



ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения

О. В. ФИЛИНЮК¹, А. С. АЛЛИЛУЕВ^{1,2}, Д. Э. АМИЧБА¹, П. Н. ГОЛУБЧИКОВ², Ю. С. ПОПЕЛО¹, М. Н. ДОБКИНА^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ», г. Томск, РФ

²ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск, РФ

³ОГБУЗ «Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями», г. Томск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить частоту встречаемости множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) у впервые выявленных больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса на территории Томской области, оценить исходы их лечения.

Материалы и методы. Представленные результаты получены на основе ретроспективного когортного исследования 788 больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, которые были зарегистрированы для лечения МЛУ-туберкулеза в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», в период с января 2017 г. по апрель 2019 г.

Результаты. В Томской области уровень первичной МЛУ МБТ достигает 31,3% у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-негативным статусом этот показатель – 24,2%. Частота первичной МЛУ/ШЛУ МБТ достигает 40% среди умерших пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Эффективность лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции низкая – эффективный курс достигнут только у 7,3% больных. В целом (без учета данных о лекарственной устойчивости МБТ и приема антиретровирусной терапии) эффективность лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией значительно ниже, чем больных туберкулезом с негативным ВИЧ-статусом: 37,7 и 61,9% соответственно, ОШ 0,38 [0,28; 0,50], $p = 0,001$.

Ключевые слова: МЛУ-туберкулез, ВИЧ-инфекция, эффективность лечения, летальность

Для цитирования: Филинчук О. В., Аллилуев А. С., Амичба Д. Э., Голубчиков П. Н., Попело Ю. С., Добкина М. Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 45-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51>

HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: the frequency of co-infection and treatment efficacy

O. V. FILINYUK¹, A. S. ALLILUEV^{1,2}, D. E. AMICHBA¹, P. N. GOLUBCHIKOV², YU. S. POPELO¹, M. N. DOBKINA^{1,3}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

³Tomsk Center for AIDS and Infectious Diseases Prevention and Control, Tomsk, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: in Tomsk Region, to establish the frequency of multiple drug resistance (MDR) of mycobacterium tuberculosis (MBT) in new tuberculosis patients with the reference to their HIV status and to assess their treatment outcomes.

Subjects and methods. The presented results were obtained from a retrospective cohort study of 788 new tuberculosis patients who were registered for MDR TB treatment at Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center from January 2017 to April 2019.

Results. In Tomsk Region, the level of primary MDR reaches 31.3% in patients with TB/HIV co-infection, while in HIV negative tuberculosis patients, this rate is 24.2%. The incidence of primary MDR/XDR MTB reaches 40% among deceased patients with TB/HIV co-infection. Treatment efficacy in MDR/XDR TB patients with associated HIV infection is low – the effective treatment was achieved only in 7.3% of them. In general (excluding the data on MTB drug resistance and antiretroviral therapy), treatment efficacy of tuberculosis patients with HIV infection is significantly lower versus HIV negative tuberculosis patients: 37.7% and 61.9%, respectively, OR 0.38 [0.28; 0.50], $p = 0.001$.

Key words: MDR tuberculosis, HIV infection, treatment efficacy, lethality

For citations: Filinyuk O.V., Alliluev A.S., Amichba D.E., Golubchikov P.N., Popelo Yu.S., Dobkina M.N. HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: the frequency of co-infection and treatment efficacy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 45-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51>

Для корреспонденции:

Филинчук Ольга Владимировна
E-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

Correspondence:

Olga V. Filinyuk
Email: filinyuk.olga@yandex.ru

Сведения о частоте туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), разнятся и находятся в диапазоне от 5,6 до 24% [5, 11, 13, 16-20]. В отечественных исследованиях показано, что первичная МЛУ МБТ у ЛЖВ встречается значительно чаще, чем среди лиц с нега-

тивным ВИЧ-статусом [4, 8, 15], а среди умерших с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции частота первичной МЛУ МБТ достигала 60,7% (в том числе первичная широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – 5,8%) [2].

