



ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО МЛУ-ТБ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

А.В. Кукурика^{1,2}

¹ Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

² Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Россия

Predictors of unfavourable treatment outcomes for HIV-associated MDR-TB in patients with viral hepatitis C

A.V. Kukurika^{1,2}

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

² Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

Резюме

Цель: выявление предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с сочетанной патологией туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С для оптимизации оказания медицинской помощи.

Материалы и методы. В исследование включены 132 пациента с тройной инфекцией (туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / вирус иммунодефицита человека / хронический гепатит С): 112 лиц с благоприятными исходами и 20 пациентов с неблагоприятными исходами. Для оценки предикторов неблагоприятных исходов рассчитывались отношение шансов и 95 % доверительный интервал, выполнено построение прогностической модели с помощью логистической регрессии.

Результаты. Генерализация туберкулезного процесса увеличивала шанс неблагоприятного исхода в 8,13 раза (95 % ДИ: 2,252 – 29,354, $p < 0,001$), лечение по режимам химиотерапии без включения новых высокоэффективных противотуберкулезных препаратов – в 5,333 раза (95 % ДИ: 0,059 – 0,597, $p = 0,002$), нежелательные побочные реакции в процессе лечения – в 4,263 раза (95 % ДИ: 0,938 – 19,370, $p = 0,044$), тяжелые нежелательные побочные реакции – в 6,429 раза (95 % ДИ: 1,889 – 21,878, $p = 0,001$), уровень CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл – в 7 раз (95 % ДИ: 2,180 – 22,482, $p < 0,001$), стадия ВИЧ-инфекции 4В – в 4,1 раза (95 % ДИ: 1,527 – 11,007, $p = 0,003$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения проблемы ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с вирусным гепатитом С с целью разработки научно обоснованных алгоритмов ведения лиц данной категории с учетом выявленных предикторов неблагоприятных исходов лечения.

Ключевые слова: предикторы неблагоприятных исходов, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит С.

Abstract

The aim of study – to identify predictors of unfavorable outcomes in patients with co-morbidities of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), HIV infection, and viral hepatitis C (HCV) to optimize care.

Materials and Methods. A total of 132 patients with MDR-TB/HIV/HCV triple infection were included in the study: 112 individuals with favorable outcomes and 20 patients with unfavorable outcomes. To assess predictors of unfavorable outcomes, odds ratios and 95 % confidence intervals were calculated. 95 % confidence interval were calculated, and a prognostic model was built using logistic regression.

Results. Generalization tuberculosis process increased the chance of unfavorable outcome by 8.13 times (95 % CI: 2.252 – 29.354, $p < 0.001$), treatment with chemotherapy regimens without the inclusion of the new highly effective antituberculosis drugs – 5.333 times (95 % CI: 0.059 – 0.597, $p = 0.002$), undesirable adverse drug reactions – 4.263 times (95 % CI: 0.938 to 19.370, $p = 0.044$), severe adverse drug reactions – 6.429 times (95 % CI: 1.889 – 21.878, $p = 0.001$), level of CD4-lymphocyte count less than 50 cells/ μ L – 7 times (95 % CI: 2.180 – 22.482, $p < 0.001$), stage 4B HIV infection – 4.1 times (95 % CI: 1.527 – 11.007, $p = 0.003$).

Conclusion. The results obtained indicate the need to further study the problem of HIV-associated MDR-TB in combination with HCV in order to develop evidence-based algorithms for the management of this category of patients, taking into account the identified predictors of unfavorable treatment outcomes.

Key words: predictors of unfavorable outcomes, multi-drug-resistant tuberculosis, HIV infection, viral hepatitis C.

Введение

Последнее десятилетие характеризуется стабилизацией эпидемической ситуации и значительным прорывом в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), однако доля неблагоприятных исходов у пациентов данной категории остается высокой [1]. Ключевые предикторы неблагоприятных исходов по данным литературы включают демографические характеристики (возраст и пол), социальные факторы (курение, злоупотребление алкоголем и наркоманию), а также клинические факторы (коморбидные состояния, клинические осложнения туберкулеза, плохую переносимость лечения) [2–4].

Особое место в структуре коморбидности среди лиц с МЛУ-ТБ занимают ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С (ВГС). ВИЧ-инфекция способствует искажению классических клинических проявлений туберкулеза, прогрессированию и генерализации туберкулезного процесса, вирусный гепатит С, в свою очередь усугубляет, течение МЛУ-ТБ, дополнительно приводя к прогрессированию ТБ, вовлечению в туберкулезный процесс других органов вследствие выраженного иммунодефицита, способствует гепатотоксическому действию на фоне лечения противотуберкулезными препаратами (ПТП) [5].

