

Оригинальное исследование

ХАРАКТЕРИСТИКИ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВЫХ БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА

Сайера Юсупова¹, Шоира Нуруллаева¹, Умид Садиков¹, Jamshid Gadoev², Натаван Алиханова³, Rony Zachariah⁴, Anthony Harries⁵

¹ Самаркандский областной противотуберкулезный диспансер, Самарканд, Узбекистан

² Страновой офис Всемирной организации здравоохранения, Ташкент, Узбекистан

³ Научно-исследовательский институт легочных заболеваний, Баку, Азербайджан

⁴ «Врачи без границ», Брюссельский операционный центр, Люксембург

⁵ Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж, Франция

Автор, отвечающий за переписку: Сайера Юсупова (адрес электронной почты: samoblbt@mail.ru)

АННОТАЦИЯ

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в борьбе против туберкулеза (ТБ), эта болезнь остается угрозой здоровью населения по всему миру. Сопутствующие заболевания, к которым относится инфекция ВИЧ и сахарный диабет, повышают риск развития активной формы ТБ и отрицательно сказываются на исходах лечения ТБ. Влияние на ТБ некоторых других заболеваний, например, язвы желудка или астмы и хронической обструктивной болезни легких (объединенных в этом исследовании под названием ХОБЛ) остается неизвестным. Информация о взаимодействии этих сопутствующих заболеваний с ТБ по Узбекистану является достаточно ограниченной. Данное исследование было

проведено с целью анализа характеристик и исходов лечения больных ТБ с этими конкретными сопутствующими заболеваниями. Это было описательное исследование когорты больных из Самаркандской области Узбекистана, которым в 2012-2013 гг. был поставлен новый диагноз легочного ТБ и которые одновременно страдали от указанных сопутствующих заболеваний. Новый диагноз ТБ был поставлен 1260 больным, из которых у 193 (15%) человек были сопутствующие заболевания: диабет ($N = 116$; 9%), инфекция ВИЧ ($N = 27$; 2%), ХОБЛ ($N = 29$; 2%) и язвенная болезнь ($N = 22$; 2%). Диабет, ХОБЛ и язвенная болезнь в основном встречались у больных 55 лет и старше, тогда как ВИЧ-инфекция преимущественно

была у пациентов 25–54 лет. Клинические характеристики были довольно похожи у пациентов с сопутствующими заболеваниями и без них. У пациентов с сопутствующими заболеваниями по сравнению с теми, кто не имел таковых, значительно реже лечение было успешным (78% и 92%, соответственно), был более высокий показатель смертности (9% и 2%, соответственно) и чаще неэффективное лечение (2% и <1%, соответственно). Результаты данного исследования подчеркивают необходимость укрепления систематического и своевременного подхода к скринингу и лечению сопутствующих заболеваний у пациентов с ТБ, с целью улучшения результатов их лечения и снижения уровня смертности.

Ключевые слова: АСТМА И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ЦЕНТРАЛЬНАЯ АЗИЯ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ВИЧ, ОПЕРАТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ, SORT IT, ТУБЕРКУЛЕЗ

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в борьбе против туберкулеза (ТБ), болезнь остается угрозой здоровью населения по всему миру, и ТБ

является частой причиной смерти мужчин, женщин и детей. ТБ тесно связан с бедностью и социально-экономическими условиями, но кроме этих обстоятельств есть важные дополнительные факторы и сопутствующие заболевания, связанные с риском

активного ТБ и результатами его лечения (1). Действительно, взаимосвязь ТБ с сопутствующими заболеваниями и их лечением ясно изложена в первом компоненте новой стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Остановить ТБ» (2). К важным сопутствующим заболеваниям, которые могут повысить риск перехода ТБ из латентной в активную форму и негативно повлиять на исход лечения, относятся инфекция ВИЧ и сахарный диабет, а также другие болезни, такие как язвенная болезнь, астма и хроническая обструктивная болезнь легких (в этом исследовании два последних заболевания объединили под названием ХОБЛ).

