

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ФОНЕ COVID-19

О.Л. Екатеринбург¹, А.М. Малкова², В.Е. Карев^{3,4}, И.В. Кудрявцев^{2,5}, Ю.С. Зинченко^{2,6}, Т.Б. Потепун¹, Д.А. Кудлай^{7,8}, А.А. Старшинова⁴

¹ Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

⁷ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁸ Институт иммунологии, Москва, Россия

Features of tuberculosis diagnosis in the COVID-19

O.L. Ekaterincheva¹, A.M. Malkova², V.E. Karev^{3,4}, I.V. Kudryavtsev^{2,5}, Yu.S. Zinchenko^{2,6}, T.B. Potepun¹, D.A. Kudlai^{7,8}, A.A. Starshinova⁴

¹ City Tuberculous Hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

³ Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁴ National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

⁷ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russian

⁸ Institute of Immunology, Moscow, Russian

Резюме

2020 г. начался с самой значимой пандемии XXI в. — COVID-19. Эпидемиологические показатели, характеризующие смертность и заболеваемость COVID-19, продолжают расти ежедневно. Распространение вируса SARS-CoV-2 и проводимые эпидемиологические мероприятия могут повлиять на увеличение заболеваемости туберкулезом, что связано с объективными трудностями в выявлении данной инфекции на фоне COVID-19 и развитием осложнений после перенесенного заболевания. Туберкулез является инфекционным заболеванием, проблема которого по-прежнему актуальна во всем мире. Возможность сочетания данных инфекционных заболеваний может приводить к повышению смертности от туберкулеза на фоне объективного снижения числа заболевших, что связано с трудностями в диагностике и лечении туберкулезной инфекции на фоне COVID-19. Авторами проведен анализ опубликованных в настоящее время данных по проблеме выявления туберкулеза в условиях COVID-19 и представлен клинический случай с описанием трудностей диагностики туберкулеза при сочетании данных инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия.

Abstract

2020 began with the most significant pandemic COVID-19 in the history of this century. The epidemiology indicators are growing every day. The spread of COVID-19 may affect an increase in the incidence of tuberculosis, despite a decrease in the incidence rate that is associated with objective difficulties in detecting tuberculosis against the background of COVID-19 and severe complications after the new coronavirus infection. Tuberculosis is one of the infectious diseases, and the problem of its spread continues to be relevant throughout the World. The effect of the SARS-CoV-2 virus can cause certain difficulties in the diagnosis and treatment of tuberculosis infection. The possibility of concomitant these infectious diseases can affect the clinical course of tuberculosis, an influence on mortality of the disease, but at the same time, there is a decrease in the number of cases that is not objective. The authors analyzed the currently published data on detecting tuberculosis in the conditions of the COVID-19 problem and presented difficulties in the diagnosis of COVID-19 and TB concomitant diseases with a description in the clinical case.

Key words: tuberculosis, diagnosis, new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic.

Введение

Проблема распространения туберкулезной инфекции не перестала быть актуальной в новых условиях — условиях пандемии New Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) [1, 3]. Существующая необходимость проведения эпидемических мероприятий потребовала ограничений по проведению скрининга туберкулезной инфекции во многих странах, что может ограничивать действие противотуберкулезных программ и помощи больным туберкулезом в разных странах мира [3, 4]. Эксперты ВОЗ, проводя предварительные расчеты эпидемических показателей, констатировали снижение числа заболевших туберкулезом в различных странах мира, что не является благоприятным показателем, так как связано с объективными причинами низкого выявления больных в связи с проведением эпидемических мероприятий по поводу распространения COVID-2019 [2]. В данной ситуации коллеги прогнозируют повышение смертности от туберкулеза на фоне его позднего выявления и объективного снижения числа заболевших лиц [5].

Сегодня не вызывает сомнений факт возможного сочетания двух инфекционных заболеваний и возможность поступления больного туберкулезом в инфекционный стационар [4]. В данных условиях необходимо применение бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования с целью раннего выделения ДНК микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности микобактерий уже в условиях инфекционного стационара с целью подбора и назначения адекватной терапии. Данная необходимость может быть обусловлена прогнозом более тяжелого течения туберкулезной инфекции у больных туберкулезом, о чем говорят в своих публикациях китайские коллеги [6].