Существенно различаются и данные по результатам лечения МЛУ-туберкулеза у ЛЖВ. Так, по

данным метаанализа статей до 2014 г., излечение от туберкулеза у взрослых ЛЖВ зафиксировано в 49,9% случаев и фактически не отличалось от такового у ВИЧ-негативных больных МЛУ-туберкулезом [14]. В подобном исследовании (2019 г.) результаты эффективного лечения МЛУ-туберкулеза варьировали от 28,6 до 54,7% среди ЛЖВ, получавших антиретровирусную терапию (АРТ), и от 22,2 до 57,7% среди не получавших АРТ. Излечения достигают у 34,9% больных туберкулезом среди ЛЖВ, а у 18,1% наступает летальный исход [12]. По данным отечественной статистики, в 2015-2016 гг. у ЛЖВ доля эффективного лечения туберкулеза (впервые выявленный, рецидив) с лекарственной устойчивостью МБТ как минимум к рифампицину достигает 16,5%, а летальность составляет 39% [1]. По данным отечественных авторов, включение в схему терапии ЛЖВ бедаквилена существенно повышает эффективность терапии, однако не достигает показателей характерных для ВИЧ-негативных пациентов [3, 9, 10].

Распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ в Томской области в 2018 г. составила 33,8 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 8,5 на 100 тыс. населения. Доля МЛУ-туберкулеза среди контингентов больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, состоявших на диспансерном учете в 2018 г., зарегистрирована на уровне 56,3%, а среди впервые выявленных больных – 31,8% [6]. В регионе снижается заболеваемость ВИЧ-инфекцией (2016 г. – 120,0; 2017 г. – 115,6; 2018 г. – 86,9 на 100 тыс. населения), но доля больных с впервые выявленным туберкулезом среди ЛЖВ значительно увеличивается (2016 г. – 19,8%; 2017 г. – 26,7%; 2018 г. – 36,2%; 2019 г. – 43,3%).

Цель исследования: установить частоту встречаемости МЛУ МБТ у впервые выявленных больных туберкулезом в зависимости от ВИЧ-статуса на территории Томской области, оценить исходы их лечения.

Материалы и методы

Объектом ретроспективного когортного исследования стали все достигшие 18-летнего возраста зарегистрированные для лечения больные впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в период с января 2017 г. по апрель 2019 г. в Томской области. Определены две группы пациентов: туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и)

и туберкулез без ВИЧ-инфекции (ТБ). Диагностика лекарственной устойчивости МБТ осуществлялась молекулярно-генетическими методами (система GeneXpert, ПЦР), методом посева (на плотных питательных средах Левенштейна – Йенсена и в автоматизированной системе Bactec MGIT 960). Химиотерапия МЛУ-туберкулеза соответствовала федеральным клиническим рекомендациям по лечению туберкулеза органов дыхания. Эффективность лечения больных определяли с учетом действующих нормативных документов без учета использования АРТ в группе ТБ/ВИЧ-и. Количественные признаки представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me (Q_1 ; Q_3), качественные – в виде абсолютных и относительных величин – абс. (%). Сравнение данных двух групп наблюдения проводили с использованием критериев χ^2 Пирсона, Манна – Уитни, Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В таблицах сопряженности 2×2 определяли ОШ и 95%-ный доверительный интервал [95% ДИ] по методу Уилсона [7].

Результаты исследования

Проведен анализ данных 788 больных (группа ТБ/ВИЧ-и – 329, группа ТБ – 459). Среди больных преобладали мужчины с одинаковой частотой распределения в группах наблюдения (239, 73% – в группе ТБ/ВИЧ-и, 335, 73% – в группе ТБ). Медиана возраста больных группы ТБ/ВИЧ-и составила 37 лет с межквартильным размахом (33; 42). Медиана возраста больных группы ТБ – 47 (36; 59) лет, $p < 0,000$. По возрасту больные распределились следующим образом: 18-40 лет в группе ТБ/ВИЧ-и был 221 (67,2%) пациент, в группе ТБ – 151 (32,9%) ($p = 0,000$); 41-55 лет – 97 (29,5%) и 159 (34,6%) соответственно; 56 лет и старше – 11 (3,3%) и 140 (30,5%) соответственно. В группе ТБ/ВИЧ-и преобладали городские жители (216 – 65,6%), в группе ТБ они составили 208 (45,3%), $p = 0,000$.

