



## Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция + туберкулёз

Р. С. АЛЬЖАНОВ<sup>1</sup>, А. В. ПЯТИБРАТОВА<sup>1</sup>, Д. В. КРАСНОВ<sup>1,2</sup>, Д. В. КАПУСТИН<sup>2,3</sup>, С. В. АНУФРИЕВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», г. Новосибирск, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

<sup>3</sup>ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение клинических и лабораторных особенностей течения COVID-19 у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, анализ изменений в легких, вызванных COVID-19, у пациентов с туберкулезом легких на фоне ВИЧ-инфекции.

**Материалы и методы.** В исследование включено 68 пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 18 до 66 лет, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница» г. Новосибирска с подтвержденным COVID-19 в период с мая 2020 г. по май 2021 г. Изучены клинические проявления, содержание CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ, наличие вторичных инфекций.

**Результаты.** У пациентов с выраженным и глубоким иммунодефицитом коронавирусная инфекция чаще протекала в легкой и среднетяжелой форме, а у иммунокомпетентных – в среднетяжелой и тяжелой форме. Однако пациенты с глубоким иммунодефицитом были подвержены большему риску неблагоприятного исхода в связи с лимфогематогенным прогрессированием туберкулеза и наличием оппортунистических инфекций.

**Заключение.** При диагностике и лечении COVID-19 у пациентов с сочетанной патологией – ВИЧ-инфекция и туберкулёз – важно учитывать форму туберкулезного процесса и уровень CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** туберкулёз, ВИЧ-инфекция, COVID-19, коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, иммунодефицит, антиретровирусная терапия

**Для цитирования:** Альжанов Р. С., Пятибратова А. В., Краснов Д. В., Капустин Д. В., Ануфриев С. В. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция + туберкулёз // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 14-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-14-21>

## Clinical and Laboratory Specific Parameters of COVID-19 in Patients with TB/HIV Co-infection

R. S. ALZHANOV<sup>1</sup>, A. V. PYATIBRATOVA<sup>1</sup>, D. V. KRASNOV<sup>1,2</sup>, D. V. KAPUSTIN<sup>2,3</sup>, S. V. ANUFRIEV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>City Infectious Clinical Hospital no. 1, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study clinical and laboratory specific parameters of the COVID-19 course in patients with TB/HIV co-infection, to analyze changes in the lungs caused by COVID-19 in patients with pulmonary tuberculosis and concurrent HIV infection.

**Subjects and Methods.** 68 HIV-infected patients aged 18-66 years old were included in the study, they all were admitted to the Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, with confirmed COVID-19 from May 2020 to May 2021. Clinical manifestations, CD4 count and HIV RNA level, and the presence of secondary infections were assessed.

**Results.** In patients with severe and profound immunodeficiency, coronavirus infection was more often mild to moderate, and in immunocompetent patients – moderate to severe. However, patients with profound immunodeficiency were at greater risk of an adverse outcome due to lymphohematogenic progression of tuberculosis and concurrent opportunistic infections.

**Conclusion.** When diagnosing and treating COVID-19 in patients with comorbid HIV infection and tuberculosis, it is important to consider the form of tuberculosis and CD4<sup>+</sup> count.

**Key words:** tuberculosis, HIV infection, COVID-19, SARS-CoV-2 coronavirus infection, immunodeficiency, antiretroviral therapy

**For citations:** Alzhanov R. S., Pyatibratova A. V., Krasnov D. V., Kapustin D. V., Anufriev S. V. Clinical and laboratory specific parameters of COVID-19 in patients with TB/HIV co-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 4, P. 14-21 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-14-21>

Для корреспонденции:  
Альжанов Рустам Салавдиевич  
E-mail: [Rust1203ik@gmail.com](mailto:Rust1203ik@gmail.com)

Correspondence:  
Rustam S. Alzhanov  
Email: [Rust1203ik@gmail.com](mailto:Rust1203ik@gmail.com)

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. официально заявила, что

COVID-19, вызванный SARS-CoV-2, достиг уровня пандемии [22].

Известно, что COVID-19 имеет особенности течения в зависимости от возраста и наличия сопутствующих заболеваний, в частности некоторых видов иммунодефицита, в том числе вызванного ВИЧ-инфекцией, которая на сегодняшний день также является глобальной проблемой мирового здравоохранения. Согласно глобальной статистике по ВИЧ UNAIDS, на конец 2020 г. общемировое число людей, живущих с ВИЧ, составило 37,7 млн [30,2-45,1 млн] человек [21]. Неблагоприятная эпидемическая обстановка наблюдается и в России, а число больных с ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе превышает средний российский показатель примерно в 1,5 раза.

