

ОБЗОР

УДК 616-002.5-07:578.834.1(575.2)

**ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ
И КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ****¹Байтелиева А.К., ²Чубаков Т.Ч.**¹*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
Бишкек, e-mail: altynai_baiteliyeva@mail.ru;*²*Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки
и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова, Бишкек*

С началом пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) отмечаются колоссальные последствия в области здравоохранения и в социально-экономической сфере. Ожидаются среднесрочные и долгосрочные последствия после пандемии, даже после того как коронавирусной инфекции придет конец. В контексте глобальной эпидемии туберкулеза пандемия COVID-19 угрожает свести на нет достигнутый за последнее время прогресс в выполнении приоритетных задач в области борьбы с туберкулезом. В этом обзоре литературы рассматриваются доступные научные статьи, обзоры, отчеты, клинические данные и другие информационные материалы, касающиеся проблем сочетания туберкулеза и коронавирусной инфекции, включая вопросы взаимосвязи между латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и COVID-19. Проанализированы риск развития и взаимосвязь между латентной туберкулезной инфекцией и COVID-19 на основе новых мировых литературных данных. Отражены частота обнаружения латентной туберкулезной инфекции у пациентов, страдающих COVID-19, и, наоборот, частота развития коронавирусной инфекции на фоне ЛТИ. На основании данных мировой литературы обобщены и анализированы вопросы взаимовлияния сочетанных инфекций с акцентом на иммунологические изменения, преобразования и сдвиги организма. Подчеркнуто, что в настоящее время в вопросах взаимовлияний двух инфекций существует очень много нерешенных положений и случаев, которые нуждаются в дальнейшем детальном исследовании.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, коронавирусная инфекция, инфицированность, COVID-19**LATENT TUBERCULOSIS INFECTION AND CORONAVIRUS INFECTION****¹Baytelieva A.K., ²Chubakov T.Ch.**¹*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: altynai_baiteliyeva@mail.ru;*²*Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Further Training named after S.B. Daniyarov, Bishkek*

With the onset of the coronavirus infection (COVID-19) pandemic, the health and socioeconomic impacts are enormous. Medium to long-term effects are expected after the pandemic, even after the coronavirus infection ends. In the context of the global tuberculosis epidemic, the COVID-19 pandemic threatens to undo recent progress in meeting priority tuberculosis targets. This literature review examines the available scientific articles, reviews, reports, clinical data and other information materials related to the combination of tuberculosis and coronavirus infection, including the relationship between latent tuberculosis infection (LTI) and COVID-19. The risk of development and the relationship between latent tuberculosis infection and COVID-19 are analyzed based on new world literature data. The frequency of detection of latent tuberculosis infection in patients with COVID-19, and vice versa, the incidence of coronavirus infection in the presence of LTBI are reflected. On the basis of the data of the world literature, the issues of the mutual influence of combined infections with an emphasis on immunological changes, transformations and changes in the body are summarized and analyzed. It was emphasized that at present there are a lot of unresolved provisions and cases in matters of mutual influence of two infections that require further detailed research.

Keywords: latent tuberculosis infection, coronavirus infection, infection, COVID-19

Цель работы – провести анализ взаимовлияния коронавирусной инфекции и латентной туберкулезной инфекции.

Нам проведен поиск в электронных базах данных PubMed, MEDLINE, Scopus, Google Scholar на предмет исследований, опубликованных за период до августа 2021 г.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2019 г., в мире туберкулезом заболели 10 млн чел., включая 5,6 млн мужчин, 3,2 млн женщин и 1,2 млн детей. По расчетам ежегодно в мире 1 млн детей заболевает туберкуле-

зом. Снижение уровня заболеваемости в период с 2015 по 2019 г. составило 9%, а глобальная цель на 2030 г. составляет 80% [1].

Латентная туберкулезная инфекция – состояние стойкого иммунного ответа, вызванного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений активной формы ТБ. Не существует «золотого стандарта» диагностики, позволяющего прямым методом выявлять у людей инфекцию, вызванную *Mycobacterium tuberculosis*. У подавляющего большинства инфицированных лиц нет признаков или симптомов

туберкулеза, но есть риск развития его активной формы [2]. ЛТИ имеет 10% вероятность прогрессирования в активное заболевание туберкулезом, 5% в течение первых двух лет приобретения инфекции и 5% в течение остальной части жизни человека. Из математических моделей было сообщено, что примерно 30% населения во всем мире являются носителями ЛТИ [3]. Выявление лиц с ЛТИ и постановка лиц, подверженных риску развития активного туберкулеза, на профилактическое лечение имеет решающее значение для устранения заболевания [4].

