

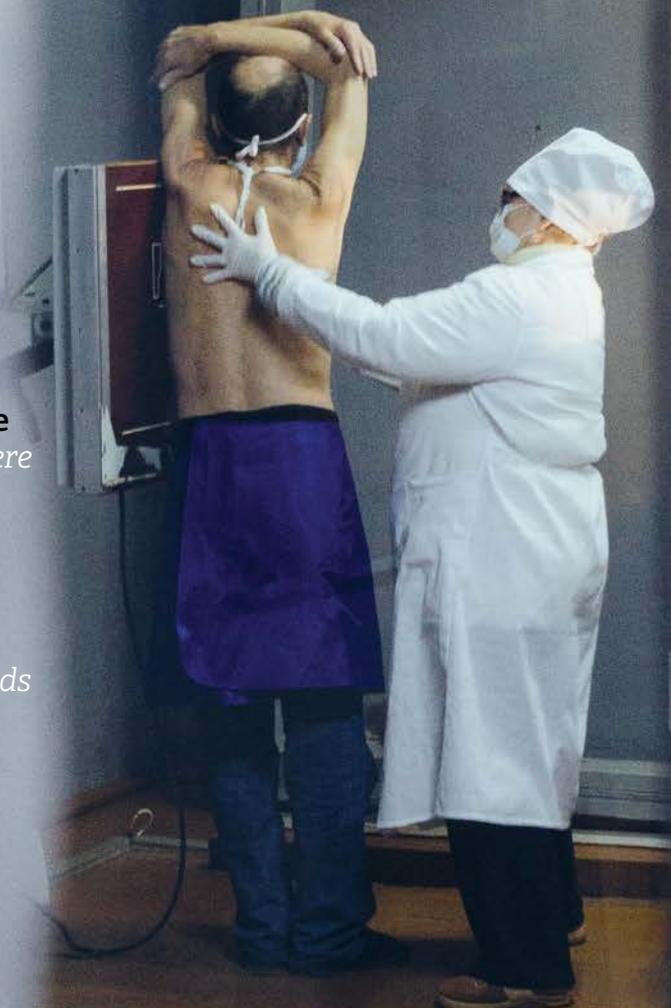
PUBLIC HEALTH

# PANORAMA ПАНОРАМА

ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## TB in central Asia

Linking diagnosis and treatment of smear-positive TB cases in Kyrgyzstan *Where to treat multidrug-resistant TB in Uzbekistan: in-hospital or ambulatory care?* Screening newly diagnosed TB patients for diabetes in Uzbekistan *Trends in childhood TB in Tajikistan*



## ТБ в Центральной Азии

Связь между диагностикой и лечением пациентов с ТБ с положительными результатами микроскопии мокроты в Кыргызстане  
Где лечить ТБ с множественной лекарственной устойчивостью в Узбекистане: в стационаре или амбулаторно? Скрининг больных с впервые выявленным ТБ на диабет в Узбекистане  
Тенденции в развитии ТБ у детей в Таджикистане



---

## ABOUT US

Public Health Panorama is a peer-reviewed, bilingual (English–Russian), open-access journal published by the WHO Regional Office for Europe. It aims to disseminate good practices and new insights in public health from the 53 Member States in the Region. The mission of Public Health Panorama is to contribute to improving health in the Region by publishing timely and reliable research, and providing evidence, information and data for public health decision-making. One of the key innovations is its publication in both the English and Russian languages, allowing different parts of the Region to come together and share their knowledge.

---

## JOURNAL SECRETARIAT

### WHO Regional Office for Europe

UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark  
Tel.: +45 45 33 70 00; Fax: +45 45 33 70 01  
Email: [panorama@euro.who.int](mailto:panorama@euro.who.int)  
Website: [www.euro.who.int/en/panorama](http://www.euro.who.int/en/panorama)

---

## DISCLAIMER

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for the damages arising from its use. The named authors alone are responsible for the views expressed in this publication.

ISSN 2412-544X

---

## EDITORIAL TEAM

**Editorial advisers:** Roza Ádány (Hungary); Manfred Green (Israel); Anna Korotkova (Russian Federation); Maksut Kulzhanov (Kazakhstan); Catherine Law (UK); Ruta Nadisauskiene (Lithuania); Tomris Türmen (Turkey)

**Editorial board:** Colleen Acosta; Nils Fietje; Manfred Huber; Bahtygul Karriyeva; Monika Danuta Kosinska; Marco Martuzzi; Ivo Rakovac; Pavel Ursu

**Editorial secretariat:** Zsuzsanna Jakab (Editor-in-chief); Stephanie Brickman; Mary Stewart Burgher; Maria Greenblat; Penny Howes; Vladimir Izotov; Bandana Malhotra; Jamila Nabieva; Tim Nguyen (Executive editor); Olga Slobodskaya; Claudia Stein

**Invited peer reviewers:** Seda Aghabekyan; Palanivel Chinnakali; Elizabeth Geoffroy; Mohammed Khogali; Binay Kumar; Yan Lin; Binh Hoa Nguyen; Paul Sommerfeld; Wondu Teshome; Kerri Viney

---

## О НАС

«Панорама общественного здравоохранения» – это рецензируемый научный, двуязычный (выходит на английском и русском языках) и общедоступный журнал, выпускаемый Европейским региональным бюро ВОЗ. Его целью является распространение информации о примерах лучшей практики и новых идеях в сфере общественного здравоохранения из 53 государств-членов Региона. Миссия журнала – способствовать укреплению здоровья в Регионе, публикуя своевременные и надежные результаты исследований, представляя факты, информацию и данные для принятия решений в сфере общественного здравоохранения. Одной из ключевых инноваций стала публикация статей одновременно на английском и русском языках, что объединяет разные части Региона и дает им возможность обмениваться знаниями.

---

## СЕКРЕТАРИАТ ЖУРНАЛА

### Европейское региональное бюро ВОЗ

UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark  
Тел.: +45 45 33 70 00; Факс: +45 45 33 70 01  
Эл. почта: [panorama@euro.who.int](mailto:panorama@euro.who.int)  
Веб-сайт: [www.euro.who.int/ru/panorama](http://www.euro.who.int/ru/panorama)

---

## ОГРАНИЧЕНИЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие. Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов. Упомянутые авторы несут личную ответственность за мнения, выраженные в данной публикации.

ISSN 2412-544X

---

## РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА

**Советники редактора:** Roza Ádány (Венгрия); Manfred Green (Израиль); Анна Короткова (Российская Федерация); Максут Кульжанов (Казахстан); Catherine Law (Соединенное Королевство); Ruta Nadisauskiene (Литва); Tomris Türmen (Турция)

**Редакционный совет:** Colleen Acosta; Nils Fietje; Manfred Huber; Bahtygul Karriyeva; Monika Danuta Kosinska; Marco Martuzzi; Ivo Rakovac; Pavel Ursu

**Секретариат редакции:** Zsuzsanna Jakab (главный редактор); Stephanie Brickman; Mary Stewart Burgher; Maria Greenblat; Penny Howes; Владимир Изотов; Bandana Malhotra; Jamila Nabieva; Tim Nguyen (исполнительный редактор); Ольга Слободская; Claudia Stein

**Приглашенные эксперты:** Seda Aghabekyan; Palanivel Chinnakali; Elizabeth Geoffroy; Mohammed Khogali; Binay Kumar; Yan Lin; Binh Hoa Nguyen; Paul Sommerfeld; Wondu Teshome; Kerri Viney

## In this issue

This issue of Panorama addresses the prevention, treatment and control of tuberculosis (TB) and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in various high TB burden Member States of the WHO European Region. This themed issue was supported by the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases at the World Health Organization (WHO/TDR) and by the United States Agency for International Development, through a grant managed by WHO/TDR.

The Regional Director, Zsuzsanna Jakab, highlights the many key achievements made by the WHO European Region in controlling TB and the many challenges that remain to be overcome.

Professor Michel Kazatchkine, United Nations (UN) Secretary General's Special Envoy on HIV/AIDS in eastern Europe and central Asia, speaks about his experience with the first cases of AIDS, at a time when the virus had not been discovered. His humble and humane approach to life is evident in this moving interview.

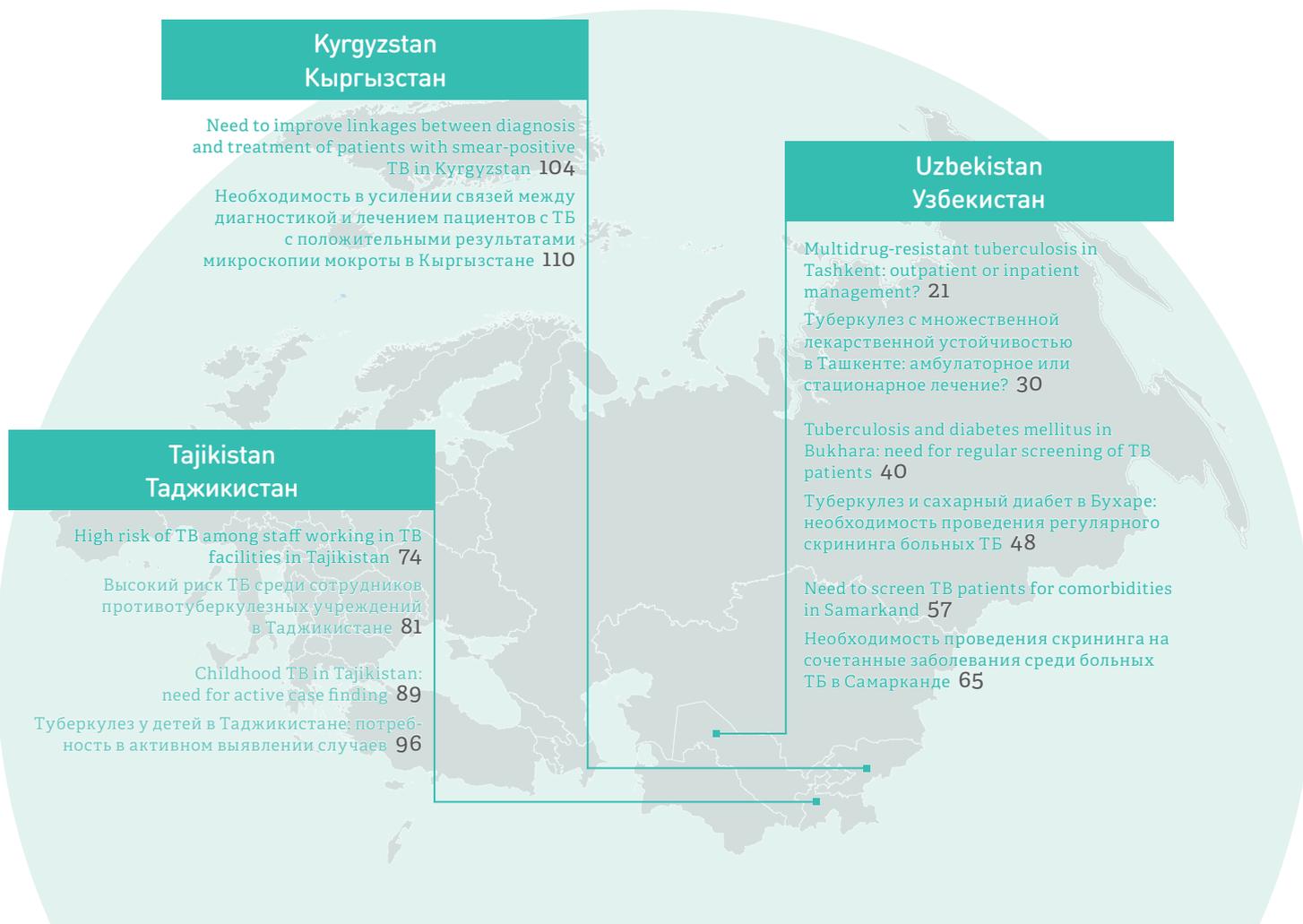
Lola Kalandarova and colleagues (page 21) suggest that the National TB Programme in Uzbekistan should reconsider its policy of 6-month in-hospital treatment for patients with multidrug-resistant (MDR) TB. They

## В этом выпуске

В этом выпуске «Панорамы» рассматриваются вопросы профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом (ТБ) и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) в разных государствах с высоким бременем ТБ в Европейском регионе ВОЗ. Подготовка этого тематического выпуска проходила при поддержке Специальной программы Всемирной организации здравоохранения по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (ВОЗ/TDR) и Агентства США по международному развитию в рамках гранта под управлением ВОЗ/TDR.

Региональный директор Жужанна Якаб рассказывает о многочисленных серьезных успехах, достигнутых странами Европейского региона ВОЗ в деле борьбы с туберкулезом, и о многих проблемах, которые все еще необходимо преодолеть.

Профессор Мишель Казачкин, Специальный посланник Генерального секретаря Организации Объединенных Наций (ООН) по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии делится своим опытом борьбы с первыми случаями СПИДа в то время, когда вирус еще не был обнаружен. Его отношение к жизни, скромность и человечность наглядно проявляются в этом волнующем интервью.



found that outcomes in hospitalized patients and those receiving ambulatory treatment were similar, with slightly more favourable outcomes in the ambulatory group.

The link between diabetes mellitus and TB is well known. Gayrat Jumaev and co-workers (page 40) assessed the prevalence of diabetes in newly diagnosed TB patients in Bukhara, Uzbekistan, and their sociodemographic and clinical characteristics. They suggest the need for regular screening of TB patients for diabetes.

Sayyora Yusupova and colleagues (page 57) found that TB patients with comorbidities had a higher death rate and significantly reduced rates of treatment success. More attention should be paid to screening TB patients for comorbidities in Uzbekistan.

Health-care workers are at a much higher risk of acquiring TB from their patients compared with the general population, report Azamdjon Mirzoev and co-workers (page 74). They found much higher rates of TB notification among staff working in TB facilities, and advocate urgent action to improve TB infection control in Tajikistan.

Childhood TB, its trends and outcomes have not been well studied in Tajikistan. Although Kadridin Pirov and colleagues (page 89) found high rates of successful treatment outcomes among infected children, they suggest that active case finding should be conducted and quality of contact tracing monitored for better outcomes.

In a study from Kyrgyzstan, Aizat Kulzhabaeva (page 104) and colleagues suggest that the outcomes of TB programmes are not correctly reported, as patients lost to follow-up after diagnosis are not accounted for in the final analysis. Concerted efforts are called for to limit initial loss to follow-up, as not only does this adversely affect patients but it also exaggerates the results of TB programmes.

Лола Каландарова и ее коллеги (стр. 30) считают, что в рамках Национальной программы по борьбе с туберкулезом в Узбекистане необходимо пересмотреть ее политику 6-месячной госпитализации для лечения пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Они обнаружили, что исходы лечения госпитализированных пациентов и больных, получавших амбулаторное лечение, мало отличались, причем в амбулаторной группе исходы лечения были намного лучше.

Связь между сахарным диабетом и ТБ хорошо известна. Гайрат Жумаев и его коллеги (стр. 48) оценили распространенность диабета у больных с впервые выявленным ТБ в Бухаре, Узбекистан, и их социально-демографические и клинические характеристики. Они пишут о необходимости проведения регулярного скрининга на диабет среди больных ТБ.

Сайера Юсупова и ее коллеги (стр. 65) выявили, что среди больных ТБ с сочетанными заболеваниями отмечаются более высокие показатели смертности и значительно более низкие показатели успеха лечения. Следует уделить более серьезное внимание скринингу больных ТБ на сочетанные заболевания в Узбекистане.

Медицинские работники подвергаются гораздо более высокому риску заражения ТБ от пациентов по сравнению с общим населением, сообщают Азамджон Мирзоев и коллеги (стр. 81). Они обнаружили значительно более высокое число зарегистрированных случаев ТБ среди сотрудников противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждений и выступают за принятие срочных мер для усиления инфекционного контроля за туберкулезом в Таджикистане.

Туберкулез у детей, его тенденции и исходы были недостаточно глубоко изучены в Таджикистане. Хотя Кадрин Пиров и его коллеги (стр. 96) выявили высокие показатели успешных исходов лечения инфицированных детей, они считают, что необходимо проводить активное выявление случаев и мониторинг качества отслеживания контактов для обеспечения более успешных результатов лечения.

По результатам исследования, проведенного в Кыргызстане, Айзат Кулжабаева и коллеги (стр. 110) предполагают, что отчеты программ по лечению ТБ не совсем верны, поскольку пациенты, потерянные для дальнейшего наблюдения после постановки диагноза, не учитываются в окончательном анализе. Необходимы совместные меры для сокращения числа случаев потери для дальнейшего наблюдения, поскольку это приводит не только к негативным последствиям для пациентов, но и к завышению результатов программ по борьбе с туберкулезом.

## CONTENTS

### EDITORIAL

- Europe is in a unique position to lead the world  
in the fight against TB..... 5  
Zsuzsanna Jakab

### COMMENTARY

- TB in central Asia..... 10  
Masoud Dara

### PANORAMA PEOPLE

- Interview with Professor Michel Kazatchkine..... 15

### IN MEMORIAM

- Peter Makara, 1946–2016 ..... 20

### ORIGINAL RESEARCH

- Treatment outcomes and adverse reactions  
in patients with multidrug-resistant tuberculosis  
managed by ambulatory or hospitalized care in  
2010–2011, Tashkent, Uzbekistan ..... 21  
Lola Kalandarova, Mirzagaleb Tillashaikhov, Nargiza Parpieva,  
Shoiba Saidova, Jamshid Gadoev, Natavan Alikhanova, Rony  
Zachariah, Davron Mukhtarov, Sarvar Alidjanov, Anthony D Harries

- Prevalence, characteristics and treatment outcomes  
of all patients with new tuberculosis and diabetes  
mellitus in 2011–2013, Bukhara, Uzbekistan ..... 40  
Gayrat Jumaev, Mirzagolib Tillashaykhov, Bahodir Muazzamov,  
Bobokul Radjabov, Jamshid Gadoev, Natavan Alikhanova, Jamshid  
Rakhimov, Karuna Sigili, Rony Zachariah, Martin van den Boom,  
Ikrom Amonov, Anthony D Harries

- Characteristics and treatment outcomes of new  
pulmonary tuberculosis patients with comorbidities  
in the Samarkand region, Uzbekistan..... 57  
Sayyora Yusupova, Shoira Nurullayeva, Umid Sadikov,  
Jamshid Gadoev, Natavan Alikhanova, Rony Zachariah,  
Anthony Harries

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОТ РЕДАКЦИИ

- У Европейского региона есть уникальная  
возможность возглавить глобальную борьбу с ТБ ..... 5  
Жужанна Якаб

### КОММЕНТАРИЙ

- ТБ в Центральной Азии..... 10  
Масуд Дара

### ЛЮДИ «ПАНОРАМЫ»

- Интервью с профессором Мишелем Казачкиным..... 15

### НЕКРОЛОГ

- Петер Макара, 1946–2016..... 20

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 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..... 30  
Лола Каландарова, Мирзаголиб Тиллашайхов, Наргиза Парpieва,  
Шоиба Саидова, Jamshid Gadoev, Натаван Алиханова, Rony  
Zachariah, Даврон Мухтаров, Сарвар Алиджанов, Anthony D Harries

- Распространенность, характеристики и исходы  
лечения всех больных с впервые выявленным  
туберкулезом и с сахарным диабетом в 2011–2013  
годах в Бухаре, Узбекистан..... 48  
Гайрат Жумаев, Мирзаголиб Тиллашайхов, Баходир Муаззамов,  
Бобокул Раджабов, Jamshid Gadoev, Натаван Алиханова,  
Жамшид Рахимов, Karuna Sigili, Rony Zachariah,  
Martin van den Boom, Икром Амонов, Anthony D Harries

- Характеристики и исходы лечения новых больных  
с туберкулезом легких и сопутствующими  
заболеваниями в Самаркандской области  
Узбекистана ..... 65  
Сайера Юсупова, Шоира Нуруллаева, Умид Садиков,  
Jamshid Gadoev, Натаван Алиханова, Rony Zachariah,  
Anthony Harries

**A countrywide assessment of tuberculosis among health care workers in tuberculosis health facilities in Tajikistan, 2009-2014..... 74**

Azamdzhon Mirzoev, Irina Lucenko, Kadridin Pirov, Zulfiya Dustmatova, Alamkhon Akhmedov, Dilyara Nabirova, Serik Suleimenov, Colleen Acosta, Rony Zachariah

**Childhood tuberculosis in Dushanbe, Tajikistan ..... 89**

Kadridin Pirov, Umriniso Sirojiddinova, Oktam Bobokhojaev, Rony Zachariah, Irina Lucenko, Azamdzhon Mirzoev, Serik Suleimenov, Zulfiya Dustmatova, Asliddin Rajabov, Martin van den Boom, Colleen Acosta

**Linkage between diagnosis and treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in urban and rural areas in Kyrgyzstan ..... 104**

Aizat Kulzhabaeva, Dilyara Nabirova, Nurbolot Usenbaev, Olga Denisiuk, Rony Zachariah

**Общенациональная оценка распространенности туберкулеза среди медицинских работников в противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждениях в Таджикистане в 2009-2014 гг. .... 81**

Азамджон Мирзоев, Ирина Луценко, Кадридин Пиров, Зулфия Дусматова, Аламхон Ахмедов, Дилъра Набилова, Серик Сулейменов, Colleen Acosta, Rony Zachariah

**Случаи туберкулеза у детей в г. Душанбе, Таджикистан ..... 96**

Кадридин Пиров, Умринисо Сироджидинова, Октам Бобоходжаев, Rony Zachariah, Ирина Луценко, Азамджон Мирзоев, Серик Сулейменов, Зулфия Дусматова, Аслидин Раджабов, Martin van den Boom, Colleen Acosta

**Связь между диагностикой и лечением туберкулеза легких с положительным результатом микроскопии мокроты в городах и сельской местности Кыргызстана ..... 110**

Айзат Кулжабаева, Дилъра Набилова, Нурболот Усенбаев, Ольга Денисюк, Rony Zachariah

## Europe is in a unique position to lead the world in the fight against TB

Zsuzsanna Jakab  
Regional Director  
Editor-in-chief

*“Panorama is one of the tools we have at our disposal. It brings together, in this special themed issue, a wealth of examples from concrete operational research studies that are of direct use to those working in the area of TB prevention and care. This is the evidence public health needs, to persuade decision-makers to formulate and improve health strategies and to know that the path our Region is on is the right one.”*



Every day, about one thousand people develop tuberculosis (TB) in the WHO European Region. Despite the fact that TB should have been eliminated decades ago, this is the reality we face. With delays in diagnosis and inadequacies in treatment, each patient can infect 10–15 others every year. The transmission cycle is relentless and as yet unbroken.

In our Region, about one fifth of new TB patients have multidrug-resistant TB (MDR-TB), a form of the disease which is very difficult to treat, taking up to two years of treatment with many side effects. The burden TB continues to impose on patients and their

## У Европейского региона есть уникальная возможность возглавить глобальную борьбу с ТБ

Жужанна Якаб  
Региональный директор  
Главный редактор

*«Панорама» – один из имеющихся в нашем распоряжении инструментов. Этот специальный тематический выпуск содержит множество примеров, которые получены в результате конкретных операционных научных исследований и могут принести реальную пользу для специалистов, работающих в области профилактики и лечения туберкулеза. Это те фактические данные, которые необходимы общественному здравоохранению, для того чтобы убедить лиц, принимающих решения, в необходимости разработки и совершенствования стратегий в сфере охраны здоровья, а также свидетельства того, что наш Регион находится на верном пути».*

Каждый день в Европейском регионе ВОЗ около тысячи человек заболевают туберкулезом (ТБ). Несмотря на то, что ТБ должен был быть искоренен еще несколько десятилетий назад, это та реальность, с которой нам приходится иметь дело. Из-за запоздалой диагностики и неадекватного лечения каждый больной может заражать по 10–15 человек в год. Цикл передачи инфекции неумолим, и прервать его пока не удается.

В нашем Регионе примерно у двадцати процентов больных, которым впервые поставлен диагноз ТБ, выявляется ТБ с множественной лекарственной

families is substantial in terms of loss of income; equally substantial is the burden on health systems as they struggle to prevent, control and move towards eliminating TB.

Despite these challenges, there has been progress. We are coming up for five years of implementation of the Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region 2011–2015. The number of TB cases has been dropping by approximately 5% annually. Besides the declining overall TB incidence rate, the gap between estimated and detected cases of MDR-TB has been further reduced, showing improved laboratory and diagnostic capacity. Put simply, the disease, including MDR-TB, is being detected more often. In 2009, only about 30% of all estimated MDR-TB patients were being diagnosed; today, around 50% are diagnosed. This constitutes an important improvement, although more still needs to be done.

Another important achievement is that all MDR-TB patients in all Member States of the Region are now given treatment following diagnosis. Just five years ago, only 63% of MDR-TB cases received treatment, a much lower proportion than today.

There has also been a considerable improvement in the success rates of TB treatment. Whereas in 1995 only two thirds of all new and relapse TB patients were being successfully treated, by the year 2013, this improved to three quarters. Similarly, for MDR-TB patients, who face a more difficult and lengthy treatment regimen, we observed a slight improvement in treatment success rates, from 46% in 2012 to 48.7% in 2013. The supply of TB drugs in the Region in 2015 was stable with no major stock-out. This is an important sign of Member States' capacity to procure and deliver quality TB drugs, which are crucial for successful TB treatment. Countries have also further improved their capacity for designing more efficient regimens for the treatment of MDR-TB and embarking on the rational use of new anti-TB medicines, including delamanid and bedaquiline for cases with highly resistant TB.

Based on lessons learned from the implementation of the Action Plan, and in line with the Global End TB Strategy and the Health 2020 Policy Framework, the WHO Regional Office for Europe has developed

устойчивостью (МЛУ-ТБ) – форма заболевания, которую очень трудно лечить. Процесс лечения занимает вплоть до двух лет и сопровождается множеством побочных эффектов. Туберкулез по-прежнему ложится тяжелым финансовым бременем на больных и членов их семей, приводя к потере доходов. Не менее тяжелое бремя лежит и на системах здравоохранения, которые прилагают значительные усилия, чтобы обеспечить профилактику и контроль заболевания и в конечном итоге добиться его элиминации.

Однако, несмотря на имеющиеся трудности, достигнут определенный прогресс. Сегодня мы подводим итоги пятилетней реализации Комплексного плана действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ на 2011–2015 гг. Число случаев ТБ ежегодно снижается примерно на 5%. Помимо уменьшения общего уровня заболеваемости ТБ, еще более сократился разрыв между оценочными и выявленными случаями МЛУ-ТБ, что демонстрирует улучшение лабораторного и диагностического потенциала. Проще говоря, выросла частота выявления заболевания, в том числе МЛУ-ТБ. В 2009 г. реальное число тех, у кого был диагностирован МЛУ-ТБ, составляло лишь 30% от оценочного числа случаев, а сегодня этот показатель составляет уже 50%. Это указывает на серьезное улучшение ситуации, хотя многое еще предстоит сделать.

Еще одним важным достижением является то, что сегодня во всех государствах-членах Региона все больные, у которых был диагностирован МЛУ-ТБ, получают лечение. Всего пять лет назад лечение получали лишь 63% больных с МЛУ-ТБ, что указывает на значительное улучшение ситуации.

Также наблюдается существенное улучшение показателей успешного лечения ТБ. Если в 1995 г. успешно были пролечены лишь две трети всех впервые выявленных больных ТБ и пациентов с рецидивом заболевания, то к 2013 г. этот показатель возрос до трех четвертей. Аналогичным образом, среди больных МЛУ-ТБ, схема лечения которых является более сложной и продолжительной, мы тоже наблюдали некоторое улучшение в показателях успешности лечения – с 46% в 2012 г. до 48,7% в 2013 г. Поставки противотуберкулезных препаратов в Регионе в 2015 г. были стабильными, и значительного дефицита не

the Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2016–2020, which includes inputs from countries, partners, civil society organizations and communities. The Plan was unanimously endorsed by Member States of the WHO European Region at the 65th session of the WHO Regional Committee for Europe in Vilnius, Lithuania, in September 2015.

As the Regional Office for Europe, our key contribution, in line with the above plans and policy frameworks, includes setting norms and standards, providing technical assistance, fostering partnerships, building capacity, creating and disseminating evidence, and conducting monitoring and evaluation. We stand shoulder to shoulder with our Member States; thanks to their strong political commitment and technical skill, considerable progress has been made.

The Regional Office has been working with Member States and partners to address key challenges in prevention, diagnosis and treatment of TB, and to strengthen their health systems so that services become people-centred and more efficient. To that end, we have made very good progress on moving care closer to patients and their families. This reduces unnecessary hospitalization, the risk of avoidable transmission and “spread” of TB, and the effects of stigma and disruption to the lives of patients and their families. This edition of *Panorama* features research conducted in central Asian countries with promising results in terms of ambulatory treatment compared with inpatient care, the treatment and care of migrants and children, and the ever more rapid detection and treatment of patients.

In accordance with TB Action Plan 2016–2020 and in order to further consolidate improvements and progress, we need to expand patient-centred care models (including shifting from inpatient to ambulatory or outpatient TB care), facilitate the introduction of new TB drugs, and make the treatment regimen shorter and more effective. We also need to encourage further research on new diagnostic tools and a new vaccine, strive to overcome stigma and improve equity in access to care.

The scarce funds at hand must be used efficiently, and partnerships, such as the one between the Regional Office and the Structured Operational Research and Training Initiative (SORT IT), are an ideal way to

наблюдалось. Это свидетельствует о способности государств-членов закупать и доставлять качественные противотуберкулезные препараты, которые играют решающую роль в успехе лечения ТБ. В странах был также усилен потенциал в деле разработки более действенных схем лечения МЛУ-ТБ, и начинается процесс рационального использования новых противотуберкулезных препаратов, включая деламаид и бедаквилин для лечения крайне устойчивых форм ТБ.

На основании уроков, извлеченных в ходе реализации Плана действий, и в соответствии с Глобальной стратегией по туберкулезу и основами политики Здоровье-2020 Европейское региональное бюро ВОЗ разработало План действий по борьбе с туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ на 2016–2020 гг., в котором были учтены предложения стран, партнеров, организаций гражданского общества и представителей сообществ. План был единогласно одобрен государствами-членами Европейского региона ВОЗ на шестьдесят пятой сессии Европейского регионального комитета ВОЗ, которая проходила в Вильнюсе (Литва) в сентябре 2015 г.

Основной вклад Европейского регионального бюро в соответствии с перечисленными выше планами и инструментами политики состоит в установлении норм и стандартов, оказании технической помощи, формировании партнерств, наращивании потенциала, получении и распространении фактических данных и в проведении мониторинга и оценки. Мы работаем плечом к плечу с государствами-членами, и благодаря их прочной политической приверженности и техническим навыкам нам удалось достичь значительного прогресса.

Региональное бюро сотрудничает с государствами-членами и партнерами, решая ключевые задачи в деле профилактики, диагностики и лечения ТБ, а также работает над укреплением национальных систем здравоохранения, добиваясь того, чтобы услуги были ориентированы на людей и стали более эффективными. В этом направлении мы достигли очень хороших результатов, приближая медицинские услуги к пациентам и их семьям. Это позволяет снизить уровни необоснованной госпитализации, сократить риск предотвратимой передачи и распространения ТБ, а также ослабить негативное воздействие стигмы и нарушения нормального образа

maximize impact. SORT IT is a global partnership led by the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) at WHO. SORT IT has helped the Regional Office, our country offices and ministries of health of Member States of the European Region to conduct operational research built around real-life priorities that can lead to evidence-informed improvements in health services.

Europe is in a unique position to lead the world in the fight against TB. Europe is at the forefront of prevention and care, and of developing new and innovative tools to eliminate TB; the WHO Regional Office for Europe has an important role to play in that. As Professor Michel Kazatchkine points out in his interview for this issue of *Panorama*, alliances are the key. It is crucial that countries share their knowledge of and experience in what he rightly describes as “the world’s fight against TB”. *Panorama* is one of the tools we have at our disposal. It brings together, in this special themed issue, a wealth of examples from concrete operational research studies that are of direct use to those working in the area of TB prevention and care. This is the evidence the public health needs to persuade decision-makers to formulate and improve health strategies, and to know that the path our Region is on is the right one.

жизни на пациентов и их семьи. В этом выпуске «Панорамы» представлены материалы по итогам исследований, проведенных в странах Центральной Азии и продемонстрировавших обнадеживающие результаты амбулаторного лечения по сравнению со стационарным, а также данные о предоставлении лечения и помощи мигрантам и детям и о все более быстрой диагностике и лечении пациентов.

В соответствии с Планом действий по борьбе с туберкулезом на 2016–2020 гг. и с целью дальнейшей консолидации достигнутых улучшений и прогресса, нам необходимо расширить модели оказания медицинских услуг, ориентированных на пациента, включая переход от стационарного к амбулаторному или поликлиническому лечению ТБ, содействовать внедрению новых противотуберкулезных препаратов, сокращать длительность и повышать эффективность курсов лечения ТБ. Мы также должны поощрять дальнейшие исследования по созданию новых средств диагностики и новой вакцины, стремиться к преодолению стигмы и достижению большей справедливости в отношении доступа к медицинской помощи.

Имеющиеся у нас ограниченные финансовые средства следует использовать эффективно, и партнерства, такие, например, как партнерство между Региональным бюро и Инициативой по структурным оперативным исследованиям и обучению (SORT IT), являются идеальным способом для достижения максимального полезного эффекта. SORT IT – это глобальное партнерство, действующее под руководством Специальной программы ВОЗ по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (TDR). Инициатива SORT IT оказывает помощь Региональному бюро, нашим страновым офисам и министерствам здравоохранения государств-членов в деле проведения операционных исследований, основанных на реальных жизненных приоритетах, которые могут привести к улучшению услуг здравоохранения на основе полученных научных данных.

У Европейского региона есть уникальная возможность возглавить глобальную борьбу с ТБ. Наш Регион находится в авангарде профилактики, лечения и разработки новых и инновационных средств для элиминации ТБ, и Европейское региональное бюро ВОЗ играет в этом исключительно важную роль. Как

---

отметил профессор Мишель Казачкин в интервью этого выпуска «Панорамы», построение альянсов – это ключ к успеху. Очень важно, чтобы страны обменивались своими знаниями и опытом в деле – как он совершенно справедливо это назвал – «глобальной борьбы против ТБ». «Панорама» – один из имеющихся в нашем распоряжении инструментов. Этот специальный тематический выпуск содержит множество примеров, которые получены в результате конкретных операционных научных исследований и могут принести реальную пользу для специалистов, работающих в области профилактики и лечения туберкулеза. Это те фактические данные, которые необходимы общественному здравоохранению, чтобы убедить лиц, принимающих решения, в необходимости разработки и совершенствования стратегий в сфере охраны здоровья, а также свидетельства того, что наш Регион находится на верном пути.

## TB in central Asia

Masoud Dara  
WHO Regional Office for Europe



More than a decade has passed since the World Bank published its comprehensive report on tuberculosis (TB) in central Asia *Stopping tuberculosis in Central Asia: priorities for action* (1). Since then, great progress has been made in terms of access to quality services in the Region, particularly in the past five years, and through implementation of the Consolidated Action Plan to Prevent and Combat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis (M/XDR-TB) in the WHO European Region 2011–2015 (2). Along with multiple technical partners and donors, the WHO Regional Office for Europe has provided essential support to Member States in central Asia. The current issue of *Panorama* presents several studies conducted in central Asia through joint collaboration with key partners, including Médecins Sans Frontières, The Union, and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases at the World Health Organization (WHO/TDR) to address key operational questions in TB prevention and care.

Kalandarova et al. conducted a retrospective study in Uzbekistan, which documents the outcome of a representative cohort of MDR-TB patients who started treatment on an ambulatory basis, and had similar favourable outcomes and fewer adverse events to those who started treatment in hospitals. These findings are in line with those of previous studies in the Region. This publication can build further evidence for a stronger recommendation to provide a wide array of patient-friendly models of care, including home-based care and outpatient treatment, as well as inpatient treatment for those patients

## Туберкулез в Центральной Азии

Масуд Дара  
Европейское региональное бюро ВОЗ

Прошло больше десяти лет, с тех пор как Всемирный банк опубликовал всеобъемлющий доклад о туберкулезе (ТБ) в Центральной Азии *Stopping tuberculosis in Central*

*Asia: priorities for action (Остановить туберкулез в Центральной Азии: приоритетные задачи для действий)* (1).

С того времени в регионе был достигнут немалый прогресс в обеспечении доступа к качественным услугам, особенно за последние пять лет, во многом благодаря реализации Комплексного плана действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (М/ШЛУ-ТБ) в Европейском регионе ВОЗ на 2011–2015 гг. (2). Вместе с многочисленными техническими партнерами и донорами Европейское региональное бюро ВОЗ оказало необходимую поддержку государствам-членам в Центральной Азии. В этом выпуске «Панорамы» представлены результаты нескольких исследований, проведенных в Центральной Азии в рамках сотрудничества с ключевыми партнерами, включая организацию «Врачи без границ», Союз и Специальную программу Всемирной организации здравоохранения по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (ВОЗ/TDR), для решения основных вопросов деятельности в области профилактики и лечения ТБ.

Каландарова и коллеги провели ретроспективное исследование в Узбекистане, в ходе которого были документально зафиксированы исходы лечения в репрезентативной когорте больных МЛУ-ТБ, которые начали амбулаторное лечение, результаты

meeting clear clinical criteria. The reasons for a high failure rate (up to 25%) among patients, irrespective of the model of care, need to be carefully investigated, including the possibility of a high degree of second-level drug resistance in the country.

Jumaev et al. retrospectively examined the association of diabetes mellitus and TB in the Bukhara region of Uzbekistan over a period of three years. In addition to TB occurring more frequently among patients with diabetes mellitus, they found that treatment outcomes were significantly poorer among this group of patients. This calls for closer collaboration between health programmes for communicable and noncommunicable diseases to prevent comorbidities and provide integrated care.

Yusupova et al. assessed the characteristics and treatment outcomes of TB patients with specific comorbid conditions in the Samarkand region of Uzbekistan. They show that, in addition to diabetes mellitus and HIV, other conditions such as peptic ulcer and chronic obstructive pulmonary disease are associated with poor treatment outcomes. In particular, people with HIV had the poorest outcomes. Other studies have also shown the importance of starting antiretroviral therapy early (3). WHO recommends starting antiretroviral therapy in those diagnosed with HIV infection, irrespective of CD4 count (4). There is a need for close follow-up of this study to document the progress, as a policy of early commencement of antiretrovirals among people living with HIV is in place in the country.

Mirzoev et al. reviewed six-year TB notification rates among staff working in the TB services in Tajikistan, and found that TB is seen 10 times more frequently among such staff than in the general population. Interestingly, they also identified TB among non-medical staff, including cleaners, a guard, an electrician and gardeners. Efforts are to be made to fully implement administrative, environmental and respiratory protection measures recommended by WHO to strengthen airborne infection prevention and control (5).

Kulzhabaeva et al. assessed the initial loss to follow-up and delay in starting treatment among patients detected to have active TB and registered at

которого были такими же успешными и сопровождались меньшим числом нежелательных явлений по сравнению с лицами, которых начали лечить в стационарах. Эти результаты согласуются с результатами предыдущих исследований в регионе. Данная публикация позволит использовать дополнительные данные для разработки более сильных рекомендаций для внедрения широкого спектра удобных для пациента моделей оказания медицинской помощи, включая помощь на дому, амбулаторное лечение и лечение в стационаре для пациентов, соответствующих четким клиническим критериям. Причины высоких показателей неудачи лечения (до 25%) среди пациентов, независимо от модели оказания помощи, необходимо тщательно исследовать, включая в высшей степени вероятное развитие лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда в стране.

