

## Оригинальное исследование

# ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ В АМБУЛАТОРНЫХ ИЛИ СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ В 2010–2011 гг. В ТАШКЕНТЕ, УЗБЕКИСТАН

Лола Каландарова<sup>1</sup>, Мирзаголиб Тиллашайхов<sup>2</sup>, Наргиза Парпиева<sup>3</sup>, Шоиб Саидова<sup>1</sup>, Jamshid Gadoev<sup>4</sup>, Натаван Алиханова<sup>5</sup>, Rony Zachariah<sup>6</sup>, Даврон Мухтаров<sup>7</sup>, Сарвар Алиджанов<sup>7</sup>, Anthony D. Harries<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Городской противотуберкулезный диспансер, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии, Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup> Ташкентская медицинская академия, Кафедра фтизиатрии, Узбекистан

<sup>4</sup> Страновой офис Всемирной организации здравоохранения, Ташкент, Узбекистан

<sup>5</sup> Научно-исследовательский институт легочных заболеваний, НПТ, Отдел мониторинга и оценки, Баку, Азербайджан

<sup>6</sup> «Врачи без границ», Брюссельский операционный центр, Люксембург

<sup>7</sup> Ташкентский институт усовершенствования врачей, Узбекистан

<sup>8</sup> Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж, Франция

Автор, отвечающий за переписку: Лола Каландарова (адрес электронной почты: lola\_nur69@mail.ru)

## АННОТАЦИЯ

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) представляет собой растущую угрозу для глобальной борьбы против ТБ. Узбекистан находится в списке 15 стран Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с высоким бременем МЛУ-ТБ. В соответствии с национальной политикой все больные должны проходить интенсивную фазу лечения в условиях стационара. Однако в период с января по декабрь 2011 г. в связи с реконструкцией Центра фтизиатрии и пульмонологии Узбекистана, где пациенты с МЛУ-ТБ обычно проходят лечение, все пациенты начали и продолжали лечение полностью амбулаторно. На основании этого было выполнено ретроспективное когортное исследование, в

котором сравнили исходы лечения и зарегистрированные нежелательные побочные реакции на лекарства у двух групп пациентов с МЛУ-ТБ: одной группы, прошедшей интенсивную фазу лечения в стационаре в 2010 г., а другой – на амбулаторной основе в 2011 г. в Ташкенте, Узбекистан. В общей сложности в стационаре интенсивную фазу лечения прошли 129 пациентов с МЛУ-ТБ, а амбулаторно – 82 пациента. Между двумя группами не было значимых различий в отношении социально-демографических характеристик, клинических особенностей или сопутствующих заболеваний. Исходы лечения у двух групп были схожими, но наблюдалась тенденция к более успешному результату лечения в группе амбулаторных пациентов (63% при амбулаторном лечении

и 53% при стационарном). Нежелательные побочные реакции у госпитализированных больных регистрировали значительно чаще (86%), чем у тех, кто лечился амбулаторно (55%), причины чего остались неясными; при этом наибольшее число отмеченных негативных эффектов у госпитализированных пациентов приходилось на третий, четвертый и пятый месяцы, а у амбулаторных пациентов – на первый месяц лечения. В заключение следует отметить, что Национальной программе борьбы с ТБ потребуется пересмотреть свою нынешнюю политику с моделью лечения больных МЛУ-ТБ в стационаре в пользу модели амбулаторного лечения в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

**Ключевые слова:** АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ЦЕНТРАЛЬНАЯ АЗИЯ, ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ (НПТ), ОПЕРАТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, SORT IT, ТУБЕРКУЛЕЗ

## ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ, заболевание, вызванное организмами, устойчивыми как минимум к рифампицину и изониазиду) представляет собой растущую угрозу для глобальной борьбы против ТБ. По всему миру в 2013 г. на МЛУ-ТБ пришлось 3,5% среди новых случаев и 20,5% среди ранее проходивших лечение случаев ТБ, что соответствует приблизительно 480 000 случаям в год (1). Только 97 000 (20%) пациентов начали проходить специализированный курс лечения, который длится обычно 24 месяца, и среди них лечение было успешным у менее чем 50% (1).

На глобальном уровне во многих странах лечение больных МЛУ-ТБ в интенсивной фазе курса проводят в условиях стационара. Так как эта фаза лечения длится по крайней мере 6 месяцев, такая длительная госпитализация часто ведет к проблеме нехватки коек, сопряжена с риском нозокомиального повторного инфицирования больных другим штаммом *Mycobacterium tuberculosis*, а также неудобна для пациентов (2). Это вызывает особую обеспокоенность в связи с непрерывным улучшением методов выявления и определения лекарственной чувствительности и все более широким применением методов быстрой диагностики, таких как Xpert MTB/RIF (с помощью которых можно быстрее чем за 2 часа определить одновременно комплекс *Mycobacterium tuberculosis* и устойчивость к рифампицину) и растущим числом случаев заболеваний, выявленных этими методами (1). Одним из приоритетных глобальных целевых показателей в отношении МЛУ-ТБ является обеспечение незамедлительного и непрерывного лечения пациентов с диагнозом МЛУ-ТБ (3).