С конца 2019 г. пандемия коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) вызвала колоссальные последствия в области здравоохранения и в социально-экономической сфере. Даже после того, как некоторые из них будут сглажены или нивелированы, будут по-прежнему ощущаться среднесрочные и долгосрочные последствия. В контексте глобальной эпидемии туберкулеза пандемия COVID-19 угрожает свести на нет достигнутый за последнее время прогресс в выполнении глобальных задач в области борьбы с туберкулезом [5].

Во всем мире, по состоянию на 16:50 по центральноевропейскому летнему времени 1 сентября 2021 г. в ВОЗ был зарегистрирован 217 558 771 подтвержденный случай COVID-19, включая 4 517 240 случаев смерти. По состоянию на 1 сентября 2021 г. введено 5 272 630 490 доз вакцины.

Результаты исследования, проведенного в 2020 г., показали, что если в глобальном масштабе пандемия COVID-19 приведет к снижению на 25% ожидаемых уровней выявления туберкулеза в течение 6 месяцев, то можно ожидать роста смертности от туберкулеза на 26%, что вернет нас к уровням показателей смертности от туберкулеза среди населения земного шара, которые наблюдались в 2012 г. [6].

Официальные данные ВОЗ с начала пандемии показывают, что во многих странах с тяжелым бременем туберкулеза количество уведомлений о туберкулезе существенно сократилось в течение нескольких месяцев в 2020 г. Негативные последствия пандемии для основных услуг по борьбе с туберкулезом включают перераспределение человеческих, финансовых и других ресурсов из противотуберкулезных служб на борьбу с COVID-19. В Индии, Индонезии, Филиппинах и Южной Африке – четырех странах, на долю которых приходится 44% глобального бремени туберкулеза, – с января по июнь 2020 г. наблюдалось резкое сокращение уведомлений о новых случаях туберкулеза. По сравнению с аналогичным

шестимесячным периодом 2019 г., в Индии, Индонезии и Филиппинах этот показатель снизился на 25–30%. Моделирование дает основание полагать, что в период с 2020 по 2025 г. заболеваемость туберкулезом может вырасти более чем на 1 млн новых случаев в год и от туберкулеза умрут еще 1,4 млн чел., что будет прямым следствием пандемии COVID-19. Кроме этого, ухудшение финансового положения людей из-за потери доходов или работы может привести к повышению доли больных туберкулезом и их семей, столкнувшихся с катастрофическими расходами [7]. В 2020 г. лечение по поводу туберкулеза получили примерно 1,4 млн чел., на 21% меньше, чем в 2019 г. [8, 9].

Международная рабочая группа по моделированию COVID / TB и другие специалисты (2021) в своем обзоре данных отразили различные результаты математического моделирования влияния пандемии COVID-19 на бремя туберкулеза, и ими обобщены эпидемиологические, клинические, организационные материалы при сочетанной патологии, а также определены общие механизмы, с помощью которых COVID-19 может изменить бремя туберкулеза и меры по смягчению его последствий. Группой определены данные о влиянии COVID-19 как на доступность, так и на потребности в ресурсах для борьбы с туберкулезом и выделены пробелы в системе здравоохранения стран мира, которым следует уделять первоочередное внимание [10].

В настоящее время в мировой литературе растет количество научных публикаций и данных о взаимосвязи между туберкулезом и COVID-19. В недавнем обзоре мировой литературы по данной проблеме представлена имеющаяся информация о взаимодействии этих двух инфекций. Обсуждаются различия и сходства туберкулеза и COVID-19, их иммунологические особенности, диагностика, эпидемиологические и клинические характеристики и последствия для общественного здравоохранения. Основываясь на задействованном иммунологическом механизме, была обнаружена общая дисрегуляция иммунных реакций при COVID-19 и туберкулезе, что предполагает двойной риск, связанный с коинфекцией, ухудшающей тяжесть COVID-19 и способствующей прогрессированию заболевания туберкулезом [11].

Имеющиеся данные по клиническим аспектам свидетельствуют о том, что развитие COVID-19 происходит независимо от периода наступления инфицирования микобактериями туберкулеза, возникновения и развития туберкулеза, инфицирова-

ние вирусом наступает до развития активного туберкулеза (латентная туберкулезная инфекция), на фоне активного заболевания или после клинического выздоровления от туберкулеза. Требуется больше доказательств, чтобы определить, может ли COVID-19 вызвать реактивацию или утяжелить клиническое течение или прогрессировать заболевание туберкулезом.

В настоящее время проводится глобальное исследование сочетания туберкулеза и COVID, которое координируется Глобальной сетью по борьбе с туберкулезом и поддерживается Всемирной организацией здравоохранения, для четкого понимания взаимодействия между двумя заболеваниями. При этом Глобальная сеть по борьбе с туберкулезом предложила ответить на несколько приоритетных исследовательских вопросов, включая проблемы, касающиеся взаимовлияния этих двух болезней друг на друга, с помощью этого глобального исследования и других разработок. Были подняты вопросы относительно коинфекции туберкулеза/COVID-19 [8–10].