Несмотря на то, что эпидемический процесс туберкулезной инфекции в последнее время отягощен ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С, общих принципов лечения для данной категории пациентов не разработано, а в литературных данных имеется ограниченная информация. Изучение факторов риска неблагоприятных исходов лечения среди больных МЛУ-ТБ, ВИЧ, ВГС необходимо для дальнейшего научного обоснования алгоритмов оказания медицинской помощи.

Цель исследования — выявление предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с сочетанной патологией МЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГ для оптимизации оказания медицинской помощи.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное смешанное когортное исследование. Критериями включения являлись микробиологически подтвержденная МЛУ возбудителя, лабораторно верифицированный диагноз ВИЧ и ВГС, возраст пациентов более 18 лет, прием противотуберкулезной и антиретровирусной терапии (АРТ). Критерии невключения: наличие других иммуносупрессивных заболеваний (сахарный диабет, коллагенозы, паранеопластические процессы), неполнота данных в медицинской документации, потеря пациента для наблюдения.

Характеристики и группировка пациентов

Для исследования отобраны 132 пациента с сочетанной инфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ/ХГС, находившихся на лечении в противотуберкулезном стационаре в период 2018–2023 гг. Все пациенты принимали режимы химиотерапии согласно актуальным клиническим рекомендациям и назначенную врачами-инфекционистами АРТ. Лечение вирусного гепатита С противовирусными препаратами во время комплексного лечения не проводилось.

Пациенты разделены на группы сравнения в зависимости от исходов лечения: в 1 группу включены 112 лиц с благоприятными исходами, во 2 группу — 20 пациентов с неблагоприятными исходами. Под благоприятными исходами подразумевали эффективный курс и завершенное лечение, под неблагоприятными — неэффективный курс и смерть.

Общие характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по гендерно-возрастным критериям. Можно сделать вывод, что у пациентов 2 группы отмечалось более неблагоприятное течение тройной инфекции МЛУ-ТБ, ВИЧ и ВГС. Несмотря на то, что статистически значимые различия выявлены в отношении распространенности туберкулезного процесса, количества CD4-лимфоцитов, частоте развития нежелательных побочных реакций ($p \leq 0,05$), среди пациентов 2 группы чаще регистрировались алкоголизм, наркомания, сопутствующие заболевания, бактериовыделение методом микроскопии, пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) и оппортунистические инфекции ($p \geq 0,05$),

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности проводилось с помощью критерия хи-квадрата Пирсона. Для построения прогностической модели вероятности определенного исхода применялся метод логистической регрессии. Оценка диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода проведена посредством применения метода анализа ROC-кривых.

Результаты исследования

Предикторы неблагоприятных исходов

Выявлена зависимость клинической формы МЛУ-ТБ и исхода лечения ($p < 0,001$). Шансы неблагоприятного исхода у пациентов с генерализованным специфическим процессом были выше в 8,13 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,252–29,354) (рис. 1).

Таблица 1

Характеристики пациентов

Показатели	Категории	1 группа (n = 112)	2 группа (n = 20)	p
		n, абс. (%)	n, абс. (%)	
Пол	Мужской пол	90 (80,4%)	14 (70,0%)	0,297
	Женский пол	22 (19,6%)	6 (30,0%)	
Возраст	До 30 лет	5 (4,5%)	2 (10,0%)	0,287
	31 – 40 лет	41 (36,6%)	8 (40,0%)	0,772
	41 – 50 лет	54 (48,2%)	8 (40,0%)	0,498
	Более 50 лет	12 (10,7%)	2 (10,0%)	0,924
Социальный статус	Безработный	101 (90,2%)	19 (95,0%)	0,490
	Без образования	53 (47,3%)	12 (60,0%)	0,296
	Курение	98 (88,3%)	14 (70,0%)	0,033*
	Злоупотребление алкоголем	52 (46,4%)	11 (55,0%)	0,480
	Зависимость от ПАВ	65 (58,0%)	14 (70,0%)	0,315
	Выявлены сопутствующие	87 (77,7%)	18 (90,0%)	0,208
Тип случая МЛУ-ТБ	Впервые выявлен	56 (50,0%)	10 (50,0%)	1,000
	Рецидив	56 (50,0%)	10 (50,0%)	
	Ранее неэффективный	9 (8,0%)	3 (15,0%)	0,318
	Ранее отрыв	5 (4,5%)	3 (15,0%)	0,101
	Изолированный легочный ТБ	66 (58,9%)	3 (15,0%)	< 0,001*
	Генерализованный	46 (41,1%)	17 (85,0%)	
Распространенность туберкулезного процесса	Двустороннее поражение обоих легких	5 (4,5%)	7 (35,0%)	
	КУБ+	53 (47,3%)	12 (60,0%)	0,296
Бактериовыделение микроскопически	Рост МБТ	112 (100%)	20 (100%)	1,000
Бактериовыделение культурально	HRFq	10 (8,9%)	4 (20,0%)	0,139
Пре-ШЛУ-ТБ	Me [IQR]	238,50 [111,50; 438,50]	74,00 [30,00; 188,75]	< 0,001*
CD4 (кл/мкл)	Частота	68 (60,7%)	15 (75,0%)	0,223
Оппортунистические инфекции	Частота	76 (67,9%)	18 (90,0%)	0,044*
НПР				

