



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

А.В. Кукурика

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

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

Efficacy and safety of treatment of HIV-associated multidrug-resistant tuberculosis.

Systematic review and meta-analysis

A.V. Kukurika

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

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

Резюме

Цель: систематический обзор и мета-анализ публикаций, оценивающих влияние ВИЧ-инфекции на исходы лечения и развитие неблагоприятных побочных реакций у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы: выполнен поиск публикаций по заданным ключевым словам в электронных базах MEDLINE (PubMed), Google Scholar и eLibrary. Для мета-анализа отобраны 27 публикаций с суммарным количеством пациентов 13 944. Мета-анализ проведен с помощью программного обеспечения Review Manager (RevMan версии 5.4; Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания). Проверку статистической неоднородности исследований осуществляли с помощью Q-теста на основе χ^2 . Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты: по данным проведенного мета-анализа установлено, что частота неблагоприятных исходов у пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ превышала аналогичный показатель в группе без ВИЧ и составила 37 %, ОШ=1,49 [ДИ: 1,15–1,93], частота летальных исходов – 20,3 %, ОШ=2,02 [95 % ДИ: 1,64–2,49]. Среди ВИЧ-инфицированных отмечалась более высокая частота развития нежелательных побочных реакций: ОШ=1,51 [95 % ДИ: 1,01–2,26], нежелательных побочных реакций тяжелой степени тяжести: ОШ=1,53 [95 % ДИ: 1,1–2,13].

Заключение: результаты мета-анализа показывают, что пациенты с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ характеризуются повышенной частотой неблагоприятных исходов и риском развития любых неблагоприятных побочных реакций, необходим дальнейший анализ проблемы с целью оптимизации результатов лечения среди данной категории населения.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ВИЧ-инфекция, лечение, эффективность, безопасность.

Abstract

The aim was to conduct a systematic review and meta-analysis of published studies assessing the impact of HIV infection on treatment outcomes and the development of adverse reactions in MDR-TB patients.

Material and Methods. We searched for publications using the specified keywords in MEDLINE (PubMed), Google Scholar, and eLibrary databases. Twenty-seven publications with a total number of 13944 patients were selected for meta-analysis. Meta-analysis was performed using Review Manager software (RevMan version 5.4; Cochrane Collaboration, Oxford, UK). Statistical heterogeneity of studies was checked using a Q-test based on χ^2 . An effect was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The meta-analysis revealed that the incidence of adverse outcomes in patients with MDR-TB/HIV coinfection was higher than in the HIV-free group and was 37 %, OR=1.49 [CI: 1.15-1.93]; the incidence of fatal outcomes was 20.3 %, OR=2.02 [95 % CI: 1.64-2.49]. Among HIV-infected patients, there was a higher incidence of adverse reactions: OSH=1.51 [95 % CI: 1.01-2.26], adverse reactions of severe severity: OSH=1.53 [95 % DI: 1.1-2.13].

Conclusion. The results of the meta-analysis show that patients with MDR-TB/HIV coinfection are characterized by an increased incidence of adverse outcomes and risk of any adverse reactions, further analysis of the problem is needed to optimize treatment outcomes in this population.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, HIV infection, treatment, efficacy, safety.

Введение

Несмотря на достигнутый прогресс в борьбе с туберкулезной инфекцией в мире и в Российской Федерации, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) является глобальным препятствием на пути достижения цели Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Основой лечения МЛУ-ТБ в настоящее время остается комплексная химиотерапия с включением противотуберкулезных препаратов (ПТП), показатель эффективности лечения остается низким, что обусловлено длительностью терапии, плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов, как следствие — низкой приверженностью к лечению и высокой частотой отрывов [1].

У ВИЧ-инфицированных лиц искажается естественное течение специфического процесса, повышается скорость прогрессирования, распространения, риски генерализации и частоты неблагоприятных исходов МЛУ-ТБ [2]. В условиях широкой распространенности ВИЧ-инфекции показатель эффективности лечения остается недостаточно высоким, комбинированная терапия противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами характеризуется токсичностью и потенцированием нежелательных побочных реакций (НПР), что приводит к частой отмене препаратов и неблагоприятным исходам [3].

Поскольку данные об эффективности и безопасности лечения ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ разнородны, изучение данной проблемы является актуальным для улучшения ключевых эпидемиологических показателей и повышения качества оказания медицинской помощи населению.

Цель исследования — систематический обзор и мета-анализ публикаций, оценивающих влияние ВИЧ-инфекции на исходы лечения и развитие неблагоприятных побочных реакций у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ опубликованных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности лечения ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ. Для систематического обзора использована методология PRISMA [4]. Параметры поиска были определены в соответствии со стратегией PICOS [5], оптимизированной для систематического обзора и мета-анализа (табл. 1).

Отбор данных

Систематический поиск литературы проводился в электронных базах данных, включая PubMed, Google Scholar и eLibrary, по ключевым словам «multidrug resistant tuberculosis», «HIV», «treatment outcomes», «adverse drug reactions», «туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью», «ВИЧ-инфекция», «исходы лечения», «неблагоприятные побочные реакции». Задан временной интервал с 2012 по 2024 г. включительно. Дата последнего обращения — 18.08.2024. Далее выполнен ручной поиск по перекрестным ссылкам и по библиографии для выявления потенциально подходящих публикаций.

Общая последовательность отбора публикаций для анализа представлена на рисунках 1, 2.

Анализ данных

Первичным показателем оценки была связь неблагоприятных исходов лечения МЛУ-ТБ и развития НПР с наличием ВИЧ-инфекции, что определило группы сравнения: пациенты с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ и с моноинфекцией МЛУ-ТБ. Далее был проведен мета-анализ подгрупп для оценки влияния ВИЧ на частоту летальных исходов и развитие НПР тяжелой степени тяжести.