1) может ли COVID-19 увеличить риск развития активного туберкулеза у пациентов, ранее подвергшихся воздействию *Mycobacterium tuberculosis*;

2) увеличивает ли COVID-19 риск смертности от туберкулеза;

3) увеличивают ли иммунодепрессанты, используемые для лечения COVID-19, риск реактивации туберкулеза;

4) имеют ли пациенты с посттуберкулезными последствиями более высокий риск приобретения COVID-19;

5) препятствует ли легочный фиброз, вторичный по отношению к инфекции COVID-19, лечению туберкулеза?

Поскольку COVID-19 является недавним заболеванием, научные данные остаются скудными, и нам, вероятно, придется ждать годы, прежде чем на эти вопросы будут даны ответы [12].

Пандемия COVID-19 оказывает глубокое и длительное влияние на диагностику и борьбу с туберкулезом, потенциально приводя к дополнительным 6,3 млн новых случаев туберкулеза в период между 2020 и 2025 гг. и дополнительным 1,4 млн смертей от туберкулеза за это время. Необходимо срочно разработать новые подходы к решению глобальной проблемы, иначе цели по борьбе с туберкулезом никогда не будут достигнуты и могут быть отложены на 5–8 лет [11].

Согласно собранным международной рабочей группой COVID/ТБ данным, COVID-19 заметно повлияла на глобальную уязвимость или восприимчивость к тубер-

кулезу за счет общего сокращения доступа к медицинской помощи, роста бедности и потенциальной возможности развития заболеваний легких после вирусной инфекции. Эти факторы могут способствовать прогрессированию туберкулеза у лиц ЛТИ, а также ухудшать результаты лечения активного туберкулеза. Данные математического моделирования в целом предполагают, что на фоне пандемии восприимчивость организма к туберкулезу увеличивается [13–15], однако пока убедительных научных доказательств данных мало.

В литературе появляется все больше доказательств того, что ЛТИ или активный туберкулезный процесс или состояние после перенесенного заболевания тесно связаны с неблагоприятными исходами COVID-19 [16–19], включая примерно двух- или трехкратное увеличение летальности больных, причем она наступает очень быстро, и снижение показателей выздоровления на 25 %, которые наступают относительно в долгий срок [20–23]. Во многих случаях у больных туберкулезом легких развиваются выраженные остаточные посттуберкулезные изменения в легких или площадь поражения специфической патологии может быть довольно обширной, эти случаи приводят к более высокому риску неблагоприятного исхода.

Ряд исследователей отмечают, что легкие, пораженные вследствие COVID-19, даже после выздоровления остаются уязвимыми к ТБ и это является серьезной проблемой. В настоящее время проводится исследование для изучения данного вопроса [24–28].

В то же время сокращение объема и ухудшение качества медицинских услуг, аналогичное описанному выше, могут значительно повлиять на восприимчивость к ТБ, такие заболевания, как ВИЧ и сахарный диабет [29].

Ожидается, что бедность населения, возрастет из-за COVID-19, включая больных туберкулезом, и увеличится неравенство [30]. Ухудшение условий жизни, недоедание также могут способствовать росту заболеваемости туберкулезом. Доказано, что 30–50% случаев заболевания ТБ связаны с недоеданием. Очень важно изучить долгосрочные последствия этого экономического воздействия на эпидемию туберкулеза [31–34].

В настоящее время нам еще не понятны механизмы передачи микобактерии туберкулеза, мы не знаем, каким образом COVID-19 повлиял на передачу *M. tuberculosis* и какие меры будут приняты для снижения передачи COVID-19.

Уменьшение числа контактов в обществе и медицинских учреждениях, массовое использование масок могут снизить передачу *M. tuberculosis* [35]. Однако потенциальное увеличение числа контактов в домашних условиях и большая продолжительность ЛТИ и заболевания ТБ по сравнению с COVID-19 могут увеличить передачу инфекции в этих условиях. Такое положение может усугубиться при уменьшении доступа к услугам здравоохранения в связи с туберкулезом, на фоне которого увеличивается продолжительность заразности туберкулеза, а повышение уязвимости ведет к большему риску заболевания туберкулезом или реактивации ЛТИ.

С момента публикации первого когортного исследования о сочетании туберкулеза и COVID-19 [19] остается неясным, может ли COVID-19 увеличить риск развития активного туберкулеза у лиц, ранее инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* (ЛТИ), и в какой степени. По мнению многих исследователей, связь между туберкулезом и COVID-19, вероятно, будет двусторонней. Иммуносупрессия, вызванная туберкулезом, может повысить восприимчивость пациентов к COVID-19, а COVID может, в свою очередь, также повысить восприимчивость к туберкулезу [36, 37].