Жумаев и коллеги провели ретроспективную оценку связи между сахарным диабетом и ТБ в Бухарской области Узбекистана за трехлетний период. Они обнаружили, что помимо более частой заболеваемости ТБ среди больных сахарным диабетом, в этой группе больных исходы лечения были значительно хуже. Это требует более тесного сотрудничества между медицинскими программами в сфере инфекционных и неинфекционных заболеваний для предупреждения коморбидностей и оказания интегрированной медицинской помощи.

Юсупова и коллеги проанализировали характеристики и исходы лечения больных ТБ с конкретными сопутствующими заболеваниями в Самаркандской области Узбекистана. Они обнаружили, что помимо сахарного диабета и ВИЧ такие заболевания, как язва желудка и двенадцатиперстной кишки и хроническое обструктивное заболевание легких приводят к неудовлетворительному исходу лечения. В частности, самые плохие исходы лечения наблюдались у людей, живущих с ВИЧ. Результаты других исследований также указывают на необходимость раннего начала антиретровирусной терапии (3). ВОЗ рекомендует начинать антиретровирусную терапию лицам, у которых была диагностирована ВИЧ-инфекция, независимо от показателей числа клеток CD4 (4). По результатам этого исследования необходимо обеспечить пристальный контроль за пациентами, чтобы документально зафиксировать прогресс, поскольку стратегия раннего начала анти-

laboratories. Up to 10% of patients were not traced. This percentage was higher in rural areas. This highlights the need to improve surveillance and remove the barriers to early start of treatment.

Pirov et al. reviewed the treatment outcomes of paediatric TB cases, and the management of household contacts in Dushanbe, Tajikistan, between 2009 and 2013. During this period, they found very good contact tracing and treatment success, and an increase in the MDR-TB rate. Children are vulnerable to TB and infection among them is a proxy for active TB among adults. In view of the increase in incidence of MDR-TB, experience from other settings on the most suitable course of action for management of contacts would be crucial.

Countries in central Asia have shown strong commitment to prevent and control TB and MDR-TB. However, challenges remain, with 60 300 TB cases and 15 230 MDR-TB cases in the subregion, and increasing numbers of new HIV and TB/HIV coinfection. Efforts should be focused on ensuring patient-centred and outpatient-based TB prevention and care, and addressing the social determinants of health to prevent TB and improve treatment adherence.

Addressing TB and TB/HIV requires partnership between and engagement of all sectors, including the penitentiary and social welfare sectors, in line with the Health 2020 policy framework. There is a need for strong involvement of civil society organizations, professional societies and academic institutions to embark on multidisciplinary approaches in addressing complex diseases such as TB.

TB prevention and care interventions can be efficient only in resilient health systems; therefore, an integrated health systems approach constitutes an important element of further improvement in TB prevention and care.

We have moved from the Stop TB Strategy to the End TB Strategy, and will be implementing the Tuberculosis Action Plan 2016–2020 in the WHO European Region (6). The Action Plan has research and innovation as one of its main three pillars. This highlights the need for countries to continuously improve their capacity for surveillance and data analysis, and conduct operational

ретровирусной терапии среди людей, живущих с ВИЧ, в стране уже принята.

Мирзоев и коллеги провели обзор регистрации случаев ТБ за шесть лет среди персонала противотуберкулезных служб Таджикистана и обнаружили, что заболеваемость ТБ среди этих сотрудников в десять раз выше, чем среди населения в целом. Что интересно, они также выявили случаи заболевания ТБ среди немедицинского персонала, включая уборщиц, охранника, электрика и садовников. Необходимо провести работу для комплексной реализации административных мер контроля среды обитания и персональной защиты органов дыхания, рекомендованных ВОЗ, для усиления профилактики и контроля инфекций, передаваемых воздушно-капельным путем (5).

Кулжабаева и коллеги провели оценку первичной потери пациентов для последующего наблюдения и задержки с началом лечения среди пациентов, у которых была выявлена активная форма туберкулеза, подтвержденная лабораторными анализами. Как выяснилось, до 10% пациентов не отслеживаются; данный показатель еще выше в сельской местности. Все это подчеркивает необходимость усиления эпиднадзора и устранения барьеров к раннему началу лечения.

Пиров и коллеги проанализировали исходы лечения ТБ у детей и отслеживание контактов в домохозяйствах в Душанбе, Таджикистан, в период с 2009 по 2013 гг. В этот период были отмечены хорошее отслеживание контактов и успехи лечения, а также рост уровня МЛУ-ТБ. Дети уязвимы к ТБ, и показатели инфекции среди них можно использовать в качестве косвенного показателя распространенности активной формы ТБ среди взрослых. Учитывая рост заболеваемости МЛУ-ТБ, опыт других стран в отношении наиболее оптимального порядка действий для отслеживания контактов будет очень полезным.

Страны Центральной Азии продемонстрировали сильную приверженность делу профилактики и контроля ТБ и МЛУ-ТБ. Однако многие проблемы еще предстоит решить: в данном субрегионе насчитывается 60 300 больных ТБ и 15 230 больных МЛУ-ТБ, а также растет число новых случаев ВИЧ и случаев коинфекции ВИЧ/ТБ. Работу необходимо направить на обеспечение ориентированных на пациента, амбулаторных услуг по профилактике

research to develop evidence-informed health policies. Innovation is a key to doing things differently and reaching better outcomes for patients, and breaking the transmission cycle.

## REFERENCES

1. Godinho J, Veen J, Cercone J, Pacheco J, Dara M. Stopping tuberculosis in Central Asia: priorities for action. Washington, DC: The World Bank; 2005 (<http://elibrary.worldbank.org/doi/pdf/10.1596/978-0-8213-6276-1>, accessed 13 March 2016).
2. 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), accessed 27 January 2016).
3. Yang CH, Chen KJ, Tsai JJ, Lin YH, Cheng SH, Wang KF et al. The impact of HAART initiation timing on HIV-TB co-infected patients, a retrospective cohort study: BMC Infect Dis. 2014;14:304. doi: 10.1186/1471-2334-14-304.
4. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf), accessed 13 March 2016).
5. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009 (WHO/HTM/TB/2009.419) ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44148/1/9789241598323\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44148/1/9789241598323_eng.pdf), accessed 13 March 2016).
6. WHO Regional Committee for Europe resolution EUR/RC65/17 Rev.1 on Tuberculosis action plan for the European Region 2016–2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015 (<http://www.euro.who.int/en/about-us/governance/regional-committee-for-europe/65th-session/documentation/working-documents/eurrc6517-rev.1-tuberculosis-action-plan-for-the-who-european-region-20162020>, accessed 15 March 2015).

и лечению ТБ, и на решение социальных детерминантов здоровья для предупреждения ТБ и улучшения приверженности к лечению.

Решение проблем, связанных с ТБ и ТБ/ВИЧ, требует формирования партнерства между всеми секторами и вовлечения всех секторов, включая пенитенциарную систему и службу социального обеспечения, в соответствии с основами политики Здоровье-2020. Необходимо широко вовлекать организации гражданского общества, профессиональные ассоциации и научные организации с целью применения мультидисциплинарных подходов к решению проблем такого сложного заболевания, как ТБ.

Мероприятия по профилактике и лечению ТБ будут эффективными только в устойчивых системах здравоохранения; поэтому интегрированный подход систем здравоохранения является важной составляющей дальнейшего улучшения профилактики и лечения ТБ.

Мы перешли от Стратегии «Остановить ТБ» к Стратегии по ликвидации туберкулеза и будем осуществлять План действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг. (6). Исследования и инновации являются одной из трех основ этого Плана действий, что подчеркивает необходимость постоянного наращивания потенциала стран по проведению эпиднадзора и анализа данных, а также проведения операционных исследований для выработки стратегий здравоохранения на основе фактических данных. Инновации очень важны, чтобы начать работать по-другому, обеспечить лучшие исходы лечения для пациентов и разорвать цикл передачи инфекции.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Godinho J, Veen J, Cercone J, Pacheco J, Dara M. Stopping tuberculosis in Central Asia: priorities for action. Washington, DC: The World Bank; 2005 (<http://elibrary.worldbank.org/doi/pdf/10.1596/978-0-8213-6276-1>, по состоянию на 13 марта 2016 г.).
2. Дорожная карта по профилактике и борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Копенгаген: Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения; 2011 г. ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/169704/e95786r.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/169704/e95786r.pdf), по состоянию на 27 января 2016 г.).

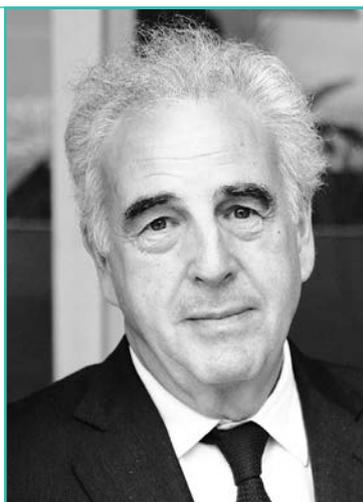
3. Yang CH, Chen KJ, Tsai JJ, Lin YH, Cheng SH, Wang KF et al. The impact of HAART initiation timing on HIV-TB co-infected patients, a retrospective cohort study: *BMC Infect Dis.* 2014;14:304. doi: 10.1186/1471-2334-14-304.
4. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf), по состоянию на 13 марта 2016 г.).
5. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009 (WHO/HTM/TB/2009.419) ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44148/1/9789241598323\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44148/1/9789241598323_eng.pdf), по состоянию на 13 марта 2016 г.).
6. Европейский региональный комитет ВОЗ. Резолюция EUR/RC65/17 Rev.1 План действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015 г. (<http://www.euro.who.int/en/about-us/governance/regional-committee-for-europe/65th-session/documentation/working-documents/eurrc6517-rev.1-tuberculosis-action-plan-for-the-who-european-region-20162020>, по состоянию на 15 марта 2015 г.).

## Panorama People

## Люди «Панорамы»

### ON HOPE FOR A RENEWED COMMITMENT TO "GLOBAL PUBLIC GOODS"

By Stephanie Brickman



### НЕ ТЕРЯТЬ ЭНТУЗИАЗМ К «ГЛОБАЛЬНЫМ ОБЩЕСТВЕННЫМ БЛАГАМ»

Стефани Брикман

"I'm concerned that we are not moving fast enough to win the world's battle against TB, but I fundamentally agree that it is winnable."

Professor Michel Kazatchkine, United Nations (UN) Secretary General's Special Envoy on HIV/AIDS in eastern Europe and central Asia, tells *Panorama* how his experience with HIV and AIDS taught him the value of humility in medicine, and how alliances are the key to winning the battle against tuberculosis (TB).

#### **What made you want to study medicine in the first place?**

I started as a student in the humanities at the Sorbonne in Paris. I was interested in literature and Latin. After a little more than a year, I reflected on how I could be more useful to society and in the end I chose to go to medical school.

#### **What inspired your interest in immunology?**

I originally trained as a nephrologist, in kidney disease. These were the days in the 1980s when nephrology and haematology, the two specialties I was interested in, were the areas of medicine where the science was moving the fastest. An immunological background to kidney and blood diseases was becoming obvious and this is why I was drawn to studying immunology at the Pasteur Institute in Paris. I then did three years of postdoctoral fellowship in immunology at St Mary's Hospital in London and at

«Меня беспокоит тот факт, что мы действуем не так быстро, как требуется для достижения победы в глобальной борьбе против ТБ, но я принципиально согласен, что победить в этой борьбе можно».

Профессор Мишель Казачкин, специальный представитель Генерального секретаря ООН по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии, рассказывает «Панораме», о том, как опыт его работы в области борьбы с ВИЧ-инфекцией и СПИДом научил понимать, насколько важно для медика осознавать пределы своих возможностей, и о том, какое значение имеют альянсы для достижения победы в борьбе против туберкулеза (ТБ).

#### **Что привело вас в медицину?**

Сначала я изучал гуманитарные науки в Сорбонне в Париже. Сферой моих интересов была литература и латинский язык. По прошествии чуть более года я стал размышлять о том, каким образом я мог бы принести большую пользу обществу, и в конце концов решил пойти в медицинский институт.

#### **Чем был вызван ваш интерес к иммунологии?**

Сначала моей специализацией была нефрология. Я занимался болезнями почек. В тот период 1980-х два направления, которые меня интересовали, нефрология и гематология, были теми областями медицины, в которых научные исследования продвига-

Harvard Medical School in Boston in the immunology programme. Then I came back to my original hospital as a clinical immunologist.

### ***How did you first become aware of HIV/AIDS?***

In 1982, I worked on a hospital ward that dealt with nephrology and internal medicine, focusing on immune disorders and deficiencies. I saw my very first AIDS patients even before the disease was identified and I remember it extremely well. A couple, both French citizens, were sent to us from Cameroon in Africa, where they were living. They were both suffering from profound immune deficiency. They stayed on the ward for 2–3 months and then died almost at the same time.

It would become obvious a year or two later that this was AIDS but we didn't know this at the time. Also, these were the days when AIDS was most common in homosexual men and people who inject drugs. The fact that millions of people were already infected in Africa was not known.

Then things accelerated: in 1983 the virus was identified; in 1984, we had the first blood tests. So I started a clinic in 1985 for people who were identified as HIV positive during routine blood testing and we soon had more than 2000 patients.

### ***Witnessing the emergence of this disease must have been fascinating and terrifying at the same time – how did this affect you as a doctor?***

I have gone through it all! It was a hugely difficult time in terms of the interactions with patients and I think it was a time when doctors really learned humility. When an apparently healthy individual coming to give his blood was found to have a positive test the dialogue that followed was very difficult. We didn't know much about the disease. There were deaths almost every day on the ward.

I will always remember a young drug user who I was treating: one day after an appointment, I told him we could meet in three months, when I would do another test to count the cells that indicate immune deficiency and the progression of the disease. He asked me: "Why?" I said: "Well, to follow up what's happening with you..." Then he said something that has stayed

ласть наиболее быстро. Становилось очевидным, что заболевания почек и крови развиваются на иммунологическом фоне, и поэтому я решил начать изучать иммунологию в Институте Пастера в Париже. Далее последовали три года в докторантуре больницы Святой Марии в Лондоне по специальности «иммунология» и программа по иммунологии в Гарвардской школе медицины в Бостоне. Затем я возвратился в свою больницу в качестве клинического иммунолога.

### ***Как вы впервые узнали о ВИЧ/СПИДе?***

В 1982 г. я работал в отделении нефрологии и внутренних болезней, специализируясь на иммунных нарушениях и случаях иммунной недостаточности. Своих первых пациентов со СПИДом я увидел даже раньше, чем была определена сама болезнь, и я это очень хорошо помню. Это была пара французских граждан, которые были направлены к нам из Камеруна, где они проживали. У них обоих был тяжелейший иммунодефицит. Они провели в отделении около двух-трех месяцев и умерли практически одновременно.

Через год-два стало понятно, что это был СПИД, но в то время мы этого еще не знали. Кроме того, в то время СПИД был наиболее распространен среди мужчин-гомосексуалистов и потребителей инъекционных наркотиков. Тот факт, что миллионы людей в Африке уже были инфицированы, был тогда не известен.

Затем процесс стал развиваться быстрыми темпами, в 1983 г. был открыт вирус, а в 1984 г. у нас появился первый тест на ВИЧ. В 1985 г. я организовал клинику для людей, у которых ВИЧ-инфекция была обнаружена во время планового анализа крови, и вскоре в ней насчитывалось уже 2000 пациентов.

### ***Наблюдать за появлением этого заболевания, должно быть, было интересно и в то же время страшно – как это повлияло на вас как на врача?***

Я испытал весь спектр чувств. Это было невероятно трудное время в смысле общения с пациентами. Мне также кажется, что именно тогда врачи действительно научились понимать пределы своих знаний и возможностей. Когда у здорового с виду человека, который просто пришел сдать кровь, обна-

with me: “But you are the doctor. I don’t want you to follow what happens to me, I want you to anticipate.”

For me, that’s the motivation for conducting research. Doctors are not there just to follow. Although we use that word as part of our vocabulary, doctors are there to foresee what will happen next, to get ahead of the disease.

Dealing with AIDS, I learned from this relationship between doctor and patient that is different from other fields, but which is also found in TB and multidrug-resistant TB (MDR-TB). The TB patient is not in the revolt mode that the AIDS patients were, however; these diseases present an extremely heavy diagnosis for patients, who also often come from very vulnerable parts of the population.

### ***How did the transition to public health come about in your career?***

At the end of the 1990s, I was fortunate enough to be appointed as head of the national agency for AIDS research in France, and this is where my lab-based interest became a much more global interest in public health, clinical trials and the developing world.

### ***Can we win the battle against TB?***

I think we can win the battle but in order to do so we need to fight it at country level, as well as at a regional and global level. It seems to me that the economic crisis has caused global international resources to hit a plateau and there’s a difficult economic and social context in middle-income countries, where most of the TB patients are to be found.

The world seems to have lost its enthusiasm for Global Public Goods (GPGs). GPGs cannot be achieved by one country alone, but require a global effort of all nations as they are also about supranational issues. The fight against AIDS and TB is an example of GPGs in health.

The world is actually globalized but more from a commercial perspective than from a perspective of putting together global projects and searching for global governance. I see more and more regional approaches, each with a specific epidemiological, sociocultural, ideological and funding profile. I’m concerned that we are losing the global effort that

руживали ВИЧ, разговор, который следовал за этим, был исключительно трудным. Мы очень мало знали об этой болезни. В отделении практически каждый день кто-то умирал.

Я никогда не забуду одного молодого пациента-наркомана. Однажды в конце приема я сказал ему, что он может прийти через три месяца, чтобы сделать еще один тест для подсчета клеток, которые определяют степень иммунодефицита и то, как прогрессирует болезнь. Он спросил меня: «Зачем?»... «Чтобы посмотреть, что с вами происходит..», – ответил я. И тут от произнес слова, которые я никогда не забуду: «Но вы же – врач. Я не хочу, чтобы вы наблюдали за тем, что со мной происходит, я хочу, чтобы вы предвидели, что будет дальше».

Для меня это стало мотивацией для проведения исследований. Врачи не должны просто наблюдать. И хотя это слово тоже входит в наш лексикон, врачи должны еще и уметь предвидеть, что произойдет дальше, и быть на несколько шагов впереди болезни.

Занимаясь проблемой СПИДа, видишь, что отношения между врачом и пациентом очень отличаются от подобных отношений в других областях. И это многому меня научило. Подобные отношения «врач-пациент» также наблюдаются в области ТБ и ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Но пациенты с ТБ не находятся в таком же состоянии протеста, в котором находились тогда пациенты со СПИДом. Оба эти диагноза исключительно тяжелые для пациентов, которые также зачастую относятся к уязвимым слоям населения.

### ***Каким образом в Вашей карьере произошел сдвиг в область охраны общественного здоровья?***

В конце 1990-х годов я был назначен главой национального агентства Франции по исследованию СПИДа, и тогда мой лабораторный интерес превратился в интерес гораздо более глобальный, который был связан с общественным здравоохранением, клиническими испытаниями и развивающимися странами.

### ***Можем ли мы победить в борьбе против ТБ?***

Я думаю, что можем, но для этого борьба должна вестись как на уровне стран, так и на региональном

was seen between 2005 and 2012. Since the financial crisis, efforts are more fragmented, despite remarkable efforts such as the regional TB action plan in Europe and the global plan of the Stop TB Partnership.

I now see more and more reliance on national resources that are not sufficient. I see national programmes that are often resistant to reform, for example, moving from centralized hospital-based TB approaches to primary care and decentralized approaches.

I see research that is still too slow. I see progress in science but no vaccine on the horizon. I see an epidemic that is largely affecting vulnerable groups of the population that remain vulnerable, be it economically or because they are marginalized in the society and therefore very difficult to reach. Once reached, patients have to go through six months of therapy that's hard to sustain. And I also see the emergence of MDR-TB across the world.

I'm concerned that we are not moving fast enough to win the world's battle against TB, but I fundamentally agree that it is winnable.

***What specific role do you see for international organizations in battling these diseases – has their role changed in the face of so many new players and donors in public health?***

So to me “international organization” should be a very broad term and I would prefer to be talking about international alliances. People complain that the global public health world is so fragmented with multiple alliances and partnerships but maybe it's not such a bad thing – at least it shows a lot of interest and engagement in health. It may be that fewer resources will lead to fewer organizations in the future, but to win the battle at global or at country level, it will be essential to build alliances.

In the UN, for example, this could be an alliance between the United Nations Development Programme (UNDP) that works on development, the World Bank that works on design loads or microeconomic incentives for people, the World Food Programme that can help with nutrition and WHO that brings its strength in normative and technical assistance to the table. Alliances bring most benefit when they extend

и глобальном уровнях. Мне представляется, что из-за экономического кризиса поток глобальных международных ресурсов затормозился, что усложняет экономические и социальные условия в странах со средним уровнем доходов, где проживает большинство пациентов с ТБ.

Похоже, что мир потерял энтузиазм в отношении глобальных общественных благ (ГОб). Ни одна страна не может добиться ГОб в одиночку, они требуют глобальных усилий всех стран, так как ГОб также охватывают наднациональные вопросы. Борьба со СПИДом и ТБ – это пример ГОб в здравоохранении.

Наш мир действительно глобализирован, но глобализирован он больше с коммерческой точки зрения, чем с точки зрения организации глобальных проектов и достижения глобального стратегического руководства. Я наблюдаю все больше и больше региональных механизмов, каждый из которых имеет свой особый эпидемиологический, социокультурный, идеологический и финансовый профиль. У меня вызывает беспокойство то, что мы уже не видим таких же глобальных усилий, как наблюдались между 2005–2012 гг. С момента начала финансового кризиса мероприятия стали более фрагментированными, несмотря на такие значительные усилия, как план действий по борьбе с ТБ в Европе и глобальный план партнерства «Остановить ТБ».

Я наблюдаю сегодня все большую зависимость от национальных ресурсов, которые не являются достаточными. В национальных программах зачастую наблюдается сопротивление таким реформам, как переход от централизованных, базирующихся на стационарной помощи подходов к борьбе с ТБ в сторону первичной медико-санитарной помощи и децентрализации.

Я вижу, что исследования все еще продвигаются слишком медленно. Я вижу прогресс в науке, однако надеяться на создание вакцины в ближайшем будущем не приходится. Я вижу, что эпидемия в основном затрагивает уязвимые группы населения, которые так и остаются уязвимыми, будь то с экономической точки зрения или так как они маргинализированы обществом, и поэтому их очень трудно охватить диагностикой и лечением. Если это и удастся, пациенты должны пройти через шесть месяцев лечения, режим которого трудно соблюдать на

into civil society. In terms of TB, this is especially important, because it is the people on the ground who can help increase detection and support those infected as they start a difficult treatment regimen. And it is civil society that can reach vulnerable populations that will not be reached in other ways. In the future, I see international organizations such as WHO playing their specific and extremely important role within broader alliances.

протяжении такого длительного времени. И я также наблюдаю выявление случаев МЛУ-ТБ во всем мире.

Меня беспокоит тот факт, что мы действуем не так быстро, как требуется для достижения победы в глобальной борьбе против ТБ, но я принципиально согласен с тем, что победить в этой борьбе можно.

***Какова, по вашему мнению, особая роль международных организаций в борьбе с этими заболеваниями? Изменилась ли их роль в связи с появлением такого большого числа новых игроков и доноров в сфере общественного здравоохранения?***

По моему мнению, термин «международная организация» должен трактоваться очень широко, и я бы предпочел говорить о международных альянсах. Люди жалуются на то, что глобальное сообщество общественного здравоохранения слишком разобщено из-за множества альянсов и партнерств, но, быть может, это не так уж и плохо – по крайней мере, это демонстрирует большую заинтересованность и приверженность в отношении вопросов здоровья. Быть может в будущем сокращение ресурсов приведет к сокращению числа организаций, однако чтобы победить в борьбе на глобальном уровне и на уровне стран, строить альянсы абсолютно необходимо.

В рамках ООН, к примеру, это мог бы быть альянс между Программой развития ООН (ПРООН), которая работает в области развития, Всемирным банком, который разрабатывает схемы кредитования и микроэкономические стимулы, Всемирной продовольственной программой, которая может помочь в работе над вопросами питания, и ВОЗ, которая имеет огромный опыт в предоставлении помощи по разработке норм и стандартов и технической поддержке. Альянсы могут принести наибольшую пользу, когда они распространяются на гражданское общество. И это особенно важно в отношении ТБ, так как именно люди на местах могут способствовать повышению уровней выявления и оказывать поддержку инфицированным, которые начинают трудный процесс лечения. Именно гражданское общество может войти в контакт с уязвимыми группами населения, с которыми трудно установить связь другими методами. Я считаю, что в будущем такие международные организации, как ВОЗ, будут играть свою особую и исключительно важную роль в рамках более широких альянсов.

## In memoriam

### Peter Makara

24 June 1946, Budapest –  
9 January 2016, Budapest



It is hard to express the loss of our friend and colleague Peter Makara, a uniquely talented and charismatic person.

Peter was devoted to fighting for a better world; his academic achievements and contributions to health policy, health promotion and medical sociology are internationally acknowledged. He was frequently the brain behind research, both in his beloved home country Hungary and internationally. He was an active organizer of international meetings. During country work for WHO, his fluency in five languages was a tremendous asset. His experience of both of the workings of former countries of the Soviet Union and of western Europe gave him a unique perspective. Widely travelled, he had an impressive knowledge of different cultures and customs.

We were both fortunate to have worked with Peter, and to experience his loyalty to his friends and constant readiness to support his colleagues. You could rely on him totally – professionally and personally. He smilingly welcomed everyone who entered his open-door office. He had endless patience in explaining complex concepts, and his wicked humour added impact to his professional presentations and discussions. He managed to inspire people and had a rare capacity to understand and empathize with those struggling with hardship.

While on missions to Budapest, we would be invited to his home to meet his wife and children. There we enjoyed another of his talents; Peter was an amazing cook, a connoisseur of Hungarian traditional food and the exotic dishes he had encountered on his travels.

Peter hugely influenced and contributed to our respective lives. It is impossible to honour his memory adequately or to describe in words a man much larger than life.

Anna Ritsatakis, Erio Ziglio

Former members of WHO staff  
Бывшие сотрудники ВОЗ

## Некролог

### Петер Макара

24 июня 1946 г., Будапешт –  
9 января 2016 г., Будапешт

Трудно выразить словами горечь потери нашего друга и коллеги Петера Макара, удивительно талантливого и харизматичного человека.

Петер посвятил свою жизнь борьбе за лучший мир, а его научные достижения и вклад в политику здравоохранения, дело укрепления здоровья и медицинскую социологию признаны во всем мире. Зачастую он был идейным вдохновителем исследований не только в его любимой родной Венгрии, но и в других странах мира. Он был активным организатором международных встреч. Свободное владение пятью языками очень помогало ему во время работы в государствах-членах ВОЗ. Благодаря его опыту работы как со странами бывшего Советского Союза, так и со странами Западной Европы, он обладал уникальным пониманием проблем. Он много путешествовал и накопил впечатляющие знания о разных культурах и традициях.

Нам обоим повезло работать с Петером, увидеть его верность друзьям и постоянную готовность помочь коллегам. На него можно было полностью положиться – как с профессиональной, так и с личной точки зрения. Он с улыбкой встречал всех, кто входил в его офис, дверь в который была всегда открыта. Он с бесконечным терпением объяснял сложные концепции, а его остроумные замечания добавляли изюминки в его профессиональные презентации и дискуссии. Он умел вдохновлять окружающих и обладал редкой способностью понять людей, попавших в трудную ситуацию, и сопереживать им.

Во время наших рабочих визитов в Будапешт он приглашал нас к себе домой, где мы могли пообщаться с его женой и детьми. Здесь мы восторгались еще одним его талантом: Петер потрясающе вкусно готовил, был знатоком традиционной венгерской кухни и экзотических блюд, которые ему доводилось пробовать во время путешествий.

Петер оказал огромное влияние на нас и нашу жизнь. Невозможно подобрать слова, чтобы в должной мере почтить память этого в высшей степени неординарного человека.

## Original research

# TREATMENT OUTCOMES AND ADVERSE REACTIONS IN PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS MANAGED BY AMBULATORY OR HOSPITALIZED CARE FROM 2010-2011 IN TASHKENT, UZBEKISTAN

Lola Kalandarova,<sup>1</sup> Mirzagaleb Tillashaikhov,<sup>2</sup> Nargiza Parpieva,<sup>3</sup> Shoiba Saidova,<sup>1</sup> Jamshid Gadoev,<sup>4</sup> Natavan Alikhanova,<sup>5</sup> Rony Zachariah,<sup>6</sup> Davron Mukhtarov,<sup>7</sup> Sarvar Alidjanov,<sup>7</sup> Anthony D Harries<sup>8</sup>

<sup>1</sup> City TB dispensary, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Republican Specialized Scientific and Practical Centre of Phthysiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup> Tashkent Medical Academy, Department of Phthysiology, Uzbekistan

<sup>4</sup> WHO Representative Office, Tashkent, Uzbekistan

<sup>5</sup> Scientific Research Institute of Lung Diseases, NTP, Monitoring and Evaluation Department, Baku, Azerbaijan

<sup>6</sup> Medecins Sans Frontieres, Brussels Operational Centre, City of Luxembourg, Luxembourg

<sup>7</sup> Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan

<sup>8</sup> International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France

Corresponding author: Lola Kalandarova (email: lola\_nur69@mail.ru)

## ABSTRACT

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is a growing threat to global TB control. Uzbekistan is one of the 15 high-burden MDR-TB countries in the World Health Organization (WHO) European Region. According to national policy, all patients should receive a 6-month intensive phase of treatment through hospitalized inpatient care. However, between January and December 2011, owing to physical reconstruction of the hospital for MDR-TB patients in Uzbekistan, all patients started and continued treatment on a fully ambulatory outpatient basis. A retrospective cohort study was therefore carried out to compare final

treatment outcomes and reported adverse drug reactions among patients with MDR-TB who completed the intensive phase of treatment through inpatient care (2010) with those who completed the intensive phase on an ambulatory basis (2011) in Tashkent, Uzbekistan. A total of 129 MDR-TB patients received hospitalized intensive-phase treatment and 82 received ambulatory intensive-phase treatment. There were no significant differences between the two groups with respect to sociodemographic characteristics, clinical features or co-morbidities. Treatment outcomes were similar between the two groups, with a tendency

to more favourable outcomes in those on ambulatory therapy (treatment success: 63%, ambulatory care; 53%, hospitalized care). Reported adverse reactions were significantly higher in those on hospitalized therapy (86%) compared with ambulatory therapy (55%), for reasons that are not clear, with most adverse outcomes reported in the third, fourth or fifth month for hospitalized patients and in the first month for ambulatory patients. In conclusion, the National TB Programme needs to reconsider its current policy for the model of inpatient MDR-TB care in favour of ambulatory treatment, in line with WHO recommendations.

**Keywords:** AMBULATORY CARE, CENTRAL ASIA, MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS, NATIONAL TUBERCULOSIS PROGRAMME (NTP), OPERATIONAL RESEARCH, SORT IT, TUBERCULOSIS

## INTRODUCTION

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB – disease caused by organisms that are resistant to at least

rifampicin and isoniazid) is a growing threat to global TB control. In 2013, MDR-TB accounted for 3.5% of new TB cases worldwide and 20.5% of previously treated TB cases, translating into approximately 480 000 cases per

year (1). Only 97 000 (20%) started specific treatment, usually for 24 months, among whom the treatment success rate was less than 50% (1).

Globally, many countries rely on hospital-based care during the intensive phase for the treatment of MDR-TB. As this treatment phase lasts for at least 6 months, this long period of hospitalization often leads to the problem of lack of bed capacity; introduces the risk of nosocomial reinfection with a different strain of *Mycobacterium tuberculosis*; and is not patient friendly (2). This is of particular concern as case detection and drug-susceptibility testing continue to improve with the scale-up of rapid molecular diagnostic assays such as the Xpert MTB/RIF assay (which simultaneously detects *Mycobacterium tuberculosis* complex and resistance to rifampicin in under 2 h), and an increasing number of cases are being detected through these methods (1). One of the high-priority global targets for MDR-TB is to ensure that all patients diagnosed with MDR-TB are initiated and then continued on MDR-TB treatment without delay (3).

Traditionally, national TB programmes have instituted policies for hospital-based care for patients with MDR-TB, because it is thought that inpatient care allows better monitoring of adverse drug reactions and it is known that such reactions, if badly managed, can decrease patient compliance and adherence to medication, which in turn is likely to influence treatment efficacy (4, 5).

Current World Health Organization (WHO) guidelines on MDR-TB conditionally recommend ambulatory rather than hospital-based models of care (6, 7). The recommendation is conditional, owing to limited evidence comparing outcomes of patients treated under ambulatory versus hospitalized conditions. This is also compounded by the fact that there have been no randomized clinical controlled trials to demonstrate evidence in favour of one method over the other. A recent systematic review and meta-analysis of observational studies, however, found that there is no difference in the treatment outcomes of patients treated through either an ambulatory outpatient system or hospitalization (2).

Uzbekistan, a central Asian country, has a high burden of TB and is one of the 15 high-burden MDR-TB countries in the WHO European Region (8). The formal

and systematic detection of MDR-TB started in 2006 in the capital city, Tashkent, with assistance from the Global Fund Against AIDS, Tuberculosis and Malaria (GFATM) and the Supranational Reference Laboratory in Gauting, Germany. Specialized beds for the treatment of patients with diagnosed MDR-TB were opened in the Phthysiology and Pulmonology Republican Specialized Scientific and Practical Centre, Tashkent. According to the National Protocol, all patients receive the intensive phase of treatment through hospitalized inpatient care (9, 10). However, between January and December 2011, owing to physical reconstruction of the health-care facility, patients with MDR-TB could not be hospitalized and had to start and continue on treatment on a fully ambulatory basis. This has allowed an opportunity to historically compare the management and reporting of adverse drug reactions and final treatment outcomes of patients with MDR-TB managed on an inpatient basis and on an ambulatory basis.

The aim of the study was therefore to compare the characteristics, adverse drug reactions and treatment outcomes of patients diagnosed with MDR-TB managed either as hospitalized inpatients or as ambulatory patients during the intensive phase of treatment. Specific objectives were to compare the following in patients managed by ambulatory care between January and December 2011 and patients managed through hospitalized care between January and December 2010: (i) baseline characteristics; (ii) final treatment outcomes; and (iii) the frequency, type and reporting of adverse drug reactions.

## METHODS

### STUDY DESIGN

This was a retrospective cohort study comparing final MDR-TB treatment outcomes among all included patients with MDR-TB who started treatment at the Republican TB Centre and completed the full course of the intensive phase of treatment through inpatient care followed by outpatient treatment in the continuation phase of treatment, with those who completed the full course of treatment on an ambulatory basis from the beginning of the treatment.

### STUDY SETTING

#### General setting

Uzbekistan is a central Asian country with an estimated population of approximately 30 million. Uzbekistan

comprises 12 provinces (oblasts), one autonomous republic (Republic of Karakalpakstan) and the capital city, Tashkent, which has a population of nearly 2.5 million.

### TB control

The Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Tuberculosis and Pulmonology (RSPMCTP) under the National TB Programme (NTP) coordinates all TB control activities across the country and reports to the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

In Tashkent, TB work is carried out by six TB dispensaries. The Tashkent City TB Dispensary carries out the detection, treatment and follow-up of patients with TB, as well as providing TB organizational and methodological assistance to city hospitals and clinics. In addition, the City TB Dispensary collects paper-based quarterly and annual reports on patients with MDR-TB from other TB dispensaries and primary health-care facilities located in Tashkent. Cases with sensitive TB strains are recorded on an electronic TB register; however, drug-resistant cases are recorded on paper-based forms. A panel of TB doctors (consilium) at the City TB Dispensary evaluates each detected TB case, assigns a treatment regimen, conducts follow-up during the treatment, and adjusts the treatment regimen if necessary. Examination and treatment of all patients with TB is free. In accordance with the legislation of the Republic of Uzbekistan, all patients start treatment in the intensive phase through inpatient care (9, 10).

Until 2006, only first-line medicines were available in the country for the treatment of patients with TB. Since 2006, a pilot project of MDR-TB treatment was started in Tashkent City within the framework of a GFATM grant. Specialized inpatient units were organized for this group of patients in the RSPMCTP. As previously described, between January and December 2011, owing to the reconstruction of the RSPMCTP that included the MDR-TB unit, conditions were created under which the treatment of patients with MDR-TB was started, continued and finished on an ambulatory and outpatient basis. The MDR-TB treatment regimen administered during the study period is shown in Box 1. Monitoring and evaluation of the treatment of patients with MDR-TB is conducted by the City TB Dispensary, which maintains an electronic database, and keeps outpatient

### BOX 1. TREATMENT REGIMEN FOR MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AND DEFINITIONS OF FINAL TREATMENT OUTCOMES AS USED IN TASHKENT, UZBEKISTAN: 2010-2011

#### Treatment regimen for MDR-TB

*Intensive phase (6 months):* kanamycin/capreomycin, ofloxacin, prothionamide and, depending on the type of resistance detected through drug-resistance testing, the use of ethambutol, pyrazinamide, cycloserine and *para*-amino-salicylic acid (PAS)

*Continuation phase (18 months):* ofloxacin, ethionamide and, depending on the type of resistance detected through drug-resistance testing, the use of ethambutol, pyrazinamide, cycloserine and PAS

#### Final TB treatment outcomes

*Cured:* treatment completed as recommended by the national policy **and** five consecutive cultures taken at least 30 days apart that are negative during the last 12 months of treatment

*Treatment completed:* treatment completed as recommended by the national policy **but** no record that five consecutive cultures taken at least 30 days apart are negative during the last 12 months of treatment

*Death:* a patient who dies for any reason during the course of treatment

*Failure:* a patient who has had not less than two of the five consecutive cultures taken in the final 12 months and whose cultures are positive, or for whom if any one of the final three cultures are positive

*Lost to follow-up:* a patient whose treatment was interrupted for 2 consecutive months or more

*Favourable treatment:* the sum of "cured" and "treatment completed"

cards for all patients. Final TB treatment outcomes are assessed for each patient and are defined in Box 1.

## STUDY POPULATION

The study included all patients with MDR-TB who started treatment at the Republican TB Centre in Tashkent, Uzbekistan: the first cohort included all those who started and completed the intensive phase of treatment on an inpatient basis between January and December 2010; and the second cohort included all those who started and completed the intensive phase of treatment on an ambulatory and outpatient basis between January and December 2011. During the study period, there were two pilot projects in Uzbekistan for MDR-TB treatment. The first was in Tashkent, based in the Republican TB Centre, which was providing treatment to all patients with MDR-TB countrywide, except those in the autonomous Republic of Karakalpakstan, since the second pilot project for MDR-TB treatment, led by Médecins Sans Frontières, was conducted there.

## DATA VARIABLES, SOURCES OF DATA AND DATA COLLECTION

Data variables for the two cohort populations included baseline data comprising the TB registration number, type of treatment in the intensive phase (ambulatory or hospitalized), date of starting treatment, residence status, age, sex, education, employment status, marital status, HIV status, history of diabetes mellitus, smoking history and alcohol use; adverse drug reactions, including the type of reaction and month of treatment when the reaction occurred; and final treatment outcomes (as defined in Box 1). The sources of data for the study were the Tashkent City TB Dispensary register of MDR-TB patients, the MDR-TB patient cards and the medical history of the patients in their inpatient files while on hospital-based treatment. The data were collected into an EpiData questionnaire file.