Инфекция ВИЧ повышает риск ТБ приблизительно в 30 раз по сравнению с обычной популяцией, и результаты лечения больных с ТБ и ВИЧ, получающих только стандартизованную химиотерапию ТБ, хуже, чем у больных только с ТБ (3). У таких больных чаще случаются летальные исходы, а у завершивших лечение туберкулез чаще возникает повторно. Результаты лечения оказываются хуже по нескольким причинам: стигматизация ведет к более позднему обращению за медицинской помощью и таким образом к более поздним фазам заболевания на момент обращения; сложность в постановке правильного диагноза ТБ при отрицательной микроскопии мокроты; и сопровождающие ВИЧ оппортунистические инфекции (4). По оценкам, в 2013 году у 1,1 миллиона человек был ВИЧ-ассоциированный ТБ, из них 360 000 человек умерли (5).

Диабет повышает риск ТБ примерно в 2–3 раза (6, 7), и хотя взаимодействие между двумя заболеваниями не такое сильное, как с инфекцией ВИЧ, абсолютное число людей с диабетом, составившее в 2013 г. по оценкам 382 миллиона больных во всем мире, в сравнении с 35 миллионами людей с ВИЧ означает, что ассоциация ТБ с диабетом является важной для общественного здравоохранения и соответствующих программ (8). В 2012 году, по оценке, 15% взрослых больных ТБ по всему миру также имели диабет. Эта цифра в абсолютном выражении дает 1 042 000 таких больных, что является схожим показателем с числом случаев ТБ, ассоциированного с ВИЧ (9). У больных ТБ, которые также страдают от диабета, как правило позже происходит конверсия микроскопии мокроты с положительной на отрицательную, и у них также повышенный риск неблагоприятных исходов, таких как смерть, неэффективное

лечение или рецидив после успешного завершения лечения (10).

Последствия инфекции ВИЧ и диабета для риска ТБ и исходов лечения ТБ надежно документированы и установлены, однако имеются лишь ограниченные данные о влиянии ХОБЛ и язвенной болезни на исходы лечения ТБ. Есть отдельные свидетельства того, что анти-ТБ препараты могут привести к обострению язвенной болезни, что в свою очередь может повлиять на выполнение пациентами курса лечения и отрицательно сказаться на исходах лечения ТБ. Определенные заболевания, такие как ХОБЛ, могут быть связаны с фиброзными изменениями в легких и сниженным проникновением лекарств в легочную ткань, и эти факторы могут быть неблагоприятными для лечения ТБ. Кроме того, прием кортикостероидов при лечении ХОБЛ может повысить риск активного ТБ (1).

Узбекистан – страна с высоким бременем ТБ (11). Кроме того, высокий уровень ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ, так классифицируют ТБ при одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину) может дополнительно усложнить лечение сопутствующих заболеваний и особенно исходы лечения ТБ. В Самаркандской области Узбекистана в соответствии с национальными руководствами (12) пациентов с ВИЧ-инфекцией, диабетом, хроническими заболеваниями легких и язвенной болезнью обычно проверяют на ТБ в противотуберкулезных учреждениях, используя опросники, туберкулиновую пробу, рентгенографию и микроскопию мокроты. Насколько авторам известно, публикации, в которых были бы проанализированы результаты лечения больных ТБ с такими сопутствующими патологиями в Самаркандской области, отсутствуют. Данное ретроспективное когортное исследование было проведено с тем, чтобы лучше понять влияние этих конкретных сопутствующих заболеваний на исходы лечения ТБ. Целью данного исследования было проанализировать характеристики и исходы лечения больных ТБ с определенными сопутствующими заболеваниями в Самаркандской области Узбекистана. Конкретные задачи заключались в том, чтобы представить данные на период в 2012–2013 гг. среди вновь выявленных больных ТБ о следующих показателях: (i) числе и пропорции больных с конкретными сопутствующими заболеваниями (диабет, инфекция

ВИЧ, язвенная болезнь и ХОБЛ), (ii) их социально-демографических и клинических характеристиках и (iii) исходах лечения, стратифицированных по наличию и типу сопутствующей патологии.

МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Это исследование было ретроспективным описательным когортным исследованием новых пациентов с легочным ТБ и сопутствующими заболеваниями.

КОНТЕКСТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Географическое положение

Узбекистан – республика в Центральной Азии с населением по оценке около 30 миллионов человек. Узбекистан состоит из 12 областей, одной автономной республики (Республика Каракалпакстан) и столицы г. Ташкент. Самаркандская область – одна из 12 областей с населением около 3,4 миллиона человек, более 40% из которых живут в городах.

Борьба с туберкулезом

В 2000 г. в Самарканде была принята стратегия DOTS (Directly Observed Treatment, Short course, лечение под непосредственным наблюдением коротким курсом) (13), и к концу 2004 г. она применялась уже во всей области. Выявление случаев, диагностика, режимы лечения, классификация исходов лечения, мониторинг и оценка лечения проводятся в соответствии с рекомендациями ВОЗ по лечению ТБ (14). Мероприятия по борьбе с ТБ в области осуществляются сетью противотуберкулезных учреждений и системой первичной медико-санитарной помощи.

В Самаркандской области действуют 3 ТБ-диспансера, 14 ТБ-отделений и 1 специализированный санаторий для детей. В соответствии с местными руководствами, все новые больные ТБ начинают проходить лечение в стационаре, а продолжают его амбулаторно при медицинских учреждениях первичного уровня (15). Только в двух ТБ-диспансерах есть стационарные отделения; всего в области 765 коек предназначено для лечения больных ТБ. Пациентов направляют в одно из двух стационарных отделений в зависимости от их места жительства. Таким образом информация о всех новых пациентах собирается в журналах регистрации этих двух стационарных ТБ-отделений. Эти два диспансера

со стационарами являются основными медицинскими подразделениями области, и в них собраны регистрационные данные и записи о результатах лечения каждого пациента. В 2012 году один из двух ТБ-диспансеров был закрыт на реконструкцию, и некоторые пациенты начали лечение за пределами Самаркандской области в соседней области. В результате этого в базу данных за 2012 год были внесены сведения о новых больных легочным ТБ только из одного диспансера Самаркандской области, в то время как за 2013 год имелась информация из обоих ТБ-диспансеров.

ПОПУЛЯЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены все новые больные с легочным ТБ, начавшие лечение в противотуберкулезных стационарах Самаркандской области в 2012–2013 гг. Пациенты с МЛУ-ТБ были исключены из исследования.

ПЕРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ, ИСТОЧНИКИ И СБОР ДАННЫХ

Переменные данные включали следующие исходные данные: регистрационный номер ТБ, дату начала лечения, форму ТБ, результаты микроскопии мокроты, место жительства, возраст, пол, образование, занятость, семейное положение, ВИЧ-статус, прошлую историю сахарного диабета или новый диагноз, поставленный на основании результатов анализа глюкозы в крови натощак во время регистрации ТБ, и прошлую историю ХОБЛ и язвенной болезни. Исходы лечения были основаны на стандартизированных определениях: «излечение», «лечение завершено», «смерть», «неэффективное лечение», «потеря для последующего наблюдения» и «переведен в другое учреждение». Источниками данных для этого исследования служили журналы регистрации больных ТБ и индивидуальные медицинские карты больных ТБ из двух стационаров Самарканды. Данные были собраны с июля по декабрь 2014 года с использованием бумажного опросника.

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Данные были введены однократно в EpiData 3.1 (EpiData Association, Оденсе, Дания). Социально-демографические и клинические характеристики больных с легочным ТБ и сопутствующими заболеваниями были описаны с использованием частот и пропорций. Кроме того, было проведено описание и сравнение результатов лечения пациентов при

наличии и отсутствии сопутствующих заболеваний, при этом использовался скорректированный тест по критерию хи-квадрат с относительными рисками (ОР) и 95%-ными доверительными интервалами (ДИ). Уровень значимости был установлен на величине в 5%, используя двусторонние *P*-значения.

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 течение двухлетнего периода было зарегистрировано 1260 новых больных ТБ, из которых у 193 (15%) человек имелись сопутствующие заболевания, такие как диабет, инфекция ВИЧ, ХОБЛ или язвенная болезнь (см. таблицу 1). У одного пациента было два сопутствующих заболевания. Между двумя годами не было значимых различий в частоте сопутствующих заболеваний у новых пациентов с легочным ТБ. Наиболее распространенным был диабет, на который пришлось 60% сопутствующих заболеваний за эти 2 года.