Неконтролируемая репликация ВИЧ вызывает в организме широкий спектр иммунологических нарушений с прогрессирующей потерей функциональности CD4<sup>+</sup> Т-клеток и В-клеток, что приводит к повышенному риску развития оппортунистических инфекций и онкологических заболеваний [19, 23]. ВИЧ обладает множеством молекулярных механизмов, нацеленных на создание и поддержание латентной инфекции и приводящих к хроническому иммунному расстройству [10, 16]. Легкие являются одним из резервуаров для ВИЧ, способствуя стойкому системному воспалению. Пневмонии, вызванные различными патогенами, были основной причиной смерти до эпохи антиретровирусной терапии (АРВТ) [5]. Внедрение АРВТ с середины 1990-х годов существенно улучшило качество и продолжительность жизни лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [12, 13, 18]. Однако АРВТ не приводит к элиминации вируса из популяции и требует пожизненного приема препаратов. Также длительный прием АРВТ влияет на иммунный ответ в респираторном тракте, подвергая легкие повышенной частоте заболеваний [7, 20].

Среди инфекционных агентов, вызывающих поражения легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией, актуальным остается туберкулез. Особую угрозу представляет комбинированное поражение легких: COVID-19 + туберкулез у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В настоящее время туберкулез является ведущей иммуносупрессивной инфекцией и наиболее частой причиной смерти среди ЛЖВ [17]. У ЛЖВ вероятность развития активного туберкулеза в 18 (15-21) раз выше, чем у людей без ВИЧ. Эпидемия COVID-19 обратила вспять многолетний прогресс в борьбе с туберкулезом. В 2020 г. от туберкулеза в мире умерло 1,5 млн ВИЧ-негативных и 214 тыс. ВИЧ-позитивных людей, при этом общий показатель снизился до уровня 2017 г. [1]. Данная ситуация сложилась в первую очередь из-за возникших сложностей в ранней диагностике туберкулеза в условиях пандемии COVID-19 [4]. Во всем мире, в том числе и в России, наблюдается снижение количества выявленных больных туберкулезом, что связано и со снижением охвата населения мероприятиями по выявлению больных туберкулезом из-за

опасений заразиться SARS-CoV-2 в медицинских организациях [1, 4].

ЛЖВ могут иметь более высокий риск развития осложнений, связанных с COVID-19, и, соответственно, плохих исходов, чему способствует и развитие нескольких инфекций, и нежелательные явления от приема АРВТ [11, 6]. Предполагается, что наличие туберкулеза легких будет усугублять течение COVID-19. Также недостаточно изучены вопросы лекарственного взаимодействия противотуберкулезных препаратов (ПТП) с лекарствами, используемыми для лечения COVID-19 и АРВТ [8].

Данные о сочетании этих трех инфекций в литературе немногочисленны, количество зарегистрированных случаев невелико, а полученные данные противоречивы [2, 9, 14, 15].

Цель исследования: изучение клинических и лабораторных особенностей течения COVID-19 у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, анализ динамики изменений в легких при их комбинированном поражении различными инфекционными агентами на фоне ВИЧ-инфекции.

#### Материалы и методы

В исследование включено 68 пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 18 до 66 лет, госпитализированных с подтвержденным COVID-19 в ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница» г. Новосибирска (ГБУЗ НСО «ГОНКТБ») в период с мая 2020 г. по май 2021 г.

Критерии включения в исследование: наличие подтвержденного туберкулеза легких и его сочетание с внелегочными локализациями; наличие установленного диагноза ВИЧ-инфекции (СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции»); подтверждение COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Наличие изменений в легких и грудной клетке подтверждалось лучевыми методами: рентген-исследования органов грудной клетки (ОГК), компьютерной томографии (КТ) ОГК, УЗИ плевральных полостей и перикарда.

Для верификации этиологии вторичных инфекций проводились: бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ); ПЦР-исследование мокроты на вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*; ПЦР-исследование ликвора на ЦМВ, ВЭБ, МБТ, криптококки; микроскопия мокроты и мазков из зева на грибы. Для исключения септического процесса проводилось бактериологическое и культуральное исследование крови.

Исследование биологического материала (мокрота, плевральный экссудат, ликвор, аспират из дыхательных путей) на МБТ выполнялось методами прямой микроскопии с окраской по Цилю –

Нильсену, люминесцентной бактериоскопии, посева на плотной среде Левенштейна – Йенсена и жидкой – в автоматизированной системе Vactec MGIT 960. Определялась чувствительность МБТ к ПТП методом абсолютных концентраций и на системе GeneXpert MTB/RIF [3]. Лечение COVID-19 проводилось в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы Statistica-10. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия средних значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95%-ного ДИ). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Для количественной оценки статистического изучения связи между явлениями использовался коэффициент корреляции Спирмена.

### Результаты исследования

В исследуемой группе из 68 пациентов преобладали мужчины – 47 (69,2%) человек. Возраст больных варьировал от 18 до 55 лет. По результатам проведенного анализа установлено, что у большинства пациентов – 97,1% (66/68) – присоединение туберкулеза развилось через 5-8 лет после верификации ВИЧ-инфекции на фоне прогрессирования иммунодефицита. У 2 пациентов, ранее не обращавшихся в медицинские организации, ВИЧ-инфекция была выявлена одновременно с туберкулезом. Среди путей инфицирования ВИЧ преобладал парентеральный – 85,3% (58 чел.). Из них 34,5% (20/58 чел.) были активными потребителями инъекционных наркотиков.