## DATA ANALYSIS

The data were single entered into EpiData 3.1 (EpiData Association, Odense, Denmark) and also into Stata (Version 12; Stata Corporation, College Station, Texas, United States of America). Data were summarized using descriptive statistics. Treatment outcomes and the type and severity of drug reactions of patients treated on an inpatient basis were compared with those of patients treated on an ambulatory outpatient basis, using the uncorrected chi-square test with Fisher's exact test for cells in which the number of patients was five or fewer. The significance level was set at 5% using two-tailed *P* values.

## ETHICS

Permission to conduct this study was obtained from the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Ethical approval was additionally sought from the Ethics Advisory Group of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease in Paris, France.

## RESULTS

There were 211 patients in the study, 129 (61%) who started and completed the intensive phase of treatment in hospital and 82 (39%) who started and completed the intensive phase as ambulatory outpatients. Baseline characteristics are shown in Table 1. There were no significant differences between the two groups with respect to sociodemographic characteristics, clinical features or comorbidities.

**TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS WHO, DURING THE INTENSIVE PHASE OF TREATMENT, WERE EITHER AMBULATORY OR RECEIVED TREATMENT IN HOSPITAL, TASHKENT, UZBEKISTAN, 2010-2011**

Characteristics	Ambulatory treatment, <i>n</i> (%)	Hospitalized treatment, <i>n</i> (%)	<i>P</i> value
Total	82	129	
<b>Sex</b>			
Male	50 (61)	89 (69)	0.231
Female	32 (39)	40 (31)	
Age (mean ± SD), years	45.1 (± 1.3)	42.0 (± 1.1)	0.07
<b>Education</b>			
Primary/secondary	52 (64)	108 (83)	0.156
Higher education	10 (12)	9 (7)	
No education	6 (7)	7 (6)	
No data	14 (17)	5 (4)	
<b>Marital status</b>			
Single	16 (20)	36 (28)	0.098
Married	46 (56)	78 (60)	
Divorced	13 (16)	11 (9)	
Widowed	3 (4)	3 (2)	
No data	4 (5)	1 (1)	
<b>Employment status</b>			
Employed	9 (11)	10 (8)	0.213
Unemployed	48 (58)	89 (70)	
Retired	7 (9)	4 (3)	
Disabled	18 (22)	24 (18)	
Dependent	0	2 (2)	
<b>HIV status<sup>a</sup></b>			
Positive	8 (10)	7 (5)	0.223
Negative	73 (89)	122 (94)	
No data	1 (1)		
<b>Diabetes mellitus<sup>b</sup></b>			
Yes	6 (7)	11 (8)	0.779
No	74 (91)	117 (91)	
No data	2 (2)	1 (1)	
<b>Alcohol misuse<sup>c</sup></b>			
Yes	14 (17)	14 (11)	0.135
No	61 (75)	112 (87)	
No data	7 (8)	3 (2)	
<b>Smoking<sup>c</sup></b>			
Yes	42 (51)	68 (53)	0.415
No	28 (34)	58 (45)	
No data	12 (15)	3 (2)	
<b>Type of MDR-TB</b>			
New	17 (21)	24 (19)	0.703
Previously treated	65 (79)	105 (81)	
<b>Adverse reactions</b>			
Yes	45 (55)	111 (86)	0.01
No	37 (45)	18 (14)	

MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; SD: standard deviation; TB: tuberculosis.

<sup>a</sup> Includes patients known to be HIV positive and those who were detected during the treatment.

<sup>b</sup> Includes patients previously diagnosed with diabetes mellitus and those who were detected during the treatment through measurement of fasting blood glucose.

<sup>c</sup> Information collected from the patients during interview.

Treatment outcomes between the two groups of patients are shown in Table 2. There were no significant differences except for a higher proportion of patients completing treatment with no bacteriology in the hospitalized group compared with the ambulatory group ( $P < 0.01$ ). Among those with unfavourable outcomes, treatment failure was high, accounting for about 25% of all outcomes in each of the groups.

**TABLE 2. TREATMENT OUTCOMES FOR MDR-TB PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS WHO, DURING THE INTENSIVE PHASE OF TREATMENT, WERE EITHER AMBULATORY OR RECEIVED TREATMENT IN HOSPITAL, TASHKENT, UZBEKISTAN, 2010-2011**

Treatment outcomes	Ambulatory treatment, n (%)	Hospitalized treatment, n (%)	P value
Total evaluated	82	129	
Favourable outcomes	52 (63)	68 (53)	0.126
Cured	38 (46)	63 (49)	0.72
Treatment completed	14 (17)	5 (4)	< 0.01 <sup>a</sup>
Unfavourable outcomes	30 (37)	61 (47)	0.126
Death	5 (8)	17 (16)	0.11
Failure	16 (25)	27 (26)	0.80
Lost to follow-up	6 (9)	14 (13)	0.39
Transferred out	3 (5)	3 (3)	0.57

MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; SD: standard deviation; TB: tuberculosis.

<sup>a</sup> Fisher's exact test, as the number of patients in one cell is five.

Adverse drug reactions were recorded in 45 (55%) patients on ambulatory therapy compared with 111 (86%) on hospitalized therapy ( $P < 0.001$ ). The frequencies of different types of adverse drug reactions are shown in Table 3. Some patients had two or more different types of drug reaction. For all drug reactions, except for "other", there was a higher frequency in patients receiving hospitalized therapy compared with those receiving ambulatory care. The timing of when adverse drug reactions were recorded is shown in Table 4. For patients on ambulatory care, the most common time for reporting adverse drug reactions was in the first month of treatment, and this was significantly different compared with those receiving hospitalized care. For those receiving hospitalized care, the most common time for reporting was in the third, fourth or fifth month, and this was significantly different from those on ambulatory care for the fourth and fifth month.

**TABLE 3. ADVERSE DRUG REACTIONS IN PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS WHO, DURING THE INTENSIVE PHASE OF TREATMENT, WERE EITHER AMBULATORY OR RECEIVED TREATMENT IN HOSPITAL, TASHKENT, UZBEKISTAN, 2010-2011**

Adverse drug reactions	Ambulatory treatment, n (%)	Hospitalized treatment, n (%)	P value
Total evaluated	82	129	
Gastrointestinal <sup>a</sup>	30 (37)	105 (81)	< 0.001
Hepatotoxic <sup>b</sup>	10 (12)	32 (25)	0.03
Nephrotoxic <sup>c</sup>	1 (1)	18 (14)	< 0.01 <sup>i</sup>
Central nervous system <sup>d</sup>	15 (18)	77 (60)	< 0.001
Joint disorders <sup>e</sup>	3 (4)	23 (18)	< 0.01 <sup>i</sup>
Cardiovascular disorders <sup>f</sup>	4 (5)	23 (18)	< 0.01 <sup>i</sup>
Skin allergic reactions <sup>g</sup>	3 (4)	28 (22)	< 0.001 <sup>i</sup>
Other <sup>h</sup>	0	6 (5)	0.41 <sup>i</sup>

MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; SD: standard deviation; TB: tuberculosis.

<sup>a</sup> Abdominal pain, diarrhoea, vomiting, nausea, gastritis.

<sup>b</sup> Abnormalities of liver enzymes, jaundice, hepatitis.

<sup>c</sup> Elevation of serum creatinine, urine proteinuria.

<sup>d</sup> Dizziness, peripheral neuropathy, depression, sleep disorders, seizures, psychosis.

<sup>e</sup> Arthralgia and arthritis.

<sup>f</sup> Cardiac arrhythmia, chest pain thought to be ischaemic.

<sup>g</sup> Itching, skin rash.

<sup>h</sup> Ototoxicity, a combination of different adverse reactions.

<sup>i</sup> Fisher's exact test, as the number of patients in one or both cells is five or fewer.

## DISCUSSION

This is the first study in Uzbekistan to assess and compare the treatment outcomes and frequency of drug reactions between patients with MDR-TB receiving ambulatory therapy and those receiving hospitalized therapy during the intensive period of treatment. These different models of care happened opportunistically because of the reconstruction of the main MDR-TB treatment centre in Tashkent, which meant that for one year patients had no alternative but to receive treatment on an ambulatory basis. Patients in each group were similarly matched at baseline by sociodemographic and clinical characteristics and were treated with identical regimens and in line with the national protocol for MDR-TB. The patients included all those treated for MDR-TB in the country during the study period from 2010 to 2011. Treatment outcomes were similar between the two groups, with a tendency to more favourable outcomes in those receiving ambulatory therapy. A higher proportion of patients on hospitalized therapy reported adverse outcomes, with each type of outcome being more frequently reported

**TABLE 4. TIMING OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS WHO, DURING THE INTENSIVE PHASE OF TREATMENT, WERE EITHER AMBULATORY OR RECEIVED TREATMENT IN HOSPITAL, TASHKENT, UZBEKISTAN, 2010–2011**

Timing of adverse drug reactions in relation to start of MDR-TB treatment	Ambulatory treatment, n (%)	Hospitalized treatment, n (%)	P value
Total number	82	129	
Month 1	38 (46)	18 (14)	< 0.001
Month 2	11 (13)	10 (8)	0.19
Month 3	11 (13)	26 (20)	0.21
Month 4	14 (17)	50 (39)	< 0.001
Month 5	2 (2)	21 (16)	< 0.01 <sup>a</sup>
Month 6	0 (0)	2 (2)	0.75 <sup>a</sup>
Month 7 and after	1 (1)	2 (2)	0.99 <sup>a</sup>

MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; SD: standard deviation; TB: tuberculosis.

<sup>a</sup> Fisher's exact test, as the number of patients in one or both cells is five or fewer.

from hospitalized patients compared with ambulatory patients. The most common time for drug reactions to be reported was in the first month for ambulatory patients and in the third, fourth or fifth month for those receiving hospitalized therapy.

The strengths of this study were the full national sample of MDR-TB patients registered and treated during the 2-year period, the identical regimens and protocols used for all patients, and the well-defined and rigorous follow-up of final treatment outcomes. The researchers also followed STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) guidelines and sound ethical principles for conducting and reporting on this observational study (11, 12). There were some limitations in that these were secondary data from registers and patient cards, and for the reporting of adverse outcomes this might have been incomplete for those on ambulatory therapy. In addition, one important limitation of the study was that no follow-up was conducted after the treatment finished.

The study findings open the debate about hospitalized and ambulatory models of care for patients with MDR-TB. According to advice from WHO, the choice between the two different models depends on several factors, which include hospital bed capacity, good infection control procedures, adequate numbers of trained health-care workers who can administer treatment and recognize and manage adverse drug reactions, a good social support network to facilitate adherence

to ambulatory treatment and, of course, patient preferences (7). As in Uzbekistan (13), most countries in eastern Europe and central Asia tend to hospitalize their patients during the intensive phase of treatment, and this model is followed by many other countries. For example, in Nigeria, which has a rapidly growing epidemic of MDR-TB, patients are all hospitalized during the intensive phase of treatment, with good interim results – 85% retention in care at the end of 6 months in one of the large tertiary centres in the country (14). However, it is not really feasible to sustain the hospital-based model as the numbers of patients with MDR-TB escalate, and in most settings the community model of care is more patient-friendly and probably more cost-effective, owing to resource constraints faced by countries with a high TB burden (15–18).

The high proportion of patients in both ambulatory and hospitalized care whose treatment for MDR-TB failed is a cause for concern. As these were secondary data, there is no further information about these patients for this study. However, it raises concerns about whether patients had pre-XDR or XDR (extensively drug-resistant TB – defined as MDR-TB plus resistance to a fluoroquinolone and one of three second-line injectable drugs), which is more difficult to treat and associated with worse treatment outcomes than those seen in patients with just MDR-TB (19, 20).

Loss to follow-up with all MDR-TB treatment regimens and with different models of care is a concern, and a shorter and less toxic MDR-TB treatment regimen would facilitate ambulatory care, compliance with treatment and adherence to medication. A 9-month regimen was first implemented with excellent results among MDR-TB patients in Bangladesh (21, 22), and this has since been modified and implemented as a 12-month regimen in Cameroon (23). These shorter and more patient-acceptable regimens pave the way for more effective and better tolerated treatment for this group of patients. A randomized clinical trial sponsored by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease is currently in progress to evaluate the “9-month Bangladesh regimen” and assess whether second-line injectable agents, which cause problems with hearing impairment, can be replaced by new oral anti-tuberculosis drugs such as bedaquiline or delamanid.

The large number of adverse drug reactions reported by the patients in this study on both ambulatory and

hospitalized treatment is in line with the findings of previous studies (24, 25). These reactions are a source of global public health concern, since they substantially contribute to morbidity, mortality, loss to follow-up and increased health-care costs. In a recent study in Nigeria, most patients on MDR-TB treatment experienced adverse drug reactions (mainly gastrointestinal, neurological, ototoxic and psychiatric) in the first 1–2 months of treatment, with many of these reactions resolving in later months. (25). It is not clear why, in the present study, there were different frequencies of drug reactions or different time periods for reporting between ambulatory and hospitalized care. However, it is well recognized that differences in reporting may be observed between different treatment centres and this may relate to the way these reactions are perceived by patients and health-care workers alike (25).

There is one important policy implication from this study that is whether the National TB Programme in Uzbekistan is prepared to make the change to ambulatory therapy for the intensive phase of treatment for patients with MDR-TB. This could be piloted again within the routine setting, with careful monitoring and evaluation, especially with regard to reporting and managing adverse drug reactions. This would be more patient-friendly, consume fewer resources, result in less exposure of health-care staff within the TB centre to nosocomial transmission of MDR-TB and XDR-TB, and reduce the risk of reinfection with different strains of *Mycobacterium tuberculosis* for TB patients (26, 27). However, there could be a risk of transmission of MDR-TB among households and in the community during treatment in an ambulatory regimen, which requires further in-depth research and analysis.

With the growing and severe burden of MDR-TB in Uzbekistan, and an estimated 23% of new and 62% of previously treated patients having this infectious disease (28), a decision about the model of care is an important health priority for the country.

In conclusion, this study shows that patients in Uzbekistan treated for MDR-TB with ambulatory care during the intensive phase of treatment had similar outcomes to those treated with hospitalized care. The national TB programme needs to use the data from this study to decide whether to continue and scale-up an ambulatory model of care for its patients.

**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 (TDR), which is hosted at the World Health Organization (WHO). The model is based on a course developed jointly by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and Médecins sans Frontières. The specific SORT IT programme that resulted in this publication was jointly developed and implemented by the WHO Regional Office for Europe; TDR; the Operational Research Unit, Médecins Sans Frontières, Brussels Operational Centre, Luxembourg; and the Centre for Operational Research, The Union, Paris, France.

We are grateful for the support of the WHO Country Office in Astana, Kazakhstan, for its support in hosting the training workshops. We also appreciate the active involvement of the WHO country offices and the ministries of health in Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan and Uzbekistan in the selection of candidates for training in operational research and identification of research projects in line with their priorities.

**Source of funding:** The programme was funded by the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases at the World Health Organization (WHO/TDR), the United States Agency for International Development, through a grant managed by WHO/TDR, and the “Partnership project for TB control” in Uzbekistan. Additional support was provided by the WHO Regional Office for Europe; the Department for International Development, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland; and Médecins Sans Frontières. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Conflict of interests:** None declared.

**Disclaimer:** The authors alone are responsible for the views expressed in this publication, and they do not necessarily represent the decisions or policies of the World Health Organization.

## REFERENCES

1. 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), accessed 27 January 2016).
2. 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.
3. Plan to stop TB in 18 high-priority countries the WHO European Region, 2007–2015. Copenhagen:

- World Health Organization Regional Office for Europe; 2008 ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/68180/E91049.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/68180/E91049.pdf), accessed 27 January 2016).
4. Cox H, Hughes J, Daniels J, Azevedo V, McDermaid 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.
  5. 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.
  6. 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), accessed 27 January 2016).
  7. 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), accessed 27 January 2016).
  8. 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), accessed 27 January 2016).
  9. Приказ Министерств здравоохранения Республики Узбекистан № 180 от 02.05.2008 [Order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan № 180 of 02.05.2008]. Tashkent: Ministry of Health; 2008.
  10. Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №160 [Order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan № 160]. Tashkent: Ministry of Health; 2003 (<http://dots.uz/publications.htm>, accessed 28 January 2016).
  11. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche P, Vandenbroucke JP, for the STROBE initiative. The Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007; 370:1453–7.
  12. 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.
  13. 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.
  14. Oladimeji O, Isaakidis P, Obasanya O, Eltayeb O, Khogali M, Van den Bergh R 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Weekly Epidemiol Rec.* 2006; 81: 430–2.
  20. 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 "29-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, Trebucq 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.

## 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

1. 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.).
2. 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.
3. 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.).
4. 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.
5. 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.
6. 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.).
7. 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.).
8. 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.).
9. Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 180 от 02.05.2008. Ташкент: Министерство здравоохранения; 2008.
10. Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №160. Ташкент: Министерство здравоохранения; 2003 (<http://dots.uz/publications.htm>, по состоянию на 28 января 2016 г.).
11. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Weekly Epidemiol Rec.* 2006; 81: 430–2.
20. 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.

## Original research

# PREVALENCE, CHARACTERISTICS AND TREATMENT OUTCOMES OF ALL PATIENTS WITH NEW TUBERCULOSIS AND DIABETES MELLITUS IN 2011–2013, BUKHARA, UZBEKISTAN

Gayrat Jumaev,<sup>1</sup> Mirzagolib Tillashaykhov,<sup>2</sup> Bahodir Muazzamov,<sup>3</sup> Bobokul Radjabov,<sup>1</sup> Jamshid Gadoev,<sup>4</sup> Natavan Alikhanova,<sup>5</sup> Jamshid Rakhimov,<sup>1</sup> Karuna Sigili,<sup>6</sup> Rony Zachariah,<sup>7</sup> Martin van den Boom,<sup>8</sup> Ikrom Amonov,<sup>9</sup> Anthony D Harries<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Bukhara Regional TB dispensary, Bukhara, Uzbekistan

<sup>2</sup> Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Tuberculosis and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup> Bukhara State Medical Institute, Department of Infectious, STI diseases and Tuberculosis, Bukhara Uzbekistan

<sup>4</sup> World Health Organization Country Office, Tashkent, Uzbekistan

<sup>5</sup> Scientific-Research Institute of Lung Diseases, Baku, Azerbaijan

<sup>6</sup> International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, World Health Organization Regional Office for South-East Asia, New Delhi, India

<sup>7</sup> Médecins Sans Frontières, Brussels Operational Centre, City of Luxembourg, Luxembourg

<sup>8</sup> World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

<sup>9</sup> Department of Health of Bukhara Region, Bukhara, Uzbekistan

<sup>10</sup> International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France

Corresponding author: Gayrat Jumaev (email: buhtbdots@mail.ru)

## ABSTRACT

Diabetes mellitus increases the risk of tuberculosis (TB) by three times and adversely affects treatment outcomes for TB. To date, there are no publications about the interaction between TB and diabetes in Uzbekistan. This study therefore aimed to assess, in newly registered TB patients, the trends in annual prevalence of diabetes; the sociodemographic and clinical characteristics of those with and without diabetes; the proportion of those with and without diabetes achieving sputum smear conversion at 2, 3 and 4 months; and the final treatment outcomes for those with and without diabetes. This was a retrospective cohort study of all new TB pa-

tients with and without diabetes registered in the Bukhara region, Uzbekistan, from January 2011 to December 2013. There were 1819 patients with TB, of whom 9–10% each year were diagnosed with diabetes. Among those with diabetes and compared with those with no diabetes, there were significantly more women (57% versus 46%,  $P < 0.001$ ), more in the older age groups of 41 years and above (95% versus 54%,  $P < 0.001$ ), more who were married (99% versus 71%,  $P < 0.001$ ), more with pulmonary disease (94% versus 66%,  $P < 0.001$ ), more with smear-positive sputum (57% versus 28%,  $P < 0.001$ ) and more with radiographic cavities (28% versus 16%,

$P < 0.001$ ). Significantly fewer patients with diabetes smear converted at 2 months (75% versus 84%,  $P = 0.03$ ) and more patients with diabetes had unfavourable treatment outcomes (29% versus 20%,  $P < 0.01$ ), largely due to death (10% versus 3%,  $P < 0.001$ ) and treatment failure (8% versus 2%,  $P < 0.001$ ). Characteristics, smear conversion and treatment outcomes were significantly different between TB patients with and without diabetes. The TB control programme needs to pay more attention to regular screening of TB patients for diabetes and providing good-quality care for diabetes to those with dual disease.

**Keywords:** CENTRAL ASIA, DIABETES MELLITUS, OPERATIONAL RESEARCH, SORT IT, TREATMENT OUTCOMES, TUBERCULOSIS

## INTRODUCTION

There is a close adverse relationship between diabetes mellitus and tuberculosis (TB). Systematic reviews, meta-analyses and formal reviews have shown that

people with diabetes have a two to three times higher risk of developing active TB compared with those who do not have diabetes (1–5). This is of concern, as the global burden of diabetes is already large and expected to increase. In 2013, an estimated 382 million people

worldwide had diabetes, with 90% or more having type 2 disease (6). About 80% of these people lived in low- and middle-income countries, and, if the trends of the past 10–15 years continue with 10 million new cases occurring every year, an estimated 592 million people will have diabetes by 2035 (6). Over half of these patients are undiagnosed, and complications due to diabetes cause disability, reduced quality of life and death. Patients with diabetes and TB also experience more adverse TB treatment outcomes, with possible delays in sputum culture conversion and a higher risk of failure or death during TB treatment (7, 8). The risk of recurrent TB disease after successful completion of treatment is also higher in those with diabetes compared with those who do not have diabetes (7, 8). For these reasons, in 2011 the World Health Organization (WHO) and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease launched a collaborative framework for the care and control of dual disease, particularly emphasizing the need to undertake bidirectional screening for TB and diabetes and the need to enhance joint management strategies for the two diseases (9).

Uzbekistan is a country in central Asia where there has been an increase over the years in both TB and diabetes. Between 2011 and 2013, the Bukhara region of the country experienced an increase in the total number of TB cases registered per year from 37.3 to 38.6 per 100 000 population, with an increase in destructive forms of the disease (with cavity in the lungs) from 21.7 to 25.0 per 100 000 population (10). Similarly, notification rates for diabetes rose from 61.8 to 69.9 per 100 000 population per year (11). Owing to the interaction between the two diseases, all individuals with diabetes in Uzbekistan are required to undergo annual chest radiography for possible TB (12). In addition, all TB inpatient dispensaries are required to clinically screen all newly diagnosed TB patients for diabetes.

Recent studies from India, China and Iran have shown a high prevalence of diabetes in patients with TB, which varied from 13% to 17% (13–16). To the authors' knowledge, there is no published information from Uzbekistan on the prevalence of diabetes among TB patients and on whether TB/diabetes comorbidity influences treatment outcomes. The current WHO international recommendation is to use blood screening, either fasting blood glucose or glycated

haemoglobin, for diagnosing diabetes in TB patients (17), while in Uzbekistan diagnosis is currently based on clinical screening for symptoms and signs, which may underestimate detection of diabetes. More information on these issues would be useful to guide screening and management strategies within the framework of the TB programme in the region and beyond.

The aim of this study, therefore, was to determine the prevalence, characteristics and treatment outcomes of all newly registered TB patients with diabetes in Bukhara, Uzbekistan. Specific objectives among patients newly registered with pulmonary TB during the period 2011–2013 were to determine: (i) the trend in annual numbers diagnosed with diabetes; (ii) the sociodemographic and clinical characteristics of those with and without diabetes; (iii) the proportion achieving sputum smear conversion at 2, 3 and 4 months of treatment; and (iv) the final treatment outcomes for those with and without diabetes.

## METHODS

### STUDY DESIGN

This was a retrospective cohort study of all new TB patients with and without diabetes registered in the Bukhara oblast TB hospital, Uzbekistan, from January 2011 to December 2013.

### SETTING

#### General setting

Uzbekistan is a central Asian country with an estimated population of approximately 30 million. Uzbekistan comprises 12 provinces (oblasts), one autonomous republic (Republic of Karakalpakstan) and the capital city Tashkent. Bukhara is one of these 12 provinces, with a population of 1 758 173. Bukhara province also includes the cities of Bukhara and Kagan, as well as 11 districts.

#### TB control

TB control throughout the Bukhara province is coordinated by the regional TB dispensary. Case finding, diagnosis, treatment regimens, treatment outcomes, and monitoring and evaluation follow WHO TB treatment guidelines (18). Patients with a confirmed diagnosis of TB undergo the intensive phase of treatment through hospital inpatient care according to the guidelines of the National TB Programme (19).

All districts of Bukhara province also have TB clinics that provide counselling, treatment and clinical examinations for TB patients during the continuation phase of treatment. General health services also play a role in the early detection of patients with TB and their treatment during the continuation phase of treatment. Laboratories in the province are equipped with modern binocular microscopes for sputum smear microscopy for both diagnosis and follow-up of patients on treatment. In mid-2012, the regional TB clinic launched an interregional bacteriological laboratory. The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (GFATM) supplies all first-line anti-TB drugs throughout the country, and, as of 2013, also supplies second-line drugs for the treatment of patients with multidrug-resistant TB. According to the national protocol, patients with diabetes are tested once a year for early detection of TB, by chest radiographic screening in general health-care facilities. In addition, hospitalized patients with active TB who are suspected of having diabetes are tested for diabetes.

## STUDY POPULATION

The study population included all new TB patients registered in the Bukhara oblast TB hospital, from January 2011 to December 2013.

### Data variables, sources of data and data collection

Data variables included baseline data of TB registration number, date of starting treatment, type of TB, residence status, age, sex, education, employment status, marital status, HIV status, smoking history and alcohol use and a past history of diabetes or a new diagnosis of diabetes based on results of fasting blood glucose. Sputum smear status (positive, negative or not done) was determined at 2 months, 3 months and 4 months into treatment. Treatment outcomes were based on standardized definitions of cured, treatment completed, died, failed, lost to follow-up and transferred out. The sources of data for the study were the TB patient registers and individual TB patient cards from the Bukhara oblast TB hospital. Data were collected from July to December 2014 using a paper-based questionnaire.

## DATA ANALYSIS

The data were single entered and analysed in EpiData 3.1 (EpiData Association, Odense, Denmark) and Stata (Version 12; Stata Corporation, College

Station, Texas, United States of America). The data were summarized into frequencies and proportions, using descriptive statistics. Characteristics of patients with diabetes in the registry were compared with those of patients without diabetes, using the chi-square test (unadjusted) odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CIs), and, wherever appropriate, adjusted ORs. Sputum smear conversion and final treatment outcomes were compared using the chi-square test, with relative risks (RRs) and 95% CIs calculated as appropriate. Significance levels were set at 5%, using two-tailed *P* values.

## ETHICS

Permission to conduct this study was obtained from the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Ethical approval was additionally sought from the Ethics Advisory Group of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease in Paris, France.

## RESULTS

The number of patients newly registered with TB between 2011 and 2013 and the number and proportion of these patients with diabetes are shown in Table 1. In each of the years, between 9% and 10% of newly diagnosed patients were found to have diabetes, while 8% of all newly registered TB patients had previously diagnosed diabetes.

Sociodemographic characteristics of newly diagnosed TB patients with and without diabetes are shown in Table 2. Among those with diabetes, there were significantly more women (57% versus 43%, *P* < 0.01)

**TABLE 1. ANNUAL PREVALENCE OF DIABETES MELLITUS IN NEW TUBERCULOSIS PATIENTS REGISTERED IN BUKHARA REGION, UZBEKISTAN, 2011-2013**

Characteristics	2011		2012		2013		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
All new TB patients	575		642		602		1819	
TB patients with diabetes mellitus	57	(10)	55	(9)	64	(10)	176	(10)
TB patients with a previous diagnosis of diabetes mellitus	45	(8)	49	(8)	50	(8)	144	(8)
TB patients with a new diagnosis of diabetes mellitus	12	(2)	6	(1)	14	(2)	32	(2)

TB: tuberculosis.

**TABLE 2. SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF NEW TUBERCULOSIS PATIENTS DIAGNOSED WITH AND WITHOUT DIABETES MELLITUS, BUKHARA REGION, UZBEKISTAN, 2011–2013**

Characteristics	TB patients with diabetes mellitus		TB patients with no diabetes mellitus		OR	95%CI	Pvalue
	n	(%)	n	(%)			
All patients	176		1643				
<b>Sex</b>							
Male	75	[43]	889	[54]	Reference		
Female	101	[57]	754	[46]	1.6	1.2–2.2	<0.01
<b>Age, years</b>							
<20	8	[<1]	386	[23]	0.1	0.1–0.99	0.04
21–40	8	[5]	381	[23]	Reference		
41–60	77	[44]	408	[25]	9.0	4.2–18.9	<0.001
≥61	90	[51]	468	[29]	9.2	4.4–19.1	<0.001
<b>Residence</b>							
Urban	41	[23]	342	[21]	Reference		
Rural	135	[77]	1300	[79]	0.9	0.6–1.3	0.45
No data	0		1	[<1]			
<b>Education</b>							
None	10	[6]	135	[8]	Reference		
Primary	3	[2]	229	[14]	0.18	0.05–0.66	<0.01
Secondary	121	[68]	1046	[64]	1.6	0.8–3.1	0.2
Higher	20	[11]	61	[4]	4.4	2.0–10.0	<0.001
No data	22	[13]	172	[10]	1.7	0.8–3.8	0.2
<b>Marital status</b>							
Married	174	[99]	1169	[71]	Reference		
Single	2	[1]	473	[29]	0.03	0.01–0.1	<0.001
No data	0		1	[<1]			
<b>Employment status</b>							
Unemployed	23	[13]	610	[37]	0.5	0.3–1.1	0.08
Employed	11	[6]	153	[9]	Reference		
Student	1	[<1]	291	[18]	0.05	0.01–0.4	<0.001
Pensioner	116	[66]	546	[33]	3.0	1.6–5.6	<0.001
Invalid/disabled	25	[15]	43	[3]	8.0	3.7–17.7	<0.001
<b>Alcohol use</b>							
No	159	[90]	1380	[84]	Reference		
Yes	14	[8]	197	[12]	0.62	0.35–1.1	0.09
No data	3	[2]	66	[4]			
<b>Current smoking status</b>							
No	154	[87]	1375	[84]	Reference		
Yes	19	[11]	204	[12]	0.8	0.5–1.4	0.5
No data	3	[2]	64	[4]			

CI: confidence interval; OR: odds ratio; TB: tuberculosis.

and significantly more in the older age groups of 41–60 years and 61 years and above (44% and 51% respectively,  $P < 0.001$ ), compared with those who did not have diabetes. More patients with diabetes were married (99%,  $P < 0.001$ ) and a higher proportion of patients with diabetes were pensioners (66%,  $P < 0.001$ )

or persons classified as invalids or disabled (15%,  $P < 0.001$ ). There was no difference between the two groups with respect to urban or rural residence or in relation to the district of residence. The proportions of patients who drank alcohol or smoked cigarettes were in the range 8–12%, and were similar between those with and without diabetes.

Clinical characteristics of newly diagnosed TB patients with and without diabetes are shown in Table 3.

A significantly higher proportion of patients with diabetes had pulmonary TB, sputum smear-positive disease and cavities on chest radiography, compared with those who had no diabetes. No patient with diabetes-associated TB was HIV infected and among those with no diabetes there were only 21 (1%) with HIV infection.

The time of sputum smear conversion during treatment in patients with new smear-positive pulmonary TB is shown in Table 4. Significantly fewer patients with diabetes smear converted at 2 months compared with those who did not have diabetes, while a significantly higher proportion of those with diabetes smear converted after 4 months.

**TABLE 3. CLINICAL CHARACTERISTICS OF NEW TUBERCULOSIS PATIENTS DIAGNOSED WITH AND WITHOUT DIABETES MELLITUS, BUKHARA REGION, UZBEKISTAN, 2011–2013**

Baseline characteristics	TB patients with diabetes mellitus		TB patients with no diabetes mellitus		OR	95% CI	Pvalue
	n	(%)	n	(%)			
All patients	176		1643				
<b>Type of TB</b>							
Pulmonary	165	[94]	1090	[66]	7.6	4.1–14.1	<0.001
Extra-pulmonary	11	[6]	553	[34]		Reference	
<b>Sputum smear status</b>							
Smear-positive for AFB	100	[57]	466	[28]	2.3	1.7–3.2	<0.001
Smear-negative for AFB	67	[38]	723	[44]		Reference	
No data	9	[5]	454	[28]			
<b>Cavities on chest X-ray</b>							
Yes	49	[28]	263	[16]	2.0	1.4–2.9	<0.001
No	127	[72]	1374	[84]		Reference	
No data	0		6	[<1]			
<b>HIV status</b>							
HIV positive	0		21	[1]		Not applicable	
HIV negative	172	[98]	1587	[97]			
No data	4	[2]	35	[2]			

AFB : acid-fast bacilli; CI: confidence interval; OR: odds ratio; TB: tuberculosis.

**TABLE 4. MONTH OF SPUTUM SMEAR CONVERSION IN NEW PATIENTS WITH SMEAR-POSITIVE PULMONARY TUBERCULOSIS DIAGNOSED WITH AND WITHOUT DIABETES MELLITUS, BUKHARA REGION, UZBEKISTAN, 2011–2013**

Time of sputum smear conversion	TB patients with diabetes mellitus		TB patients with no diabetes mellitus		RR	(95%CI)	Pvalue
	n	(%)	n	(%)			
	New patients registered with smear-positive pulmonary TB						
	100		466				
<b>Month of sputum smear conversion</b>							
2 months	75	[75]	392	[84]	0.9	[0.8–1.0]	0.03
3 months	12	[12]	43	[9]	1.3	[0.7–2.2]	0.4
4 months	4	[4]	17	[4]	1.1	[0.4–3.0]	0.9
>4 months	9	[9]	14	[3]	2.3	[1.4–4.0]	<0.01

CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: relative risk; TB: tuberculosis.

Final TB treatment outcomes for all TB patients with and without diabetes are shown in Table 5. The success of treatment for TB was significantly lower in patients with diabetes compared with those who did not have diabetes (71% and 80% respectively,  $P < 0.01$ ), and this was largely a result of a higher rate of death and a higher rate of failure during treatment (10% and 8% versus 3% and 2% respectively,  $P < 0.001$ ).

## DISCUSSION

This is the first published study from the Bukhara oblast in Uzbekistan assessing the association between TB and diabetes. About 10% of TB patients were identified with diabetes, with most having a previous diagnosis. Amongst patients with TB and diabetes, there were more women, more people in the older age groups and more who were pensioners or recorded as invalids or disabled. Patients with TB and diabetes had a higher prevalence of pulmonary disease, smear-positive sputum and radiographic cavities, compared with patients who had TB alone. Despite receiving the same treatment regimen, patients with diabetes and TB took a longer time to smear convert and had worse treatment outcomes, mainly because of higher rates of death and treatment failure.

The strengths of this study were the large number of new TB patients registered under routine conditions in the Bukhara region over 3 years, which makes

**TABLE 5. TREATMENT OUTCOMES IN NEW PATIENTS WITH TUBERCULOSIS DIAGNOSED WITH AND WITHOUT DIABETES MELLITUS, BUKHARA REGION, UZBEKISTAN, 2011–2013**

Treatment outcome	TB patients with diabetes mellitus		TB patients with no diabetes mellitus		RR	(95%CI)	Pvalue
	n	(%)	n	(%)			
All patients enrolled for treatment	176		1643				
Treatment success <sup>a</sup>	118	[71]	1270	[80]	0.88	[0.8–0.98]	<0.01
Unfavourable outcome	49	[29]	317	[20]	1.5	[1.1–1.9]	<0.01
Died	17	[10]	49	[3]	3.2	[1.9–5.5]	<0.001
Treatment failure	14	[8]	35	[2]	3.7	[2.0–6.8]	<0.001
Lost to follow-up	18	[11]	233	[15]	0.7	[0.5–1.1]	0.15

CI: confidence interval; OR: odds ratio; RR: relative risk; TB: tuberculosis. <sup>a</sup>Patients who were cured and patients who completed treatment with no smear result.

the results representative of the situation in the country. STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) and RECORD (REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data) guidelines and sound ethical principles were also followed for the conduct and reporting of this observational study (20–22). There were some limitations, in that the data were secondary and were sometimes missing from the registers and treatment cards; sputum conversion was based on smear examination rather than culture; and data from questionnaires were only single entered to the electronic database rather than being double entered.

The patients in this study who had diabetes and TB tended to be older than patients without diabetes and this is consistent with studies carried out in other parts of the world (23–25). Similarly, smear-positive disease and cavitation were more common in those TB patients in this study with diabetes compared with those who did not have diabetes, and this is in line with other studies that have found more smear-positive disease (26) and more cavitation in patients with diabetes, especially those with poor glycaemic control (27). The reasons for these differences are unclear but may be a result of delays in patients seeking medical assistance, or incomplete screening of patients from high-risk groups, including those with diabetes comorbidity.

This study found delayed sputum smear conversion at 2 months and beyond, which is again consistent

with previous studies from India and China (25, 26). Sputum culture may be a more informative way of assessing bacteriological status during follow-up but this is generally too difficult to implement routinely. Nevertheless, a systematic review of studies from 1980 to 2010 found nine studies assessing the influence of diabetes on prolonging culture positivity at 2–3 months of treatment, with six reporting relative risks of >2 and three reporting relative risks of <1 (7).

The diabetes–TB patients in this study had worse treatment outcomes compared with those who did not have diabetes, with treatment failure and death being the two main adverse events; these findings are in line with other studies elsewhere (7, 8). Finally, there is growing evidence that in individuals with diabetes, poor glycaemic control adversely affects TB treatment outcomes (27, 28), and that smoking more than one pack of cigarettes per day significantly increases the risk of death in patients with dual disease (29). Specific data on these points were not collected during the present study but these are areas that need further research in future studies. Reasons for poor treatment outcomes are also unclear but probably relate to the fact that diabetes impairs cell-mediated immunity, not by targeting the CD4-T-lymphocytes as is the case with HIV infection, but by interfering with the function and activation of macrophages, monocytes and lymphocytes (30).

There are several implications to this study. First, there is a need to routinely screen TB patients for diabetes by asking about a known diagnosis of diabetes and to consider screening the remainder of patients using measurements of fasting blood glucose. Only 1–2% of patients were newly identified with diabetes through this method, so the National TB Programme in Uzbekistan will need to decide whether all patients should be screened or whether blood tests should just be offered to those in higher-risk groups, such as those aged 50 years and over. Second, having identified those with diabetes, referral and attention to good-quality diabetes care will be important to improve rates of smear conversion during treatment and final TB treatment outcomes (28). Finally, lifestyle advice must be given to those who have diabetes-associated TB. Only a small proportion of the patients in this study with diabetes and TB smoked cigarettes, but smoking increases the risk of death and all patients with TB must be encouraged to quit smoking (29).