Традиционно национальные программы по борьбе с ТБ предписывают стационарное лечение больных с МЛУ-ТБ, поскольку считается, что это позволяет вести более эффективный мониторинг побочных реакций на лекарства, так как известно, что если проводится неадекватная коррекция таких реакций, то приверженность пациентов курсу лечения снижается, что в свою очередь может сказаться на эффективности лечения (4, 5).

Действующие руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лечению МЛУ-ТБ условно рекомендуют амбулаторную, а не стационарную модель оказания медицинской помощи (6, 7). Данная рекомендация является условной, так как данных для сравнения исходов лечения больных в амбулаторных и стационарных условиях пока недостаточно. Ситуация также усугубляется тем фактом, что рандомизированные клинические исследования, которые могли бы показать преимущества одной из моделей оказания медицинской помощи, не проводились. Однако недавно проведенный систематический обзор и мета-анализ обсервационных исследований показал, что исходы лечения больных в стационарных и амбулаторных условиях не отличаются друг от друга (2).

В Узбекистане отмечается высокое бремя ТБ, и эта центральноазиатская страна относится к 15 странам Европейского региона ВОЗ с высоким бременем МЛУ-ТБ (8). Систематическое выявление МЛУ-ТБ в соответствии с определенными правилами было начато в 2006 г. в столице Узбекистана Ташкенте при содействии Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией (ГФСТМ) и Супранациональной референс-лаборатории в Гаутинге, Германия. В Республиканском специализированном научно-практическом центре фтизиатрии и пульмонологии в Ташкенте были выделены специализированные койки для лечения больных с диагнозом МЛУ-ТБ. В соответствии с национальным протоколом все больные обычно проходят интенсивную фазу лечения в условиях стационара (9, 10). Однако в период с января по декабрь 2011 года из-за реконструкции Центра фтизиатрии и пульмонологии пациенты с МЛУ-ТБ не были госпитализированы; лечение было начато и продолжено полностью амбулаторно. Это дало возможность сравнить ведение и регистрацию побочных реакций на лекарственные средства и исходы лечения пациентов с МЛУ-ТБ, происходившие в разные периоды времени в условиях стационара и амбулатории.

Таким образом, цель исследования заключалась в том, чтобы сравнить характеристики, побочные реакции на лекарственные препараты и исходы лечения больных МЛУ-ТБ, проходивших интенсивную фазу лечения туберкулеза в амбулаторных условиях и в условиях стационара. Конкретные задачи

заключались в том, чтобы сравнить (i) исходные характеристики больных, (ii) исходы лечения и (iii) частоту, тип и регистрацию побочных реакций на лекарственные препараты у двух групп больных МЛУ-ТБ: тех, кто получал лечение амбулаторно с января по декабрь 2011 года, и тех, кто был госпитализирован для лечения с января по декабрь 2010 года.

## МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Это было ретроспективное когортное исследование пациентов, проходивших лечение в РСНПМЦФиП, в котором сравнивали исходы лечения больных МЛУ-ТБ, прошедших интенсивную фазу терапии в условиях стационара, а фазу продолжения лечения в амбулаторных условиях, с теми, кто прошел весь курс лечения с самого начала исключительно амбулаторно.

### КОНТЕКСТ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Географическое положение

Узбекистан – республика в Центральной Азии с населением по оценке около 30 миллионов человек. Узбекистан состоит из 12 областей и одной автономной республики (Республика Каракалпакстан). Столица – город Ташкент с населением около 2,5 миллионов человек.

#### Борьба с туберкулезом

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии (РСНПМЦФиП) в рамках Национальной программы борьбы с ТБ (НПТ) координирует все мероприятия борьбы с ТБ в стране и является подотчетным Министерству здравоохранения Республики Узбекистан.

В Ташкенте борьбу с ТБ осуществляют шесть противотуберкулезных диспансеров. Городской противотуберкулезный диспансер Ташкента занимается выявлением, лечением и последующим наблюдением за больными ТБ, а также предоставлением организационной и методической помощи больницам и поликлиникам города. Кроме того, городской противотуберкулезный диспансер собирает в бумажном виде ежеквартальные и годовые отчеты по больным МЛУ-ТБ от других противотуберкулезных

диспансеров и учреждений первичной медико-санитарной помощи Ташкента. Случаи с чувствительными к лекарственным препаратам штаммами ТБ заносят в электронную базу данных ТБ, а случаи с устойчивыми штаммами регистрируют на бумажных формах. Комиссия врачей-фтизиатров (консилиум) в городском противотуберкулезном диспансере рассматривает каждый выявленный случай ТБ, назначает режим лечения, осуществляет контроль лечения и при необходимости вносит изменения в режим лечения. Обследование и лечение для всех больных ТБ проводится бесплатно. В соответствии с законодательством Республики Узбекистан, все больные начинают лечение и проходят интенсивную фазу лечения в условиях стационара (9, 10).