ТАБЛИЦА 1. ЧИСЛО И ПРОПОРЦИЯ НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА В 2012–2013 гг.

Характеристики	2012, N (%)	2013, N (%)	Всего, N (%)
Все новые больные ТБ	461	799	1260
Больные ТБ с сопутствующими заболеваниями	64 (14)	129 (16)	193 (15)
Сахарный диабет	41 (9)	75 (9)	116 (9)
ВИЧ-инфекция	12 (3)	15 (2)	27 (2)
ХОБЛ	5 (1)	24 (3)	29 (2)
Язва желудка	6 (1)	15 (2)	22 (2)

ТБ – туберкулез; ХОБЛ – астма и/или хроническая обструктивная болезнь легких.

Социально-демографические и клинические характеристики больных ТБ с сопутствующими заболеваниями и без них приведены в таблице 2. Во всех группах было больше мужчин, чем женщин,

ТАБЛИЦА 2. СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И БЕЗ НИХ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА В 2012–2013 гг.

Характеристики	Пациенты без сопутствующих заболеваний, N (%)	Пациенты с сопутствующими заболеваниями			
		Сахарный диабет, N (%)	ВИЧ-инфекция, N (%)	ХОБЛ, N (%)	Язва желудка, N (%)
Всего больных	1067	116	27	29	22
Мужской пол	602 (56)	63 (55)	22 (81)	17 (59)	12 (54)
Женский пол	465 (44)	53 (45)	5 (19)	12 (41)	10 (46)
Возраст, лет					
0–14	3 (<1)	0	0	0	0
15–24	80 (7)	1 (1)	0	0	2 (9)
25–34	176 (17)	3 (3)	6 (22)	3 (10)	2 (9)
35–44	176 (17)	2 (2)	11 (41)	1 (3)	1 (4)
45–54	156 (15)	26 (22)	10 (37)	4 (14)	5 (23)
55–64	189 (18)	47 (40)	0	10 (34)	7 (32)
>65	287 (27)	37 (32)	0	11 (38)	5 (23)
Место жительства					
Город	154 (14)	11 (10)	9 (33)	5 (17)	0
Село	913 (86)	105 (90)	18 (67)	24 (83)	22 (100)
Семейное положение					
Состоит в браке	874 (82)	109 (94)	20 (74)	26 (90)	19 (86)
Одинок/ая	167 (16)	5 (4)	3 (11)	2 (7)	3 (14)
Нет данных	26 (2)	2 (2)	4 (15)	1 (3)	0
Трудоустройство					
Работает	51 (5)	3 (3)	1 (4)	1 (3)	1 (4)
Не работает	504 (47)	28 (24)	24 (89)	7 (24)	6 (27)
Учащийся	17 (2)	0	0	0	0
На пенсии	413 (39)	73 (63)	0	18 (62)	12 (54)
Инвалидность	78 (7)	12 (10)	2 (7)	3 (10)	3 (14)
Нет данных	4 (<1)	0	0	0	0
Результаты мазка мокроты на КУБ					
Положительные	354 (33)	48 (41)	9 (33)	10 (34)	8 (36)
Отрицательные	713 (67)	68 (59)	18 (67)	19 (66)	14 (64)
Полости на рентгенограмме грудной клетки					
Да	439 (41)	52 (45)	7 (26)	12 (41)	9 (41)
Нет	627 (59)	64 (55)	20 (74)	17 (59)	13 (59)
Формы ТБ					
Легочный	1046 (98)	114 (98)	25 (93)	29 (100)	22 (100)
Легочный и внелегочный	21 (2)	2 (2)	2 (7)	0	0

КУБ – кислотоустойчивые бактерии; ТБ – туберкулез; ХОБЛ – астма и/или хроническая обструктивная болезнь легких.