In conclusion, this study in the Bukhara region of Uzbekistan found that about 10% of patients newly diagnosed with TB had diabetes, with the association particularly noted in the older age groups. Patients with dual disease tended to have smear-positive pulmonary TB with cavities on chest radiography, and during treatment had slower times to smear conversion and worse treatment outcomes compared with patients who did not have diabetes. The National TB Programme needs to pay more attention to regular screening of TB patients for diabetes and good-quality care for diabetes in those with dual disease. Diabetes is detected among TB patients after the onset of clinical symptoms associated with diabetes, but this does not exclude the possibility that there may be patients with latent diabetes among those who are not examined. In this connection, the National Tuberculosis Programme must develop a method of screening all TB patients for blood levels of glucose or glycosylated haemoglobin, regardless of clinical manifestations of diabetes, especially among persons aged 40 years and older. Timely referral to a specialist, for treatment of diabetes with proper correction of antidiabetic medication for TB patients can improve the final outcome of TB treatment. It is also necessary to improve the quality of diagnosis and monitoring of 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 (TDR), which is hosted by the World Health Organization (WHO). The model is based on a course developed jointly by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and Médecins sans Frontières. The specific SORT IT programme that resulted in this publication was jointly developed and implemented by the WHO Regional Office for Europe; TDR; the Operational Research Unit, Médecins Sans Frontières, Brussels Operational Centre, Luxembourg; and the Centre for Operational Research, The Union, Paris, France.

We are grateful for the support of the WHO Country Office in Astana, Kazakhstan, for its support in hosting the training workshops. We also appreciate the active involvement of the WHO country offices and the ministries of health in Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan and Uzbekistan in the selection of candidates for training in operational research and identification of research projects in line with their priorities.

**Source of funding:** The programme was funded by the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases at the World Health Organization (WHO/TDR),

the United States Agency for International Development, through a grant managed by WHO/TDR, and the “Partnership project for TB control” in Uzbekistan. Additional support was provided by the WHO Regional Office for Europe; the Department for International Development, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland; and Médecins Sans Frontières. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Conflict of interests:** None declared.

**Disclaimer:** The authors alone are responsible for the views expressed in this publication and they do not necessarily represent the decisions or policies of the World Health Organization.

## REFERENCES

1. Stevenson CR, Critchley JA, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Dye C et al. Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health. *Chronic Illn.* 2007;3:228–45.
2. 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.
3. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:737–6. doi:10.1016/S1473-3099(09)70282-8.
4. 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.
5. Jeon CY, Harries AD, Baker MA, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Trop Med Int Health.* 2010;15:130014. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02632.x.
6. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*, 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013 ([http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf), accessed 1 February 2016).
7. 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.
8. 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.
9. 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](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44698/1/9789241502252_eng.pdf), accessed 1 February 2016).
10. Конъюнктурный отчет по туберкулезу по Бухарской области, 2014 г. [Conjunctural report on tuberculosis in Bukhara region, 2014.] Bukhara: Bukhara TB Hospital; 2014.
11. Сборник отчетов по Бухарской области, 2014 г. [Collected reports of Bukhara region, 2014.] Bukhara: Bukhara Province Central Health Department; 2014.
12. Приказ № 552 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 24 ноября 1995 года. [Order of Ministry of Health of Uzbekistan #552, 24 November 1995.] Tashkent: Ministry of Health of Republic of Uzbekistan; 1995.
13. Naik B, Kumar AMV, Satyanarayana S, Suryakant MD, Swamy S, Nair P et al. Is screening for diabetes among tuberculosis patients feasible at the field level? *Public Health Action.* 2013;3(Suppl. 1):S34–7. doi:10.5588/pha.13.0022.
14. India Tuberculosis-Diabetes Study Group. Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus in India. *Trop Med Int Health.* 2013;18(5):636–45. doi:10.1111/tmi.12084.
15. Li L, Lin Y, Mi F, Tan S, Liang B, Guo C et al. Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus in China. *Trop Med Int Health.* 2012;17:1294–301. doi:10.1111/j.1365-3156.2012.03068.x.
16. Alavi SM, Khoshkhoy MM. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus: co-existence of both diseases in patients admitted in a teaching hospital in the southwest of Iran. *Caspian J Intern Med.* 2012;3(2):421–4.
17. Adeyoyibi T, Weigl B, Greb H, Neogi T, McGuire H. New screening technologies for type 2 diabetes mellitus appropriate for use in tuberculosis patients. *Public Health Action.* 2013;3(Suppl. 1):S10–17. doi:10.5588/pha.13.0036.
18. Treatment of tuberculosis: guidelines, 4th ed. Geneva: World Health organization; 2010 (WHO/HTM/TB/2009.420; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf), accessed 1 February 2016).
19. Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №160 [Order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan № 160]. Tashkent: Ministry of Health; 2003 (<http://dots.uz/publications.htm>, accessed 1 February 2016).
20. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche P, Vandenbroucke JP, for the STROBE initiative. The Strengthening the Reporting of Observational studies

- in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007; 370:1453–7.
21. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Irené Petersen I et al. and RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PloS Med*. 2015;12(10):e1001885. doi:10.1371/journal.pmed.1001885.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. Khanna A, Lohya S, Sharath BN, Harries AD. Characteristics and treatment response in patients with tuberculosis and diabetes mellitus in New Delhi, India. *Public Health Action*. 2013;3(Suppl. 1):S48–50. doi:10.5588/pha.13.0025.
  26. Fengling Mi F, Shouyong Tan S, Liang Li, Harries AD, Hinderaker SG, Lin Y et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: pattern of tuberculosis, two-month smear conversion and treatment outcomes in Guangzhou, China. *Trop Med Int Health* 2013;18:1379–85. doi:10.1111/tmi.12198.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Reed GW, Choi H, Lee SY, Lee M, Kim Y, Park H et al. Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8:e58044. doi:10.1371/journal.pone.0058044.
  30. Bridson TL, Govan BL, Norton RE, Schofield L, Ketheesan N. The double burden: a new-age pandemic meets an ancient infection. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 2014;108:676–8. doi:10.1093/trstmh/tru135.

## Оригинальное исследование

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ХАРАКТЕРИСТИКИ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВСЕХ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В 2011–2013 гг. В БУХАРЕ, УЗБЕКИСТАН

Гайрат Жумаев<sup>1</sup>, Мирзаголиб Тиллашайхов<sup>2</sup>, Баходир Муаззамов<sup>3</sup>, Бобокул Раджабов<sup>1</sup>, Jamshid Gadoev<sup>4</sup>, Натаван Алиханова<sup>5</sup>, Жамшид Рахимов<sup>1</sup>, Karuna Sigili<sup>6</sup>, Rony Zachariah<sup>7</sup>, Martin van den Boom<sup>8</sup>, Икром Амонов<sup>9</sup>, Anthony D Harries<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Бухарский областной туберкулезный диспансер, Бухара, Узбекистан

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

<sup>3</sup> Бухарский государственный медицинский институт, кафедра Микробиологии, вирусологии, иммунологии и фтизиатрии (инфекционных, кожно-венерических заболеваний и фтизиатрии туберкулеза), Бухара, Узбекистан

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

<sup>5</sup> Научно-исследовательский институт легочных заболеваний, Баку, Азербайджан

<sup>6</sup> Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Региональное бюро Всемирной организации здравоохранения для стран Юго-Восточной Азии, Нью Дели, Индия

<sup>7</sup> «Врачи без границ», Брюссельский операционный центр, Люксембург

<sup>8</sup> Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, Копенгаген, Дания

<sup>9</sup> Управление здравоохранения Бухарской области, Бухара, Узбекистан

<sup>10</sup> Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж, Франция

Автор, отвечающий за переписку: Гайрат Жумаев (адрес электронной почты: buhtbdots@mail.ru)

## АННОТАЦИЯ

Сахарный диабет увеличивает риск туберкулеза (ТБ) в три раза и неблагоприятно сказывается на результатах лечения ТБ. До настоящего момента публикаций о взаимном влиянии ТБ и диабета на основе данных из Узбекистана не было. В задачи этого исследования входило определить (i) тенденции годовых показателей распространенности диабета у впервые зарегистрированных больных ТБ; (ii) социально-демографические и клинические характеристики больных ТБ с диабетом и без него; (iii) процент больных с диабетом и без него, у которых конверсия микроскопии мокроты была достигнута на 2, 3 и 4 месяцах лечения; и (iv) исходы лечения для больных с диабетом и без него. Это было ретроспективное когортное исследование

всех новых больных ТБ с диабетом и без диабета, зарегистрированных в Бухарской области, Узбекистан, с января 2011 г. по декабрь 2013 г. Исследование охватило 1819 больных ТБ, из которых ежегодно у 9–10% был выявлен диабет. Среди больных с диабетом, по сравнению с теми, у кого диабета не было, встречались статистически значимо чаще женщины (57% по сравнению с 46%,  $P < 0,001$ ), больные в возрасте 41 года и старше (95% по сравнению с 54%,  $P < 0,001$ ), состоящие в браке (99% по сравнению с 71%,  $P < 0,001$ ), с легочной формой ТБ (94% по сравнению с 66%,  $P < 0,001$ ), с положительными результатами микроскопии мокроты (57% по сравнению с 28%,  $P < 0,001$ ) и с выявленными на рентгенограммах полостями (28% по сравнению с 16%,  $P < 0,001$ ).

Статистически значимо у меньшей доли пациентов с диабетом на 2-й месяц лечения наблюдалась конверсия мазков мокроты (75% по сравнению с 84%,  $P = 0,03$ ), и у пациентов с диабетом чаще отмечались неблагоприятные исходы лечения (29% по сравнению с 20%,  $P < 0,01$ ), в основном в результате смерти (10% по сравнению с 3%,  $P < 0,001$ ) или неэффективного лечения (8% по сравнению с 2%,  $P < 0,001$ ). Различия в характеристиках, сроках конверсии мазков и исходах лечения между больными ТБ с диабетом и без него были статистически значимы. Программе борьбы с ТБ потребуется уделять больше внимания регулярному обследованию больных ТБ на диабет и качественному ведению диабета у пациентов с этими двумя заболеваниями.

**Ключевые слова:** ЦЕНТРАЛЬНАЯ АЗИЯ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ОПЕРАТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, SORT IT, ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ, ТУБЕРКУЛЕЗ

## ВВЕДЕНИЕ

Между сахарным диабетом и туберкулезом (ТБ) существует тесная неблагоприятная связь. Систематические обзоры, мета-анализы и формальные анализы доказывают, что лица, страдающие диабетом, подвержены в два-три раза более высокому риску развития активного ТБ, чем те, у кого диабета нет (1-5). Это вызывает беспокойство, так как уже наблюдается высокое глобальное бремя диабета и ожидается его дальнейшее увеличение. По расчетам, в 2013 году 382 миллиона человек в мире имели диабет, и 90% или более имели диабет типа 2 (6). Около 80% этих людей живут в странах с низким и средним уровнем доходов, и, если тенденции последних 10-15 лет, характеризующиеся возникновением 10 миллионов новых случаев ежегодно, продолжатся и дальше, то по оценкам к 2035 году страдать от диабета будут 592 миллиона человек (6). Более половины из этих пациентов остаются не диагностированными, а осложнения, связанные с диабетом, приводят к инвалидности, снижению качества жизни и смерти. На пациентов с сахарным диабетом и ТБ также приходится больше неблагоприятных исходов лечения ТБ, у них могут наблюдаться задержки конверсии культуральных исследований мокроты, более высокие риски неэффективного лечения и летальных исходов во время лечения ТБ (7, 8). Риск повторного развития ТБ после успешного завершения лечения у пациентов с диабетом также выше, чем у пациентов без диабета (7, 8). По этим причинам Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких совместно разработали общие рекомендации по ведению и контролю двойных заболеваний, особенно подчеркнув необходимость проводить двунаправленный скрининг на ТБ и диабет и укреплять совместные стратегии лечения этих двух заболеваний (9).

Узбекистан – страна в Центральной Азии, в которой в последние годы наблюдается рост заболеваемости как ТБ, так и диабетом. С 2011 по 2013 г. в Бухарской области общее число ежегодно регистрируемых случаев ТБ выросло с 37,3 до 38,6 на 100 000 человек, тогда как число больных с деструктивными формами заболевания (с полостями в легких) увеличилось от 21,7 до 25,0 на 100 000 человек (10). Аналогично выросли показатели регистрации случаев диабета

с 61,8 до 69,9 на 100 000 человек в год (11). Из-за взаимодействия этих двух заболеваний все больные диабетом в Узбекистане обязаны проходить ежегодное флюорографическое обследование для выявления ТБ (12). Помимо этого, все ТБ-диспансеры со стационарами должны проводить клинический скрининг на диабет всех новых больных ТБ.

Недавние исследования в Индии, Китае и Иране показали высокую распространенность диабета у пациентов с ТБ, которая варьировала от 13% до 17% (13-16). Насколько авторам известно, нет опубликованной информации из Узбекистана о распространенности диабета среди больных ТБ и о том, влияет ли сочетание заболеваний ТБ и диабетом на исход лечения. Действующие международные рекомендации ВОЗ предписывают проводить диагностику диабета у больных ТБ путем скрининга крови, измеряя показатели глюкозы натощак или гликированного гемоглобина (17); однако в Узбекистане в настоящее время диагностика диабета базируется на клиническом скрининге на симптомы и признаки, в результате чего, возможно, диабет выявляется не всегда. Более подробная информация по этим вопросам помогла бы сориентировать стратегии скрининга и лечения в рамках программы борьбы с ТБ в регионе и за его пределами.

Целью данного исследования, таким образом, было определение распространенности, характеристик и исходов лечения всех новых зарегистрированных больных ТБ с диабетом в Бухаре, Узбекистан. В специфические задачи в отношении зарегистрированных в период 2011-2013 гг. новых больных с легочным ТБ входило определить: (i) тенденцию изменений ежегодного числа случаев диабета; (ii) социально-демографические и клинические характеристики больных с диабетом и без него; (iii) долю пациентов, у которых конверсия микроскопии мокроты произошла на 2, 3 и 4 месяцах лечения; и (iv) исходы лечения у больных с диабетом и без диабета.

## МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Это было ретроспективное когортное исследование всех новых больных ТБ с диабетом и без диабета, зарегистрированных в Бухарском областном ТБ-диспансере, Узбекистан, с января 2011 г. по декабрь 2013 г.

## КОНТЕКСТ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Географическое положение

Узбекистан – республика в Центральной Азии с населением по оценке около 30 миллионов человек. Узбекистан состоит из 12 провинций (областей), одной автономной республики (Республика Каракалпакстан) и столицы г. Ташкент. Бухарская область – это одна из двенадцати областей с населением 1 758 173 человек. Бухарская область включает города Бухару и Каган, а также одиннадцать районов.

### Борьба с туберкулезом

Координацию мероприятий по контролю ТБ в Бухарской области осуществляет региональный ТБ-диспансер. Выявление случаев, диагностика, режимы лечения, классификация исходов лечения, мониторинг и оценка лечения проводятся в соответствии с рекомендациями ВОЗ по лечению ТБ (18). Больные с подтвержденным диагнозом ТБ проходят интенсивную фазу лечения в условиях стационара в соответствии с рекомендациями Национальной программы борьбы с ТБ (19). Во всех районах Бухарской области действуют ТБ-диспансеры, осуществляющие консультирование, лечение и клиническое обследование больных ТБ во время фазы продолжения лечения. Медико-санитарная служба общего профиля также играет активную роль в раннем выявлении больных ТБ и их лечении в фазе продолжения. Лаборатории области оснащены современными бинокулярными микроскопами для проведения микроскопии мазков мокроты как для диагностики, так и для наблюдения за больными во время лечения. С середины 2012 г. в региональной ТБ-клинике начала работать межрегиональная бактериологическая лаборатория. Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией (ГФСТМ) поставляет по всей стране все препараты первого ряда для лечения ТБ, а с 2013 г. также поставляет лекарства второго ряда для лечения больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Согласно национальному протоколу, с целью раннего выявления ТБ больные диабетом проходят раз в год рентгенографическое обследование в медицинских учреждениях общего профиля. Кроме того, при подозрении на диабет госпитализированных пациентов с активной формой ТБ проверяют на диабет.

## ПОПУЛЯЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены все новые больные ТБ, зарегистрированные в Бухарском областном ТБ-диспансере с января 2011 г. по декабрь 2013 г.

## ПЕРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ, ИСТОЧНИКИ И СБОР ДАННЫХ

Переменные данные включали следующие исходные данные: регистрационный номер ТБ, дату начала лечения, тип ТБ, место жительства, возраст, пол, образование, занятость, семейное положение, ВИЧ-статус, историю курения и употребления алкоголя и прошлую историю сахарного диабета или новый диагноз, поставленный на основании результатов анализа глюкозы в крови натощак. Через 2, 3 и 4 месяца после начала лечения регистрировали статус больных по микроскопии мокроты (положительный, отрицательный или не сделано). Исходы лечения были основаны на стандартных определениях: «излечение», «лечение завершено», «смерть», «неэффективное лечение», «потеря для последующего наблюдения» и «выбыл». Источниками данных для этого исследования служили журнал регистрации больных ТБ и индивидуальные медицинские карты больных ТБ из Бухарского областного ТБ-диспансера. Данные были собраны с июля по декабрь 2014 года с использованием бумажного опросника.

## АНАЛИЗ ДАННЫХ

Данные были введены однократно и проанализированы с помощью EpiData 3.1 (EpiData Association, Оденсе, Дания) и Stata (версия 12; Stata Corporation, Колледж Стэйшн, Техас, США). Данные были обобщены в виде частот и пропорций с использованием описательной статистики. Характеристики больных с диабетом из журнала регистрации сравнивали с характеристиками больных без диабета, используя нескорректированный тест по критерию хи-квадрат, отношения шансов (ОШ) и их 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) и в подходящих случаях скорректированные ОШ. Конверсию микроскопии мокроты и исходы сравнивали с помощью теста по критерию хи-квадрат, относительных рисков (ОР) и их 95%-ных доверительных интервалов (ДИ), вычисленных соответствующим образом. 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

Число пациентов, зарегистрированных в 2011–2013 гг. с впервые поставленным диагнозом ТБ, и абсолютное число и процент из них больных диабетом приведены в таблице 1. Около 9–10% ежегодно регистрируемых новых больных ТБ страдали от диабета, и на момент регистрации по ТБ диагноз диабета уже имели 8% больных.

**ТАБЛИЦА 1. ГОДОВОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА В 2011–2013 ГГ.**

Характеристики	2011		2012		2013		Всего	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Все новые больные ТБ	575		642		602		1819	
Больные ТБ с сахарным диабетом	57	(10)	55	(9)	64	(10)	176	(10)
Больные ТБ с ранее поставленным диагнозом сахарного диабета	45	(8)	49	(8)	50	(8)	144	(8)
Больные ТБ с новым диагнозом сахарного диабета	12	(2)	6	(1)	14	(2)	32	(2)

ТБ – туберкулез.

Социально-демографические характеристики пациентов с впервые диагностированным ТБ и с диабетом или без него приведены в таблице 2.

**ТАБЛИЦА 2. СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ДИАГНОЗОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА И БЕЗ ТАКОГО ДИАГНОЗА, БУХАРСКАЯ ОБЛАСТЬ, УЗБЕКИСТАН, 2011–2013 ГГ.**

Характеристики	Больные ТБ с сахарным диабетом		Больные ТБ без сахарного диабета		ОШ	(95%-ный ДИ)	Р-значение
	N	(%)	N	(%)			
Всего больных	176		1643				
<b>Пол</b>							
Мужской	75	(43)	889	(54)	Контрольная группа		
Женский	101	(57)	754	(46)	1,6	1,2–2,2	<0,01
<b>Возраст (лет)</b>							
<20	8	(<1)	386	(23)	0,1	0,1–0,99	0,04

**ТАБЛИЦА 2. СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ДИАГНОЗОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА И БЕЗ ТАКОГО ДИАГНОЗА, БУХАРСКАЯ ОБЛАСТЬ, УЗБЕКИСТАН, 2011–2013 ГГ. (продолжение)**

Характеристики	Больные ТБ с сахарным диабетом		Больные ТБ без сахарного диабета		ОШ	(95%-ный ДИ)	Р-значение
	N	(%)	N	(%)			
21–40	8	(5)	381	(23)	Контрольная группа		
41–60	77	(44)	408	(25)	9,0	4,2–18,9	<0,001
≥61	90	(51)	468	(29)	9,2	4,4–19,1	<0,001
<b>Место жительства</b>							
Город	41	(23)	342	(21)	Контрольная группа		
Село	135	(77)	1300	(79)	0,9	0,6–1,3	0,45
Нет данных	0		1	(<1)			
<b>Образование</b>							
Без образования	10	(6)	135	(8)	Контрольная группа		
Начальное	3	(2)	229	(14)	0,18	0,05–0,66	<0,01
Среднее	121	(68)	1046	(64)	1,6	0,8–3,1	0,2
Высшее	20	(11)	61	(4)	4,4	2,0–10,0	<0,001
Нет данных	22	(13)	172	(10)	1,7	0,8–3,8	0,2
<b>Семейное положение</b>							
Состоит в браке	174	(99)	1169	(71)	Контрольная группа		
Одинокий/ая	2	(1)	473	(29)	0,03	0,01–0,1	<0,001
Нет данных	0		1	(<1)			
<b>Занятость</b>							
Безработный/ая	23	(13)	610	(37)	0,5	0,3–1,1	0,08
Работает	11	(6)	153	(9)	Контрольная группа		
Учащийся/учащаяся	1	(<1)	291	(18)	0,05	0,01–0,4	<0,001
На пенсии	116	(66)	546	(33)	3,0	1,6–5,6	<0,001
Инвалидность/нетрудоспособность	25	(15)	43	(3)	8,0	3,7–17,7	<0,001
<b>Злоупотребление алкоголем</b>							
Нет	159	(90)	1380	(84)	Контрольная группа		
Да	14	(8)	197	(12)	0,62	0,35–1,1	0,09
Нет данных	3	(2)	66	(4)			
<b>Курение в настоящий момент</b>							
Нет	154	(87)	1375	(84)	Контрольная группа		
Да	19	(11)	204	(12)	0,8	0,5–1,4	0,5
Нет данных	3	(2)	64	(4)			

ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ТБ – туберкулез.

Среди пациентов с диабетом по сравнению с теми, у кого не было диабета, было статистически значимо больше женщин (57% по сравнению с 46%,  $P < 0,01$ ) и людей из старших возрастных групп, 41–60 лет и 61 года и старше (44% и 51%, соответственно,  $P < 0,001$ ). Процент тех, кто состоял в браке (99%,  $P < 0,001$ ), был на пенсии (66%,  $P < 0,001$ ) или относился к группе с инвалидностью или нетрудоспособностью (15%,  $P < 0,001$ ) был больше среди пациентов с диабетом. В отношении городского или сельского места жительства или конкретного района проживания разницы между двумя группами не было. Доля пациентов, употреблявших алкоголь или куривших сигареты, составляла 8–12%, и статистически значимой разницы между группами с диабетом и без него не было.

Клинические характеристики пациентов с впервые диагностированным ТБ и с диабетом или без диабета приведены в таблице 3.

**ТАБЛИЦА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ДИАГНОЗОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА И БЕЗ ТАКОГО ДИАГНОЗА, БУХАРСКАЯ ОБЛАСТЬ, УЗБЕКИСТАН, 2011–2013 гг.**

Исходные характеристики	Больные ТБ с сахарным диабетом		Больные ТБ без сахарного диабета		ОШ	95%-ный ДИ	P-значение
	N	(%)	N	(%)			
Всего больных	176		1643				
<b>Тип ТБ</b>							
Легочный	165	[94]	1090	[66]	7,6	4,1–14,1	<0,001
Внелегочный	11	[6]	553	[34]		Контрольная группа	
<b>Статус по микроскопии мокроты</b>							
Положительные на КУБ	100	[57]	466	[28]	2,3	1,7–3,2	<0,001
Отрицательные на КУБ	67	[38]	723	[44]		Контрольная группа	
Нет данных	9	[5]	454	[28]			
<b>Полости на рентгенограмме грудной клетки</b>							
Да	49	[28]	263	[16]	2,0	1,4–2,9	<0,001
Нет	127	[72]	1374	[84]		Контрольная группа	
Нет данных	0		6	[<1]			
<b>ВИЧ-статус</b>							
ВИЧ-положительный	0		21	[1]	Неприменимо		
ВИЧ-отрицательный	172	[98]	1587	[97]			
Нет данных	4	[2]	35	[2]			

КУБ – кислото-устойчивые бактерии; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ТБ – туберкулез.

Среди пациентов с диабетом статистически значимо чаще встречались легочный ТБ, болезнь с положительными результатами микроскопии мокроты и полости на рентгенограмме грудной клетки по сравнению с теми, у кого не было диабета. Среди больных диабетом и ТБ ни один не был инфицирован ВИЧ, тогда как среди больных ТБ без диабета ВИЧ-инфекция была только у 21 человека (1%).

Сроки конверсии микроскопии мокроты во время лечения новых больных легочным ТБ с положительными результатами микроскопии мокроты показаны в таблице 4. Статистически значимые различия времени конверсии мокроты между пациентами с диабетом и без него наблюдались на втором месяце лечения, когда конверсии была достигнута у меньшей доли пациентов с диабетом, и после четвертого месяца, когда процент пациентов с диабетом с конверсией мокроты был выше.

Исходы лечения ТБ для всех больных ТБ с диабетом и без него приведены в таблице 5. Лечение ТБ было значительно менее успешным в группе больных с диабетом по сравнению с группой без диабета (71% и 80%, соответственно,  $P < 0,01$ ), и это было во многом результатом более высоких показателей смертности и неэффективного лечения (10% и 8% у пациентов с диабетом по сравнению с 3% и 2% у пациентов без диабета, соответственно,  $P < 0,001$ ).

**ТАБЛИЦА 4. МЕСЯЦ КОНВЕРСИИ МОКРОТЫ У НОВЫХ БОЛЬНЫХ ЛЕГОЧНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ МАЗКАМИ С ДИАГНОЗОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА И БЕЗ ТАКОГО ДИАГНОЗА, БУХАРСКАЯ ОБЛАСТЬ, УЗБЕКИСТАН, 2011–2013 гг.**

Время конверсии микроскопии мокроты	Больные ТБ с сахарным диабетом		Больные ТБ без сахарного диабета		ОР	(95%-ный ДИ)	P-значение
	N	(%)	N	(%)			
Новые больные, зарегистрированные с легочным туберкулезом с положительным мазком	100		466				
<b>Месяц конверсии микроскопии мокроты</b>							
2-й месяц	75	[75]	392	[84]	0,9	[0,8–1,0]	0,03
3-й месяц	12	[12]	43	[9]	1,3	[0,7–2,2]	0,4
4-й месяц	4	[4]	17	[4]	1,1	[0,4–3,0]	0,9
>4 месяцев	9	[9]	14	[3]	2,3	[1,4–4,0]	<0,01

ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ТБ – туберкулез.

**ТАБЛИЦА 5. ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ДИАГНОЗОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА И БЕЗ ТАКОГО ДИАГНОЗА, БУХАРСКАЯ ОБЛАСТЬ, УЗБЕКИСТАН, 2011–2013 гг.**

Исход лечения	Больные ТБ с сахарным диабетом		Больные ТБ без сахарного диабета		ОР	(95%-ный ДИ)	Р-значение
	N	(%)	N	(%)			
Всего больных, проходивших лечение	176		1643				
Успешное лечение <sup>а</sup>	118	[71]	1270	[80]	0,88	[0,8–0,98]	<0,01
Неблагоприятные исходы	49	[29]	317	[20]	1,5	[1,1–1,9]	<0,01
Смерть	17	[10]	49	[3]	3,2	[1,9–5,5]	<0,001
Неэффективное лечение	14	[8]	35	[2]	3,7	[2,0–6,8]	<0,001
Потеря для последующего наблюдения	18	[11]	233	[15]	0,7	[0,5–1,1]	0,15

ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ТБ – туберкулез.  
<sup>а</sup> Излеченные больные и больные, завершившие лечение без результатов мазков.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Это первая публикация из Бухарской области Узбекистана, в которой исследуется связь между ТБ и диабетом. Около 10% больных ТБ имели диабет, причем у большинства этот диагноз был поставлен ранее. Среди пациентов с ТБ и диабетом чаще встречались женщины, люди старших возрастных групп, пенсионеры и пациенты, у которых была зарегистрирована инвалидность или нетрудоспособность. У пациентов с ТБ и диабетом чаще наблюдались легочный ТБ, положительные результаты микроскопии мокроты и полости на рентгенограммах по сравнению с пациентами, которые имели только ТБ. Несмотря на то, что режимы лечения обеих групп были одинаковые, пациенты с диабетом и ТБ позже достигали конверсии мокроты и имели хуже исходы лечения, главным образом из-за более высокой смертности и более частых случаев неэффективного лечения.

Сильная сторона этого исследования заключалась в большом числе новых больных ТБ, которые были зарегистрированы в обычных условиях в Бухарской области за 3 года, 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 исследований, выполненных с данными о здоровье, собранными для обычных, не исследовательских, целей (RECORD, REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data), а также твердых этических принципов (20–22). В исследовании были и некоторые ограничения, которые заключались в том, что данные были вторичные и порой в журналах регистрации и медицинских картах информация была неполная; заключение о конверсии мокроты чаще делали на основании микроскопии мокроты, а не культурального исследования; и данные из опросников вводили в электронную базу данных только один раз, а не дважды.

В этом исследовании пациенты с диабетом и ТБ, как правило, были старше, чем пациенты без диабета, и это согласуется с исследованиями, проведенными в других частях мира (23–25). Аналогично, в этом исследовании туберкулез с положительными результатами микроскопии и полостями у больных с диабетом встречался чаще, чем у больных без диабета; схожие результаты отмечали другие исследователи, которые чаще находили заболевания с положительной микроскопией (26) и полостями у пациентов с диабетом, особенно при плохом гликемическом контроле (27). Причины этих различий не ясны, но они могут быть результатами или более позднего обращения пациентов за медицинской помощью, или неполного скрининга пациентов из групп высокого риска, в том числе с сопутствующим диабетом.

В этом исследовании была выявлена задержка конверсии микроскопии мокроты через 2 месяца после начала лечения и позже, что тоже согласуется с более ранними исследованиями из Индии и Китая (25, 26). Культуральный анализ мокроты является более информативным для оценки бактериологического статуса больных в ходе наблюдения, но обычно эти анализы слишком сложно проводить на регулярной основе. Тем не менее, в результате систематического анализа исследований 1980–2010 гг. было найдено девять работ, в которых на 2-й–3-й месяц лечения определяли, приводит ли диабет к более долгому пе-

риоду положительных культур, при этом в шести из этих исследований указаны относительные риски больше 2, а в трех – меньше 1 (7).

У пациентов с ТБ и диабетом в этом исследовании были хуже исходы лечения по сравнению с теми, у кого не было диабета, при этом два основных неблагоприятных результата были смерть и неэффективное лечение; эти данные согласуются с результатами других исследований (7, 8). Наконец, имеется все больше данных о том, что у больных с диабетом плохой гликемический контроль отрицательно сказывается на результатах лечения ТБ (27, 28) и что курение более одной пачки сигарет в день существенно увеличивает риск смерти у пациентов с двумя болезнями (29). В настоящем исследовании не было собрано данных именно по этим вопросам, это те области, которые необходимо изучать в дальнейшем. Причины неблагоприятных исходов остаются неясными, но вероятно они связаны с тем, что при диабете повреждается клеточный иммунитет, не так, как при инфекции ВИЧ, когда вирус атакует CD4 Т-лимфоциты, а в результате нарушения функций и активации макрофагов, моноцитов и лимфоцитов (30).

Из этого исследования следует несколько выводов. Во-первых, есть необходимость стандартно проводить скрининг больных ТБ на диабет, спрашивая пациентов, есть ли у них такой диагноз, и следует рассмотреть возможность проводить скрининг оставшейся части пациентов с помощью анализа глюкозы в крови натощак. С этим методом новый диагноз диабета был поставлен только 1–2% пациентов, поэтому Национальной программе борьбы с ТБ в Узбекистане необходимо будет решить, нужно ли будет проверять всех пациентов или анализ крови следует предлагать пациентам только из групп высокого риска, например, людям 50 лет и старше. Во-вторых, после выявления пациентов с диабетом, чтобы улучшить их показатели конверсии мазков по ходу лечения и исходы лечения ТБ, важно направлять этих пациентов в качественные лечебные учреждения с надлежащим вниманием к лечению диабета (28). И наконец, консультации по образу жизни должны быть предоставлены тем, кто страдает одновременно диабетом и ТБ. В этом исследовании лишь небольшая часть пациентов с диабетом и ТБ курила сигареты, но курение повышает риск смерти, и поэтому необходимо поощрять всех пациентов с ТБ прекратить курить (29).

В заключение, в этом исследовании, проведенном в Бухарской области Узбекистана, было установлено, что около 10% новых больных ТБ имеют диабет, и эта ассоциация особо заметна в старших возрастных группах. У пациентов с двумя болезнями чаще наблюдался легочный ТБ с положительными мазками и полостями на рентгенограммах грудной клетки, во время лечения медленнее происходила конверсия мазков и результаты лечения были хуже по сравнению с пациентами, которые не имели диабета. Национальной программе борьбы с ТБ потребуется уделять больше внимания регулярному обследованию больных ТБ на диабет и качественному ведению диабета у пациентов с этими двумя заболеваниями. Диабет обнаруживается среди больных ТБ после появления связанных с диабетом клинических симптомов, но это не исключает возможности того, что могут быть больные с невыявленным диабетом среди тех, кто не был обследован. В этой связи Национальная программа борьбы с ТБ должна разработать метод скрининга всех больных ТБ на уровень глюкозы или гликированного гемоглобина в крови, независимо от клинических проявлений диабета, особенно среди лиц в возрасте 40 лет и старше. Своевременное направление к специалисту для лечения диабета и правильный подбор противодиабетических средств для больных ТБ может улучшить исход лечения ТБ. Необходимо также улучшить качество диагностики и мониторинга лечения.

**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 се-

минаров. 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

1. Stevenson CR, Critchley JA, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Dye C et al. Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health. *Chronic Illn.* 2007;3:228–45.
2. 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.
3. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:737–6. doi:10.1016/S1473-3099(09)70282-8.
4. 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.
5. Jeon CY, Harries AD, Baker MA, Hart JE, Kapur A, Lönroth K et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Trop Med Int Health.* 2010;15:130014. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02632.x.
6. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*, 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013 ([http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf), по состоянию на 1 февраля 2016 г.).
7. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönroth 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.
8. 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.
9. 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](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44698/1/9789241502252_eng.pdf), по состоянию на 1 февраля 2016 г.).
10. Конъюнктурный отчет по туберкулезу по Бухарской области, 2014 г. Бухара: Бухарский областной ТБ-диспансер, 2014.
11. Сборник отчетов по Бухарской области, 2014 г. Бухара: Управление здравоохранения Бухарской области; 2014.
12. Приказ № 552 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 24 ноября 1995 года. Ташкент: Министерство здравоохранения Республики Узбекистан; 1995.
13. Naik B, Kumar AMV, Satyanarayana S, Suryakant MD, Swamy S, Nair P et al. Is screening for diabetes among tuberculosis patients feasible at the field level? *Public Health Action.* 2013;3(Suppl. 1):S34–7. doi:10.5588/pha.13.0022.
14. India Tuberculosis-Diabetes Study Group. Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus in India. *Trop Med Int Health.* 2013;18(5):636–45. doi:10.1111/tmi.12084.
15. Li L, Lin Y, Mi F, Tan S, Liang B, Guo C et al. Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus in China. *Trop Med Int Health.* 2012;17:1294–301. doi:10.1111/j.1365-3156.2012.03068.x.
16. Alavi SM, Khoshkhoy MM. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus: co-existence of both diseases in patients admitted in a teaching hospital in the southwest of Iran. *Caspian J Intern Med.* 2012;3(2):421–4.
17. Adeyoyibi T, Weigl B, Greb H, Neogi T, McGuire H. New screening technologies for type 2 diabetes mellitus appropriate for use in tuberculosis patients. *Public Health Action.* 2013;3(Suppl. 1):S10–17. doi:10.5588/pha.13.0036.

18. 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](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/2/9789244547830_rus.pdf), по состоянию на 8 февраля 2016 г.).
19. Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №160. Ташкент: Министерство здравоохранения; 2003 (<http://dots.uz/publications.htm>, по состоянию на 1 февраля 2016 г.).
20. 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.ijso.2014.07.013.
21. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Irene Petersen I et al. and RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *Plos Med*. 2015;12(10):e1001885. doi:10.1371/journal.pmed.1001885.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Khanna A, Lohya S, Sharath BN, Harries AD. Characteristics and treatment response in patients with tuberculosis and diabetes mellitus in New Delhi, India. *Public Health Action*. 2013;3(Suppl. 1):S48–50. doi:10.5588/pha.13.0025.
26. Fengling Mi, Shouyong Tan, Li Liang, Harries AD, Hinderaker SG, Lin Y et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: pattern of tuberculosis, two-month smear conversion and treatment outcomes in Guangzhou, China. *Trop Med Int Health* 2013;18:1379–85. doi:10.1111/tmi.12198.
27. 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.
28. 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.
29. Reed GW, Choi H, Lee SY, Lee M, Kim Y, Park H et al. Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8:e58044. doi:10.1371/journal.pone.0058044.
30. Bridson TL, Govan BL, Norton RE, Schofield L, Ketheesan N. The double burden: a new-age pandemic meets an ancient infection. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 2014;108:676–8. doi:10.1093/trstmh/tru135.

## Original research

# CHARACTERISTICS AND TREATMENT OUTCOMES OF NEW PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH COMORBIDITIES IN THE SAMARKAND REGION, UZBEKISTAN

Sayyora Yusupova,<sup>1</sup> Shoira Nurullayeva,<sup>1</sup> Umid Sadikov,<sup>1</sup> Jamshid Gadoev,<sup>2</sup> Natavan Alikhanova,<sup>3</sup> Rony Zachariah,<sup>4</sup> Anthony Harries<sup>5</sup>

<sup>1</sup> The Samarkand Regional TB Dispensary, Samarkand, Uzbekistan

<sup>2</sup> World Health Organization Country Office, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup> The Scientific Research Institute of Lung Diseases, Baku, Azerbaijan

<sup>4</sup> Médecins Sans Frontières, Brussels Operational Centre, City of Luxembourg, Luxembourg

<sup>5</sup> International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France

Corresponding author: Sayyora Yusupova (email: samoblbt@mail.ru)

## ABSTRACT

Despite good progress made in the fight against tuberculosis (TB), the disease remains a major public health threat worldwide. Comorbid diseases that increase the risk of developing active TB and have a negative impact on final treatment outcomes include HIV and diabetes mellitus. The effect of other conditions such as peptic ulcer and asthma/chronic obstructive pulmonary disease (together defined as COPD for this study) on TB is not clear. There is also little information in Uzbekistan about the interaction between these comorbidities and TB. This study was therefore carried

out to assess the characteristics and treatment outcomes of TB patients with these specific comorbid conditions. This was a descriptive study of a cohort of patients with newly diagnosed pulmonary TB with specific comorbidities in the Samarkand region, Uzbekistan, from 2012 to 2013. There were 1260 patients with newly diagnosed TB, of whom 193 (15%) had comorbidities: diabetes ( $n = 116$ , 9%), HIV ( $n = 27$ , 2%), COPD ( $n = 29$ , 2%) or peptic ulcer ( $n = 22$ , 2%). Diabetes, COPD and peptic ulcer disease were mainly found in patients aged 55 years and above, while HIV coinfection was mainly found in

patients aged 25–54 years. Clinical characteristics were fairly similar between those with and without comorbidities. Compared with those who had no comorbidities, patients with comorbidities had significantly reduced treatment success (78% versus 92%), a higher rate of death (9% versus 2%) and higher treatment failure (2% versus <1%). In conclusion, more attention needs to be paid to a systematic and timely approach to the screening and treatment of comorbidities in TB patients, to improve treatment outcomes and reduce mortality.

