


## ВЛИЯНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ФОРМИРОВАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА К SARS-COV-2

Г. С. Шепелькова , Н. А. Черных, В. К. Косякова, С. С. Садовникова, А. Эргешов, В. В. Еремеев


Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

С учетом того, что адаптивный иммунный ответ важен для контроля и устранения вирусных инфекций, вызывающих заболевания у людей, крайне важна оценка адаптивного ответа на SARS-CoV-2. Нейтрализующие антитела и Т-лимфоциты CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> способствуют контролю SARS-CoV-2. Туберкулез до сих пор остается главной причиной смерти среди бактериальных инфекций в мире. На данный момент лечение туберкулеза осложнено коинфекцией COVID-19. Целью работы было исследовать образование нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 и специфичных для SARS-CoV-2 Т-клеток CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> у пациентов с ТБ легких. Уровни нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 и количество специфичных к SARS-CoV-2 Т-клеток оценивали в двух временных точках (через 3 и через 6 месяцев после перенесенного COVID-19) у больных с диагнозом туберкулез легких (69 человек: 33 женщины и 36 мужчин от 18 до 70 лет). В контрольную группу вошли пациенты, перенесшие COVID-19 без туберкулеза (35 человек: 25 женщин и 10 мужчин от 18 до 70 лет). В результате исследования были зарегистрированы одинаковые уровни нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 в обеих группах через 3 месяца после перенесенного COVID-19. Уровни антител снизились в двух группах через 6 месяцев после COVID-19 по сравнению с 3 месяцами. Уровень антител был достоверно ниже в группе больных ТБ ( $p = 0,01$ ). Количество SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток было ниже у больных ТБ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Таким образом, коинфекция ТБ снижает специфический иммунный ответ против SARS-CoV-2 через 6 месяцев после перенесенного COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, туберкулез, иммунологическая память, Т-лимфоциты CD4<sup>+</sup>, IgG**Финансирование:** НИР FURE-2022-0010.

**Вклад авторов:** Г. С. Шепелькова — планирование и постановка экспериментов, анализ результатов, написание рукописи; Н. А. Черных — подбор пациентов для включения в исследование, первичный анализ данных; В. К. Косякова — постановка экспериментов, первичный анализ результатов; С. С. Садовникова — подбор пациентов для включения в исследование; А. Эргешов — дизайн исследования; В. В. Еремеев — дизайн исследования, анализ результатов, написание рукописи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование проведено в рамках темы НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № FURE-2022-0010 и одобрено этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ» Протокол 13/1 от 28.12.2021. Все пациенты, вошедшие в исследование, подписали добровольное информированное согласие до момента включения в исследование.

 **Для корреспонденции:** Галина Сергеевна Шепелькова  
Яузская аллея, д. 2, г. Москва, 107564, Россия; g.shepelkova@ctri.ru

**Статья получена:** 03.04.2024 **Статья принята к печати:** 17.05.2024 **Опубликована онлайн:** 17.06.2024**DOI:** 10.24075/vrgmu.2024.023

## THE IMPACT OF TUBERCULOSIS ON THE DEVELOPMENT OF IMMUNE RESPONSE TO SARS-COV-2

Shepelkova GS , Chernyh NA, Kosiakova VK, Sadovnikova SS, Ergeshov A, Yeremeev VV


Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Given the fact, that adaptive immune response is important for control and elimination of viral infections causing human diseases, estimation of adaptive response to SARS-CoV-2 is extremely important. The neutralizing antibodies and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cells contribute to the SARS-CoV-2 control. Tuberculosis remains the leading cause of mortality among bacterial infections all over the world. Currently, treatment of tuberculosis is complicated by the COVID-19 co-infection. The aim of the study was to investigate the formation of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells specific for SARS-CoV-2 in patients with pulmonary TB. The levels of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and the amount of T cells specific for SARS-CoV-2 were estimated at two time points (3 and 6 months after COVID-19) in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis (69 individuals: 33 females and 36 males aged 18–70 years). Patients without tuberculosis (35 individuals: 25 females and 10 males aged 18–70 years) who had undergone COVID-19 served as the control group. The study showed equal levels of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies in both groups 3 months after COVID-19. The levels of antibodies decreased 6 months after COVID-19 compared to the levels reported 3 months after the disease in both groups. The antibody levels were significantly lower in the group of patients with TB ( $p = 0.01$ ). The amount of SARS-CoV-2 specific T cells was lower in TB patients 6 months after COVID-19 ( $p < 0.001$ ) compared to the control group. Thus, TB co-infection reduces the specific immune response to SARS-CoV-2 6 months after COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, tuberculosis, immunologic memory, CD4<sup>+</sup> T lymphocytes, IgG**Funding:** research project FURE-2022-0010.

**Author contribution:** Shepelkova GS — planning the experiments and experimental procedure, analysis of the results, manuscript writing; Chernyh NA — selection of patients for inclusion in the study, primary data analysis; Kosiakova VK — experimental procedure, primary data analysis; Sadovnikova SS — selection of patients for inclusion in the study; Ergeshov A — study design; Yeremeev VV — study design, analysis of the results, manuscript writing.

**Compliance with ethical standards:** the study was conducted as part of the research project FURE-2022-0010 of the Central Tuberculosis Research Institute and approved by the Ethics Committee of the Central Tuberculosis Research Institute (protocol No. 13/1 dated 28 December 2021). All the patients included in the study submitted the informed consent before enrollment.