Мета-анализ проводился с помощью программного обеспечения Review Manager (RevMan версии 5.4; Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания). Проверка статистической неоднородности исследований осуществлялась с помощью

Таблица 1

Критерии включения в исследование

PICOS	Критерии включения в систематический обзор и мета-анализ
Пациенты (P)	Пациенты с микробиологически подтвержденным диагнозом МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией
Вмешательство (I)	Противотуберкулезное лечение
Сравнение (C)	Благоприятные исходы, отсутствие НПР
Результаты (O)	Неблагоприятные исходы, наличие НПР
Дизайн исследования (S)	Когортные исследования

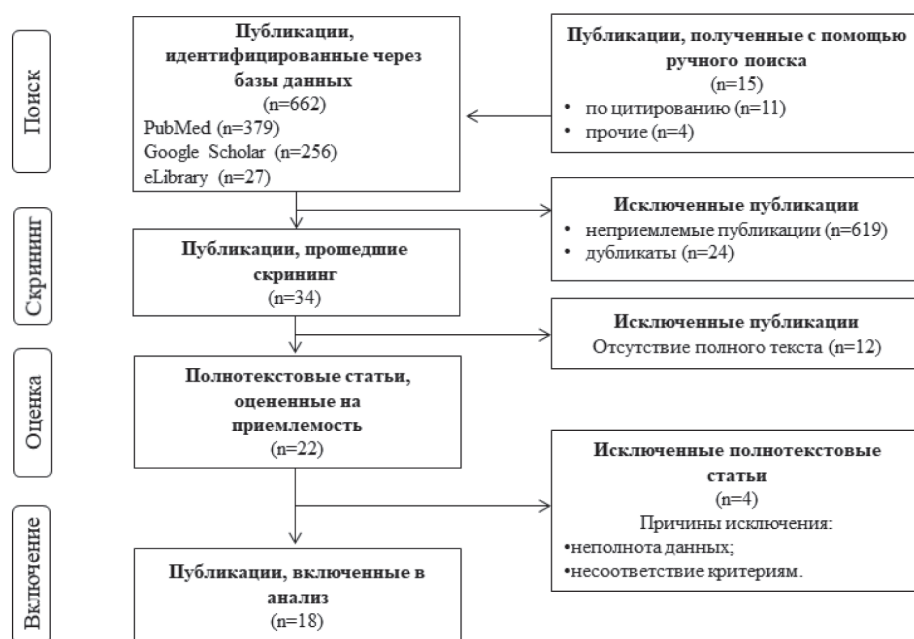


Рис. 1. Схема отбора исследований по эффективности лечения коинфекции МЛУ-ТБ/ВИЧ

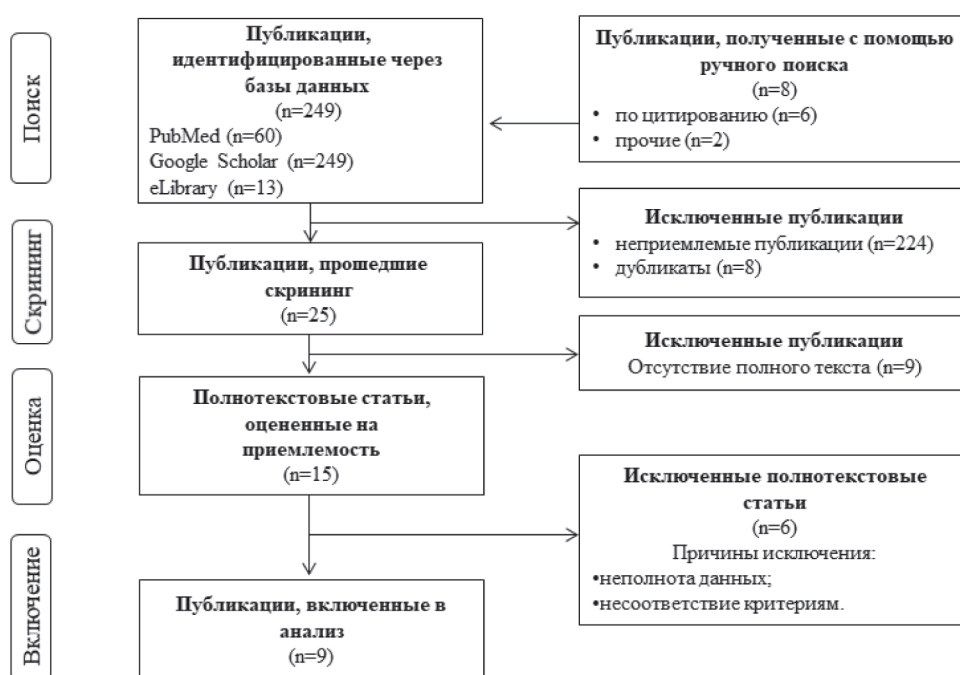


Рис. 2. Схема отбора исследований по безопасности лечения коинфекции МЛУ-ТБ/ВИЧ

Q-теста на основе χ^2 . Модель случайных эффектов была принята при $P < 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 > 40\%$, модель фиксированного эффекта — при $P \geq 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 \leq 40\%$. Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристики исследований

Для проведения мета-анализа по оценке эффективности лечения при первоначальном поиске выявлено 662 публикации. Согласно критериям вклю-

чения, для анализа отобраны 18 исследований с общим количеством пациентов 10 476, положительный ВИЧ-статус имели 4094 человека. Исходы «лечение завершено» и «излечен» приравнивались к благоприятным; «неэффективное лечение», «умер», «потеря из-под наблюдения» — к неблагоприятным. Частота неблагоприятных исходов в группе МЛУ-ТБ/ВИЧ составила 37%, что соответствовало таковому показателю в группе без ВИЧ-инфекции (36,7%). Далее проведен анализ в подгруппе пациентов с летальными исходами, общая частота которых составила

20,3% среди ВИЧ-инфицированных против 10,4% лиц с отрицательным ВИЧ-статусом (табл. 2).

Для дальнейшего анализа безопасности лечения коинфекции МЛУ-ТБ/ВИЧ отобраны 9 публикаций с общим количеством пациентов 3468, положительный ВИЧ-статус имели 1608 лиц. Проведен анализ по группам сравнения, где отдельно выделены пациенты с любыми НПР и НПР тяжелой степени тяжести. Частота НПР существенно не различалась и составила 72,9% среди ВИЧ-позитивных, 74,7% среди ВИЧ-негативных лиц (табл. 3).

Таблица 2

Характеристики исследований, оценивающих исходы лечения

Автор, год [ссылка]	Всего, n	МЛУ/ВИЧ			МЛУ		
		Неблагоприятные, n	Умерли, n	Всего, n	Неблагоприятные, n	Умерли, n	Всего, n
Bastard, 2018 [6]	1369	131	80	418	363	67	951
Brust, 2018 [7]	206	41	19	150	10	3	56
Oladimeji, 2014 [8]	162	7	7	28	17	17	134
Ndjeka, 2018 [9]	200	32	19	134	22	6	66
Satti, 2012 [10]	134	30	29	94	18	17	40
Meressa, 2015 [11]	612	40	27	133	91	58	479
van der Walt, 2016 [12]	671	149	123	393	54	35	278
Mugabo, 2015 [13]	363	45	16	95	105	29	268
Shin, 2017 [14]	588	110	90	408	37	28	180
Mohr, 2015 [15]	757	250	101	539	90	22	218
Wakjira, 2022 [16]	131	13	13	34	21	21	97
Loveday, 2015 [17]	1480	460	180	1104	160	43	376
Lever, 2019 [18]	332	30	22	116	49	34	216
Huerga, 2017 [19]	144	12	9	34	23	12	110
Alene, 2017 [20]	242	15	9	51	47	22	191
Sam, 2018 [21]	486	41	32	117	67	45	369
Van, 2020 [22]	2240	99	49	204	499	177	2036
Limenh, 2024 [23]	359	11	-	42	31	-	317
Bcero	10476	1516	825	4094	1704	636	6382

Таблица 3

Характеристики исследований, оценивающих развитие НПР у пациентов

Автор, год [ссылка]	Всего, n	МЛУ-ТБ/ВИЧ		МЛУ-ТБ	
		НПР, n	Всего, n	НПР, n	Всего, n
Smith, 2020 [24]	206	54	56	144	150
Jacobs, 2012 [25]	341	84	254	11	87
Brust, 2013 [26]	91	74	76	15	15
Hughes, 2019 [27]	58	41	46	9	12
Conradie, 2020 [28]	109	56	56	53	53
Merid, 2019 [29]	570	206	416	86	154
Harris, 2012 [30]	151	60	86	27	65
van der Walt, 2013 [31]	1390	504	544	803	846
Shean, 2013 [32]	115	29	48	38	67

Автор, год [ссылка]	Всего, n	МЛУ-ТБ/ВИЧ		МЛУ-ТБ	
		НПР, n	Всего, n	НПР, n	Всего, n
Modongo, 2014 [33]	437	185	288	85	149
Всего	3468	1173	1608	1391	1860

Мета-анализ

Данные мета-анализа показали, что у ВИЧ-инфицированных лиц шансы неблагоприятных исходов были выше в 1,49 раза (95% ДИ: 1,15 – 1,93) по сравнению с группой пациентов без ВИЧ. Выявлена значительная гетерогенность среди исследований ($I^2 = 82\%$, $p = 0,002$) (рис. 3).

Проанализирована когорта пациентов с летальными исходами. Среди лиц с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ риск смертности увеличивался в 2,02 раза (95% ДИ: 1,64 – 2,49) по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами. Выявлена умеренная статистически значимая гетерогенность ($I^2 = 55\%$, $p < 0,00001$) (рис. 4).

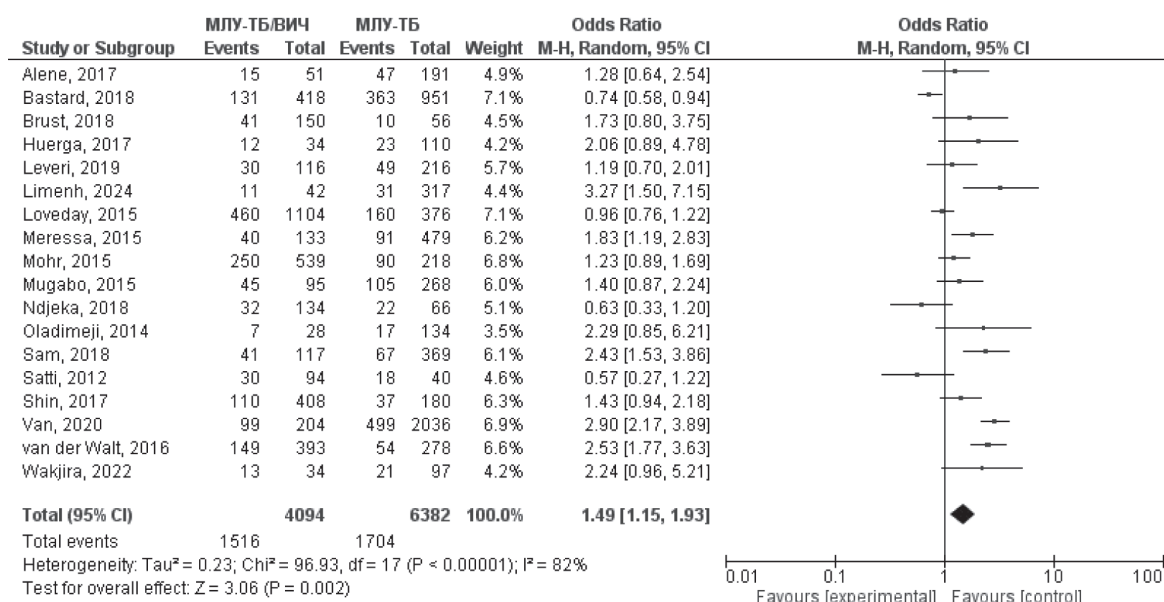


Рис. 3. Неблагоприятные исходы у пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ по сравнению с пациентами с МЛУ-ТБ без ВИЧ

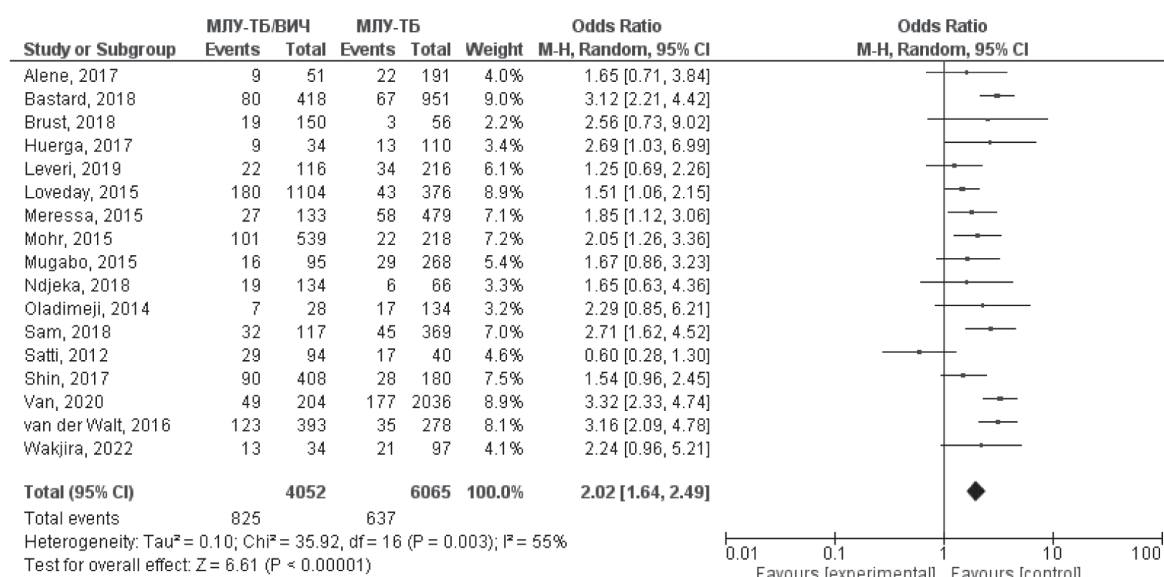


Рис. 4. Летальные исходы у пациентов с ко-инфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ по сравнению с пациентами с МЛУ-ТБ без ВИЧ

Согласно полученным данным, пациенты с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ имели более высокий риск развития НПР по сравнению с больными МЛУ-ТБ без ВИЧ. Шансы НПР у ВИЧ-позитивных пациентов увеличивались в 1,51 раза (95% ДИ: 1,01 – 2,26). Выявлена значительная неоднородность среди исследований ($I^2 = 67\%$, $p = 0,04$) (рис. 5).

Проведен анализ в подгруппе пациентов с НПР тяжелой степени тяжести. В когорте пациентов с ко-инфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ риск развития НПР был выше в 1,53 раза (95% ДИ: 1,1 – 2,13) с отсутствием гетерогенности (рис. 6).

Обсуждение

Проведенный мета-анализ дополняет имеющиеся сведения о непосредственной связи ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ с неблагоприятными исходами в целом и повышенным риском летальности у пациентов данной категории. ВИЧ-инфекция увеличивала частоту развития любых НПР, в том числе НПР тяжелой степени тяжести среди пациентов с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ.

Согласно ранее проведенным литературным обзорам и мета-анализам, эффективность лечения ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ уступает таково-

му показателю среди лиц без ВИЧ: эффективное лечение достигнуто у 56,9% пациентов, смертность составила 38% [34], риски неблагоприятных исходов в группе ВИЧ-инфицированных лиц были выше в 1,18 раза, смертности – в 1,5 раза по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами [35], у ВИЧ-положительных лиц шансы успешного лечения снижались на 38%, риск смерти увеличивался на 35% [36], соотношение успешного и неудачного окончания лечения составляло примерно 2:1, объединенный коэффициент риска благоприятного исхода лечения равнялся 0,87 [37].

В отношении безопасности лечения полученный результат согласуется с ранее опубликованными мета-анализами [38,39], где выявлено, что ко-инфекция МЛУ-ТБ/ВИЧ была связана с повышенным риском развития НПР, а именно ототоксичности, нефротоксичности и нарушения психики.

Настоящее исследование имело ряд ограничений. Все публикации были на английском языке, большинство исследований проведено в африканском регионе, что не позволяет объективно экстраполировать полученный результат на мировую популяцию. В подавляющем большинстве литературных источников отсутствовали данные о

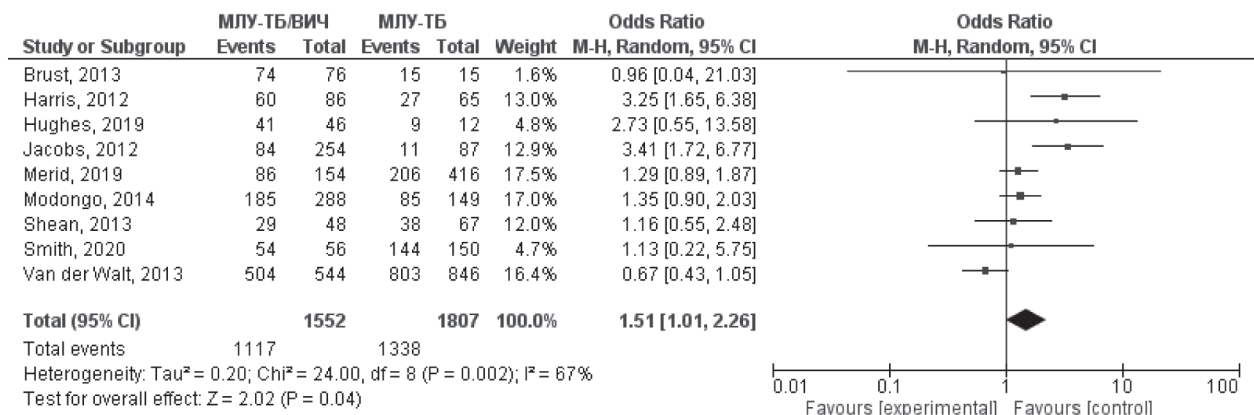


Рис. 5. Риск НПР у пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ по сравнению с пациентами с МЛУ-ТБ без ВИЧ

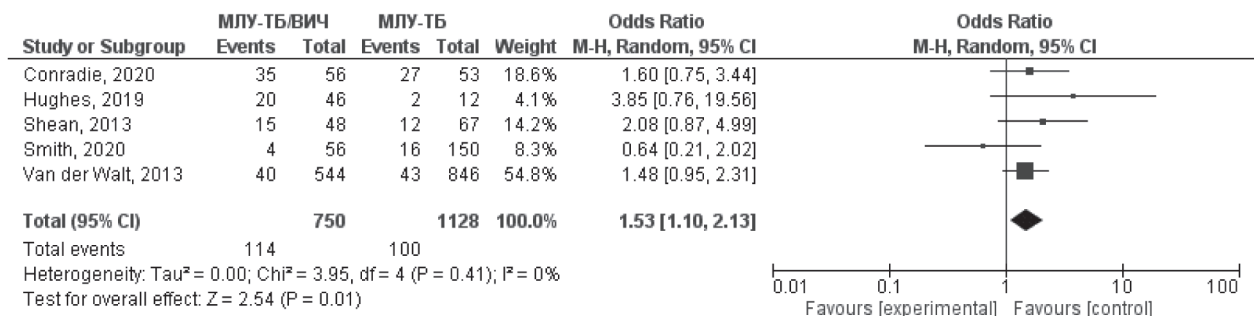


Рис. 6. Риск НПР тяжелой степени тяжести у пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ по сравнению с пациентами с МЛУ-ТБ без ВИЧ

включенных в схемы противотуберкулезной и антиретровирусной терапии препаратов, вирусной нагрузки и количестве CD4-лимфоцитов, коморбидности, что не позволило оценить их дополнительное влияние на исходы комплексного лечения ко-инфекции МЛУ-ТБ/ВИЧ.

Заключение

Пациенты ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ характеризуются повышенной частотой неблагоприятных исходов и риском развития любых неблагоприятных побочных реакций, необходим дальнейший анализ проблемы с целью оптимизации результатов лечения среди данной категории населения. Полюку в настоящее время в режимы химиотерапии МЛУ-ТБ активно внедряются новые высокоэффективные лекарственные средства с противотуберкулезной активностью, актуальным является изучение эффективности и безопасности лечения с их применением.

Литература

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023
2. Дегтярева С.Ю., Зими́на В.Н., Покровская А.В., Волченков Г.В. Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2022. — Т. 100, № 1. — С. 33–40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40>
3. Кукурика А.В., Веселова Е.И., Паролина Л. Е., Ловачева О. В. Безопасность химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ в условиях широкой распространенности ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2022. — Т. 100, № 11. — С. 56-65. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-56-65>
4. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Tianjing Li, Loder E.W., MayoWilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. 372; 71. doi: 10.1136/bmj.n71.
5. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res*. 2014 Nov 21;14:579. doi: 10.1186/s12913-014-0579-0.
6. Bastard M, Sanchez-Padilla E, du Cros P, Khamraev AK, Parpieva N, Tillyashaykov M, Hayrapetyan A, Kimenyi K, Khurkhumal S, Dlamini T, Perez SF, Telnov A, Hewison C, Varaine F, Bonnet M. Outcomes of HIV-infected versus HIV-non-infected patients treated for drug-resistance tuberculosis: Multicenter cohort study. *PLoS One*. 2018 Mar 8;13(3):e0193491. doi: 10.1371/journal.pone.0193491
7. Brust JCM, Shah NS, Mlisana K, Moodley P, Allana S, Campbell A, Johnson BA, Master I, Mthiyane T, Lachman S, Larkan LM, Ning Y, Malik A, Smith JP, Gandhi NR. Improved Survival and Cure Rates With Concurrent Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus Coinfection in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1246-1253. doi: 10.1093/cid/cix1125
8. Oladimeji O, Isaakidis P, Obasanya OJ, Eltayeb O, Khogali M, Van den Bergh R, Kumar AM, Hinderaker SG, Abdurrahman ST, Lawson L, Cuevas LE. Intensive-phase treatment outcomes among hospitalized multidrug-resistant tuberculosis patients: results from a nationwide cohort in Nigeria. *PLoS One*. 2014 Apr 10;9(4):e94393. doi: 10.1371/journal.pone.0094393
9. Ndjeka N, Schnippel K, Master I, Meintjes G, Maartens G, Romero R, Padanilam X, Enwerem M, Chotoo S, Singh N, Hughes J, Variava E, Ferreira H, Te Riele J, Ismail N, Mohr E, Bantubani N, Conradie F. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen. *Eur Respir J*. 2018 Dec 20;52(6):1801528. doi: 10.1183/13993003.01528-2018
10. Satti H, McLaughlin MM, Hedt-Gauthier B, Atwood SS, Omatayo DB, Ntlamelle L, Seung KJ. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV co-infected patients in Lesotho. *PLoS One*. 2012;7(10):e46943. doi: 10.1371/journal.pone.0046943
11. Meressa D, Hurtado RM, Andrews JR, Diro E, Abato K, Daniel T, Prasad P, Prasad R, Fekade B, Tedla Y, Yusuf H, Tadesse M, Tefera D, Ashenafi A, Desta G, Aderaye G, Olson K, Thim S, Goldfeld AE. Achieving high treatment success for multidrug-resistant TB in Africa: initiation and scale-up of MDR TB care in Ethiopia--an observational cohort study. *Thorax*. 2015 Dec;70(12):1181-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207374
12. van der Walt M, Lancaster J, Shean K. Tuberculosis Case Fatality and Other Causes of Death among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in a High HIV Prevalence Setting, 2000-2008, South Africa. *PLoS One*. 2016 Mar 7;11(3):e0144249. doi: 10.1371/journal.pone.0144249
13. Mugabo P, Adewumi AO, Theron D, Burger A, Van ZL. Do HIV infection and antiretroviral therapy influence multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes? *Afr J Pharm Pharmacol*. 2015;9(35):875–80.
14. Shin SS, Modongo C, Boyd R, Caiphus C, Kuete L, Kgwaadira B, Zetola NM. High treatment success rates among HIV-infected Multidrug-resistant tuberculosis patients after expansion of antiretroviral therapy in Botswana, 2006–2013. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74(1):65–71.
15. Mohr E, Cox V, Wilkinson L, Moyo S, Hughes J, Daniels J, Muller O, Cox H. Programmatic treatment outcomes in HIV-infected and uninfected drug-resistant TB patients in Khayelitsha, South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;109(7):425-32. doi: 10.1093/trstmh/trv037
16. Wakjira MK, Sandy PT, Mavhandu-Mudzusi AH. Treatment outcomes of patients with MDR-TB and its determinants at referral hospitals in Ethiopia. *PLoS One*. 2022;17(2):e0262318. doi: 10.1371/journal.pone.0262318.
17. Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B, et al.: Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2015, 19(2):163–171. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0369>
18. Leverli TH, Lekule I, Mollel E, Lyamuya F, Kilonzo K. Predictors of Treatment Outcomes among Multidrug Resistant Tuberculosis Patients in Tanzania. *Tuberc Res Treat*. 2019 Feb 12;2019:3569018. doi: 10.1155/2019/3569018.
19. Huerga H, Bastard M, Kamene M, Wanjala S, Arnold A, Ocho N, Chikwanha I, Varaine F. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Mar 1;21(3):314-319. doi: 10.5588/ijtld.16.0661.
20. Alene KA, Viney K, McBryde ES, Tsegaye AT, Clements AC. Treatment outcomes in patients with multidrug-resistant

tuberculosis in north-west Ethiopia. *Trop Med Int Health*. 2017 Mar;22(3):351-362. doi: 10.1111/tmi.12826.

21. Sam S, Shapiro AE, Sok T, Khann S, So R, Khem S, Chhun S, Noun S, Koy B, Sayouen PC, Im Sin C, Bunsiet H, Mao TE, Goldfeld AE. Initiation, scale-up and outcomes of the Cambodian National MDR-TB programme 2006-2016: hospital and community-based treatment through an NGO-NTP partnership. *BMJ Open Respir Res*. 2018 Jun 4;5(1):e000256. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000256.

22. Van LH, Phu PT, Vinh DN, Son VT, Hanh NT, Nhat LTH, Lan NH, Vinh TV, Trang NTM, Ha DTM, Thwaites GE, Thuong NTT. Risk factors for poor treatment outcomes of 2266 multidrug-resistant tuberculosis cases in Ho Chi Minh City: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020 Feb 22;20(1):164. doi: 10.1186/s12879-020-4887-1.

23. Limenh LW, Kasahun AE, Sendekie AK, Seid AM, Mitku ML, Fenta ET, Melese M, Workye M, Simegn W, Ayenew W. Tuberculosis treatment outcomes and associated factors among tuberculosis patients treated at healthcare facilities of Motta Town, Northwest Ethiopia: a five-year retrospective study. *Sci Rep*. 2024 Apr 2;14(1):7695. doi: 10.1038/s41598-024-58080-0

24. Smith JP, Gandhi NR, Shah NS, Mlisana K, Moodley P, Johnson BA, Allana S, Campbell A, Nelson KN, Master I, Brust JCM. The Impact of Concurrent Antiretroviral Therapy and MDR-TB Treatment on Adverse Events. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Jan 1;83(1):47-55. doi: 10.1097/QAI.0000000000002190

25. Jacobs T. Q., Ross A. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic, South African Family Practice. 2012; 54:6, 531-539, DOI: 10.1080/20786204.2012.10874288

26. Brust JC, Shah NS, van der Merwe TL, Bamber S, Ning Y, Heo M, Moll AP, Loveday M, Lalloo UG, Friedland GH, Gandhi NR. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV in KwaZulu-Natal, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Apr 1;62(4):436-40. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828175ed.

27. Hughes J, Reuter A, Chabalala B, Isaakidis P, Cox H, Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 Sep 1;23(9):1017-1023. doi: 10.5588/ijtld.18.0651

28. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, Mendel CM, Egizi E, Moreira J, Timm J, McHugh TD, Wills GH, Bateson A, Hunt R, Van Niekerk C, Li M, Olugbosi M, Spigelman M; Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.

29. Merid MW, Gezie LD, Kassa GM, Muluneh AG, Akalu TY, Yenit MK. Incidence and predictors of major adverse drug events among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara regional state public hospitals; Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2019 Mar 27;19(1):286. doi: 10.1186/s12879-019-3919-1.

30. Harris T, Barden S, Schaaf HS, Petersen L, De Jong G, Fagan JJ. Aminoglycoside-induced hearing loss in HIV-positive and HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients. *S Afr Med J*. 2012 May 8;102(6 Pt 2):363-6. doi: 10.7196/samj.4964.

31. Van der Walt M, Lancaster J, Odendaal R, Davis JG, Shean K, Farley J. Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral na ve MDR-TB patients. *PLoS One*. 2013;8(4):e58817. doi: 10.1371/journal.pone.0058817.

32. Shean K, Streicher E, Pieterse E, Symons G, van Zyl Smit R, Theron G, Lehloeny R, Padanilam X, Wilcox P, Victor TC, van Helden P, Grobusch MP, Warren R, Badri M, Dheda K. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-

resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS One*. 2013 May 7;8(5):e63057. doi: 10.1371/journal.pone.0063057

33. Modongo C, Sobota RS, Kesenogile B, Ncube R, Sirugo G, Williams SM, Zetola NM. Successful MDR-TB treatment regimens including amikacin are associated with high rates of hearing loss. *BMC Infect Dis*. 2014 Oct 9;14:542. doi: 10.1186/1471-2334-14-542

34. Isaakidis P, Casas EC, Das M, Tseretopoulou X, Ntzani EE, Ford N. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Aug;19(8):969-78. doi: 10.5588/ijtld.15.0123

35. Edessa D, Sisay M, Dessie Y. Unfavorable outcomes to second-line tuberculosis therapy among HIV-infected versus HIV-uninfected patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Aug 14;15(8):e0237534. doi: 10.1371/journal.pone.0237534.

36. Kajogoo VD, Lalashowi J, Olomi W, Atim MG, Assefa DG, Sabi I. Treatment outcomes of multi-drug resistant tuberculosis patients with or without human immunodeficiency virus co-infection in Africa and Asia: Systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 May 11;78:103753. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103753

37. 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.

38. Lazarus G, Tjoa K, Iskandar AWB, Louisa M, Sagwa EL, Padayatchi N, Soetikno V. The effect of human immunodeficiency virus infection on adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Mar 4;16(3):e0248017. doi: 10.1371/journal.pone.0248017.

39. Schnippel K, Firnhaber C, Berhanu R, Page-Shipp L, Sinanovic E. Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jul 1;72(7):1871-1879. doi: 10.1093/jac/dkx107.

References

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

2. Degtyareva S.Yu., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Volchenkov G.V. Bezopasnost' i effektivnost' terapii tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vzbuditelya u pacientov s razlichnym VICH-statusom // Tuberkulyoz i bolezni lyogkih. — 2022. — T. 100, No 1. — S. 33-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40>

3. Kukurika A.V., Veselova E.I., Parolina L.E., Lovacheva O.V. Bezopasnost' himioterapii u bol'nyh MLU/SHLU-TB v usloviyah shirokoj rasprostranennosti VICH-infekcii // Tuberkulyoz i bolezni lyogkih. — 2022. — T. 100, No 11. — S. 56-65. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-56-65>

4. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Tianjing Li, Loder E.W., MayoWilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. 372; 71. doi: 10.1136/bmj.n71.

5. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res*. 2014 Nov 21;14:579. doi: 10.1186/s12913-014-0579-0.

6. Bastard M, Sanchez-Padilla E, du Cros P, Khamraev AK, Parpieva N, Tillyashaykov M, Hayrapetyan A, Kimenye K, Khurkhumal S, Dlamini T, Perez SF, Telnov A, Hewison C, Varaine F, Bonnet M. Outcomes of HIV-infected versus HIV-non-infected patients treated for drug-resistance tuberculosis: Multicenter cohort study. *PLoS One*. 2018 Mar 8;13(3):e0193491. doi: 10.1371/journal.pone.0193491
7. Brust JCM, Shah NS, Mlisana K, Moodley P, Allana S, Campbell A, Johnson BA, Master I, Mthiyane T, Lachman S, Larkan LM, Ning Y, Malik A, Smith JP, Gandhi NR. Improved Survival and Cure Rates With Concurrent Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus Coinfection in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1246-1253. doi: 10.1093/cid/cix1125
8. Oladimeji O, Isaakidis P, Obasanya OJ, Eltayeb O, Khogali M, Van den Bergh R, Kumar AM, Hinderaker SG, Abdurrahman ST, Lawson L, Cuevas LE. Intensive-phase treatment outcomes among hospitalized multidrug-resistant tuberculosis patients: results from a nationwide cohort in Nigeria. *PLoS One*. 2014 Apr 10;9(4):e94393. doi: 10.1371/journal.pone.0094393
9. Ndjeka N, Schnippel K, Master I, Meintjes G, Maartens G, Romero R, Padanilam X, Enwerem M, Chotoo S, Singh N, Hughes J, Variava E, Ferreira H, Te Riele J, Ismail N, Mohr E, Bantubani N, Conradie F. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen. *Eur Respir J*. 2018 Dec 20;52(6):1801528. doi: 10.1183/13993003.01528-2018
10. Satti H, McLaughlin MM, Hedt-Gauthier B, Atwood SS, Omotayo DB, Ntlamelle L, Seung KJ. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV co-infected patients in Lesotho. *PLoS One*. 2012;7(10):e46943. doi: 10.1371/journal.pone.0046943
11. Meressa D, Hurtado RM, Andrews JR, Diro E, Abato K, Daniel T, Prasad P, Prasad R, Fekade B, Tedla Y, Yusuf H, Tadesse M, Tefera D, Ashenafi A, Desta G, Aderaye G, Olson K, Thim S, Goldfeld AE. Achieving high treatment success for multidrug-resistant TB in Africa: initiation and scale-up of MDR TB care in Ethiopia—an observational cohort study. *Thorax*. 2015 Dec;70(12):1181-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207374
12. van der Walt M, Lancaster J, Shean K. Tuberculosis Case Fatality and Other Causes of Death among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in a High HIV Prevalence Setting, 2000-2008, South Africa. *PLoS One*. 2016 Mar 7;11(3):e0144249. doi: 10.1371/journal.pone.0144249
13. Mugabo P, Adewumi AO, Theron D, Burger A, Van ZL. Do HIV infection and antiretroviral therapy influence multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes? *Afr J Pharm Pharmacol*. 2015;9(35):875–80.
14. Shin SS, Modongo C, Boyd R, Caiphus C, Kuete L, Kgwaadira B, Zetola NM. High treatment success rates among HIV-infected Multidrug-resistant tuberculosis patients after expansion of antiretroviral therapy in Botswana, 2006–2013. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74(1):65–71.
15. Mohr E, Cox V, Wilkinson L, Moyo S, Hughes J, Daniels J, Muller O, Cox H. Programmatic treatment outcomes in HIV-infected and uninfected drug-resistant TB patients in Khayelitsha, South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;109(7):425-32. doi: 10.1093/trstmh/trv037
16. Wakjira MK, Sandy PT, Mavhandu-Mudzusi AH. Treatment outcomes of patients with MDR-TB and its determinants at referral hospitals in Ethiopia. *PLoS One*. 2022;17(2):e0262318. doi: 10.1371/journal.pone.0262318.
17. Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B, et al.: Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2015, 19(2):163–171. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0369>
18. Leverli TH, Lekule I, Mollel E, Lyamuya F, Kilonzo K. Predictors of Treatment Outcomes among Multidrug Resistant Tuberculosis Patients in Tanzania. *Tuberc Res Treat*. 2019 Feb 12;2019:3569018. doi: 10.1155/2019/3569018.
19. Hueriga H, Bastard M, Kamene M, Wanjala S, Arnold A, Ocho N, Chikwanha I, Varaine F. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Mar 1;21(3):314-319. doi: 10.5588/ijtld.16.0661.
20. Alene KA, Viney K, McBryde ES, Tsegaye AT, Clements AC. Treatment outcomes in patients with multidrug-resistant tuberculosis in north-west Ethiopia. *Trop Med Int Health*. 2017 Mar;22(3):351-362. doi: 10.1111/tmi.12826.
21. Sam S, Shapiro AE, Sok T, Khann S, So R, Khem S, Chhun S, Noun S, Koy B, Sayouen PC, Im Sin C, Bunsiet H, Mao TE, Goldfeld AE. Initiation, scale-up and outcomes of the Cambodian National MDR-TB programme 2006-2016: hospital and community-based treatment through an NGO-NTIP partnership. *BMJ Open Respir Res*. 2018 Jun 4;5(1):e000256. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000256.
22. Van LH, Phu PT, Vinh DN, Son VT, Hanh NT, Nhat LTH, Lan NH, Vinh TV, Trang NTM, Ha DTM, Thwaites GE, Thuong NTT. Risk factors for poor treatment outcomes of 2266 multidrug-resistant tuberculosis cases in Ho Chi Minh City: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020 Feb 22;20(1):164. doi: 10.1186/s12879-020-4887-1.
23. Limenh LW, Kasahun AE, Sendekie AK, Seid AM, Mitku ML, Fenta ET, Melese M, Workye M, Simegn W, Ayenew W. Tuberculosis treatment outcomes and associated factors among tuberculosis patients treated at healthcare facilities of Motta Town, Northwest Ethiopia: a five-year retrospective study. *Sci Rep*. 2024 Apr 2;14(1):7695. doi: 10.1038/s41598-024-58080-0
24. Smith JP, Gandhi NR, Shah NS, Mlisana K, Moodley P, Johnson BA, Allana S, Campbell A, Nelson KN, Master I, Brust JCM. The Impact of Concurrent Antiretroviral Therapy and MDR-TB Treatment on Adverse Events. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Jan 1;83(1):47-55. doi: 10.1097/QAI.0000000000002190
25. Jacobs T. Q., Ross A. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic, South African Family Practice. 2012; 54:6, 531-539, DOI: 10.1080/20786204.2012.10874288
26. Brust JC, Shah NS, van der Merwe TL, Bamber S, Ning Y, Heo M, Moll AP, Loveday M, Lalloo UG, Friedland GH, Gandhi NR. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV in KwaZulu-Natal, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Apr 1;62(4):436-40. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828175ed.
27. Hughes J, Reuter A, Chabalala B, Isaakidis P, Cox H, Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 Sep 1;23(9):1017-1023. doi: 10.5588/ijtld.18.0651
28. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, Mendel CM, Egizi E, Moreira J, Timm J, McHugh TD, Wills GH, Bateson A, Hunt R, Van Niekerk C, Li M, Olugbosi M, Spigelman M; Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.
29. Merid MW, Gezie LD, Kassa GM, Muluneh AG, Akalu TY, Yenit MK. Incidence and predictors of major adverse drug events among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara regional state public hospitals; Ethiopia: a retrospective cohort study.

BMC Infect Dis. 2019 Mar 27;19(1):286. doi: 10.1186/s12879-019-3919-1.

30. Harris T, Bardien S, Schaaf HS, Petersen L, De Jong G, Fagan JJ. Aminoglycoside-induced hearing loss in HIV-positive and HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients. *S Afr Med J*. 2012 May 8;102(6 Pt 2):363-6. doi: 10.7196/samj.4964.

31. Van der Walt M, Lancaster J, Odendaal R, Davis JG, Shean K, Farley J. Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral naïve MDR-TB patients. *PLoS One*. 2013;8(4):e58817. doi: 10.1371/journal.pone.0058817.

32. Shean K, Streicher E, Pieterse E, Symons G, van Zyl Smit R, Theron G, Lehloeny R, Padanilam X, Wilcox P, Victor TC, van Helden P, Grobusch MP, Warren R, Badri M, Dheda K. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS One*. 2013 May 7;8(5):e63057. doi: 10.1371/journal.pone.0063057

33. Modongo C, Sobota RS, Kesenogile B, Ncube R, Sirugo G, Williams SM, Zetola NM. Successful MDR-TB treatment regimens including amikacin are associated with high rates of hearing loss. *BMC Infect Dis*. 2014 Oct 9;14:542. doi: 10.1186/1471-2334-14-542

34. Isaakidis P, Casas EC, Das M, Tseretopoulou X, Ntzani EE, Ford N. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Aug;19(8):969-78. doi: 10.5588/ijtld.15.0123

35. Edessa D, Sisay M, Dessie Y. Unfavorable outcomes to second-line tuberculosis therapy among HIV-infected versus HIV-uninfected patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Aug 14;15(8):e0237534. doi: 10.1371/journal.pone.0237534.

36. Kajogoo VD, Lalashowi J, Olomi W, Atim MG, Assefa DG, Sabi I. Treatment outcomes of multi-drug resistant tuberculosis patients with or without human immunodeficiency virus co-infection in Africa and Asia: Systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 May 11;78:103753. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103753

37. 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.

38. Lazarus G, Tjoa K, Iskandar AWB, Louisa M, Sagwa EL, Padayatchi N, Soetikno V. The effect of human immunodeficiency virus infection on adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Mar 4;16(3):e0248017. doi: 10.1371/journal.pone.0248017.

39. Schnippel K, Firnhaber C, Berhanu R, Page-Shipp L, Sinanovic E. Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jul 1;72(7):1871-1879. doi: 10.1093/jac/dkx107.

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