**Keywords:** ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE AIRWAYS DISEASE, CENTRAL ASIA, DIABETES MELLITUS, HIV, OPERATIONAL RESEARCH, PEPTIC ULCER, SORT IT, TUBERCULOSIS

## INTRODUCTION

Despite good progress in the fight against tuberculosis (TB), the disease remains a major public health threat worldwide and an important killer of men, women and children. TB is highly linked to poverty

and the socioeconomic environment, but there are also important codeterminants and comorbidities associated with the risk of active disease and outcomes during treatment (1). Indeed, the association with comorbidities and their management is explicit in pillar 1 of the World Health Organization's (WHO's) new *End TB Strategy* (2). Important comorbidities

that can increase the risk of active TB in persons with latent TB infection, and therefore can adversely affect final treatment outcomes, include HIV and diabetes mellitus, as well as other conditions such as peptic ulcer disease, asthma and chronic obstructive pulmonary disease (together defined as COPD for the purpose of this study).

HIV increases the risk of TB by about 30 times compared with the normal population, and TB patients who are coinfecting with HIV and receiving only standardized chemotherapy for TB have poor outcomes compared with those who have TB only (3). The case-fatality rate is higher, and in those who complete treatment there is a higher rate of recurrent TB. Treatment outcomes are worse for several reasons: stigma leading to delays in seeking care and thus more advanced disease at the time of presentation to health services; difficulties in making an accurate diagnosis of smear-negative TB; and HIV-related opportunistic infections (4). In 2013, it was estimated that 1.1 million persons had HIV-associated TB, of whom 360 000 died (5).

Diabetes increases the risk of TB by about two or three times (6, 7) and although the interaction between the two diseases is not as strong as with HIV, the absolute numbers of persons with diabetes (estimated at 382 million worldwide in 2013, compared with 35 million living with HIV) means the association is of important public health and programmatic significance (8). In 2012, the population-attributable fraction of diabetes for adult TB cases globally was estimated at 15%, and the number of adult TB cases associated with diabetes was 1 042 000, almost the same the number observed for HIV-associated TB (9). TB patients who also have diabetes tend to take a longer time for sputum conversion from positive to negative, and are also at increased risk of unfavourable outcomes such as death and treatment failure, or of relapse after successful completion of treatment (10).

Although the effects of HIV and diabetes on the risk of TB and TB treatment outcomes are well documented and established, this is not the case for COPD and peptic ulcer, for which there is limited evidence on their effects on TB treatment outcomes. There is anecdotal evidence that, anti-TB medication may aggravate peptic ulcer, which may affect adherence to treatment and negatively affect treatment outcomes. Conditions such as COPD may be associated with

fibrotic changes in the lung and reduced drug penetration into lung tissues, all of which may have an adverse effect on treatment success. Furthermore, the use of corticosteroids to manage COPD may increase the risk of active TB (1).

Uzbekistan is a country with a high TB burden (11). In addition, high levels of multidrug-resistant TB (MDR-TB – defined as resistance to both isoniazid and rifampicin) may further complicate the management of comorbidities and particularly TB treatment outcomes. In the Samarkand region of Uzbekistan, as per national guidelines (12), individuals with HIV, diabetes, chronic lung diseases and peptic ulcer are routinely screened for TB in the TB facilities, using a questionnaire, tuberculin skin test, radiography and sputum investigation. To the authors' knowledge, there is no published literature from the region that has assessed the outcomes of TB patients with such comorbid conditions. This retrospective cohort study was therefore carried out in order to better understand the influence of these specific comorbidities on TB treatment outcomes. The aim of this study was to assess the characteristics and treatment outcomes of TB patients in the Samarkand region of Uzbekistan who had specific comorbid conditions. Specific objectives for the period 2012–2013 among newly registered TB patients were to report on: (i) the number (and proportion) with specific comorbidities such as diabetes, HIV, peptic ulcer and COPD; (ii) their sociodemographic and clinical characteristics; and (iii) treatment outcomes stratified by the presence and type of comorbidity.

## METHODS

### STUDY DESIGN

This was a retrospective descriptive cohort study of new pulmonary TB patients with comorbid diseases.

### SETTING

#### General setting

Uzbekistan is a central Asian country with an estimated population of around 30 million. Uzbekistan comprises 12 provinces (oblasts), one autonomous republic (Republic of Karakalpakstan) and the capital city, Tashkent. Samarkand is one of the 12 provinces, with a population of approximately 3.4 million; more than 40% of the population lives in urban areas.

### TB control

The DOTS strategy (Directly Observed Treatment, Short course) (13) was adopted in Samarkand in 2000 and expanded to the entire region by the end of 2004. Case finding, diagnosis, treatment regimens, treatment outcomes and monitoring and evaluation follow WHO guidelines for the treatment of TB (14). TB control measures in the region are maintained by a network of TB facilities and the primary health-care system.

In the Samarkand region, there are three TB clinics, 14 TB departments and one specialized sanatorium for children. In line with local guidelines, all new TB patients start treatment through inpatient care and continue it in outpatient primary health-care facilities (15). Only two TB clinics have inpatient units; a total of 765 hospital beds are designated for TB patients in the region. Patients are sent to one of the two inpatient units, according to their place of residence. Thus, information about all new patients is collected in the registers of the two TB inpatient departments. These two inpatient clinics are basic medical units for the region and each patient's registration details and notes about treatment outcomes are collected there. In 2012, one of the two TB clinics was closed for reconstructions works and some patients started treatment outside the Samarkand region in the neighbouring region. Therefore, the database for 2012 included new pulmonary TB patients from only one clinic, located in Samarkand region, while, for 2013, information from both TB clinics was included.

### STUDY POPULATION

The study included all new pulmonary TB patients who started treatment in the inpatient TB clinics of the Samarkand oblast, during 2012–2013. Patients with MDR-TB were excluded from the study.

### DATA VARIABLES, SOURCES OF DATA AND DATA COLLECTION

Data variables included baseline data of TB registration number, date of starting treatment, site of TB, sputum smear results, residence status, age, sex, education, employment status, marital status, HIV status, a past history of diabetes or a new diagnosis of diabetes based on results of fasting blood glucose at the time of TB registration, and a past or current history of COPD or peptic ulcer. Treatment outcomes were based on standardized definitions of cured, treatment completed, died, failed, lost to follow-up

and transferred out. The sources of data for the study were the TB patient registers and individual TB patient cards from the two inpatient departments in Samarkand. Data were collected from July to December 2014 using a paper-based questionnaire.

### DATA ANALYSIS

The data were single entered to EpiData 3.1 (EpiData Association, Odense, Denmark). Sociodemographic and clinical characteristics of patients with pulmonary TB and comorbidities were described using frequencies and proportions. In addition, treatment outcomes of patients according to the presence or absence of comorbidities were described and compared using the chi-square test (adjusted), with relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs). Levels of significance were set at 5%, using two-tailed *P* values.

### ETHICS

Permission to conduct this study was obtained from the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Ethical approval was additionally sought from the Ethics Advisory Group of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease in Paris, France.

## RESULTS

During the 2-year period, there were 1260 patients registered with new TB, of whom 193 (15%) had a comorbid condition such as diabetes, HIV, COPD or peptic ulcer (see Table 1). One patient had two comorbidities. There was no significant difference in the frequency of comorbid conditions among new pulmonary TB patients between the two years. The most common comorbidity was diabetes, which

**TABLE 1. THE NUMBER AND PROPORTION OF NEW TUBERCULOSIS PATIENTS WITH COMORBIDITIES, SAMARKAND REGION, UZBEKISTAN, 2012–2013**

Characteristics	2012, n (%)	2013, n (%)	Total, n (%)
All new TB patients	461	799	1260
TB patients with comorbidities	64 (14)	129 (16)	193 (15)
Diabetes mellitus	41 (9)	75 (9)	116 (9)
HIV	12 (3)	15 (2)	27 (2)
COPD	5 (1)	24 (3)	29 (2)
Peptic ulcer	6 (1)	15 (2)	22 (2)

COPD: asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease; TB: tuberculosis.

accounted for 60% of the specified comorbid conditions over the 2 years.

Sociodemographic and clinical characteristics of TB patients with and without comorbidities are shown in Table 2. There were more men than women in all groups, and especially those with HIV infection. For those with no comorbidities, there was a fairly even

spread of age; however, in patients with diabetes, COPD or peptic ulcer, substantially more patients were aged 55 years and above (72% for diabetes, 72% for COPD and 55% for peptic ulcer), while all patients with HIV infection were aged 25–54 years. Residence was rural in over 80% of all groups, except for HIV, where 33% of the patients had an urban residence. Most patients were married, although the percentage was lower for those with HIV infection. For those with no comorbidities, there was a fairly even spread of employment categories. However, the majority of those with HIV were unemployed (89%), while the majority of those with diabetes, COPD or peptic ulcer were pensioners or recorded as invalids (73% for diabetes, 72% for COPD and 68% for peptic ulcer). Clinical characteristics were fairly similar between the different groups, with more patients being sputum smear negative for acid-fast bacilli and more having no cavities on chest radiography. In patients with HIV infection, there was a higher frequency of negative sputum smears and no radiographic cavities, while in those with diabetes there was a higher frequency of positive sputum smears and radiographic cavities.

Treatment outcomes in all patients, and stratified by those with no comorbidities and those with comorbidities (combined and separate), are shown in Table 3. There was a significantly lower risk of treatment success in patients with comorbidities

**TABLE 2. SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE NEW TUBERCULOSIS PATIENTS WITH AND WITHOUT COMORBIDITIES, SAMARKAND REGION, UZBEKISTAN, 2012–2013**

Characteristics	Patients with no comorbidities, n (%)	Patients with comorbidities			
		Diabetes mellitus, n (%)	HIV, n (%)	COPD, n (%)	Peptic ulcer, n (%)
All patients	1067	116	27	29	22
Male	602 (56)	63 (55)	22 (81)	17 (59)	12 (54)
Female	465 (44)	53 (45)	5 (19)	12 (41)	10 (46)
<b>Age, years</b>					
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)
<b>Residence</b>					
Urban	154 (14)	11 (10)	9 (33)	5 (17)	0
Rural	913 (86)	105 (90)	18 (67)	24 (83)	22 (100)
<b>Marital status</b>					
Married	874 (82)	109 (94)	20 (74)	26 (90)	19 (86)
Single	167 (16)	5 (4)	3 (11)	2 (7)	3 (14)
No data	26 (2)	2 (2)	4 (15)	1 (3)	0
<b>Employment</b>					
Employed	51 (5)	3 (3)	1 (4)	1 (3)	1 (4)
Not employed	504 (47)	28 (24)	24 (89)	7 (24)	6 (27)
Student/pupil	17 (2)	0	0	0	0
Pensioner	413 (39)	73 (63)	0	18 (62)	12 (54)
Invalid	78 (7)	12 (10)	2 (7)	3 (10)	3 (14)
No data	4 (<1)	0	0	0	0
<b>Sputum smear results for acid-fast bacilli</b>					
Sputum positive	354 (33)	48 (41)	9 (33)	10 (34)	8 (36)
Sputum negative	713 (67)	68 (59)	18 (67)	19 (66)	14 (64)
<b>Cavities on chest X-ray</b>					
Yes	439 (41)	52 (45)	7 (26)	12 (41)	9 (41)
No	627 (59)	64 (55)	20 (74)	17 (59)	13 (59)
<b>Site of TB</b>					
Pulmonary	1046 (98)	114 (98)	25 (93)	29 (100)	22 (100)
Pulmonary and extrapulmonary	21 (2)	2 (2)	2 (7)	0	0

COPD: asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease; TB: tuberculosis.

**TABLE 3. TREATMENT OUTCOMES AMONG NEW TUBERCULOSIS PATIENTS WITH AND WITHOUT COMORBIDITIES, SAMARKAND REGION, UZBEKISTAN, 2012–2013**

Characteristics	Enrolled for treatment, n	Treatment success, n (%)	Unfavourable treatment outcome			
			Died, n (%)	Failure, n (%)	Lost to follow-up, n (%)	Not evaluated, n (%)
All patients	1260	1136 (90)	45 (3)	8 (<1)	27 (2)	44 (3)
Patients with no comorbidities	1067	985 (92)	27 (2)	4 (<1)	20 (2)	31 (3)
Patients with comorbidities	193	151 (78)	18 (9)	4 (2)	7 (4)	13 (7)
Diabetes mellitus	116	97 (84)	9 (7)	3 (3)	1 (1)	6 (5)
HIV	27	14 (52)	4 (15)	3 (11)	1 (4)	5 (18)
COPD	29	23 (79)	3 (10)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
Peptic ulcer	22	18 (82)	2 (9)	0	1 (4)	1 (4)

COPD: asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease; TB: tuberculosis.

compared with those with no comorbidities (RR: 0.8, 95% CI: 0.8–0.9,  $P < 0.001$ ) and these differences were also significant when patients with diabetes (RR: 0.9, 95% CI: 0.8–0.98,  $P < 0.01$ ) and patients with HIV infection (RR: 0.6, 95% CI: 0.4–0.8,  $P < 0.001$ ) were also compared with those who had no comorbidities. In those with comorbidities, there was a significantly higher risk of death (RR: 3.7, 95% CI: 2.1–6.6,  $P < 0.001$ ), treatment failure (RR: 5.5, 95% CI: 1.4–22.0,  $P = 0.04$ ) and transfer out (RR: 2.4, 95% CI: 1.2–5.0,  $P = 0.02$ ) compared with those who had no comorbidities. Again, these differences in the risk of death were also significant for patients with diabetes (RR: 3.1, 95% CI: 1.5–6.4,  $P < 0.01$ ) and patients with HIV infection (RR: 5.9, 95% CI: 2.2–15.6,  $P < 0.01$ ) compared with those who had no comorbidities.

Unfavourable treatment outcomes (defined as any outcome other than treatment success) are shown in Table 4. There was a significantly higher risk of unfavourable outcomes in patients with comorbidities compared with those who had no comorbidities and these significant risks were also found for patients with diabetes, HIV and COPD.

## DISCUSSION

This is the first report from the Samarkand region, Uzbekistan, on the characteristics and treatment outcomes of new TB patients with four specific comorbidities – diabetes, HIV, COPD and peptic ulcer. About 15% of patients had a coexisting comorbid condition, with diabetes accounting for more than half of these diseases. Of note, those with diabetes, COPD or peptic ulcer were mostly older than 55 years and tended to be pensioners and/or recorded as invalids. HIV infection was less common and tended to occur in younger and unemployed persons. Treatment success was reduced and adverse outcomes were increased in those with comorbid conditions, especially for patients with diabetes, HIV infection or COPD, and this was largely due to an increased risk of death, treatment failure and transfer out.

The strengths of this study were the large consecutive sample of new TB patients registered under routine conditions in the Samarkand region over 2 years, which makes the results representative of the situation in the country. STROBE

**TABLE 4. UNFAVOURABLE TREATMENT OUTCOMES AMONG NEW TUBERCULOSIS PATIENTS WITH AND WITHOUT COMORBIDITIES, SAMARKAND REGION, UZBEKISTAN, 2012–2013**

Characteristics	Enrolled for treatment, n	Unfavourable treatment outcome, <sup>a</sup> n (%)	RR (95% CI)	P value <sup>b</sup>
All patients	1260	124 (9.8)		
Patients with no comorbidities	1067	82 (7.7)	Reference	
Patients with comorbidities	193	42 (21.8)	2.8 (2.0–4.0)	<0.001
Diabetes	116	19 (16.4)	2.1 (1.3–3.4)	<0.01
HIV	27	13 (48.1)	6.3 (4.1–9.8)	<0.001
COPD	29	6 (20.7)	2.7 (1.3–5.7)	0.02
Peptic ulcer	22	4 (18.1)	2.4 (0.9–5.9)	NS

CI: confidence interval; COPD: asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease; NS: not significant; RR: relative risk; TB: tuberculosis.

<sup>a</sup>Died, treatment failure, lost to follow-up, transferred out and not evaluated.

<sup>b</sup>Compared with patients who had no comorbidities.

(STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) guidelines and sound ethical principles were also followed for conducting and reporting on this observational study (16, 17). There were some limitations in that data were sometimes missing from the registers and treatment cards and some treatment outcomes were not evaluated.

The findings of this study are consistent with previous and current literature (18, 19). HIV infection in the patients in this study tended to occur in younger and unemployed persons, and, although these data were not collected, they may include high-risk vulnerable groups, such as adolescents, men who have sex with men, injecting drug users, prisoners and migrants (19). Smear-negative pulmonary disease with less evidence of cavities on chest radiography is more characteristic of HIV-associated TB, and treatment outcomes in patients with TB are also known to be adversely affected by HIV (3). In 2012 and part of 2013, antiretroviral therapy in Uzbekistan was only started in HIV-infected TB patients at the end of anti-TB therapy, and such a delay is known to be associated with significantly increased mortality during therapy (20).

The patients in this study with diabetes, and TB tended to be older than patients without diabetes and this is consistent with studies carried out in other parts of the world (21, 22). Similarly, cavitation and smear-positive disease were more common in

TB patients with diabetes compared with the other groups; this is in line with other studies that found lower lung involvement, extensive parenchymal lesions, multiple cavities and large cavities more often in diabetes patients, and particularly in those diabetes patients with poor glycaemic control (23). It is well established that treatment outcomes are worse in TB patients with diabetes, with the risk of death and failure being particularly increased (10, 24). There was no measure of diabetes control in the study patients, but hyperglycaemia and poor control of diabetes are associated with an increased risk of unfavourable outcomes and higher 1-year mortality (25).

The association between TB and other comorbidities such as COPD and peptic ulcer is less clear. Certainly, the use of acid-suppressive medication for peptic ulcer disease is associated with an increased risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* and active TB (26). Furthermore, TB of the stomach or duodenum can mimic non-healing peptic ulcers (27), so vigilance is needed if these two conditions are suspected or diagnosed. Corticosteroids, given either by inhalation or orally, and often used in the prevention and treatment of asthma and chronic obstructive airways disease, can increase the risk of incident active TB (28). There was no information available in this study about the use of corticosteroids, but this will be important data to collect in future studies.

The study has some important policy implications. First, given the association of HIV and diabetes with TB treatment outcomes, it will be important for Uzbekistan to ensure that all TB patients are regularly and systematically screened for HIV and diabetes at the time of registration, in line with recommendations of the *WHO policy on collaborative TB/HIV activities* (29) and the *WHO/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes* (30). Second, in patients with HIV-associated TB, it will be important to start antiretroviral therapy as soon as possible after the start of TB treatment, along with co-trimoxazole preventive therapy, as both these interventions are recommended by WHO and are well established to reduce HIV-related morbidity and mortality (3, 31). Similarly, patients with both diabetes and TB need referral for good quality diabetes care, to reduce the risk of diabetes-related complications and to improve the outcomes of TB treatment (25). Third,

more work needs to be done to both measure and understand the association of COPD and peptic ulcer with active TB. At the same time, further research should be carried out locally to determine whether other possible comorbidities are associated with TB (1).

In conclusion, this study has shown that about 15% of new pulmonary TB patients in the Samarkand region of Uzbekistan had one of four specific comorbidities, with diabetes being the most common disease. The comorbidities of diabetes, COPD and peptic ulcer were particularly associated with older age, while HIV infection tended to occur in younger age groups. Patients with comorbidities had worse treatment outcomes compared with those who had no documented comorbidities, especially for death or treatment failure. A more systematic approach to screening and treatment of comorbidities in TB patients will be needed to improve treatment outcomes and reduce mortality.

**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 (TDR), which is hosted by the World Health Organization (WHO). The model is based on a course developed jointly by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and *Médecins sans Frontières*. The specific SORT IT programme that resulted in this publication was jointly developed and implemented by the WHO Regional Office for Europe; TDR; the Operational Research Unit, *Médecins Sans Frontières*, Brussels Operational Centre, Luxembourg; and the Centre for Operational Research, The Union, Paris, France.

We are grateful for the support of the WHO Country Office in Astana, Kazakhstan, for its support in hosting the training workshops. We also appreciate the active involvement of the WHO country offices and the ministries of health in Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan and Uzbekistan in the selection of candidates for training in operational research and identification of research projects in line with their priorities.

**Source of funding:** The programme was funded by the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases at the World Health Organization (WHO/TDR), the United States Agency for International Development, through a grant managed by WHO/TDR, and the "Partnership project for TB control" in Uzbekistan. Additional support was provided by the WHO Regional Office for Europe; the Department for International Development, United Kingdom of Great Britain and

Northern Ireland; and Médecins Sans Frontières. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Conflict of interests:** None declared.

**Disclaimer:** The authors alone are responsible for the views expressed in this publication and they do not necessarily represent the decisions or policies of the World Health Organization.

## REFERENCES

- 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](http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf), accessed 4 February 2016).
- 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](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_main_text.pdf), accessed 4 February 2016).
- 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](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0014/152015/e95786.pdf), accessed 4 February 2016).
- Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 520 [Order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan № 520]. Tashkent: Ministry of Health; 1999.
- World Health Organization. The five elements of DOTS (<http://www.who.int/tb/dots/whatisdots/en/>, accessed 4 February 2016).
- Treatment of tuberculosis: guidelines, 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010 (WHO/HTM/TB/2009.420; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf), accessed 4 February 2016).
- Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №160 [Order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan № 160]. Tashkent: Ministry of Health; 2003 (<http://dots.uz/publications.htm>, accessed 28 January 2016).
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, for the STROBE initiative. The Strengthening of Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007; 370:1453–7.
- 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.
- 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. WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012(WHO/HTM/TB/2012.1 and WHO/HIV/2012.1; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/1/9789241503006\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/1/9789241503006_eng.pdf?ua=1&ua=1), accessed 4 February 2016).
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](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44698/1/9789241502252_eng.pdf), accessed 1 February 2016).
31. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Geneva: World Health organization; 2013 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf?ua=1), accessed 4 February 2016).

## Оригинальное исследование

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

Сайера Юсупова<sup>1</sup>, Шоира Нуруллаева<sup>1</sup>, Умид Садиков<sup>1</sup>, Jamshid Gadoev<sup>2</sup>, Натаван Алиханова<sup>3</sup>, Rony Zachariah<sup>4</sup>, Anthony Harries<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Самаркандский областной противотуберкулезный диспансер, Самарканд, Узбекистан

<sup>2</sup> Страновой офис Всемирной организации здравоохранения, Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт легочных заболеваний, Баку, Азербайджан

<sup>4</sup> «Врачи без границ», Брюссельский операционный центр, Люксембург

<sup>5</sup> 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)
<b>Возраст, лет</b>					
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)
<b>Место жительства</b>					
Город	154 (14)	11 (10)	9 (33)	5 (17)	0
Село	913 (86)	105 (90)	18 (67)	24 (83)	22 (100)
<b>Семейное положение</b>					
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
<b>Трудоустройство</b>					
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
<b>Результаты мазка мокроты на КУБ</b>					
Положительные	354 (33)	48 (41)	9 (33)	10 (34)	8 (36)
Отрицательные	713 (67)	68 (59)	18 (67)	19 (66)	14 (64)
<b>Полости на рентгенограмме грудной клетки</b>					
Да	439 (41)	52 (45)	7 (26)	12 (41)	9 (41)
Нет	627 (59)	64 (55)	20 (74)	17 (59)	13 (59)
<b>Формы ТБ</b>					
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, <sup>a</sup> N (%)	ОР (95%-ный ДИ)	P-значение <sup>b</sup>
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.

<sup>a</sup> Смерть, неэффективное лечение, потерянные для дальнейшего наблюдения, переведенные в другое учреждение и не классифицированные.

<sup>b</sup> 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 оперативный 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](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](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](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](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.ijisu.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](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](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](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus.pdf?ua=1), по состоянию на 22 февраля 2016 г.).

## Original research

# A COUNTRYWIDE ASSESSMENT OF TUBERCULOSIS AMONG HEALTH-CARE WORKERS IN TUBERCULOSIS HEALTH-CARE FACILITIES IN TAJIKISTAN, 2009–2014

Azamdzhon Mirzoev,<sup>1</sup> Irina Lucenko,<sup>2</sup> Kadridin Pirov,<sup>3</sup> Zulfiya Dustmatova,<sup>3</sup> Alamkhon Akhmedov,<sup>1</sup> Dilyara Nabirova,<sup>4</sup> Serik Suleimenov,<sup>5</sup> Colleen Acosta,<sup>6</sup> Rony Zachariah<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Institute for Post-Diploma Education in Health Care, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan

<sup>2</sup> Centre for Disease Control and Prevention, Riga, Latvia

<sup>3</sup> National Centre of Population Protection from Tuberculosis, Dushanbe, Tajikistan

<sup>4</sup> Centers for Disease Control and Prevention, Central Asia Regional Office, Almaty, Kazakhstan

<sup>5</sup> National Reference Centre for Veterinary Medicine, Almaty, Kazakhstan

<sup>6</sup> World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

<sup>7</sup> Médecins Sans Frontières, Brussels Operational Centre, City of Luxembourg, Luxembourg

Corresponding author: Azamdzhon Mirzoev (email:azamdjon@mail.ru)

## ABSTRACT

The transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients to health-care workers (HCWs) is an issue of global concern, particularly in countries with a high burden of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), such as Tajikistan.

This countrywide study (2009–2014) determined the number of registered tuberculosis (TB) cases and the notification rate among HCWs in TB health-care facilities, compared with the general population; their characteristics; and treatment outcomes.

TB notification rates among staff working in TB facilities ranged from two to ten times higher than those in the general population (6-year average: 585/100 000 versus 89/100 000 respectively). There were 44 staff working in TB facilities with TB: 9 doctors, 13 nurses, 11 nurse assistants, 5 laboratory technicians and 6 non-medical staff (two gardeners, one guard, one electrician, one administrator and one cleaner). Six had previously treated TB and all previous episodes were related to work in TB facilities. Two others had MDR-TB and one had extremely

drug-resistant TB (XDR-TB). Five staff (two with MDR-TB) had diabetes mellitus and one of these died. Treatment success was 89% on a short-course regimen, compared with 60% for retreatment and 33% for MDR/XDR-TB regimens.

TB case notification among staff is high and all types of workers are being affected; the TB risk is recurrent and treatment outcomes for retreatment and drug-resistant TB are poor. We advocate urgent action to improve TB infection control in Tajikistan.

**Keywords:** DIABETES MELLITUS, DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS, INFECTION CONTROL STAFF, OPERATIONAL RESEARCH, SORT IT, TREATMENT OUTCOMES

## INTRODUCTION

The risk of transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients to health-care workers (HCWs) is an issue of concern in many low- and

middle-income countries (1, 2). Most health-care facilities in these countries lack resources to prevent nosocomial transmission of tuberculosis (TB). The risk of TB transmission is considerably higher for HCWs who are in close contact with TB patients, such as in specialized TB health-care facilities (1).

The Republic of Tajikistan is one of the countries in the world with a high burden of multidrug-resistant TB (MDR-TB – resistance to both isoniazid and rifampicin). In 2014, multidrug resistance in new and previously treated TB was estimated to be 13% and 56% respectively (3).

These high percentages of MDR-TB in Tajikistan make TB in health-care workers (HCWs) an issue of serious concern. Based on the data of the Republican Centre for the Protection of the Population from Tuberculosis, 67 TB cases were reported among HCWs in TB and non-TB facilities between 2009 and 2013 (4). However, in the published literature, no evaluation has so far compared case notification rates in the general population with those among HCWs. If rates of TB are found to be higher among HCWs than in the general population, it would imply a higher risk of acquiring TB within health facilities than in the community. Health facilities can be “hot spots” for acquiring and transmitting TB and, as such, rates of TB notification among HCWs serve as a proxy to assess the efficacy of infection control measures in these settings.

In addition, knowledge of the type of HCWs with TB, the type of TB (including pattern of drug resistance), and their treatment outcomes would be very useful to guide efforts for TB prevention and control among HCWs. This is of particular importance, as several countries in this region have scaled up (or are scaling up) access to TB diagnostics and treatment, including for MDR-TB (4, 5). This has resulted in the diagnosis of larger numbers of patients with TB and MDR-TB, whose management involves hospitalization. In turn, this may be associated with hospital overcrowding and is likely to increase the risk of nosocomial transmission of TB in HCWs.

In 2005, a study from Belarus documented a high risk of TB in HCWs in all health facilities in the country, with absolute TB numbers increasing from 15 in 2000 to 28 in 2004 (6). There are, however, only a few published studies from eastern Europe and central Asia among HCWs working within specialized TB facilities where the prevalence of MDR-TB is high.

This study thus aimed to document the countrywide notification of TB in HCWs in specialized TB health-care facilities in Tajikistan, and compared it with the prevalence of TB documented for the general

population. Specific objectives were to determine: (i) the number of registered cases and case notification rates for TB among HCWs working in TB health-care facilities (including doctors, nurses, nurse assistants and non-medical staff); (ii) the characteristics and patterns of TB, stratified by type of HCW; and (iii) treatment outcomes in relation to drug-susceptibility patterns of TB.

## METHODS

### STUDY DESIGN

This was a retrospective cohort study.

### SETTING

#### General setting

The Republic of Tajikistan is a mountainous country with an area of 142 600 km<sup>2</sup>; 93% of the country is made up of mountainous land. The population is approximately eight million, of which 5.9 million (73.6%) live in rural areas (7). Tajikistan borders Afghanistan, Uzbekistan, Kyrgyzstan and China. The country is classified as a low-income country (8). The health system is financed mainly by public funds. The average life expectancy is approximately 73 years (9).

#### The National Tuberculosis Programme

In 2002, the country set up a National Tuberculosis Programme, which follows World Health Organization (WHO) guidelines for TB (10, 11), and this is applied countrywide. TB infection control measures in the country are implemented by a network of TB institutions and through the primary health-care system. The country operates 58 TB centres, 4 regional centres and 29 TB hospitals (12). The total number of beds in TB hospitals in the Republic is more than 1500. The prison system has one TB hospital with a specific ward for patients with MDR-TB. Funding for TB activities is mainly from international donor organizations (about 80%). Public funding for TB in 2013 amounted to 2.5% of the total budget allocated for health (4).

#### TB treatment and infection control measures

TB patients, including patients with drug-resistant forms, receive standardized treatment regimens in accordance with national guidelines, which in turn are based on WHO guidelines (10, 11, 13). The intensive phase of treatment is started through inpatient hospital

care. For drug-sensitive cases, patients may stay in the hospital for two months or more, and in cases of MDR-TB or extensively drug-resistant TB (XDR-TB), patients remain in the hospital for up to eight months.

In accordance with WHO recommendations (14), national guidelines on infection control in TB facilities were developed. However, infection control measures for TB differ across institutions; for example, some use natural ventilation, some use ultraviolet irradiators and others use filters. Furthermore, employees in TB facilities are not always provided with sufficient personal respirators (FFP2 and FFP3), or they are not always used properly, thus increasing the risk of infection. Routine information, education and communication on infection control measures, and refresher training, have to be conducted for all staff (medical and non-medical); however, they are oriented mainly to doctors, nurses and nurse assistants (15).

## STUDY POPULATION

This study includes all HCWs who worked in TB health facilities in Tajikistan from 2009 to 2014 and who developed TB during this period.

## DATA COLLECTION AND STATISTICAL ANALYSIS

Data related to the study objectives were sourced from patient master cards at the Republican Centre for the Protection of the Population from Tuberculosis and from the State Sanitary and Epidemiological Surveillance Service. Data on HCW populations by year and by HCW type were obtained from the Agency on Statistics under [the] President of the Republic of Tajikistan (7). Case notification rates were standardized per 100 000 population. TB treatment outcomes were defined in line with WHO guidelines (10). Summary statistics were used to report results.

EpiData software was used for data entry and analysis (version 3.1 for entry and version 2.2.2.182 for analysis, EpiData Association, Odense, Denmark).

## ETHICAL APPROVAL

The study was approved by the Ministry of Health and Social Protection of the Population and the National Ethics Review Board of Tajikistan. Ethical approval was also received from the Ethics Advisory Group of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France.

## RESULTS

### TB CASE NOTIFICATION RATES AMONG HEALTH-CARE WORKERS AND THE GENERAL POPULATION

Table 1 shows the number and trends in diagnosed cases of TB and case notification rates for the period 2009–2014 of all staff in specialized TB health-care facilities, and in the general population. Compared with the general population, TB case rates among staff working in TB health-care facilities were two to ten times higher than in the general population. The average TB case notification rate for the six-year period among HCWs was 585/100 000 compared with 89/100 000 in the general population.

### DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF TUBERCULOSIS AMONG HEALTH-CARE WORKERS IN

**TABLE 1. NUMBERS AND NOTIFICATION RATES OF CASES OF TUBERCULOSIS AMONG STAFF WORKING IN SPECIALIZED TUBERCULOSIS HEALTH-CARE FACILITIES AND THE GENERAL POPULATION, TAJIKISTAN, 2009–2014**

Indicators	Years					
	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>HCWs in TB health-care facilities</b>						
Number of cases	12	8	3	11	8	2
TB notification/ 100 000 HCWs	1066	679	243	814	581	128
<b>General population</b>						
Number of cases	7482	7641	7609	6929	6495	4529
TB notification/ 100 000 population	101	100	97	87	79	68

TB: tuberculosis.

<sup>a</sup> All those working in TB health-care facilities, including administrative personnel, gardeners, etc.

### SPECIALIZED TUBERCULOSIS HEALTH-CARE FACILITIES AND THE TYPE OF PERSONNEL AFFECTED

Among staff in specialized TB health-care facilities, 44 were diagnosed with TB. This included 9 doctors, 13 nurses, 11 nurse assistants, 5 laboratory technicians and 6 non-medical support staff (two gardeners, one guard, one electrician, one administrator and one cleaner). Their demographic and clinical characteristics are shown in Table 2.

More women than men were affected (61%), but this is probably due to more female staff working in TB

**TABLE 2. CHARACTERISTICS AND PATTERNS OF STAFF WORKING IN SPECIALIZED TUBERCULOSIS HEALTH-CARE FACILITIES, TAJIKISTAN, 2009–2014**

Characteristic	Doctors	Nurses	Nurse assistants	Laboratory personnel	Non-medical staff	All	
						n	%
<b>Sex</b>							
Male	8	2	0	2	5	17	39
Female	1	11	11	3	1	27	61
<b>Age, years</b>							
20–39	3	6	3	1	2	15	34
40–59	3	5	8	3	4	23	52
60+	3	2	0	1	0	6	14
<b>TB category</b>							
New	8	12	8	5	5	38	86
Previously treated	1	1	3	0	1	6	14
<b>TB type</b>							
Smear-positive PTB	4	7	5	1	6	23	52
Smear-negative PTB	5	6	6	4	0	21	48
<b>DST status</b>							
Susceptible	2	7	4	1	6	20	87
MDR-TB	1	0	1	0	0	2	9
XDR-TB	1					1	4
<b>Diabetes</b>							
Yes	1	1	1	2	0	5	11
No	5	11	9	2	6	33	75
No data	3	1	1	1	0	6	14
Total	9	13	11	5	6	44	

DST: drug-susceptibility test; MDR-TB: multi-drug-resistant tuberculosis; PTB: pulmonary tuberculosis; TB: tuberculosis; XDR-TB: extensively drug-resistant tuberculosis.

<sup>a</sup> Non-medical staff include two gardeners, one guard, one electrician, one administrator and one cleaner.

facilities. Of the 38 HCWs diagnosed with TB, five had previously treated TB and their previous TB episodes were all related to work in TB health-care facilities. There were two HCWs who developed MDR-TB, and one had XDR-TB. Five HCWs with TB also had diabetes mellitus. Diabetes status was unknown in six of the HCWs.

## TUBERCULOSIS TREATMENT OUTCOMES AMONG HEALTH-CARE WORKERS IN SPECIALIZED TUBERCULOSIS HEALTH-CARE FACILITIES

TB treatment outcomes stratified by type of treatment regimen are shown in Table 3. Among all staff placed on a short-course regimen (new first-line treatment), treatment success was 89%. This dropped to 60% and

33% in retreatment and MDR/XDR-TB respectively. For comparison, the treatment success rate among the general population placed on a short-course regimen in 2014 was 88% (16).

Of the five TB patients with diabetes as a comorbidity, two had MDR-TB and three had sputum smear-negative pulmonary TB. Of the three registered deaths, one patient had XDR-TB and one had diabetes (short-course regimen).

## DISCUSSION

This six-year audit of TB among staff working in specialized TB health-care facilities in Tajikistan revealed that TB case notification rates are up to ten-fold higher than those reported for the general population. All types of HCWs were affected, including non-medical support staff (such as gardeners and guards), with some HCWs acquiring MDR/XDR-TB. Those with retreatment and drug regimens for drug-resistant TB had worse treatment outcomes.

The findings of this countrywide study are particularly relevant to Tajikistan, as it is one of the high-burden MDR-TB countries in the world. The difference in TB case notification between the general population and HCWs (496/100 000 population) is a rough measure of the TB transmission risk that

**TABLE 3. TUBERCULOSIS TREATMENT OUTCOMES AMONG STAFF WORKING IN SPECIALIZED TUBERCULOSIS HEALTH-CARE FACILITIES, TAJIKISTAN, 2009–2014**

Treatment outcomes	TB regimen <sup>a</sup>		
	Short course, n (%)	Retreatment, n (%)	MDR/XDR-TB, n (%)
Successful	32 (89)	3 (60)	1 (33)
Cured	28	3	1
Treatment completed	4		
Unsuccessful	4 (11)	2 (40)	2 (67)
Died	2		1
Failure		1	
Lost to follow-up	2	1	1

MDR-TB: multi-drug-resistant tuberculosis; TB: tuberculosis; XDR-TB: extensively drug-resistant tuberculosis.

<sup>a</sup> Treatment outcomes based on the treatment regimen applied:

- short course – for new susceptible cases (6 months)
- retreatment – for retreatment cases (8 months)
- MDR/XDR-TB – for MDR/XDR cases (18–24 months).

can be attributed to specialized TB health-care facilities – which is alarmingly high. Such high TB case notification rates compare well with what has been reported from other studies (1). Nevertheless, the findings are a wake-up call to review and improve existing administrative, environmental and personal protection measures in all TB health-care facilities in Tajikistan. These measures will need to align with existing WHO and national guidelines (17, 18).

Improving TB infection control may require additional infrastructure and financial resources, which should be made available. In addition, regular monitoring of levels of compliance with TB infection control is vital. One way of approaching this would be to integrate this activity (using check-lists) into the existing TB framework of quarterly supervision and reporting. Regular independent audits by external evaluators would also be needed, to ensure robust reporting standards. Innovative approaches to encouraging and motivating HCWs in TB health-care facilities to implement the existing guidelines could also be considered. For example, “certificates of excellence” and/or incentives (monetary or non-monetary) could be offered for health facilities that perform well.

The study strengths are that: (i) all TB health facilities in the country over a six-year period were included and so the study reflects the reality of health facilities in the country; (ii) the completeness of the reporting on TB among HCWs was almost 100%, owing to the use of the same diagnostic procedures for TB over the years studied and mandatory reporting of TB; (iii) data on yearly HCW populations allowed calculation of standardized rates and comparisons; and (iv) the study adhered to STROBE (Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines (19).