* – статистическая достоверность различий; ПАВ – психоактивные вещества; КУБ – кислотоустойчивые бактерии; МБТ – микобактерии туберкулеза; НПР – нежелательные побочные реакции; пре-ШЛУ-ТБ – туберкулез с пре-широкой лекарственной устойчивостью; HRFq – изониазид, рифампицин, фторхинолоны; Me – медиана.

Была проанализирована связь получаемого пациентами режима химиотерапии и исхода лечения, установлены статистически значимые различия ($p = 0,002$). Шансы на неблагоприятный исход у пациентов, принимающих новые режимы химиотерапии (с включением бедаквилина и линезолида), были ниже в 5,333 раза по сравнению с группой пациентов без включения данных препаратов, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,188; 95% ДИ: 0,059 – 0,597) (рис. 2).

Также установлена связь развития нежелательных побочных реакций (НПР) с неблагоприятными исходами ($p = 0,044$). Шансы развития НПР в группе пациентов с неблагоприятными исходами были выше в 4,263 раза, по сравнению

с группой благоприятных исходов, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,938 – 19,370) (рис. 3), причем шансы развития НПР тяжелой степени (3–4 степени тяжести) в группе неблагоприятных исходов выше в 6,429 раза (95% ДИ: 1,889 – 21,878, $p = 0,001$) (рис. 4).

Проанализирована связь иммунного статуса и исходов у пациентов с тройной инфекцией МЛУ-ТБ, ВИЧ, ВГС. Были выявлены существенные различия ($p < 0,001$): шансы неблагоприятных исходов у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл были выше в 7 раз, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,180 – 22,482) (рис. 5).

