ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

С. А. ПОПОВ¹, Т. П. САБГАЙДА^{1,2}, Т. С. РАДИНА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, Россия

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (ТБ-МЛУ) становятся главной проблемой для национальных программ борьбы с туберкулезом. Выводы из разных исследований ассоциаций ВИЧ-инфекции и мультирезистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) среди больных туберкулезом не всегда однозначны и очевидны.

Цель: обобщение данных о связи между ВИЧ-инфекцией и ТБ-МЛУ среди впервые выявленных больных посредством систематического обзора опубликованных результатов исследований.

Методика исследования. Проведена оценка качества исходных данных, точности и достоверности. Построены аппроксимирующие функции динамики ВИЧ-инфекция/ТБ-МЛУ и ТБ-МЛУ у впервые выявленных больных по данным 11 отобранных исследований. Для включенных в анализ исследований оценивали общий эффект влияния фактора ВИЧ-инфекции на ТБ-МЛУ.

Результаты. Анализ данных обобщенной группы впервые выявленных больных показал, что оценки риска выявления МЛУ МБТ у коинфицированных ВИЧ-инфекция/ТБ более высокие (OR 2,76; 95%-ный ДИ 2,35-3,24), чем среди больных туберкулезом с отрицательным ВИЧ-статусом, что свидетельствует о существенной положительной эпидемиологической связи между положительным статусом ВИЧ и МЛУ-ТБ.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, туберкулез и ВИЧ-инфекция

Для цитирования: Попов С. А., Сабгайда Т. П., Радина Т. С. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 25-32. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32

ASSESSMENT OF CORRELATION BETWEEN HIV INFECTION AND TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

S. A. POPOV¹, T. P. SABGAYDA^{1,2}, T. S. RADINA¹

¹National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

Human immunodeficiency virus (HIV) and tuberculosis with multiple drug resistance (MDR TB) are becoming the major problem for national tuberculosis control programs. Conclusions made by various studies investigating the association of HIV infection and multiple drug resistance of tuberculous mycobacteria in tuberculosis patients are not always unambiguous and evident.

The objective: to summarize data on the correlation between HIV infection and MDR TB among new cases through the systematic review of published results of studies.

Research methods. The quality, accuracy and authenticity of the initial data were assessed. Approximating functions of changes in HIV-TB-MDR and TB-MDR were built for new cases basing on the data of 11 selected studies. The general effect of HIV infection impact factor on TB-MDR was assessed for the studies included into the analysis.

Results. Data analysis for the consolidated group of new cases showed that the assessment of the risk of MDR detection was higher in those with TB/HIV co-infection (OR 2.76; 95% CI 2.35-3.24) versus HIV negative tuberculosis patients, which provided the evidence of the existing positive epidemiological correlation between the positive HIV status and MDR TB.

Key words: multiple drug resistant tuberculosis, TB/HIV co-infection

For citations: 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, P. 25-32. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32

Туберкулез (ТБ) и ВИЧ-инфекция являются хроническими инфекционными заболеваниями и на протяжении уже многих лет взаимно влияют на ход эпидемических процессов [24]. Туберкулез является ведущей причиной смертности среди людей, живущих с ВИЧ [15]. По данным информационного бюллетеня Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; октябрь 2017 г.), в 2016 г. выявлено 1,4 млн новых случаев заболевания ТБ среди ВИЧ-позитивных, и ТБ было вызвано 40% случаев смерти среди ВИЧ-инфицированных (около 400 тыс. человек). Вероятность того, что у людей, живущих с ВИЧ, разовьется активная форма ТБ, в 20-30 раз превышает аналогичный показатель среди людей, не инфицированных ВИЧ [4].

ВИЧ-инфекция является самым мощным фактором, увеличивающим риск заболевания ТБ. Если для обычного человека риск заболевания активным

ТБ было вызвано 40% случаев смерти среди ВИЧ-инфицированных (около 400 тыс. человек). Вероятность того, что у людей, живущих с ВИЧ, разовьется активная форма ТБ, в 20-30 раз превышает аналогичный показатель среди людей, не инфицированных ВИЧ [4].

ВИЧ-инфекция является самым мощным фактором, увеличивающим риск заболевания ТБ. Если для обычного человека риск заболевания активным

ТБ составляет 5-10% на протяжении всей жизни, то для больного ВИЧ-инфекцией – 5-10% в течение одного года из-за прогрессивного снижения иммунитета [9, 19, 33]. Кроме того, течение ТБ у больных коинфекцией отличается быстрым прогрессированием и склонностью к обширной диссеминации [29].

ВОЗ констатировала, что туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) становится главной проблемой для программ борьбы с ТБ, будучи широко распространенным во всем мире, даже в странах с высоким уровнем доходов и с низким уровнем заболеваемости ТБ [27]. По данным ВОЗ, в 2010 г. зарегистрированная во всем мире доля МЛУ-ТБ колебалась от 0 до 28,3% среди новых случаев ТБ от 0 до 61,6% и среди ранее леченных случаев ТБ [27]. Истинные масштабы МЛУ-ТБ не определены из-за отсутствия информации о распространенности из всех стран [41]. Наибольшим бременем проблема МЛУ-ТБ ложится на три страны: Индию, Китай и Российскую Федерацию. На долю этих стран в совокупности приходится почти половина всех случаев в мире [4].