Study limitations are that it focused only on specialized TB health-care facilities and so the situation may not be representative of TB notification in other types of health-care facilities. The exact reasons behind the erratic trend observed in TB case notification over the study period are also unclear, and further evaluation may be warranted. In part, there might have been under-reporting of cases due to stigma. Four patients were also lost to follow-up and the database used did not include reasons behind this loss. This could be included in the future.

There are a number of additional policy and practice implications that merit discussion.

First, all types of HCWs acquired TB, with, surprisingly, a number of non-medical staff affected, including two gardeners, one guard and one electrician. The latter is a clear indication of the need to extend TB infection control and education outside the walls of the health-care facility. Specific information and education strategies that are better oriented for non-medical staff are needed.

Second, the fact that five laboratory technicians acquired TB is a proxy of possible shortcomings in infrastructural, technical and/or procedural factors at the laboratory level. This merits specific evaluation and focused action.

Third, five patients with retreatment TB had actually acquired their previous TB episode while working in the same health facilities and three TB cases were drug-resistant TB (including one XDR-TB patient who died). Recurrent and ongoing transmission is thus a reality and supports the call to improve TB infection control.

Fourth, five HCWs with TB had diabetes as a comorbidity, while in six HCWs, diabetes status was unknown. Since HCWs with diabetes are at considerably higher risk of acquiring TB and having worse outcomes, it is suggested that all HCWs (medical and non-medical) who are known to have diabetes should avoid working in TB health-care facilities (20). Screening for diabetes status should also be part of routine procedure for all HCWs in TB care. Including HIV screening to the algorithm may also be a worthwhile consideration (21).

Finally, treatment outcomes for HCWs who were on retreatment and drug-resistant TB regimens were poor, underlining the fact that in the absence of new and effective TB treatment, TB infection control is of prime concern.

In conclusion, this study has identified high rates of TB case notification among HCWs in specialized TB health-care facilities and urgent action is needed to improve the situation.

**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 (TDR), which is hosted at the World Health Organization. The model is based on a course developed jointly by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and Médecins sans Frontières. The specific SORT IT programme that resulted in this publication was jointly developed and implemented by the WHO Regional Office for Europe; TDR; the Operational Research Unit, Médecins Sans Frontières, Brussels Operational Centre, Luxembourg; and the Centre for Operational Research, The Union, Paris, France.

We are grateful for the support of the WHO Country Office in Astana, Kazakhstan, for its support in hosting the training workshops. We also appreciate the active involvement of the WHO country offices and the ministries of health in Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan and Uzbekistan in the selection of candidates for training in operational research and identification of research projects in line with their priorities.

**Source of funding:** The programme was funded by the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases at the World Health Organization (WHO/TDR), the United States Agency for International Development, through a grant managed by WHO/TDR. Additional support was provided by the WHO Regional Office for Europe; the Department for International Development, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland; and Médecins Sans Frontières. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Conflict of interests:** None declared.

**Disclaimer:** The authors alone are responsible for the views expressed in this publication and they do not necessarily represent the decisions or policies of the World Health Organization.

## REFERENCES

1. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med*. 2006;3:e494.
2. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med*. 1995;332:92–8.
3. Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf), accessed 20 February 2016).
4. Отчет республиканского центра по защите населения от туберкулеза – 2014 [Report of the Republican Centre for the Protection of the Population from Tuberculosis – 2014]. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan; 2014.
5. Отчет Республиканского центра по защите населения от туберкулеза – 2013 [Report of the Republican Centre for the Protection of the Population from Tuberculosis – 2013]. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan; 2013.
6. Hurevich H, Horbach L, Astrauko A, Kalechitz A, Skrahina A. Modern approach to incidence of tuberculosis among HCW. *Advances in Medical Science in Belarus*. 2005;10:18–19.
7. Социально-экономическое положение Республики Таджикистан январь – декабрь 2014 [Socio-economic status of the Republic of Tajikistan, January- December 2014]. Dushanbe: Agency on Statistics under President of the Republic of Tajikistan ([http://www.stat.tj/en/img/9cb56a51fd83038a939b665b5bfb2333\\_1421133040.pdf](http://www.stat.tj/en/img/9cb56a51fd83038a939b665b5bfb2333_1421133040.pdf), accessed 24 February 2016).
8. The World Bank. Data. Tajikistan. World development indicators (<http://data.worldbank.org/country/tajikistan>, accessed 20 February 2016).
9. Demographic yearbook of the Republic of Tajikistan – 2014. Dushanbe: Agency on Statistics under President of Tajikistan; 2014 ([http://www.stat.tj/en/img/7b6f49435e5d5ae6ec685562d6e28583a\\_1426679070.pdf](http://www.stat.tj/en/img/7b6f49435e5d5ae6ec685562d6e28583a_1426679070.pdf), accessed 23 February 2016).
10. Treatment of tuberculosis. Guidelines, 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010 ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf), accessed 20 February 2016).
11. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva: World Health Organization; 2008 ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf), accessed 20 February 2016).
12. Здоровье населения и деятельности медицинских учреждений в Республике Таджикистан. Министерство здравоохранения Республики Таджикистан, 2014 [Health of the population and activity of medical institutions in the Republic of Tajikistan, 2014]. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan; 2014.
13. Руководство по управлению защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан. [Management of tuberculosis control system]. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan; 2011.
14. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44148/1/9789241598323\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44148/1/9789241598323_eng.pdf), accessed 24 February 2016).
15. Kosymova S, Ismoilova J, Purves M. Tuberculosis knowledge, attitudes and practices survey among health care providers, TB patients and general population of Tajikistan. Technical Report. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan; 2006.

16. National tuberculosis infection control guidelines, Republic of Tajikistan. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan; 2014.
17. Infection prevention and control guidance for care of patients in health-care settings, with focus on Ebola. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/filovirus\\_infection\\_control/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/filovirus_infection_control/en/), accessed 20 February 2016).
18. National tuberculosis infection control guidelines, Republic of Tajikistan. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan; 2011.
19. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12:1495–9. doi:10.1016/j.ijsu.2014.07.013.
20. Harries AD, Kumar AM, 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.
21. Harries AD, Kumar AM, Satyanarayana S, Lin Y, Takarinda KC, Tweya H et al. Communicable and non-communicable diseases: connections, synergies and benefits of integrating care. *Public Health Action.* 2015;5:156–7. doi:10.5588/pha.15.0030.

## Оригинальное исследование

# ОБЩЕНАЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ТАДЖИКИСТАНА В 2009–2014 гг.

Азамджон Мирзоев<sup>1</sup>, Irina Lucenko<sup>2</sup>, Кадриндин Пиров<sup>3</sup>, Зульфия Дусматова<sup>3</sup>, Аламхон Ахмедов<sup>1</sup>, Диляра Набилова<sup>4</sup>, Серик Сулейменов<sup>5</sup>, Colleen Acosta<sup>6</sup>, Rony Zachariah<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан, Душанбе, Таджикистан

<sup>2</sup> Центр по профилактике и контролю заболеваний, Рига, Латвия

<sup>3</sup> Республиканский центр защиты населения от туберкулеза, Душанбе, Таджикистан

<sup>4</sup> Американский центр по предотвращению и контролю заболеваний в Центральном-Азиатском регионе, Алматы, Казахстан

<sup>5</sup> Национальный референтный центр по ветеринарии, Алматы, Казахстан

<sup>6</sup> Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, Копенгаген, Дания

<sup>7</sup> «Врачи без границ», Брюссельский операционный центр, Люксембург

Автор, отвечающий за переписку: Азамджон Мирзоев (адрес электронной почты: azamdjon@mail.ru)

## АННОТАЦИЯ

Передача *Mycobacterium tuberculosis* от пациентов медицинским работникам (медработникам) является глобальной проблемой, в частности в странах с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), таких как Таджикистан.

В этом исследовании, которое проводилось по всей стране (в 2009 – 2014 гг.) было определено число зарегистрированных случаев туберкулеза (ТБ), а также сравнивались показатели зарегистрированных случаев ТБ среди медработников, работающих в противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждениях, и число зарегистрированных случаев среди населения в целом; их характеристики, а также исходы лечения.

Показатели зарегистрированных случаев ТБ среди работников в 2-10 раз превышали показатели зарегистрированных случаев заболевания среди населения в целом (в среднем за 6-летний период: 585/100 000 по сравнению с 89/100 000 соответственно). В исследовании принимали участие 44 работника, больных ТБ: 9 врачей, 13 медсестер, 11 санитарок, 5 лаборантов и 6 человек вспомогательного персонала (два садовника, один охранник, один электрик, один администратор и одна уборщица). Шестеро из них ранее уже проходили лечение в связи с ТБ, и все предыдущие эпизоды инфицирования были связаны с работой в противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждениях. У двоих других был выявлен МЛУ-ТБ и у одного – ТБ с широкой лекарственной устойчиво-

стью (ШЛУ-ТБ). Пять сотрудников (у двоих из которых был выявлен МЛУ-ТБ) болели сахарным диабетом, и один из них умер. Показатели успешного лечения составили: 89% для коротких курсов лечения и 60% для повторного лечения и 33% для схем лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ.

Показатели регистрации случаев ТБ среди медработников являются высокими, и заболеванием затронуты разные категории работников; медработники подвержены постоянному риску инфицирования ТБ, при этом исходы повторного лечения и лечения ТБ с лекарственной устойчивостью являются довольно низкими. Мы выступаем за принятие неотложных мер по улучшению инфекционного контроля за ТБ в Таджикистане.

**Ключевые слова:** САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ТУБЕРКУЛЕЗ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, СОТРУДНИКИ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ, ОПЕРАТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, SORT IT, ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

## ВВЕДЕНИЕ

Риск передачи *Mycobacterium tuberculosis* от пациентов медицинским работникам (медработникам) является проблемой, вызывающей озабоченность во многих странах с низким и средним уровнем дохода (1, 2). В большинстве лечебно-профилактических учреждений в этих странах отсутствуют ресурсы для профилактики внутрибольничной передачи туберкулеза (ТБ). Медработники, которые находятся в тесном контакте с пациентами с ТБ, например, работающие в специализированных противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждениях, подвергаются значительно более высокому риску инфицирования ТБ (1).

Республика Таджикистан – одна из стран мира с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ: устойчивость одновременно к изониазиду и рифампицину). По оценочным данным, в 2014 году показатели множественной лекарственной устойчивости для новых случаев ТБ и в случаях повторного лечения ТБ составляли 13% и 56% соответственно (3).

В связи с таким высоким процентом случаев МЛУ-ТБ в Таджикистане, проблема заболеваемости ТБ среди медработников вызывает серьезную обеспокоенность. По данным Республиканского центра защиты населения от туберкулеза, в период с 2009 по 2013 гг. было зарегистрировано 67 случаев ТБ среди медработников, работающих в противотуберкулезных и других лечебно-профилактических медицинских учреждениях (4). Однако в опубликованной литературе до сих пор не проводилось сравнения показателей регистрации случаев ТБ среди населения в целом и среди медицинских работников. Если окажется, что показатели заболеваемости ТБ среди медработников выше, чем среди населения в целом, это будет означать, что в лечебно-профилактических учреждениях риск инфицирования ТБ выше, чем в общем массиве населения. Лечебно-профилактические учреждения могут быть «горячими точками» заражения и передачи ТБ, и, таким образом, зарегистрированные случаи ТБ среди медработников могут служить в качестве одного из показателей для оценки эффективности мер инфекционного контроля в этих учреждениях.

Кроме того, для направления усилий по профилактике и борьбе с туберкулезом среди медработников будет очень полезно знать категории медработников, инфицированных ТБ, типы ТБ (включая вид лекарственной устойчивости), а также исходы их лечения. Это чрезвычайно важно, поскольку несколько стран в этом регионе расширили (или расширяют) доступ к диагностике и лечению ТБ, включая МЛУ-ТБ (4, 5). Это позволило поставить диагноз большему числу пациентов с ТБ и МЛУ-ТБ, лечение которых требует госпитализации. В свою очередь, это может привести к перенаселенности больниц, что может повысить риск внутрибольничной передачи ТБ медработникам.

В 2005 году в исследовании, проведенном в Беларуси, был документально подтвержден высокий риск ТБ среди медработников во всех лечебно-профилактических учреждениях страны; абсолютное число случаев ТБ выросло с 15 в 2000 году до 28 в 2004 году (6). Однако до сих пор опубликовано всего несколько исследований, проведенных в Восточной Европе и Центральной Азии, о заболеваемости среди медработников, работающих в специализированных противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждениях с высоким уровнем распространенности МЛУ-ТБ.

Таким образом, данное исследование проводилось с целью определения зарегистрированных случаев ТБ по всей стране среди медработников специализированных противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждений в Таджикистане, и сравнение его с документально подтвержденным уровнем распространенности ТБ среди населения в целом. Конкретные задачи заключались в определении: (i) числа зарегистрированных случаев ТБ и показателей регистрации случаев ТБ среди медицинских работников, работающих в противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждениях (включая врачей, медсестер, санитарок и вспомогательный персонал); (ii) характеристик и форм ТБ, стратифицированных по категориям медработников; и (iii) исходов лечения в связи с формами лекарственной чувствительности ТБ.

## МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Это ретроспективное когортное исследование.

### УСЛОВИЯ

#### Общие условия

Республика Таджикистан – это горная страна, площадь которой составляет 142 600 км<sup>2</sup>; 93% территории страны расположено в гористой местности. Население страны составляет приблизительно восемь миллионов человек, 5,9 миллиона (73,6%) из которых проживают в сельской местности (7). Таджикистан граничит с Афганистаном, Узбекистаном, Кыргызстаном и Китаем. Страну классифицируют как страну с низким уровнем дохода (8). Система здравоохранения финансируется в основном за счет государственных средств. Средняя продолжительность жизни составляет в среднем 73 года (9).

#### Национальная программа по борьбе

##### с туберкулезом

В 2002 году в стране начала действовать Национальная программа по борьбе с туберкулезом, созданная в соответствии с рекомендациями по лечению туберкулеза Всемирной организации здравоохранения (10, 11), и эта программа применяется по всей стране. Меры инфекционного контроля в стране реализуются сетью противотуберкулезных учреждений и системой первичной медико-санитарной помощи. В стране работают 58 противотуберкулезных центров, 4 региональных центра и 29 противотуберкулезных клиник (12). Общее число больничных коек в противотуберкулезных клиниках Республики – более 1500. В пенитенциарной системе действует одна противотуберкулезная клиника со специальным отделением для пациентов с МЛУ-ТБ. Мероприятия по борьбе с ТБ финансируются в основном международными донорскими организациями (примерно 80%). Государственное финансирование для борьбы с ТБ в 2013 году составляло 2,5% от общего бюджета, выделенного на здравоохранение (4).

#### Лечение ТБ и меры инфекционного контроля

Пациенты с ТБ, включая пациентов с формами ТБ с лекарственной устойчивостью, получают стандартные схемы лечения в соответствии с национальными рекомендациями, которые, в свою оче-

редь, основаны на рекомендациях ВОЗ (10, 11, 13). Интенсивная фаза лечения начинается в ходе стационарной госпитализации. В случаях лекарственной чувствительности ТБ пациенты могут оставаться в больнице на два месяца или дольше, а в случаях МЛУ-ТБ или ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), пациенты остаются в больнице до восьми месяцев.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (14) были разработаны национальные руководящие принципы инфекционного контроля в противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждениях. Однако меры инфекционного контроля различаются в разных учреждениях; например, некоторые используют естественную вентиляцию, некоторые используют ультрафиолетовые облучатели, а в других используются фильтры. Более того, сотрудники противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждений не всегда обеспечены достаточным количеством индивидуальных респираторов (FFP2 и FFP3), или они не всегда используют их должным образом, тем самым увеличивая риск инфицирования. Всем работникам (медицинскому персоналу и вспомогательному персоналу) необходимо предоставить общую информацию, обучение и материалы о мерах инфекционного контроля, а также проводить семинары по повышению квалификации; однако эти материалы ориентированы в основном на врачей, медсестер и санитарок (15).

### ПОПУЛЯЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В это исследование включены все медработники, которые работали в противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждениях Таджикистана в период с 2009 по 2014 гг., которые заболели туберкулезом в этот период времени.

### СБОР ДАННЫХ И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Источником данных, связанных с задачами исследования были медицинские карты пациентов из Республиканского центра защиты населения от туберкулеза и Государственной санитарно-эпидемиологической службы. Данные о популяции медработников по годам и по категориям медработников были получены из Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан (7). Показатели регистрации случаев ТБ были стандартизированы на 100 000 населения. Исходы лечения ТБ были

определены в соответствии с рекомендациями ВОЗ (10). Сводные статистические данные были использованы для сообщения результатов.

Для ввода и анализа данных была использована компьютерная программа EpiData (версия 3.1 для ввода и версия 2.2.2.182 для анализа, EpiData Association (Ассоциация EpiData), г. Оденсе, Дания).

## ВОПРОСЫ ЭТИКИ

Исследование было одобрено Министерством здравоохранения и социальной защиты населения и Национальным советом по вопросам этики Таджикистана, а также Консультативной группой по вопросам этики Международного союза против туберкулеза и легочных заболеваний, Париж, Франция.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### ПОКАЗАТЕЛИ РЕГИСТРАЦИИ СЛУЧАЕВ ТБ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И НАСЕЛЕНИЯ В ЦЕЛОМ

В Таблице 1 приведены цифры и тенденции в отношении числа диагностированных случаев ТБ и показатели регистрации случаев в период с 2009 по 2014 гг. среди всех работников, работающих в специализированных противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждениях, и среди населения в целом. По сравнению с общим массивом населения показатели регистрации случаев ТБ среди работников в противотуберкулезных учреждениях были в 2-10 раз выше, чем среди населения в целом. Средний показатель числа зарегистрированных случаев ТБ среди медработников за шесть лет составил 585/100 000 по сравнению с 89/100 000 в общем массиве населения.

### ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В ОТНОШЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ МЕДРАБОТНИКОВ, РАБОТАЮЩИХ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ, И КАТЕГОРИИ ЗАТРОНУТЫХ МЕДРАБОТНИКОВ

У 44 человек, работающих в противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждениях, был диагностирован туберкулез. Среди них было 9 врачей,

**ТАБЛИЦА 1. ЧИСЛО И ПОКАЗАТЕЛИ РЕГИСТРАЦИИ СЛУЧАЕВ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ РАБОТНИКОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ И НАСЕЛЕНИЯ В ЦЕЛОМ, ТАДЖИКИСТАН, 2009–2014 гг.**

Показатели	Годы					
	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>Работники противотуберкулезных учреждений</b>						
Число случаев	12	8	3	11	8	2
Зарегистрировано случаев ТБ на/100 000 медработников	1066	679	243	814	581	128
<b>Население в целом</b>						
Число случаев	7482	7641	7609	6929	6495	4529
Зарегистрировано случаев ТБ на/100 000 населения	101	100	97	87	79	68

ТБ - туберкулез

<sup>a</sup> Все лица, работающие в противотуберкулезных учреждениях, включая административный персонал, садовников и т.д.

13 медсестер, 11 санитарок, 5 лаборантов и 6 человек вспомогательного персонала (два садовника, один охранник, один электрик, один администратор и одна уборщица). Их демографические и клинические характеристики приведены в Таблице 2.

Среди затронутых пациентов женщин было больше (61%), чем мужчин, что скорее всего объясняется большим количеством женщин среди работников противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждений. Из 38 медработников, у которых был диагностирован ТБ, пять ранее лечились от ТБ, и их предыдущие случаи заболевания были связаны с их работой в противотуберкулезных учреждениях. Два медработника были инфицированы МЛУ-ТБ, а один – ШЛУ-ТБ. Пять медработников с туберкулезом также болели сахарным диабетом. Статус шести медработников в отношении сахарного диабета был неизвестным.

### ИСХОД ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ВСЕХ РАБОТНИКОВ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Исходы лечения туберкулеза, стратифицированные по схемам лечения, приведены в Таблице 3. Среди работников, прошедших краткосрочный курс химиотерапии (новыми препаратами первого ряда) успех лечения достигал 89%. Эти показатели снижались до 60% и 33% в случаях повторного лечения или МЛУ/ШЛУ-ТБ соответственно. Для сравнения, успех ле-

**ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКИ И КАТЕГОРИИ РАБОТНИКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ, ТАДЖИКИСТАН, 2009–2014 гг.**

Характеристики	Врачи	Медсестры	Санитарки	Сотрудники лабораторий	Немедицинский персонал	Все	
						n	%
<b>Пол</b>							
Мужчины	8	2	0	2	5	17	39
Женщины	1	11	11	3	1	27	61
<b>Возраст, лет</b>							
20–39	3	6	3	1	2	15	34
40–59	3	5	8	3	4	23	52
60+	3	2	0	1	0	6	14
<b>Категория ТБ</b>							
Новый	8	12	8	5	5	38	86
Ранее леченный	1	1	3	0	1	6	14
<b>Тип ТБ</b>							
ЛТБ с положительным результатом микроскопии мокроты	4	7	5	1	6	23	52
ЛТБ с отрицательным результатом микроскопии мокроты	5	6	6	4	0	21	48
<b>Статус ТЛЧ</b>							
Чувствительный	2	7	4	1	6	20	87
МЛУ-ТБ	1	0	1	0	0	2	9
ШЛУ-ТБ	1					1	4
<b>Диабет</b>							
Да	1	1	1	2	0	5	11
Нет	5	11	9	2	6	33	75
Нет данных	3	1	1	1	0	6	14
Всего:	9	13	11	5	6	44	

ТЛЧ: тест на лекарственную чувствительность; МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью.

\* К немедицинскому персоналу относятся два садовника, один охранник, один электрик, один администратор и одна уборщица.

чения краткосрочным курсом химиотерапии среди общего населения в 2014 г. составил 88% (16).

Из пяти больных туберкулезом с сочетанным диабетом у двух был обнаружен МЛУ-ТБ, а у трех – туберкулез легких с отрицательными результатами микроскопии мазка мокроты. В трех зарегистрированных случаях смерти у одного умершего был обнаружен ШЛУ-ТБ, а у остальных двух – диабет (больные проходили краткий курс химиотерапии).

**ТАБЛИЦА 3. ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ РАБОТНИКОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ, ТАДЖИКИСТАН, 2009–2014 гг.**

Исходы лечения	Схема лечения ТБ <sup>а</sup>		
	Короткий курс, n (%)	Повторное лечение, n (%)	МЛУ/ШЛУ-ТБ, n (%)
Успешное	32 (89)	3 (60)	1 (33)
Излечен	28	3	1
Лечение завершено	4		
Неуспешное	4 (11)	2 (40)	2 (67)
Умер	2		1
Неудача		1	
Потерян для последующего наблюдения (выбыл)	2	1	1

МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью.

<sup>а</sup> Исходы лечения на основе применения назначенной схемы лечения:

- короткий курс – для новых чувствительных случаев (6 месяцев)
- повторное лечение – в случаях рецидивов (8 месяцев)
- МЛУ/ШЛУ-ТБ – для лечения случаев МЛУ/ШЛУ-ТБ (18–24 месяца).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе этого шестилетнего исследования случаев ТБ среди медработников в специализированных противотуберкулезных учреждениях в Таджикистане было обнаружено, что показатели регистрации случаев ТБ были почти в 10 раз выше, чем среди населения в целом. Затронутыми оказались все медработники этих учреждений, включая вспомогательный персонал (например, садовники и охранники), а некоторые медработники были инфицированы МЛУ/ШЛУ-ТБ. Исходы лечения были хуже у лиц, проходивших повторное лечение или получавших химиотерапию против туберкулеза с лекарственной устойчивостью.

Результаты этого общенационального исследования особенно актуальны для Таджикистана, поскольку бремя МЛУ-ТБ в этой стране является одним из самых тяжелых в мире. Различия в показателях регистрации случаев ТБ среди населения в целом и среди медработников (496/100 000 населения) позволяют приблизительно измерить риск передачи ТБ в специализированных противотуберкулезных учреждениях – и этот риск тревожно высок. Такие высокие показатели регистрации случаев ТБ вполне сравнимы с данными, опубликованными по результатам других исследований (1). Тем не менее, эти результаты служат в качестве тревожного звонка

и заставляют пересмотреть и улучшить действующие административные меры и мероприятия по защите окружающей среды и обеспечению личной безопасности во всех противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждениях Таджикистана. Эти меры необходимо согласовать с существующими руководящими принципами ВОЗ и национальными рекомендациями (17, 18).

Для усиления инфекционного контроля за ТБ могут потребоваться дополнительные инфраструктурные и финансовые ресурсы, которые необходимо найти. Кроме того, жизненно важно осуществлять регулярный мониторинг уровней соблюдения инфекционного контроля. Одним из способов обеспечения этого является интеграция этой деятельности (с использованием проверочных таблиц) в действующие рамки ежеквартального наблюдения и отчетности. Также потребуется проведение регулярных независимых проверок силами внешних экспертов с целью соблюдения строгих стандартов отчетности. Можно также рассмотреть возможность применения инновационных подходов для поощрения и мотивирования медработников противотуберкулезных учреждений к соблюдению существующих рекомендаций. Так, например, можно вручать им похвальные грамоты и/или предлагать стимулы (как денежные, так и нематериальные) медицинским учреждениям, качественно выполняющим свою работу.

Можно отметить следующие сильные стороны данного исследования: (i) за шесть лет были охвачены все противотуберкулезные учреждения страны, и, таким образом, исследование отражает реальное положение вещей в лечебно-профилактических учреждениях в стране; (ii) полнота отчетности о случаях ТБ среди медработников составила почти 100% благодаря применению единых процедур диагностики ТБ в течение всех лет исследования и обязательной регистрации случаев ТБ; (iii) данные о составе медработников за каждый год позволили рассчитать стандартизованные показатели и провести сравнительный анализ; и (iv) исследование проводилось с использованием рекомендаций STROBE (Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology – Усиление отчетности о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии) (19).

Исследование имело следующие ограничения: оно проводилось только в специализированных про-

тивотуберкулезных лечебно-профилактических учреждениях, поэтому описанная ситуация может оказаться нерепрезентативной в отношении регистрации случаев ТБ в других типах лечебно-профилактических учреждений. Точные причины наблюдаемой неравномерной тенденции в регистрации случаев ТБ за время проведения исследования также неясны, поэтому может потребоваться проведение дальнейшей оценки. Заниженное число зарегистрированных случаев ТБ можно отчасти объяснить стигмой. Четыре пациента были потеряны для последующего наблюдения, и в использованной базе данных не были указаны причины этого. Эти данные можно учесть в будущем.

Наметился целый ряд дополнительных вопросов в области политики и практики, заслуживающих обсуждения.

Во-первых, туберкулезом заражались все категории медработников и, что удивительно, сотрудники из числа немедицинского персонала, включая двух садовников, одного охранника и одного электрика. Последнее четко указывает на наличие потребности в усилении инфекционного контроля за ТБ и в просвещении за стенами лечебно-профилактических учреждений. Необходимо разработать конкретные информационные и образовательные стратегии, более четко ориентированные на немедицинский персонал.

Во-вторых, тот факт, что туберкулезом заразились пять лаборантов, указывает на возможные инфраструктурные, технические и/или процедурные недостатки на уровне лабораторий. Этот факт заслуживает специального изучения и требует принятия целенаправленных мер.

В-третьих, пять пациентов, проходивших повторное лечение ТБ, ранее были инфицированы ТБ во время работы в тех же лечебно-профилактических учреждениях, а у трех пациентов был обнаружен туберкулез с лекарственной устойчивостью (включая одного пациента с ШЛУ-ТБ, который умер). Таким образом, повторная и текущая передача инфекции – это реальность, что еще больше обосновывает призыв к усилению инфекционного контроля за ТБ.

В-четвертых, у пяти медработников с ТБ также был выявлен коморбидный сахарный диабет, а статус

шести других медработников в отношении сахарного диабета был неизвестным. Поскольку медработники, больные диабетом, подвергаются значительно более высокому риску инфицирования ТБ, а исход их лечения обычно хуже, предлагается всем (медицинским и немедицинским) работникам с подтвержденным сахарным диабетом избегать работы в противотуберкулезных учреждениях (20). Скрининг на диабет также необходимо включить в плановые процедуры обследования всех медработников в противотуберкулезных учреждениях. Можно также рассмотреть возможность включения скрининга на ВИЧ в этот алгоритм (21).

И, наконец, исходы лечения медработников, проходивших повторный курс лечения и получавших химиотерапию против лекарственно-устойчивых форм ТБ, были не очень удачными, что лишь подчеркивает тот факт, что при отсутствии новых или эффективных средств лечения ТБ обеспечение инфекционного контроля за ТБ приобретает первоочередное значение.

В качестве вывода следует отметить, что в ходе этого исследования были выявлены высокие показатели регистрации случаев ТБ среди медработников специализированных противотуберкулезных лечебно-профилактических учреждений, и необходимо принять срочные меры для исправления этой ситуации.

**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 се-

минаров. 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

1. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med.* 2006;3:e494.
2. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med.* 1995;332:92–98.
3. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2014 г. Женева: ВОЗ, 2014 г. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf), по состоянию на 20 февраля 2016 г.).
4. Отчет республиканского центра по защите населения от туберкулеза – 2014 [Report of the Republican Centre for the Protection of the Population from Tuberculosis – 2014]. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan; 2014.
5. Отчет Республиканского центра по защите населения от туберкулеза – 2013 [Report of the Republican Centre for the Protection of the Population from Tuberculosis – 2013]. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan; 2013.
6. Hurevich H, Horbach L, Astrauko A, Kalechitz A, Skrahina A. Modern approach to incidence

- of tuberculosis among HCW. *Advances in Medical Science in Belarus*. 2005;10:18–19.
7. Социально-экономическое положение Республики Таджикистан январь – декабрь 2014 [Socio-economic status of the Republic of Tajikistan, January- December 2014]. Dushanbe: Agency on Statistics under President of the Republic of Tajikistan ([http://www.stat.tj/en/img/9cb56a51fd83038a939b665b5bfb2333\\_1421133040.pdf](http://www.stat.tj/en/img/9cb56a51fd83038a939b665b5bfb2333_1421133040.pdf), по состоянию на 24 февраля 2016 г.).
  8. The World Bank. Data. Tajikistan. World development indicators (<http://data.worldbank.org/country/tajikistan>, по состоянию на 20 февраля 2016 г.).
  9. Демографический ежегодник Республики Таджикистан – 2014. Душанбе: Агентство по статистике при Президенте Республика Таджикистан; 2014 г. ([http://www.stat.tj/en/img/7b6f49435ed5ae6ec685562d6e28583a\\_1426679070.pdf](http://www.stat.tj/en/img/7b6f49435ed5ae6ec685562d6e28583a_1426679070.pdf), по состоянию на 23 февраля 2016 г.).
  10. Лечение туберкулеза: Рекомендации, Четвертое издание. Женева: ВОЗ; 2010 г. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/2/9789244547830\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/2/9789244547830_rus.pdf), по состоянию на 20 февраля 2016 г.).
  11. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva: World Health Organization; 2008 ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf), по состоянию на 20 февраля 2016 г.).
  12. Здоровье населения и деятельности медицинских учреждений в Республике Таджикистан. Министерство здравоохранения Республики Таджикистан, 2014 [Health of the population and activity of medical institutions in the Republic of Tajikistan, 2014]. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan; 2014.
  13. Руководство по управлению защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан. [Management of tuberculosis control system]. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan; 2011.
  14. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44148/1/9789241598323\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44148/1/9789241598323_eng.pdf), по состоянию на 24 февраля 2016 г.).
  15. Kosymova S, Ismoilova J, Purves M. Tuberculosis knowledge, attitudes and practices survey among health care providers, TB patients and general population of Tajikistan. Technical Report. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan; 2006.
  16. National tuberculosis infection control guidelines, Republic of Tajikistan. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan. 2014.
  17. Infection prevention and control guidance for care of patients in health-care settings, with focus on Ebola. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/filovirus\\_infection\\_control/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/filovirus_infection_control/en/), по состоянию на 20 февраля 2016 г.).
  18. National tuberculosis infection control guidelines, Republic of Tajikistan. Dushanbe: Ministry of Health of the Republic of Tajikistan. 2011.
  19. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP<sup>6</sup>; 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.
  20. Harries AD, Kumar AM, Satyanarayana S, Lin Y, Zachariah R, Lönnroth K et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(8):879–86. doi:10.5588/ijtld.15.0069.
  21. Harries AD, Kumar AM, Satyanarayana S, Lin Y, Takarinda KC, Tweya H et al., Communicable and non-communicable diseases: connections, synergies and benefits of integrating care. *Public Health Action*. 2015;5(3):156–7. doi:10.5588/pha.15.0030.

## Original research

# CHILDHOOD TUBERCULOSIS IN DUSHANBE, TAJIKISTAN

Kadridin Pirov,<sup>1</sup> Umriniso Sirojiddinova,<sup>2</sup> Oktam Bobokhojaev,<sup>1</sup> Rony Zachariah,<sup>3</sup> Irina Lucenko,<sup>4</sup> Azamdzhon Mirzoev,<sup>5</sup> Serik Suleimenov,<sup>6</sup> Zulfiya Dustmatova,<sup>1</sup> Asliddin Rajabov,<sup>7</sup> Martin van den Boom<sup>8</sup>, Colleen Acosta<sup>8</sup>

<sup>1</sup> National Centre of Population Protection from tuberculosis, Dushanbe, Tajikistan

<sup>2</sup> Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

<sup>3</sup> Médecins Sans Frontières, Brussels Operational Centre, City of Luxembourg, Luxembourg

<sup>4</sup> Centre for Disease Control and Prevention in Riga, Latvia

<sup>5</sup> State Sanitary Epidemiological Service, Dushanbe, Tajikistan

<sup>6</sup> National Reference Centre for Veterinary Medicine, Almaty, Kazakhstan

<sup>7</sup> City Children's TB Hospital, Dushanbe, Tajikistan

<sup>8</sup> World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

Corresponding author: Kadridin Pirov (email: pirovq@mail.ru)

## ABSTRACT

Children exposed to active tuberculosis (TB), particularly within the household, have an increased risk of developing TB disease. In Tajikistan, a high-priority country for TB, the national policy is that all children <7 years who have been in contact with an active TB case should be screened and given isoniazid preventive therapy (IPT), if not contraindicated. Currently, little information is available on whether this policy is being followed. We aimed to identify the trends in paediatric TB, characteristics and treatment outcomes of paediatric TB, and coverage of contact tracing and IPT delivery in the country

We undertook a retrospective cohort study of notified paediatric TB cases and household contacts in Dushanbe, Tajikistan from 2009 to 2013 to investigate trends in, and characteristics and outcomes of childhood TB cases, contact tracing and the proportion of eligible paediatric contacts who received IPT. During the study period, 380 paediatric TB cases were notified, of which 218 (57%) treatment records were available for analysis.

The majority of cases ( $N=138$ ; 63%) were in the age group of 7–14 years. One hundred thirty-seven cases (63%) had extrapulmonary TB, of which 78 cases had hilar lymph node TB, 20 had peripheral lymph node TB, 19 had

tuberculous pleurisy, 10 had bone TB, 8 had intestinal TB and 2 had TB meningitis. Successful treatment outcomes were registered in 94% of cases. Household contacts of 157 (72%) analysed paediatric TB cases were investigated; 61 households were identified with smear-positive pulmonary TB; 44 (76%) out of 58 eligible children (<7 years) received IPT.

We found successful treatment outcomes, contact tracing and IPT coverage. However, strategies could be developed to further scale up active case finding and national protocols, including data linkages, to routinely monitor and evaluate the quality of contact tracing.

**Keywords:** OPERATIONAL RESEARCH, SORT IT, PAEDIATRICS, CONTACT TRACING

## INTRODUCTION

Childhood tuberculosis (TB) has been a neglected area of TB control, despite the fact that children under the age of 15 years account for over half a million of the estimated 9 million new cases of TB occurring worldwide (1,2).

Childhood TB is an important indicator of ongoing transmission within a community. Young children exposed to people with infectious TB, particularly within households, have an increased risk of getting infected and developing TB disease. This risk is the highest through close contact with an infectious person (for example, in the household)

but also in congregate settings such as schools and nurseries (3).

Most children will progress to developing TB disease within one year of being infected. Infants and young children are also particularly prone to developing severe forms of TB disease. Early case detection is thus important for successful treatment. For these reasons, it is vital to rapidly identify the “source case” of infection and investigate contacts around the case so as to interrupt transmission and prevent others from getting infected.

The Republic of Tajikistan is a small country in central Asia with a population of approximately 8 million. It is one of the 18 high-priority countries for multidrug-resistant TB (MDR-TB: resistance to both isoniazid and rifampicin) in the World Health Organization (WHO) European Region (4). Resistance in new and previously treated TB cases was reported to be 13% and 56%, respectively, in 2013 (1). In 2013, a total of 6495 patients were registered with TB, including 389 children under the age of 15 years (4). Tajikistan has seen a steady increase in the number of children diagnosed with MDR-TB. According to National Tuberculosis Centre, from 2010 to 2013, there were 80 children with MDR-TB, of whom 12 died (5).

In the Paediatric TB Hospital in Dushanbe, more than half of all children registered with TB came from a household where there was an infected TB case; anecdotal evidence suggests that 2–3 children from the same household were affected (4). This may indicate intense household transmission. Many of the notified cases were passively detected and this implies that delays might have occurred in diagnosing and instituting TB treatment, which may compromise treatment outcomes.

Children who live within a household where there is an infectious TB case should receive isoniazid preventive therapy (IPT), provided they do not have active TB and are not contacts of an MDR-TB case. There is no information on whether this is actually happening in Tajikistan. A PubMed search revealed no literature on these issues from central Asia.

We aimed to report on paediatric TB cases, and management of household contacts in Dushanbe, Tajikistan, between 2009 and 2013. The specific

objectives were to report on: the trend in notified cases of childhood TB; the demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of these cases; the number (and proportion) that were household contacts of TB cases, and whether IPT was offered to children when there was an infectious household case.

## METHODS

### STUDY DESIGN

This was a retrospective cohort study of TB among children in Dushanbe, Tajikistan.

### SETTING

#### General setting

The Republic of Tajikistan is a mountainous country with an area of 142.6 km<sup>2</sup>; 93% of the country is mountainous. The population is approximately 8 million, of which 5.9 million (73.6%) live in rural areas (6). Tajikistan borders Afghanistan, Uzbekistan, Kyrgyzstan and China. The World Bank classifies it as a low-income country (7). The health system is financed mainly by public taxation. The average life expectancy is 72.8 years (8).

#### National TB control programme

The Republic of Tajikistan in 2002 adopted the directly observed treatment, short-course (DOTS) strategy. By 2005, it was expanded to cover the entire country, including the prison system. TB control institutions and the primary health-care system carry out anti-TB measures. The civilian sector has the following TB dispensaries: 34 district, 4 regional, 1 national, and 1 urban-level child TB dispensary. Currently, Tajikistan is facing a shortage of paediatricians who specialize in TB: of the 67 specialists required to cover the country, there are only 21 paediatricians who specialize in TB, with 17 of them working in Dushanbe city and Vahdat district, and only four to cover the rest of the country. The national coverage of tuberculin testing in children was increased in 2009 to cover all children at risk of TB, including household contacts of known TB cases. Under the requirements of the National TB Programme for 2010–2015, all cases of childhood TB should be investigated through contact tracing in order to identify the index case as well as to initiate IPT for children <7 years who are in contact with a smear-positive, drug-sensitive pulmonary TB case.