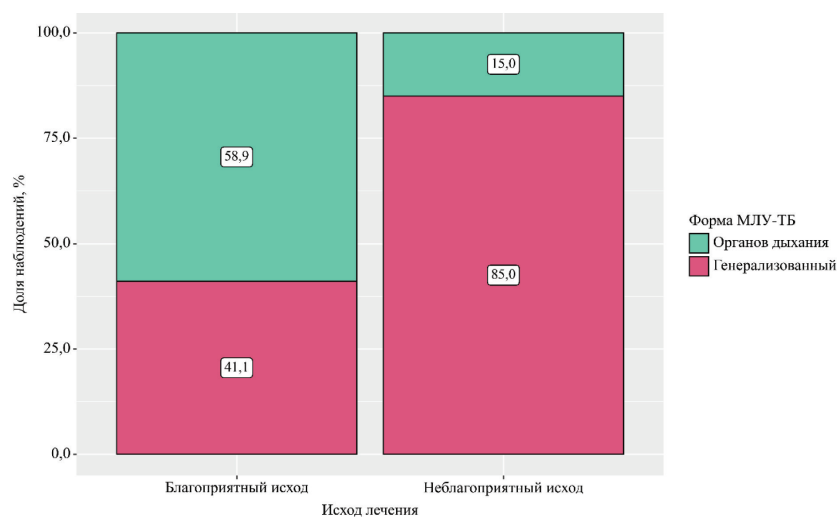


Рис. 1. Влияние формы МЛУ-ТБ на развитие неблагоприятных исходов лечения

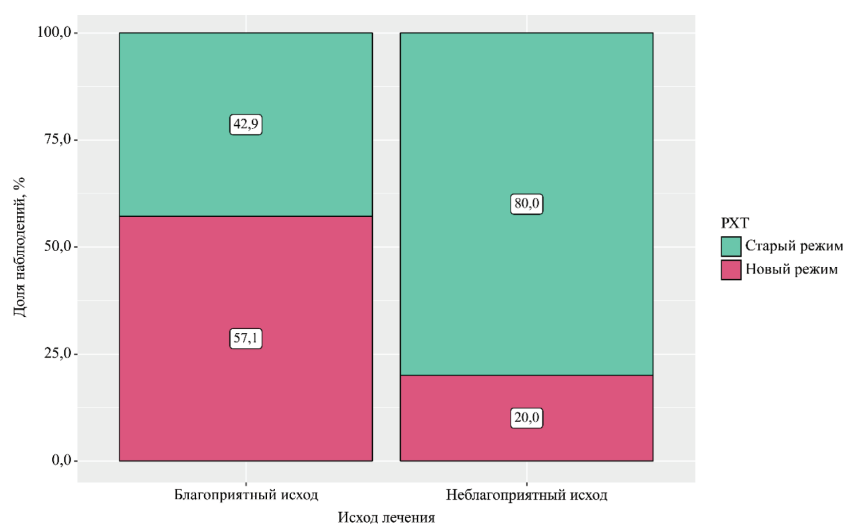


Рис. 2. Влияние получаемого РХТ на развитие неблагоприятных исходов лечения

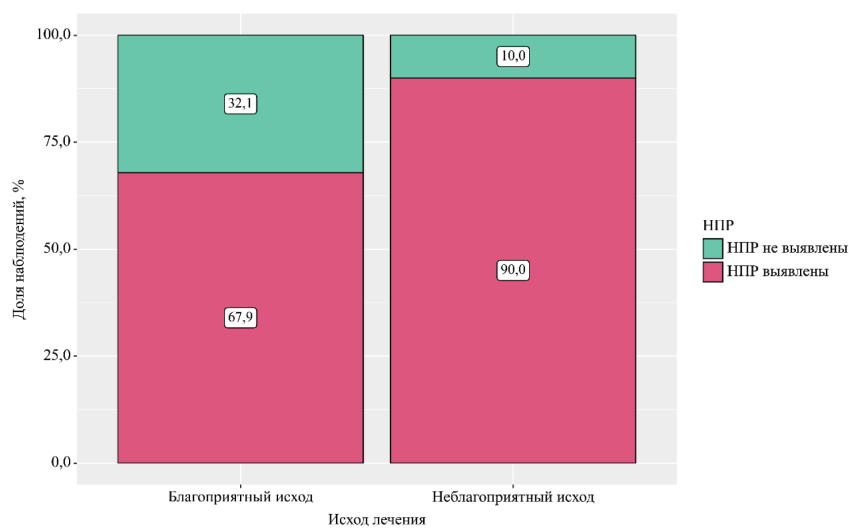


Рис. 3. Влияние НПР на развитие неблагоприятных исходов лечения

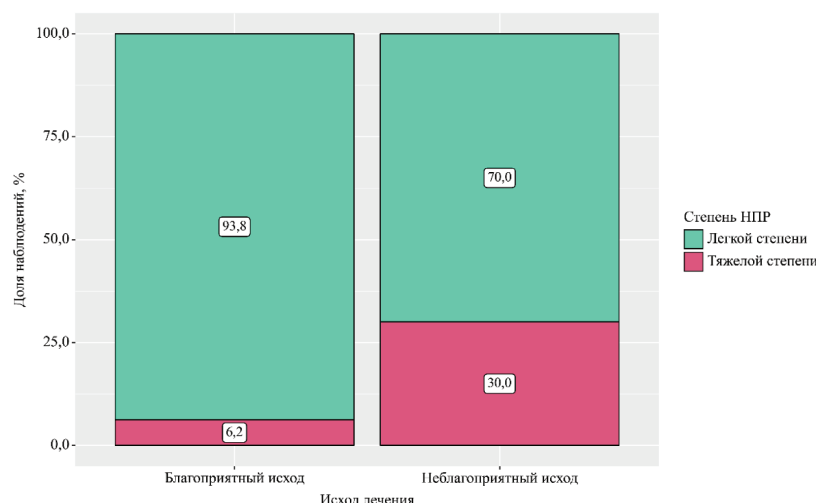


Рис. 4. Влияние НПР тяжелой степени тяжести на развитие неблагоприятных исходов лечения

