

Статья поступила в редакцию 10.11.2021 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2021-4-5-10

Информация для цитирования:

Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., Архипова С.В., Ханин А.Л., Филимонов С.Н. ПРОГНОЗ СРОКА ДОЖИТИЯ ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА И МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ // Медицина в Кузбассе. 2021. №4. С. 5-10

Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., Архипова С.В., Ханин А.Л., Филимонов С.Н.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, ФГБНУ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, г. Новокузнецк, Россия

ПРОГНОЗ СРОКА ДОЖИТИЯ ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА И МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Проведен поиск прогностических критериев для определения сроков дожития пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Предлагаемый прогностический коэффициент может быть использован в клинической практике в качестве критерия прогнозируемого срока дожития пациентов для повышения приверженности к лечению и коррекции лечебной тактики ведения больных, что приведет к снижению летальности.

Ключевые слова: туберкулез; ВИЧ-инфекция; прогнозирование срока дожития пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Maltseva N.V., Viktorova I.B., Kazantseva O.M., Arkhipova S.V., Filimonov S.N.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

PREDICTION OF THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH CLINICAL TUBERCULOSIS AND MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS MULTIPLE DRUG RESISTANCE IN HIV INFECTION

A search was carried out for prognostic criteria to determine the survival time of patients with tuberculosis in combination with HIV infection. The proposed prognostic coefficient can be used in clinical practice as a criterion for the predicted survival time of patients to increase adherence to treatment and correct treatment tactics for managing patients, which will lead to a decrease in mortality.

Key words: tuberculosis; HIV infection; predicting the survival period of patients with tuberculosis in combination with HIV infection.

Во всем мире туберкулез (ТБ) остается наиболее распространенной вторичной инфекцией и основной причиной смерти среди лиц, инфицированных ВИЧ, несмотря на проводимое лечение обоих заболеваний [1].

Отсроченная антиретровирусная терапия (АРТ) при низком иммунном статусе, недостаточная приверженность к АРТ и противотуберкулезной терапии, приводящие к прогрессированию иммунодефицита и развитию генерализованных форм ТБ, являются основными факторами, определяющими исходы коинфекции [2-6].

Известно, что при коинфекции ВИЧ/ТБ часто выявляется множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ), наличие которой также ассоциировано с низкими показателями излечения ТБ и более высокой летальностью в сравнении с пациентами с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя [7-10].

Возможность персонального подхода с целью прогнозирования срока дожития у отдельного пациента с ВИЧ/ТБ, особенно при МЛУ МБТ, может

способствовать сохранению комплаенса пациентов и снижению смертности. Нами не найдено сведений о подобной персонификации в научной литературе.

Цель работы – поиск прогностических критериев срока дожития среди иммунных показателей при клиническом течении туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в том числе при множественной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 113 больных ВИЧ/ТБ – 70 мужчин (62 %) и 43 женщины (38 %) в возрасте от 24 до 54 лет ($36,67 \pm 0,63$), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер» г. Новокузнецка в период 2017-2020 гг. Критериями включения в исследование были установленный диагноз коинфекции ВИЧ/ТБ, проведение противотуберкулезной терапии согласно действующим на тот период Федеральным клиническим рекомендациям [11], сведения о количестве CD4-лимфоцитов в

1 мкл крови и согласие пациентов на участие в исследовании. У 47 больных в возрасте от 24 до 54 (35,94 ± 0,98) лет (мужчин — 28 человек, 60 %, женщин — 19, 40 %) выявлена множественная лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*, т.е. резистентность микобактерий туберкулеза одновременно к изониазиду и рифампицину (МЛУ МБТ), которую определяли методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах и/или с помощью Xpert MTB/RIF; в том числе у 12 больных с МЛУ имелаась дополнительная резистентность к фторхинолонам.

Смертельные исходы регистрировались на протяжении от 02.02.2018 г. до 22.10.2020 г. Количество умерших пациентов за этот период составило 39 человек (пациентов с МЛУ МБТ было 17 человек), живущих к 22.10.2020 было 74 человека (30 пациентов с МЛУ МБТ). По результатам аутопсии причиной смерти было прогрессирование ТБ с полиорганным поражением.