 **Correspondence should be addressed:** Galina S. Shepelkova  
Yauza alley, 2, Moscow, 107564, Russia; g.shepelkova@ctri.ru

**Received:** 03.04.2024 **Accepted:** 17.05.2024 **Published online:** 17.06.2024**DOI:** 10.24075/brsmu.2024.023

Перераспределение медицинских услуг во время пандемии COVID-19, несомненно, оказало негативное влияние на продолжающуюся эпидемию туберкулеза (ТБ). Острая форма COVID-19 и ТБ могут совпадать, и частота возникновения таких коинфекций в районах с высокой распространенностью ТБ может быть недооценена. Предшествующий или текущий ТБ является фактором риска смерти от SARS-CoV-2. Результаты *ex vivo* исследований клеток крови остро инфицированных людей показывают, что ответ Т-клеток на Mtb может модулироваться SARS-CoV-2. И наоборот, сопутствующий ТБ может ухудшить иммунный ответ на SARS-CoV-2 и усугубить воспалительную реакцию за счет усиления активации врожденного и адаптивного иммунитета. Несмотря на то что исследования на животных и эпидемиологические данные указывают на потенциальную защиту от SARS-CoV-2 с помощью БЦЖ, эффективность вакцины не подтвердилась в ходе нескольких крупномасштабных клинических исследований [1].

В контексте респираторных инфекций пандемия COVID-19 создала новые проблемы для пациентов с уже существующими заболеваниями. Особое беспокойство вызывает взаимодействие между COVID-19 и ТБ, сочетание которых представляет собой сложный клинический ландшафт [2]. Обе респираторные инфекции характеризуются гиперинтенсивным воспалительным процессом с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, включая TNF, IL6 и IL1. Эти высвобождающиеся цитокины и хемокины привлекают иммунные клетки, которые усиливают провоспалительные реакции, тем самым способствуя повреждению тканей. Полученные данные подчеркивают серьезность такого взаимодействия, показывая, что одновременное или последовательное инфицирование легких COVID-19 и ТБ приводит к обострению респираторных симптомов и выраженному снижению функции легких [3].

Показано, что ТБ может влиять на тяжесть COVID-19 из-за ослабленного иммунитета и хронического воспаления легких [4]. У пациентов с активным ТБ наблюдается дисрегуляция иммунного ответа, что может нарушить иммунный ответ на COVID-19 и привести к увеличению тяжести заболевания. Кроме того, COVID-19 может реактивировать латентный ТБ у пациентов с историей заболевания, что еще больше усугубляет тяжесть симптомов [5, 6]. Если сравнивать пациентов с ТБ и COVID-19 с пациентами с пневмонией, то у 22% обследованных пациентов с ТБ наблюдались легкие/умеренные клинические формы заболевания, а у остальных 78% развились более тяжелые формы COVID-19 [7].

Новая коронавирусная инфекция 2019 г. COVID-19 привела к широкомасштабной заболеваемости и смертности [8]. Адаптивный иммунный ответ играет важную роль в контроле большинства вирусных инфекций. Основными фундаментальными компонентами адаптивной иммунной системы являются В-лимфоциты (как источник антител) и Т-лимфоциты (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>). Учитывая то что адаптивные иммунные реакции важны для контроля и устранения почти всех вирусных инфекций, вызывающих заболевания у людей, а адаптивные иммунные реакции и иммунная память играют ключевую роль в формировании вакцинного иммунитета, крайне важно понимать адаптивные реакции на SARS-CoV-2. Как ответ на инфекцию SARS-CoV-2 в организме хозяина вырабатываются специфические для SARS-CoV-2 антитела, CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты [9–11]. Антитела и Т-клетки играют защитную

роль в борьбе с вирусными инфекциями, но эти роли и важность каждого компонента адаптивного иммунитета варьируются в зависимости от вида вирусной инфекции. Взаимосвязь между нейтрализующими антителами, Т-клетками памяти и тяжестью заболевания COVID-19 представляется сложной. Высокие титры нейтрализующих антител связаны с тяжелым заболеванием и потенциально экстрафолликулярными ответами В-клеток [12, 13], в то время как Т-клетки памяти, специфичные для SARS-CoV-2, имеют разные ассоциации в зависимости от исследования [14–17]. Почти у всех пациентов, перенесших COVID-19, в крови детектируются IgG и Т-лимфоциты CD4<sup>+</sup> к антигенам SARS-CoV-2. Продемонстрировано, что величина ответа Spike-специфичных Т-клеток CD4<sup>+</sup> коррелирует с Spike IgG [9, 16, 18]. Тем не менее некоторые люди имеют низкие или отрицательные результаты тестов на IgG, сохраняя при этом обнаруживаемые CD4<sup>+</sup> Т-клетки к SARS-CoV-2. На эти случаи приходится 1–10% инфицированных SARS-CoV-2 [19–21].

Целью исследования было провести анализ длительности сохранения клеточной и гуморальной иммунологической памяти к SARS-CoV-2 на фоне ТБ-коинфекции.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Пациенты

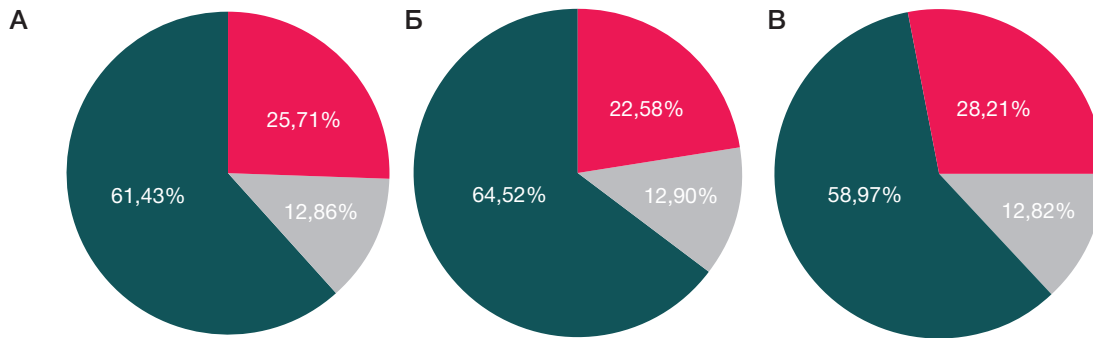
В исследование были включены 120 человек (59 мужчин и 61 женщина) в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст 40 ± 15 лет). Критерии включения: здоровые лица (15 человек) — индивидуумы без COVID-19 и ТБ в анамнезе; лица, перенесшие COVID-19 в срок до 3-х месяцев до момента включения в исследование (без ТБ в анамнезе) (16 человек); лица, перенесшие COVID-19 в срок до 6 месяцев до момента включения в исследование (без ТБ в анамнезе) (19 человек); пациенты, находящиеся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 08.2021 по 02.2022 по поводу ТБ легких и перенесшие COVID-19 в срок до 3-х месяцев до момента включения в исследование (31 человек); пациенты, находящиеся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 08.2021 по 02.2022 по поводу ТБ легких и перенесшие COVID-19 в срок до 6 месяцев до момента включения в исследование (38 человек).