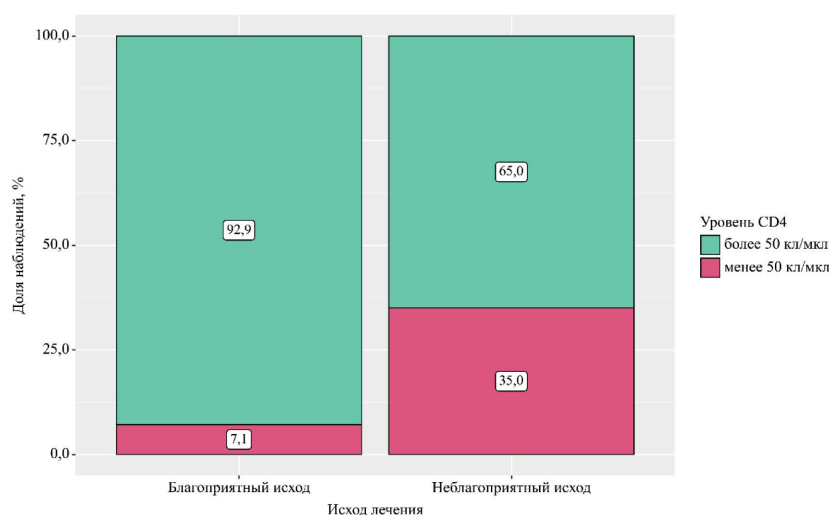


Рис. 5. Влияние уровня CD4-лимфоцитов на развитие неблагоприятных исходов лечения

Исходя из полученных данных при анализе исходов лечения от стадии ВИЧ-инфекции, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,003$). Шансы неблагоприятных исходов у пациентов со стадией ВИЧ-инфекции 4В были выше в 4,100 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,527 – 11,007) (рис. 6).

Прогностическая модель

Далее с учетом выявленных предикторов была разработана прогностическая модель для определения вероятности неблагоприятных исходов методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

где $z = -3,954 + 1,706X$ генерализованный ТБ + $1,504X$ НПР тяжелой степени + $1,403X$ старые РХТ;

P — вероятность неблагоприятных исходов.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 30,0% наблюдаемой дисперсии неблагоприятных исходов.

Шансы летального исхода увеличивались при генерализации специфического процесса в 5,507 раза, при развитии НПР тяжелой степени тяжести — в 4,501 раза, при лечении старыми РХТ — в 4,067 раза.

При оценке зависимости вероятности неблагоприятного исхода от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 7).

Площадь под ROC-кривой составила $0,821 \pm 0,060$ с 95% ДИ: 0,704 – 0,937. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее зна-

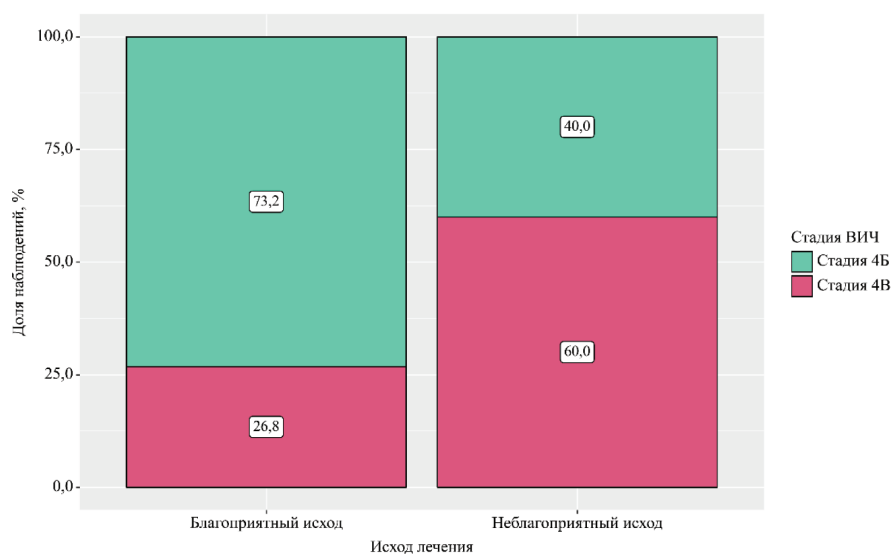


Рис. 6. Влияние стадии ВИЧ-инфекции на развитие неблагоприятных исходов лечения

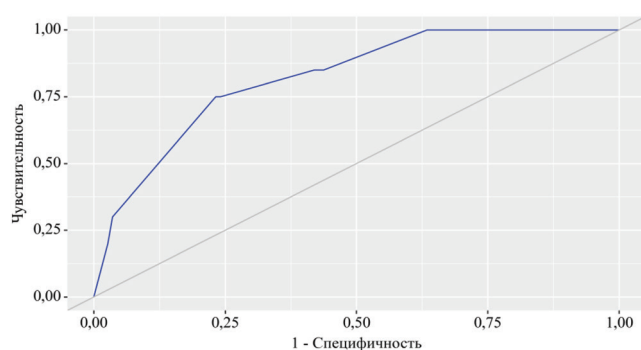


Рис. 7. ROC-кривая, характеризующая зависимость неблагоприятных исходов от значения логистической функции P