У каждого больного забирали по 3 мл цельной венозной крови из локтевой вены в стандартные стерильные вакуумные одноразовые пластиковые пробирки, содержащие ЭДТА-КЗ (IMPROVE). В момент забора крови на исследование пациенты находились на интенсивной фазе лечения туберкулеза. Плазму крови отделяли стандартным центрифугированием образцов крови. В образцах плазмы крови определяли концентрацию неспецифических (общих) иммуноглобулинов E (IgE, МЕ/мл), G (IgG, мг/мл), M (IgM, мг/мл), A (IgA, мг/мл) и секреторного A (sIgA, мг/л) с использованием стандартных наборов реагентов IgE общий-ИФА-БЕСТ-8660, IgG общий-ИФА-БЕСТ-8662, IgM общий-ИФА-БЕСТ-8664, IgA общий-ИФА-БЕСТ-8666 и IgA секреторный-ИФА-БЕСТ (набор реагентов А-8668) методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном автоматическом анализаторе Лазурит (Dunex Technol.). Сроки дожития для умерших пациентов определяли со дня взятия крови на количественное определение иммуноглобулинов до срока смерти, а живущих пациентов — до даты последней регистрации исходов в данном исследовании (22.10.2020 г.).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов лицензионных статистических программ Microsoft® Excel® версия 14.4.6 (141106), SPSS Statistics 22.0, InStatII. Стандартная обработка включала подсчет выборки (n — количество обследованных лиц), средних арифметических величин (M), ошибки средней (m), медианы (Me), а также учитывали диапазон разброса данных от минимального до максимального значения ($Min-Max$) в каждой исследуемой выборке. Значимость различий показателей между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (P). Относительный риск по конкретному признаку вычисляли как соотношение шансов ($OR = odds\ ratio$). Корреляционную связь между показателями оценивали с помощью непараметрического критерия Спирмена (r). Критический уровень

значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2019 году нами был предложен способ прогнозирования летального исхода при клиническом течении коинфекции ВИЧ-туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* и определен коэффициент предикции летального исхода, равный отношению произведения концентраций неспецифических (общих) иммуноглобулинов, IgE (в МЕ/мл), IgM (в мг/мл), IgA (в мг/мл) и секреторного IgA (в мг/л), в плазме крови к количеству CD4-лимфоцитов в 1 мкл крови ($KПД = IgE \cdot IgM \cdot IgA \cdot sIgA / CD4$) [12, 13]. Данный коэффициент был включен в перечень тестируемых факторов при выполнении настоящей работы.

1. Корреляционная связь между иммунными показателями и сроком дожития обследованных больных с ВИЧ/ТБ

Результаты анализа корреляционной связи между иммунными показателями и сроками дожития обследованных больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ представлены в таблице 1. В соответствии с ними, показатель количества CD4-лимфоцитов слабоположительно связан со сроком дожития от выбранной даты отсчета, а уровень иммуноглобулинов IgE, IgA и sIgA — отрицательно и более выражено. Наибольшая корреляционная связь со сроком дожития выявлена у КПД больных с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ. Следовательно, КПД может быть использован и как коэффициент прогноза дожития (КПД), связанный с возможной продолжительностью жизни пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ.

Корреляционная связь между КПД и сроком дожития была проанализирована у обследованных мужчин и женщин с ВИЧ/ТБ (табл. 2). Результаты показали, что искомый коэффициент корреляции наиболее высок и примерно одинаков и достоверен у мужчин и женщин только в группе пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ, что обосновывает использование КПД как прогностического критерия срока дожития только для пациентов данной когорты.

2. Определение критического срока дожития

Для использования предлагаемого коэффициента КПД как прогностического критерия дожития необходимо было определить критический срок дожития больных. При графическом исследовании зависимости КПД от срока дожития на экспоненциальной линии тренда (рис.) нами был выбран критический срок дожития больных, равный 600 дням с даты взятия крови на количественное определение иммуноглобулинов. Дальнейший статистический анализ (табл. 3) подтвердил правомерность данного выбора. Обнаружены статистические различия между КПД в группах пациентов, срок дожития которых был менее 600 и более 600 суток (табл. 3). В среднем, медианы КПД пациентов, умерших до

600 суток от даты взятия крови, были больше в 15-36 раз соответствующих данных пациентов, срок дожития которых превысил 600 суток. Различие было максимальным в группе больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ, как во всей когорте, так и у мужчин и женщин отдельно.