особенно в группе с инфекцией ВИЧ. Пациенты без сопутствующих заболеваний были относительно равномерно распределены по возрастным группам, а среди пациентов с сахарным диабетом, ХОБЛ и язвой желудка преобладали люди в возрасте 55 лет и старше (72% больных с диабетом, 72% с ХОБЛ

и 55% с язвой желудка). Все пациенты с ВИЧ-инфекцией были в группе 25–54 лет. Во всех группах сельское население составляло больше 80%, за исключением больных с ВИЧ, из которых 33% жили в городе. Большинство пациентов состояли в браке, хотя эти цифры были ниже для лиц с ВИЧ-инфекцией. Больные без сопутствующих заболеваний были довольно равномерно распределены по категориям занятости. Однако большинство больных с ВИЧ были безработными (89%), тогда как большинство с диабетом, ХОБЛ и язвенной болезнью были пенсионерами или зарегистрированы как инвалиды (73% с диабетом, 72% с ХОБЛ и 68% с язвенной болезнью). Клинические характеристики были довольно схожими у различных групп: в каждой из них больше чем у половины больных были отрицательные мазки мокроты на кислотоустойчивые бациллы и на рентгенограммах грудной клетки отсутствовали полости распада в легких. Отрицательные мазки мокроты и отсутствие полостей распада на рентгенограммах чаще всего наблюдались у больных с ВИЧ-инфекцией, тогда как в группе больных с диабетом частота положительных мазков мокроты и наличия полостей распада на рентгенограммах была наибольшей.

Исходы лечения всех пациентов, стратифицированные по наличию и отсутствию сопутствующих заболеваний (все вместе и по отдельности) показаны в таблице 3. У больных с сопутствующими заболеваниями риск успеха лечения был значительно ниже, чем у больных без сопутствующих заболеваний (ОР=0,8; 95%-ный ДИ=0,8–0,9; $P < 0,001$); эти различия были статистически значимы, когда с пациентами без сопутствующих заболеваний сравнивали по отдельности пациентов с диабетом (ОР=0,9; 95%-ный ДИ=0,8–0,98; $P < 0,01$) и с инфекцией ВИЧ (ОР=0,6; 95%-ный ДИ=0,4–0,8; $P < 0,001$). По сравнению с больными без сопутствующих заболеваний, у больных с такими заболеваниями был существенно выше риск смерти (ОР=3,7; 95%-ный ДИ=2,1–6,6; $P < 0,001$), неэффективного лечения (ОР=5,5; 95%-ный ДИ=1,4–22,0; $P = 0,04$) и случаев перевода в другие учреждения (ОР=2,4; 95%-ный ДИ=1,2–5,0; $P = 0,02$). Разница в риске смерти была статистически значима также для пациентов с диабетом (ОР=3,1; 95%-ный ДИ=1,5–6,4; $P < 0,01$) и с инфекцией ВИЧ (ОР=5,9; 95%-ный ДИ=2,2–15,6; $P < 0,01$) при сравнении с группой без сопутствующих заболеваний.

ТАБЛИЦА 3. ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И БЕЗ НИХ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА В 2012–2013 гг.

Характеристики	Пройшли лечение, N	Успешное лечение, N (%)	Неблагоприятные исходы лечения			
			Смерть, N (%)	Неэффективное лечение, N (%)	ПДДН, N (%)	Неклассифицированные, N (%)
Всего больных	1260	1136 (90)	45 (3)	8 (<1)	27 (2)	44 (3)
Больные без сопутствующих заболеваний	1067	985 (92)	27 (2)	4 (<1)	20 (2)	31 (3)
Больные с сопутствующими заболеваниями	193	151 (78)	18 (9)	4 (2)	7 (4)	13 (7)
Сахарный диабет	116	97 (84)	9 (7)	3 (3)	1 (1)	6 (5)
ВИЧ-инфекция	27	14 (52)	4 (15)	3 (11)	1 (4)	5 (18)
ХОБЛ	29	23 (79)	3 (10)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
Язва желудка	22	18 (82)	2 (9)	0	1 (4)	1 (4)

ПДДН – потерянные для дальнейшего наблюдения; ХОБЛ – астма и/или хроническая обструктивная болезнь легких.

