерализации инфекции, менее 2 мес в группе больных с диссеминированным туберкулезом легких). Систематические обзоры выявляют неоднозначные результаты оценки значимости различий рисков тяжелого течения COVID-19 и смерти больных в зависимости от сочетанного активного или ранее леченного туберкулеза [12, 13]. Публикации исследователей из России, Южной Африки и Филиппин позволяют предполагать, что активное текущее заболевание туберкулезом связано с повышенным риском смертности от COVID-19. A.N. Aggarwal et al. (2021) в систематическом обзоре, включавшем 43 исследования, отметили повышенные риски тяжелого течения и летального исхода COVID-19 у выявленных в амбулаторных условиях больных с сопутствующим активным туберкулезом, но не у госпитализированных пациентов, получающих

CONCLUSION

Suppression of the CD4⁺ T cell subset with a critical level less than 80 cells/ μ l is the leading cause of delayed elimination SARS-CoV-2 from the respiratory tract of patients with tuberculosis and COVID-19 co-infection, which may contribute to a more severe course of COVID-19.

The duration of controlled anti-tubercular therapy during the intensive phase of treatment of hospitalized tuberculosis patients preceding the onset of COVID-19 correlates with delayed elimination of SARS-CoV-2 from the respiratory tract of patients with tuberculosis and COVID-19 co-infection.

Appropriately controlled anti-tubercular therapy during the intensive phase of treatment, antiretroviral therapy assigned in a timely manner to patients with concomitant HIV infection at the stage of secondary infection in order to restore the CD4⁺ T cell subset as a result of suppression of HIV replication, treatment of anemia in accordance with conventional indications for respiratory infection, will improve outcomes in hospitalized patients with tuberculosis and COVID-19 co-infection.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

противотуберкулезную терапию [1]. Результаты этого систематического обзора позволяют предположить значение контролируемой противотуберкулезной терапии в улучшении исходов COVID-19 у больных активным туберкулезом. Для получения более полных данных необходимы дальнейшие исследования влияния активного туберкулеза и адекватно контролируемой противотуберкулезной терапии на иммунный ответ и клиренс высокопатогенных коронавирусов в зависимости от наличия и вида лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, ВИЧ-инфекции и антиретровирусной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подавление популяции CD4⁺ клеток с достижением критического уровня менее 80 кл./мкл является ведущей причиной замедленной элиминации коронавируса SARS-CoV-2 в дыхательных путях больных туберкулезом в сочетании с коронавирусной инфекцией, что может способствовать более тяжелому течению инфекционного заболевания COVID-19.

Длительность контролируемой противотуберкулезной терапии в интенсивной фазе лечения

госпитализированных больных туберкулезом, предшествующей возникновению COVID-19, коррелирует с задержкой элиминации коронавируса SARS-CoV-2 в дыхательных путях больных туберкулезом в сочетании с COVID-19.

Адекватно контролируемая противотуберкулезная терапия в интенсивной фазе лечения, своевременное назначение антиретровирусной терапии больным с сопутствующей ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний с целью

восстановления популяции CD4⁺ клеток в результате подавления репликации ВИЧ, коррекция анемии в соответствии с общепринятыми показаниями при респираторной инфекции позволяют улучшить исходы у госпитализированных пациентов с туберкулезом в сочетании с инфекционным заболеванием COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aggarwal A.N., Agarwal R., Dhooria S. et al. 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. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. TB/COVID-19 Global Study Group // *Eur. Respir. J.* 2022;59(3):2102538. DOI: 10.1183/13993003.02538-2021.
3. Jassat W., Cohen C., Tempia S. et al.; DATCOV author group. Risk factors for COVID-19-related in-hospital mortality in a high HIV and tuberculosis prevalence setting in South Africa: a cohort study // *Lancet HIV*. 2021;8(9):e554-e567. DOI: 10.1016/S2352-3018(21)00151-X.
4. Chiok K.R., Dhar N., Banerjee A. *Mycobacterium tuberculosis* and SARS-CoV-2 co-infections: The knowns and unknowns // *iScience*. 2023;26(5):106629. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106629.
5. Mousquer G.T., Peres A., Fiegenbaum M. Pathology of TB/COVID-19 co-infection: The phantom menace // *Tuberculosis (Edinb)*. 2021;126:102020. DOI: 10.1016/j.tube.2020.102020.
6. Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 (дата обращения: 25.12.2023).
7. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Викторова И.Б., Кошечкин В.А. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых: Руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 256 с.
8. Пантелеев А.М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2015;(2):26-31. DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-2-26-31.
9. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. // Туберкулез и болезни легких. 2022;100(3):6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
10. Mollaligh H., Chala D., Beyene D. Clinical features and treatment outcome of coronavirus and tuberculosis co-infected patients: a systematic review of case reports // *Infect. Drug. Resist.* 2022;15:4037-4046. DOI: 10.2147/IDR.S370837.
11. Zlei M., Sidorov I.A., Joosten S.A. et al. In collaboration with Beat-Covid, in collaboration with Lumc Covid. Immune determinants of viral clearance in hospitalised