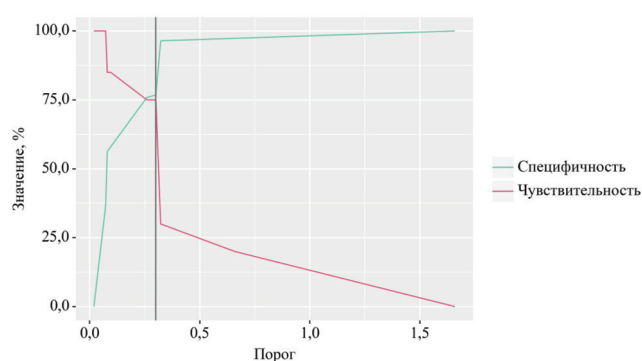


Рис. 8. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

чение индекса Юдена, составило 0,301. Неблагоприятный исход прогнозировался при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 75,0% и 76,8% соответственно (рис. 8).

Таблица 2

Предикторы неблагоприятных исходов лечения согласно построенной прогностической модели

Предикторы	Отношение шансов	
	AOR; 95% ДИ	p
Генерализованный ТБ	5,507; 1,455 – 20,843	0,012*
НПР тяжелой степени	4,501; 1,145 – 17,690	0,031*
Старые РХТ	4,067; 1,189 – 13,915	0,025*

* $p < 0,05$

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что неблагоприятные исходы у пациентов с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ и ВГС регистрировались среди контингента с генерализованным туберкулезом, которые получали лечение схемами химиотерапии без включения новых высокоэффективных противотуберкулезных препаратов, имели в анамнезе НПР, в том числе тяжелой степени тяжести на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции и глубокой иммуносупрессии. Несмотря на то, что предикторы неблагоприятных исходов у исследуемой сложной категории пациентов с тройной инфекцией ранее детально не изучались, данные литературы свидетельствуют, что ВИЧ-позитивные пациенты с МЛУ-ТБ в целом имеют большую частоту неблагоприятных исходов

по сравнению с ВИЧ-негативными лицами [6,7], а среди лиц с туберкулезом и вирусными гепатитами отмечается более высокий риск смертности от различных причин, в особенности в отсутствие противовирусного лечения [8,9].

Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, где генерализация туберкулезного процесса вследствие выраженной иммуносупрессии была ключевым фактором неэффективного лечения [10]. Однако по результатам других исследований была установлена достоверная связь неблагоприятных исходов с мужским полом, пожилым возрастом (более 50 лет), расой (темнокожие пациенты), недостаточным питанием, коморбидностью, социальной уязвимостью (алкоголизм, наркомания), положительным результатом микроскопического исследования мокроты на исходном этапе, нарушением режима лечения, рецидивирующим течением и клиническими осложнениями туберкулеза [11–14]. Некоторые исследователи отмечают отсутствие достоверного влияния иммунодефицита на эффективность лечения специфического процесса и шансы благоприятных исходов при генерализованных формах туберкулеза при своевременном назначении АРТ [15].

Данное исследование имело ряд ограничений: поскольку были включены пациенты с изначально положительным результатом бактериологического метода диагностики, не были включены пациенты, потерянные из-под наблюдения, никто из исследуемой когорты не принимал этиотропное лечение вирусного гепатита С противовирусными препаратами прямого действия, полученный ряд предикторов неблагоприятных исходов лечения отличается от такового в предыдущих исследованиях. Также, согласно результатам ранее опубликованных научных трудов, среди оцениваемых факторов не учитывались характеристики ВИЧ-инфекции, влияние комплексной терапии сочетанной патологии на безопасность лечения и исход заболевания.

Следовательно, научная новизна текущего исследования состояла в выявлении факторов риска неблагоприятных исходов среди ранее не изученного контингента лиц с тройной инфекцией МЛУ-ТБ, ВИЧ и ВГС, часть из которых принимали режимы химиотерапии с включением новых лекарственных средств с противотуберкулезной активностью. Для дальнейшего суждения о предикторах неблагоприятных исходов следует отслеживать результаты предшествующих исследований при оценке не только гендерно-социальных и клинических характеристик сочетанной инфекции, но и с учетом детализации анамнестических данных, полипрагмазии, фармакологических взаимодействий и мониторинга комплексного лечения.