COVID-19 также может оказывать негативное влияние на ЛТИ. Нарушение регуляции иммунитета, вызванное COVID-19, может повлиять на диагностику и лечение ЛТИ. В этом смысле многие вопросы остаются открытыми. Неизвестно, например, есть ли необходимость в обследовании пациентов с тяжелой формой COVID-19 с помощью туберкулиновой кожной пробы / анализа высвобождения IFN- γ перед назначением иммунодепрессантов и, в случае положительного результата туберкулиновой кожной пробы / Анализ высвобождения IFN- γ , следует ли прекратить применение иммунодепрессантов, применяемых в настоящее время. Также необходимы дополнительные исследования, чтобы понять роль COVID-19 в прогрессировании от ЛТИ до активного туберкулеза и спланировать последующее наблюдение за такими пациентами после COVID-19 [38].

Кроме того, применение иммуносупрессивных препаратов у тяжелых и критических пациентов с COVID-19, хотя лечение проводится в течение короткого времени, может привести к увеличению вероятности развития активного туберкулеза в результате перехода ЛТИ в болезнь или реактивации остаточных посттуберкулезных изменений или появления новой туберкулезной инфекции [39], на основании систематиче-

ского обзора и метаанализа мировой литературы утверждают о том, что есть доказательства повышенного риска смертности у больных туберкулезом, одновременно инфицированных COVID-19, и по их данным у больных туберкулезом в сочетании с инфекцией COVID-19 смертность увеличивается примерно в два раза [40]. Другие исследователи также сообщают о высоком уровне показателя летальности у больных туберкулезом с сочетанной инфекцией – 12,3–11,6% [19, 41].

Inoue K., Kashima S. отметили, что высокий уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 наблюдается в странах с более низкими показателями прошлой эпидемии туберкулезной инфекции. По их мнению, тренированный иммунитет потенциально способствует снижению восприимчивости людей к COVID-19 в азиатских странах и высокой восприимчивости в странах Европы и Америки, а это может сыграть важную роль в предотвращении обострения туберкулеза и смерти людей, подвергшихся воздействию COVID-19. Учитывая вышесказанное, предложено дальнейшее изучение стратификации рисков и превентивных мер в политике борьбы с туберкулезом в условиях пандемии COVID-19 [42]. Подобное исследование проводила группа авторов из Пакистана, оно было направлено на определение взаимосвязи между перенесенным в прошлом туберкулезом легких и пневмонией COVID-19. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа пациентов, которые прошли полное клиническое, лабораторное и рентгенологическое исследование в период до начала эпидемии COVID-19 («до COVID-19»); 2-я группа – пациенты, которые также прошли комплексное обследование в период пандемии («COVID-19»). О перенесенном туберкулезе легких свидетельствовали анамнез заболевания, прием противотуберкулезных препаратов и результаты рентгенограмм органов грудной клетки. Во второй группе «COVID-19» у 4,9% пациентов в прошлом был туберкулез легких, а в группе «до COVID-19» у 9,8% пациентов были установлены признаки перенесенного туберкулеза легких с подтвержденным клиническим анамнезом (разница показателей статистически достоверна: $p = 0,001$). На основании полученных данных авторы утверждают, что перенесенный туберкулез легких может оказывать защитное действие против пневмонии COVID-19, которое может быть обусловлено выработкой антител в результате предыдущего воздействия болезни, или ЛТИ, или вакцинации. Более того, в группе «COVID-19» не было слу-

чаев активного туберкулеза, что решительно отвергает широко распространённые мнения о повышенной восприимчивости к COVID-19 больных туберкулезом [43].