Большинство пациентов – 61,7% (42/68 чел.) – имели положительный результат на ВИЧ 3 и более лет, 20,6% (14/68) – от 1 до 3 лет, 14,8% (10 чел.) – до 1 года, у 2,9% (2 чел.) был выявлен при поступлении в стационар. Среди 68 пациентов 21 (30,8%) прини-

мал АРВТ до поступления в стационар по поводу COVID-19, а у 13,3% (9/68 чел.) она была назначена при госпитализации, остальные 55,9% (38/68) АРВТ не получали, у 6 из них АРТ при поступлении не была назначена по тяжести состояния.

Из 21 пациента, принимавших АРВТ до госпитализации, получало тенофовирсодержащие режимы 80,9% (17 чел.) (тенфовир 300 мг + ламивудин 300 мг + ННИОТ – 14 чел.; тенфовир 300 мг + ламивудин 300 мг + ингибиторы протеазы – 3 чел.). Схемы, содержащие в качестве базисного препарата абакавир 600 мг, получали 14,3% (3 чел.). Все 9 пациентов, которым АРВТ была начата во время лечения COVID-19, получали тенфовир 300 мг + ламивудин 300 мг + долутегравир 50 мг (рис. 1).

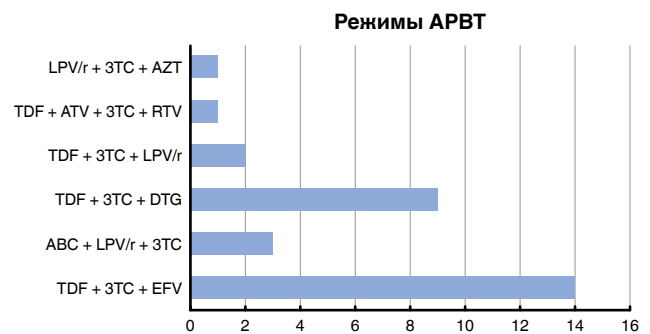


Рис. 1. Режимы АРВТ у 30 пациентов с ВИЧ-инфекцией (по оси X – число пациентов)

Fig. 1. ART regimens in 30 patients with HIV infection (X axis is the number of patients)

По результатам дообследования 68 больных у них установлена 4Б и 4В стадии ВИЧ-инфекции (83,8 и 16,2% соответственно).

Из 68 пациентов изолированное поражение легких было у 60,3% (41 чел.) (рис. 2), туберкулез нескольких локализаций – у 39,7% (27 чел.) (рис. 3).

Лекарственная устойчивость МБТ была выявлена у 39,7% (27/68 чел.), из них множественная лекарственная устойчивость – у 79,9% (20/27 чел.).

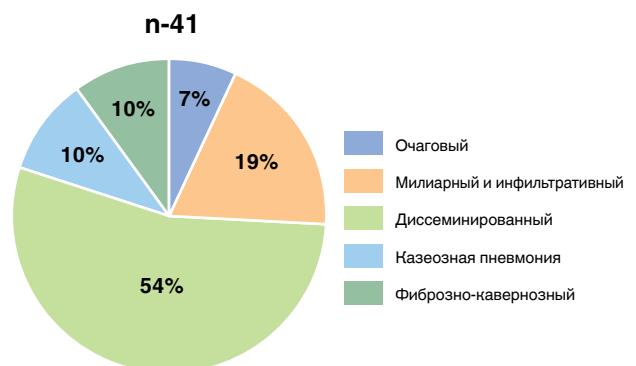
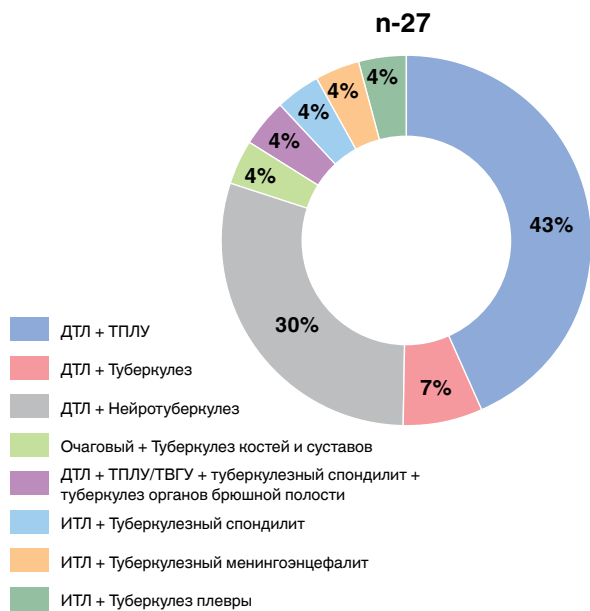


Рис. 2. Клинические формы туберкулеза при изолированном поражении легких

Fig. 2. Clinical forms of tuberculosis with focal pulmonary lesions



**Рис. 3.** Сочетание форм туберкулеза при нескольких локализациях

**Fig. 3.** The combination of tuberculosis forms in several localizations

Всем пациентам был утвержден режим химиотерапии согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых МЗ РФ 2020 г.» с учетом теста на лекарственную чувствительность МБТ и переносимости пациентом ПТП.