Среди пациентов группы ТБ/ВИЧ-и большинство имели поздние стадии ВИЧ-инфекции: 4Б – 220 (66,9%), 4В – 53 (16,1%) пациента. Стадия 3 была у 53 (16,1%) больных.

Давность заболевания ВИЧ-инфекцией к моменту выявления туберкулеза представлена в табл. 1. Максимальная давность ВИЧ-инфекции (18 лет) зарегистрирована у 1 пациента. У пациентов с одновременным выявлением обоих заболеваний в

Таблица 1. Давность выявления ВИЧ-инфекции у больных к моменту выявления туберкулеза ($n = 328$)

Table 1. The time when HIV was detected in the patients with newly detected tuberculosis ($n = 328$)

Параметры	Длительность ВИЧ-инфекции до выявления туберкулеза				
	при выявлении ТБ	1 год	от 1 года до 3 лет	от 3 до 5 лет	более 5 лет
абс., % [95% ДИ]	125 (38,1) [33; 43]	32 (9,7) [6; 13]	83 (25,3) [21; 30]	63 (19,2) [15; 23]	25 (7,6) [5; 10]
CD4 ⁺ в 1 мл Me (Q_1 ; Q_3)	215 (85; 393)	206 (64; 263)	165 (75,5; 284,5)	194 (86; 361)	96 (42; 144)

40% случаях количество CD4⁺-лимфоцитов не достигало 100 кл/мкл.

Иммуносупрессия была наиболее выражена у больных туберкулезом с давностью ВИЧ-инфекции более 5 лет. В целом у пациентов группы ТБ/ВИЧ-и количество CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл на момент выявления туберкулеза значительно варьировало (рис. 1). Установлено, что число CD4⁺-лимфоцитов менее 199 кл/мкл было у 174 (52,9%) [47%; 58%], от 200 до 349 кл/мкл – у 120 (36,5%) [31%; 42%], от 350 до 499 кл/мкл – у 47 (14,3%) [11%; 18%] и 500 кл/мкл и более – у 34 (10,3%) [7%; 14%].

На рис. 2 представлено распределение больных по клиническим формам туберкулеза в группах, также указаны уровни CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл для пациентов группы ТБ/ВИЧ-и (1-я группа).

В группе ТБ/ВИЧ-и преобладали пациенты с диссеминированным туберкулезом легких, а в группе ТБ – с инфильтративным туберкулезом. У пациентов с диссеминированным туберкулезом легких группы ТБ/ВИЧ-и наблюдалась глубокая иммуносупрессия (129 (52, 251) кл/мкл), у пациентов с «другими» локализациями специфического процесса (туберкулез верхних дыхательных путей: гортани, трохеи, бронхов) уровень CD4⁺-лимфоцитов был относительно высоким (488 (435; 541) кл/мкл).

Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом бактериоскопии были обнаружены у 173 (52,58% [47%; 58%]) больных группы ТБ/ВИЧ-и и у 232 (50,5% [45%; 56%]) пациентов группы ТБ

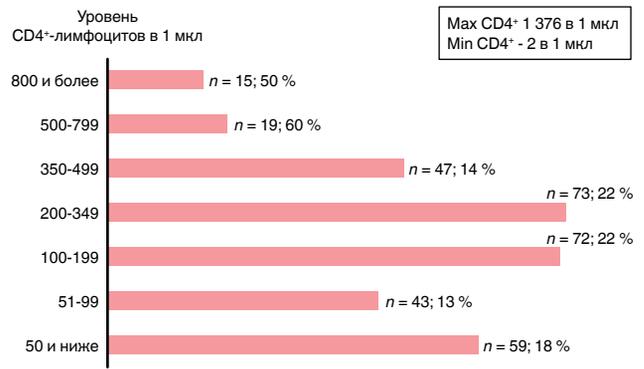


Рис. 1. Уровень CD4⁺-лимфоцитов (кл/мкл) у ВИЧ-инфицированных больных при выявлении туберкулеза (n = 328)

Fig. 1. CD4⁺ count (cells/ μ L) in HIV infected patients upon detection of tuberculosis (n = 328)

(p = 0,572). При этом обнаружение КУМ в мокроте у больных ТБ/ВИЧ-и сочеталось с более выраженной иммуносупрессией. Так, при КУМ(+) медиана CD4⁺-лимфоцитов составила 141,5 (54; 288) кл/мкл, при КУМ(-) – 212 (108; 389,5).