Только в одном исследовании, проводимом в Италии, отражено доброкачественное течение вирусной инфекции с летальным исходом в 5% случаев на фоне активного туберкулеза A. Rajamanickam и соавт. (2020) изучали влияние ЛТИ на гуморальный и врожденный иммунные ответы у пациентов бессимптомных лиц с COVID-19. Получены интересные результаты. У лиц с ЛТИ на фоне серопозитивного состояния по SARS-CoV-2 без клинических проявлений заболевания (бессимптомное течение) было обнаружено повышение уровня титра антител IgM, IgG и IgA к SARS-CoV-2 и усиление нейтрализующей активности антител по сравнению с показателями у лиц, неинфицированных микобактериями туберкулеза. Лица ЛТИ в сочетании с коинфекцией демонстрировали значительно повышенные уровни цитокинов, хемокинов в плазме и острофазных белковых показателей по сравнению с пациентами с ЛТИ без инфицирования SARS-CoV-2. По мнению авторов, повышенные уровни связывающих и нейтрализующих антител в сочетании с повышенными уровнями защитных цитокинов и хемокинов потенциально могут способствовать снижению восприимчивости к заболеванию и смертности от COVID-19. В заключение исследователи посчитали, что дальнейшее изучение влияния ЛТИ на пациентов COVID-19 с легкой, средней и тяжелой формой заболевания должно пролить больше света на взаимодействие между этими двумя основными инфекциями [44]. S. Vorekci и соавт. (2021) изучали взаимосвязь между результатами теста на высвобождение гамма-интерферона (IGRA), проведенного в течение 12 месяцев до пандемии COVID-19, частотой и тяжестью инфекций COVID-19 в зависимости от результатов теста – положительная (51,14%), отрицательная (78,3%) и неопределенная (28, 7,7%) группы сравнивались. Частота заражения COVID-19 в неопределенной группе была значительно выше, чем в группах с положительной и отрицательной реакциями. По мнению авторов, неопределенные результаты теста IGRA могут служить ориентиром с точки зрения стратификации риска в группах риска COVID-19 и результаты теста могут быть косвенными индикаторами функций иммунных Т-клеток через Т-клетки памяти. Хотя основной целью теста IGRA является обнаружение ЛТИ [45].

Исследование, проведенное в Италии, показало, что тесты IGRA могут использоваться для прогнозирования смертности у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [46]. Примерно 2–11% тестов IGRA дают неопределенные результаты. Пациенты с неопределенным ответом – это пациенты с хроническим заболеванием или с ослабленным иммунитетом, у которых не формируется адекватный иммунный ответ против миогенного контроля [47, 48].

Также низкое количество лимфоцитов может привести к ложноотрицательным или неопределенным результатам из-за недостаточного иммунного ответа [49, 50].

Туберкулезная инфекция может играть роль в развитии COVID-19-инфекции и тяжелого течения заболевания [51].

Недавний обновленный метаанализ и обзоры литературных данных еще раз продемонстрировали, что туберкулез (или латентный туберкулез) в значительной степени утяжеляет клиническое течение и повышает риск развития смертности среди пациентов с вирусной инфекцией COVID-19, хотя это требует подтверждения в более крупном исследовании. [41, 44]. Рекомендовано принять ряд профилактических мер для защиты больных туберкулезом от вирусной инфекции, и больным туберкулезом в сочетании с COVID-19 следует назначить соответствующий клинический уход, лечение и социальную поддержку для предотвращения прогрессирования заболевания [45, 52].

Результаты исследования, проведенного по транскриптомной оценке сигнатур цельной крови, мононуклеарных клеток периферической крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, свидетельствуют о том, что субклинический и активный туберкулез повышает риск тяжелого заболевания COVID-19 из-за повышенного обилия циркулирующих миелоидных субпопуляций, которые также обнаруживаются в легких у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением [53, 54].

Повышенная продукция интерферона (ИФН) и сигнатуры ответов ИФН I и III типов значительно повышаются при тяжелом течении COVID-19 и могут привести к прогрессированию заболевания и тяжелым/ смертельным исходам [55].

5 мая 2021 г. в рамках Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом совместно с региональными и страновыми офисами и в сотрудничестве с заинтересованными сторонами была разработана информационная записка. Эта записка призвана помочь национальным программам по борьбе с туберкулезом и медицинскому

персоналу в срочном порядке обеспечить непрерывность оказания основных услуг больным туберкулезом во время пандемии COVID-19, используя социально ориентированные инновационные подходы, учитывающие потребности людей и максимально усилив совместно оказываемую поддержку в борьбе с обоими заболеваниями. Важно, чтобы пандемия COVID-19 не свела на нет все, что было достигнуто в области профилактики и лечения туберкулеза. Выявление больных туберкулезом и оказание им помощи остаются основополагающими принципами профилактики и лечения туберкулеза, и они требуют постоянного внимания.

Заключение

Учитывая, что значительная часть населения мира имеет ЛТИ, пандемия COVID-19 может привести к всплеску заболеваемости активным туберкулезом. Раннее выявление пациентов с туберкулезом и последующее отслеживание контактов имеет большое значение для борьбы с распространением туберкулеза. Однако анализ литературных данных свидетельствует о том, что на сегодняшний день убедительные научные данные о взаимном влиянии туберкулеза и COVID-19 ограничены и отдельные результаты исследований противоречивы. Полученные данные говорят о существенных сбоях в работе противотуберкулезных служб на фоне пандемии COVID-19 и повышении уязвимости населения к туберкулезной инфекции. Изучение влияния ЛТИ на развитие, течение и исходы COVID-19 и, наоборот, влияния вирусной инфекции на состояние ЛТИ и эпидемиологию туберкулеза требует проведения фундаментальных научных исследований.