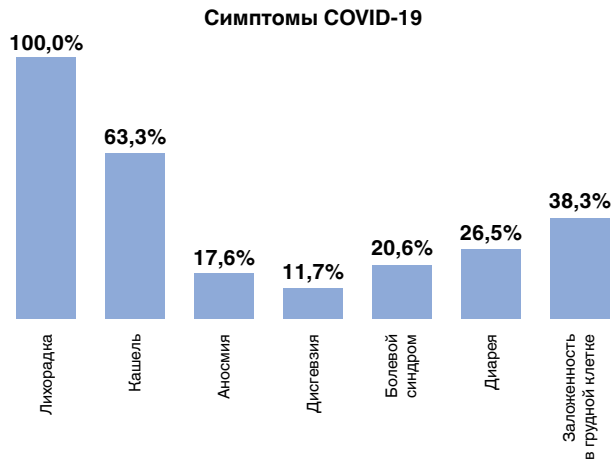
Отягощающим фактором течения заболевания была коморбидность. У 52,9% (36 чел.) была анемия разной степени выраженности, тромбоцитопения  $< 100 \times 10^3$  – у 8,8% (6 чел.), панмиелофтиз – у 4,4% (3 чел.).

У 10,3% (7 чел.) имелся цирроз печени класса В и С по Чайлд-Пью, с синдромом портальной гипертензии и асцитом. У 5,8% (4 чел.) была хроническая обструктивная болезнь легких 2-й или 3-й степени, у 10,3% (7 чел.) – хроническая болезнь почек  $C_3$ - $C_5$  с осложнением в виде острой почечной недостаточности, что потребовало проведения заместительной терапии. По одному случаю наблюдались такие нозологические формы, как сахарный диабет 2-го типа, хроническая легочно-сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка, осложненная кровотечением, потребовавшим эндоскопического гемостаза и заместительной гемотранфузионной терапии. Вторичные бактериальные пневмонии были диагностированы у 8,8% (6 чел.), среди возбудителей выявлены *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Strep. viridans*, *Burkholderia cepacia*.

У 11,7% (8 чел.) методом ПЦР в крови был диагностирован вирус Эпштейна – Барр, у 2,9% (2 чел.) – инвазивный легочный микоз.

Лихорадочный синдром не являлся патогномоничным, так как имелся у данной категории больных в течение длительного времени (от не-

скольких недель до 2,5-3,0 мес.) и предшествовал положительному результату ПЦР на *SARS-CoV-2*. Частота встречаемости симптомов, характерных для COVID-19, представлена на рис. 4. Гастроэнтеритическая форма COVID-19 зарегистрирована у 1 пациента и сопровождалась диареей, болями в мезогастррии.



**Рис. 4.** Частота встречаемости симптомов, характерных для COVID-19

**Fig. 4.** Frequency of symptoms characteristic of COVID-19

У 26,5% (18 чел.) заболевание COVID-19 протекало в форме ОРВИ и фарингита, у 7,3% (5 чел.) – зарегистрирован трахеобронхит. У 20,6% (14 чел.) – было бессимптомное течение.

Пневмония, ассоциированная с COVID-19, была диагностирована на КТ ОГК у 45,6% (31 чел.). Из них у 54,8% (17/31 чел.) имелось двустороннее поражение, у 29% (9/31 чел.) – одностороннее поражение в пределах доли легкого, у 16,2% (5 чел.) – сегментарная пневмония.

Дыхательная недостаточность разной степени выраженности была у большей части пациентов. Непосредственная потребность в респираторной поддержке через интраназальный катетер имела у 11,8% пациентов (8/68 чел.) на протяжении 12 ( $\pm 2$ ) дней. Одному пациенту потребовалась неинвазивная искусственная вентиляция легких через лицевую маску nCPAP.

В соответствии с целью исследования пациенты были разделены на 4 группы по степени выраженности иммунных нарушений согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у взрослых МЗ РФ 2020». Отсутствие иммунодефицита или незначительное его снижение –  $CD4 > 500$  кл/мкл было у 7,4% (5 чел.) – 1-я группа; умеренный иммунодефицит –  $CD4 350-499$  кл/мкл был у 7,4% (5 чел.) – 2-я группа; выраженный иммунодефицит –  $CD4 200-349$  кл/мкл – у 10,3% (7 чел.) – 3-я группа; тяжелый иммунодефицит  $CD4 < 200$  кл/мкл – у 72% (49 чел.) – 4-я группа, из них у 9 пациентов уровень  $CD4$  был менее 20 кл/мкл. У 2,9% (2 чел.) иммунологический статус уточнить не удалось.



Отмечена взаимосвязь между уровнем CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и наличием изменений в легочной ткани.