Однако существующая трудность диагностики туберкулезной инфекции в обычных условиях, так как диагноз верифицируется только в 48% случаев [7, 8], может значимо усугубиться в условиях пандемии. Схожесть клинических проявлений COVID-19 и туберкулезной инфекции, проявляющихся температурной реакцией, часто субфебрильной, кашлем, снижением аппетита [9], появлением одышки, может вполне свидетельствовать как об одной, так и о другой инфекции. Выделить ДНК вируса SARS-CoV-2 с применением существующих тестов возможно только в 60–70% случаев, что сопряжено с низкой диагностической чувствительностью тестов [10]. В подобных случаях лишь компьютерная томография может служить более чувствительным методом не только для диагностики, но и для дифференциальной диагностики COVID-19 с другими патологическими

состояниями [11]. Следует учесть, что правильно поставить диагноз при подозрении на туберкулез возможно только в случае бактериологического подтверждения диагноза, однако получение гистологического материала возможно для постановки диагноза туберкулеза в условиях отсутствия бактериовыделения [8].

В настоящее время в литературе представлены единичные публикации с описанием сочетания туберкулеза и COVID-19, однако многие авторы указывают на возможные трудности в диагностике специфических изменений на фоне COVID-19 [12]. Представленный в данной статье клинический случай демонстрирует необходимость проведения своевременной диагностики туберкулеза, в особенности на фоне COVID-19.

Клинический случай

Пациентка Т. (57 лет), неработающая, поступила в противотуберкулезное учреждение с подозрением на инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого.

Из анамнеза: пациентка была направлена на лечение по поводу подозрения на COVID-19 по месту жительства, где была назначена симптоматическая противовирусная терапия без получения значимой положительной динамики.

При выполнении контрольного лучевого исследования органов грудной клетки в июне отмечалось нарастание изменений в обоих легких, что послужило основанием для госпитализации в стационар (рис. 1).

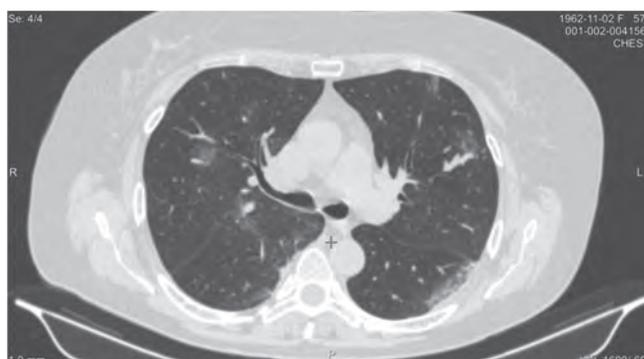


Рис. 1. МСКТ органов грудной полости перед поступлением в инфекционный стационар с нарастанием явлений вирусной пневмонии

Лабораторный тест на COVID-19 показал положительный результат. Был поставлен диагноз «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелое течение». Из анамнеза пациентки известно, что проводилась симптоматическая и патогенетическая терапия гидроксихлорокин сульфатом, азитромицином, напропарином кальция (раствор для инъекций),

амброксолом гидрохлоридом и парацетамолом, согласно клиническим рекомендациям [13].

Пациентка выписана с улучшением состояния под наблюдение терапевта по месту жительства. Контроль МСКТ ОГК в условиях Мариинской больницы не проводился. Контроль МСКТ выполнен 06.07.2020 г., отмечено увеличение размеров образования в верхней доле левого легкого (рис. 2).



Рис. 2. Проведение МСКТ органов дыхания в инфекционном стационаре в динамике. Отмечено увеличение размеров образования в верхней доле левого легкого

В связи с нарастанием размеров образования в верхней доле левого легкого пациентка направлена к онкологу. Амбулаторно проконсультирована онкологом и была направлена на обследование. 16.07.2020 г. онкологом было рекомендовано обследование у фтизиатра. 20.07.2020 была проконсультирована фтизиатром и направлена на обследование в противотуберкулезный стационар.