Неблагоприятные исходы лечения, к которым по определению относили все случаи, кроме успешного лечения, приведены в таблице 4. У больных с сопутствующими заболеваниями риск неблагоприятного исхода был статистически значимо выше, чем в группе без сопутствующих заболеваний, и более высокие риски были также найдены для пациентов с диабетом, ВИЧ-инфекцией и ХОБЛ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье впервые приводятся данные из Самаркандской области Узбекистана о характеристиках и исходах лечения новых больных ТБ с четырьмя конкретными сопутствующими болезнями: диабетом, ВИЧ-инфекцией, ХОБЛ и язвой желудка. Около 15% пациентов имели сопутствующие заболевания, и больше половины из них имела диабет. Следует отметить, что большей частью пациенты с диабетом, ХОБЛ и язвенной болезнью были старше 55 лет и, как правило, они являлись пенсионерами и/или имели зарегистрированную инвалидность. Инфекция ВИЧ встречалась реже и как правило

у более молодых людей и безработных. У больных с сопутствующими заболеваниями, особенно с диабетом, ВИЧ-инфекцией или ХОБЛ, лечение реже было успешным, а неблагоприятные исходы наблюдались чаще, и это было в основном обусловлено повышенными рисками смерти, неэффективного лечения и перевода в другие учреждения.

Сильная сторона этого исследования заключалась в большой последовательной выборке новых больных ТБ, которые были зарегистрированы в обычных условиях в Самаркандской области в течение 2 лет, что делает эти результаты репрезентативными по отношению к ситуации во всей стране. При проведении этого обсервационного исследования и подготовке данной статьи авторы придерживались рекомендаций по улучшению качества представления результатов обсервационных эпидемиологических исследований (STROBE, STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) и твердых этических принципов (16, 17). Некоторые ограничения заключались в том, что иногда данные в журналах регистрации и медицинских картах были неполные, и результаты лечения в некоторых случаях не были классифицированы.

Выводы данного исследования согласуются с более ранними и недавними публикациями (18, 19). В этом исследовании ВИЧ-инфекция как правило отмечалась у более молодых и безработных больных, и, хотя такие данные не собирали, возможно, среди ВИЧ-инфицированных были представители уязвимых групп повышенного риска, включая подростков, мужчин, имеющих секс с мужчинами, потребителей инъекционных наркотиков, заключенных и мигрантов (19). Отрицательные мазки мокроты при легочной форме ТБ и менее выраженные полости на рентгенограммах грудной клетки являются более характерными для ТБ с ассоциированной инфекцией ВИЧ, а также известно, что ВИЧ-инфекция негативно сказывается на исходах лечения ТБ (3). В 2012 году и начале 2013 года в Узбекистане ВИЧ-инфицированным больным начинали проводить антиретровирусную терапию только в конце курса лечения ТБ, а такая задержка, как известно, связана с значительным увеличением смертности во время терапии (20).

В этом исследовании пациенты с диабетом и ТБ, как правило, были старше, чем пациенты без диабета,

ТАБЛИЦА 4. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И БЕЗ НИХ В САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА В 2012–2013 гг.

Характеристики	Проходили лечение, N	Неблагоприятные исходы лечения, ^a N (%)	ОР (95%-ный ДИ)	P-значение ^b
Всего больных	1260	124 (9,8)		
Больные без сопутствующих заболеваний	1067	82 (7,7)	Контрольная группа	
Больные с сопутствующими заболеваниями	193	42 (21,8)	2,8 (2,0–4,0)	<0,001
Диабет	116	19 (16,4)	2,1 (1,3–3,4)	<0,01
ВИЧ-инфекция	27	13 (48,1)	6,3 (4,1–9,8)	<0,001
ХОБЛ	29	6 (20,7)	2,7 (1,3–5,7)	0,02
Язва желудка	22	4 (18,1)	2,4 (0,9–5,9)	СН

ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск; СН – статистически незначимо; ХОБЛ – астма и/или хроническая обструктивная болезнь легких.

^a Смерть, неэффективное лечение, потерянные для дальнейшего наблюдения, переведенные в другое учреждение и не классифицированные.

^b По сравнению с больными, у которых не было сопутствующих заболеваний.