В табл. 2 представлена лекарственная чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) в обеих группах. Выявлено, что чувствительность МБТ ко всем лекарственным средствам была сохранена лишь у 141 (42,8% [38%; 48%]) больного группы ТБ/ВИЧ-и, что значимо

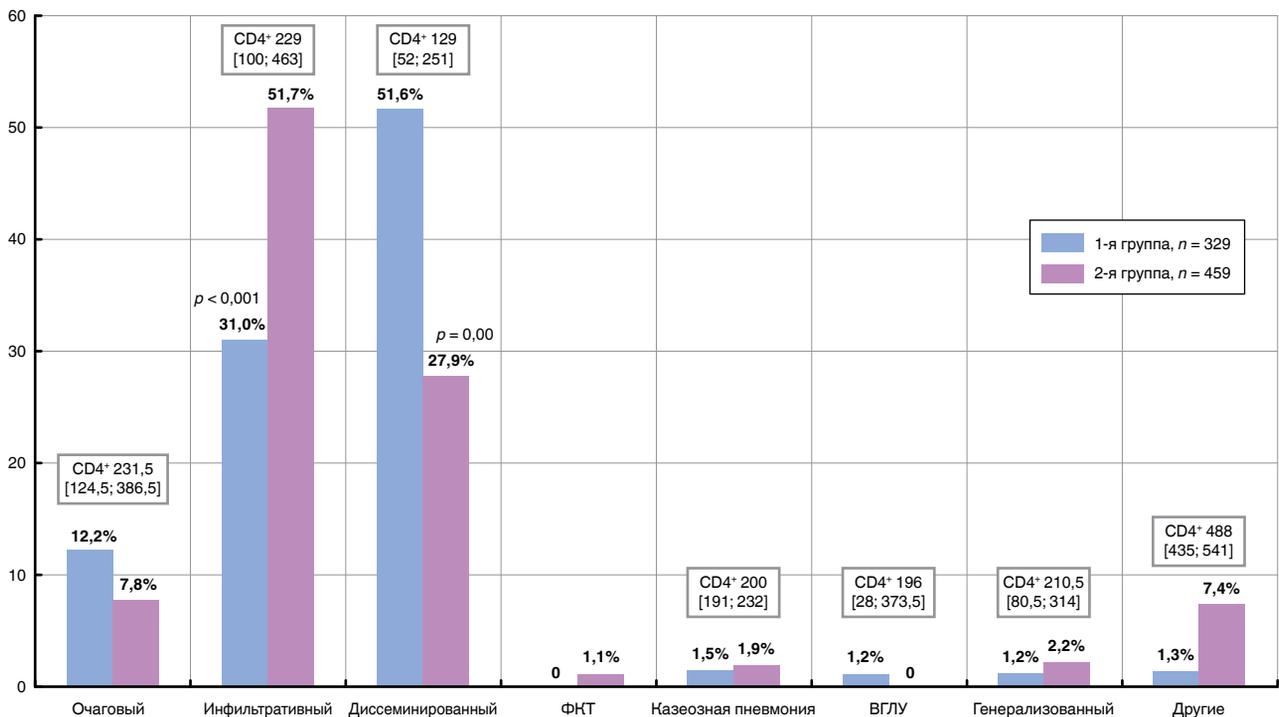


Рис. 2. Распределение (%) впервые выявленных больных туберкулезом (n = 788) по клиническим формам заболевания в зависимости от ВИЧ-статуса. В прямоугольниках обозначены уровни CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл у пациентов группы ТБ/ВИЧ-и (1-я группа), Me [Q₁; Q₃]

Fig. 2. Distribution (%) of new tuberculosis patients (n = 788) by clinical forms of the disease with the reference to HIV status. The rectangles indicate the CD4⁺ number in 1 μ l in TB/HIV patients (Group 1), Me [Q₁; Q₃]

Таблица 2. Лекарственная чувствительность МБТ у пациентов обеих групп (n = 787)

Table 2. Drug resistance in the patients from both groups (n = 787)