3. Определение критического значения КПД у обследованных пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ

С помощью метода линейной регрессии в программе Microsoft Excel в «статистических формулах» посредством функции «ПРЕДСКАЗ» было найдено значение КПД, равное 350, которое соот-

Таблица 1
Корреляционная связь между иммунными показателями и сроком дожития обследованных больных с ВИЧ/ТБ
Table 1
The correlation between immune parameters and survival time of examined HIV / TB patients

Иммунные показатели	Коэффициент корреляции	
	Все больные с ВИЧ/ТБ	Больные с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ
CD4(клеток/мкл крови)	$r = 0,226; p = 0,018$ (109)	$r = 0,384; p = 0,007$ (48)
IgE (МЕ/мл)	$r = - 0,332; p = 0,001$ (106)	$r = - 0,440; p = 0,002$ (47)
IgM(мг/мл)	$p > 0,05$	$p > 0,05$
IgG(мг/мл)	$p > 0,05$	$p > 0,05$
IgA(мг/мл)	$r = - 0,229; p = 0,016$ (65)	$p > 0,05$
sIgA(мг/л)	$r = - 0,338; p < 0,001$ (106)	$r = - 0,385; p = 0,008$ (47)
КПД	$r = - 0,406; p = 0,001$ (63)	$r = - 0,645; p < 0,001$ (28)

Примечание: в этой и последующих таблицах: r – коэффициент корреляции Спирмена, p – статистическая достоверность коэффициента корреляции Спирмена, в круглых скобках – объем выборки (n).

Note: in this and the subsequent tables: r – the Spearman's correlation coefficient, p – the statistical significance of the Spearman's correlation coefficient, the sample size is in parentheses (n).

Таблица 2
Корреляционная связь между КПД и сроком дожития у обследованных больных с ВИЧ/ТБ, в том числе у мужчин и женщин
Table 2
The correlation between the survival prognostic criterion and survival time in examined patients with HIV / TB, including men and women

Обследованные лица	Коэффициент корреляции
Вся выборка больных ВИЧ/ТБ	$r = - 0,406; p = 0,001$ (63)
Мужчины, больные ВИЧ/ТБ	$r = - 0,586; p < 0,001$ (37)
Женщины, больные ВИЧ/ТБ	$p > 0,05$
Вся выборка больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ	$r = - 0,645; p < 0,001$ (28)
Мужчины, больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ	$r = - 0,604; p = 0,008$ (18)
Женщины, больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ	$r = - 0,758; p = 0,011$ (10)

Рисунок
Зависимость коэффициента дожития (КПД) пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ от срока дожития
Figure
The dependence of the survival prognostic criterion on the survival time of patients with MDR HIV / TB