Список литературы

1. WHO. Global Tuberculosis Report. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020> (дата обращения 23.08.2021).
2. ВОЗ. Стратегия «Покончить с туберкулезом». Женева. 2018. [Электронный ресурс]. URL: www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=1 (дата обращения 03.08.2021).
3. Mazin B. Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in the Middle East and North Africa: A Systematic Review. *Pulmonary medicine*. 2021. V. 66 (80). P. 651–668.
4. Molebogeng X.R., Solange C.C., Ben J.M., Sok T., Neil A.M., Soumya S., Richard E.C. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Lancet*. 2015. V. 386 (10010). P. 2344–2353.
5. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций. 75-я сессия. Пункт 132 предварительной повестки дня. Прогресс в выполнении глобальных задач в области борьбы с туберкулезом и осуществлении политической декларации заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по борьбе с туберкулезом. Доклад Генерального секретаря. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://undocs.org/ru/A/75/236> (дата обращения: 14.08.2021).
6. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in *Epidemiology*. MedRxiv. 2020. V. 04 (28). P. 582–795.
7. ВОЗ. Глобальный доклад по борьбе с туберкулезом за 2020 г. Женева. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240017009-rus.pdf> (дата обращения: 12.08.2021).
8. WHO. Impact of the COVID-19 pandemic on TB detection and mortality in 2020 [Электронный ресурс]. 2021. URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/impact-of-the-covid-19-pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020.pdf?sfvrsn=3fdd251c_3&download=true (дата обращения: 24.08.2021).
9. Stop TB Partnership. The potential impact of the covid-19 response on tuberculosis in high-burden countries: a modelling analysis [Электронный ресурс]. Geneva. 2020.
10. McQuaid C.F., Vassall A., Cohen T., Fiekert K., White R.G. The impact of COVID-19 on TB: a review of the data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021. V. 25 (6). P. 436–446.
11. Visca D., Ong C.W.M., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Chen B., Mueller J., Mueller P., Duarte R., Dalcolmo M., Sotgiu G., Migliori G.B., Goletti D. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021. V. 27 (2). P. 151–165.
12. TB/COVID-19 Global Study Group TB and COVID-19 co-infection: rationale and aims of a global study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021. V. 25 (1). P. 78–80.
13. Alexandra B.H., Britta L.J., Ellie S.S., Juan F.V., Oliver J.W., Charles W., Arran H., Jennifer A.S., Peter W., Robert V., Marc B., John A.L., Lilith K.W., Kylie E.C.A., Samir B., Adhiratha B., Nicholas F.B., Lorenzo C., Laura V.C., Helen C., Gina C.D., Amy D., Bimandra A. D., Christl A.D., Jeff W.E., Sabine L. van E., Richard G.F., Han F., Katy A.M.G., William G., David J.H., Sarah H., Wes H., Natsuko I., Daniel J.L., Tara D.M., Thomas A.M., Swapnil M., Gemma N.G., Kris V.P., Hayley A.T., H. Juliette T.U., Michaela A.C.V., Caroline E.W., Haowei W., Yuanrong W., Xiaoyue X., Neil M.F., Lucy C.O., Thomas S.C., Nimalan A., Azra C.G., Patrick G.T.W., Timothy B.H. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *The Lancet Global Health*. 2020. V. 8 (9). P. 1102–1103.
14. Christoph L., Yonzandaniel G.M., Andres C.A., Haoyu W. Updated estimates of the impact of COVID-19 on global poverty: Looking back at 2020 and the outlook for 2021. Washington DC, USA. World Bank. 2021. V. 1 (2). P. 10–13.
15. Derek H., Rebecca H., Saskia O., Marie R., Nick S., Robert B., Meera S., Howarth B., Augustin F., Lawrence H., Neff W. Impacts of COVID-19 on childhood malnutrition and nutrition-related mortality. *The Lancet*. 2020. V. 396 (10250). P. 519–521.
16. Nitesh G., Pranav I., Amitesh G., Nipun M., Jose A.C., Rupak S., Rohit K., Siddharth R.Y., Nishanth D., Sumita A., Santvana K., Sen M.K., Shibdas C., Gupta N.K. A profile of a retrospective cohort of 22 patients with COVID-19 and active/treated tuberculosis. *Eur Respir J*. 2020. V. 56 (5). P. 20–24.
17. Kumar M.S., Surendran D., Manu M.S., Rakesh P.S., Balakrishnan S. Mortality due to TB-COVID-19 coinfection in India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021. V. 25 (3). P. 250–251.
18. Motta I., Centis R., D'Ambrosio L., Garcia-Garcia J.M., Goletti D., Gualano G., Lipani F., Palmieri F., Sánchez-M.A., Pontali E., Sotgiu G., Spanevello A., Stochino C., Taberner E., Tadolini M., van den Boom M., Villa S., Visca D., Migliori G.B. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020. V. 26 (4). P. 233–240.
19. Tadolini M., et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020. V. 56 (1). P. 20–28.
20. Andrew B. and etc. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020. V. 11 (98). P. 1102–1105.
21. Sy K.T.L., Haw N.J.L., Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis*. 2020. V. 52 (12). P. 902–907.