REFERENCES

1. Aggarwal A.N., Agarwal R., Dhooria S. et al. 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. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. TB/COVID-19 Global Study Group. *Eur. Respir. J.* 2022;59(3):2102538. DOI: 10.1183/13993003.02538-2021.
3. Jassat W., Cohen C., Tempia S. et al.; DATCOV author group. Risk factors for COVID-19-related in-hospital mortality in a high HIV and tuberculosis prevalence setting in South Africa: a cohort study. *Lancet HIV*. 2021;8(9):e554-e567. DOI: 10.1016/S2352-3018(21)00151-X.
4. Chiok K.R., Dhar N., Banerjee A. *Mycobacterium tuberculosis* and SARS-CoV-2 co-infections: The knowns and unknowns. *iScience*. 2023;26(5):106629. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106629.
5. Mousquer G.T., Peres A., Fiegenbaum M. Pathology of TB/COVID-19 co-infection: The phantom menace. *Tuberculosis (Edinb)*. 2021;126:102020. DOI: 10.1016/j.tube.2020.102020.
6. Tuberculosis in adults: Clinical guidelines. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 (accessed 25.12.2023).
7. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Viktorova I.B., Koshechkin V.A. (2020). *Tuberculosis and HIV Infection in Adults: Guide*. 2nd ed., revised. Moscow: GEOTAR-Media. 256 p. (In Russ.)
8. Panteleev A.M. Clinical notion of the pathogenesis of tuberculosis generalization in HIV-infected patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(2):26-31. DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-2-26-31. (In Russ.)
9. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 Pandemic – 2020-2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12. (In Russ.)
10. Mollaligh H., Chala D., Beyene D. Clinical features and treatment outcome of coronavirus and tuberculosis co-infected patients: a systematic review of case reports. *Infect. Drug. Resist.* 2022;15:4037-4046. DOI: 10.2147/IDR.S370837.
11. Zlei M., Sidorov I.A., Joosten S.A. et al. In collaboration with Beat-Covid, in collaboration with Lumc Covid. Immune determinants of viral clearance in hospitalised COVID-19 patients: reduced circulating naïve CD4⁺

- COVID-19 patients: reduced circulating naïve CD4+ T cell counts correspond with delayed viral clearance // *Cells*. 2022;11(17):2743. DOI: 10.3390/cells11172743.
12. Bostanghadiri N., Jazi F.M., Razavi S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* and SARS-CoV-2 coinfections: A review // *Front. Microbiol.* 2022;12:747827. DOI: 10.3389/fmicb.2021.747827.
13. Jhaveri T.A., Fung C., LaHood A.N. et al. Clinical outcomes of individuals with COVID-19 and tuberculosis during the pre-vaccination period of the pandemic: A systematic review // *J. Clin. Med.* 2022;11(19):5656. DOI: 10.3390/jcm11195656.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цеймах Ирина Яковлевна – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-9978-5156.

Семитко Андрей Павлович – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением легочного туберкулеза № 4 КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер», Барнаул, Россия. ORCID: 0009-0002-8472-9386.

Богачев Дмитрий Евгеньевич – ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0001-6906-0069.

Даулетова Янина Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: 0009-0009-1722-651X.

Шмакова Анна Алексеевна – врач-фтизиатр, врач-инфекционист КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер», Барнаул, Россия. ORCID: 0009-0005-8781-3147.

T cell counts correspond with delayed viral clearance. *Cells*. 2022;11(17):2743. DOI: 10.3390/cells11172743.

12. Bostanghadiri N., Jazi F.M., Razavi S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* and SARS-CoV-2 coinfections: A review. *Front. Microbiol.* 2022;12:747827. DOI: 10.3389/fmicb.2021.747827.
13. Jhaveri T.A., Fung C., LaHood A.N. et al. Clinical outcomes of individuals with COVID-19 and tuberculosis during the pre-vaccination period of the pandemic: A systematic review. *J. Clin. Med.* 2022;11(19):5656. DOI: 10.3390/jcm11195656.

ABOUT THE AUTHORS

Irina Ya. Tseymakh – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Pulmonology and Phthisiology with a course of Advanced Vocational Education (AVE), Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0002-9978-5156.

Andrey P. Semitko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology and Phthisiology with a course of AVE, Altai State Medical University; Head, Department of Pulmonary Tuberculosis No. 4, Altai Regional Tuberculosis Dispensary, Barnaul, Russia. ORCID: 0009-0002-8472-9386.

Dmitry E. Bogachev – Assistant, Department of Pulmonology and Phthisiology with a course of AVE, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0001-6906-0069.

Yanina A. Dauletova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology and Phthisiology with a course of AVE, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: 0009-0009-1722-651X.

Anna A. Shmakova – Tuberculosis Physician, Infectious Disease Physician, Altai Regional Tuberculosis Dispensary, Barnaul, Russia. ORCID: 0009-0005-8781-3147.