Всем больным с диагнозом ТБ легких назначали терапию с учетом лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* и индивидуальной переносимости препаратов. Диагностику ТБ проводили у всех пациентов, включенных в исследование методом BACTEC MGIT 960 (BD; США), согласно рекомендациям производителя [22]. Все образцы, давшие положительный результат, окрашивали по методу Циля–Нильсена, а затем проводили микроскопию для выявления кислотоустойчивых бактерий. В дальнейшем биоматериал исследовали методом ПЦР.

Все включенные в исследование пациенты перенесли COVID-19 легкой или среднетяжелой степени. Пациентов с тяжелой степенью COVID-19 в нашем исследовании не было.

Критерии исключения: возраст до 18 лет; беременность; наличие в анамнезе сахарного диабета, поливалентной аллергии, бронхиальной астмы, системного аутоиммунного заболевания, активного инфекционного процесса; декомпенсация хронической сердечной недостаточности; острый инфаркт; постоянный прием кортикостероидов.

В работе использовались образцы периферической крови пациентов и здоровых лиц, вошедших в исследование.



**Рис. 1.** Распределение по ТБ процессам в группах пациентов с диагнозом ТБ легкого, включенных в исследование. **А.** Все пациенты с диагнозом ТБ легкого, включенные в исследование. **Б.** Пациенты с диагнозом ТБ легкого, перенесшие COVID-19 в срок до 3-х месяцев до момента включения в исследование. **В.** Пациенты с диагнозом ТБ легкого, перенесшие COVID-19 в срок до 6 месяцев до момента включения в исследование. Красная часть диаграммы — пациенты с деструктивными формами ТБ; зеленая часть диаграммы — пациенты с инфильтративным ТБ; серая часть диаграммы — пациенты с диссеминированными ТБ процессами

### Определение Т-клеток, специфично отвечающих на антигены вируса SARS-CoV-2

У пациентов в день исследования получали 8 мл цельной венозной крови. В качестве антикоагулянта использовали гепарин-Na. Выделение мононуклеаров периферической крови проводили с использованием градиента фикола плотностью 1,077 г/см<sup>3</sup> («ПанЭко»; Россия). Определение числа Т-клеток, специфически отвечающих на антигены вируса SARS-CoV-2, проводили с использованием набора ТиграТест® SARS-CoV-2 («ГЕНЕРИУМ»; Россия) в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя. Подсчет точек, соответствующих CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитам, секретирующим IFN $\gamma$ , производили на приборе S6 Ultra (CTL; США).

### Определение IgG к антигену SARS-CoV-2

У каждого пациента, включенного в исследование, получали 5 мл цельной венозной крови. В дальнейшем для постановки ИФА использовали сыворотку крови. Полуколичественное определение IgG к антигену SARS-CoV-2 в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием набора SARS-CoV-2-IgG-ИФА (ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ) в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя. Измерение оптической плотности проводили на планшетном ридере Sunrise™ (TECAN; США).

### Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ GraphPad Prism 8.4.3 (GraphPad Software; США) с использованием теста Манна–Уитни и  $\chi^2$ -тест.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика лиц, включенных в исследование

В исследование в качестве экспериментальных групп были включены 69 человек (33 женщины и 36 мужчин), находящиеся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» по поводу ТБ легких и перенесшие COVID-19 в срок до 3-х месяцев до момента включения в исследование (31 человек: 15 женщин и 16 мужчин; средний возраст 38  $\pm$  15 лет) и до 6 месяцев до момента включения в исследование (38 человек: 18 женщин и 20 мужчин; средний возраст 39  $\pm$  15 лет). Большинство пациентов были с

инфильтративными ТБ-процессами (до 64%), до 28% — пациенты с деструктивными формами ТБ легких и 12,9% — пациенты с диссеминированными ТБ-процессами (рис. 1А–В). Всем больным назначали химиотерапию с учетом лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* и индивидуальной переносимости. Бактериовыделение у пациентов с диагнозом ТБ, перенесших COVID-19 в срок до 3-х и 6 месяцев до момента включения в исследование, было отмечено в 58% и 47% случаев соответственно.

В качестве групп сравнения в исследование включили 35 человек (25 женщин и 10 мужчин), перенесших COVID-19 в срок до 3-х месяцев (16 человек: 14 женщин и 2 мужчины; средний возраст 48  $\pm$  13 лет) и 6 месяцев (19 человек: 11 женщин и 8 мужчин; средний возраст 40  $\pm$  14 лет) до момента включения в исследование, без ТБ в анамнезе.