Заключение

Таким образом, ведущими факторами риска неблагоприятных исходов у пациентов МЛУ-ТБ/ВИЧ/ВГС являются генерализация специфического процесса, развитие нежелательных побочных реакций, реакций тяжелой степени тяжести, лечение режимами химиотерапии без включения высокоэффективных препаратов с противотуберкулезной активностью, поздняя 4В стадия ВИЧ-инфекции, уровень CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл. Согласно построенной прогностической модели, наиболее значимыми факторами неблагоприятных исходов были генерализация туберкулезной инфекции, старые режимы химиотерапии и тяжелые нежелательные побочные реакции.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения проблемы ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ в сочетании с ВГС с целью разработки научно обоснованных алгоритмов ведения лиц данной категории с учетом выявленных предикторов неблагоприятных исходов лечения.

Литература

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.
2. Foster J, Mendez D, Marais BJ, Peniyamina D, McBryde ES. Predictors of unfavourable treatment outcome in patients diagnosed with drug-resistant tuberculosis in the Torres Strait / Papua New Guinea border region. *PLoS One*. 2022 Dec 9;17(12):e0266436. doi: 10.1371/journal.pone.0266436.
3. Kizito E, Musaazi J, Mutesasira K, Twinomugisha F, Nawanje H, Kiyemba T, Freitas Lopez DB, Nicholas NS, Nkolo A, Birabwa E, Dejene S, Zawedde-Muyanja S. Risk factors for mortality among patients diagnosed with multi-drug resistant tuberculosis in Uganda- a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2021 Mar 22;21(1):292. doi: 10.1186/s12879-021-05967-2.
4. Montes K, Atluri H, Silvestre Tuch H, Ramirez L, Paiz J, Hesse Lopez A, Bailey TC, Spec A, Mejia-Chew C. Risk factors for mortality and multidrug resistance in pulmonary tuberculosis in Guatemala: A retrospective analysis of mandatory reporting. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2021 Nov 15;25:100287. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100287.
5. Азовцева, О.В. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита / О.В. Азовцева [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2019. — Т. 9, № 5–6. — С. 787–799. — doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799
6. Salindri AD, Kipiani M, Lomtadze N, Tukvadze N, Avaliani Z, Blumberg HM, Masyn KE, Rothenberg RB, Kempker RR, Magee MJ. HIV co-infection increases the risk of post-tuberculosis mortality among patients treated for drug resistant tuberculosis. *medRxiv* [Preprint]. 2023 May 24;2023.05.19.23290190. doi: 10.1101/2023.05.19.23290190.
7. Chem ED, Van Hout MC, 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 Aug 16;19(1):723. doi: 10.1186/s12879-019-4317-4.
8. Gedefie A, Seid A, Molla Fenta G, Tilahun M, Shibabaw A, Ali A. Hepatitis B and C virus infections and associated fac-

tors among HIV-positive and HIV-negative tuberculosis patients in public health facilities, Northeast Ethiopia: A comparative cross-sectional study. *SAGE Open Med.* 2023 Apr 25;11:20503121231166642. doi: 10.1177/20503121231166642.

9. Оськин, Д.Н. Роль вирусных гепатитов В и С в развитии неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших туберкулез / Д.Н. Оськин, Е.В. Филиппов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — № 206 (10). — С. 25–31. — DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-25-31

10. Сергеевнин, В.И. Многолетняя динамика смертности ВИЧ-инфицированных и факторы риска летального исхода при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза / В.И. Сергеевнин [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2022. — № 21 (6). — С. 48–58. — <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-48-58>

11. 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 Apr 1;25(4):292-298. doi: 10.5588/ijtld.20.0887.

12. Suhairi MH, Mohamad M, Isa MR, Mohd Yusoff MAS, Ismail N. Risk factors for tuberculosis-related death among adults with drug-sensitive pulmonary tuberculosis in Selangor, Malaysia from 2013 to 2019: a retrospective cohort study using surveillance data. *BMJ Open.* 2024 Feb 26;14(2):e080144. doi: 10.1136/bmjopen-2023-080144.

13. Prado TN, Rajan JV, Miranda AE, Dias ED, Cosme LB, Possuelo LG, Sanchez MN, Golub JE, Riley LW, Maciel EL. Clinical and epidemiological characteristics associated with unfavorable tuberculosis treatment outcomes in TB-HIV co-infected patients in Brazil: a hierarchical polytomous analysis. *Braz J Infect Dis.* 2017 Mar-Apr;21(2):162-170. doi: 10.1016/j.bjid.2016.11.006. Epub 2016 Dec 6.

14. Alemu A, Bitew ZW, Worku T, Gamtesa DF, Alebel A. Predictors of mortality in patients with drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Jun 28;16(6):e0253848. doi: 10.1371/journal.pone.0253848.