и это согласуется с исследованиями, проведенными в других частях мира (21, 22). Аналогичным образом, наличие полостей и положительная микроскопия мокроты чаще встречались у больных ТБ и диабетом по сравнению с другими группами. Это согласуется с результатами других исследований, в которых чаще находили вовлечение нижних долей легких, объемные поражения паренхимы, наличие множественных и крупных полостей у больных диабетом и особенно у больных диабетом с плохим гликемическим контролем (23). Надежно установлено, что исходы лечения хуже у больных ТБ и диабетом, причем у них особенно повышается риск смерти и неэффективного лечения (10, 24). Мы не исследовали гликемический контроль у пациентов, но известно, что гипергликемия и плохой контроль диабета связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов лечения и более высокой смертностью в течение первого года (25).

Взаимосвязь ТБ с другими сопутствующими заболеваниями, такими как ХОБЛ и язвенной болезнью, менее очевидна. Безусловно, прием снижающих кислотность препаратов при язвенной болезни связан с повышенным риском заражения *Mycobacterium tuberculosis* и активной формы ТБ (26). Кроме того,

ТБ желудка или двенадцатиперстной кишки может походить на неизлечимые формы язвенной болезни (27), поэтому необходимо проявлять особую внимательность при подозрении или диагностировании этих двух состояний. Кортикостероиды, часто используемые в ингаляционной или пероральной форме для профилактики и лечения астмы и ХОБЛ, могут увеличить риск перехода ТБ в активную форму (28). В нашем исследовании не собирались сведения о приеме кортикостероидов, но эту информацию было бы важно собрать в будущих исследованиях.

Данное исследование предлагает ряд важных выводов, которые могут повлиять на политику. Во-первых, учитывая взаимосвязь ВИЧ-инфекции и диабета с исходами лечения ТБ, для Узбекистана будет важно установить порядок регулярного и систематического скрининга на ВИЧ и диабет всех больных в момент регистрации ТБ, что будет соответствовать рекомендациям ВОЗ и Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких, приведенными в документах «Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ» (29) и «Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes» (Принципы сотрудничества в отношении лечения и контроля ТБ и диабета) (30). Во-вторых, в отношении больных с ВИЧ и ТБ будет важно начинать антиретровирусную терапию как можно скорее после начала лечения ТБ одновременно с профилактическим приемом ко-тримоксазола, так как оба эти вмешательства рекомендованы ВОЗ и установлено, что они приводят к снижению заболеваемости и смертности, связанных с ВИЧ (3, 31). Аналогичным образом, пациентов с диабетом и ТБ необходимо направлять на качественное лечение диабета, чтобы снизить риск связанных с диабетом осложнений и улучшить исходы лечения ТБ (25). В-третьих, следует провести дополнительную работу, чтобы оценить и понять взаимосвязь ХОБЛ и язвы желудка с активным ТБ. В то же самое время на местном уровне необходимо исследовать, нет ли взаимосвязи с ТБ у каких-либо других сопутствующих заболеваний (1).

В заключение можно отметить, что это исследование показало, что около 15% новых больных с легочным ТБ в Самаркандской области Узбекистана имело одно из четырех сопутствующих заболеваний, при этом диабет встречался наиболее часто.

Диабет, ХОБЛ и язвенная болезнь были особенно характерны для старшего возраста, в то время как ВИЧ-инфекция, как правило, наблюдалась у более молодых людей. Исходы лечения, особенно показатели смертности и неэффективного лечения, у больных с сопутствующими заболеваниями были хуже, чем у тех, у кого такие заболевания отмечены не были. Чтобы улучшить результаты лечения и снизить смертность, требуется более систематический подход к скринингу и лечению сопутствующих заболеваний у пациентов с ТБ.