Клинический статус пациента

При поступлении у пациента симптомы интоксикации отсутствуют. Отмечаются редкий кашель со скудно отделяемой мокротой, выраженная потливость при физической нагрузке и в ночные часы, чувство сдавленности в грудной клетке в за-грудинной области.

Состояние удовлетворительное, не лихорадит. Кожные покровы обычной окраски, сухие, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пульс 76 в одну минуту, ритмичный, наполнение удовлетворительное. Сатурация — 98%. АД 134/95 мм. рт. ст. Тоны сердца ясные. Шумов нет. Дыхание 18 в мин, жёсткое, ослабленное в верхних отделах, прослушиваются рассеянные сухие хрипы. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги, безболезненная, край ровный. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области с обеих сторон отрицательный. Физиологические отправления не нарушены. Пастозность голеней.

Результаты комплексного обследования

На этапе обследования в противотуберкулезном стационаре в мазке слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки от 13.06.2020 г. была выделена ДНК вируса SARS-CoV-2 (положительный результат) и далее получены отрицательные мазки от 7.07.2020 г. на ДНК вируса SARS-CoV-2 с помощью молекулярно-генетического исследования методом ПЦР.

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным от 16.07.2020 г. — положительная, она определяет наличие активности туберкулезной инфекции, что доказано многочисленными исследованиями [14, 15, 16].

По данным лабораторных исследований при поступлении в противотуберкулезный стационар в клиническом анализе крови отклонений не выявлено.

В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание повышение прямого билирубина (6,3 мкмоль/л) при нормальном уровне общего билирубина (29,9 мкмоль/л), повышение холестерина (7,09 ммоль/л). Остальные показатели были в пределах нормы.

При микроскопии мокроты с окраской по Цилю — Нильсену от 5.08.2020 г., 6.08.2020 г. кислотоустойчивые микобактерии обнаружены не были. Исследование мокроты методом GeneXpert от 10.08.2020: ДНК МТБ не обнаружена.

По данным МСКТ органов грудной клетки от 26.08.2020 г. (рис. 3), в С3 левого легкого субплеврально определяется неправильной формы инфильтрат размерами 40×25 мм с увеличением его размеров в динамике. Одиночные очаговые изменения с четкими контурами сохраняются в С3, С5 справа и в С6 слева без динамики. В субплевральных отделах участки снижения пневматизации по типу «матового стекла» с динамикой регрессии.

Для гистологической верификации диагноза пациентка была переведена на отделение торакальной хирургии, где 15.09.2020 г. ей была выполнена операция «Расширенная левосторонняя верхняя лобэктомия с систематической лимфодиссекцией». По данным гистологии от 16.09.2020 г.: морфологическая картина в наибольшей степени соответствует инфильтративному туберкулезу легких.

Пациентке был поставлен диагноз впервые выявленного туберкулеза, состояние после расширенной верхней левосторонней лобэктомии от 15.09.2020 по поводу инфильтративного туберкулеза, МБТ(-).

Назначен основной курс химиотерапии с применением 3 препаратов основного ряда с удовлетворительной переносимостью. Лечение и течение специфического процесса у пациентки было без особенностей.

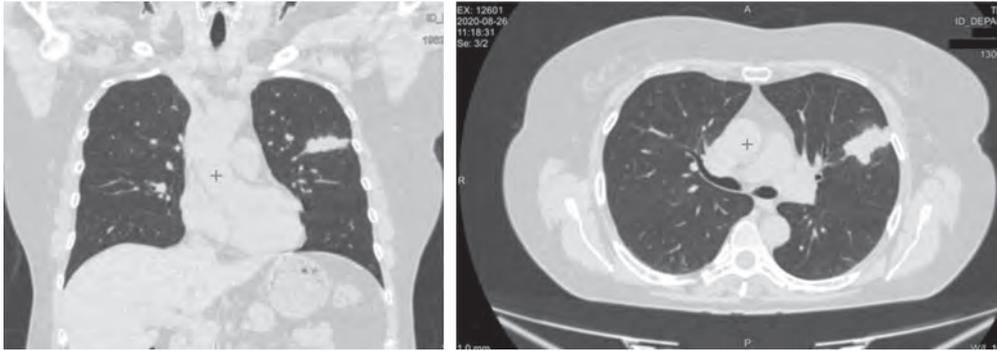


Рис. 3. Данные МСКТ органов дыхания перед проведением оперативного вмешательства

Обсуждение

Анализ литературы показал, что в отечественных и международных базах данных представлены единичные публикации исследований, где упоминается проблема туберкулеза, в том числе при описании клинических случаев сочетания туберкулеза и COVID-19, когда больные поступают в стационары общего профиля с острой симптоматикой, характерной для COVID-19 [1, 17].