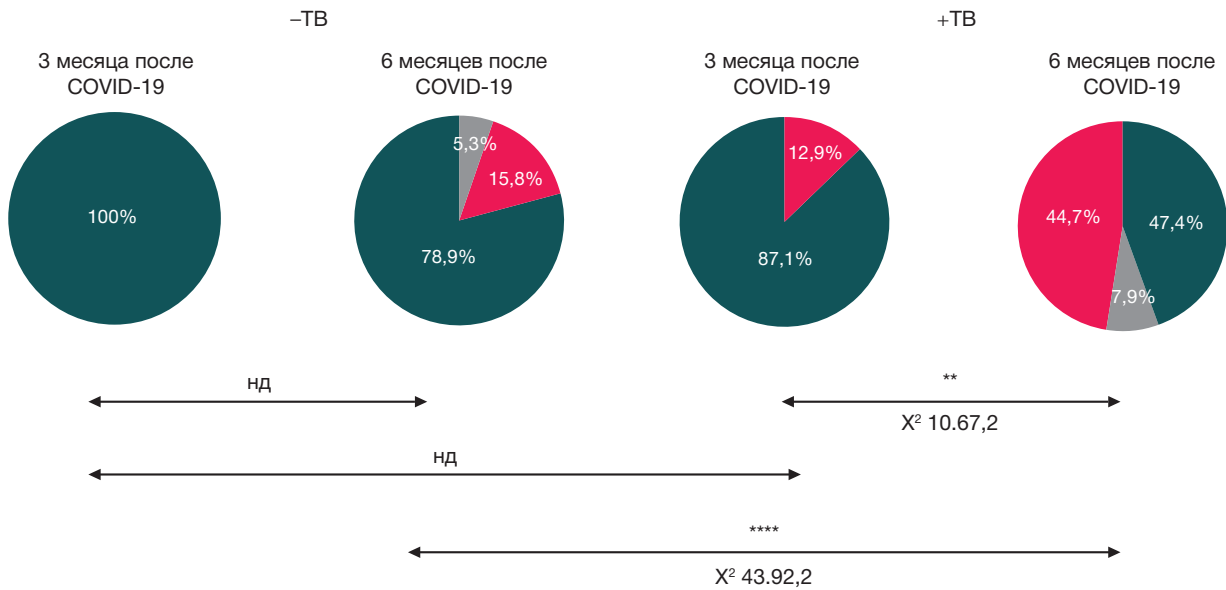
В качестве негативного контроля в исследование были включены здоровые лица (15 человек (7 женщин и 8 мужчин; средний возраст 49  $\pm$  14 лет)) без ТБ и COVID-19 в анамнезе.

### Определение IgG к антигенам SARS-CoV-2-вируса

В первой части исследования мы сравнили наличие и титр IgG, специфичных к антигенам SARS-CoV-2-вируса, у пациентов разных групп. Активный ТБ-процесс не влиял на наличие специфичных IgG в группах пациентов через 3 месяца после перенесенного COVID-19. Достоверных различий между данными группами не было выявлено (рис. 2).

Достоверные различия были показаны при сравнении наличия IgG к антигенам SARS-CoV-2-вируса в группах пациентов, перенесших COVID-19 за 6 месяцев до включения в исследование. Так же достоверно различался процент пациентов с положительным результатом теста на наличие IgG к антигенам вируса (рис. 2). Так, положительный результат теста на наличие антител к антигенам коронавируса был показан у 79% пациентов без активного ТБ, в то время как у больных с диагнозом ТБ легких только у 47,4% результат теста был положительный. У 12 пациентов с диагнозом ТБ легких (44,7%) через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 IgG-антитела к антигенам SARS-CoV-2 не обнаружены (рис. 2).

Титр IgG к антигенам SARS-CoV-2-вируса различался как в группах пациентов без диагноза ТБ, так и у пациентов с диагнозом активный ТБ легких. Через 3 месяца после перенесенного COVID-19 выявлен максимальный титр антител к антигенам коронавируса как в группе пациентов с ТБ, так и без ТБ в анамнезе (рис. 3). Через 6 месяцев



**Рис. 2.** Различия в уровне IgG к антигенам SARS-CoV-2-вируса в сыворотке крови лиц, перенесших COVID-19 в срок до 3-х и 6 месяцев до момента включения в исследование, без ТБ легких в анамнезе (-ТБ) и с диагнозом активный ТБ легких (+ТБ). Зеленая часть диаграммы — пациенты с положительным результатом теста на определение IgG к антигенам SARS-CoV-2-вируса; серая часть диаграммы — пациенты с неопределенным результатом теста на определение IgG к антигенам SARS-CoV-2-вируса; красная часть диаграммы — пациенты с отрицательным результатом теста на определение IgG к антигенам SARS-CoV-2-вируса. нд — различия не достоверны; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,0001$

после коронавирусной инфекции титр IgG снижался, причем достоверно большее уменьшение титра IgG-антител наблюдали в группе пациентов с активным ТБ (рис. 3).

Таким образом, было показано, что наличие ТБ влияет на титр специфичных к SARS-CoV-2-вирусу IgG и длительность иммунологической памяти.

#### Оценка иммунологической памяти к антигенам SARS-CoV-2-вируса

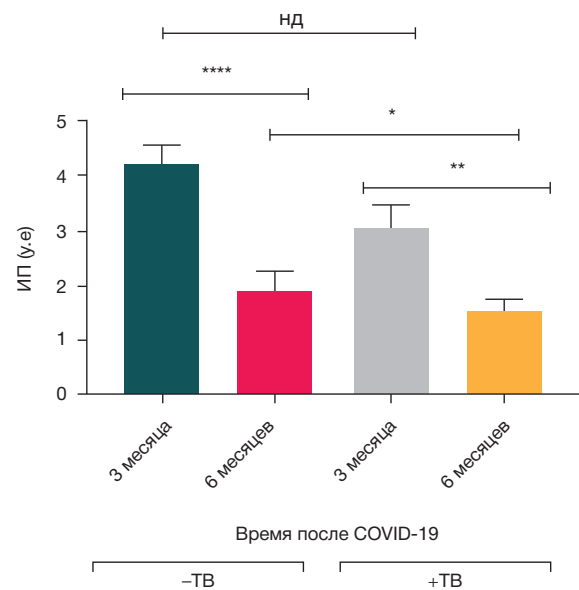
Оценку иммунологической памяти к антигенам SARS-CoV-2-вируса проводили с использованием набора ТиграТест® SARS-CoV-2. Данный набор позволяет определять количество Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, которые отвечают на стимуляцию специфичными для SARS-CoV-2 антигенами, и позволяет подсчитать отдельные активированные Т-клетки. Результаты теста интерпретировали в соответствии с рекомендациями фирмы изготовителя. Было показано, что, как и в случае с антителами к антигенам коронавируса, наличие активного ТБ-процесса влияет на длительность иммунологической Т-клеточной памяти к SARS-CoV-2. Так, в группах лиц без ТБ процент пациентов с положительным результатом теста не менялся в срок 6 месяцев после перенесенного COVID-19 (рис. 4). В то время как у пациентов с активным ТБ легких процент лиц с положительным результатом теста снижался к 6 месяцам после вирусной инфекции. Были также получены достоверные различия в количестве пациентов с положительным результатом ТиграТест® SARS-CoV-2 в группах пациентов с активным ТБ и без ТБ в анамнезе через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 (60,5% и 84,2% соответственно) (рис. 4).