В Российской Федерации ТБ уступил первенство по уровню смертности от ВИЧ-инфекции, составляя треть (31,5% в 2016 г.) всех смертей от инфекционных заболеваний. В 2016 г. стандартизованная смертность от него составляла 7,0 на 100 тыс. населения, что втрое меньше показателя 2005 г. (20,8), когда наблюдался пик смертности от ТБ [14]. Несмотря на выраженное снижение показателей смертности и заболеваемости ТБ, распространение ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ-ТБ) неуклонно растет. Эффективность лечения таких больных не превышает 35-40%, и они представляют серьезную эпидемическую опасность для окружающих за счет массивного и стойкого бактериовыделения на протяжении 4 мес. и более [11].

Вопрос о влиянии ВИЧ-инфекции на риск обнаружения МЛУ у больных ТБ остается не вполне выясненным. У лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), независимо от их социального статуса и материальной обеспеченности, ВИЧ-инфекция как фактор риска приводит к нарушению функции иммунитета и благоприятствует развитию ТБ [11]. Считается, что живущие с ВИЧ лица подвергаются более высокому риску развития ТБ с МЛУ возбудителя [25]. Отмечается, что больные ВИЧ-инфекцией и МЛУ-ТБ имеют в среднем более низкие показатели клеточного иммунитета, чем пациенты с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам [3]. Формированию устойчивых к действию лекарственных средств МБТ способствует угнетение клеточного иммунитета, которое первоначально выступает как фактор риска, а затем способствует развитию ТБ у инфицированного возбудителем ТБ человека.

При развитии коморбидных процессов количество фагоцитов увеличивается, но фагоцитоз МБТ в основном остается незавершенным. Массивность бактериовыделения у пациентов с ВИЧ-и/ТБ более выражена [5, 6], соответственно, риск появления среди микобактерий, устойчивых к действию противотуберкулезных препаратов штаммов, возрастает [13].

Выводы из разных исследований ассоциаций ВИЧ-инфекции и резистентности к лекарственным препаратам среди пациентов с ТБ достаточно противоречивы. В некоторых публикациях обнаружено, что у пациентов, инфицированных МБТ и ВИЧ, наблюдались повышенные риски МЛУ МБТ [20-22, 34], в то время как в других исследованиях не обнаружено повышенного риска (он остается менее ясным в исследованиях отдельных групп населения) [26, 30, 38, 40]. Вопрос о том, приводит ли ВИЧ-инфекция к повышенному риску формирования резистентности к лекарственным препаратам, остается дискутируемым.

Цель: обобщение данных о связи между ВИЧ-инфекцией и МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных посредством систематического обзора опубликованных результатов исследований.

Материалы и методы

Анализ опубликованных результатов исследований проводили по содержанию данных о резистентности МБТ с указанием статуса ВИЧ-инфицирования.

Подбор источников литературы для анализа выполняли путем компьютеризированного поиска подходящих результатов исследования с использованием баз данных Medline/PubMed и Google Scholar с проверкой ссылочных списков в найденных публикациях. Поиск в базах данных проводили по следующим терминам: резистентность МБТ к лекарственным средствам и ВИЧ, МЛУ МБТ и ВИЧ, МЛУ-ТБ и ВИЧ/СПИД, факторы риска МЛУ-ТБ, детерминанты МЛУ-ТБ, предикторы МЛУ-ТБ. Поиск также проводили для перекрестных ссылок из списков идентифицированных оригинальных статей и обзоров.

Из найденных по ключевым словам источников отбирали публикации со статистическими данными исследования случаев заболевания или данные когортных исследований, в которых сообщалось о ВИЧ-инфекции и МЛУ-ТБ. Из них для анализа отбирали статьи, в которых были представлены результаты, основанные на чувствительности МБТ к рифампицину и изониазиду, а также указаны наличие и отсутствие ВИЧ-инфицирования (без ограничения даты публикации). Отбирали публикации, содержащие оценки относительных рисков или позволяющие их вычислить. Уже из этих публикаций отбирали те, где указана информация, касающаяся впервые выявленных больных.

Для отобранных публикаций оценивали качество данных на основе факта указания метода определения МЛУ-ТБ, размера выборки, использования корректных статистических методов для оценки взаимосвязи между МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией, учета потенциальных факторов развития МЛУ (демографических, социально-экономических, предыдущего лечения ТБ, наличия контакта с потенциальными источниками инфекции). В анализ не включали исследования с сомнительным качеством.

Содержащиеся в каждой публикации данные были введены в предварительно разработанную таблицу в стандартизированных форматах. Учитывали исследования, в которых сообщалось о результатах по меньшей мере у 50 пациентов; когортные исследования с выбывшими из-под наблюдения менее 15%; исследования, в которых при формировании групп сравнения учитывались демографические показатели; исследования, в которых четко разделена информация для неизвестного ВИЧ-статуса, ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных лиц; исследования, в которых указывалась отдельная информация о впервые выявленных и ранее леченных пациентах. В анализ не включали исследования, проведенные на данных о заболеваниях ТБ в пеницинарных учреждениях.