22. Yu C., Yaguo W., Joy F., Yanhong Y., Ye G., Chang L., Lichao F., Xiaodan W., Moxin C., Lijun B., Yongyu L. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *Inf. diseases*. 2020. V. 10 (37950). P. 1101–1103.
23. Demkina A.E., Morozov S.P., Vladzimyrskiy A.V., Kljashtorny V.G., Guseva O.I., Pugachev P.S., Artemova O.R., Reshetnikov R.V., Gombolevskiy V.A., Ryabinina M.N. Risk factors for outcomes of COVID-19 patients: an observational study of 795 572 patients in Russia. *medRxiv*. 2020. V. 11 (02). P. 202–204.
24. Visca D., Ong C.W.M., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Chen B., Mueller J., Mueller J., Duarte R., Dalcolmo M., Sotgiu G., Migliori G.B., Goletti D. Tuberculosis and COVID-19 interaction: a review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021. V. 27 (2). P. 151–165.
25. Sheerin D., Abhimanyu, Xutao W., Evan J.W., Anna C. Systematic evaluation of transcriptomic disease risk and diagnostic biomarker overlap between COVID-19 and tuberculosis: a patient-level meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. V. 11 (25). P. 236–246.
26. The TB/COVID-19 Global Study Group. TB and COVID-19 co-infection: rationale and aims of a global study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021. 25 (1). P. 78–80.
27. UK Collaborative on Development Research. COVID-19 research project tracker by UKCDR & Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness. London. UKCDR. 2021. [Электронный ресурс] (дата обращения: 24.08.2021).
28. Giovanni B.M., Dina V., Martin den B., Simon T., Denise R.S., Rosella C., Lia D'A., Tania T., Emanuele P., Laura S., Simon H.S., Giovanni S. contributing members of the Global Tuberculosis Network | Tuberculosis, COVID-19 and hospital admission: Consensus on pros and cons based on a review of the evidence. *Pulmonology*. 2021. V. 10 (1183). P. 139–143.
29. UNAIDS. HIV services tracking. UNAIDS. 2020. [Электронный ресурс] (дата обращения 09.08.2021).
30. Stop TB Partnership. Civil society-led TB/COVID-19 Working Group. The impact of COVID-19 on the TB epidemic: a community perspective. Geneva, Switzerland. 2020. [Электронный ресурс] (дата обращения: 03.07.2021).
31. Fuady A., Houweling T.J., Richardus J.H. COVID-19 and tuberculosis-related catastrophic costs. *Am J Trop Med Hyg*. 2021. V. 104 (2). P. 436–440.
32. Marais B.J., Obihara C.C., Warren R.M., Schaaf H.S., Gie R.P., Donald P.R. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2005. V. 9 (12). P. 1305–1313.
33. Lonnroth K., Brian G.W., Peter C., Christopher D.A. Consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol*. 2010. V. 39 (1). P. 149–155.
34. Bhargava A., Shewade H.D. The potential impact of the COVID-19 response related lockdown on TB incidence and mortality in India. *Indian J Tuberc*. 2020. V. 67 (11). P. 139–146.
35. Prem K., Kevin van Z., Petra K., Rosalind M.E., Nicholas G.D., Alex R.C., Mark J. Projecting contact matrices in 177 geographical regions: an update and comparison with empirical data for the COVID-19 era. *medRxiv*. 2020. V. 20 (07). P. 201–215.
36. Bo D., Chenhui W., Yingjun T., Xiewan C., Ying L., Lifan N., Li C., Min L., Yueping L., Gang W., Zilin Y., Zeqing F., Yi Z., Yuzhang W., Yongwen C. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Front Immunol*. 2020. V. 10 (3389). P. 827–830.
37. Zarir F.U., Agam V., Awatansh R.T., Ketan N.M., Christoph L.R., Sara R. COVID-19 –Tuberculosis interactions: When dark forces collide. 2020. V. 67 (4). P. 155–162.
38. Alessandro T., Stefano A., Paola F.C., Daniela M.C., Antonella G., Davide M., Giulia M., Roberto R., Pierachille S., Giorgio B., Simone V., Luigi R.C., Preliminary observations on IGRA testing for TB infection in patients with severe COVID-19 eligible for immunosuppressive therapy. *Respir Med*. 2020. V. 1 (75). P. 106–204.
39. Yang H., Lu S. COVID-19 and tuberculosis. *J Transl Intern*. 2020. 810 (2478). P. 59–65.