Необходимость проведения эпидемических мероприятий в условиях пандемии COVID-19 привела к отсутствию возможности проведения скрининга туберкулезной инфекции, а также к прекращению действия многих программ по поддержке больных туберкулезом [18], что, по данным ВОЗ, уже привело к снижению показателя заболеваемости в странах с высоким бременем туберкулеза на фоне ожидаемого увеличения смертности от заболевания в связи с его поздним выявлением [19].

Некоторые исследователи предполагают возможность реактивации туберкулезной инфекции и более тяжелого течения COVID-19 у больных туберкулезом, что связано с развивающейся иммунной супрессией [20].

Туберкулез является одним из инфекционных заболеваний, которое протекает на фоне нарушения адаптивного иммунного ответа, осуществляемого в основном Т-лимфоцитами. Т-хелперы 1 типа (Th1) активируют продукцию IFN γ и TNF α , что способствует активации антимикробной защиты за счет повышения пула макрофагов соединительной ткани, Т-хелперов 17 и нейтрофилов периферической крови, которые способствуют проникновению в очаг микобактерий, вызывающих повреждение окружающих тканей [21].

По данным проведенных патолого-анатомических исследований, у больных COVID-19 в органах иммунной системы выявлены изменения, напоминающие изменения при ВИЧ-инфекции на стадии СПИД, с разной степенью гиперплазии Т-зависимых и реже В-зависимых зон лимфоидной ткани с явлениями аутоцитотоксии [22]. В тя-

желых случаях COVID-19 происходит развитие «цитокинового шторма», характеризующегося выработкой сосудистого фактора роста (VEGF), белка моноцитарной хемоаттракции-1 (MCP-1), IL-8 и дополнительно IL-6 [23]. Активация системы комплемента ведет к повреждению эндотелия, а также индуцирует лейкоциты через протеолитические фрагменты белков C3a и C5a к выработке провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и IFN- γ [24]. Данные изменения могут быть причиной изменения клинической симптоматики и течения туберкулезной инфекции, а также трудностей диагностики и лечения заболевания.

В одной из последних публикаций коллеги обращают внимание на необходимость пересмотра возможностей иммунологических тестов (IGRA-тестов) в диагностике туберкулезной инфекции [18] в сочетании с молекулярно-генетическими и лучевыми методами, которые могут быть полезны в условиях необходимости формирования группы риска по развитию и тяжелому течению COVID-19 [25, 26].

Заключение

Сегодня все мировое сообщество столкнулось с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая обострила проблемы, существовавшие до пандемии. Туберкулез по-прежнему представляет угрозу жизни, а для здравоохранения – проблему во многих странах. В настоящее время в некоторых публикациях коллеги указывают на существующую вероятность ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу на фоне распространения COVID-19, что связано с необходимостью изоляции, нарушением процесса выявления туберкулеза, а также риском реактивации туберкулеза у ранее перенесших заболевание и у лиц с латентной туберкулезной инфекцией, а также вероятность развития тяжелых проявлений COVID-19 у больных туберкулезом. Сегодня очевидно, что нам придется столкнуться не только с проблемой диагностики и лечения COVID-19, но и с проблемой сочетания данной инфекции с туберкулезом и ко-инфекцией.