Ввод и статистическую обработку данных проводили в редакторе электронных таблиц MS Excel 7.0. Для анализа данных использовали Epi-info версии 3.2.1 и Statistica версии 6.0. Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Сравнивали аппроксимирующие функции динамики ВИЧ-инфекция/ТБ-МЛУ и ТБ-МЛУ у впервые выявленных больных по данным 11 исследований.

Для включенных в анализ исследований оценивали общее влияние ВИЧ-инфекции на МЛУ-ТБ [16], рассчитанное на основе обобщения данных индивидуальных исследований и измеренное с помощью коэффициента отношения шансов (Odds ratio) с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ный ДИ). Доверительный интервал рассчитывали по модели случайных эффектов через натуральные логарифмы отношения шансов в каждом исследовании с последующим потенцированием обобщенной оценки [1].

Для представления результатов строили точечную диаграмму значений отношения шансов с линейным представлением границ доверительного интервала, упорядоченную по возрастанию величины весового коэффициента (обратно пропорционального вариации). Вместо стандартного для метаанализа форест-графика информация об анализируемых исследованиях приведена в статье в табличном виде, а интервальные оценки величин эффектов каждого из включенных в анализ иссле-

дования отображены отрезками соответствующей длины на рисунке.

Результаты исследования

Всего из первоначального поиска с помощью PubMed, GoogleScholar и перекрестных ссылок выявлено 956 оригинальных статей по ключевым словосочетаниям. Из них 829 были исключены после отбора по названиям и рефератам как заведомо не соответствующие условиям отбора. Из оставшихся 127 статей исключено 86 исследований, которые не рассматривали ВИЧ как независимую переменную, а также 25 публикаций, в которых не выделяли данные для первично выявленных больных. Кроме того, в анализе не использовали публикации, если размер каждой из сравниваемых выборок был меньше 50 [2, 5, 36, 38], и статью без полного доступа к данным [31]. В итоге для анализа использовали 11 статей с общим числом пациентов 20 728 человек.

Одно из 11 исследований, отобранных для анализа, было контролируемым исследованием [23], а остальные 10 – исследованиями типа поперечного среза [7, 8, 12, 17, 18, 21, 28, 32, 37, 39, 42]. С 1995 по 2016 г. опубликованы результаты 11 исследований, посвященных влиянию ВИЧ на формирование МЛУ-ТБ у впервые выявленных больных, в которых число наблюдений варьировало от 204 в России [11] до 6 757 во Франции [39]. Оба используемые российские исследования проведены в Сибири, причем результаты исследования Н. М. Корецкой и А. Н. Наркевич изложены в двух последовательных публикациях в одном журнале [7, 8].

В табл. 1 представлены количество наблюдений и доля МЛУ-ТБ среди ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов в 11 взятых для анализа публикациях.

В табл. 1 наблюдения расположены в порядке их опубликования. Виден рост доли МЛУ-ТБ среди пациентов обеих групп. При этом в начале эпидемического распространения ВИЧ доля МЛУ-ТБ среди ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов была одинакова, а в последние годы она существенно больше среди ВИЧ-позитивных.

Динамика роста частоты распространения МЛУ-ТБ хорошо аппроксимируется экспоненциальной кривой и среди ВИЧ-позитивных, и среди ВИЧ-негативных пациентов (рис. 1), при этом показатель степени функции, построенной для ВИЧ-позитивных регрессионной модели поведения кривой, больше, чем для ВИЧ-негативных пациентов.

На рис. 1 указаны функции (y) – доля больных с МЛУ МБТ и качества аппроксимации (R^2) – коэффициент детерминации. При этом большая величина показателя качества аппроксимации (R^2) свидетельствует о лучшем описании роста частоты МЛУ среди ВИЧ-инфицированных экспоненциальной функцией, формально свидетельствующей

Таблица 1. Характеристика информации в публикациях, отобранных для анализа влияния ВИЧ на формирование МЛУ-ТБ у впервые выявленных больных

Table 1. Characteristics of information in the publications selected for analysis of HIV impact on the formation of MDR TB in new cases

Источник	Год	Страна	ВИЧ-позитивные пациенты		ВИЧ-негативные пациенты	
			число пациентов	доля МЛУ (%)	число пациентов	доля МЛУ (%)
Ausina V. et al.	1995	Испания	184	0,5	317	0,6
Chum H. J. et al.	1996	Танзания	275	0,4	816	0,4
Post F. A. et al.	1997	ЮАР	93	3,2	115	2,6
Schwoebel V. et al.	1998	Франция	893	1,2	5 864	0,3
Yoshiyama T. et al.	2001	Тайланд	377	8,5	474	4,4
Conaty S. J. et al.	2004	Уэльс	274	3,6	7 936	1,0
Joseph P. et al.	2006	Гаити	115	10,0	166	3,0
Haar C. H. et al.	2007	Нидерланды	308	1,6	646	0,6
Нестеренко А. В.	2013	Россия	92	17,4	112	7,1
Корецкая Н. М., Наркевич А. Н.	2013А, 2013В	Россия	111	45,1	341	28,5
Anti-tuberculosis drug resistance	2016	Украина	195	35,4	1 024	22,1

Рис. 1. Динамика доли множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза (сплошные линии) среди ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов и ее аппроксимация экспоненциальной кривой (пунктирные линии)

Fig. 1. Changes in the portion of multiple drug resistance of tuberculous mycobacteria (solid lines) among HIV positive and HIV negative patients and its approximation by the exponential curve (dotted line)

о нарастании влияния какого-либо фактора(ов) на ассоциацию с МЛУ. Среди ВИЧ-инфицированных таким фактором может быть совмещенная устойчивость ВИЧ к антиретровирусным препаратам и МБТ – к противотуберкулезным.