№ п/п	Вид лекарственной устойчивости МБТ	Группа ТБ/ВИЧ-и (n = 329)		Группа ТБ (n = 458)		p*	ОШ [95% ДИ]
		абс	% [95% ДИ]	абс	% [95% ДИ]		
0	Чувствительность сохранена	141	42,8 [38; 48]	262	57,2 [53; 62]	p < 0,001	0,6 [0,42; 0,74]
1	H, H + любые ПТП, но не R	39	11,8 [8; 15]	61	13,3 [11; 16]	p = 0,543	0,875 [0,57; 1,34]
2	R, H + R + другие ПТП, но не фторхинолоны и инъекционные	103	31,3 [26; 36]	82	17,9 [15; 21]	p < 0,001	2,1 [1,50; 2,92]
3	H + R + фторхинолоны + инъекционные + другие ПТП	29	8,8 [6; 12]	29	6,3 [4; 8]	p = 0,189	1,4 [0,84; 2,4]
4	S	17	5,2 [3; 8]	24	5,2 [4; 7]	p = 0,964	0,9 [0,52; 1,87]

Примечание: * использовался критерий χ^2 Пирсона.

H – изониазид, R – рифампицин, S – стрептомицин, ПТП – противотуберкулезные препараты

ниже, чем в группе ТБ – 262 (57,2% [53%; 62%]), p = 0,000.

Изучение спектра лекарственной устойчивости МБТ показало неблагоприятную картину по МЛУ как в группе ТБ/ВИЧ-и, так и в группе ТБ. Лишь лекарственная устойчивость вида «R, H + R + другие ПТП, но не фторхинолоны и инъекционные» статистически значимо чаще обнаруживалась в группе ТБ/ВИЧ-и по сравнению с группой ТБ.

На начало февраля 2020 г. были известны исходы лечения у 759 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания (табл. 3). Остальные 29 больных продолжали лечение.

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что в целом (без учета данных о лекарственной устойчивости МБТ и приема АРТ) эффективность лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией значительно ниже, чем у больных туберкулезом с негативным ВИЧ-статусом: 37,7%; 95% ДИ [32; 43] и 61,9%; 95% ДИ [57; 66] соответственно, ОШ 0,38 [0,28; 0,50], p = 0,001. Высокий показатель

летальности «от других причин» (не от туберкулеза) в группе ТБ/ВИЧ-и был связан с глубоким иммунодефицитом и тяжелым состоянием пациентов. Так, на момент выявления туберкулеза у умерших пациентов группы ТБ/ВИЧ-и медиана CD4⁺-лимфоцитов составила 81 (37,3; 156) кл/мкл, а медиана срока лечения от туберкулеза – 27 (7; 101) дней.

Анализ эффективности лечения в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ позволил установить, что у 110 из 119 (92,4%) излеченных в группе ТБ/ВИЧ-и и у 259 из 275 (94,2%) в группе ТБ чувствительность МБТ к ПТП была сохранена или наблюдалась моно/полирезистентность. При неэффективной химиотерапии доля МЛУ МБТ достигала 88,3% в группе ТБ/ВИЧ-и и 85,9% в группе ТБ. На рис. 3 представлены виды лекарственной устойчивости МБТ среди умерших пациентов группы ТБ/ВИЧ-и, из чего следует, что в 40% (22 из 55) случаях они выделяли МЛУ/ШЛУ МБТ. Тогда как у 14 (82,3%) из 17 умерших от туберкулеза в группе ТБ чувствительность МБТ к ПТП была сохранена.

Таблица 3. Исходы лечения пациентов в обеих группах (n = 759)

Table 3. Treatment outcomes in both groups (n = 759)