До 2006 г. в стране имелись только препараты первого ряда для лечения больных ТБ. С 2006 г. в рамках гранта ГФСТМ был начат пилотный проект лечения больных МЛУ-ТБ в Ташкенте. В РСНПМЦФиП были открыты специализированные стационарные отделения для этой группы пациентов. Как было сказано выше, в период с января по декабрь 2011 г. из-за проведения реконструкции РСНПМЦФиП, в том числе отделения для больных МЛУ-ТБ, были созданы условия для начала, проведения и окончания лечения больных МЛУ-ТБ на амбулаторной основе. Режим лечения МЛУ-ТБ, проводимого в период исследования, показан во вставке 1. Мониторинг и оценка лечения больных МЛУ-ТБ осуществляется Ташкентским городским противотуберкулезным диспансером, который ведет электронную базу данных и хранит амбулаторные карты всех больных. Исход лечения пациентов определяется в соответствии с формулировками исходов, приведенными во вставке 1.

### ПОПУЛЯЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены все больные МЛУ-ТБ, начавшие лечение в РСНПМЦФиП (Ташкент, Узбекистан): в первую когорту вошли все больные МЛУ-ТБ, начавшие и завершившие интенсивную фазу лечения в стационаре в период январь–декабрь 2010 г., а во вторую когорту вошли все пациенты, начавшие и завершившие интенсивную фазу лечения амбулаторно в период январь–декабрь 2011 г. В период исследования в Узбекистане проводились два пилотных проекта по лечению МЛУ-ТБ. Первый проект выполнялся на базе РСНПМЦФиП в Ташкенте,

### ВСТАВКА 1. РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ТАШКЕНТЕ, УЗБЕКИСТАН, В 2010–2011 ГОДАХ

#### Режимы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

*Интенсивная фаза (6 месяцев):* канамицин/капреомицин, офлоксацин, протионамид и, в зависимости от типа устойчивости, выявленного при тестировании, применялись этамбутол, пипразинамид, циклосерин и пара-аминосалициловая кислота (ПАСК)

*Фаза продолжения лечения (18 месяцев):* офлоксацин, этионамид и, в зависимости от типа устойчивости, выявленного при тестировании, применялись этамбутол, пипразинамид, циклосерин и пара-аминосалициловая кислота (ПАСК)

#### Исходы лечения ТБ

*Излечение:* курс лечения проведен и завершен в соответствии с рекомендациями национальной политики, и пять посевов мокроты, проведенных с промежутком не менее 30 дней в течение последних 12 месяцев лечения, дали отрицательные результаты

*Лечение завершено:* курс лечения проведен и завершен в соответствии с рекомендациями национальной политики, но нет сведений о том, что пять посевов мокроты, проведенных с промежутком не менее 30 дней в течение последних 12 месяцев лечения, дали отрицательные результаты

*Смерть:* пациент умирает в ходе лечения по любой из причин

*Неэффективное лечение:* если у пациента положительные результаты посевов регистрируют (i) не менее двух раз из последовательных пяти культур, посеянных в течение последних 12 месяцев, или (ii) один раз из последних трех культур

*Потеря для последующего наблюдения:* если курс лечения был прерван на 2 последовательных месяца или больший срок

*Успешное лечение:* сумма исходов «излечение» и «лечение завершено»

в рамках которого предоставлялось лечение всем пациентам с МЛУ-ТБ по стране, за исключением автономной Республики Каракалпакстан, поскольку организация «Врачи без границ» проводила второй пилотный проект лечения МЛУ-ТБ именно там.

## ПЕРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ, ИСТОЧНИКИ И СБОР ДАННЫХ

Переменные данные для популяций двух когорт включали исходные данные: регистрационный номер ТБ, тип лечения в интенсивной фазе (амбулаторно или стационарно), дату начала лечения, возраст, пол, образование, занятость, семейное положение, ВИЧ-статус, историю сахарного диабета, историю курения и употребления алкоголя,

а также нежелательные побочные реакции на лекарственные препараты по типам реакций и месяцу лечения, когда возникла побочная реакция, и исходы лечения (определения приведены во вставке 1). В качестве источника данных для исследования были использованы журнал регистрации больных МЛУ-ТБ Ташкентского городского противотуберкулезного диспансера и амбулаторные карты больных МЛУ ТБ, а также медицинские истории больных, заведенные во время стационарного лечения. Данные были собраны в анкетный файл программы EpiData.

## АНАЛИЗ ДАННЫХ

Данные были введены однократно в EpiData 3.1 (EpiData Association, Оденсе, Дания), а также в Stata (версия 12; Stata Corp, Колледж Стэйшн, Техас, США). Анализ данных был осуществлен с помощью описательной статистики. Сравнивались исходы лечения и типы и тяжесть побочных реакций на лекарства у больных, получавших лечение стационарно, с аналогичными показателями больных, лечившихся амбулаторно; при этом применялся нескорректированный тест по критерию хи-квадрат, а для ячеек, где число пациентов было меньше или равным 5, – точный тест Фишера. Уровень значимости был задан на уровне 5% с использованием двусторонних *P*-значений.

## ВОПРОСЫ ЭТИКИ

Разрешение на проведение данного исследования было получено от Комитета по этике Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Было дополнительно получено одобрение от Консультативной группы по этике Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж, Франция.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 211 больных, из них 129 (61%) начали и завершили интенсивную фазу лечения в стационаре, а 82 (39%) начали и завершили интенсивную фазу на амбулаторной основе. Исходные характеристики больных приведены в таблице 1. Между двумя группами не было статистически значимых различий в отношении социально-демографических характеристик, клинических особенностей или сопутствующих заболеваний.

**ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, ПРОХОДИВШИХ ИНТЕНСИВНУЮ ФАЗУ ЛЕЧЕНИЯ АМБУЛАТОРНО ИЛИ В СТАЦИОНАРЕ, ТАШКЕНТ, 2010–2011 ГОДЫ**

Характеристики	Амбулаторное лечение, N (%)	Лечение в стационаре, N (%)	P-значение
Всего	82	129	
<b>Пол</b>			
Мужской	50 (61)	89 (69)	0,231
Женский	32 (39)	40 (31)	
Возраст (среднее ± SD), лет	45,1 (±1,3)	42,0 (±1,1)	0,07
<b>Образование</b>			
Начальное или среднее	52 (64)	108 (83)	0,156
Высшее	10 (12)	9 (7)	
Без образования	6 (7)	7 (6)	
Нет данных	14 (17)	5 (4)	
<b>Семейное положение</b>			
Одинок/ая	16 (20)	36 (28)	0,098
Состоит в браке	46 (56)	78 (60)	
Разведен/а	13 (16)	11 (9)	
Вдова/Вдовец	3 (4)	3 (2)	
Нет данных	4 (5)	1 (1)	
<b>Занятость</b>			
Работает	9 (11)	10 (8)	0,213
Безработный/ая	48 (58)	89 (70)	
На пенсии	7 (9)	4 (3)	
Инвалидность	18 (22)	24 (18)	
Иждивенец	0	2 (2)	
<b>ВИЧ-статус<sup>а</sup></b>			
Положительный	8 (10)	7 (5)	0,223
Отрицательный	73 (89)	122 (94)	
Нет данных	1 (1)		
<b>Сахарный диабет<sup>б</sup></b>			
Да	6 (7)	11 (8)	0,779
Нет	74 (91)	117 (91)	
Нет данных	2 (2)	1 (1)	
<b>Злоупотребление алкоголем<sup>в</sup></b>			
Да	14 (17)	14 (11)	0,135
Нет	61 (75)	112 (87)	
Нет данных	7 (8)	3 (2)	
<b>Курение<sup>г</sup></b>			
Да	42 (51)	68 (53)	0,415
Нет	28 (34)	58 (45)	
Нет данных	12 (15)	3 (2)	
<b>Тип МЛУ-ТБ</b>			
Новые случаи	17 (21)	24 (19)	0,703
Ранее леченные случаи	65 (79)	105 (81)	
<b>Побочные реакции</b>			
Да	45 (55)	111 (86)	0,01
Нет	37 (45)	18 (14)	

Исходы лечения двух групп пациентов приведены в таблице 2. По исходам лечения значимых различий не было, за исключением более высокой доли пациентов, завершивших лечение при отсутствии бактериологии, в амбулаторной группе по сравнению с группой госпитализированных больных ( $P < 0,01$ ). Среди пациентов с неблагоприятными исходами лечение часто было неэффективным, что составило около 25% от всех исходов в обеих группах.

Побочные реакции на лекарства были зарегистрированы у 45 (55%) пациентов на амбулаторном лечении по сравнению с 111 (86%) госпитализированными пациентами ( $P < 0,001$ ). Частота разных типов побочных реакций на лекарственные средства приведена в таблице 3. У некоторых пациентов наблюдались два или более разных типов реакций на лекарства. Все побочные реакции, за исключением типа «другие», у госпитализированных пациентов отмечались чаще, чем у лечившихся амбулаторно. Зарегистрированное время возникновения нежелательных реакций на лекарства приведено в таблице 4. У пациентов, находившихся на амбулаторном лечении, нежелательные реакции на лекарства наиболее часто регистрировались в первый месяц лечения, и это значительно отличалось от пациентов, получавших терапию при госпитализации. У госпитализированных больных побочные реакции чаще всего регистрировались в третий, четвертый и пятый месяцы, и разница с амбулаторными больными была статистически значима для четвертого и пятого месяцев.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Это первое исследование, проведенное в Узбекистане, которое определило и сравнило результаты лечения и частоту побочных реакций у двух групп пациентов с МЛУ-ТБ: одной группы, получавшей

МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; SD – стандартное отклонение.

<sup>а</sup> Число ВИЧ-положительных пациентов включает тех, чей диагноз был известен заранее, и тех, у кого положительный ВИЧ-статус был выявлен в ходе лечения.

<sup>б</sup> Число больных сахарным диабетом включает тех, чей диагноз был известен заранее, и тех, кому диагноз был поставлен во время лечения путем измерения глюкозы в крови натощак.

<sup>в</sup> Эта информация о пациентах была собрана во время интервью с пациентами.



**ТАБЛИЦА 2. ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, ПРОХОДИВШИХ ИНТЕНСИВНУЮ ФАЗУ ЛЕЧЕНИЯ АМБУЛАТОРНО ИЛИ В СТАЦИОНАРЕ, ТАШКЕНТ, 2010-2011 ГОДЫ**

Исходы лечения	Амбулаторное лечение, N (%)	Лечение в стационаре, N (%)	P-значение
Всего пациентов	82	129	
Успешное лечение	52 (63)	68 (53)	0,126
Излечение	38 (46)	63 (49)	0,72
Лечение завершено	14 (17)	5 (4)	<0,01 <sup>а</sup>
Безуспешное лечение	30 (37)	61 (47)	0,126
Смерть	5 (8)	17 (16)	0,11
Неэффективное лечение	16 (25)	27 (26)	0,80
Потеря для последующего наблюдения	6 (9)	14 (13)	0,39
Выбыл	3 (5)	3 (3)	0,57

<sup>а</sup> Точный тест Фишера, так как число пациентов в одной ячейке равно 5.

**ТАБЛИЦА 3. ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, ПРОХОДИВШИХ ИНТЕНСИВНУЮ ФАЗУ ЛЕЧЕНИЯ АМБУЛАТОРНО ИЛИ В СТАЦИОНАРЕ, ТАШКЕНТ, 2010-2011 ГОДЫ**

Побочные реакции на лекарства	Амбулаторное лечение, N (%)	Лечение в стационаре, N (%)	P-значение
Всего пациентов	82	129	
Желудочно-кишечные <sup>а</sup>	30 (37)	105 (81)	<0,001
Гепатотоксичные <sup>б</sup>	10 (12)	32 (25)	0,03
Нефротоксичные <sup>в</sup>	1 (1)	18 (14)	<0,01 <sup>и</sup>
Центральная нервная система <sup>г</sup>	15 (18)	77 (60)	<0,001
Патология суставов <sup>а</sup>	3 (4)	23 (18)	<0,01 <sup>и</sup>
Нарушения сердечно-сосудистой системы <sup>е</sup>	4 (5)	23 (18)	<0,01 <sup>и</sup>
Кожные аллергические реакции <sup>ж</sup>	3 (4)	28 (22)	<0,001 <sup>и</sup>
Другие <sup>з</sup>	0	6 (5)	0,41 <sup>и</sup>

<sup>а</sup> Боли в животе, диарея, рвота, тошнота, гастрит.  
<sup>б</sup> Изменения ферментов печени, желтуха, гепатит.  
<sup>в</sup> Высокие показатели креатинина сыворотки крови, протеинурия.  
<sup>г</sup> Головокружение, периферическая нейропатия, депрессия, расстройство сна, судороги, психоз.  
<sup>а</sup> Артралгия и артрит.  
<sup>е</sup> Аритмия сердца; боли в груди, по предположению, вследствие ишемической болезни.  
<sup>ж</sup> Зуд, кожная сыпь.  
<sup>з</sup> Ототоксичность, сочетание различных побочных реакций.  
<sup>и</sup> Точный тест Фишера, так как число пациентов в одной или двух ячейках меньше или равно 5.

лечения в интенсивной фазе амбулаторно, и другой – в стационаре. Две различные модели терапии не были проведены намеренно, это случилось из-

**ТАБЛИЦА 4. ВРЕМЯ ПОЯВЛЕНИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, ПРОХОДИВШИХ ИНТЕНСИВНУЮ ФАЗУ ЛЕЧЕНИЯ АМБУЛАТОРНО ИЛИ В СТАЦИОНАРЕ, ТАШКЕНТ, 2010-2011 ГОДЫ**

Время появления побочных реакций после начала терапии МЛУ-ТБ	Амбулаторное лечение, N (%)	Лечение в стационаре, N (%)	P-значение
Всего пациентов	82	129	
1-й месяц	38 (46)	18 (14)	<0,001
2-й месяц	11 (13)	10 (8)	0,19
3-й месяц	11 (13)	26 (20)	0,21
4-й месяц	14 (17)	50 (39)	<0,001
5-й месяц	2 (2)	21 (16)	<0,01 <sup>а</sup>
6-й месяц	0 (0)	2 (2)	0,75 <sup>а</sup>
7-й месяц и позже	1 (1)	2 (2)	0,99 <sup>а</sup>

<sup>а</sup> Боли в животе, диарея, рвота, тошнота, гастрит.  
<sup>б</sup> Изменения ферментов печени, желтуха, гепатит.  
<sup>в</sup> Высокие показатели креатинина сыворотки крови, протеинурия.  
<sup>г</sup> Головокружение, периферическая нейропатия, депрессия, расстройство сна, судороги, психоз.  
<sup>а</sup> Артралгия и артрит.  
<sup>е</sup> Аритмия сердца; боли в груди, по предположению, вследствие ишемической болезни.  
<sup>ж</sup> Зуд, кожная сыпь.  
<sup>з</sup> Ототоксичность, сочетание различных побочных реакций.  
<sup>и</sup> Точный тест Фишера, так как число пациентов в одной или двух ячейках меньше или равно 5.

за того, что в главном лечебном центре МЛУ-ТБ Ташкента шла реконструкция, в результате чего в течение одного года у пациентов не было иной возможности получать лечение, кроме как на амбулаторной основе. На момент начала лечения пациенты двух групп имели сходные социально-демографические и клинические характеристики, и все больные получали лечение МЛУ-ТБ по одной схеме в соответствии с национальным протоколом. В данное исследование были включены все больные МЛУ-ТБ, проходившие лечение в стране в период исследования в 2010-2011 гг. Исходы лечения двух групп были похожими, но наблюдалась тенденция к более успешному результату лечения в группе амбулаторных пациентов. Среди госпитализированных пациентов более высокий процент сообщал о побочных реакциях терапии, причем у госпитализированных пациентов каждый тип побочных реакций наблюдался чаще, чем у амбулаторных. Время после начала лечения, когда пациенты наиболее часто сообщали о побочных реакциях лекарств, попадало на первый месяц у амбулаторных пациентов и на третий, четвертый и пятый месяцы у госпитализированных пациентов.

В качестве сильных сторон данного исследования можно отметить то, что все больные МЛУ-ТБ в стране были зарегистрированы и получали лечение в течение двухлетнего периода, для всех пациентов применялись идентичные режимы и протоколы, а также скрупулезно и четко прослеживались окончательные исходы лечения. При проведении этого обсервационного исследования и подготовке данной статьи исследователи также придерживались рекомендаций по улучшению качества представления результатов обсервационных эпидемиологических исследований (STROBE, STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) и твердых этических принципов (11, 12). Некоторые ограничения заключались в том, что это были вторичные данные, взятые из журналов регистрации и медицинских карт пациентов, поэтому побочные эффекты у амбулаторных больных, возможно, были учтены не в полной мере. Кроме того, одно важное ограничение данного исследования состояло в том, что после завершения курса лечения не проводилось никаких последующих мер.

Выводы этой работы открывают обсуждение двух моделей лечения МЛУ-ТБ: амбулаторной и с госпитализацией. Согласно рекомендациям ВОЗ, выбор между двумя моделями зависит от ряда факторов, в том числе от наличия больничных коек, надежных процедур контроля инфекции, надлежащего количества квалифицированных медицинских работников, которые могут проводить лечение, распознавать нежелательные побочные реакции на лекарства и купировать их, наличия хорошей сети социальной поддержки, которая поможет больным выполнить весь курс амбулаторного лечения, и, конечно же, от предпочтений самих пациентов (7). Как и в Узбекистане (13), в большинстве стран Восточной Европы и Центральной Азии предпочитают госпитализировать пациентов на период интенсивной фазы лечения, и этой модели следуют и во многих других странах. Например, в Нигерии, где быстро распространяется эпидемия МЛУ-ТБ, всех пациентов госпитализируют на время интенсивной фазы лечения, что дает хорошие промежуточные результаты: 85% пациентов продолжают лечение к концу 6-го месяца в одном из крупных специализированных центров страны (14). Однако применять и дальше модель с госпитализацией не представляется реалистичным из-за роста числа пациентов с МЛУ-ТБ, и во многих условиях модель амбулатор-

ного лечения с вовлечением местных сообществ оказывается более удобной для пациентов и, вероятно, более экономически эффективной, так как в странах с высоким бременем ТБ ресурсы нередко ограничены (15–18).

Высокая доля пациентов с МЛУ-ТБ, лечение которых как в амбулаторных, так и в стационарных условиях было неэффективным, является причиной для озабоченности. Так как наше исследование было основано на вторичных данных, дальнейшей информации об этих пациентах не имеется. Невольно встает вопрос, не было ли у этих пациентов до начала или во время лечения ШЛУ-ТБ, туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (определяют как МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к какому-либо фторхинолону и одному из трех инъекционных противотуберкулезных препаратов второго ряда), который труднее поддается лечению и результаты лечения которого хуже, чем у больных только МЛУ-ТБ (19, 20).

При любом режиме и при разных моделях лечения МЛУ-ТБ, потери для последующего наблюдения являются проблемой, ввиду этого более короткий и менее токсичный режим лечения МЛУ-ТБ будет способствовать амбулаторной модели, приверженности пациентов курсу лечения и соблюдению ими режима приема препаратов. Режим продолжительностью в 9 месяцев впервые был внедрен с отличными результатами среди больных МЛУ-ТБ в Бангладеш (21, 22), а с тех пор он был модифицирован и проводился в виде 12-месячного режима в Камеруне (23). Эти более короткие и более приемлемые для пациентов режимы лечения прокладывают путь более эффективной и лучше переносимой этой группой пациентов терапии. В настоящее время под эгидой Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких проводятся рандомизированные клинические испытания для оценки этого «9-месячного режима Бангладеш» и для проверки того, можно ли заменить инъекционные препараты второго ряда, которые вызывают проблемы с нарушениями слуха, на новые пероральные противотуберкулезные лекарства, такие как бедаквилин или деламаид.

Большое число побочных реакций, отмеченных в этом исследовании пациентами, лечившимися как амбулаторно, так и в стационаре, согласуется с результатами более ранних исследований (24, 25).

Такие реакции являются источником обеспокоенности глобального общественного здравоохранения, поскольку они приносят существенный вклад в показатели заболеваемости, смертности, потерь для последующего наблюдения и рост затрат на здравоохранение. В недавнем исследовании в Нигерии большинство пациентов, получающих курс терапии МЛУ-ТБ, испытывало в первые 1-2 месяца курса побочные реакции (главным образом с желудочно-кишечными, неврологическими, ототоксическими или психиатрическими нарушениями), причем в последующие месяцы многие из этих реакций исчезли (25). Остается неясным, почему между амбулаторной и больничной моделями лечения в данном исследовании различались частоты побочных реакций на лекарства и сроки их регистрации. Вместе с тем, хорошо известно, что в разных лечебных центрах побочные реакции могут регистрироваться по-разному, и это может быть связано с тем, как эти реакции воспринимаются пациентами и медицинскими работниками (25).

У этого исследования есть один важный вывод, который может повлиять на политику, а именно готова ли Национальная программа борьбы с ТБ в Узбекистане перевести интенсивную фазу лечения больных МЛУ-ТБ на амбулаторную модель. Такое сравнение можно было бы еще раз осуществить в пилотном проекте в обычных условиях, с тщательным мониторингом и оценкой, особенно в отношении регистрации и ведения нежелательных побочных реакций на лекарства. Амбулаторная модель могла быть стать более удобной для пациентов, снизить потребление ресурсов, сопровождаться меньшей вероятностью нозокомиального заражения медицинского персонала штаммами МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в центре лечения ТБ, а также меньшим риском повторного заражения больных ТБ другими штаммами *Mycobacterium tuberculosis* (26, 27). Однако модель амбулаторного лечения сопряжена с риском передачи МЛУ-ТБ членам семьи и окружающему населению, поэтому эти аспекты требуют внимательного изучения и анализа.

С учетом тяжелого и растущего бремени МЛУ-ТБ в Узбекистане, где по оценке данный тип ТБ имеет у 23% новых и 62% ранее проходивших лечение пациентов (28), выбор модели медицинского обслуживания является важной приоритетной задачей здравоохранения в стране.

В заключение, это исследование показывает, что в Узбекистане исходы лечения пациентов с МЛУ-ТБ, проходивших интенсивную фазу лечения амбулаторно, были схожи с исходами лечения госпитализированных пациентов. Национальной программе по борьбе с ТБ следует использовать результаты этого исследования, чтобы решить, следует ли в будущем более широко применять модель амбулаторной медицинской помощи.

**Выражение признательности:** данное исследование было проведено в рамках Инициативы структурированных оперативных исследований и подготовки кадров (Structured Operational Research and Training Initiative, SORT IT), объединяющей партнеров по всему миру под руководством Специальной программы по исследованиям и подготовке кадров в области тропических заболеваний (TDR) при Всемирной организации здравоохранения. Модель исследования была основана на курсе, выработанном совместно Международным союзом борьбы с туберкулезом и болезнями легких и организацией «Врачи без границ». Конкретная программа SORT IT, приведшая к этой публикации, была совместно разработана и осуществлена следующими участниками: Европейским региональным бюро ВОЗ; TDR; оперативной исследовательской группой LUXOR организации «Врачи без границ», Брюссельский операционный центр, Люксембург; и Центром оперативных исследований Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж, Франция.

Мы признательны страновому офису ВОЗ в Астане, Казахстан, за поддержку в проведении учебных семинаров. Мы также высоко ценим активное участие страновых офисов ВОЗ и Министерств здравоохранения Казахстана, Кыргызстана, Таджикистана, Туркменистана и Узбекистана в отборе кандидатов для обучения оперативным исследованиям и выявлению научно-исследовательских проектов в соответствии с их приоритетами.

**Источники финансирования:** программа финансировалась Специальной программой по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases) при Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ/TDR), грантом от Агентства Соединенных Штатов по международному развитию, проведенному через ВОЗ/TDR, и «Партнерским проектом по борьбе с ТБ в Узбекистане». Дополнительная поддержка была оказана Европейским региональным бюро ВОЗ; Департаментом по вопросам международного развития Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии; и организацией «Врачи без границ». Финансирующие организации не оказывали влияния на дизайн исследования, сбор и анализ данных, решение о публикации и процесс подготовки рукописи.

**Конфликт интересов:** не указан.



**Отказ от ответственности:** авторы несут самостоятельную ответственность за мнения, выраженные в данной публикации, которые не обязательно представляют решения или политику Всемирной организации здравоохранения.

## БИБЛИОГРАФИЯ

- Global tuberculosis report 2015, 20th ed. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.22; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1), по состоянию на 27 января 2016 г.).
- Bassili A, Fitzpatrick C, Qadeer E, Fatima R, Floyd K, Jaramillo E. A systematic review of the effectiveness of hospital and ambulatory-based management of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89:271–80. doi:10.4269/ajtmh.13-0004.
- План «Остановить ТБ» для 18 наиболее приоритетных стран Европейского региона ВОЗ, 2007–2015 гг. Копенгаген: Европейское региональное бюро, Всемирная организация здравоохранения; 2008 ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/68181/E91049R.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/68181/E91049R.pdf), по состоянию на 8 февраля 2016 г.).
- Cox H, Hughes J, Daniels J, Azevedo V, McDermid C, Poolman M et al. Community-based treatment of drug-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:441–8. doi:10.5588/ijtld.13.0742.
- Brust JC, Shah NS, Scott M, Chaiyachati K, Lygizos M, van der Merwe TL et al. Integrated, home-based treatment for MDR-TB and HIV in rural South Africa: an alternate model of care. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16:998–1004. doi:10.5588/ijtld.11.0713.
- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf), по состоянию на 27 января 2016 г.).
- Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.11; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf?ua=1&ua=1), по состоянию на 27 января 2016 г.).
- Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2011 ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0014/152015/e95786.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0014/152015/e95786.pdf), по состоянию на 27 января 2016 г.).
- Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 180 от 02.05.2008. Ташкент: Министерство здравоохранения; 2008.
- Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №160. Ташкент: Министерство здравоохранения; 2003 (<http://dots.uz/publications.htm>, по состоянию на 28 января 2016 г.).
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP6; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12(12):1495–9. doi:10.1016/j.ijssu.2014.07.013.
- Edginton M, Enarson D, Zachariah R, Reid T, Satyanarayana S, Bissell K et al. Why ethics is indispensable for good-quality operational research. *Public Health Action.* 2012;2:21–2. doi:10.5588/pha.12.0001.
- Gadoev J, Asadov D, Tillashaykhov M, Tayler-Smith K, Isaakidis P, Dadu A et al. Factors associated with unfavorable treatment outcomes in new and previously treated TB patients in Uzbekistan: a five year countrywide study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128907. doi:10.1371/journal.pone.0128907.
- Oladimeji O, Isaakidis P, Obasanya O, et al. Intensive-phase treatment outcomes among hospitalized multidrug-resistant tuberculosis patients: results from a nationwide cohort in Nigeria. *PLoS One.* 2014;9:e94393. doi:10.1371/journal.pone.0094393.
- Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med.* 2003;348:119–28.
- Heller T, Lessells R, Wallrauch C, Bärnighausen T, Cooke GS, Mhlongo L et al. Community-based treatment for multidrug-resistant tuberculosis in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:420–6.
- Shin S, Furin J, Bayona J, Mate K, Kim JY, Farmer P. Community-based treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru: 7 years of experience. *Soc Sci Med.* 2004;59:1529–39.
- Tupasi TE, Gupta R, Quelapio MI, Orillaza RB, Mira NR, Mangubat NV et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Med.* 2006;3:e352.
- Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Weekly Epidemiol Rec.* 2006; 81: 430–2.
- Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2008;359:563–74. doi:10.1056/NEJMoa0800106.

21. Van Deun A, Aung KJM, Halim ME, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardised treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:684–92. doi:10.1164/rccm.201001-00770C.
22. Aung KJM, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis in over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1180–7. doi:10.5588/ijtld.14.0100.
23. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trebuçq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:517–24. doi:10.5588/ijtld.14.0535.
24. Torun T, Gungor G, Ozmen I, Bölükbaşı Y, Maden E, Biçakçı B et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:1373–7.
25. Avong YK, Isaakidis P, Hinderaker SG, Van den Bergh R, Ali E, Obembe BO et al. Doing no harm? Adverse events in a nationwide cohort of patients with multidrug-resistant tuberculosis in Nigeria. *PLoS One*. 2015;10:e0120161. doi:10.1371/journal.pone.0120161.
26. Buassano I, Nunn P, Williams B, Pivetta E, Buglani M, Scano F. Tuberculosis among health care workers. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:488–94. doi:10.3201/eid1703.100947.
27. Klimuk D, Hurevich H, Harries AD, Babrukevich A, Kremer K, Van den Bergh R et al. Tuberculosis in health care workers in Belarus. *Public Health Action* 2014;4(Suppl. 2):S29–S33. doi:10.5588/pha.14.0044.
28. Ulmasova DJ, Uzakova G, Tillyashayhov MN, Turaev L, van Gemert W, Hoffmann H et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan: results of a nationwide survey, 2010 to 2011. *Euro Surveill*. 2013;18(42):pii. 20609.