Ассоциацию ВИЧ и ТБ с МЛУ оценивали с помощью показателя отношения шансов и его доверительного интервала. Из 11 исследований в 3 показано отсутствие ассоциации ВИЧ-инфицирования и МЛУ, эти исследования были проведены в Испании, Танзании и Южной Африке в 1995-1997 гг. (табл. 2).

Основываясь на 11 наблюдательных исследованиях, включенных в этот анализ, и при использовании модели фиксированных исследований суммарный коэффициент отношения шансов (OR) составил 2,87 (95%-ный ДИ от 2,42 до 3,41), т. е. показатель ассоциации ВИЧ-инфицирования и МЛУ достоверно превышает единицу.

Таблица 2. Показатели ассоциации ВИЧ-инфицирования и множественной лекарственной устойчивости у впервые выявленных больных (отношение шансов OR и 95%-ный доверительный интервал) в публикациях, отобранных для анализа

Table 2. Rates of association of HIV infection and multiple drug resistance among new cases (odds ratio and 95% confidence interval) in the publications selected to be analyzed

Источник	Год	Страна	OR	95%-ный ДИ
Ausina V. et al.	1995	Испания	0,86	3,85-12,15
Chum H. J. et al.	1996	Танзания	0,99	4,54-10,64
Post F. A. et al.	1997	ЮАР	1,24	0,19-7,94
Schwoebel V. et al.	1998	Франция	3,3	1,5–7,3
Yoshiyama T. et al.	2001	Тайланд	2,0	1,10-3,67
Conaty S. J. et al.	2004	Уэльс	2,5	1,2-5,2
Joseph P. et al.	2006	Гаити	3,2	1,1–8,9
Haar C. H. et al.	2007	Нидерланды	2,78	1,09-7,10
Нестеренко А. В.	2013	Россия	2,74	1,04-7,40
Корецкая Н. М., Наркевич А. Н.	2013А, 2013В	Россия	2,06	1,29-3,28
Anti-tuberculosis drug resistance	2016	Украина	1,93	1,39-2,69

Анализируемые данные разных исследований имели неодинаковую точность, что отразилось на разных доверительных интервалах (рис. 2).

На рис. 2 самые верхние линии отражают доверительные интервалы для самых точных исследований, самые нижние – исследования с меньшей точностью. Здесь точность оценивали во весу исследования, оцененного по модели с фиксированным эффектом. Практически все линии расположены правее значения 1, которое соответствует ситуации отсутствия влияния ВИЧ на формирование МЛУ у пациентов с ТБ.

При сравнении выборок по доле МЛУ среди ВИЧ-инфицированных χ^2 составляет 543,7

Рис. 2. Доверительные интервалы (сплошные линии) в разных исследованиях ассоциации между ВИЧ/СПИДом и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Fig. 2. Confidence intervals (solid lines) in different studies investigating associations between HIV/AIDS and multiple drug resistant tuberculosis

($p < 0,0001$), а среди пациентов без ВИЧ – 2 624,8 ($p < 0,0001$), что свидетельствует о наличии выраженной гетерогенности общей выборки. Это означает, что в данном случае для анализа ассоциации ВИЧ и МЛУ у пациентов с ТБ в объединенной выборке следует использовать модель со случайным эффектом.

Рис. 3. Диаграмма значений отношения шансов (точки) и их доверительных интервалов (сплошные линии), упорядоченных по возрастанию величины веса исследования, оцененных по модели со случайным эффектом. Пояснения в тексте

Fig. 3. The diagram of values of odds ratios (dots) and their confidence intervals (solid lines), organized as per increase of the value of the study weight, assessed based on the model with random effect. Commented in the text

Расчет на ее основе доверительных интервалов отношений шансов и веса каждого исследования также показал наличие ассоциации ВИЧ-инфицирования и МЛУ (рис. 3). На рис. 3 приведено иное представление доверительных интервалов с добавлением значений отношения шансов, упорядоченных по оцененному весу исследования, что подтвердило результаты, полученные ранее по модели с фиксированным эффектом.

На рис. 3 четко видно отсутствие ассоциации ВИЧ-инфицирования и МЛУ в исследованиях, проведенных в Испании, Танзании и Южной Африке, что было получено на модели с фиксированным эффектом. Пунктирной линией отражена граница, ниже которой нет влияния ВИЧ на МЛУ.

Основываясь на модели со случайным эффектом, мы получили несколько меньшее значение суммарного коэффициента отношения шансов (OR), которое после потенцирования составило 2,23 (95%-ный ДИ от 1,77 до 2,81). Однако и в этом случае также достоверно показано наличие ассоциации между ВИЧ-инфицированием и МЛУ у впервые выявленных больных.