40. Sarkar S., Khanna P. and Singh A.K., 2020. Impact of COVID-19 in Patients with Concurrent Co-Infections: A Systematic Review and Meta-Analyses. *National Library of med*. 2021. V. 93 (4). P. 2385–2395.
41. Yu C., Yaguo W., Joy F., Yanhong Y., Ye G., Chang L., Lichao F., Xiaodan W., Moxin C., Lijun B., Yongyu L. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *medRxiv*. 2020. V. 6 (47). P. 25–75.
42. Inoue K., Kashima S. Association of the past epidemic of *Mycobacterium tuberculosis* with mortality and incidence of COVID-19. *PLoS ONE*. V. 16 (6). P. 77–88.
43. Ahmad N., Hamid S., Memon M.A. Relationship of prior pulmonary tuberculosis with the occurrence of COVID-19 pneumonia: Review of 500 plus HRCT chest scans from two different centres of Sindh, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021. V. 33 (3). P. 368–75.
44. Ya G., Ming L., Yamin C., Shuzhen S., Jie G., Jinhui T. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: a rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020. V. 93. P. 194–196.
45. Wang Y., Feng R., Xu J., Hou H., Feng H., Yang H. An updated meta-analysis on the association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality. *Journal of medical virology*. 2021. V. 93 (10). P. 5682–5686.
46. Sermin B., Fatma G.K., Serhat S., Bahar K., Ridvan K., Gunay C., Bekir S.K., Bilun G. The Relationship between Pre-Pandemic Interferon Gamma Release Assay Test Results and COVID-19 Infection: Potential Prognostic Value of Indeterminate IFN- γ Release Assay Results. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2021. V. 10 (1155). P. 1–9.
47. Alessandro T., Stefano A., Paola F.C., Daniela M.C., Antonella G., Davide M., Giulia M., Roberto R., Pierachille S., Giorgio B., Simone V., Luigi R.C. Preliminary observations on IGRA testing for TB infection in patients with severe COVID-19 eligible for immunosuppressive therapy. *Respiratory Medicine*. 2020. V. 175. P. 106–204.
48. James B., Kartik K., Jacob R., Jennifer H., Saraswathi M., Santino C., Susan H., Suranjith S., Ian C., Marc L. Frequency and significance of indeterminate and borderline quantiferon gold TB IGRA results. *The European Respiratory Journal*. 2017. V. 50 (4). P. 167–170.
49. F. Piana, L.R.C., Baldan R., Miotto P., Ferrarese M., Cirillo D.M. Use of T-SPOT.TB in latent tuberculosis infection diagnosis in general and immunosuppressed populations. *The New Microbiologica*. 2007. V. 30 (3). P. 286–90.
50. Martina S., Frank van L., Judith B., Dragos B., Daniela M.C., Asli G.D., José D., Raquel D., Martin E., Fusun O.E., Irini G., Enrico G., Delia G., Jean P.J., Inger J., Berit L., Irene L., Monica L., Roumiana M., Alberto M., Heather M., Pernille R., Theresia S., Paola M.S., Marina S., Dirk W., Timo W., Aslihan Y., Christoph L. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014. V. 190 (10). P. 1168–1176.
51. Stochino C., Villa S., Zucchi P., Parravicini P., Gori A., Ravighione M.C. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J*. 2020. DOI: 10.1183/13993003.01708-202.
52. Rajamanickam A., Rajamanickam A., Kumar N.P., Padmapriyadarsini C., Nancy A., Selvaraj N., Karunanithi K., Munisankar S., Shrinivasa B.M., Renji R.M., Ambu T.C., Vijayalakshmi V. 2021. Latent tuberculosis co-infection is associated with heightened levels of humoral, cytokine and acute phase responses in seropositive SARS-CoV-2 infection. *Journal of Infection*. 2021. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.07.029.
53. Sora Y., Viroj V. Tuberculosis and novel coronavirus infection: pathological relationship. *Indian J Tuberc*. 2020. V. 67 (2). P. 264.
54. Dylan S., Abhimanyu., Xutao W., Evan J., Anna C. Systematic risk assessment of transcriptomic diseases and overlapping of diagnostic biomarkers between COVID-19 and tuberculosis: patient-level meta-analysis. *Nat libr of medicine*. 2020. V. 11 (25). P. 11–25.
55. Dhiraj A., GuanQun L., Michaela U.G. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020. V. 20 (7). P. 397–398.