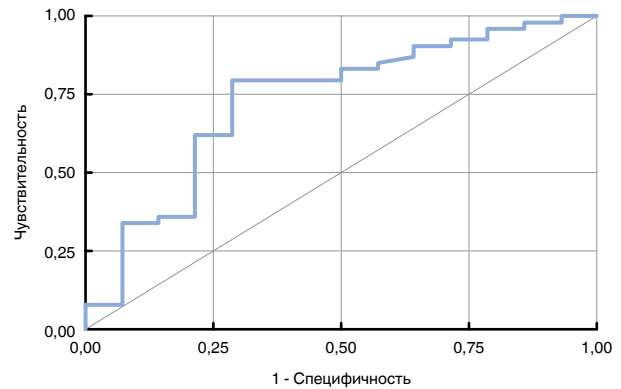
Как видно из табл. 1, были выявлены существенные значимые различия среди пациентов с наличием пневмонии по средним показателям и 95%-ному ДИ. У пациентов с развитием пневмонии были значимо лучше показатели CD4 (331 ± 285), чем у пациентов без пневмонии (164 ± 179).

Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен 0,879. Связь между исследуемыми признаками (развитие пневмонии и количество CD4) – прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – высокая, зависимость признаков статистически значима (p < 0,05).

У пациентов с умеренным или выраженным иммунодефицитом преобладало легкое течение COVID-19 (63,2%) и отсутствовало тяжелое поражение легких. Полученные результаты можно объяснить тем, что у ЛЖВ из-за угнетения функции иммунной системы нарушается функция антиген-репрезентирующей системы, происходит истощение пула CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-клеток, значительно реже встречается системный воспалительный ответ на SARS-CoV-2 и развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Однако важно отметить, что на фоне глубокого иммунодефицита, которое отмечалось в 4-й группе, за счет клинической формы туберкулезного процесса (преобладание диссеминированных форм с лимфогематогенной генерализацией) и присоединения вторичных инфекционных агентов риск неблагоприятного исхода возрастал по сравнению с пациентами из 1-й и 2-й групп. При этом вероятность летального исхода была выше при уровне CD4<sup>+</sup> менее 75 кл/мкл.

В соответствии с табл. 2, при анализе показателя «CD4<sup>+</sup>» при разных «исходах заболевания» были выявлены значимые его различия (p = 0,008) (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни).

При оценке зависимости вероятности показателя «исход заболевания» от показателя «CD4<sup>+</sup>» с помощью ROC-анализа была получена кривая (рис. 5). Площадь под ROC-кривой составила 0,731 ± 0,068 с 95%-ным ДИ 0,598-0,865. Полученная модель была статистически значимой (p = 0,008).



**Рис. 5.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «исход заболевания» от показателя «CD4<sup>+</sup>»

**Fig. 5.** ROC-curve characterizing the correlation of the chances of a certain disease outcome and CD4<sup>+</sup> count

Пороговое значение показателя «CD4<sup>+</sup>» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 75 000. Исход заболевания «улучшение» прогнозировалось при значении показателя «CD4» выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 79,2 и 71,4% соответственно (рис. 6).

Также отмечена взаимосвязь между распространенностью туберкулезного процесса в легких и характером пневмонии, ассоциированной с COVID-19. (COVID-пневмония). Под распространенным ту-

**Таблица 1.** Показатель CD4<sup>+</sup> среди пациентов с наличием/отсутствием COVID-пневмонии

**Table 1.** CD4<sup>+</sup> count in patients with or without COVID-associated pneumonia

Показатель	Категории	CD4 <sup>+</sup> (кл/мкл)		n (чел.)	p
		M ± SD	95%-ный ДИ		
COVID-пневмония	нет	164 ± 179	105-224	37	0,007*
	есть	331 ± 285	227-436	31	

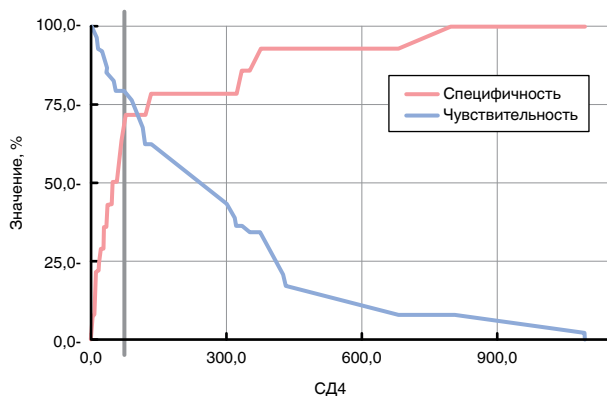
*Примечание:* \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). Используемый метод: t-критерий Уэлча

**Таблица 2.** Средний показатель CD4<sup>+</sup> у пациентов с разным исходом COVID-19

**Table 2.** Mean CD4<sup>+</sup> count in patients with different COVID-19 outcomes

Показатель	Категории	CD4 <sup>+</sup> (кл/мкл)		n	p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>		
Исход заболевания	Летальный	51	18-108	14	0,008*
	Улучшение	195	85-399	53	

*Примечание:* \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05) (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни); Me – «медиана CD4<sup>+</sup> (кл/мкл); Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> – границы CD4<sup>+</sup> (кл/мкл)



**Рис. 6.** Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя «CD4<sup>+</sup>»

**Fig. 6.** Analysis of sensitivity and specificity of the model depending on CD4<sup>+</sup> limits

беркулезом легких мы понимали поражение более трех сегментов легкого.