Заклучение

Существует значительная положительная связь между наличием ВИЧ-инфицирования и ТБ-МЛУ среди впервые выявленных случаев ТБ. Такие результаты не противоречат результатам других исследователей [35, 39]. Полученные в этих публикациях менее определенные выводы основывались на анализе данных всех пациентов, не только впервые выявленных.

В исследовании Н. М. Корецкой и И. А. Большаковой [5], не включенном в анализ из-за недостаточного числа наблюдений, выявленные авторами различия были недостаточно выражены и не имели достоверной разницы в частоте первичной лекарственной устойчивости МБТ к препаратам основного и резервного рядов у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов, однако необходимо отметить, что в нем исследователи отбирали узкую группу пациентов только с диссеминированным ТБ. В более поздней публикации [6] этими же авторами установлена существенно более тяжелая ситуация по лекарственной устойчивости среди впервые выявленных больных ТБ с положительным ВИЧ-статусом. По-видимому, влиянием иммунного статуса пациентов можно объяснить различие получаемых в разных исследованиях результатов при анализе малых групп пациентов.

Об устойчивости полученных нами результатов свидетельствуют расчеты, проведенные при добавлении 1 712 наблюдений из 4 публикаций с размером выборок менее 50 пациентов. Обобщенный коэффициент OR для модели с фиксированным эффектом получился равным 2,76 (2,35-3,24), что еще больше смещено вправо от линии со значением

единицы, т. е. проявление влияния ВИЧ-инфицирования на формирование МЛУ у впервые выявленных больных становится еще более выраженной.

Механизмы такого влияния не вполне раскрыты, однако выраженность риска распространения МЛУ МБТ среди пациентов ВИЧ-ТБ на фоне ро-