## STUDY POPULATION

The study population included children with TB registered in Dushanbe from 2009 to 2013.

## DATA COLLECTION, SOURCES AND ANALYSIS

The sources of data were yearly patient registration logbooks and ambulatory patient supervision records. In Tajikistan, all children with TB under the age of 18 years are considered to be paediatric cases. Data variables comprised demographic and clinical characteristics, type of TB and drug sensitivity, treatment outcomes, information on household contact tracing, and whether or not IPT was given. The variable for drug sensitivity was based on drug susceptibility testing in children with culture-confirmed pulmonary TB, and on the basis of treatment regimen for the remaining children. Data were extracted into paper-based forms and then double entered into an electronic database. Data entry, validation and analysis were done using EpiData Entry software (version 3.1, EpiData Association, Odense, Denmark). Data were collected from August to December 2014. Trends in the incidence

of TB among children, as well as the other objectives, are described using summary statistics.

## ETHICS

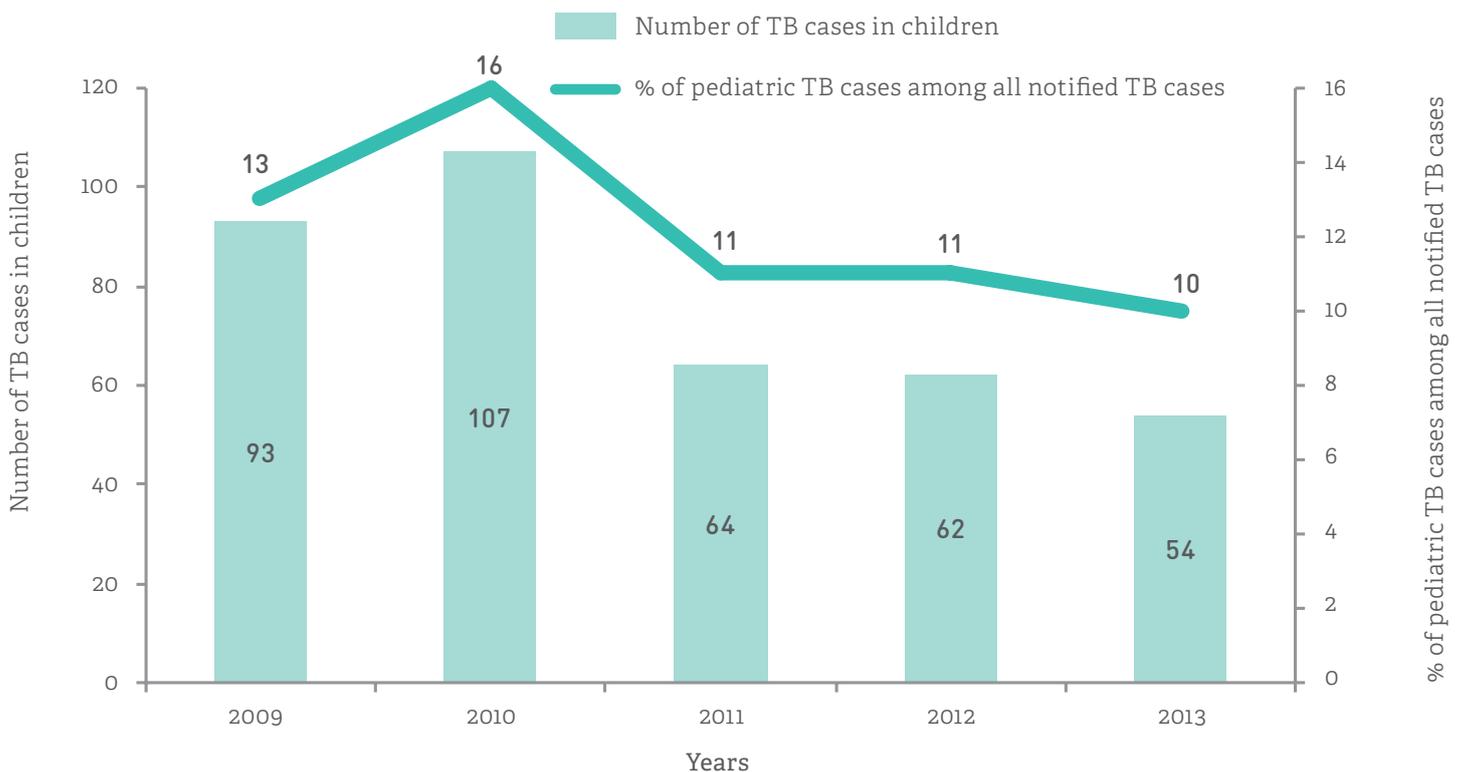
Ethical approval was received from the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan, and from the Ethics Advisory Group of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France.

## RESULTS

In Dushanbe, during the period between 2009 and 2013 the total number of notified childhood TB cases was 380 (12% of all notified TB cases). The number of notified paediatric TB cases and their proportion among all TB cases during the study period is shown in Fig. 1.

Of the 380 notified childhood TB cases, treatment records were available for 218 cases (57% of all paediatric cases notified during the study period),

FIG. 1. NUMBER OF NOTIFIED TUBERCULOSIS CASES IN CHILDREN (AGE <18 YEARS) AND THE PROPORTION OF PAEDIATRIC CASES AMONG TOTAL TB CASES IN DUSHANBE, TAJIKISTAN, 2009–2013



including on an annual basis: 28 cases (30%) in 2009, 51 cases (48%) in 2010, 41 cases (64%) in 2011, 44 cases (71%) in 2012, and 54 cases (100%) in 2013. Of the total cases included in the study, 121 were identified through active case finding (contact-tracing). Demographic and clinical characteristics, drug sensitivity as well as treatment outcomes of these patients are described in Table 1. The median age of all cases was 12 years (interquartile range 7–14 years). The youngest child diagnosed with TB was 4 months old at the time of TB notification.

Successful treatment outcomes (cured or treatment completed) were registered in 94% of children included in the study. Out of 34 children with smear-positive pulmonary TB, 29 (85%) had a successful treatment outcome (22 cases were cured and 7 cases completed treatment). Two children with pulmonary TB (12 and 13 years old) died, including one with smear-positive drug-sensitive recurrent TB. There were three cases of treatment failure: two cases had smear-positive pulmonary and one case had extrapulmonary TB. Seven cases (3% of cases included in the study) were not evaluated, of which 2 cases had smear-positive pulmonary TB.

During the study period, household contact investigation was conducted in 157 (72%) childhood TB cases (Fig. 2). Sixty-one households had a case of smear-positive pulmonary TB. In these households, there were 58 child contacts (<7 years) who were eligible for IPT. Of these contacts, 44 (76%) received IPT. The remaining 14 contacts eligible for IPT did not receive it.

## DISCUSSION

This is the first study that assessed childhood TB cases and prophylactic treatment of household contacts in Tajikistan. Among all notified cases of childhood TB included in the study, contact investigation was done in 72% of cases. Of all the eligible contacts identified, 76% received IPT.

Over the study period, the trend in childhood TB in Dushanbe showed an increase in the number of notified cases in 2010, which was also the year with the highest proportion of paediatric cases. This is probably explained by the adoption in 2009 of the National TB Programme to Protect the Public from Tuberculosis for 2010–2015. With the adoption of the National TB Programme, there was an increase in the coverage of tuberculin testing for all children at risk of TB, including those who were household contacts. TB among children is estimated to account for 6% of all incident TB cases (9).

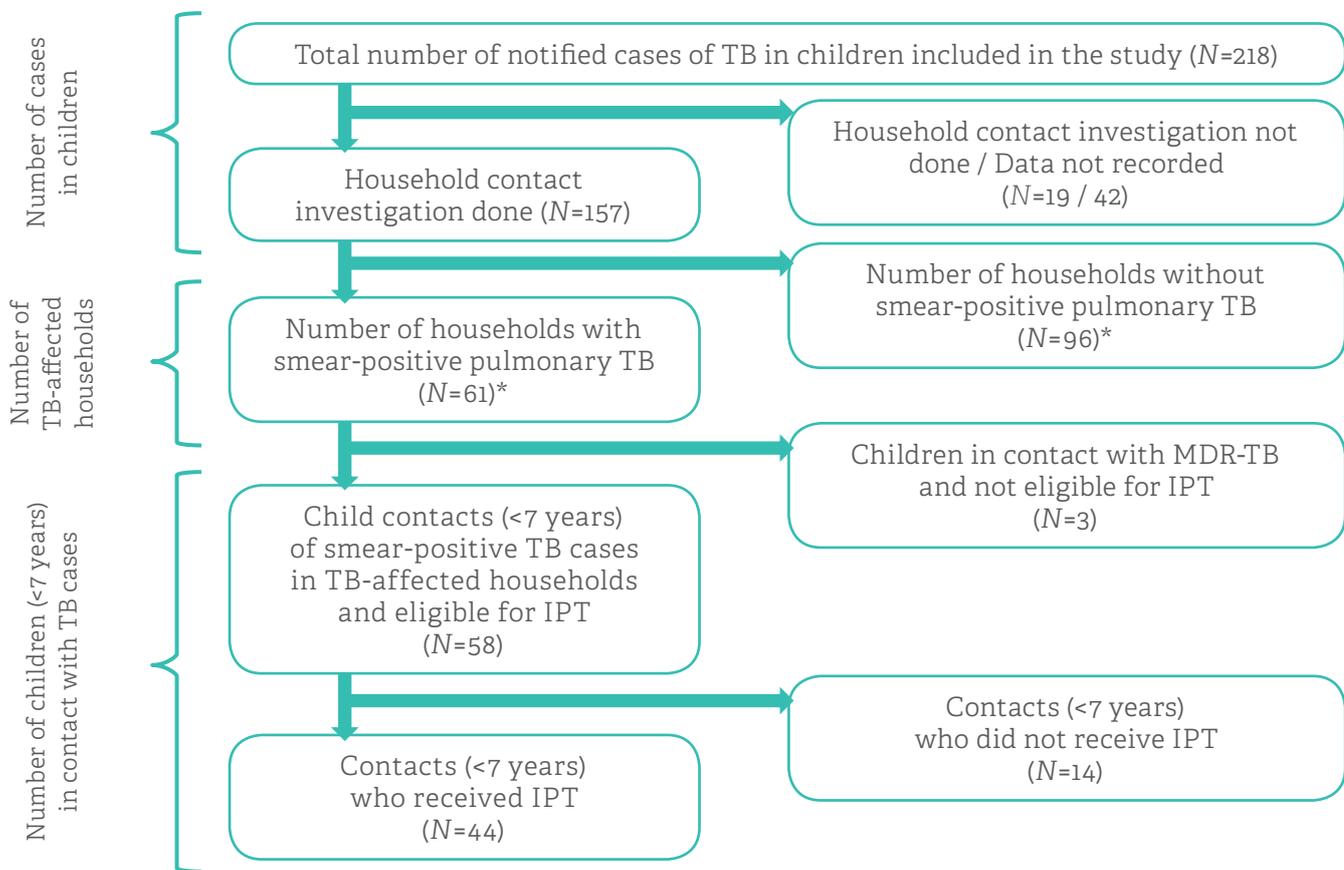
The highest proportion of children with TB was between 7 and 14 years of age (63%). The predominance of extrapulmonary cases in children is consistent with a previous study (10). Although the results of this study demonstrate a high treatment success rate (94% for the total number of cases and 85% for cases with smear-positive pulmonary TB), these data should be interpreted with caution. Given that MDR-TB in Tajikistan accounts for 13% of new cases and 56% of previously treated cases, respectively (1), and taking into account that the variable for drug sensitivity was based on drug susceptibility testing in children with culture-confirmed pulmonary TB, and on the basis of treatment regimen for the remaining children, it is likely that there is considerable underdetection of multidrug resistance among paediatric cases nationally; only 1% of paediatric cases identified in this study had MDR-TB. Thus, the treatment success rate among paediatric

**TABLE 1. GENDER, CLINICAL MANIFESTATIONS, DRUG SENSITIVITY STATUS AND TREATMENT RESULTS STRATIFIED BY AGE GROUP OF CASES OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN IN DUSHANBE, TAJIKISTAN, 2009–2013**

	Number of cases by age group			Total number (%) of cases
	<7 years	7–14 years	15–17 years	
<b>Gender</b>				
Male	35	53	9	97 [44]
Female	18	85	18	121 [56]
<b>Type of tuberculosis</b>				
Smear-positive pulmonary	0	29	5	34 [16]
Smear-negative pulmonary	10	30	7	47 [22]
Extrapulmonary	43	79	15	137 [63]
<b>Drug sensitivity</b>				
Sensitive	53	135	27	215 [99]
M/XDR-TB	0	3	0	3 [1]
<b>Treatment outcome</b>				
Cured	0	19	3	22 [10]
Treatment completed	52	109	23	184 [84]
Treatment failed	0	3	0	3 [1]
Died	0	2	0	2 [1]
Lost to follow-up	0	0	0	0 [0]
Not evaluated	1	5	1	7 [3]

M/XDR-TB = multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis

FIG. 2. HOUSEHOLD CONTACT INVESTIGATION AND ISONIAZID PREVENTIVE THERAPY (FOR CHILDREN <7 YEARS) IN HOUSEHOLDS OF CHILDREN DIAGNOSED WITH TUBERCULOSIS IN DUSHANBE, TAJIKISTAN, 2009–2013



\* Households counted per case of child tuberculosis

TB: tuberculosis, MDR-TB: multidrug-resistant TB, IPT: isoniazid preventive therapy

cases in this study may have been overestimated. Two registered cases of death in adolescents raise the issue of a possible delay in diagnosis.

The analysis of active case finding (contact-tracing) in households of paediatric TB patients demonstrated the need to intensify this aspect, as 28% of households were not investigated or no information was available on them. In addition, of those households investigated, 76% of children eligible to receive IPT actually received it. The proportion of eligible contacts who received IPT in the study was considerably higher than in a study conducted in India (11). Taking into account the fact that the study methods did not include interviews, the reasons for not receiving IPT have not been completely investigated during this study; however, anecdotal evidence suggests that parental refusal and lack of

childhood TB specialists could be responsible. In 2013, an extensive review of the National TB Programme noted that there was no systematic approach by TB staff at facility level to investigate contacts of TB cases (12). Anecdotal evidence also suggests that the reasons for the lack of full coverage of contact-tracing might be due to a lack of human resources and incomplete record-keeping. Currently, the TB registry includes records of paediatric patients, household contacts, and whether eligible contacts received IPT. These are paper based and kept separately, and are thus difficult to audit for complete linkage and follow-up.

The strengths of this study are that it covered a five-year period and included all ambulatory health-care facilities of the capital. We adhered to the STrengthening the Reporting of OBservational studies

in Epidemiology (STROBE) guidelines for reporting our research.

An important study limitation is that a large proportion of cases (43%) notified during the study period could not be included in the study due to missing information. The large number of missing treatment cards for 2009–2012 could have been due to decentralization of the TB service and shortage of TB specialists in some polyclinics of Dushanbe. The lack of complete case ascertainment in this study may have caused a bias, particularly in the reporting of treatment outcomes, as well as contact tracing and IPT data. However, as there have been no previous studies on childhood TB in Tajikistan, this study could serve as an important baseline from which to conduct further research at the national level.

The Ministry of Health of Tajikistan has recently called for intensified efforts to scale up contact-tracing and active case finding through a systematic approach at the primary health-care level, in polyclinics, and with the involvement of general practitioners, paediatricians, and community health-care workers and feldshers in the more rural areas of Tajikistan (12,13). The results of this study can be used to improve the methods of early TB detection and monitoring of household TB contacts in Dushanbe city, thus leading to improved management of TB in children in Tajikistan. Strategies could be developed and implemented to scale up active case finding and national protocols, including data linkages to routinely monitor and evaluate the quality of contact-tracing. In addition, efforts should be made to train and build the capacity of human resources for tracing contacts and reporting data within the TB and primary health-care systems. It should be noted that during the collection of data for the study, the issue of proper data recording and reporting was discussed with the administration of the health-care facilities involved, which led to immediate improvement in several facilities. It would be important to assess improvements in case reporting in future studies.

In conclusion, this study identified good rates of successful treatment outcomes, contact-tracing and IPT coverage in Dushanbe, Tajikistan. It contributes to the current efforts implemented by the Ministry of Health of Tajikistan for the urgent and systematic scaling up of contact-tracing and active case finding in the country.

**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 (TDR), which is hosted at the World Health Organization. The model is based on a course developed jointly by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and Médecins sans Frontières. The specific SORT IT programme that resulted in this publication was jointly developed and implemented by the WHO Regional Office for Europe; TDR; the Operational Research Unit, Médecins Sans Frontières, Brussels Operational Centre, Luxembourg; and the Centre for Operational Research, The Union, Paris, France.

We are grateful for the support of the WHO Country Office in Astana, Kazakhstan, for its support in hosting the training workshops. We also appreciate the active involvement of the WHO country offices and the ministries of health in Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan and Uzbekistan in the selection of candidates for training in operational research and identification of research projects in line with their priorities.

**Sources of funding:** The programme was funded by TDR and 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 (DFID), 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 interests:** None declared.

**Disclaimer:** The authors alone are responsible for the views expressed in this publication and they do not necessarily represent the decisions or policies of the World Health Organization.

## REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/), accessed 14 October 2015).
2. Acosta CD, Rusovich V, Harries AD, Ahmedov S, van den Boom M, Dara M. A new roadmap for childhood tuberculosis. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e15–17.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Investigation and control of tuberculosis incidents affecting children in congregate settings. Stockholm: ECDC; 2013 (<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/guidance-investigation-control-tb-incidents-children-in-congregate-settings.pdf>, accessed 26 February 2016).

4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. Stockholm: ECDC; 2013 (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2015.pdf>, accessed 14 October 2015).
5. National Tuberculosis Centre statistics (2013).
6. Agency on Statistics of the Republic of Tajikistan (<http://stat.tj/en/database/socio-demographic-sector>, accessed 27 February 2016).
7. World development indicators. Tajikistan. In: The World Bank [website]. (<http://data.worldbank.org/country/tajikistan>, accessed 27 February 2016).
8. Demographic yearbook – 2013. Agency on Statistics under the President of Tajikistan. ([http://www.stat.tj/en/img/7b6f49435ed5ae6ec685562d6e28583a\\_1426679070.pdf](http://www.stat.tj/en/img/7b6f49435ed5ae6ec685562d6e28583a_1426679070.pdf), accessed 27 February 2016).
9. Global tuberculosis report 2012. Geneva: World Health Organization; 2012 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf), accessed 14 October 2015).
10. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(12):pii=20431 (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20431>, accessed 27 February 2016).
11. Shivaramakrishna HR, Frederick A, Shazia A, Murali L, Satyanarayana S, Nair SA et al. Isoniazid preventive treatment in children in two districts of South India: does practice follow policy? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(8):919–24. doi:10.5588/ijtld.14.0072.
12. Extensive review of tuberculosis prevention, control and care in Tajikistan, 15–24 July 2013. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2014/extensive-review-of-tuberculosis-prevention,-control-and-care-in-tajikistan,-15-24-july-2013>, accessed 14 October 2015).
13. Improving paediatric TB care in Tajikistan. London: Médecins Sans Frontières and Ministry of Health of Tajikistan; 2013 ([http://www.msf.org.uk/sites/uk/files/paediatric\\_tb\\_report\\_dec13.pdf](http://www.msf.org.uk/sites/uk/files/paediatric_tb_report_dec13.pdf), accessed 14 October 2015).

## Оригинальное исследование

### СЛУЧАИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ В г. ДУШАНБЕ, ТАДЖИКИСТАН

Кадридин Пиров<sup>1</sup>, Умринисо Сироджиддинова<sup>2</sup>, Оқтам Бобоходжаев<sup>1</sup>, Rony Zachariah<sup>3</sup>, Ирина Луценко<sup>4</sup>, Азамджон Мирзоев<sup>5</sup>, Серик Сулейменов<sup>6</sup>, Зулфия Дусматова<sup>1</sup>, Аслиддин Раджабов<sup>7</sup>, Martin van den Boom<sup>8</sup>, Colleen Acosta<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Республиканский центр защиты населения от туберкулеза, Душанбе, Таджикистан

<sup>2</sup> Таджикский государственный медицинский университет, Душанбе, Таджикистан

<sup>3</sup> «Врачи без границ», Брюссельский операционный центр, Люксембург

<sup>4</sup> Центр по профилактике и контролю заболеваний, Рига, Латвия

<sup>5</sup> Государственная санитарно-эпидемиологическая служба, Душанбе, Таджикистан

<sup>6</sup> Национальный референтный центр по ветеринарии, Алматы, Казахстан

<sup>7</sup> Городская детская туберкулезная больница, Душанбе, Таджикистан.

<sup>8</sup> Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, Копенгаген, Дания

Автор, отвечающий за переписку: Кадридин Пиров (адрес электронной почты: pirovq@mail.ru)

## АННОТАЦИЯ

Дети, контактирующие с больными туберкулезом (ТБ) в активной форме, особенно в домохозяйствах, подвергаются повышенному риску заболевания туберкулезом. В Таджикистане – стране высокого приоритета в отношении ТБ – действует национальная политика, в соответствии с которой все дети в возрасте до 7 лет, имевшие контакт с больными ТБ в активной форме подлежат скринингу и профилактическому лечению изониазидом (ПЛИ) при отсутствии противопоказаний. В настоящее время имеется недостаточно информации о том, соблюдаются ли эти требования. Мы поставили себе цель определить тенденции развития ТБ у детей, характеристики и исходы лечения ТБ у детей, и оценить охват мероприятиями по отслеживанию контактов и проведению ПЛИ в стране.

Было проведено ретроспективное когортное исследование зарегистрированных

случаев ТБ у детей и их контактов в домохозяйствах в Душанбе, Таджикистан, в период с 2009 по 2013 гг., с целью изучения тенденций, характеристик и исходов лечения ТБ у детей, отслеживания контактов и определения процентной доли детей из числа находившихся в контакте, подлежавших профилактическому лечению изониазидом, которые его получили.

В период проведения исследования были зарегистрированы 380 случаев ТБ у детей; из этого числа случаев 218 (57%) медицинских карт были доступны для анализа.

Большинство больных (N=138; 63%) принадлежали к возрастной группе 7–14 лет. У 137 пациентов (63%) был выявлен внелегочный ТБ, из них у 78 – ТБ корневых лимфатических узлов, у 20 – ТБ периферических лимфатических узлов, у 19 – туберкулезный плеврит, у 10 – костный туберкулез, у 8 – туберкулез кишечника и еще

у 2 – туберкулезный менингит. Успешные исходы лечения были зарегистрированы в 94% случаев. Были изучены контакты 157 (72%) исследуемых детей, больных ТБ; в 61 домохозяйстве были выявлены лица, больные легочным ТБ с положительным результатом микроскопии мазка мокроты; 44 (76%) из 58 детей в возрасте младше 7 лет, соответствующих критериям для назначения профилактики, получали ПЛИ.

Мы обнаружили устойчивые показатели успешных исходов лечения, отслеживания контактов и охвата ПЛИ. Тем не менее, следует разработать стратегии для дальнейшего расширения масштабов активного выявления случаев и совершенствования национальных протоколов, включая каналы передачи данных для планового мониторинга и оценки качества отслеживания контактов.

**Ключевые слова:** ОПЕРАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, SORT IT, ТБ У ДЕТЕЙ, ОТСЛЕЖИВАНИЕ КОНТАКТОВ

## ВВЕДЕНИЕ

Проблеме туберкулеза (ТБ) у детей уделяется недостаточно внимания в рамках борьбы с ТБ, несмотря на тот факт, что на детей в возрасте до 15 лет приходится более полумиллиона из расчетных 9 миллионов новых случаев ТБ, происходящих во всем мире. (1, 2).

Туберкулез у детей является важным показателем уровня текущей передачи инфекции среди населения. Дети младшего возраста, контактирующие с лицами, больными заразными формами ТБ, особенно в домохозяйствах, подвержены более высокому риску заражения туберкулезом и развития заболевания. Этот риск особенно высок при тесных контактах с инфицированным человеком (например, в домохозяйстве), а также при нахождении в местах скопления людей, таких как школы и детские сады (3).

У большинства детей заболевание ТБ развивается в течение одного года после инфицирования. Младенцы и дети младшего возраста особенно подвержены развитию тяжелых форм ТБ, поэтому раннее выявление является залогом успешного лечения. По этой причине чрезвычайно важно быстро выявить «источник» инфекции и провести расследование контактов этого больного, чтобы прервать дальнейшую передачу инфекции и предупредить инфицирование других людей.

Республика Таджикистан – небольшая страна в Центральной Азии с населением около 8 миллионов человек. Таджикистан относится к числу 18 стран высокого приоритета в отношении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ: устойчивость одновременно к изониазиду и рифампицину) в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (4). По оценочным данным, в 2013 году уровень лекарственной устойчивости среди впервые выявленных и ранее леченных случаев ТБ составил, соответственно, 13% и 56% (1). В 2013 году всего было зарегистрировано 6495 больных ТБ, включая 389 детей в возрасте до 15 лет (4). В Таджикистане наблюдается стабильный рост числа детей, у которых был диагностирован МЛУ-ТБ. В период с 2010 по 2013 год было зарегистрировано 80 случаев МЛУ-ТБ у детей, 12 из которых умерли (5).

Более половины детей, у которых был зарегистрирован туберкулез, проходивших лечение в Детской туберкулезной больнице в Душанбе, поступили из домохозяйств, в которых проживали больные ТБ; по неофициальным данным, 2-3 инфицированных ребенка поступили на лечение из одного домохозяйства (4). Это может указывать на интенсивную передачу инфекции в домохозяйствах. Многие из зарегистрированных случаев ТБ были выявлены пассивно, а это означает возможную задержку в постановке диагноза и начале лечения ТБ, что может негативно повлиять на исход лечения.

Дети, живущие в домохозяйствах, в которых проживает заразный больной туберкулезом, должны получать профилактическое лечение изониазидом (ПЛИ) при условии, что они не больны ТБ в активной форме и не контактировали с больным МЛУ-ТБ. Информация о том, как на самом деле обстоит ситуация в Таджикистане, отсутствует. В ходе поиска в PubMed не удалось найти литературу из стран Центральной Азии по этому вопросу.

Целью настоящего исследования было изучение случаев ТБ у детей и ведения детей, имевших контакт с инфекцией в домохозяйствах в Душанбе (Таджикистан) в период с 2009 по 2013 год. Конкретные задачи заключались в изучении тенденций изменения регистрируемой заболеваемости ТБ у детей; демографических и клинических характеристик, и исходов лечения ТБ у детей; а также числа (и процентной доли) детей, имевших контакт с больными ТБ в домохозяйствах, а также того, предлагалось ли детям из таких домохозяйств профилактическое лечение изониазидом.

## МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Это ретроспективное когортное исследование ТБ у детей было проведено в г. Душанбе, Таджикистан.

### УСЛОВИЯ

#### Общие условия

Республика Таджикистан – горная страна, площадь которой составляет около 142,6 км<sup>2</sup>; 93% станы занимают горы. Население насчитывает около восьми миллионов человек, 5,9 миллионов из которых (73,6%) проживают в сельской местности (6). Таджи-

кистан граничит с Афганистаном, Узбекистаном, Кыргызстаном и Китаем. По классификации Всемирного банка, страна относится к группе стран с низким уровнем дохода (7). Система здравоохранения финансируется главным образом за счет государственного налогообложения. Средняя продолжительность жизни в стране составляет 72,8 года (8).

### **Национальная программа по борьбе с туберкулезом**

В 2002 году в Республике Таджикистан была принята стратегия краткосрочного лечения под непосредственным наблюдением (ДОТС). К 2005 году она была расширена и охватила всю страну, включая пенитенциарную систему. Мероприятия по борьбе с ТБ осуществляются противотуберкулезными учреждениями и учреждениями первичной медико-санитарной помощи. В гражданском секторе действуют следующие противотуберкулезные диспансеры: 34 районных, 4 областных, 1 национальный и 1 городской детский противотуберкулезный диспансер. В настоящее время Таджикистан испытывает нехватку педиатров, специализирующихся на лечении ТБ: для охвата всей страны необходимо 67 специалистов, но в наличии имеется только 21 педиатр-фтизиатр, 17 из которых работают в городе Душанбе и Вахдатском районе, а оставшиеся четыре отвечают за охват всех остальных регионов страны. Национальный охват детей туберкулинодиагностикой был расширен в 2009 году, чтобы охватить всех детей из групп риска в отношении ТБ, включая детей из установленных домохозяйств, в которых проживали больные ТБ. В соответствии с требованиями Национальной программы борьбы с ТБ на 2010-2015 гг. все случаи туберкулеза у детей подлежат расследованию с отслеживанием контактов для установления индексного больного, а также назначения ПЛИ детям младше 7 лет, находившихся в контакте с больным лекарственно чувствительным ТБ легких с положительным результатом микроскопии мокроты.

### **ПОПУЛЯЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование были включены дети, больные ТБ и зарегистрированные в Душанбе в период с 2009 по 2013 гг.

### **СБОР, ИСТОЧНИКИ И АНАЛИЗ ДАННЫХ**

Источниками данных служили годовые журналы регистрации больных и амбулаторные карты больных. В Таджикистане все случаи ТБ у детей младше

18-летнего возраста находятся в ведении врачей-педиатров. Переменные данных включали демографические и клинические характеристики, тип ТБ и лекарственную чувствительность, исходы лечения, информацию об отслеживании контактов в домохозяйствах, а также проведение или отсутствие ПЛИ. Такая переменная, как лекарственная чувствительность определялась на основе результатов тестов на лекарственную чувствительность у детей с культурально подтвержденным диагнозом ТБ легких, а также на основании схемы лечения всех остальных детей. Данные вносились в бумажные учетные формы, после чего были введены в электронную базу данных. Ввод, проверка и анализ данных проводились с помощью программного обеспечения Epi Data Entry software (версия 3.1, Epi Data Association, Оденсе, Дания). Сбор данных осуществлялся с августа по декабрь 2014 года. Тенденции заболеваемости ТБ у детей, а также выполнение других задач описаны с помощью сводной статистики.

### **ВОПРОСЫ ЭТИКИ**

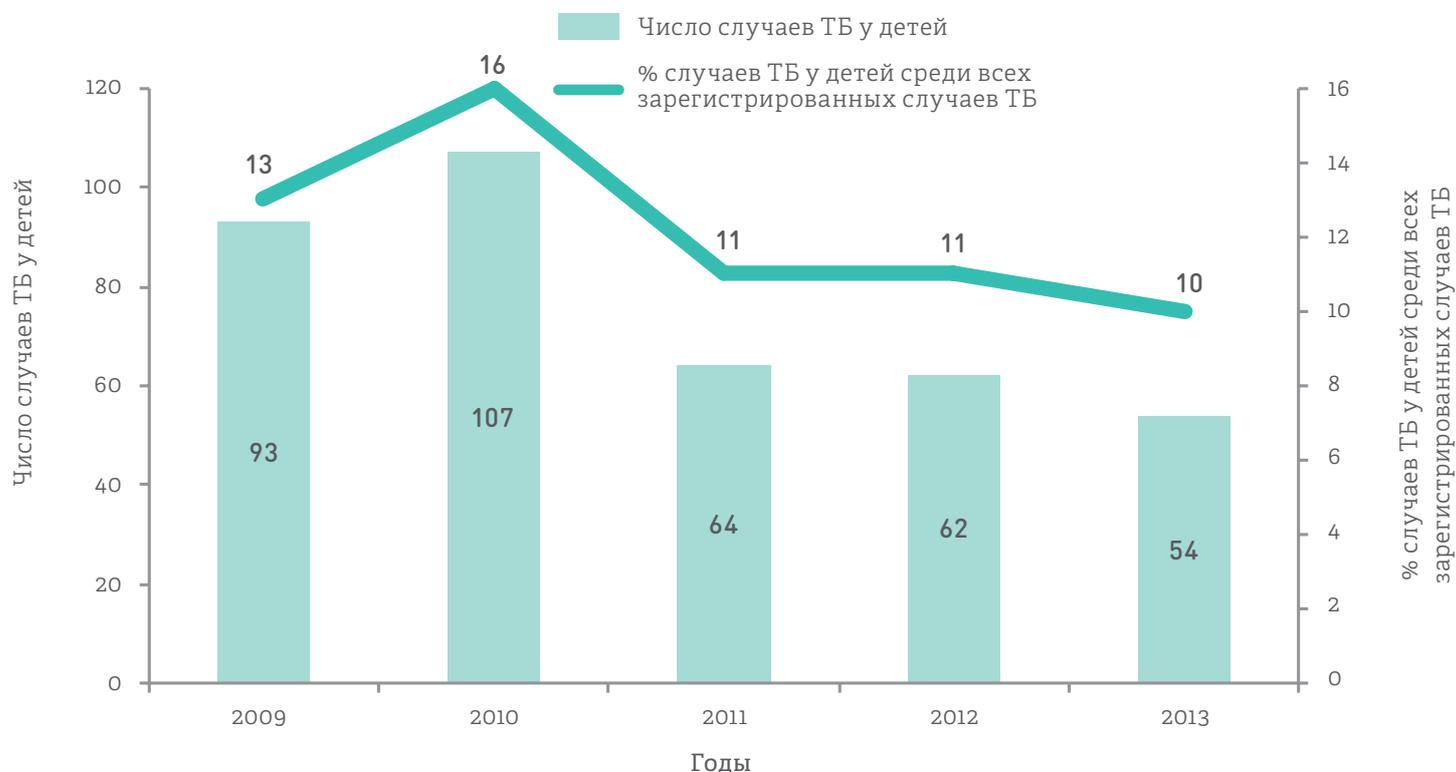
Исследование было одобрено Министерством здравоохранения и социальной защиты населения и Национальным советом по вопросам этики Таджикистана, а также Консультативной группой по вопросам этики Международного союза против туберкулеза и легочных заболеваний, Париж, Франция.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В период с 2009 по 2013 год в Душанбе всего было зарегистрировано 380 случаев ТБ у детей (12% от общего зарегистрированного числа случаев ТБ). Число зарегистрированных случаев ТБ у детей и их процентная доля среди всех случаев ТБ за период исследования представлены на рис. 1.

Из 380 зарегистрированных случаев ТБ у детей амбулаторные карты лечения были доступны в 218 случаях (57% от всех случаев ТБ у детей, зарегистрированных в ходе исследования), в том числе с разбивкой по годам: 28 случаев (30%) в 2009 году, 51 случай (48%) в 2010 году, 41 случай (64%) в 2011 году, 44 случая (71%) в 2012 году и 54 случая (100%) в 2013 году. Из общего числа детей, включенных в исследование, 121 ребенок был выявлен с помощью активного выявления (отслеживания контактов). Демографические и клинические характеристики, статус лекарствен-

РИСУНОК 1. ЧИСЛО ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ СЛУЧАЕВ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ (В ВОЗРАСТЕ <18 ЛЕТ) И ПРОЦЕНТНАЯ ДОЛЯ СЛУЧАЕВ ТБ У ДЕТЕЙ СРЕДИ ОБЩЕГО ЧИСЛА СЛУЧАЕВ ТБ В ДУШАНБЕ, ТАДЖИКИСТАН, В 2009-2013 гг.



ной чувствительности, а также исходы лечения этих больных представлены в Таблице 1. Медианный возраст всех пациентов составлял 12 лет (межквартильный диапазон 7-14 лет). Возраст самого младшего ребенка, у которого был диагностирован ТБ на момент регистрации случая, составлял 4 месяца.

Успешные результаты лечения («излечен» или «лечение завершено») были зарегистрированы у 90% детей, включенных в исследование. Из 34 детей с ТБ легких с положительным результатом микроскопии мазка мокроты 29 (85%) имели успешный исход лечения (22 ребенка были излечены и 7 детей завершили лечение). Два ребенка, больных ТБ легких (12 и 13 лет), умерли, в том числе один ребенок с повторным случаем лекарственно-чувствительного ТБ легких с положительным результатом микроскопии мокроты. В трех случаях лечение закончилось неудачей: у двух детей был ТБ легких с положительным результатом микроскопии мокроты и у одного ребенка – внелегочный туберкулез. Семь случаев (3% случаев, включенных в исследование) не оценивались,

из них у двух больных был ТБ легких с положительным результатом микроскопии мазка мокроты.

В период проведения исследования расследование контактов в домохозяйствах было проведено в 157 (72%) случаях ТБ у детей (рис. 2). В шестьдесят одном домохозяйстве были выявлены больные ТБ легких с положительным результатом микроскопии мазка мокроты. В этих домохозяйствах в контакте с больными проживали 58 детей (в возрасте до 7 лет), соответствующих критериям для назначения ПЛИ, из них 44 ребенка (76%) получали ПЛИ. Остальные 14 детей, соответствующие критериям, не получали профилактического лечения изониазидом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Подобное исследование для оценки случаев ТБ у детей и профилактического лечения детей, имевших контакт с больными туберкулезом в домохозяйствах, проводилось в Таджикистане впервые. Среди

всех зарегистрированных случаев ТБ у детей, включенных в исследование, расследование контактов проводилось в 72% случаев. Из общего числа выявленных случаев, соответствующих критериям для назначения ПЛИ, 76% получали такое лечение.

В период проведения исследования в 2010 году в Душанбе была отмечена тенденция к увеличению числа зарегистрированных случаев ТБ у детей; в этом же году была зарегистрирована самая высокая процентная доля случаев заболевания у детей. Скорее всего, это объясняется принятием в 2009 году Национальной программы по защите населения от туберкулеза на 2010-2015 гг. С принятием Национальной программы борьбы с ТБ началось расширение охвата туберкулинодиагностикой всех детей, подверженных риску ТБ, включая детей, имевших контакты с больными ТБ в домохозяйствах. По оценкам, ТБ у детей составляет 6% от общего числа случаев заболевания туберкулезом (9).

Самый большой процент случаев заболевания туберкулезом среди детей приходился на возрастную группу 7 – 14 лет (63%). Преобладание случаев внелегочного туберкулеза у детей согласуется с выводами предыдущего исследования (10). Хотя результаты настоящего исследования демонстрируют высокие показатели успешного лечения (94% от общего числа случаев и 85% случаев с ТБ легких с положительными результатами микроскопии мазка мокроты). С учетом того, что в Таджикистане на МЛУ-ТБ приходится 13% новых случаев и 56% случаев повторного лечения, соответственно (1), а также учитывая то, что переменная лекарственной чувствительности основана на результатах теста на лекарственную чувствительность у детей с легочной формой ТБ, подтвержденной культуральным исследованием, или на основе схемы лечения для остальных детей, существует вероятность значительно заниженного выявления множественной лекарственной устойчивости среди больных детей на национальном уровне; в ходе этого исследования МЛУ-ТБ был выявлен всего у 1% больных детей. Таким образом, показатели успеха лечения детей в рамках этого исследования могут быть несколько преувеличенными. Два случая смерти среди подростков заставляют предположить возможную позднюю диагностику.