Одним из антигенов ТиграТест® SARS-CoV-2 тест-системы является S-белок SARS-CoV-2-вируса, что позволило нам изучить длительность иммунологической Т-клеточной памяти непосредственно к данному белку. При данном определении число пациентов с отрицательным результатом теста было больше, чем при стандартном определении наличия Т-клеток памяти к нескольким антигенам SARS-CoV-2-вируса (рис. 4–5) как в группе

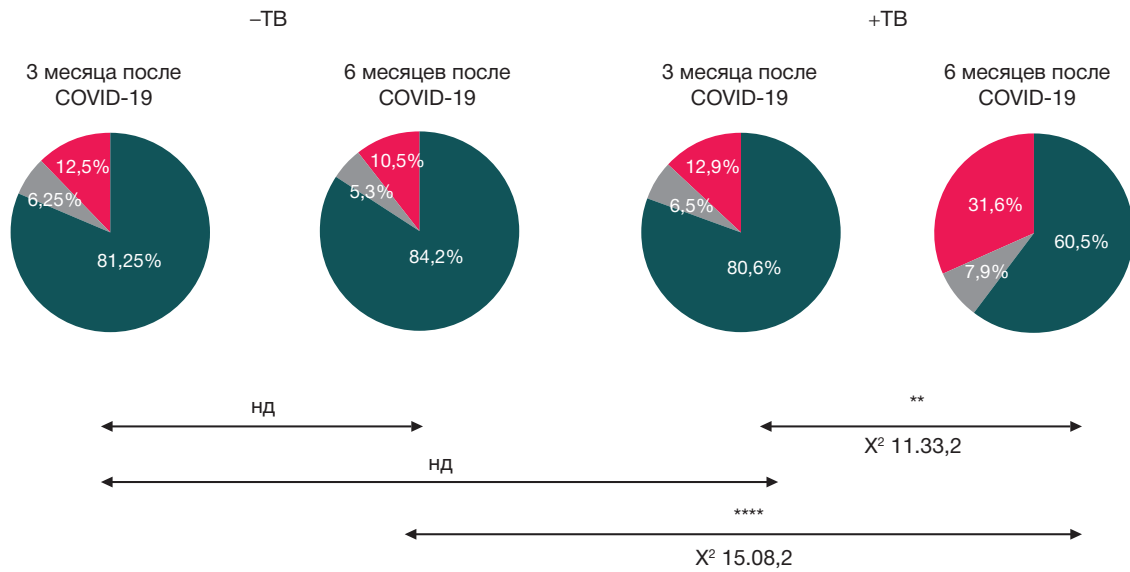
пациентов с активным ТБ, так и без ТБ в анамнезе. Было показано, что в группе пациентов с ТБ легких в 57,9% случаев не обнаруживаются Т-клетки памяти к S-белку SARS-CoV-2 через 6 месяцев после перенесенного вирусного заболевания, в то время как в группе пациентов без ТБ легких таких пациентов всего 21% (рис. 5).

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее была всесторонне исследована взаимосвязь между вирусом COVID-19 и ТБ, при этом основное внимание уделяли коинфекции и влиянию инфекции SARS-CoV-2 на латентный ТБ. В данном исследовании изучалось влияние ТБ на длительность иммунологической памяти на вирусные



**Рис. 3.** Титр IgG к антигенам SARS-CoV-2 вируса в сыворотке крови лиц, перенесших COVID-19 в срок до 3-х и 6 месяцев до момента включения в исследование, без ТБ легких в анамнезе (-ТБ) и с диагнозом активный ТБ легких (+ТБ). Данные представлены в виде индекса позитивности (ИП), рассчитанного в соответствии с рекомендацией фирмы-изготовителя. нд — различия не достоверны; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,0001$



**Рис. 4.** Различия в количестве положительных, отрицательных или сомнительных результатов теста по определению CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Т-клеток памяти к антигенам SARS-CoV-2-вируса у лиц, перенесших COVID-19 в срок до 3-х и 6 месяцев до момента включения в исследование с диагнозом ТБ легких и без ТБ легких. Зеленая часть диаграммы — пациенты с положительным результатом теста на определение Т-клеток памяти к антигенам SARS-CoV-2-вируса; серая часть диаграммы — пациенты с неопределенным результатом теста на определение Т-клеток памяти к антигенам SARS-CoV-2-вируса; красная часть диаграммы — пациенты с отрицательным результатом теста на определение Т-клеток памяти к антигенам SARS-CoV-2-вируса. (-TB) — пациенты, перенесшие COVID-19 без ТБ в анамнезе; (+TB) — пациенты с диагнозом ТБ, перенесшие COVID-19; нд — различия не достоверны; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$