Очевидно, необходим дальнейший анализ данных о течении COVID-19 у больных туберкулезом и течении заболевания после перенесенной вирусной инфекции, что потребует более детального изучения патоморфоза двух инфекционных заболеваний. Полученные данные позволят разработать и усовершенствовать имеющиеся методы диагностики и разработать новые критерии прогноза течения туберкулезной инфекции в условиях распространения COVID-19. Применение уже накопленного опыта и получение новых результатов исследований должны помочь предотвратить ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу в условиях пандемии COVID-19 в России и других странах мира.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione MC. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001708. doi:10.1183/13993003.01708-2020.
- Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. medRxiv and bioRxiv. DOI: 10.1101/2020.04.28.20079582
- WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control. — Geneva: WHO (2019) 265.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. — Geneva: WHO (2018) 270.
- WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. — 2019. — 96p. ISBN 978-92-4-155052-9.
- Guglielmetti L, Veziris N, Aubry A, Brossier F, Bernard C, Sougakoff W, Jarlier V, Robert J. Risk factors for extensive drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases: a case-case study. *Int J Tuberc. and lung dis*. 2018; 22(1):54 – 59. DOI: 10.5588/ijtld.17.0387.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. — Geneva: WHO, 2017. — 250p.
- Al-Omari A, Alhuqbani WN, Zaidi ZRA, Al-Subaie FM, Alanoud M, Hindi AM, Abogosh KA et al. Clinical characteristics of non-intensive care unit COVID-19 patients in Saudi Arabia: A descriptive cross-sectional study. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 1876-0341. doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.003
- Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
- Hilda JN, Das S, Tripathy SP, Hanna LE. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate Immun*. 2020;26(4):240-247. doi: 10.1177/1753425919881176
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Faqihi F., Alharthy A., Noor A., Balshi A., Balhamar A., Karakitsos D. COVID-19 in a patient with active tuberculosis: A rare case-report RSS. *Respiratory Medicine Case Reports*, 2020; 31: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101146>.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 6 от 24.04.2020). — 165 с.
- Довгальюк, И.Ф. Патоморфоз и диагностика туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / И.Ф. Довгальюк [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. — 2004. — № 1. — С. 33 – 36.
- Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I., Panteleev A., Manina V., Zinchenko U., Istomina E., Pavlova M., Yablonskiy P. A Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *International Journal of Mycobacteriology*. 2018; 1(2):32 – 39.
- Starshinova A.A., Dovgalyk I., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Pavlova M.V., Belyaeva E., Basantsova N.Yu., Nazarenko M., Kudlai D.A., Yablonskiy P. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest ®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *International Journal of Mycobacteriology*. 2020. Т. 9. № 4. С. 335-346.
- Старшинова, А.А. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19 / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгальюк // Тихоокеанский журнал. — 2021. — № 1. — С. 1609 – 1175.
- Hogan BA, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker Ch, Hamlet A, Smith JA, Winskill P, Verity R, Baguelin M, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e1132 – 41 Published Online July 13, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30288-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30288-6).
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. — Geneva: WHO. 232. ISBN 978-92-4-001313-1
- Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, He C, Xia WG, Zhang JX, Miao Q. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect*. 2020;81(1):e51-e60. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012
- Zhang B, Zhou X, Zhu Ch, Feng F, Qiu Y, Feng J, Jia Q et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020; 7: 157. doi: 10.3389/fmolb.2020.00157.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Li Zhu, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang F-S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020;8:420 – 422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020. 10.1126/science.abb8925.
- Ciceri F., Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2020;22(2):95-97. PMID: 32294809.
- Старшинова, А.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей / А.А. Старшинова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2020. — № 19 (2). — С. 42 – 50.
- Chen Y., Wang Y., Fleming J., Yu Y., Gu Y., Liu Ch., Fan L., Wang X., Cheng M., Lijun Bi L., Liu Y. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*.2020; doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795.