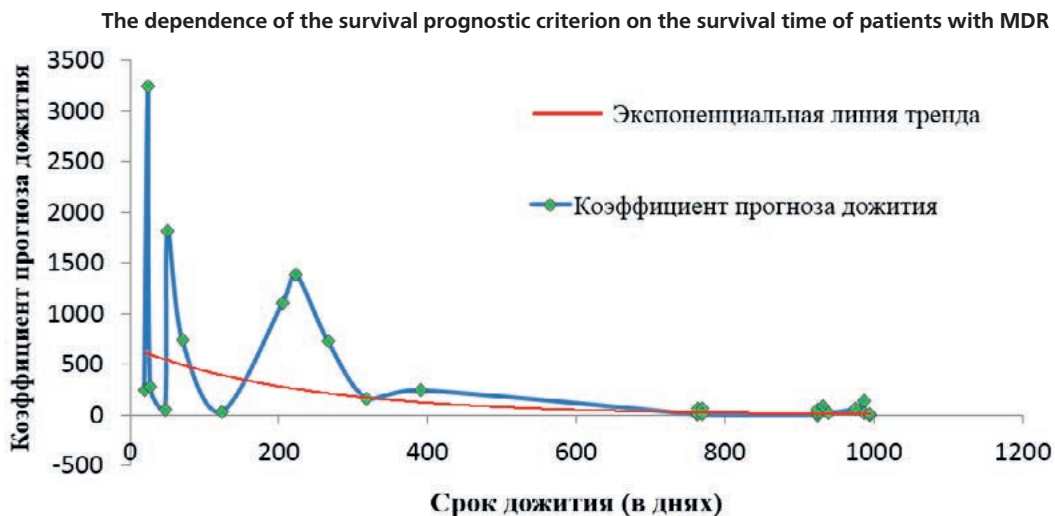


Таблица 3

КПД обследованных пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ, проживших менее 600 суток и более 600 суток от даты взятия крови на количественное определение иммуноглобулинов

Table 3

The survival prognostic criterion of examined patients with HIV/TB and MT MDR who have lived less than 600 days and more than 600 days from the date of blood sampling for quantitative determination of immunoglobulins

Обследованные лица	Статистический показатель	M ± m	Me	Min – Max	p
Менее 600 суток					
1	Вся выборка больных ВИЧ/ТБ	1754,7 ± 580,7 (26)	921,3	28,8 – 14510,5	< 0,001[1, 7]
2	Мужчины, больные ВИЧ/ТБ	2220,9 ± 912,4 (16)	1125,6	28,8 – 14510,6	< 0,001[2, 8]
3	Женщины, больные ВИЧ/ТБ	1008,6 ± 338,6 (10)	388,8	92,2 – 3095,7	> 0,05 [3, 9]
4	Вся выборка больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ	834,5 ± 273,8 (12)	498,6	28,8 – 3244,7	< 0,001[4, 10]
5	Мужчины, больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ	876,5 ± 422,6 (7)	723,9	28,8 – 3244,7	0,003 [5, 11]
6	Женщины, больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ	775,7 ± 344,3 (5)	273,3	162,9 – 1819,3	0,008 [6, 12]
Более 600 суток					
7	Вся выборка больных ВИЧ/ТБ	1177,8 ± 450,9 (37)	60,2	0,6 – 11477,5	< 0,001[7, 1]
8	Мужчины, больные ВИЧ/ТБ	735,3 ± 542,5	59,4	0,6 – 11477,5	< 0,001[8, 2]
9	Женщины, больные ВИЧ/ТБ	1758,6 ± 757,6 (16)	96,1	0,7 – 9207,8	> 0,05 [9, 3]
10	Вся выборка больных ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ	33,7 ± 9,7 (16)	19,7	0,6 – 140,2	< 0,001[10, 4]
11	Мужчины, больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ	34,9 ± 12,4 (11)	20,1	0,6 – 140,2	0,003 [11, 5]
12	Женщины, больные ВИЧ/ТБ с МЛУ МБТ	31,3 ± 16,4 (5)	10,2	0,7 – 80,8	0,008 [12, 6]

Примечание: в круглых скобках – количество обследованных пациентов; p – показатель статистической достоверности разницы между аналогичными группами проживших менее и более 600 суток; в квадратных скобках – номера сравниваемых групп пациентов.

Note: in parentheses – the number of examined patients; p – an indicator of the statistical significance of the difference between similar groups before and after 600 days; the numbers of the compared groups of patients are in square brackets.

ветствовало критическому сроку дожития, 600 дням.

Количество обследованных пациентов с КПД < 350 и сроком дожития менее 600 суток составили 6 человек из 12 обследованных пациентов (50 %). У остальных 6 человек КПД варьировал от 724 до 3244 (50 % пациентов), т.е. был больше 350. У пациентов с КПД < 350 и сроком дожития, превышающим 600 суток, КПД варьировал от 0,6 до 140. Вероятность срока дожития более 600 суток при КПД < 350 в 33 раза превысила таковую при КПД > 350 (OR = 33,0; 95% ДИ 1,62 – 674,18; P = 0,0025). Таким образом, при значениях КПД < 350 можно прогнозировать продолжительность жизни пациентов более 600 суток, а при КПД > 350 – менее 600 суток с даты взятия крови на количественное определение иммуноглобулинов.