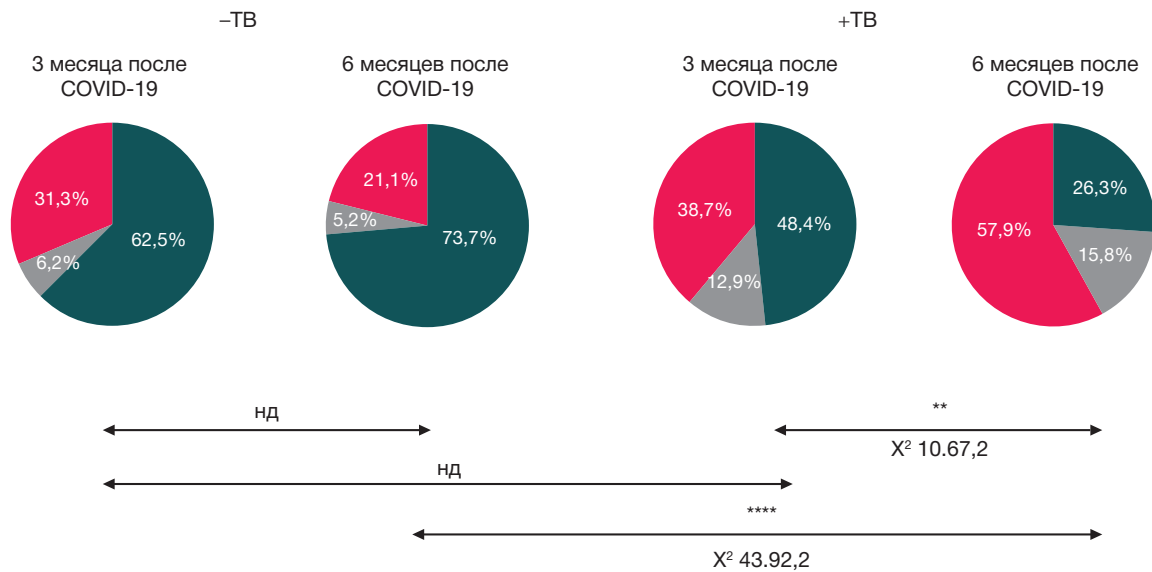
антигены. Наши результаты свидетельствуют о возможном снижении эффекторного ответа и усилении регуляторных механизмов иммунного ответа на антигены SARS-CoV-2 под влиянием бактериальной инфекции.

Данные двух крупных (> 1000 человек) исследований показали, что титры циркулирующих IgG к SARS-CoV-2 хорошо поддерживаются в течение 3–4 месяцев [19, 23]. Вирусспецифичные В-клетки памяти, антитела и Т-клетки памяти были обнаружены в случаях легкого протекания COVID-19 примерно через 90 дней после заражения [24].

При изучении взаимодействия с латентным ТБ (ЛТБИ) в одной из работ было проведено обследование серопозитивных, бессимптомных инфицированных SARS-CoV-2 людей в Индии и сравнение иммунных реакций у

IGRA-положительных (ЛТБИ) и негативных людей [25]. Авторы показали, что у IGRA-положительных людей были более высокие уровни гуморального, цитокинового и острофазового ответов по сравнению с IGRA-отрицательными людьми, и, таким образом, пришли к выводу, что ЛТБИ может существенно влиять на системное воспаление, а также цитокиновый ответ и повышенную способность нейтрализующих антител у SARS-CoV-2-инфицированных людей.

Активное заболевание ТБ может негативно влиять на способность пациента генерировать SARS-CoV-2-специфический иммунный ответ, на основании анализа продукции IFN $\gamma$  Т-клетками в когорте коинфицированных участников [26]. В цельной крови пациентов с ТБ/



**Рис. 5.** Различия в количестве положительных, отрицательных или сомнительных результатов теста по определению CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Т-клеток памяти к антигенам S-белка SARS-CoV-2-вируса у лиц, перенесших COVID-19 в срок до 3-х и 6 месяцев до момента включения в исследование с диагнозом ТБ легких (+ТБ) и без ТБ легких (-ТБ). Зеленая часть диаграммы — пациенты с положительным результатом теста на определение Т-клеток памяти к антигенам S-белка SARS-CoV-2-вируса; серая часть диаграммы — пациенты с неопределенным результатом теста на определение Т-клеток памяти к антигенам S-белка SARS-CoV-2-вируса; красная часть диаграммы — пациенты с отрицательным результатом теста на определение Т-клеток памяти к антигенам S-белка SARS-CoV-2-вируса. нд — различия не достоверны; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,0001$



COVID-19 обнаружена самая низкая секреция IFN $\gamma$  в ответ на стимуляцию пептидом SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами с COVID-19 и пациентами с ЛТБИ/COVID-19. Авторы показали, что пациенты COVID-19 с латентным или активным ТБ все еще способны реагировать на Mtb-специфичные антигены. Однако только 20% больных активным ТБ с COVID-19 имели положительный ответ по сравнению с 64% пациентов с COVID-19 с ЛТБИ, что указывает на то, что активный ТБ угнетает COVID-19-специфичный иммунный ответ хозяина [26], и подтверждает полученные ранее в работе [24] результаты в отношении COVID-19 с ТБ/ВИЧ [27].

Проведено обследование 119 человек и сравнение иммунного профиля плазмы крови 14 пациентов с коинфекцией ТБ/COVID-19, пациентов с коинфекцией COVID-19, пациентов с коинфекцией ТБ и 20 здоровых лиц из контрольной группы посредством 27-компонентного мультиплексного анализа [28]. Авторы обнаружили, что уровни циркулирующего TNF имеют наиболее сильную связь с коинфекцией ТБ/COVID-19 по сравнению с COVID-19. Они также показали, что у коинфицированных

пациентов снижен SARS-CoV-2-специфичный ответ по ряду провоспалительных цитокинов и/или хемокинов, противовоспалительных цитокинов и факторов роста, а также (в меньшей степени) сделали вывод, что коинфекция негативно влияет на Mtb-специфичный ответ.