References

1. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione MC. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001708. doi:10.1183/13993003.01708-2020.
2. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. medRxiv and bioRxiv. DOI: 10.1101/2020.04.28.20079582
3. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control. — Geneva: WHO (2019) 265.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. — Geneva: WHO (2018) 270.
5. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. — 2019. — 96p. ISBN 978-92-4-155052-9.
6. Guglielmetti L, Veziris N, Aubry A, Brossier F, Bernard C, Sougakoff W, Jarlier V, Robert J. Risk factors for extensive drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases: a case-case study. *Int J Tuberc. and lung dis*. 2018; 22(1):54 – 59. DOI: 10.5588/ijtld.17.0387.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. — Geneva: WHO, 2017. — 250p.
8. Al-Omari A, Alhuqbani WN, Zaidi ZRA, Al-Subaie FM, Alanoud M, Hindi AM, Abogosh KA et al. Clinical characteristics of non-intensive care unit COVID-19 patients in Saudi Arabia: A descriptive cross-sectional study. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 1876-0341. doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.003
9. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
10. Hilda JN, Das S, Tripathy SP, Hanna LE. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate Immun*. 2020;26(4):240-247. doi: 10.1177/1753425919881176
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
12. Faqih F., Alharthy A., Noor A., Balshi A., Balhamar A., Karakitsos D. COVID-19 in a patient with active tuberculosis: A rare case-report RSS. *Respiratory Medicine Case Reports*, 2020; 31: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101146>.
13. Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" (version 6 of 04.24.2020) -165s.
14. Dovgalyuk I.F., Skvortsova L.A., Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A. Pathomorphism and diagnosis of tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in children // *Problems of tuberculosis and lung diseases*. 2004. — No. 1. — S.33-36.
15. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I., Panteleev A., Manina V., Zinchenko U., Istomina E., Pavlova M., Yablonskiy P. A Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *International Journal of Mycobacteriology*. 2018; 1(2):32 – 39.
16. Starshinova A.A., Dovgalyuk I., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Pavlova M.V., Belyaeva E., Basantsova N.Yu., Nazarenko M., Kudlai D.A., Yablonskiy P. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest ®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *International Journal of Mycobacteriology*. 2020. T. 9. № 4. С. 335-346.
17. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculosis in the structure of comorbid pathology in patients with COVID-19. *Pacific Journal*. 2021; 1: 1609-1175.
18. Hogan BA, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker Ch, Hamlet A, Smith JA, Winskill P, Verity R, Baguelin M, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e1132 – 41 Published Online July 13, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30288-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30288-6).
19. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. — Geneva: WHO. 232. ISBN 978-92-4-001313-1
20. Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, He C, Xia WG, Zhang JX, Miao Q. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect*. 2020;81(1):e51-e60. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012
21. Zhang B, Zhou X, Zhu Ch, Feng F, Qiu Y, Feng J, Jia Q et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020; 7: 157. doi: 10.3389/fmolb.2020.00157.
22. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Li Zhu, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang F-S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020;8:420 – 422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
23. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020. 10.1126/science.abb8925.
24. Ciceri F., Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggieri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2020;22(2):95-97. PMID: 32294809.
25. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlai D.A. New coronavirus infection: features of the clinical course, the possibility of diagnosis, treatment and prevention of infection in adults and children. *Questions of modern pediatrics*. 2020; 19 (2): 42-50.
26. Chen Y., Wang Y., Fleming J., Yu Y., Gu Y., Liu Ch., Fan L., Wang X., Cheng M., Lijun Bi L., Liu Y. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*.2020; doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795.

Авторский коллектив:

Екатеринчева Ольга Львовна – врач-фтизиатр отделения для лечения больных туберкулезом Городской туберкулезной больницы № 2; e-mail: olga.ekaterincheva@ya.ru

Малкова Анна Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: anya.malkova.95@mail.ru

Карев Вадим Евгеньевич – ведущий научный сотрудник, заведующий научным отделом, заведующий лабораторией патоморфологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; старший научный сотрудник НИЛ патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; тел.: +7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Кудрявцев Игорь Владимирович – старший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; заведующий лабораторией общей иммунологии Института экспериментальной медицины, к.б.н.; e-mail: igorek1981@yandex.ru

Зинченко Юлия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; врач-пульмонолог, младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: +7-921-373-45-18, e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru

Потепун Татьяна Борисовна – заведующая отделением для лечения больных туберкулезом Городской туберкулезной больницы № 2, e-mail: btbc2@zdrav.spb.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич – профессор кафедры фармакологии Института фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 Института иммунологии, д.м.н.; тел.: +7-985-761-02-37, e-mail: D624254@gmail.com

Старшинова Анна Ангреевна – начальник Управления научными исследованиями Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; e-mail: starshinova_777@mail.ru, starshinova_aa@almzovcentre.ru