4. Характеристика теста прогнозирования срока дожития больных с использованием КПД

В соответствии с рекомендациями Р. Флетчера и Э. Вагнера [14] полученный нами КПД для проведения с его помощью теста на прогнозирование срока дожития больных был проанализирован с помощью четырехпольной таблицы 4. Чувствительность предлагаемого теста (доля лиц с положительным результатом теста в популяции с изучаемым заболеванием, т.е. доля лиц с показателем КПД ≤ 350 среди всех лиц со сроком дожития > 600 суток) оказалась равна 16 / (16 + 0) = 1 (100 %). Специфичность данного теста (доля лиц с отрицательным результатом теста в популяции без изучаемой болезни, т.е. доля лиц с показателем КПД > 350 среди лиц со

сроком дожития ≤ 600 суток) составила 6 / (6 + 6) = 0,50 (50 %). Распространенность показателя КПД более 350 среди всех обследованных лиц составила (0 + 6) / (0 + 6 + 16 + 6) = 0,21 (21 %). Прогностическая ценность положительного результата теста (вероятность срока дожития > 600 суток при положительном результате теста КПД ≤ 350) была равна 16 / (16 + 6) = 0,73 (73 %), а прогностическая ценность отрицательного результата теста (вероятность срока дожития ≤ 600 суток при КПД > 350) = 6 / (0 + 6) = 1 (100 %). Вероятность срока дожития > 600 суток при КПД < 350 в 33 раза превысила таковую при КПД > 350 (OR = 33,0; p = 0,0025).

Следовательно, предлагаемый нами тест с использованием коэффициента КПД для прогноза срока дожития пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, сопровождающимся множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*, обладает максимально возможной чувствительностью, высокой прогностической ценностью, прост в исполнении, безопасен для пациента, относительно недорог, и может быть включен в параметры лабораторного исследования.

ВЫВОДЫ

Предлагаемый нами прогностический коэффициент, вычисляемый по формуле $KP = \frac{IgE(ME/мл) \times IgM(мг/мл) \times IgA(мг/мл) \times sIgA(мг/л)}{CD4}$ (лимфоцитов в 1 мкл крови), может быть использован в клинической практике не только для прогноза ле-

Таблица 4

Количество обследованных пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ с $350 \leq \text{КПД} < 350$

Table 4

The number of examined patients with MDR HIV/TB with $350 \leq \text{survival prognostic criterion} < 350$

Показатель	Количество обследованных пациентов с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ	
	Срок дожития > 600 суток	Срок дожития \leq 600 суток
КПД \leq 350	16	6
КПД > 350	0	6

тального исхода больных с ВИЧ/ТБ и МЛУ МБТ, но и в качестве критерия прогнозируемого срока дожития пациентов (КПД) для повышения привер-