№	Исходы	Группа ТБ/ВИЧ-и, (n = 315)		Группа ТБ, (n = 444)		p*	ОШ [95% ДИ]
		абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]		
		CD4 ⁺ в 1 мкл Me (Q ₁ ; Q ₃)					
1	Курс завершен, излечение	119	37,7 [32; 43]	275	61,9 [57; 66]	0,001	0,38 [0,28; 0,50]
		218 (95; 377)					
2	Курс неэффективный	77	24,4 [20; 29]	81	18,2 [15; 22]	0,039	1,45 [1,01; 2,02]
		172 (76,8; 321)					
3	Умер от ТБ	0	0	17	3,8 [2; 6]	-	-
4	Умер не от ТБ	55	17,5 [12; 19]	24	5,4 [3; 8]	0,001	3,64 [2,20; 6,01]
		81 (37,3; 156)					
5	Прерывание, отрыв	49	15,5 [12; 19]	32	7,2 [5; 10]	0,009	2,33 [1,46; 3,74]
		195 (100; 283)					
6	Выбыл: перевод в другой регион	15	4,8 [2; 7]	15	3,4 [2; 5]	0,682	1,41 [0,68; 2,93]
		285 (121; 418)					

Примечание: * использовался критерий χ^2 Пирсона

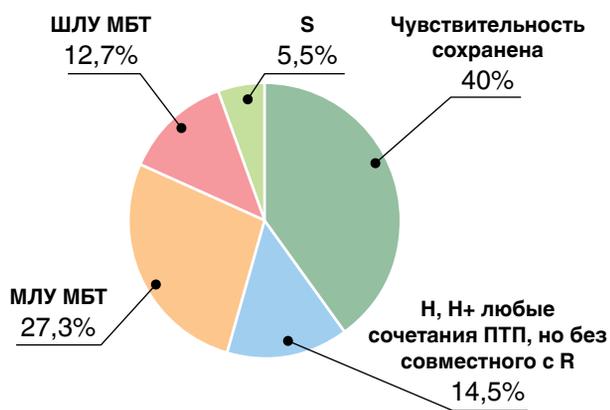


Рис. 3. Виды лекарственной устойчивости МБТ среди умерших пациентов группы ТБ/ВИЧ-и (n = 55)

Fig. 3. Drug resistance patterns among deceased TB/HIV patients (n = 55)

На начало февраля 2020 г. из 135 больных группы ТБ/ВИЧ-и, приступивших к лечению МЛУ/ШЛУ-туберкулеза, были известны результаты лечения у 123 пациентов. Из них излечились от МЛУ-туберкулеза только 9 (7,3%) больных, неэффективный курс химиотерапии зафиксирован у 68 (55,3%), летальный

исход – у 22 (17,9%), отрыв от лечения – у 16 (13%), переводы – у 8 (6,5%) пациентов.

Заключение

В Томской области уровень первичной МЛУ МБТ достигает 31,3% у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, что сопоставимо с таковым в регионах РФ с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции [6]; у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-негативным статусом этот показатель – 24,2%. Частота первичной МЛУ/ШЛУ МБТ достигает 40% среди умерших пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Эффективность лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции низкая – эффективный курс лечения достигнут только у 7,3% больных.

В целом (без учета данных о лекарственной устойчивости МБТ и приема АРТ) эффективность лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией значительно ниже, чем у больных туберкулезом с негативным ВИЧ-статусом: 37,7%; 95% ДИ [32; 43] и 61,9%; 95% ДИ [57; 66] соответственно, ОШ 0,38 [0,28; 0,50], $p = 0,001$.

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. Ашенова Г. Ж., Галкин В. Б., Загдын З. М. и др. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 67 с. <https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/mono2018.pdf>.
2. Викторова И. Б., Ханин А. Л., Зими́на В. Н. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией в крупном противотуберкулезном учреждении Кемеровской области // Журнал инфектологии. СПб. – 2017. – Т. 9, № 3 – С. 25-31. doi: 10.22625/2072.
3. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
4. Зими́на В. Н., Микова О. Е., Варещкая Т. А., Оборо́н Д. А., Дегтярева С. Ю., Сергеев В. И. Спектр первичной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарствам у больных туберкулезом в зависимости от статуса по вирусу иммунодефицита человека // Терапевтический архив. – 2017. – № 11 (89). – С. 50-54.
5. Каминский Г. Д., Кудлай Д. А., Панова А. Е., Паролина Л. Е., Перегудова А. Б., Пшеничная Н. Ю., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Тинькова В. В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза. Практическое руководство / под ред. И.А. Васильевой. – М., 2020. – 152 с.
6. Краснов В. А., Ревакина О. В., Филиппова О. П., Павленок И. В., Митрофанов Р. А. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе. – Новосибирск: Издательско-полиграфический центр НГМУ, 2019. – 96 с.
7. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
8. Попов С. А., Сабгайда Т. П., Радина Т. С. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 25-32. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32.