Пациенты с диагностированной COVID-пневмонией были разделены на две группы: «ограничен-

ный туберкулез» легких – 64,5% (20 чел.) – объем поражения не более 3 сегментов; «распространенный туберкулез» легких – 35,5% (11 чел.).

Как представлено в табл. 3, в группе «ограниченный туберкулез» легких значительно чаще COVID-пневмония имела двусторонний распространенный характер, а в группе «распространенный туберкулез» легких интерстициальные изменения, характерные для COVID-пневмонии, были односторонними локальными. Эти различия были статистически значимы ( $p = 0,022$ ; используемый метод: точный критерий Фишера).

### Заключение

Установлено, что пациенты с ВИЧ-инфекцией с умеренным или незначительным иммунодефицитом (CD4<sup>+</sup> от 350 до 500 и более кл/мкл) более подвержены среднетяжелому и тяжелому течению COVID-19, поражению легочной ткани, характерному для COVID-пневмонии. У пациентов с ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунодефицитом (CD4<sup>+</sup> < 200 кл/мкл) заболевание COVID-19 про-

**Таблица 3.** Проявления COVID-пневмонии при разной распространенности туберкулеза легких (n = 31 пациент)

**Table 3.** Manifestations of COVID-associated pneumonia with different severity of pulmonary tuberculosis (n = 31 patients)

COVID-пневмония	Распространенность туберкулеза легких		p
	ограниченный процесс, абс (%)	распространенный процесс, абс (%)	
Односторонняя, в пределах доли легкого	4 (21,1)	8 (66,7)	0,022*
Двусторонняя полисегментарная	15 (78,9)	4 (33,3)	

*Примечание:* \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

текало в легкой форме. При этом риск неблагоприятного исхода увеличивался соответственно выраженности иммунодефицита. При уровне CD4<sup>+</sup> ниже 75 кл/мкл имелась наибольшая вероятность летального исхода, связанная с присоединением вторичных инфекционных агентов и оппортунистических заболеваний. Установлено, что при ограниченном

туберкулезном процессе легких (не более 3 сегментов) достоверно чаще пневмония, ассоциированная с COVID-19, имела двусторонний полисегментарный характер, а при распространенном туберкулезе интерстициальные изменения в легких, характерные для COVID-19, имели локальный характер ( $p = 0,022$ ).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Екатеринчева О. Л., Малкова А. М., Карев В. Е., Кудрявцев И. В., Зинченко Ю. С., Потепун Т. Б., Кудлай Д. А., Старшинова А. А. Особенности диагностики туберкулеза на фоне COVID-19 // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 117-123.
2. Мишина А. В., Мишин В. Ю., Эргешов А. Э., Собкин А. Л., Сергеева Н. В., Пилипенко С. В., Романов В. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), сочетанная с туберкулезом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 80-87. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-80-87>.
3. Старшинова А. А., Малкова А. М., Старшинова А. А., Карев В. Е., Кудлай Д. А., Довгалюк И. Ф. Туберкулез в условиях новой коронавирусной инфекции // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 153-156.

### REFERENCES

1. Ekaterincheva O.L., Malkova A.M., Karev V.E., Kudryavtsev I.V., Zinchenko Yu.S., Potepun T.B., Kudlay D.A., Starshinova A.A. Specific parameters of tuberculosis diagnostics in case of concurrent COVID-19. *Journal Infektologii*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 117-123. (In Russ.)
2. Mishina A.V., Mishin V.Yu., Ergeshov A.E., Sobkin A.L., Sergeeva N.V., Pilipenko S.V., Romanov V.V. New coronoviral infection (COVID-19) combined with tuberculosis in patients at late stages of HIV infection with immunodeficiency. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 80-87. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-80-87>.
3. Starshinova A.A., Malkova A.M., Starshinova A.A., Karev V.E., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculosis under conditions of novel coronavirus infection. *Pediatrics. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2021, vol. 100, no. 2, pp. 153-156. (In Russ.)

4. Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А., Сидорова И. А., Михайлова Ю. В. Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом, как инструмент мониторинга влияния противоэпидемических мероприятий, вызванных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 6-11. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11>.
5. Agarwal-Jans S. Timeline: HIV // *Cell*. – 2020. – Vol. 183, № 2. – P. 550. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.004. PMID: 33064990.
6. Bouaré F., Laghmari M., Etouche F. N., Arjidal B., Saidi I., Hajhouji F., Ghannane H., Amro L., Tassi N., Benali S. A. Unusual association of COVID-19, pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus, having progressed favorably under treatment with chloroquine and rifampin // *Pan. Afr. Med. J.* – 2020. – № 35 (Suppl. S2), 110. [Google Scholar].
7. Cribbs S. K., Crothers K., Morris A. Pathogenesis of HIV-related lung disease: immunity, infection, and inflammation // *Physiol. Rev.* – 2020. – № 100. – P. 603-632. [Google Scholar].
8. Farias L. A. B. G., Moreira A. L. G., Corrêa E. A., de Oliveira Lima C. A. L., Lopes I. M. P., de Holanda P. E. L., Nunes F. R., Neto R. D. J. P. Case report: coronavirus disease and pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus: report of two cases // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2020. – № 103. – P. 1593-1596. [Google Scholar].
9. Global Tuberculosis Report 2021 / World Health Organization. – Geneva, 2021. – 44 p.
10. Khanal S., Schank M., El Gazzar M., Moorman J. P., Yao Z. Q. HIV-1 latency and viral reservoirs: existing reversal approaches and potential technologies, targets, and pathways involved in HIV latency studies // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 475. doi: 10.3390/cells10020475.
11. Kumar R., Bhattacharya D. B., Meena D. V. et al. COVID-19 and TB co-infection- 'Finishing touch' in perfect recipe to severity or 'death' // *J. Infection*. – 2020. – Vol. 81, № 3. – P. e39-e40. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.062.
12. Marcus J. L., Chao C. R., Leyden W. A., Xu L., Quesenberry C. P., Jr., Klein D. B., Towner W. J., Horberg M. A., Silverberg M. J. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2016. – № 73. – P. 39-46. [Google Scholar].
13. Nagarakanti S. R., Okoh A. K., Grinberg S. et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 and HIV coinfection // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 1687-1693. doi:10.1002/jmv.26533.
14. Ortiz-Martínez Y., Mogollón-Vargas J. M., López-Rodríguez M., Rodríguez-Morales A. J. A fatal case of triple coinfection: COVID-19, HIV and tuberculosis // *Travel Med. Infect. Dis.* – 2021. September-October; 43: 102129. Published online 2021 Jun 24. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102129.
15. Rivas N., Espinoza M., Loban A., Luque O., Jurado J., Henry-Hurtado N., Goodridge A. Case report: COVID-19 recovery from triple infection with Mycobacterium tuberculosis, HIV, and SARS-CoV-2 // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2020. – № 103. – P. 1597-1599. [Google Scholar].
16. Romani B., Allahbakhshi E. Underlying mechanisms of HIV-1 latency // *Virus Genes*. – 2017. – № 53. – P. 329-339. [Google Scholar].
17. Swaminathan S., Nagendran G. HIV and tuberculosis in India // *J. Biosci.* – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 527-537. [PubMed] [Article] [Google Scholar].
18. Teeraananchai S., Kerr S. J., Amin J., Ruxrungtham K., Law M. G. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: A meta-analysis // *HIV Med.* – 2017. – № 18. – P. 256-266. [Google Scholar].
19. Terahara K., Iwabuchi R., Iwaki R., Takahashi Y., Tsunetsugu-Yokota Y. Substantial induction of non-apoptotic CD4 T-cell death during the early phase of HIV-1 infection in a humanized mouse model // *Microbes. Infect.* – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 104767. doi: 10.1016/j.micinf.2020.10.003. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33049386.
20. Tingxia Lv, Wei Cao, Taisheng Li. HIV-related immune activation and inflammation: current understanding and strategies // *J. Immun. Res.* – Vol. 2021, Article ID 7316456, 13 pages. 29 September 2021 <https://doi.org/10.1155/2021/7316456>.
21. UNAIDS. Глобальная статистика по ВИЧ. <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
22. WHO, 2020. Discurso de abertura do Diretor-Geral da OMS na conferência de imprensa sobre COVID-19. Geneva, Switzerland, World Health Organization; Available at: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-oncovid-19-11-march-2020>. Accessed March 26, 2020. [Google Scholar].
23. Zhang Q., Frange P., Blanche S., Casanova J. L. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: Insights from primary immunodeficiencies // *Curr. Opin. Immunol.* – 2017. – № 48. – P. 122-133. [CrossRef].
4. Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasilyeva I.A., Sidorova I.A., Mikhaylova Yu.V. Federal Register of TB Cases as a tool for monitoring the impact of COVID-19 pandemic response activities on the TB care system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 6-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11>.
5. Agarwal-Jans S. Timeline: HIV. *Cell*, 2020, vol. 183, no. 2, pp. 550. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.004. PMID: 33064990.
6. Bouaré F., Laghmari M., Etouche F.N., Arjidal B., Saidi I., Hajhouji F., Ghannane H., Amro L., Tassi N., Benali S.A. Unusual association of COVID-19, pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus, having progressed favorably under treatment with chloroquine and rifampin. *Pan. Afr. Med. J.*, 2020, no. 35, suppl. S2, 110. [Google Scholar].
7. Cribbs S.K., Crothers K., Morris A. Pathogenesis of HIV-related lung disease: immunity, infection, and inflammation. *Physiol. Rev.*, 2020, no. 100, pp. 603-632. [Google Scholar].
8. Farias L.A.B.G., Moreira A.L.G., Corrêa E.A., de Oliveira Lima C.A.L., Lopes I.M.P., de Holanda P.E.L., Nunes F.R., Neto R.D.J.P. Case report: coronavirus disease and pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus: report of two cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2020, no. 103, pp. 1593-1596. [Google Scholar].
9. Global Tuberculosis Report 2021. World Health Organization. Geneva, 2021, 44 p.
10. Khanal S., Schank M., El Gazzar M., Moorman J.P., Yao Z.Q. HIV-1 latency and viral reservoirs: existing reversal approaches and potential technologies, targets, and pathways involved in HIV latency studies. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 475. doi: 10.3390/cells10020475.
11. Kumar R., Bhattacharya D.B., Meena D.V. et al. COVID-19 and TB co-infection- 'Finishing touch' in perfect recipe to severity or 'death'. *J. Infection*, 2020, vol. 81, no. 3, pp. e39-e40. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.062.
12. Marcus J.L., Chao C.R., Leyden W.A., Xu L., Quesenberry C.P., Jr., Klein D.B., Towner W.J., Horberg M.A., Silverberg M.J. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2016, no. 73, pp. 39-46. [Google Scholar].
13. Nagarakanti S.R., Okoh A.K., Grinberg S. et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 and HIV coinfection. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 3, pp. 1687-1693. doi:10.1002/jmv.26533.
14. Ortiz-Martínez Y., Mogollón-Vargas J.M., López-Rodríguez M., Rodríguez-Morales A.J. A fatal case of triple coinfection: COVID-19, HIV and tuberculosis. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2021, September-October, 43: 102129, Published online 2021 Jun 24. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102129.
15. Rivas N., Espinoza M., Loban A., Luque O., Jurado J., Henry-Hurtado N., Goodridge A. Case report: COVID-19 recovery from triple infection with Mycobacterium tuberculosis, HIV, and SARS-CoV-2. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2020, no. 103, pp. 1597-1599. [Google Scholar].
16. Romani B., Allahbakhshi E. Underlying mechanisms of HIV-1 latency. *Virus Genes*, 2017, no. 53, pp. 329-339. [Google Scholar].
17. Swaminathan S., Nagendran G. HIV and tuberculosis in India. *J. Biosci.*, 2008, vol. 33, no. 4, pp. 527-537. [PubMed] [Article] [Google Scholar].
18. Teeraananchai S., Kerr S.J., Amin J., Ruxrungtham K., Law M.G. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: A meta-analysis. *HIV Med.*, 2017, no. 18, pp. 256-266. [Google Scholar].
19. Terahara K., Iwabuchi R., Iwaki R., Takahashi Y., Tsunetsugu-Yokota Y. Substantial induction of non-apoptotic CD4 T-cell death during the early phase of HIV-1 infection in a humanized mouse model. *Microbes. Infect.*, 2021, vol. 23, no. 1, pp. 104767. doi: 10.1016/j.micinf.2020.10.003. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33049386.
20. Tingxia Lv, Wei Cao, Taisheng Li. HIV-related immune activation and inflammation: current understanding and strategies. *J. Immun. Res.*, vol. 2021, Article ID 7316456, 13 p. 29 September 2021 <https://doi.org/10.1155/2021/7316456>.
21. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
22. WHO, 2020. Discurso de abertura do Diretor-Geral da OMS na conferência de imprensa sobre COVID-19. Geneva, Switzerland, World Health Organization; Available at: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-oncovid-19-11-march-2020>. Accessed March 26, 2020. [Google Scholar].
23. Zhang Q., Frange P., Blanche S., Casanova J.L. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: Insights from primary immunodeficiencies. *Curr. Opin. Immunol.*, 2017, no. 48, pp. 122-133. [CrossRef].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская  
клиническая туберкулезная больница»,  
630082, г. Новосибирск, ул. Вавилова, д. 14.