женности к лечению и коррекции лечебной тактики ведения больных, способствующей снижению летальности.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, Nachege JB. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 163(1): 32-39. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008272.pub2>.
3. Azovtseva OV, Trofimova TS, Arkhipov GS, Ogurtsova SV, Panteleev AM, Belyakov NA. Lethal outcomes in patients with HIV infection, parallels with the adequacy of diagnosis, medical examination and treatment. *HIV infection and immunosuppression.* 2018; 10(3): 90-101. Russian (Азовцева О.В., Трофимова Т.С., Архипов Г.С., Огурцова С.В., Пантелеев А.М., Беляков Н.А. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией, параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 3. С. 90-101.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-3-90-101>.
4. Yakovlev AA, Musatov VB, Savchenko MA. Causes of lethal outcomes in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *HIV infection and immunosuppression.* 2015; 7(1): 84-89. Russian (Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Савченко М.А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 1. С. 84-89. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-1-84-89>.
5. Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring: March 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO – 68 p.
6. Zenner D, Abubakar I, Conti S, Gupta RK, Yin Z, Kall M, et al. Impact of TB on the survival of people living with HIV infection in England, Wales and Northern Ireland. *Thorax.* 2015; 70(6): 566-573. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206452>.
7. Pyanzova TV, Kononchuk ON, Primkulova MV. Tuberculosis with multiple drug resistance of the pathogen in patients with a combination of tuberculosis and HIV infection. *Tuberculosis and lung diseases.* 2014; 9: 58-59. Russian (Пьянцова Т.В., Конончук О.Н., Примкулова М.В. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции //Туберкулез и болезни легких. 2014. № 9. С. 58-59.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-9-36-40>.
8. Filinyuk OV, Alliluyev AS, Amichba DE, Golubchikov PN, Popelo YuS, Dobkina MN. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the frequency of combination, the effectiveness of treatment. *Tuberculosis and lung diseases.* 2021; 99(2): 45-51. Russian (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 легких. 2021. Т. 99, № 2. С. 45-51.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51>.
9. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadglign S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9: e82235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082235>.
10. Bhering M, Duarte R, Kritski A. Treatment outcomes and predictive factors for multidrug-resistant TB and HIV coinfection in Rio de Janeiro State, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021; 25(4): 292-298. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0887>.
11. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection /Vasilyeva IA, Pirovsky VV, Aksenova VA, Maryandyshev AO, Ergeshov AE, Chernousova LN, et al. M., 2016. 42 p. Russian (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией /Васильева И.А., Покровский В.В., Аксенова В.А., Марьяндышев А.О., Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н. и др. М., 2016. 42 с.)
12. Maltseva NV, Viktorova IB, Kazantseva OM, Arkhipova SV, Khanin AL. A method for predicting mortality in the clinical course of HIV coinfection and tuberculosis, accompanied by multidrug resistance. *Mycobacterium tuberculosis.* RF patent N 2710266. Russian (Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., Архипова С.В., Ханин А.Л. Способ прогнозирования летального исхода при клиническом течении коинфекции ВИЧ и туберкулеза, сопровождающемся множественной лекарственной устойчивостью. *Mycobacterium tuberculosis.* Патент РФ № 2710266.)

13. Maltseva NV, Viktorova IB, Kazantseva OM, Arkhipova SV, Khanin AL. Immunoglobulins and mortality prediction in the clinical course of HIV coinfection and tuberculosis. *Infection and Immunity*. 2020; 1-32. Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., Архипова С.В., Ханин А.Л. Иммуноглобулины и предикция летальности при клиническом течении коинфекции ВИЧ и туберкулез // *Инфекция и иммунитет*. 2020. С. 1-32. Online.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IAP-1366>.
14. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Clinical epidemiology. Basics of Evidence-Based Medicine*. М.: «Media Sphere», 1998. Р. 66. Russian (Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. М.: «Медиа Сфера», 1998. С. 66.)

Сведения об авторах:

МАЛЬЦЕВА Нина Васильевна, доктор биологических наук, зав. научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

ВИКТОРОВА Ирина Борисовна, канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

КАЗАНЦЕВА Ольга Михайловна, мл. науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория молекулярной биологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: lelya.kazantseva.94@mail.ru

АРХИПОВА Светлана Викторовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория молекулярной биологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: svarx@mail.ru

ХАНИН Аркадий Лейбович, канд. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: prof.khanin@yandex.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6816-6064

Information about authors:

MALTSEVA Nina Vasilievna, doctor of biological sciences, head of research laboratory of molecular biology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

VIKTOROVA Irina Borisovna, candidate of medical sciences, docent of the department of phthiopulmonology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

KAZANTSEVA Olga Mikhailovna, junior researcher, research laboratory of molecular biology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: lelya.kazantseva.94@mail.ru

ARKHIPOVA Svetlana Viktorovna, candidate of medical sciences, senior researcher, research laboratory of molecular biology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: svarx@mail.ru

KHANIN Arkady Leibovich, candidate of medical sciences, professor, head of the department of phthiopulmonology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: prof.khanin@yandex.ru

FILIMONOV Sergey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6816-6064

Корреспонденцию адресовать: МАЛЬЦЕВА Нина Васильевна, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Тел: 8 (3843) 45-56-41. E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru