

**SORT IT SUPPLEMENT: TB IN EASTERN EUROPE, 2012–2014****Poor treatment outcomes among multidrug-resistant tuberculosis patients in Gomel Region, Republic of Belarus**A. Khaliukin,<sup>1</sup> A. M. V. Kumar,<sup>2</sup> A. Skrahina,<sup>3</sup> H. Hurevich,<sup>3</sup> V. Rusovich,<sup>4</sup> J. Gadoev,<sup>5</sup> D. Falzon,<sup>6</sup> M. Khogali,<sup>7</sup> P. de Colombani<sup>8</sup><http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0042>

**Settings:** Tuberculosis (TB) health facilities in the Gomel Region, Republic of Belarus—settings with a high burden of multidrug-resistant TB (MDR-TB) and human immunodeficiency virus (HIV) infection.

**Objective:** To determine treatment outcomes among MDR-TB patients diagnosed in 2009–2010 and factors associated with unsuccessful outcomes (death, failure and loss to follow-up).

**Design:** Retrospective cohort study involving a review of an electronic patient database maintained under the National Tuberculosis Control Programme.

**Results:** Of 517 patients diagnosed, 78 (15%) did not start treatment. Among 439 patients who started treatment (84% males, median age 45 years, 15% HIV-infected), 291 (66%) had unsuccessful outcomes (35% deaths, 18% treatment failure and 13% lost to follow-up). Multivariate regression analysis showed that patients aged  $\geq 45$  years (aRR 1.2, 95%CI 1.1–1.3), HIV-infected patients and those not receiving antiretroviral therapy (ART) (aRR 1.5, 95%CI 1.4–1.6) and those with a previous history of anti-tuberculosis treatment (aRR 1.2, 95%CI 1.1–1.4) had significantly higher risk of unsuccessful outcomes.

**Conclusion:** Treatment outcomes among MDR-TB patients were poor, with high rates of death, failure and loss to follow-up (including pre-treatment loss to follow-up). Urgent measures to increase ART uptake among HIV-infected MDR-TB patients, improved access to second-line anti-tuberculosis drug susceptibility testing and comprehensive patient support measures are required to address this grim situation.

According to World Health Organization (WHO) estimates, the Republic of Belarus is one of the world's 27 countries with the highest burden of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB, defined as resistance to isoniazid [INH] and rifampicin [RMP]).<sup>1</sup> In a nationwide survey, it was found that nearly 32% of newly diagnosed TB patients and 76% of previously treated cases had MDR-TB, the highest national MDR-TB rates ever recorded. Among MDR-TB patients, nearly 12% had extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB, defined as MDR-TB plus resistance to a fluoroquinolone and a second-line injectable).<sup>2,3</sup> As per WHO aggregate data, treatment success rates among MDR-TB patients registered in Belarus have been poor, at 40%, with high levels of death, loss to follow-up

and treatment failure.<sup>1</sup> This is lower than the overall treatment outcomes reported globally.<sup>4–6</sup> While two studies have examined the burden of and socio-demographic and clinical factors associated with MDR-TB in Belarus,<sup>2,3</sup> no information on whether these factors are associated with treatment outcomes has been published. An understanding of the factors associated with poor treatment outcomes could help in devising strategies to prevent them.

In the present study, we describe the characteristics, management and treatment outcomes of MDR-TB patients diagnosed in the Gomel Region, in south-eastern Belarus. The specific objectives were to assess, among MDR-TB patients diagnosed during 2009–2010, 1) the number (proportion) who initiated treatment and the time from diagnosis of MDR-TB to treatment initiation; 2) the number (proportion) tested for HIV, found to be HIV-positive and initiated on antiretroviral treatment (ART) and cotrimoxazole prophylaxis therapy (CPT); 3) treatment outcomes among patients initiated on treatment; and 4) demographic and clinical factors associated with unsuccessful treatment outcomes.

**METHODS****Study design**

This was a retrospective cohort study involving a review of routinely maintained records under the Belarus National Tuberculosis Control Programme (NTP).

**Setting**

The Republic of Belarus, one of the 15 former Republics of the Soviet Union, has a population of 9.5 million; the Gomel Region, where this study was conducted, had a population of 1.5 million in 2012. The Ministry of Health has the overall responsibility for TB control in the country. It discharges this function through the Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis (RSPCPT) in the capital city (Minsk) and the health departments of the regional executive committees. The Department of Monitoring and Evaluation of the RSPCPT is the central unit of the NTP, with functions of guidance, monitoring and supervision of TB services both directly and through the *oblast* (regional) TB coordinators. The regional health authorities are responsible for the delivery of TB services in the same way as any other health service. The Ministry of Internal Affairs runs a

**AFFILIATIONS**

- Gomel Regional Tuberculosis Hospital, Gomel, Belarus
- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, South-East Asia Regional Office, New Delhi, India
- Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus
- World Health Organization (WHO) Country Office in Belarus, Minsk, Belarus
- WHO Country Office in Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan
- WHO, Global TB Programme, Geneva, Switzerland
- Operational Research Unit/Operations, Medical Department Médecins Sans Frontières (MSF), Operational Centre Brussels, MSF-Luxembourg, Luxembourg
- WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

**CORRESPONDENCE**

Ajay M V Kumar  
International Union Against Tuberculosis and Lung Disease  
South-East Asia Office  
C-6 Qutub Institutional Area  
New Delhi, India 110 016  
Tel: (+91) 93060 13437  
Fax: (+91) 11 46 05 44 30  
e-mail: akumar@theunion.org; sathyasaakshi@gmail.com

**KEY WORDS**

operational research; SORT IT; Eastern Europe

Received 2 May 2014  
Accepted 23 June 2014

PHA2014;4(3):S24–S28  
© 2014 The Union

parallel system of health care, including TB services, for the penitentiary system. Belarus adopted the DOTS strategy in 2001 and expanded its implementation countrywide by 2005, including the penitentiary system. Anti-tuberculosis control interventions are delivered through a network of dedicated TB facilities and primary health care services.

### Management of MDR-TB

'Presumptive TB' patients are evaluated at the primary health polyclinics from where sputum specimens are transported to regional reference laboratories for direct smear microscopy and other tests.<sup>7</sup> During the study period, all patients underwent culture and drug susceptibility testing (DST) against first-line drugs (INH, RMP, streptomycin and ethambutol) using phenotypic methods (liquid culture using BACTEC™ MGIT™, BD, Sparks, MD, USA). All drug-susceptible, new and previously treated TB patients received WHO-recommended standardised first-line drug regimens. Treatment was changed to an individualised second-line regimen, comprising an 8-month intensive phase with at least six drugs and a 12-month continuation phase with four drugs, after receipt of DST results.<sup>8</sup> Access to second-line DST was limited during the study period. MDR-TB patients were admitted to hospital during the intensive phase of treatment, or for longer, until their bacteriological sputum culture became negative. For continuation of treatment, patients were referred to TB dispensaries, or to primary health care facilities for those living in rural areas. All treatment was delivered under direct observation (DOT) by a health worker. Clinical follow-up was supervised by a TB specialist. All TB patients were offered HIV testing; those found to be HIV-infected were offered CPT and ART using a first-line regimen consisting of zidovudine/stavudine, lamivudine and efavirenz. Diagnosis and treatment services were provided free of charge. Case definitions, outcome categories, recording and reporting followed

WHO guidelines, and all patient information was captured in an electronic National TB Register.

### Study participants and study period

All MDR-TB patients (culture-confirmed and INH- and RMP-resistant) diagnosed in the Gomel Region during the period 2009–2010 were included. The study was conducted between June 2013 and March 2014.

### Data variables and data source

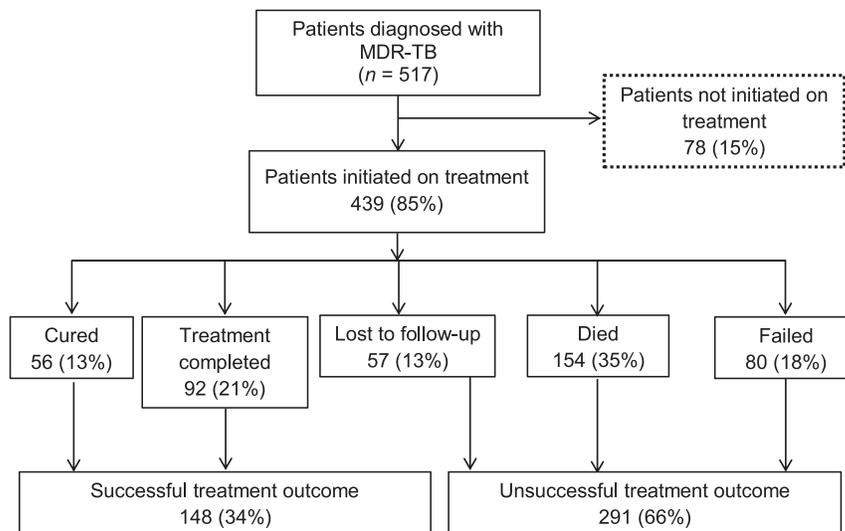
We extracted information on the following variables: age, sex, date of MDR-TB diagnosis (defined as the date when the laboratory results were available), date of treatment initiation, history of previous anti-tuberculosis treatment (particularly second-line anti-tuberculosis drugs), HIV status, ART initiation, CPT initiation and treatment outcome. The source of data was an electronic patient database maintained at the Gomel Regional Tuberculosis Hospital, Gomel, Belarus.

### Data analysis

Data were extracted from the electronic database and imported into EpiData (version 2.2.2.182, EpiData Association, Odense, Denmark) for analysis. Univariate analysis was performed to describe the demographic and clinical characteristics of MDR-TB patients. The treatment outcome categories 'cured' and 'treatment completed' were combined under 'successful outcome'; 'death,' 'lost to follow-up' (LFU), 'failures' and 'transfer out' were combined under 'unsuccessful treatment outcome'. Pre-treatment LFU was defined as failure to initiate treatment after MDR-TB diagnosis. Bivariate analysis was performed to examine the factors associated with unsuccessful treatment outcomes. Relative risks (RRs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated as measures of association. We conducted a multivariate analysis (log-binomial regression) using STATA version 12.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA) to assess adjusted relative risks (aRRs) and independent effects of each factor on treatment

### ACKNOWLEDGEMENTS

This research was conducted through the Structured Operational Research and Training Initiative (SORT IT), a global partnership led by the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases at the World Health Organization (WHO-TDR, Geneva, Switzerland). The specific SORT IT programme which resulted in this publication was jointly developed and implemented by WHO-TDR; the WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; the Médecins Sans Frontières (MSF), Operational Research Unit (LUXOR), Brussels Operational Center, Luxembourg; the Centre for Operational Research, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), France; The Union South-East Asia Regional Office, New Delhi, India. We are grateful for the support of the WHO Country Office in Tallinn, Estonia and the Estonia National Institute for Health and Development (Tallinn, Estonia) in hosting the training workshops. We also appreciate the active involvement of the WHO Country Office and the Ministry of Health in the selection of candidates for training in operational research and identification of research projects. WHO/HQ (Global TB Programme) was involved in the ideation of this study and the writing of this manuscript. The programme was funded by the United States Agency for International Development (USAID) through a grant managed by WHO-TDR. Additional support was provided by the WHO Regional Office for Europe, the Department for International Development, London, UK; and MSF. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. Conflict of interest: none declared. The authors alone are responsible for the content of this paper, which may not necessarily represent the policies, decisions or views of the WHO. In accordance with the WHO's open-access publication policy for all work funded by WHO or authored/co-authored by WHO staff members, the WHO retains the copyright of this publication through a Creative Commons Attribution Intergovernmental Organizations licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/legalcode>), which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium provided the original work is properly cited.



**FIGURE** Treatment outcomes of patients diagnosed with MDR-TB, Gomel Region, Republic of Belarus, 2009–2010. MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis.

outcomes. Variables found to be significantly associated in bivariate analysis ( $P < 0.1$ ), in addition to age and sex, were included in the model.

### Ethics

Administrative approval to conduct the study was obtained from the NTP authorities in Belarus. Ethics approval was obtained from the Ethics Committee of the RSPCPT, Minsk, Belarus, and the Ethics Advisory Group of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France.

## RESULTS

Of 517 MDR-TB patients diagnosed, 439 (85%) were initiated on treatment and the rest were LFU before starting treatment (pre-treatment LFU) (Figure). Pre-treatment LFU was significantly higher among MDR-TB patients with a previous history of anti-tuberculosis treatment than in new MDR-TB patients (18% vs. 8%,  $P = 0.005$ ) and marginally higher among males than in females (16% vs. 10%,  $P = 0.25$ ). Among those initiated on treatment, the median duration between date of diagnosis and date of treatment initiation was 1 day (interquartile range [IQR] 1–1); nearly 90% started treatment within 5 days of diagnosis.

The demographic and clinical characteristics of the MDR-TB patients are shown in Table 1. Nearly 85% were males, and the median age was 45 years (IQR 36–53). Of these, 303 (69%) had a previous history of anti-tuberculosis treatment, among whom about 20% had taken second-line anti-tuberculosis drugs. All had their HIV status ascertained; 15% were HIV-infected. Among the HIV-infected MDR-TB patients, 27 (40%) received ART and 25 (37%) received CPT. Almost all patients who were alive and on treatment had a follow-up smear and culture at 6 and 12 months; about one third of these were culture-positive.

Of the MDR-TB patients initiated on treatment, 291 (66%) had an unsuccessful outcome: 13% LFU, 35% deaths and 18% treatment failures (Figure). Multivariate regression analysis showed that unsuccessful outcome was significantly more likely to occur among patients aged  $\geq 45$  years, those with a history of anti-tuberculosis treatment and HIV-infected patients not receiving ART (Table 2).

## DISCUSSION

Overall, treatment outcomes among MDR-TB patients in the Gomel Region of Belarus were poor, with about two thirds of those started on treatment having an unsuccessful outcome, much higher than reported in other settings.<sup>4,5</sup> Even this is an underestimation, given that 15% of the patients were lost before starting treatment: adding these to 'unsuccessful' outcomes would increase the proportion of unsuccessful outcomes to 71% (369/517 patients). Significant risk factors for unsuccessful outcomes were age  $> 44$  years, previous anti-tuberculosis treatment and untreated HIV infection.

In accordance with WHO recommendations, NTPs create cohorts of TB patients from those who were 'initiated on treatment' for the purposes of recording and reporting. This means that pre-treatment LFU is usually not accounted for. Several studies from across the globe have highlighted the high pre-treatment attrition among MDR-TB patients and have called for more careful cohort analysis starting from all diagnosed patients rather than only those who are started on treatment.<sup>9,10</sup> This need is confirmed by our study findings, and is probably more important from a public health perspective, as untreated patients may have

**TABLE 1** Demographic and clinical characteristics of multidrug-resistant tuberculosis patients enrolled for treatment, Gomel Region, Republic of Belarus, 2009–2010 ( $n = 439$ )

Category	<i>n</i> (%)
Sex	
Male	367 (84)
Female	72 (16)
Age, years	
18–44	218 (50)
$\geq 45$	221 (50)
Patient type	
New	136 (31)
Previously treated	303 (69)
History of treatment with second-line drugs*	
Yes	55 (18)
No	248 (82)
HIV status	
HIV-positive	67 (15)
HIV-negative	372 (85)
ART initiation†	
Yes	27 (40)
No	40 (60)
CPT initiation†	
Yes	25 (37)
No	42 (63)
Sputum smear result (month 6)‡	
Positive	90 (27)
Negative	248 (73)
Sputum smear result (month 12)§	
Positive	60 (20)
Negative	236 (80)
Culture result (month 6)¶	
Positive	112 (33)
Negative	224 (67)
Culture result (month 12)#	
Positive	88 (30)
Negative	206 (70)

\*Analysis restricted to 303 previously treated patients.

†Analysis restricted to 67 HIV-positive patients.

‡Analysis among 338 patients who had a smear result available by month 6.

§Analysis among 296 patients who had a smear result available by month 12.

¶Analysis among 336 patients who had a culture result available by month 6.

#Analysis among 294 patients who had a culture result available by month 12.

HIV = human immunodeficiency virus; ART = antiretroviral therapy; CPT = cotrimoxazole prophylaxis therapy.

an increased risk of death and of transmitting drug-resistant organisms. Acknowledging the true magnitude of a problem is the first step towards addressing it, and we strongly recommend that the NTP in Belarus take the lead in this direction to revise its recording and reporting system and include an indicator to capture pre-treatment LFU. While this is not explicitly mentioned in the WHO guidelines, there is an indirect indication to this effect by the changed definition of LFU in 2013.<sup>11</sup> As per the latest guidance on recording and reporting, the WHO now recommends the inclusion of patients lost before treatment initiation within the ambit of LFU.<sup>11</sup> However, this change is currently restricted to TB patients receiving first-line drugs. This indirectly indicates that cohorts should be created out of those 'diagnosed' instead of 'treated' patients. We recommend that the WHO make this recommendation explicit, extend it to MDR-TB patients and include it in their operational guidance to NTPs worldwide.

**TABLE 2** Factors associated with unsuccessful treatment outcome in multidrug-resistant tuberculosis patients, Gomel Region, Republic of Belarus, 2009–2010

Variable	Total <i>n</i>	Death <i>n</i> (%)	Failure <i>n</i> (%)	LFU <i>n</i> (%)	Unsuccessful outcome* <i>n</i> (%)	RR (95%CI)	aRR (95%CI)
Total	439	154 (35)	80 (18)	57 (13)	291 (66)		
Sex							
Female	72	21 (29)	12 (17)	11 (15)	44 (61)	Reference	Reference
Male	367	133 (36)	68 (19)	46 (13)	247 (67)	1.1 (0.9–1.3)	0.9 (0.8–1.1)
Age, years							
18–44	218	72 (33)	38 (17)	28 (13)	142 (65)	Reference	Reference
≥45	221	82 (37)	42 (19)	29 (13)	149 (67)	1.0 (0.9–1.2)	1.2 (1.1–1.3) <sup>†</sup>
Patient type							
New cases	136	36 (26)	24 (18)	15 (11)	75 (55)	Reference	Reference
Previously treated	303	118 (39)	56 (19)	42 (14)	216 (71)	1.3 (1.1–1.5)	1.2 (1.1–1.4) <sup>†</sup>
History of second-line drugs <sup>‡</sup>							
No	248	88 (36)	51 (21)	36 (15)	175 (71)	Reference	
Yes	55	30 (55)	5 (9)	6 (11)	41 (75)	1.1 (0.9–1.3)	
HIV status and ART initiation							
HIV-negative	372	115 (31)	72 (19)	55 (15)	242 (65)	Reference	Reference
HIV-positive, on ART	27	7 (26)	4 (15)	2 (7)	13 (48)	0.7 (0.5–1.1)	0.8 (0.5–1.2)
HIV-positive, not on ART	40	32 (80)	4 (10)	0 (0)	36 (90)	1.4 (1.2–1.6)	1.5 (1.4–1.6) <sup>†</sup>
Delay in treatment initiation <sup>§</sup>							
No delay	298	77 (26)	61 (21)	45 (15)	183 (61)	Reference	
Delay (>3 days)	59	16 (27)	11 (19)	10 (17)	37 (68)	1.0 (0.8–1.3)	

\*Death + failure + LFU.

<sup>†</sup>Statistically significant ( $P < 0.05$ ).<sup>‡</sup>Analysis restricted to 303 previously treated patients.<sup>§</sup>Analysis restricted to 357 patients for whom information on dates were available.

LFU = lost to follow-up; RR = relative risk; aRR = adjusted RR; CI = confidence interval; HIV = human immunodeficiency virus; ART = antiretroviral therapy.

Nearly half of all unsuccessful outcomes were accounted for by deaths, which were mainly related to being HIV-infected and not receiving ART and a history of previous anti-tuberculosis treatment. While the WHO 2010 ART guidelines recommend that all HIV-infected TB patients should be initiated on ART, irrespective of CD4 count, and as early as possible in the course of anti-tuberculosis treatment, this was practised in less than half of the patients in the Gomel Region.<sup>8,12</sup> This is unacceptable given that ART is the single most important life-saving intervention among HIV-infected patients. While the exact reasons are not known, we speculate, on the basis of anecdotal evidence, that patients are reluctant to start ART due to the high pill burden and fear of adverse drug reactions resulting from the simultaneous consumption of anti-tuberculosis and ART drugs. Further research using qualitative methods is required to ascertain the exact reasons for not receiving ART and devising appropriate interventions. While this was not an issue in our study, recent programme reviews have drawn attention to low levels of HIV testing among TB patients and have recommended increasing the HIV test uptake by using rapid tests and resolving the operational issues of confirming HIV diagnosis.<sup>13</sup> Management of HIV-infected MDR-TB patients is a medical and social challenge that requires specialised expertise.<sup>14,15</sup> Considering the relatively high HIV prevalence among TB patients in the Gomel Region, which is higher than the national average and increased from 1.9% in 2004 to 13.4% in 2011, developing and strengthening TB-HIV collaboration should be one of the most important future priorities for the regional TB programme.

Patients aged ≥45 years had a higher risk of unsuccessful outcomes, which may be related to the presence of other comorbidities, such as diabetes mellitus, and to the risk of death, which in-

creases with age. Unfortunately, our patient database did not capture this important information; we were thus unable to assess if diabetes was related to poor treatment outcomes. As per WHO recommendations, all TB patients are routinely screened for diabetes mellitus in Belarus.<sup>16</sup> However, implementation of this policy and its recording and reporting needs to be strengthened further and monitored.

The second important reason for unsuccessful outcomes in Gomel was the high rate of treatment failure. This could be related to the history of previous anti-tuberculosis treatment using second-line drugs among study participants, a high prevalence of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs and limited access to second-line DST during the study period. The high proportion of previous treatment is related to the frequent use of first-line treatment in the face of widespread and undiagnosed primary MDR-TB, leading to very high levels of failure.<sup>1</sup> A nationwide survey published in 2013 showed that 12% of all MDR-TB patients had XDR-TB, and about 40% had resistance to either fluoroquinolones or second-line injectables (pre-XDR-TB).<sup>3</sup> The Belarus NTP has already responded to this challenge, and it is now national policy to test all MDR-TB patients for resistance to second-line drugs at baseline and to initiate appropriate treatment.

The other reason for unsuccessful outcome was related to loss to follow-up during treatment. Considering the long duration of treatment with drugs that often have adverse effects, patients need to be counselled, motivated and supported to complete treatment. A recent systematic review among MDR-TB patients mentions several patient support measures aimed at reducing loss to follow-up, including provision of DOT throughout the course of treatment by community health workers and provision of patient education.<sup>6</sup> Several other patient support measures, such as

incentives and enablers (cash, food vouchers, hospital travel reimbursements), have been used in the past with varied success.<sup>17</sup> These measures were introduced in the recent past in Belarus and their impact is yet to be evaluated. Considering the widespread use of mobile telephone services in Belarus, it may be opportune to use this technology for sending patient reminders to improve adherence and retention.<sup>18</sup>

There were several strengths to our study. First, this is the first report from Belarus to examine treatment outcomes among MDR-TB patients. Second, we had a large sample size and covered all the patients in the Gomel Region. Third, we followed STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines for reporting the study, including the ethics dimension.<sup>19,20</sup> Given the retrospective, operational nature of the study and reliance on existing patient databases as data source, the study had several limitations. First, we did not have information on the date of outcome and we could not therefore infer the timing of deaths and LFUs. This information would have been very useful in prioritising NTP efforts. Second, we did not have any information on variables such as diabetes mellitus, smoking, alcoholism, drug use, CD4 count, etc., which have been shown to be associated with poor outcomes in previous studies.<sup>21,22</sup> Third, we could not interview patients to ascertain the exact reasons for LFU and non-uptake of ART. Future research should address these aspects.

In conclusion, this study from Gomel showed that treatment outcomes were poor among MDR-TB patients, with very high rates of death, failure and LFU (including pre-treatment LFU). HIV-infected patients not on ART, older age and those with a history of previous anti-tuberculosis treatment had a higher risk of unsuccessful outcomes. Urgent measures to increase ART uptake among HIV-infected MDR-TB patients, improved access to second-line DST and comprehensive patient support measures to improve treatment adherence are required to address this grim situation.

## References

- World Health Organization. Global tuberculosis report, 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J* 2012; 39: 1425–1431.
- Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 36–45.
- Ahuja S D, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLOS MED* 2012; 9: e1001300.
- Ettehad D, Schaaf H S, Seddon J A, Cooke G S, Ford N. Treatment outcome for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 449–456.
- Toczek A, Cox H, du Cros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 299–307.
- Ministry of Health of The Republic of Belarus. Clinical guidance for the organization and conduct of TB control in ambulatory out-patient health care organizations. Minsk, Belarus: Ministry of Health, Republic of Belarus, 2012. <http://www.levonevski.net/pravo/norm2013/num04/d04866.html>. Accessed July 2014.
- Ministry of Health, Republic of Belarus. Clinical guidelines for the treatment of TB and drug-resistant forms. Minsk, Belarus: Ministry of Health, Republic of Belarus, 2012. <http://www.google.by/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CDcQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.rnmpcf.by%2Fen%2Forganizational-methodical-work%2Flegal-documents.html%3Fdownload%3D34%253A22.08.2012.-939&ei=D99gU6vhO8XfygOyqIC4Cw&usg=AFQjCNHPN2OZdkhFs-BQMyJegTsmSb3vuA&bv=6.5636070,d.bGQ>. Accessed July 2014.
- Khann S, Eang M T, Rajendra Y P, Satyanarayana S, Nagaraja S B, Kumar A M V. Linkage of presumptive multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients to diagnostic and treatment services in Cambodia. *PLoS ONE* 2013; 8: e59903.
- Chadha S S, Sharath B N, Reddy K, et al. Operational challenges in diagnosing multi-drug resistant TB and initiating treatment in Andhra Pradesh, India. *PLoS ONE* 2011; 6: e26659.
- World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis. 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- World Health Organization. Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities. Geneva, Switzerland: WHO, UNICEF, UNAIDS, 2013.
- World Health Organization Regional Office for Europe. Review of the National Tuberculosis Programme in Belarus 10–21 October 2011. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe, 2012.
- Isaakidis P, Cox H S, Varghese B, et al. Ambulatory multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in a cohort of HIV-infected patients in a slum setting in Mumbai, India. *PLoS ONE* 2011; 6: e28066.
- Isaakidis P, Paryani R, Khan S, et al. Poor outcomes in a cohort of HIV-infected adolescents undergoing treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Mumbai, India. *PLoS ONE* 2013; 8: e68869.
- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, World Health Organization. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. WHO/HTM/TB/2011.15. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
- Lutge E E, Wiysonge C S, Knight S E, Volmink J. Material incentives and enablers in the management of tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD007952.
- Nglazi M D, Bekker L G, Wood R, Hussey G D, Wiysonge C S. Mobile phone text messaging for promoting adherence to anti-tuberculosis treatment: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 566.
- Vandenbroucke J P, von Elm E, Altman D G, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLOS MED* 2007; 4: e297.
- Edginton M, Enarson D, Zachariah R, Reid T, Satyanarayana S, Bissell K. Why ethics is indispensable for good-quality operational research. *Public Health Action* 2012; 2: 21–22.
- Podewils L J, Gler M T S, Qualapio M I, Chen M P. Patterns of treatment interruption among patients with multidrug-resistant TB (MDR-TB) and association with interim and final treatment outcomes. *PLoS ONE* 2013; 8: e70064.
- Driver C R, Matus S P, Bayuga S, Winters A I, Munsiff S S. Factors associated with tuberculosis treatment interruption in New York City. *J Public Health Management Practice* 2005; 11: 361–368.

**Public Health Action (PHA)** The voice for operational research.

Published by The Union ([www.theunion.org](http://www.theunion.org)), PHA provides a platform to fulfil its mission, 'Health solutions for the poor'. PHA publishes high-quality scientific research that provides new knowledge to improve the accessibility, equity, quality and efficiency of health systems and services.

e-ISSN 2220-8372

**Editor-in-Chief:** Donald A Enarson, MD, Canada

**Contact:** [pha@theunion.org](mailto:pha@theunion.org)

**PHA website:** <http://www.theunion.org/index.php/en/journals/pha>

**Article submission:** <http://mc.manuscriptcentral.com/pha>



## ДОПОЛНЕНИЕ К SORT IT: ТБ В ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЕ, 2012–2014

## Плохие результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Гомельской области Республики Беларусь

A. Khaliukin,<sup>1</sup> A. M. V. Kumar,<sup>2</sup> E. Скрыгина,<sup>3</sup> Г. Гуревич,<sup>3</sup> В. Русович,<sup>4</sup> J. Gadoev,<sup>5</sup> D. Falzon,<sup>6</sup> M. Khogali,<sup>7</sup> P. de Colombani<sup>8</sup><http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0042>

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:** Туберкулезные (ТБ) лечебные учреждения в Гомельской области Республики Беларусь, характеризующейся высоким бременем ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

**ЦЕЛЬ:** Определить результаты лечения больных МЛУ-ТБ, выявленных в 2009–2010гг., и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами лечения (смерть, неэффективное лечение и потеря для дальнейшего наблюдения).

**ДИЗАЙН:** Ретроспективное когортное исследование, предусматривающее изучение электронной базы данных больных, которая ведется в рамках Национальной программы борьбы с туберкулезом.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Семьдесят восемь (15%) из 517 выявленных больных не начали лечение. Из 439 больных, начавших лечение (84% мужчин, медиана возраста составила 45 лет, 15% ВИЧ-инфицированы), у 291 (66%) был зарегистрирован неблагоприятный исход лечения (35% умерли, 18% неэффективных и 13% потерянных для дальнейшего наблюдения). Многомерный регрессионный анализ показал, что риск неблагоприятного исхода лечения был существенно выше у больных в возрасте >45 лет (сОР 1,2, 95%ДИ 1,1–1,3), ВИЧ-инфицированных, не получавших антиретровирусной терапии (АРВ) (сОР 1,5, 95%ДИ 1,4–1,6), и у больных, ранее получавших лечение по поводу ТБ (сОР 1,2, 95%ДИ 1,1–1,4).

**ВЫВОД:** Результаты лечения больных МЛУ-ТБ были плохими: отмечались высокие показатели смертности, неэффективности лечения и потери для дальнейшего наблюдения (включая больных, потерянных до начала лечения). Необходимо принятие срочных мер для расширения охвата АРВ терапией ВИЧ-инфицированных больных МЛУ-ТБ и улучшения доступа к тестам лекарственной чувствительности к препаратам второго ряда; для изменения сложной сложившейся ситуации необходимы также комплексные мероприятия по поддержке больных.

По расчетам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Республика Беларусь принадлежит к 27 странам с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) (МЛУ-ТБ определяется как устойчивость к изониазиду [INH] и рифампицину [RMP]).<sup>1</sup> Общенациональное исследование выявило высочайшие в истории страны показатели МЛУ-ТБ: около 32% у впервые выявленных и 76% у ранее леченных больных ТБ. Около 12% больных МЛУ-ТБ имели широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ-ТБ определяется как МЛУ-ТБ плюс устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда).<sup>2,3</sup> По сводным данным ВОЗ, показатели эффективности лечения больных МЛУ-ТБ, зарегистрированных в Беларуси, были низкими на уровне 40%, отмечались высокие показатели смертно-

сти, потери для дальнейшего наблюдения и неэффективности лечения.<sup>1</sup> Это хуже результатов лечения, регистрируемых во всем мире.<sup>4–6</sup> Бремя МЛУ-ТБ, социо-демографические и клинические факторы, ассоциированные с развитием МЛУ-ТБ в Беларуси, изучались в ходе двух исследований,<sup>2,3</sup> однако информации о том, связаны ли эти факторы с исходами лечения, опубликовано не было. Понимание факторов, ассоциированных с плохими результатами лечения, поможет разработать стратегии для их профилактики.

В данном исследовании были описаны характеристики, ведение случаев и результаты лечения больных МЛУ-ТБ, выявленных в Гомельской области на юго-востоке Беларуси. Конкретные задачи заключались в оценке 1) числа (доли) начавших лечение больных, и времени от постановки диагноза МЛУ-ТБ до начала лечения; 2) числа (доли) обследованных на ВИЧ, из них ВИЧ-положительных и начавших антиретровирусную терапию (АРВТ) и профилактическое лечение котримоксазолом (ПЛК); 3) исходов лечения больных, начавших лечение; и 4) демографических и клинических факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом лечения у больных МЛУ-ТБ, выявленных в течение 2009–2010г.

**МЕТОДЫ****Дизайн исследования**

Это было ретроспективное когортное исследование, предусматривающее изучение стандартной медицинской документации, которая ведется в рамках Национальной программы борьбы с туберкулезом (НПТ) Беларуси.

**Место проведения**

Республика Беларусь – одна из 15 бывших республик Советского Союза с населением 9,5 миллионов человек; население Гомельской области, где проводилось исследование, в 2012г. составляло 1,5 миллиона человек. Министерство здравоохранения отвечает за мероприятия по контролю ТБ в стране. Эта функция осуществляется через столичный Республиканский научно-практический центр фтизиопульмонологии (РНПЦФП) в Минске и управления здравоохранения областных исполнительных комитетов. Отдел мониторинга и оценки РНПЦФП является центральным подразделением НПТ и осуществляет функции управления, мониторинга и контроля работы противотуберкулезной службы напрямую и с помощью областных фтизиатров-координаторов. Областные органы здравоохранения отвечают за работу противотуберкулезной службы так же, как и за любую другую область здра-

**УЧРЕЖДЕНИЯ**

- 1 Гомельская областная туберкулезная клиническая больница, Гомель, Беларусь
- 2 Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких, представительство в Юго-Восточной Азии, Нью Дели, Индия
- 3 Республиканский научно-практический центр фтизиопульмонологии, Минск, Беларусь
- 4 Страновой офис Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Беларуси, Минск, Беларусь
- 5 Страновой офис ВОЗ в Узбекистане, Ташкент, Узбекистан
- 6 ВОЗ, Глобальная программа борьбы с ТБ, Женева, Швейцария
- 7 Отдел операционных исследований, Медицинское подразделение «Врачи без границ» (MSF), Брюссельский операционный центр, MSF-Люксембург, Люксембург
- 8 Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания

**Контактное лицо:**

Ajay M V Kumar,  
Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких, представительство в Юго-Восточной Азии, C-6 Qutub Institutional Area, New Delhi, India 110 016.  
Тел: (+91) 93060 13437.  
Факс: (+91) 11 46 05 44 30.  
e-mail: akumar@theunion.org; sathyasaakshi@gmail.com

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:**

операционное исследование; SORT IT; Восточная Европа

**Статья подана**

2 мая 2014.

**Окончательный вариант принят**

23 июня 2014.

вохранения. В министерстве внутренних дел действует параллельная система здравоохранения, включающая пенитенциарную противотуберкулезную службу. Стратегия ДОТС была принята в Беларуси в 2001г, к 2005г. она охватила все страну, включая пенитенциарную систему. Мероприятия по контролю туберкулеза осуществляются через сеть специализированных учреждений и первичную медико-санитарную службу.

### Лечение МЛУ-ТБ

Больные с предполагаемым диагнозом ТБ обследуются в поликлиниках первичной медико-санитарной службы, откуда образцы мокроты доставляются в референс-лаборатории для прямой микроскопии мазка мокроты и других исследований.<sup>7</sup> В течение всего периода исследования всем больным проводились культуральные исследования и тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к препаратам первого ряда (INH, RMP, стрептомицину и этambutолу) фенотипическими методами (на жидких средах с помощью ВАСТЕС™ MGIT™, BD, Спаркс, Мэриленд, США). Все впервые выявленные и ранее леченные больные лекарственно чувствительными формами ТБ получали рекомендованное ВОЗ стандартизованное лечение препаратами первого ряда. После получения результатов ТЛЧ схема лечения менялась на индивидуализированную препаратами второго ряда, состоящую из 8-и месячной интенсивной фазы лечения минимум шестью препаратами и 12-и месячной поддерживающей фазы лечения четырьмя препаратами.<sup>8</sup> Во время исследования доступ к препаратам второго ряда был ограничен. Больные МЛУ-ТБ госпитализировались в стационар для лечения на интенсивной фазе или на большее время до получения отрицательного результата посева. На поддерживающую фазу больные переводились в противотуберкулезные диспансеры или в учреждения первичной медико-санитарной службы, если проживали в сельской местности. Лечение от начала до конца велось под непосредственным наблюдением (ДОТ) медицинского работника. Клиническое ведение больных осуществлялось фтизиатром. Всем больным ТБ предлага-

лось пройти тестирование на ВИЧ; тем, у кого была выявлена ВИЧ - инфекция, предлагалось ПЛК и АРВТ препаратами первого ряда, состоящая из зидовудина/ставудина, ламивудина и эфавиренца. Услуги по диагностике и лечению предоставлялись бесплатно. Определения случаев заболевания и результатов лечения, а также системы учета и отчетности соответствовали рекомендациям ВОЗ, вся информация о больных вводилась в электронный национальный регистр ТБ.

### Участники и период исследования

Были включены все больные МЛУ-ТБ (культурально подтвержденные случаи устойчивости INH и RMP), выявленные в Гомельской области в течение 2009–2010г. Исследование проводилось в период с июня 2013г. по март 2014г.

### Информационные переменные и источники данных

Собирались информация по следующим переменным: возраст, пол, дата постановки диагноза МЛУ-ТБ (а именно, дата получения лабораторных результатов), дата начала лечения, история предыдущего лечения туберкулеза (особенно препаратами второго ряда), ВИЧ статус, начало АРВТ, начало ПЛК и исход лечения. Источником данных служила электронная база данных больных, которая ведется в Гомельской областной туберкулезной больнице, Гомель, Беларусь.

### Анализ данных

Данные из электронной базы данных выбирались и переносились в EpiData (версия 2.2.2.182, EpiData Association, Оденсе, Дания) для анализа. Одномерный анализ проводился для описания демографических и клинических характеристик больных МЛУ-ТБ. Результаты лечения: «излечение» и «лечение завершено» были объединены в категорию «успешное лечение»; «смерть», «потеря для дальнейшего наблюдения» (ПДН), «неэффективное лечение» и «выбыл» были отнесены к категории «неблагоприятный исход лечения». Результат «потеря для дальнейшего наблюдения до начала лечения» регистрировался, когда лечение не начиналось после постановки диагноза



**ДИАГРАММА** Исходы лечения больных, которым был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, Гомельская область, Республика Беларусь 2009–2010гг. МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.

### Выражение

#### благодарности

Данное исследование было проведено через Инициативу по подготовке и проведению структурированных исследований (SORT IT) - глобального партнерства, возглавляемого Специальной программой по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических заболеваний Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ/TDR, Женева, Швейцария). Специальная программа SORT IT, результатом которой стала данная публикация, была совместно разработана и реализована ВОЗ-TDR; Европейским региональным бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания; организацией «Врачи без границ» (MSF), Отделом операционных исследований (LUXOR), Брюссельского операционного центра, Люксембург; Центром операционных исследований, Международного союза борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких (The Union), Франция; представителем Союза в Юго-Восточной Азии, Нью Дели, Индия. Мы признательны за поддержку страновому офису ВОЗ в Таллине и Эстонскому национальному институту здоровья и развития (Таллинн, Эстония) за организацию и проведение рабочих семинаров. Мы также высоко ценим активное участие странового офиса ВОЗ и Министерства здравоохранения в выборе кандидатов для подготовки к проведению операционных исследований и определении исследовательских проектов. ВОЗ/ШК (Глобальная программа борьбы с ТБ) принимала участие в разработке концепции исследования и написании данной рукописи. Финансирование программы осуществляло Американское агентство международного развития (USAID) посредством гранта, управление которым осуществляла ВОЗ/TDR. Дополнительная поддержка была предоставлена Европейским бюро ВОЗ, Отделом международного развития, Лондон, Соединенное Королевство и MSF. Финансирующие стороны не играли роли в разработке дизайна, сборе и анализе данных, в принятии решения о публикации или подготовке рукописи. Конфликты интересов: не заявлены. Только авторы несут ответственность за точку зрения, выраженную в данной публикации, которая не обязательно отражает политику, решения или точку зрения ВОЗ. В соответствии с политикой ВОЗ в отношении публикации для открытого доступа всех работ, финансируемых ВОЗ или авторами/соавторами которых выступают сотрудники ВОЗ, ВОЗ сохраняет авторское право на данную публикацию на основании лицензии Creative Commons Attribution IGO (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/legalcode>), разрешающей неограниченное использование материала, его распространение и воспроизведение на любых ресурсах с указанием ссылки на ВОЗ в качестве источника информации.

МЛУ-ТБ. Для изучения факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами лечения, проводился двумерный анализ. В качестве меры ассоциации были рассчитаны относительные риски (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Мы провели многомерный анализ (лог-биномиальную регрессию) с помощью статистического пакета STATA версия 12.1 (Stata Corp, Колледж Стейшн, Техас, США) для оценки скорректированных относительных рисков (сОР) и независимого влияния каждого фактора на исходы лечения. Помимо возраста и пола в данную модель были включены переменные, имеющие согласно двумерному анализу существенную связь ( $P < 0,1$ ).

#### Разрешение комитета по этике

Было получено административное разрешение на проведение исследования от руководства НПТ Беларуси. Было получено разрешение Комитета по этике РНПЦФП, Минск, Беларусь и Консультативной группы по этике Международного союза борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких, Париж, Франция.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 517 выявленных больных МЛУ-ТБ 439 (85%) были взяты на лечение, остальные были потеряны для дальнейшего наблюдения до начала лечения (ПДН до-лечения) (диаграмма). Число ПДН до начала лечения было существенно выше среди ранее леченных больных МЛУ-ТБ, чем среди впервые выявленных больных МЛУ-ТБ (18% против 8%,  $P = 0,005$ ) и незначительно выше среди мужчин, чем среди женщин (16% против 10%,  $P = 0,25$ ). Среди начавших лечения больных медиана времени от постановки диагноза до начала лечения составила 1 день (межквартильный диапазон [МКД] 1–1); около 90% больных начали лечение в течение 5 дней после постановки диагноза.

Демографические и клинические характеристики больных МЛУ-ТБ представлены в таблице 1. Около 85% были мужчины, медиана возраста составила 45 лет (МКД 36–53). Из них 303 (69%) ранее получали лечение по поводу туберкулеза, в том числе 20% - противотуберкулезными препаратами второго ядра. Был уточнен ВИЧ статус всех больных; 15% были ВИЧ-инфицированными. Двадцать семь (40%) ВИЧ-инфицированных больных МЛУ-ТБ получали АРВТ, и 25 (37%) - ПЛК. Практически все выжившие больные, находящиеся на лечении, имели результаты микроскопии мазка мокроты и посева через 6 и 12 месяцев; треть из них имели положительную культуру.

Среди всех больных МЛУ-ТБ, начавших лечение, 291 (66%) имели неблагоприятный исход лечения: 13% были ПДН, 35% умерло и у 18% лечение было неэффективным (диаграмма). Многомерный регрессионный анализ показал, что неблагоприятные исходы лечения гораздо чаще наблюдались у больных в возрасте  $\geq 45$  лет, ранее получавших лечение по поводу ТБ, и ВИЧ-инфицированных лиц, не получающих АРВТ (таблица 2).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В целом, показатели успешности лечения больных МЛУ-ТБ в Гомельской области Беларуси были низкими: приблизительно у двух третьих начавших лечение регистрируется неблагоприятный исход, что гораздо выше, чем в других регионах.<sup>4,5</sup> Но даже эти показатели не полностью отражают масштаб проблемы, т.к. 15% больных были потеряны для дальнейшего наблюдения еще до начала лечения; если добавить их к «неблагоприятным исходам лечения», то показатель увеличится до 71% (369/517 больных). Важными факторами риска неблагоприятных исходов лечения были: возраст  $> 44$  лет, история лечения противотуберкулезными препаратами и нелеченная ВИЧ-инфекция.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, НПТ с целью учета и отчетности формирует когорты больных ТБ из числа взятых на лечение. Это

**ТАБЛИЦА 1** Демографические и клинические характеристики больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, взятых на лечение, Гомельская область, Республика Беларусь, 2009–2010 ( $n = 439$ )

Категория	<i>n</i> (%)
Пол	
Мужской	367 (84)
Женский	72 (16)
Возраст, лет	
18–44	218 (50)
$\geq 45$	221 (50)
Тип больного	
Впервые выявленный	136 (31)
Ранее леченный	303 (69)
История лечения препаратами второго ядра*	
Да	55 (18)
Нет	248 (82)
ВИЧ статус	
НIV-положительный	67 (15)
НIV-отрицательный	372 (85)
Начало АРВТ†	
Да	27 (40)
Нет	40 (60)
Начало ПЛК‡	
Да	25 (37)
Нет	42 (63)
Результат мазка мокроты (месяц 6)§	
Положительный	90 (27)
Отрицательный	248 (73)
Результат мазка мокроты (месяц 12)§	
Положительный	60 (20)
Отрицательный	236 (80)
Результат посева (месяц 6)¶	
Положительный	112 (33)
Отрицательный	224 (67)
Результат посева (месяц 12)¶	
Положительный	88 (30)
Отрицательный	206 (70)

\* Анализ был ограничен 303 ранее леченными больными.

† Анализ был ограничен 67 ВИЧ-положительными больными.

‡ Анализ 338 больных, имевших результат микроскопии мазка мокроты на 6 месяце лечения.

§ Анализ 296 больных, имевших результат микроскопии мазка мокроты на 12 месяце лечения.

¶ Анализ 336 больных, имевших результат посева на 6 месяце лечения.

# Анализ 294 больных, имевших результат посева на 12 месяце лечения.

ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; АРВТ = антиретровирусная терапия; ПЛК = профилактическое лечение котримоксазолом.

означает, что больные ПДН до начала лечения, как правило, не учитываются. Многочисленные исследования со всего мира выявили высокий процент потери больных МЛУ-ТБ до начала лечения, что делает необходимым проведение тщательного когортного анализа всех выявленных больных, а не только начавших лечение.<sup>9,10</sup> Это подтверждают и результаты нашей работы: проведение такого исследования важно с точки зрения общественного здоровья, т.к. без лечения увеличивается риск летального исхода и трансмиссии туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Признание масштаба проблемы – первый шаг на пути ее решения, мы настоятельно рекомендуем НПТ возложить работу в этом направлении, пересмотреть систему учета и отчетности и включить показатель для учета больных, потерянных для дальнейшего наблюдения до начала лечения. Хотя это не пропи-

**ТАБЛИЦА 2** Факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью, Гомельская область, Республика Беларусь, 2009–2010гг.

Переменная	Всего <i>n</i>	Смерть <i>n</i> (%)	Неэффективное <i>n</i> (%)	ПДН <i>n</i> (%)	Неблагоприятный исход* <i>n</i> (%)	ОР (95%ДИ)	сОР (95%ДИ)
Всего	439	154 (35)	80 (18)	57 (13)	291 (66)		
Пол							
Женский	72	21 (29)	12 (17)	11 (15)	44 (61)	Ссылка	Ссылка
Мужской	367	133 (36)	68 (19)	46 (13)	247 (67)	1.1 (0.9–1.3)	0.9 (0.8–1.1)
Возраст, лет							
18–44	218	72 (33)	38 (17)	28 (13)	142 (65)	Ссылка	Ссылка
≥45	221	82 (37)	42 (19)	29 (13)	149 (67)	1.0 (0.9–1.2)	1.2 (1.1–1.3) <sup>†</sup>
Тип больного							
Новый случай	136	36 (26)	24 (18)	15 (11)	75 (55)	Ссылка	Ссылка
Ранее леченный	303	118 (39)	56 (19)	42 (14)	216 (71)	1.3 (1.1–1.5)	1.2 (1.1–1.4) <sup>†</sup>
История лечения препаратами второго ряда <sup>‡</sup>							
Нет	248	88 (36)	51 (21)	36 (15)	175 (71)	Ссылка	
Да	55	30 (55)	5 (9)	6 (11)	41 (75)	1.1 (0.9–1.3)	
ВИЧ статус и начало АРВТ							
ВИЧ-отрицательный	372	115 (31)	72 (19)	55 (15)	242 (65)	Ссылка	Ссылка
ВИЧ-положительный, на АРВТ	27	7 (26)	4 (15)	2 (7)	13 (48)	0.7 (0.5–1.1)	0.8 (0.5–1.2)
ВИЧ-положительный, не на АРВТ	40	32 (80)	4 (10)	0 (0)	36 (90)	1.4 (1.2–1.6)	1.5 (1.4–1.6) <sup>†</sup>
Задержка начала лечения <sup>§</sup>							
Нет задержки	298	77 (26)	61 (21)	45 (15)	183 (61)	Ссылка	
Задержка (>3 дней)	59	16 (27)	11 (19)	10 (17)	37 (68)	1.0 (0.8–1.3)	

\* Умер + неэффективное лечение + ПДН.

† Статистически значимый ( $P < 0.005$ ). Анализ был ограничен 303 ранее леченными больными.

‡ Анализ был ограничен 357 больными, по которым соответствующие даты были известны.

§ ПДН = потеря для дальнейшего наблюдения; ОР = относительный риск; сОР = скорректированный относительный риск; ДИ = доверительный интервал; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; АРВТ = антиретровирусная терапия.

сано напрямую в руководстве ВОЗ, на это косвенно указывает изменение определения ПДН, принятое в 2013г.<sup>11</sup> Что касается последних рекомендаций по ведению учета и отчетности, ВОЗ рекомендует включать больных, потерянных для дальнейшего наблюдения до начала лечения в общее число ПДН.<sup>11</sup> Однако в настоящее время данное изменение касается только больных ТБ, получающих препараты первого ряда. Это косвенно свидетельствует о необходимости формировать когорты из числа «выявленных», а не «начавших лечение» больных. Мы рекомендуем ВОЗ четко прописать данную рекомендацию, расширив ее применение для охвата больных МЛУ-ТБ, и включить ее в операционные руководства для НПТ во всем мире.

Почти половину неблагоприятных исходов лечения составляли летальные исходы, которые, главным образом, были связаны с ВИЧ-инфекцией и отсутствием АРВТ, а также предыдущим лечением по поводу туберкулеза в анамнезе. Несмотря на руководство ВОЗ по проведению АРВТ от 2010г., рекомендуемое назначение АРВТ всем ВИЧ-инфицированным больным ТБ независимо от количества CD4 клеток как можно раньше в ходе лечения туберкулеза, эта рекомендация соблюдалась менее чем у половины больных в Гомельской области.<sup>8,12</sup> Это недопустимо, учитывая то, что АРВТ – единственный и самый главный способ спасения жизни больных МЛУ-ТБ. Точные причины этой проблемы неизвестны, однако, по бытующему мнению, больные не хотят начинать АРВТ из-за необходимости приема большого количества таблеток, страха лекарственного взаимодействия и развития неблагоприятных побочных реакций, вызванных одновременным приемом противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов. Необходимо дальнейшее изучение количественными методами точных причин отказа от АРВТ и разработка соответствующих мер. Несмотря на то, что наше исследование не выявило данной про-

блемы, последние проверки программы обратили внимание на низкий уровень тестирования на ВИЧ и призвали увеличить охват тестированием на ВИЧ за счет методов быстрой диагностики и устранения операционных проблем подтверждения диагноза ВИЧ.<sup>13</sup> Ведение больных МЛУ-ТБ с сочетанной ВИЧ-инфекцией сопряжено с медицинскими и социальными трудностями и требует особой компетенции.<sup>14,15</sup> Учитывая относительно высокую распространенность ВИЧ среди больных ТБ в Гомельской области, показатели которой выросли с 1,9% в 2004г. до 13,4% в 2011г., что выше, чем в среднем по стране, налаживание и укрепление сотрудничества в области ТБ-ВИЧ должно быть одной из наиболее приоритетных областей для областной программы борьбы с ТБ.

Больные в возрасте ≥45 лет имели более высокий риск неблагоприятного исхода лечения, что может объясняться наличием сопутствующих заболеваний таких, как сахарный диабет и увеличение с возрастом риска летального исхода. К сожалению, наша база данных больных не содержит эту информацию; поэтому мы не можем оценить зависимость между сахарным диабетом и плохим исходом лечения. Согласно рекомендациям ВОЗ, в Беларуси все больные ТБ обследуются на сахарный диабет.<sup>16</sup> Однако соблюдение данной рекомендации, учет и отчетность по ней должны строже контролироваться.

Второй причиной неблагоприятных исходов лечения в Гомеле был высокий показатель неэффективности лечения. Это может быть связано с тем, что участники исследования часто в прошлом получали лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда, с высокой распространенностью лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда и ограниченным доступом к ТЛЧ к препаратам второго ряда в ходе исследования. Высокий процент ранее леченных больных обусловлен частым использованием препаратов первого ряда в усло-

виях повсеместной распространенности случаев ТБ с не выявленной первичной МЛУ, что является причиной чрезвычайно высокого уровня неэффективности лечения.<sup>1</sup> Общенациональное исследование, опубликованное в 2013г., показало, что 12% всех больных МЛУ-ТБ имели широкую лекарственную устойчивость, а около 40% имели устойчивость к фторхинолонам или инъекционным препаратам второго ряда (пре-ШЛУ-ТБ).<sup>3</sup> НПТ Беларуси уже приняла соответствующие ответные меры, сделав тестирование всех больных МЛУ-ТБ на устойчивость к препаратам второго ряда до начала соответствующего лечения обязательным на национальном уровне.

Еще одной причиной неблагоприятных исходов лечения была потеря больных для дальнейшего наблюдения во время лечения. Учитывая длительность лечения препаратами, часто вызывающими побочные реакции, больные нуждаются в консультировании, мотивировании и поддержке для завершения всего курса химиотерапии. Проведенный недавно систематический обзор больных МЛУ-ТБ выявил ряд потенциальных мер поддержки, направленных на уменьшение числа больных, потерянных для дальнейшего наблюдения, включая проведение терапии под непосредственным наблюдением на всем протяжении лечения на уровне сообщества и просветительскую работу с больными.<sup>6</sup> Ряд других мер поддержки больных, включая использование поощрений (денежных, продуктовых талонов, компенсации расходов на проезд в медицинское учреждение), использовались в прошлом в Беларуси с разным успехом.<sup>17</sup> Эти меры были введены в Беларуси относительно недавно, их воздействие еще предстоит изучить. Учитывая повсеместное распространение систем мобильной связи в Беларуси, эту технологию можно использовать для рассылки пациентам сообщений-напоминаний с целью удержания больных и улучшения их приверженности лечению.<sup>18</sup>

Наше исследование имело ряд сильных сторон. Во-первых, это первая работа, анализирующая исходы лечения больных МЛУ-ТБ. Во-вторых, исследование имело большой размер выборки, охватывавшей всех больных в Гомельской области. В-третьих, составляя отчет о проведенном исследовании, мы следовали рекомендациям STROBE (Укрепление системы отчетности по наблюдательным исследованиям в эпидемиологии), включая все этические вопросы.<sup>19,20</sup> Учитывая ретроспективную, операционную природу исследования и его опору на существующую базу данных больных как источника информации, исследование имело ряд ограничений. Во-первых, отсутствовала информация о дате регистрации результата лечения, в связи с чем мы не смогли сделать однозначный вывод о случаях смерти и ПДН. Эта информация была бы очень полезна для определения приоритетности усилий НПТ. Во-вторых, мы не располагали информацией о переменных, связанных согласно результатам предыдущих исследований с неблагоприятными исходами лечения, например, о сахарном диабете, курении, алкоголизме, наркомании, числе клеток CD4 и т.д.<sup>21,22</sup> В-третьих, отсутствовала возможность опроса больных с целью уточнения истинных причин ПДН и отказа от АРВТ. Эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

В заключение отметим, исследование в Гомельской области выявило плохие результаты лечения больных МЛУ-ТБ, характеризующиеся высокими показателями смертности, неэффективности лечения и ПДН (включая больных, потерянных до начала лечения). ВИЧ-инфицированные больные, не получающие АРВТ, пожилые и ранее леченные больные ТБ были подвержены более высокому риску неблагоприятного исхода лечения. Для изменения сложившейся тяжелой ситуации

необходимо принятие срочных мер по расширению охвата АРВТ ВИЧ-инфицированных больных МЛУ-ТБ, улучшению доступа к противотуберкулезным препаратам второго ряда и улучшению приверженности лечению за счет комплексной поддержки больных.

### Список литературы

- World Health Organization. Global tuberculosis report, 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J* 2012; 39: 1425–1431.
- Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 36–45.
- Ahuja S D, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLOS MED* 2012; 9: e1001300.
- Ettehad D, Schaaf H S, Seddon J A, Cooke G S, Ford N. Treatment outcome for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 449–456.
- Toczek A, Cox H, du Cros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 299–307.
- Ministry of Health of The Republic of Belarus. Clinical guidance for the organization and conduct of TB control in ambulatory out-patient health care organizations. Minsk, Belarus: Ministry of Health, Republic of Belarus, 2012. <http://www.levonevski.net/pravo/norm2013/num04/d04866.html>. Accessed July 2014.
- Ministry of Health, Republic of Belarus. Clinical guidelines for the treatment of TB and drug-resistant forms. Minsk, Belarus: Ministry of Health, Republic of Belarus, 2012. <http://www.google.by/url?sa=t&rc=j&q=&source=web&cd=3&ved=0CDcQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.rnppcf.by%2Fen%2Forganizational-methodical-work%2Flegal-documents.html%3Fdownload%3D34%25A22.08.2012.-939&ei=D99gU6vhO8XfygOyqIC4Cw&usg=AFQjCNHPN2OZdkhFs-BQMjYegTsmSb3vuA&bvm=bv.65636070,d.bGQ>. Accessed July 2014.
- Khann S, Eng M T, Rajendra Y P, Satyanarayana S, Nagaraja S B, Kumar A M V. Linkage of presumptive multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients to diagnostic and treatment services in Cambodia. *PLoS ONE* 2013; 8: e59903.
- Chadha S S, Sharath B N, Reddy K, et al. Operational challenges in diagnosing multi-drug resistant TB and initiating treatment in Andhra Pradesh, India. *PLoS ONE* 2011; 6: e26659.
- World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis. 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- World Health Organization. Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities. Geneva, Switzerland: WHO, UNICEF, UNAIDS, 2013.
- World Health Organization Regional Office for Europe. Review of the National Tuberculosis Programme in Belarus 10–21 October 2011. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe, 2012.
- Isaakidis P, Cox H S, Varghese B, et al. Ambulatory multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in a cohort of HIV-infected patients in a slum setting in Mumbai, India. *PLoS ONE* 2011; 6: e28066.
- Isaakidis P, Paryani R, Khan S, et al. Poor outcomes in a cohort of HIV-infected adolescents undergoing treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Mumbai, India. *PLoS ONE* 2013; 8: e68869.
- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, World Health Organization. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. WHO/HTM/TB/2011.15. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
- Lutge E E, Wiyongse C S, Knight S E, Volmink J. Material incentives and enablers in the management of tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD007952.
- Nglazi M D, Bekker L G, Wood R, Hussey G D, Wiyongse C S. Mobile phone text messaging for promoting adherence to anti-tuberculosis treatment: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 566.
- Vandenbroucke J P, von Elm E, Altman D G, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS MED* 2007; 4: e297.
- Edginton M, Enarson D, Zachariah R, Reid T, Satyanarayana S, Bissell K. Why ethics is indispensable for good-quality operational research. *Public Health Action* 2012; 2: 21–22.
- Podewils L J, Gler M T S, Qualapio M I, Chen M P. Patterns of treatment interruption among patients with multidrug-resistant TB (MDR-TB) and association with interim and final treatment outcomes. *PLoS ONE* 2013; 8: e70064.
- Driver C R, Matus S P, Bayuga S, Winters A I, Munsiff S S. Factors associated with tuberculosis treatment interruption in New York City. *J Public Health Management Practice* 2005; 11: 361–368.

### Public Health Action (PHA) - голос операционных исследований.

Издаваемый Союзом по борьбе с ТБ и болезнями легких ([www.theunion.org](http://www.theunion.org)) журнал является платформой для реализации его миссии - "Решения проблем здравоохранения для бедных". PHA публикует результаты высококачественных научных исследований, предоставляющих новые данные для решения вопросов равенства, улучшения доступности и эффективности систем здравоохранения и медицинской помощи.

e-ISSN 2220-8372

Главный редактор: Donald A Enarson, MD, Canada

Контактные данные: [pha@theunion.org](mailto:pha@theunion.org)

Веб-сайт PHA: <http://www.theunion.org/index.php/en/journals/pha>

Статьи направлять по адресу: <http://mc.manuscriptcentral.com/pha>