15. Мордык, А.В. Влияние иммунного статуса, стадии и терапии ВИЧ-инфекции на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция / А.В. Мордык, С.В. Ситникова, Л.В. Пузырева // Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т. 6, № 1. — С. 81–86. — doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-81-86

References

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.

2. Foster J, Mendez D, Marais BJ, Peniyamina D, McBryde ES. Predictors of unfavourable treatment outcome in patients diagnosed with drug-resistant tuberculosis in the Torres Strait / Papua New Guinea border region. *PLoS One.* 2022 Dec 9;17(12):e0266436. doi: 10.1371/journal.pone.0266436.

3. Kizito E, Musaazi J, Mutesasira K, Twinomugisha F, Nwanje H, Kiyemba T, Freitas Lopez DB, Nicholas NS, Nkolo A, Birabwa E, Dejene S, Zawedde-Muyanja S. Risk factors for mortality among patients diagnosed with multi-drug resistant tuberculosis in Uganda- a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2021 Mar 22;21(1):292. doi: 10.1186/s12879-021-05967-2.

4. Montes K, Atluri H, Silvestre Tuch H, Ramirez L, Paiz J, Hesse Lopez A, Bailey TC, Spec A, Mejia-Chew C. Risk factors for mortality and multidrug resistance in pulmonary tuberculosis in Guatemala: A retrospective analysis of mandatory report-

ing. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021 Nov 15;25:100287. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100287.

5. Azovtzeva O.V., Panteleev A.M., Karpov A.V., Arkhipov G.S., Weber V.R., Belyakov N.A., Arkhipov E.I. Analysis of medical and social factors affecting the formation and course of co-infection HIV, tuberculosis and viral hepatitis // *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 5–6, pp. 787–799. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799

6. Salindri AD, Kipiani M, Lomtadze N, Tukvadze N, Avaliani Z, Blumberg HM, Masyn KE, Rothenberg RB, Kempker RR, Magee MJ. HIV co-infection increases the risk of post-tuberculosis mortality among patients treated for drug resistant tuberculosis. *medRxiv [Preprint]*. 2023 May 24:2023.05.19.23290190. doi: 10.1101/2023.05.19.23290190.

7. Chem ED, Van Hout MC, 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 Aug 16;19(1):723. doi: 10.1186/s12879-019-4317-4.

8. Gedefie A, Seid A, Molla Fenta G, Tilahun M, Shibabaw A, Ali A. Hepatitis B and C virus infections and associated factors among HIV-positive and HIV-negative tuberculosis patients in public health facilities, Northeast Ethiopia: A comparative cross-sectional study. *SAGE Open Med.* 2023 Apr 25;11:20503121231166642. doi: 10.1177/20503121231166642.

9. Oskin D. N., Filippov E. V. The role of viral hepatitis B and C in the development of adverse outcomes in patients after tuberculosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;206(10): 25–31. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-25-31

10. Sergevnin V.I., Tukacheva O.V., Mikova O.E., Rozhkova M.V. Long-Term Dynamics of HIV-Infected Mortality and Risk Factors of the Lethal Outcome in the Presence and Absence of Concomitant Tuberculosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(6):48-58. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-48-58>

11. 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 Apr 1;25(4):292-298. doi: 10.5588/ijtld.20.0887.

12. Suhairi MH, Mohamad M, Isa MR, Mohd Yusoff MAS, Ismail N. Risk factors for tuberculosis-related death among adults with drug-sensitive pulmonary tuberculosis in Selangor, Malaysia from 2013 to 2019: a retrospective cohort study using surveillance data. *BMJ Open.* 2024 Feb 26;14(2):e080144. doi: 10.1136/bmjopen-2023-080144.

13. Prado TN, Rajan JV, Miranda AE, Dias ED, Cosme LB, Possuelo LG, Sanchez MN, Golub JE, Riley LW, Maciel EL. Clinical and epidemiological characteristics associated with unfavorable tuberculosis treatment outcomes in TB-HIV co-infected patients in Brazil: a hierarchical polytomous analysis. *Braz J Infect Dis.* 2017 Mar-Apr;21(2):162-170. doi: 10.1016/j.bjid.2016.11.006. Epub 2016 Dec 6.

14. Alemu A, Bitew ZW, Worku T, Gamtesa DF, Alebel A. Predictors of mortality in patients with drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Jun 28;16(6):e0253848. doi: 10.1371/journal.pone.0253848.

15. Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V. HIV infection stage, antiretroviral therapy scheme and patient immune status Influence on HIV/TB co-infection outcome // *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 81–86. doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-81-86

Автор:

Кукурика Анастасия Владимировна — аспирант Научного медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; врач-фтизиатр Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом; e-mail: nastya_kukurika@mail.ru