ста распространения ВИЧ-инфекции заставляет учитывать все факторы при составлении программ мероприятий по предупреждению этих заболеваний: от ранней диагностики до мер инфекционного контроля, а также обмен данными регистров заболеваемости этих нозологий.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Дембицкий С. С. Метаанализ: ключевые понятия и основы вычислений (на примере данных кросс-национальных исследований) // Социология: теория, методы, маркетинг. - 2012. - № 3. - С. 160-174.
2. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Зарбуев А. Н., Унтапова Л. С., Савилов Е. Д. Исследование генетического разнообразия *Mycobacterium tuberculosis* при сочетанной патологии с ВИЧ-инфекцией в Восточно-Сибирском регионе // Acta Biomedica Scientifica. - 2012. - Т. 87, № 5-1. - С. 47-50.
3. Зайцева Е. В., Владимиров К. Б., Иванов А. К. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарной системе Санкт-Петербурга и Ленинградской области // Туб. и болезни легких. - 2010. - № 9. - С. 25-28.
4. Информационный бюллетень ВОЗ. Октябрь 2017 г. ВОЗ. /URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>
5. Корецкая Н. М., Большакова И. А. Биологические свойства микобактерий у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных лиц с диссеминированным туберкулезом легких // Сибирское медицинское обозрение. - 2012. - Т. 76, № 4. - С. 62-66.
6. Корецкая Н. М., Большакова И. А. Характеристика первичной лекарственной устойчивости и жизнеспособности микобактерий у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 2. - С. 16-20.
7. Корецкая Н. М., Наркевич А. Н. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Красноярском крае // Академ. журнал Западной Сибири. - 2013. - № 1. - С. 51-52.
8. Корецкая Н. М., Наркевич А. Н. Выявление и характеристика туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией // Академ. журнал Западной Сибири. - 2013. - № 1. - С. 52-53.
9. Лечение туберкулеза / Рекомендации, 4-е издание. - Женева: Европейское региональное бюро ВОЗ. - 2011. - 183 с.
10. Маркелов Ю. М., Нарвская О. В. Циркуляция штаммов возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью на территории Республики Карелия // Туб. и болезни легких. - 2010. - № 2. - С. 54-57.
11. Мордык А. В., Цыганкова Е. А., Пузырева Л. В., Турица А. А. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования (обзор литературы) // Дальневосточный мед. журнал. - 2014. - № 1. - С. 126-130.
12. Нестеренко А. В. Клиническое течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // Фтизиатрия и пульмонология. - 2013. - Т. 7, № 2. - С. 29-33.
13. Синицин М. В., Богдельникова И. В., Перельман М. И. Глутоксим – 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза) // Туб. и болезни легких. - 2010. - № 10. - С. 3-9.
14. Социально-значимые заболевания населения России в 2016 г. (Статистические материалы). - 2017. - М.: ЦНИИОИЗ. - 64 с. URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/soczialno-znachimye-zabolevaniya.html>
15. Тен М. Б., Литяева Л. А., Парфенова Т. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей в Оренбургской области // Инфекционные болезни. - 2011. - Т. 9, № 2. - С. 97-99.
16. An introduction to meta-analysis. The Cochrane Collaboration open learning material/URL: <http://www.cochrane-net.org/openlearning/html/mod3.htm>
17. Anti-tuberculosis drug resistance among tuberculosis patients in Ukraine and risk factors for MDR-TB. Results of the first national survey, 2013-2014/World Health Organization. - 2016. - Copenhagen. - 28 p.
1. Dembitskiy S.S. Meta- analysis: key notions and basics of calculations (using cross-national research *Sotsiologiya: Teoriya, Metody, Marketing*, 2012, no. 3, pp. 160-174. (In Russ.)
2. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Zarbuev A.N., Untanova L.S., Savilov E.D. Investigation of genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* with HIV co-infection in the East Siberian Region. *Acta Biomedica Scientifica*, 2012, vol. 87, no. 5-1, pp. 47-50. (In Russ.)
3. Zaytseva E.V., Vladimirov K.B., Ivanov A.K. Drug resistance of tuberculous mycobacteria in HIV patients in the penitentiary system of St. Petersburg and Leningrad Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 9, pp. 25-28. (In Russ.)
4. WHO Information Bulletin. October, 2017, WHO, /URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/> (In Russ.)
5. Koretskaya N.M., Bolshakova I.A. Biological properties of mycobacteria in HIV-negative and HIV-positive patients suffering from disseminated pulmonary tuberculosis. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2012, vol. 76, no. 4, pp. 62-66. (In Russ.)
6. Koretskaya N.M., Bolshakova I.A. Typical features of primary drug resistance and viability of mycobacteria in tuberculosis patients with concurrent HIV-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 2, pp. 16-20. (In Russ.)
7. Koretskaya N.M., Narkevich A.N. Multiple drug resistance in new pulmonary tuberculosis patients in Krasnoyarskiy Kray. *Akadem. Journal Zapadnoy Sibiri*, 2013, no. 1, pp. 51-52. (In Russ.)
8. Koretskaya N.M., Narkevich A.N. Detection and characteristics of respiratory tuberculosis in HIV infection. *Akadem. Journal Zapadnoy Sibiri*, 2013, no. 1, pp. 52-53. (In Russ.)
9. *Lecheniye tuberkuleza. Rekomendatsii. (chervertoye izdaniye)*. (Russ. ed.: Treatment of tuberculosis: guidelines, 4th ed.) Geneva, Regional Office for Europe, 2011, 183 p.
10. Markelov Yu.M., Narvskaya O.V. Circulation of drug resistant tuberculosis strains on the territory of Karelia Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 2, pp. 54-57. (In Russ.)
11. Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Puzyreva L.V., Turitsa A.A. Anti-tuberculosis immunity and ways of its formation (literature review). *Dalnevostochnyy Med. Journal*, 2014, no. 1, pp. 126-130. (In Russ.)
12. Nesterenko A.V. Clinical course of tuberculosis in HIV infected patients. *Ftisiatriya i Pulmonologiya*, 2013, vol. 7, no. 2, pp. 29-33. (In Russ.)
13. Sinitsin M.V., Bogadelnikova I.V., Perelman M.I. Glutoxim – 10 years in tuberculosis control (tuberculosis treatment experience). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 10, pp. 3-9. (In Russ.)
14. *Sotsialnoznachimye zabolevaniya naseleniya Rossii v 2016 godu. (Statisticheskie materialy)*. [Socially important diseases of the Russian population in 2016. (Statistic materials)]. 2017, Moscow, TSNIIOIZ Publ., 64 p. URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/soczialno-znachimye-zabolevaniya.html>
15. Ten M.B., Lityaeva L.A., Parfenova T.A. Clinical and epidemiological characteristics of tuberculosis in children, born by HIV infected mothers in Orenburg Region. *Infectious Diseases (Infektsionnye Bolezni)*, 2011, vol. 9, no. 2, pp. 97-99. (In Russ.)
16. An introduction to meta-analysis. The Cochrane Collaboration open learning material/URL: <http://www.cochrane-net.org/openlearning/html/mod3.htm>
17. Anti-tuberculosis drug resistance among tuberculosis patients in Ukraine and risk factors for MDR-TB. Results of the first national survey, 2013-2014/World Health Organization. 2016, Copenhagen, 28 p.

18. Ausina V., Riutort N., Vinado B., Manterola J. M., Ruiz Manzano J., Rodrigo C., Matas L., Giménez M., Tor J., Roca J. Prospective study of drug-resistant tuberculosis in a Spanish urban population including patients at risk for HIV infection // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 1995. - Vol. 14. - P. 105-110.
19. Burki T. Surveillance, co-infection, resistance: tuberculosis in Europe // *Lancet Infect. Diseases.* - 2011. - Vol. 11, № 5. - P. 350-351.
20. Campos P.E., Suarez P.G., Sanchez J., Zavala D., Arevalo J., Ticona E., Nolan C.M., Hooton T.M., Holmes K.K. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected persons, Peru // *Emerg. Infect. Dis.* - 2003. - Vol. 9. - P. 1571-1578.
21. Chum H.J., O'Brien R.J., Chonde T.M., Graf P., Rieder H.L. An epidemiological study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania, 1991-1993 // *AIDS.* - 1996. - Vol. 10. - P. 299-309.
22. Churchyard G. J., Corbett E. L., Klinschmidt I., Mulder D., De Cock K. M. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners. - P incidence and associated factors // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2000. - Vol. 4. - P. 433-440.
23. Conaty S. J., Hayawrd A. C., Story A., Glynn J. R., Drobniewski F. A., Watson J. M. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance // *Epidemiol. Infect.* - 2004. - Vol. 132. - P. 1099-1108.
24. Corbett E. L., Watt C. J., Walker N., Maher D., Williams B. G., Raviglione M. C., Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic // *Arch. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 163, № 9. - P. 1009-1021.
25. Dubrovina I., Miskinis K., Lyepshina S., Yann Y., Hoffmann H., Zaleskis R., Nunn P., Zignol M. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2008. - Vol. 12. - P. 756-762.
26. Espinal M. A., Laserson K., Camacho M., Fusheng Z., Kim S. J., Tlali R. E., Smith I., Suarez P., Antunes M. L., George A. G., Martin-Casabona N., Simelane P., Weyer K., Binkin N., Raviglione M. C. Determinant of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2001. - Vol. 5. - P. 887-893.
27. Global report on surveillance and response on multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) // WHO report.WHO/HTM/TB/3/. - 2010. - Geneva
28. Haar C. H., Cobelens F. G., Kalisvaart N. A., van der Have J. J., van Gerven P. J., van Soolingen D. Tuberculosis drug resistance and HIV infection, the Netherlands // *Emerg. Infect. Dis.* - 2007. - Vol. 13, № 5. - P. 776-778.
29. Harries A. D., Zachariah R., Lawn S. D. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2008. - № 12. - P. 39-43.
30. van den Hof S., Tursynbayeva A., Abildaev T., Adenov M., Pak S., Ismailov S. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping risk factors // *Europ. Respir. J.* - 2015. - Vol. 45. - P. 567-569. - DOI: 10.1183/09031936.00131014
31. Jason A. J. R., Shah N. S., Weissman D., Moll A. P., Friedland G., Gandhi N. R. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community // *PLoS ONE.* - 2010. - Vol. 5, № 12. - P. e15735. doi:10.1371/journal.pone.0015735
32. Joseph P., Severe P., Ferdinand S., Goh K. S., Sola C., Haas D. W., Johnson W. D., Rastogi N., Pape J. W., Fitzgerald D. W. Multi-drug resistant tuberculosis at an HIV testing center in Haiti // *AIDS.* - 2006. - Vol. 20. - P. 415-418.
33. Lawn S. D., Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis // *Current Opinion in HIV and AIDS.* - 2009. - № 4. - P. 325-333.
34. Mac-Arthur A., Gloyd S., Perdiagao P., Noya A., Sacarlal J., Kreiss J. Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2001. - Vol. 5. - P. 894-902.
35. Mesfin Y. M., Hailemaria D., Biadgig S., Kibret K. T. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE.* - 2014. - Vol. 9, № 1. - P. e82235. doi:10.1371/journal.pone.0082235
36. Pereira M., Tripathy S., Inamdar V., Ramesh K., Bhavsar M., Date A., Iyyer R., Achammachary A., Mehendale S., Risbud A. Drug resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* in seropositive and seronegative HIV-TB patients in Pune, India // *Indian. J. Med. Res.* - 2005. - Vol. 121. - P. 235-239.
37. Post F. A., Wood R. HIV infection is not associated with an increased rate of drug-resistant tuberculosis // *S. Afr. Med. J.* - 1997. - Vol. 87. - P. 903.
38. Quy H. T., Buu T. N., Cobelens F. G. J., Lan N. T. N., Lambregts C. S. B., Borgdorff M. W. Drug resistance among smear-positive tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2006. - Vol. 10. - P. 160-166.
39. Schwoebel V., Decludt B., de Benoist A. C., Haeghebaert S., Torrea G. et al. Multidrug resistant tuberculosis in France 1992-4: two case-control studies // *BMJ.* - 1998. - Vol. 317. - P. 630-631.
18. Ausina V., Riutort N., Vinado B., Manterola J. M., Ruiz Manzano J., Rodrigo C., Matas L., Giménez M., Tor J., Roca J. Prospective study of drug-resistant tuberculosis in a Spanish urban population including patients at risk for HIV infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995, vol. 14, pp. 105-110.
19. Burki T. Surveillance, co-infection, resistance: tuberculosis in Europe. *Lancet Infect. Diseases*, 2011, vol. 11, no. 5, pp. 350-351.
20. Campos P.E., Suarez P.G., Sanchez J., Zavala D., Arevalo J., Ticona E., Nolan C.M., Hooton T.M., Holmes K.K. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected persons, Peru. *Emerg. Infect. Dis.*, 2003, vol. 9, pp. 1571-1578.
21. Chum H.J., O'Brien R.J., Chonde T.M., Graf P., Rieder H.L. An epidemiological study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania, 1991-1993. *AIDS*, 1996, vol. 10, pp. 299-309.
22. Churchyard G.J., Corbett E.L., Klinschmidt I., Mulder D., De Cock K.M. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners. - P incidence and associated factors. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2000, vol. 4, pp. 433-440.
23. Conaty S.J., Hayawrd A.C., Story A., Glynn J.R., Drobniewski F.A., Watson J.M. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiol. Infect.*, 2004, vol. 132, pp. 1099-1108.
24. Corbett E.L., Watt C.J., Walker N., Maher D., Williams B.G., Raviglione M.C., Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med.*, 2003, vol. 163, no. 9, pp. 1009-1021.
25. Dubrovina I., Miskinis K., Lyepshina S., Yann Y., Hoffmann H., Zaleskis R., Nunn P., Zignol M. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2008, vol. 12, pp. 756-762.
26. Espinal M.A., Laserson K., Camacho M., Fusheng Z., Kim S.J., Tlali R.E., Smith I., Suarez P., Antunes M.L., George A.G., Martin-Casabona N., Simelane P., Weyer K., Binkin N., Raviglione M.C. Determinant of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2001, vol. 5, pp. 887-893.
27. Global report on surveillance and response on multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) // WHO report.WHO/HTM/TB/3/. 2010, Geneva,
28. Haar C.H., Cobelens E.G., Kalisvaart N.A., van der Have J.J., van Gerven P.J., van Soolingen D. Tuberculosis drug resistance and HIV infection, the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, vol. 13, no. 5, pp. 776-778.
29. Harries A.D., Zachariah R., Lawn S.D. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2008, no. 12, pp. 39-43.
30. van den Hof S., Tursynbayeva A., Abildaev T., Adenov M., Pak S., Ismailov S. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping risk factors. *Europ. Respir. J.*, 2015, vol. 45, pp. 567-569. - DOI: 10.1183/09031936.00131014
31. Jason A.J.R., Shah N.S., Weissman D., Moll A.P., Friedland G., Gandhi N.R. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, no. 12, pp. e15735. doi:10.1371/journal.pone.0015735
32. Joseph P., Severe P., Ferdinand S., Goh K.S., Sola C., Haas D.W., Johnson W.D., Rastogi N., Pape J.W., Fitzgerald D.W. Multi-drug resistant tuberculosis at an HIV testing center in Haiti. *AIDS*, 2006, vol. 20, pp. 415-418.
33. Lawn S.D., Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2009, no. 4, pp. 325-333.
34. Mac-Arthur A., Gloyd S., Perdiagao P., Noya A., Sacarlal J., Kreiss J. Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2001, vol. 5, pp. 894-902.
35. Mesfin Y.M., Hailemaria D., Biadgig S., Kibret K.T. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. e82235. doi:10.1371/journal.pone.0082235
36. Pereira M., Tripathy S., Inamdar V., Ramesh K., Bhavsar M., Date A., Iyyer R., Achammachary A., Mehendale S., Risbud A. Drug resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* in seropositive and seronegative HIV-TB patients in Pune, India. *Indian. J. Med. Res.*, 2005, vol. 121, pp. 235-239.
37. Post F.A., Wood R. HIV infection is not associated with an increased rate of drug-resistant tuberculosis. *S. Afr. Med. J.*, 1997, vol. 87, pp. 903.
38. Quy H.T., Buu T.N., Cobelens E.G.J., Lan N.T.N., Lambregts C.S.B., Borgdorff M.W. Drug resistance among smear-positive tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2006, vol. 10, pp. 160-166.
39. Schwoebel V., Decludt B., de Benoist A.C., Haeghebaert S., Torrea G. et al. Multidrug resistant tuberculosis in France 1992-4: two case-control studies. *BMJ*, 1998, vol. 317, pp. 630-631.

40. Singh M. M., Chopra K. K. MDR-TB current issues // *Indian. J. Tuberc.* – 2004. – Vol. 51. – P. 1-3.
41. Wells D. C., Peter C. J., Nelson L. J., Laserson K. F., Holtz T. H., Finlay A., Castro K. G., Weyer K. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis-the perfect storm // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196, Suppl. 1. – P. S86-S88.
42. Yoshiyama T., Supawitkul S., Kunyanone N., Rienthong D., Yanai H., Abe C., Ishikawa N., Akarasewi P., Payanandana V., Mori T. Prevalence of drug-resistant tuberculosis in an HIV endemic area in northern Thailand // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2001. – Vol. 5. – P. 32-39.
40. Singh M.M., Chopra K.K. MDR-TB current issues. *Indian. J. Tuberc.*, 2004, vol. 51, pp. 1-3.
41. Wells D.C., Peter C.J., Nelson L.J., Laserson K.F., Holtz T.H., Finlay A., Castro K.G., Weyer K. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis-the perfect storm. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 196, suppl. 1, pp. S86-S88.
42. Yoshiyama T., Supawitkul S., Kunyanone N., Rienthong D., Yanai H., Abe C., Ishikawa N., Akarasewi P., Payanandana V., Mori T. Prevalence of drug-resistant tuberculosis in an HIV endemic area in northern Thailand. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2001, vol. 5, pp. 32-39.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел./факс: 8 (495) 681-84-22, 681-51-23; 8 (495) 681-59-88

Попов Сергей Александрович

кандидат медицинских наук, заведующий
научно-исследовательской лабораторией микробиологии.
E-mail: popov_s55@mail.ru

Сабгайда Тамара Павловна

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник.
E-mail: tamara@mednet.ru

Радина Татьяна Сергеевна

ученый секретарь.
E-mail: rippnauka@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone/fax: +7 (495) 681-84-22, 681-51-23;
+7 (495) 681-59-88

Sergey A. Popov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Microbiological Research Laboratory.
E-mail: popov_s55@mail.ru

Tamara P. Sabgayda

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Leading Researcher.
E-mail: tamara@mednet.ru

Tatiana S. Radina

Academic Secretary.
E-mail: rippnauka@mail.ru

Поступила 13.03.2018

Submitted as of 13.03.2018