**Альжанов Рустам Салавдиевич**

заведующий отделением для лечения больных  
туберкулезом и COVID-19, врач – торакальный хирург.  
E-mail: Rust1203ik@gmail.com

**Пятибратова Анна Владимировна**

главный врач.  
Тел./факс: + 7 (383) 225-59-81.  
E-mail: Patav@nso.ru

**Краснов Денис Владимирович**

доктор медицинских наук,  
заместитель главного врача по хирургии.  
E-mail: Krasnov77@bk.ru

**Ануфриев Сергей Васильевич**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения для лечения  
больных туберкулезом и COVID-19.  
E-mail: sergej.anufriev.1993@bk.ru

**Капустин Дмитрий Вячеславович**

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский  
университет» МЗ РФ,  
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры  
инфекционных болезней.  
630099, г. Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 40.  
Тел./факс: + 7 (383) 218-19-95.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital,  
14, Vavilova St.,  
Novosibirsk, 630082.

**Rustam S. Alzhanov**

Head of Department for Treatment of Patients  
with Tuberculosis and COVID-19, Thoracic Surgeon.  
Email: Rust1203ik@gmail.com

**Anna V. Pyatibratova**

Head Physician.  
Phone/Fax: + 7 (383) 225-59-81.  
Email: Patav@nso.ru

**Denis V. Krasnov**

Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Chief Physician for Surgery.  
Email: Krasnov77@bk.ru

**Sergey V. Anufriev**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Department  
for Treatment of Patients with Tuberculosis and COVID-19.  
Email: sergej.anufriev.1993@bk.ru

**Dmitriy V. Kapustin**

Novosibirsk State Medical University,  
Candidate of Medical Sciences,  
Assistant of Infections Diseases Department.  
40, Semyi Shamshinykh St.,  
Novosibirsk, 630099.  
Phone/Fax: + 7 (383) 218-19-95.

Поступила 12.03.2022

Submitted as of 12.03.2022