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

- Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*. 2009;68:2240–6. doi:10.1016/j.socscimed.2009.03.041.
- The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf, по состоянию на 4 февраля 2016 г.).
- Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, Lawn SD, Santos-Filho ET, Chimzizi R et al. The HIV-associated tuberculosis epidemic – when will we act? *Lancet*. 2010;375:1906–19. doi:10.1016/S0140-6736(10)60409-6.
- Harries AD, Zachariah R, Lawn SD. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:6–16.
- Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.08; http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_main_text.pdf, по состоянию на 4 февраля 2016 г.).
- Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5:e152. doi:10.1371/journal.pmed.0050152.
- Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, van der Ven AJ, van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop Med Int Health*. 2010;15:1289–99. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02625.x.
- Harries AD, Kumar AMV, Satyanarayana S, Lin Y, Zachariah R, Lönnroth K et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:879–86. doi:10.5588/ijtld.15.0069.
- Lönnroth K, Roglic G, Harries AD. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:730–9. doi:10.1016/S2213-8587(14)70109-3.
- Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*. 2011;9:81. doi:10.1186/1741-7015-9-81.
- 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, по состоянию на 4 февраля 2016 г.).
- Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 520. Ташкент: Министерство здравоохранения; 1999.
- World Health Organization. The five elements of DOTS (<http://www.who.int/tb/dots/whatisdots/en/>, по состоянию на 4 февраля 2016 г.).
- Лечение туберкулеза, рекомендации, 4-е издание, Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 (WHO/HTM/TB/2009.420; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/2/9789244547830_rus.pdf, по состоянию на 22 февраля 2016 г.).
- 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.ijsu.2014.07.013.
- Edgington 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.
- Kamath R, Sharma V, Pattanshetty S, Hegde MB, Chandrasekaran V. HIV-TB coinfection: clinico-epidemiological determinants at an antiretroviral therapy center in Southern India. *Lung India*. 2013;30(4):302–306. doi: 10.4103/0970-2113.120605.
- Piot P, Karim SSA, Hecht R, Legido-Quigley H, Buse K, Stover J et al.; UNAIDS–Lancet Commission. Defeating AIDS – advancing global health. *Lancet*. 2015;386:71–218. doi:10.1016/S0140-6736(15)60658-4.
- Karim SSA, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:97–706. doi:10.1056/NEJMoa0905848.
- Achanta S, Tekumalla RR, Jaju J, Purad C, Chepuri R, Samyukta R et al. Screening tuberculosis patients for diabetes in a tribal area in South India. *Public Health Action*. 2013;3(Suppl. 1):S43–7. doi:10.5588/pha.13.0033.
- Nasa JN, Brostrom R, Ram S, Kumar AM, Seremai J, Hauma M et al. Screening adult tuberculosis patients for diabetes mellitus in Ebeye, Republic of the Marshall Islands. *Public Health Action*. 2014;4(Suppl. 1):S50–2. doi:10.5588/pha.13.0079.

23. Chiang CY, Lee JJ, Chien ST, Enarson DA, Chang YC, Chen YT et al. Glycemic control and radiographic manifestations of tuberculosis in diabetic patients. *PLoS One*. 2014;9:e93397. doi:10.1371/journal.pone.0093397.
24. Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-Del-Valle M et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68:214–220. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201756.
25. Chiang CY, Bai KJ, Lin HS, Chien ST, Lee JJ, Enarson DA et al. The influence of diabetes, glycemic control, and diabetes-related comorbidities on pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2015;10:e0121698. doi:10.1371/journal.pone.0121698.
26. Hsu WH, Kuo CH, Wang SS, Lu CY, Liu CJ, Chuah SK et al. Acid suppressive agents and risk of *Mycobacterium tuberculosis*: case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:91. doi:10.1186/1471-230X-14-91.
27. Ishii N, Furukawa K, Itoh T, Fujita Y. Primary gastric tuberculosis presenting as non-healing ulcer and mimicking Crohn's disease. *Intern Med*. 2011;50:439–42.
28. Lai CC, Lee MT, Lee SH, Lee SH, Chang SS, Lee CC. Risk of incident active tuberculosis and use of corticosteroids. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(8):936–42. doi: 10.5588/ijtld.15.0031.
29. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. ВОЗ 2012: Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2012 (WHO/HTM/TB/2012.1 и WHO/HIV/2012.1; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/3/9789244503003_rus.pdf?ua=1&ua=1, по состоянию на 22 февраля 2016г.).
30. World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. Geneva: World Health Organization; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.15; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44698/1/9789241502252_eng.pdf, по состоянию на 1 февраля 2016г.).
31. Всемирная организация здравоохранения. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus.pdf?ua=1, по состоянию на 22 февраля 2016 г.).