REFERENCES

1. Ashenova G.Zh., Galkin V.B., Zagdyn Z.M. et al. TB/VICH v Rossiyskoy Federatsii. *Epidemiologiya, osobennosti klinicheskikh proyavleniy i rezultaty lecheniya*. [TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, specific clinical manifestations and treatment outcomes]. S.A. Sterlikov, eds., Moscow, RIO TSNIOIIZ Publ., 2018, 67 p. <https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/mono2018.pdf>.
2. Viktorova I.B., Khanin A.L., Zimina V.N. Deaths in patients with HIV infection in a large TB institution in Kemerovo Region. *Journal Infektologii, St. Petersburg*, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 25-31. (In Russ.) doi 10.22625/2072.
3. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
4. Zimina V.N., Mikova O.E., Vareskaya T.A., Oborin D.A., Degtyareva S.Yu., Sergeev V.I. The pattern of primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in tuberculosis patients depending on HIV status. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, no. 11 (89), pp. 50-54. (In Russ.)
5. Kaminskiy G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoylova A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. *Taktika vracha pri vyavlenii, diagnostike i profilaktike sochetannoy infektsii VICH i tuberkuleza: prakticheskoe rukovodstvo*. [Tactics of the physician in the detection, diagnosis and prevention of TB/HIV co-infection. Practical guide]. I.A. Vasilyeva, eds., Moscow, 2020, 152 p.
6. Krasnov V.A., Revyakina O.V., Filippova O.P., Pavlenok I.V., Mitrofanov R.A. *Osnovnyye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnom okruge*. [Main indicators of tuberculosis control activities in the Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, Izdatel'sko-Poligraficheskiy Tsentr NGMU Publ., 2019, 96 p.
7. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
8. Popov S.A., Sabgayda T.P., Radina T.S. Assessment of correlation between HIV infection and tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 25-32. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32.

9. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62.
10. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
11. Akanbi M. O., Achenbach C., Taiwo B et al. Evaluation of Gene Xpert for routine diagnosis of HIV-associated tuberculosis in Nigeria: a prospective cohort study // BMC Pulm. Med. – 2017. – Vol. 17, № 87. doi:10.1186/s12890-017-0430-6.
12. Chem E. D., Van Hout M. C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis // BMC Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 723. doi:10.1186/s12879-019-4317-4.
13. Dagnra A. Y., Mlaga K. D., Adjoh K., Kadanga E., Disse K., Adekambi T. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis cases among HIV-positive and HIV-negative patients eligible for retreatment regimen in Togo using GeneXpert MTB/RIF // New Microbe New Infect. – 2015. – Vol. 8. – P. 24-27. doi:10.1016/j.nmni.2015.09.001.
14. Isaakidis P., Casas E. C., Das M. et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – № 8 (19). – P. 969-978.
15. Khanin A., Viktorova I., Kononchuk O. Primary drug resistance in HIV/tuberculosis patients in two large cities of Siberia // Eur. Respir. J. – 2016. – № 48. – PA2765; doi: 10.1183/13993003.
16. Lawn S. D., Brooks S. V., Kranzer K. et al. Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the xpert MTB/RIF assay: a prospective study // PLoS Med. – 2011. – Vol. 8, № 7. – P. e1001067. doi:10.1371/journal.pmed.1001067.
17. Magee M. J., Blumberg H. M., Broz D. et al. Prevalence of drug resistant tuberculosis among patients at high-risk for HIV attending outpatient clinics in Delhi India // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. – 2012. – Vol. 43, № 2. – P. 354-363.
18. Raizada N., Sachdeva K.S., Sreenivas A. et al. Catching the missing million: experiences in enhancing TB & DR-TB detection by providing upfront Xpert MTB/RIF testing for people living with HIV in India // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 2. :e0116721. doi:10.1371/journal.pone.0116721.
19. Saldanha N., Runwal K., Ghanekar C., Gaikwad S., Sane S., Pujari S. High prevalence of multi drug resistant tuberculosis in people living with HIV in Western Indias // BMC Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19, № 391. doi.org/10.1186/s12879-019-4042-z.
20. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N. Drug-resistant tuberculosis and HIV infection: current perspectives HIV/AIDS // Res. Palliat. Care. – 2020. – Vol. – 12. – P. 9-31. doi.org/10.2147/HIV.S193059.
9. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)
10. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
11. Akanbi M.O., Achenbach C., Taiwo B et al. Evaluation of Gene Xpert for routine diagnosis of HIV-associated tuberculosis in Nigeria: a prospective cohort study. *BMC Pulm. Med.*, 2017, vol. 17, no. 87. doi:10.1186/s12890-017-0430-6.
12. Chem E.D., Van Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 723. doi:10.1186/s12879-019-4317-4.
13. Dagnra A.Y., Mlaga K.D., Adjoh K., Kadanga E., Disse K., Adekambi T. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis cases among HIV-positive and HIV-negative patients eligible for retreatment regimen in Togo using GeneXpert MTB/RIF. *New Microbe New Infect.*, 2015, vol. 8, pp. 24-27. doi:10.1016/j.nmni.2015.09.001.
14. Isaakidis P., Casas E.C., Das M. et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, no. 8 (19), pp. 969-978.
15. Khanin A., Viktorova I., Kononchuk O. Primary drug resistance in HIV/tuberculosis patients in two large cities of Siberia. *Eur. Respir. J.*, 2016, no. 48, PA2765; doi: 10.1183/13993003.
16. Lawn S.D., Brooks S.V., Kranzer K. et al. Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the xpert MTB/RIF assay: a prospective study. *PLoS Med.*, 2011, vol. 8, no. 7, pp. e1001067. doi:10.1371/journal.pmed.1001067.
17. Magee M.J., Blumberg H.M., Broz D. et al. Prevalence of drug resistant tuberculosis among patients at high-risk for HIV attending outpatient clinics in Delhi India. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2012, vol. 43, no. 2, pp. 354-363.
18. Raizada N., Sachdeva K.S., Sreenivas A. et al. Catching the missing million: experiences in enhancing TB & DR-TB detection by providing upfront Xpert MTB/RIF testing for people living with HIV in India. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 2, :e0116721. doi:10.1371/journal.pone.0116721.
19. Saldanha N., Runwal K., Ghanekar C., Gaikwad S., Sane S., Pujari S. High prevalence of multi drug resistant tuberculosis in people living with HIV in Western Indias. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 391. doi.org/10.1186/s12879-019-4042-z.
20. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N. Drug-resistant tuberculosis and HIV infection: current perspectives HIV/AIDS. *Res. Palliat. Care*, 2020, vol. 12, pp. 9-31. doi.org/10.2147/HIV.S193059.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

Филинчук Ольга Владимировна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1838.
E-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

Аллилчев Александр Сергеевич

аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: allilchev233@gmail.com

Амихба Дмитрий Эдуардович

ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: normann333@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Siberian State Medical University,
2, Moskovsky Tr.,
Tomsk. 634050.

Olga V. Filinyuk

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1838.
Email: filinyuk.olga@yandex.ru

Aleksandr S. Alliluev

Post-graduate Student of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: allilchev233@gmail.com

Dmitry E. Amichba

Resident of Phthisiology and Pulmonology Department.
Email: normann333@yandex.ru

Попело Юлия Сергеевна

ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии.
E-mail: popeloyuliya@mail.ru

Добкина Марина Николаевна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
инфекционных болезней и эпидемиологии.
E-mail: domar69@mail.ru

Голубчиков Петр Николаевич

ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медцентр»,
заместитель главного врача по медицинской части.
634041, г. Томск, ул. Кузнецова, д. 26.
E-mail: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Yulia S. Popelo

Resident of X-ray Diagnostics and X-ray Therapy Department.
Email: popeloyuliya@mail.ru

Marina N. Dobkina

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Infections Diseases and Epidemiology Department.
Email: domar69@mail.ru

Petr N. Golubchikov

Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center,
Deputy Head Physician for Medical Activities.
26, Kuznetsova St., Tomsk, 634041.
Email: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Поступила 28.02.2020

Submitted as of 28.02.2020