## ВЫВОДЫ

В то время как в подавляющем количестве опубликованных исследований срок наблюдения за противовирусным иммунитетом у больных ТБ, перенесших COVID-19, ограничивался 3–4 месяцами [29], нами продемонстрировано снижение вирус-специфичного гуморального и клеточного иммунного ответа у пациентов с ТБ-коинфекцией через 6 месяцев после перенесенного COVID-19. Представленные нами данные указывают на сокращение длительности протективного антиковидного иммунитета под влиянием сопутствующей ТБ-инфекции. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение долгосрочных последствий коинфекции SARS-CoV-2 и Mtb.

## Литература

- Kulesza J, Kulesza E, Koziński P, Karpik W, Broncel M, Fol M. BCG and SARS-CoV-2-What Have We Learned? *Vaccines* (Basel). 2022; 10 (10): 1641. DOI: 10.3390/vaccines10101641.
- Shah T, Shah Z, Yasmeen N, Baloch Z, Xia X. Pathogenesis of SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis Coinfection. *Front Immunol*. 2022; 13: 909011. DOI: 10.3389/fimmu.2022.909011.
- Kang TG, Kwon KW, Kim K, Lee I, Kim MJ, Ha SJ, Shin SJ. Viral coinfection promotes tuberculosis immunopathogenesis by type I IFN signaling-dependent impediment of Th1 cell pulmonary influx. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 3155. DOI: 10.1038/s41467-022-30914-3.
- Wells G, Glasgow JN, Nargan K, Lumamba K, Madansein R, Maharaj K, et al. A high-resolution 3D atlas of the spectrum of tuberculous and COVID-19 lung lesions. *EMBO Mol Med*. 2022; 14 (11): e16283. DOI: 10.15252/emmm.202216283.
- Flores-Lovon K, Ortiz-Saavedra B, Cueva-Chicaña LA, Aperrigue-Lira S, Montes-Madariaga ES, Soriano-Moreno DR et al. Immune responses in COVID-19 and tuberculosis coinfection: A scoping review. *Front Immunol*. 2022; 13: 992743. DOI: 10.3389/fimmu.2022.992743.
- Shepelkova GS, Evstifeev VV, Berezovsky YS, Tarasov RV, Bagirov MA, Yermeev VV. Lung Inflammation Signature in Post-COVID-19 TB Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (22): 16315. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms242216315>.
- Chen Y, Wang Y, Fleming J, Yu Y, Gu Y, Liu C, Fan L, Wang X, Cheng M, Bi L, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *medRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.10.20033795.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19 (3): 141–54. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020; 181 (7): 1489–501.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020; 586 (7830): 516–27. DOI: 10.1038/s41586-020-2798-3. 2020.
- Stephens DS and McElrath MJ. COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA*. 2020; 324 (13): 1279–81. DOI: 10.1001/jama.2020.16656.
- Piccoli L, Park YJ, Tortorici MA, Czudnochowski N, Walls AC, Beltramello M et al. Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology. *Cell*. 2020; 183 (4): 1024–42.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.037.
- Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. 2020; 21 (12): 1506–16. DOI: 10.1038/s41590-020-00814-z.
- Juno JA, Tan HX, Lee WS, Reynaldi A, Kelly HG, Wragg K, et al. Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26 (9): 1428–34. DOI: 10.1038/s41591-020-0995-0.
- Meckiff BJ, Ramírez-Suástegui C, Fajardo V, Chee SJ, Kusnadi A, Simon H, et al. Imbalance of Regulatory and Cytotoxic SARS-CoV-2-Reactive CD4<sup>+</sup> T Cells in COVID-19. *Cell*. 2020; 183 (5): 1340–1353.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.001.
- Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020; 183 (4): 996–1012.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
- Oja AE, Saris A, Ghandour CA, Kragten NAM, Hogema BM, Nossent EJ, et al. Divergent SARS-CoV-2-specific T- and B-cell responses in severe but not mild COVID-19 patients. *Eur J Immunol*. 2020; 50 (12): 1998–2012. DOI: 10.1002/eji.202048908.
- Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol*. 2020; 21 (11): 1336–45. DOI: 10.1038/s41590-020-0782-6.
- Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020; 383 (18): 1724–34. DOI: 10.1056/NEJMoa2026116.
- Lipsitch M, Kahn R, Mina MJ. Antibody testing will enhance the power and accuracy of COVID-19-prevention trials. *Nat Med*. 2020; 26 (6): 818–9. DOI: 10.1038/s41591-020-0887-3.
- Nelde A, Billich T, Heitmann JS, Maringer Y, Salih HR, Roerden M et al. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol*. 2021; 22 (1): 74–85. DOI: 10.1038/s41590-020-00808-x.
- Siddiqi SH, Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BACTEC MGIT 960 TB System. 2006; 89 p.
- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020; 370 (6521): 1227–30. DOI: 10.1126/science.abd7728.
- Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune

- Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*. 2021; 184(1): 169–83. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.029.
25. Rajamanickam A, Kumar NP, Padmapriyadarsini C, Nancy A, Selvaraj N, Karunanithi K, et al. Latent tuberculosis co-infection is associated with heightened levels of humoral, cytokine and acute phase responses in seropositive SARS-CoV-2 infection. *J Infect*. 2021; 83 (3): 339–46. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.07.029.
  26. Petrone L, Petruccioli E, Vanini V, Cuzzi G, Gualano G, Vittozzi P, et al. Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*. 2021; 113 Suppl 1: S82–S7. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.090.
- References**
1. Kulesza J, Kulesza E, Koziński P, Karpik W, Broncel M, Fol M. BCG and SARS-CoV-2-What Have We Learned? *Vaccines (Basel)*. 2022; 10 (10): 1641. DOI: 10.3390/vaccines10101641.
  2. Shah T, Shah Z, Yasmeen N, Baloch Z, Xia X. Pathogenesis of SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis Coinfection. *Front Immunol*. 2022; 13: 909011. DOI: 10.3389/fimmu.2022.909011.
  3. Kang TG, Kwon KW, Kim K, Lee I, Kim MJ, Ha SJ, Shin SJ. Viral coinfection promotes tuberculosis immunopathogenesis by type I IFN signaling-dependent impediment of Th1 cell pulmonary influx. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 3155. DOI: 10.1038/s41467-022-30914-3.
  4. Wells G, Glasgow JN, Nargan K, Lumamba K, Madansein R, Maharaj K, et al. A high-resolution 3D atlas of the spectrum of tuberculous and COVID-19 lung lesions. *EMBO Mol Med*. 2022; 14 (11): e16283. DOI: 10.15252/emmm.202216283.
  5. Flores-Lovon K, Ortiz-Saavedra B, Cueva-Chicaña LA, Aperrigue-Lira S, Montes-Madariaga ES, Soriano-Moreno DR et al. Immune responses in COVID-19 and tuberculosis coinfection: A scoping review. *Front Immunol*. 2022; 13: 992743. DOI: 10.3389/fimmu.2022.992743.
  6. Shepelkova GS, Evstifeev VM, Berezovskiy YS, Tarasov RV, Bagirov MA, Yeremeev VV. Lung Inflammation Signature in Post-COVID-19 TB Patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (22): 16315. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms242216315>.
  7. Chen Y, Wang Y, Fleming J, Yu Y, Gu Y, Liu C, Fan L, Wang X, Cheng M, Bi L, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.10.20033795.
  8. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19 (3): 141–54. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
  9. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020; 181 (7): 1489–501.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
  10. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020; 586 (7830): 516–27. DOI: 10.1038/s41586-020-2798-3.
  11. Stephens DS and McElrath MJ. COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA*. 2020; 324 (13): 1279–81. DOI: 10.1001/jama.2020.16656.
  12. Piccoli L, Park YJ, Tortorici MA, Czudnochowski N, Walls AC, Beltramello M et al. Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology. *Cell*. 2020; 183 (4): 1024–42.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.037.
  13. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. 2020; 21 (12): 1506–16. DOI: 10.1038/s41590-020-00814-z.
  14. Juno JA, Tan HX, Lee WS, Reynaldi A, Kelly HG, Wragg K, et al. Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26 (9): 1428–34. DOI: 10.1038/s41591-020-0995-0.
  15. Meckliff BJ, Ramírez-Suástegui C, Fajardo V, Chee SJ, Kusnadi A, Simon H, et al. Imbalance of Regulatory and Cytotoxic SARS-CoV-2-Reactive CD4<sup>+</sup> T Cells in COVID-19. *Cell*. 2020; 183 (5): 1340–1353.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.001.
  27. Riou C, du Bruyn E, Stek C, Daroowala R, Goliath RT, Abrahams F, et al. Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 response to COVID-19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection. *J Clin Invest*. 2021; 131 (12): e149125. DOI: 10.1172/JCI149125.
  28. Najafi-Fard S, Aiello A, Navarra A, Cuzzi G, Vanini V, Migliori GB, et al. Characterization of the immune impairment of patients with tuberculosis and COVID-19 coinfection. *Int J Infect Dis*. 2023; 130 (Suppl 1): S34–S42. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.03.021.
  29. Batha GES, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology*. 2022; 19: 158. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01891-2>.
  16. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020; 183 (4): 996–1012.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
  17. Oja AE, Saris A, Ghandour CA, Kragten NAM, Hogema BM, Nossent EJ, et al. Divergent SARS-CoV-2-specific T- and B-cell responses in severe but not mild COVID-19 patients. *Eur J Immunol*. 2020; 50 (12): 1998–2012. DOI: 10.1002/eji.202048908.
  18. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol*. 2020; 21 (11): 1336–45. DOI: 10.1038/s41590-020-0782-6.
  19. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdóttir K, Holm H, Eythorsson E et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020; 383 (18): 1724–34. DOI: 10.1056/NEJMoa2026116.
  20. Lipsitch M, Kahn R, Mina MJ. Antibody testing will enhance the power and accuracy of COVID-19-prevention trials. *Nat Med*. 2020; 26 (6): 818–9. DOI: 10.1038/s41591-020-0887-3.
  21. Nelde A, Bilich T, Heitmann JS, Maringer Y, Salih HR, Roerden M et al. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol*. 2021; 22 (1): 74–85. DOI: 10.1038/s41590-020-00808-x.
  22. Siddiqi SH, Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BACTEC MGIT 960 TB System. 2006; 89 p.
  23. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020; 370 (6521): 1227–30. DOI: 10.1126/science.abd7728.
  24. Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*. 2021; 184(1): 169–83. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.029.
  25. Rajamanickam A, Kumar NP, Padmapriyadarsini C, Nancy A, Selvaraj N, Karunanithi K, et al. Latent tuberculosis co-infection is associated with heightened levels of humoral, cytokine and acute phase responses in seropositive SARS-CoV-2 infection. *J Infect*. 2021; 83 (3): 339–46. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.07.029.
  26. Petrone L, Petruccioli E, Vanini V, Cuzzi G, Gualano G, Vittozzi P, et al. Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*. 2021; 113 Suppl 1: S82–S7. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.090.
  27. Riou C, du Bruyn E, Stek C, Daroowala R, Goliath RT, Abrahams F, et al. Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 response to COVID-19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection. *J Clin Invest*. 2021; 131 (12): e149125. DOI: 10.1172/JCI149125.
  28. Najafi-Fard S, Aiello A, Navarra A, Cuzzi G, Vanini V, Migliori GB, et al. Characterization of the immune impairment of patients with tuberculosis and COVID-19 coinfection. *Int J Infect Dis*. 2023; 130 (Suppl 1): S34–S42. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.03.021.
  29. Batha GES, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology*. 2022; 19: 158. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01891-2>.