Анализ активного выявления (отслеживания контактов) в домохозяйствах, где проживают дети, больные

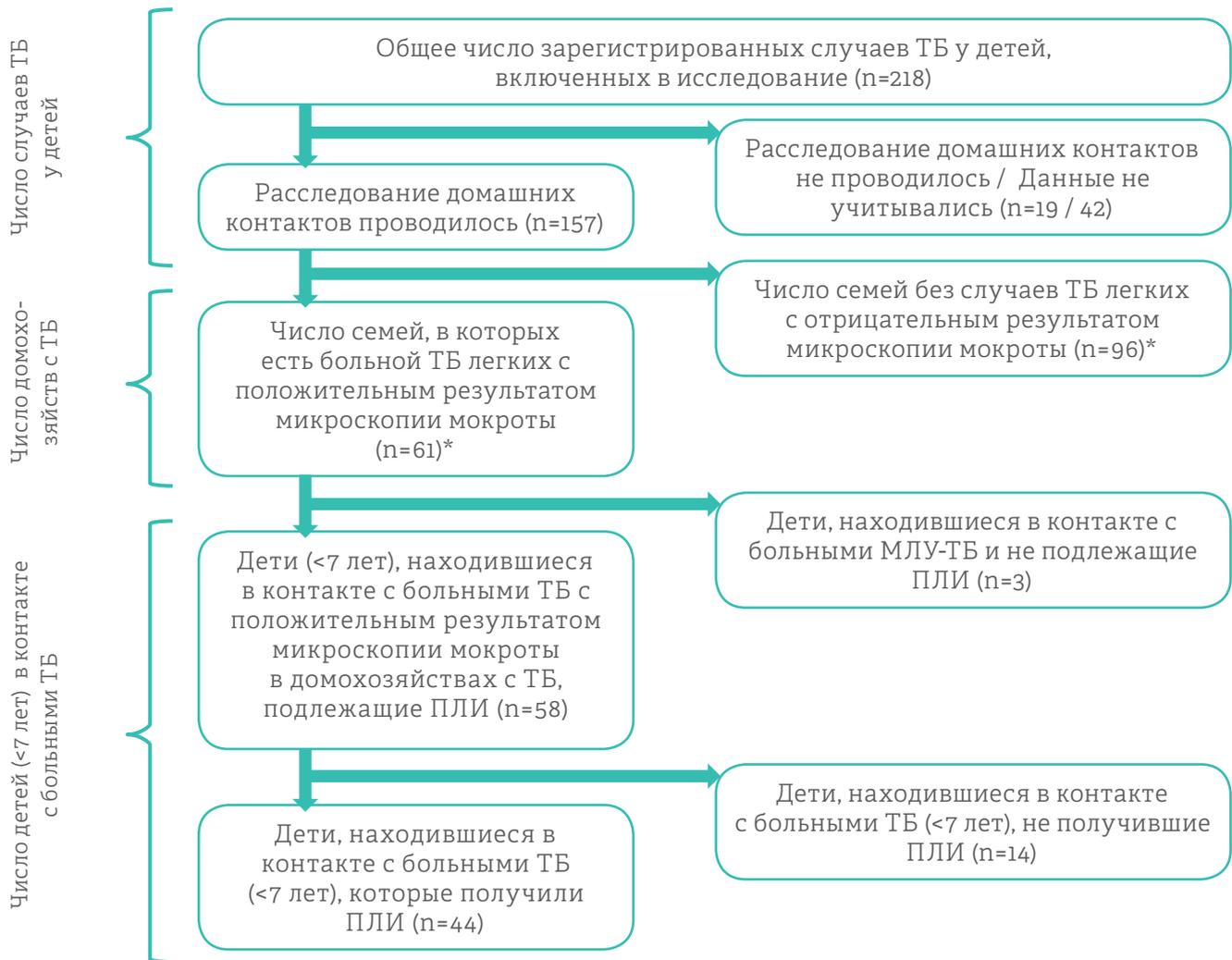
**ТАБЛИЦА 1. ПОЛ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, СТАТУС ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СЛУЧАЕВ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ДЕТЕЙ С РАЗБИВКОЙ ПО ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ В Г. ДУШАНБЕ, ТАДЖИКИСТАН, В 2009–2013 гг.**

	Число случаев по возрастным группам			Общее число (%) случаев	
	<7 лет	7–14 лет	15–17 лет		
<b>Пол</b>					
Мужской	35	53	9	97	(44)
Женский	18	85	18	121	(56)
<b>Тип туберкулеза</b>					
Легочный, с положительным результатом микроскопии мокроты	0	29	5	34	(16)
Легочный, с отрицательным результатом микроскопии мокроты	10	30	7	47	(22)
Внелегочный	43	79	15	137	(63)
<b>Лекарственная чувствительность</b>					
Чувствительный	53	135	27	215	(99)
М/ШЛУ-ТБ	0	3	0	3	(1)
<b>Исход лечения</b>					
Излечен	0	19	3	22	(10)
Лечение завершено	52	109	23	184	(84)
Неэффективное лечение	0	3	0	3	(1)
Умер	0	2	0	2	(1)
Потерян для дальнейшего наблюдения	0	0	0	0	(0)
Не оценивался	1	5	1	7	(3)

М/ШЛУ-ТБ – туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

ТБ, показал необходимость усиления этой работы, поскольку 28% домохозяйств не были обследованы, или информация об их обследовании отсутствовала. Кроме того, в изученных домохозяйствах 76% детей, соответствующих критериям для назначения ПЛИ, получали это лечение. В рамках настоящего исследования процентная доля детей подлежащих ПЛИ, которые получали это лечение, была выше, чем в Индии, где проводилось похожее исследование (11). Принимая во внимание тот факт, что методика исследования не предусматривала проведения интервью, причины неполучения ПЛИ не были полностью расследованы в ходе исследования; однако, по неофициальным данным, это можно объяснить отказом родителей или нехваткой врачей-педиатров, специализирующихся на лечении туберкулеза. В 2013 году детальный обзор Национальной программы по борьбе с ТБ показал отсутствие систематического подхода персонала противотуберкулезных учреж-

РИСУНОК 2. РАССЛЕДОВАНИЕ КОНТАКТОВ В ДОМОХОЗЯЙСТВАХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИЗОНИАЗИДОМ (ДЛЯ ДЕТЕЙ <7 ЛЕТ) В ДОМОХОЗЯЙСТВАХ, ГДЕ ПРОЖИВАЛИ ДЕТИ, У КОТОРЫХ БЫЛ ДИАГНОСТИРОВАН ТУБЕРКУЛЕЗ В ДУШАНБЕ, ТАДЖИКИСТАН, В 2009-2013 гг.



\* Число домохозяйств, в которых были выявлены случаи ТБ у детей  
 ТБ = туберкулез, МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ПЛИ = профилактическое лечение изониазидом

дений к расследованию контактов больных ТБ (12). Кроме того, неофициальные данные позволяют предположить, что причины отсутствия полного охвата мероприятиями по отслеживанию контактов могут быть обусловлены нехваткой кадровых ресурсов и неполнотой учетной документации. В настоящее время регистрация случаев ТБ включает учет больных детей, контактов в домохозяйствах и подтверждение получения ПЛИ лицами, подлежащими такому лечению. Все эти документы ведутся в бумажном виде и хранятся отдельно, что затрудняет проверку их полноты и усложняет последующее наблюдение.

Сильными сторонами исследования было то, что оно охватывало пятилетний период и включало все амбулаторные лечебно-профилактические учреждения столицы. Исследование проводилось с соблюдением принципов отчетности о наблюдательных исследованиях STROBE.

Серьезным ограничением данного исследования является то, что большая доля случаев ТБ (43%), зарегистрированных во время проведения исследования, не могла быть включена в исследование из-за отсутствия информации. Отсутствие большого числа медицинских карт за 2009-2012 гг. может

объясняться децентрализацией фтизиатрической службы и нехваткой фтизиатров в некоторых поликлиниках Душанбе. Отсутствие полностью подтвержденных случаев в настоящем исследовании могло стать причиной систематической ошибки, особенно в отчетности об исходах лечения, а также в данных об отслеживании контактов и ПЛИ. Тем не менее, поскольку ранее исследований случаев ТБ у детей в Таджикистане не проводилось, настоящее исследование может послужить важным источником исходных данных для проведения дальнейших исследований на национальном уровне.

Министерство здравоохранения Таджикистана недавно призвало усилить работу по расширению отслеживания контактов и активного выявления случаев за счет применения систематического подхода на уровне первичной медико-санитарной помощи, в поликлиниках и с широким вовлечением врачей общей практики, педиатров, медицинских работников на уровне сообществ и фельдшеров в сельских областях Таджикистана (12,13). Результаты настоящего исследования могут быть использованы для улучшения методов ранней диагностики ТБ и мониторинга контактов больных ТБ в домохозяйствах в Душанбе, что позволит улучшить ведение случаев ТБ у детей в Таджикистане. Можно будет разработать и осуществить стратегии по расширению масштабов активного выявления случаев и усилить национальные протоколы, включая каналы передачи данных, для проведения планового мониторинга и оценки качества отслеживания контактов. Кроме того, необходимо провести работу по подготовке и наращиванию кадрового потенциала для отслеживания контактов и предоставления отчетности в противотуберкулезных учреждениях и системе первичной медико-санитарной помощи. Следует отметить, что во время сбора данных для настоящего исследования вопрос надлежащего учета и отчетности обсуждался с администрацией задействованных лечебно-профилактических учреждений, что привело к немедленным улучшениям в некоторых учреждениях. В будущих исследованиях будет важно оценить степень улучшения отчетности по зарегистрированным случаям ТБ.

В заключение следует отметить, что в ходе данного исследования были обнаружены хорошие показатели успешных исходов лечения, отслеживания контактов и ПЛИ в Душанбе (Таджикистан). Его ре-

зультаты дополняют реализуемые Министерством здравоохранения Таджикистана меры, направленные на незамедлительное и систематическое расширение масштабов отслеживания контактов и активного выявления случаев заболевания в стране.

**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:** это исследование финансировали Специальная программа Всемирной организации здравоохранения по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (ВОЗ/TDR) и Агентство США по международному развитию (USAID) в рамках гранта под управлением ВОЗ/TDR. Дополнительную поддержку оказали: Европейское региональное бюро ВОЗ; Министерство международного развития Соединенного Королевства (DFID); и организация «Врачи без границ». Эти финансирующие организации не принимали участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных, в принятии решения о публикации или подготовке этой статьи.

**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

1. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2014 г. Женева: ВОЗ, 2014 г. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf), по состоянию на 14 октября 2015 г.).
2. Acosta CD, Rusovich V, Harries AD, Ahmedov S, van den Boom M, Dara M. A new roadmap for childhood tuberculosis. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e15–17.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Investigation and control of tuberculosis incidents affecting children in congregate settings. Stockholm: ECDC; 2013 (<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/guidance-investigation-control-tb-incidents-children-in-congregate-settings.pdf>, по состоянию на 26 февраля 2016 г.).
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. Stockholm: ECDC; 2013 (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2015.pdf>, по состоянию на 14 октября 2015 г.).
5. Статистика Республиканского центра защиты населения от туберкулеза (2013).
6. Агентство по статистике при Президенте Республики Таджикистан (<http://stat.tj/ru/database/socio-demographic-sector>, по состоянию на 27 февраля 2016 г.).
7. World development indicators. Tajikistan. In: The World Bank [website]. (<http://data.worldbank.org/country/tajikistan>, по состоянию на 27 февраля 2016 г.).
8. Демографический ежегодник Республики Таджикистан – 2013. Душанбе: Агентство по статистике при Президенте Республики Таджикистан ([http://www.stat.tj/en/img/7b6f49435ed5ae6ec685562d6e28583a\\_1426679070.pdf](http://www.stat.tj/en/img/7b6f49435ed5ae6ec685562d6e28583a_1426679070.pdf), по состоянию на 27 февраля 2016 г.).
9. Global tuberculosis report 2012. Geneva: World Health Organization; 2012 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf), по состоянию на 14 октября 2015 г.).
10. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill*. 2013;18(12):pii=20431. (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20431>, по состоянию на 27 февраля 2016 г.).
11. Shivaramakrishna HR, Frederick A, Shazia A, Murali L, Satyanarayana S, Nair SA et al. Isoniazid preventive treatment in children in two districts of South India: does practice follow policy? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):919–24. doi:10.5588/ijtld.14.0072.
12. Extensive review of tuberculosis prevention, control and care in Tajikistan, 15–24 July 2013. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2014/extensive-review-of-tuberculosis-prevention,-control-and-care-in-tajikistan,-15-24-july-2013>, по состоянию на 14 октября 2015 г.).
13. Improving paediatric TB care in Tajikistan. London: Médecins Sans Frontières and Ministry of Health of Tajikistan; 2013 ([http://www.msf.org.uk/sites/uk/files/paediatric\\_tb\\_report\\_dec13.pdf](http://www.msf.org.uk/sites/uk/files/paediatric_tb_report_dec13.pdf), по состоянию на 14 октября 2015 г.).

## Original research

# LINKAGE BETWEEN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SMEAR-POSITIVE PULMONARY TUBERCULOSIS IN URBAN AND RURAL AREAS IN KYRGYZSTAN

Aizat Kulzhabaeva,<sup>1</sup> Dilyara Nabirova,<sup>2</sup> Nurbolot Usenbaev,<sup>1</sup> Olga Denisiuk,<sup>3</sup> Rony Zachariah<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Disease Prevention and Sanitary Inspection Department, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>2</sup>Centers for Disease Control and Prevention, Central Asia Regional Office Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup>International HIV/AIDS Alliance in Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup>Médecins Sans Frontières, Brussels Operational Centre, City of Luxembourg, Luxembourg

Corresponding author: Aizat Kulzhabaeva (email: a.kulzhabaeva@list.ru)

## ABSTRACT

The performance of the tuberculosis (TB) programme should be judged on the basis of detected TB cases recorded in the laboratory register and not just those placed on treatment and recorded in the TB treatment register. We examined the performance of the TB programme in this regard in Kyrgyzstan in 2012.

This retrospective cohort study included all sputum smear-positive pulmonary TB cases registered in the TB laboratory register (584 persons). Data variables on geographical region, TB diagnosis, TB treatment and out-

comes were sourced from various registers. We analysed (1) initial lost to follow-up (LTFU) between urban and rural areas; (2) time of starting treatment after diagnosis; (3) treatment outcomes of laboratory-registered and treatment-registered patients.

Of 584 patients diagnosed with new smear-positive pulmonary TB in two cities and eight rural districts, 59 (10%) were not traced in the patient TB treatment register and considered as initial LTFU. Rural areas had significantly higher initial LTFU (13%) compared with urban areas (8%). The mean time to initiating

treatment among those who were entered in the TB register was 14 days (range 8–28 days). When all TB cases included in the laboratory register were used as the denominator, the overall treatment success rate reduced from 75% to 67% (a drop of 8%).

Reporting on TB programme outcomes without including initial LTFU tends to exaggerate TB programme performance. Concerted efforts are needed to limit initial LTFU and accelerate progress towards ending TB as a public health problem.

**Keywords:** PERFORMANCE, LABORATORY REGISTER, TREATMENT REGISTER, INITIAL LTFU, TREATMENT OUTCOMES, OPERATIONAL RESEARCH, SORT IT

## INTRODUCTION

Of the estimated 9 million incident cases of tuberculosis (TB) that occurred worldwide in 2013, only 6.1 million were detected and notified within national TB notification systems. (1) This left a gap of about 3 million people with TB who were “missed”, either because they were not diagnosed or because they

were diagnosed in the laboratory but never started on treatment. Finding these “missed cases” is one of the priority actions needed to accelerate progress towards meeting the Sustainable Development Goal of ending TB by 2030 (2).

Kyrgyzstan is one of the countries in the world with a high burden of multidrug-resistant TB (MDR-TB; resistance to isoniazid and rifampicin). TB case

detection is estimated to be 80% (1). One of the possible reasons for the lower-than-desired case detection rate could be that individuals who are diagnosed with smear-positive pulmonary TB (PTB) in the laboratory are not entered in the patient TB treatment register, and thus not started on treatment. Such individuals are referred to as “initial losses to follow-up” (initial LTFU) (3) – formerly termed “initial defaulters” (4,5).

All detected TB cases must be placed on treatment and the World Health Organization (WHO) thus recommends that TB programme performance for smear-positive infectious cases should be assessed using the laboratory register as the denominator (3,6).

Previous studies have shown initial LTFU of 5% in India (6), 8% in Viet Nam (7), 15% in Malawi (4) and 38% in Ghana (8). A recent systematic review with studies from Africa, Asia and the Pacific revealed an initial LTFU of 4–38% (9). Assessing the extent of initial LTFU is an important first step towards identifying shortcomings in linkages between diagnostic and treatment centres. There are currently no published studies from eastern Europe and central Asia on initial LTFU. In Kyrgyzstan, laboratory diagnosis of TB is centralized while treatment for TB is offered at decentralized facilities. This may be associated with initial LTFU, but the scope of this problem has never been assessed. We thus aimed to assess the linkage of TB diagnostic services to TB treatment in urban and rural areas of Kyrgyzstan.

Specific objectives were to determine (a) the proportion of sputum smear-positive PTB cases diagnosed in the laboratory who never started TB treatment (initial LTFU), (b) time to treatment initiation after diagnosis, and (c) standardized TB treatment outcomes based on the laboratory register versus the TB treatment register.

## METHODS

### STUDY DESIGN

This was a retrospective cohort study that used routine programme data.

### SETTING

*General setting:* The Republic of Kyrgyzstan is a country that borders Kazakhstan, Tajikistan,

Uzbekistan and China. The population is about 5.8 million with 40% of the inhabitants living in cities.

### *Specific setting – National Tuberculosis Programme:*

The National TB Programme is funded through the federal budget and international donors. TB management in Kyrgyzstan is in line with WHO guidelines (10). TB control interventions are delivered through a network of dedicated TB diagnostic and care facilities. These include TB hospitals/centres and family medicine centres (primary polyclinic services). In 2012, there were 123 facilities in Kyrgyzstan that offered sputum smear microscopy services and 28 facilities where patients could receive in-patient TB treatment. TB treatment is offered free of charge. There is as yet no clear and established mechanism to follow-up/trace patients diagnosed with smear-positive TB at the laboratory level. Patients with presumptive TB (formerly called TB suspects) have their sputum specimens examined in the same facility they present to or have their specimens sent to centralized sites, and results are sent back to the referring facility. According to the Ministry of Health Order, patients should visit the health facility at least twice for sputum collection. Once a patient is confirmed to have sputum smear-positive TB, he/she is referred to a TB physician and then entered in the TB treatment register.

### STUDY SITES

These included 43 laboratories and seven treatment sites in Bishkek city, Tokmok City and the rural Chui province (with eight rural districts).

### STUDY POPULATION

All sputum smear-positive PTB cases registered in the TB laboratory registers in 2012 were included in the study.

### DATA AND STATISTICAL ANALYSIS

To date, there is no time cut-off in terms of the number of days allowed after being recorded in the laboratory register to start TB treatment in the Kyrgyz Republic. Ideally, it is expected that TB treatment will be initiated on the same day as the diagnosis. Thus, all diagnosed TB patients, irrespective of delay, who never made it to the TB treatment register were considered as initial LTFU.

Data variables on geographical region, TB diagnosis, TB treatment and outcomes were sourced from various

registers, including the TB laboratory registers (TB 04), client cards (TB 01), institutional TB registers (TB 03) and TB referral/transfer registers.

Data in the TB laboratory register was cross-verified with the TB treatment register using names, addresses and dates of birth.

Standardized TB treatment outcomes included cured, treatment completed, died, lost to follow-up, transferred out, stopped, failure and unrecorded, and were in line with WHO guidelines (3). Differences between groups were assessed using the chi-square test and a  $P$  value of  $\leq 0.05$  was considered significant. Data were entered and analysed using Epi Info (CDC, Atlanta, GA 30333). The following groups of variables were analysed: (1) LTFU between urban and rural areas; (2) time of starting treatment after diagnosis; (3) treatment outcomes of laboratory-registered and treatment-registered patients.

## ETHICS

The study protocol was approved by the Ministry of Health of Kyrgyzstan and the National Committee for Bioethics. Ethical approval was received from the Ethics Advisory Group of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, Paris, France.

## RESULTS

### *The proportion of sputum smear-positive PTB cases diagnosed in the laboratory who never started anti-TB treatment (initial LTFU)*

Table 1 shows the initial LTFU in rural and urban areas of Kyrgyzstan. Of 584 patients diagnosed with smear-positive PTB in the laboratory register, 59 (10%) were not traced in the patient treatment register and considered initial LTFU, which ranged between 8% and 20% by geographical region. Rural areas of Kyrgyzstan had significantly higher initial LTFU individuals (13%) compared with urban areas (8%,  $P=0.05$ ).

### *Time to treatment initiation*

The mean time to initiate treatment after TB diagnosis was 14 days (range 8–28 days). Of 525 patients who started treatment, 443 (84%) started within 7 days of diagnosis (Table 2).

**TABLE 1. NUMBERS OF NEW SPUTUM SMEAR-POSITIVE PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS DIAGNOSED IN THE LABORATORY REGISTER AND LOST TO FOLLOW-UP IN URBAN AND RURAL AREAS OF KYRGYZSTAN, 2012**

Region	Number in laboratory register	Initial LTFU	
		n	(%)
<b>Rural</b>	<b>247</b>	<b>32</b>	<b>(13)</b>
Moskow district	20	4	(20)
Panfilov district	10	2	(20)
Jaiyl district	57	10	(18)
Ysyk Ata district	28	4	(14)
Sokuluk district	57	6	(10)
Chui district	23	2	(9)
Kemin district	12	1	(8)
Alamedin district	40	3	(8)
<b>Urban</b>	<b>337</b>	<b>27</b>	<b>(8)</b>
Tokmok city	13	1	(8)
Bishkek city	324	26	(8)
<b>Total</b>	<b>584</b>	<b>59</b>	<b>(10)</b>

Initial LTFU: Initial loss to follow-up (number of diagnosed TB cases in the laboratory - number started on TB treatment)

**TABLE 2. TIME TO TREATMENT INITIATION AFTER TUBERCULOSIS DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH NEW SPUTUM SMEAR-POSITIVE PULMONARY TUBERCULOSIS, KYRGYZSTAN, 2012**

Time in days	Initiated treatment	
	n	(%)
< 3	320	(61)
4-7	123	(23)
8-14	50	(10)
> 14	32	(6)
<b>Total</b>	<b>525</b>	

### *National TB Programme outcomes based on the laboratory register versus the treatment register*

Table 3 compares TB treatment outcomes from the cohort of smear-positive patients entered in the laboratory register with those in the TB treatment register.

When initial LTFU was included in the analysis by using all TB cases in the laboratory register as the denominator, the overall treatment success rate declined by 8%.

## DISCUSSION

This is the first study to assess initial LTFU in rural and urban areas of Kyrgyzstan. It shows that about two in 10 individuals diagnosed with TB do not get

**TABLE 3. TB PROGRAMME OUTCOMES BASED ON THE LABORATORY REGISTER VERSUS THE PATIENT'S TB TREATMENT REGISTER AMONG NEW SPUTUM SMEAR-POSITIVE PULMONARY TB PATIENTS, KYRGYZSTAN, 2012**

Treatment outcomes	Number in laboratory register		Number in TB treatment register	
	n	(%)	n	(%)
<b>Successful outcomes</b>	<b>392</b>	<b>(67)</b>	<b>392</b>	<b>(75)</b>
Cured	388		388	
Completed	4		4	
<b>Unsuccessful outcomes</b>	<b>190</b>	<b>(33)</b>	<b>131</b>	<b>(25)</b>
Died	4		4	
Lost to follow-up	59		0	
Transferred out	39		39	
Failure	19		19	
Stopped	69		69	
Unknown	2	(< 1)	2	(< 1)
<b>Total</b>	<b>584</b>		<b>525</b>	

TB: tuberculosis

treatment. Reporting on TB programme outcomes without including this group tends to exaggerate TB programme performance.

Effective TB control depends on ensuring that every diagnosed TB patient is promptly placed on treatment so that TB transmission is curtailed. Knowing that there is initial LTFU is important from both the public health and patient perspective. From the public health perspective, the proportion of initial LTFU is an indicator of the strength of the linkage between TB diagnosis and treatment. In addition, infectious TB patients not placed on TB treatment become a source of community TB transmission. From a patient perspective, initial LTFU negatively impacts patient survival and programme outcomes, as reported in previous studies (7,8,11,12). This thus seems to be a universal problem facing TB control and will need to be addressed.

The strengths of our study are that we included all laboratories and treatment centres in a wide geographical area of the country, and the findings are thus likely to reflect the ground reality. Furthermore, laboratory data and treatment registers were rigorously cross-checked, and we thus feel that the data are robust. We also adhered to STROBE guidelines for reporting of operational research (13).

An important limitation of our study is that some patients declared as being initial LTFU may have

actually started TB treatment outside the study area. We might thus have exaggerated the proportion of initial LTFU. We also do not know the reasons for initial LTFU, which merits specific research.

The findings from this study raise questions around how the current initial LTFU can be curtailed in Kyrgyzstan. This is possible in a number of ways. First, patient information contained in the TB laboratory register needs to include unique laboratory codes, names, addresses and, in particular, telephone numbers. Laboratory results should be written out in duplicate, one copy to be given to the patient, and the other to be sent to the referring facility. Such information will facilitate tracing of patients who, despite being referred, do not arrive at any given health facility. Short message service (SMS) reminders could also be used and may be a practical way of contacting patients.

Currently, staff working in the TB laboratory and treatment centres does not consider “tracing” initial LTFU as being a part of their mandate. This lack of designated responsibility is a practical problem but it seems logical that district TB coordinators include this activity within their mandate. If there are workload issues, additional human resources may be considered.

Second, Kyrgyzstan is planning to introduce an online electronic TB registration and reporting system. This system should ensure that data on all diagnosed TB patients and those placed on treatment are captured. Ensuring that unique patient identity codes are entered in both the TB laboratory and treatment registers would permit rapid identification of initial LTFU and help to trace those who are lost.

Third, quarterly reporting of TB activity is now restricted to those who appear on the TB treatment register. This would need to be broadened to include – as the denominator – all TB patients diagnosed in the laboratory, as this is ideal for assessing the actual performance of the TB programme.

Fourth, efforts should be strengthened to enhance patient and provider empowerment to ensure that all diagnosed TB patients seek care.

Finally, there was higher initial LTFU in rural areas compared with urban areas. We believe this may be

related to TB treatment centres being centralized in rural areas, because affected people live mainly in poor rural areas and they do not have the means to travel to central facilities. Improving decentralized access through ambulatory approaches may be the way forward (11).

In conclusion, initial LTFU is an adverse programme outcome and TB programmes need to make concerted efforts towards limiting it. This would be vital to achieve the “end TB” strategy (2).

**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 (TDR), which is hosted by the World Health Organization (WHO). The model is based on a course developed jointly by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and Médecins sans Frontières. The specific SORT IT programme that resulted in this publication was jointly developed and implemented by the WHO Regional Office for Europe; TDR; the Operational Research Unit, Médecins Sans Frontières, Brussels Operational Centre, Luxembourg; and the Centre for Operational Research, The Union, Paris, France.

We are grateful for the support of the WHO Country Office in Astana, Kazakhstan, for its support in hosting the training workshops. We also appreciate the active involvement of the WHO country offices and the ministries of health in Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan and Uzbekistan in the selection of candidates for training in operational research and identification of research projects in line with their priorities.

**Source of funding:** The programme was funded by TDR and 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 (DFID), 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 interests:** None declared.

**Disclaimer:** The authors alone are responsible for the views expressed in this publication and they do not necessarily represent the decisions or policies of the World Health Organization.

## REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2014. Geneva: WHO, 2014 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf), accessed 10 March 2015).
2. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. New York: United Nations; 2015 (<http://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld>, accessed 5 February 2016).
3. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: WHO; 2013 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf), accessed 5 February 2016).
4. Harries AD, Rusen ID, Chiang CY, Hinderaker SG, Enarson DA. Registering initial defaulters and reporting on their treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(7):801–3.
5. Zachariah R, Harries AD, Srinath S, Ram S, Viney K, Singogo E et al. Language in tuberculosis services: can we change to patient-centred terminology and stop the paradigm of blaming the patients? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(6):714–7.
6. Sai Babu B, Satyanarayana AV, Venkateshwaralu G, Ramakrishna U, Vikram P, Sahu S, et al. Initial default among diagnosed sputum smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Andhra Pradesh, India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(9):1055–8.
7. Buu TN, Lonnoth K, Quy HT. Initial defaulting in the National Tuberculosis Programme in Ho Chi Minh City, Vietnam: a survey of extent, reasons and alternative actions taken following default. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(8):735–41.
8. Afutu FK, Zachariah R, Hinderaker SG, Ntoah-Boadi H, Obeng EA, Bonsu FA et al. High initial default in patients with smear-positive pulmonary tuberculosis at a regional hospital in Accra, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106(8):511–13.
9. MacPherson P, Houben RM, Glynn JR, Corbett EL, Kranzer K. Pre-treatment loss to follow-up in tuberculosis patients in low- and lower-middle-income countries and high-burden countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2014;92(2):126–38.
10. Treatment of tuberculosis: guidelines, 4 ed. Geneva: WHO; 2009 [WHO/HTM/TB/2009.420] ([http://www.who.int/tb/publications/tb\\_treatmentguidelines/en/](http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/), accessed 5 February 2016).

11. 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(2):271–80.
12. Botha E, Den Boon S, Verver S, Dunbar R, Lawrence KA, Bosman M et al. Initial default from tuberculosis treatment: how often does it happen and what are the reasons? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(7):820–3.
13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453–7.

## Оригинальное исследование

# СВЯЗЬ МЕЖДУ ДИАГНОСТИКОЙ И ЛЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ МИКРОСКОПИИ МОКРОТЫ В ГОРОДАХ И СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ КЫРГЫЗСТАНА

Айзат Кулжабаева<sup>1</sup>, Диляра Набирова<sup>2</sup>, Нурболот Усенбаев<sup>1</sup>, Ольга Денисюк<sup>3</sup>,  
Rony Zachariah<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Департамент профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора, Бишкек, Кыргызстан

<sup>2</sup> Американский центр по предотвращению и контролю заболеваний в Центрально-Азиатском регионе, Алматы, Казахстан

<sup>3</sup> «Международный Альянс по ВИЧ/СПИД», Киев, Украина

<sup>4</sup> «Врачи без границ», Брюссельский операционный центр, Люксембург

Автор, отвечающий за переписку: Айзат Кулжабаева (адрес электронной почты: a.kulzhabaeva@list.ru)

## АННОТАЦИЯ

Результативность программы по борьбе с туберкулезом (ТБ) следует оценивать на основании количества выявленных случаев ТБ, зарегистрированных в лабораторном журнале, а не только на основании числа пациентов, которым было назначено лечение, и которые зарегистрированы в журнале учета лиц, получающих лечение в связи с ТБ. В этой связи мы исследовали результативность программы по борьбе с ТБ в Кыргызстане в 2012 г.

В это ретроспективное когортное исследование включены все случаи туберкулеза легких с положительным результатом микроскопии мокроты, зарегистрированные в лабораторном журнале учета случаев ТБ (584 человека). Переменные данные с разбивкой по географическим регионам, количеству диагностированных случаев ТБ, лечению ТБ и его результатам были взяты

из разных журналов. Мы проанализировали (1) соотношение числа пациентов, изначально потерянных для наблюдения в городах и сельской местности; (2) время, которое проходит с момента диагностики до начала лечения; (3) результаты лечения пациентов, зарегистрированных в лабораторных журналах и в журналах учета пациентов, которым было назначено лечение.

Среди 584 пациентов, у которых впервые был диагностирован туберкулез легких с положительным результатом микроскопии мокроты в двух городах и восьми сельских районах, 59 (10%) не были отмечены в журнале учета лиц, получающих лечение, поэтому их считают пациентами, изначально потерянными для наблюдения. Процент пациентов, изначально потерянных для наблюдения в сельской местности (13%), значительно выше процента в городах (8%).

Среднее время до начала лечения пациентов, включенных в журнал учета больных ТБ, составляло 14 дней (диапазон составлял от 8 до 28 дней). После того, как все случаи ТБ, включенные в лабораторный журнал, были использованы как знаменатель, уровень общего успеха лечения снизился с 75% до 67% (снижение на 8%).

Если в отчетность по результатам программы по борьбе с ТБ не включать исходные данные о пациентах, изначально потерянных для наблюдения, результативность программы по борьбе с ТБ, как правило, бывает преувеличена. Необходимо объединить усилия для ограничения исходного числа случаев, изначально потерянных для наблюдения, а также ускорения прогресса в деле прекращения эпидемии ТБ как проблемы общественного здравоохранения.

**Ключевые слова:** РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ, ЛАБРАТОРНЫЙ ЖУРНАЛ, ЖУРНАЛ УЧЕТА ПАЦИЕНТОВ НА ЛЕЧЕНИИ, ИСХОДНОЕ ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ, ПОТЕРЯННЫХ ДЛЯ НАБЛЮДЕНИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ, ОПЕРАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, SORT IT

## ВВЕДЕНИЕ

Из 9 миллионов предполагаемых новых случаев заболевания туберкулезом (ТБ) во всем мире были выявлены и зарегистрированы в национальных системах оповещения о заболеваемости ТБ всего 6,1 миллионов случаев (1). Таким образом, данные о 3 миллионах человек, инфицированных ТБ, не были учтены, эти пациенты были «потеряны» либо в связи с тем, что они не проходили диагностику, либо в связи с тем, что им был поставлен диагноз в лаборатории, но они так и не начали лечение. Поиск этих «потерянных случаев» является одним из приоритетных мероприятий, необходимых для ускорения прогресса в деле достижения одной из целей в области устойчивого развития – положить конец эпидемии ТБ к 2030 году (2).

Кыргызстан является одной из стран мира с высоким бременем ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ; устойчивость к изониазиду и рифампицину). По оценочным данным, уровень выявления случаев туберкулеза составляет 80% (1). Одной из возможных причин более низкого, чем ожидалось, уровня выявления случаев заболевания может быть то, что пациентов, у которых был диагностирован ТБ легких (ЛТБ) с положительным результатом микроскопии мокроты в лаборатории, не внесли в журнал учета пациентов, которым следует назначить лечение ТБ, и поэтому они не начали лечение. Таких людей называют «изначально потерянными для наблюдения» (3) – ранее такие случаи называли «изначальный отрыв от лечения» (4, 5).

Все пациенты, у которых был выявлен ТБ, должны начинать лечение, поэтому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует использовать в качестве знаменателя данные из лабораторных журналов учета при оценке результативности программы по борьбе с ТБ в случаях наличия положительно-го результата микроскопии мокроты, (3, 6).

По результатам предыдущих исследований, процент пациентов, изначально потерянных для наблюдения, составлял 5% в Индии (6), 8% во Вьетнаме (7), 15% в Малави (4) и 38% в Гане (8). По результатам недавнего систематического обзора, в котором рассматривались исследования из стран Африки, Азии и Тихоокеанского региона, процент пациентов, изначально потерянных для наблюдения, составлял от 4 до 38% (9).

Оценка масштабов численности пациентов, изначально потерянных для наблюдения, является важным первым шагом на пути к определению неэффективности связи между диагностическими и лечебными центрами. В настоящее время не имеется опубликованных исследований из стран Восточной Европы и Центральной Азии по проблеме пациентов, изначально потерянных для наблюдения. В Кыргызстане лабораторная диагностика централизована, в то время как лечение ТБ предлагается в децентрализованных медицинских учреждениях. С этим может быть связано число пациентов, изначально потерянных для наблюдения, но оценка масштабов этой проблемы никогда не проводилась. Поэтому нашей целью было проведение оценки связи между службами по диагностике ТБ и учреждениями, предоставляющими услуги по лечению ТБ в городах и сельской местности в Кыргызстане.

Конкретные задачи включали определение (а) процента случаев, в которых пациентам в лаборатории был диагностирован ЛТБ с положительным результатом микроскопии мокроты, но лечение ТБ так и не было начато (пациенты, изначально потерянные для наблюдения), (b) промежутка времени между диагностикой и началом лечения и (c) стандартизованных результатов лечения ТБ среди пациентов, внесенных в лабораторный журнал учета, и пациентов, внесенных в журнал учета программ по лечению ТБ.

## МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном ретроспективном когортном исследовании были использованы стандартные программные данные.

### УСЛОВИЯ

*Общие условия:* Кыргызская Республика – это страна, которая граничит с Казахстаном, Таджикистаном, Узбекистаном и Китаем. Население составляет примерно 5,8 миллионов человек; 40% населения проживает в городах.

*Конкретные условия – Национальная программа борьбы с ТБ.* Национальная программа борьбы с ТБ финансируется за счет средств государственного бюджета и международных доноров. Ведение случаев ТБ в Кыргызстане соответствует руководящим

принципам ВОЗ (10). Мероприятия по борьбе с ТБ осуществляются сетью соответствующих медицинских учреждений, занимающихся диагностикой и лечением ТБ. Эта сеть включает противотуберкулезные диспансеры/центры, а также центры семейной медицины (первичные медико-санитарные услуги в поликлиниках). В 2012 году 123 медицинских учреждения в Кыргызстане предоставляли услуги по исследованию микроскопии мокроты, и 28 медицинских учреждений предоставляли пациентам услуги по стационарному лечению ТБ. Лечение ТБ предоставляется бесплатно. До сих пор не существует четкого и отлаженного механизма для наблюдения/отслеживания пациентов, которым был диагностирован ТБ с положительным результатом микроскопии мокроты, на уровне лабораторий. Образцы мокроты пациентов с предполагаемым ТБ (ранее использовался термин «с подозрением на ТБ») исследуют в том же учреждении, в котором они их сдавали, или отсылают в централизованные учреждения, которые в свою очередь отправляют результаты анализов назад в учреждение, из которого они были получены. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения, пациенты должны посетить медицинское учреждение как минимум два раза для забора образцов мокроты. После того, как пациент получает подтверждение положительного результата микроскопии мокроты, его/ее направляют на прием к фтизиатру, а затем ставят на учет в программе лечения ТБ.

## МЕСТА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в 43 лабораториях и семи лечебных учреждениях в городах Бишкек и Токмак, а также в сельской местности Чуйской области (в которую входят восемь сельских районов).

## ПОПУЛЯЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все случаи ЛТБ с положительным результатом микроскопии мокроты, зарегистрированные в журналах ТБ лабораторий в 2012 г., были включены в исследование.

## ДАННЫЕ И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

На сегодняшний день в Кыргызской Республике недопустимы перерывы на несколько дней между регистрацией в лабораторном журнале и постановкой на учет, и началом лечения ТБ. В идеале предполагается, что лечение ТБ будет начато в тот

же день, когда был поставлен диагноз. Поэтому всех пациентов, которым был поставлен диагноз ТБ, вне зависимости от задержки, и которые так и не были зарегистрированы в журнале учета программы по лечению ТБ, считают пациентами, изначально потерянными для наблюдения.

Источниками переменных данных о географическом регионе, диагностике ТБ, лечении ТБ и его результатах были различные регистрационные документы, включая лабораторные журналы учета случаев ТБ (ТБ 04), медицинские карты клиентов (ТБ 01), ведомственные реестры больных ТБ (ТБ 03), а также реестры направлений/переводов в связи с ТБ.

Была проведена перекрестная проверка данных лабораторных журналов учета и журналов учета программы лечения ТБ, в частности, фамилий, адресов и дат рождения.

Стандартизованные результаты лечения ТБ соответствовали руководящим принципам ВОЗ (3), и были следующими: пациент излечен, лечение завершено, пациент умер, пациент потерян для дальнейшего наблюдения, пациент переведен, пациент прекратил лечение, неудача лечения и отсутствие записей. Для оценки различий между группами был использован критерий хи-квадрат, и *P*-величина, составляющая  $\leq 0,05$  считалась значительной. Данные были введены и проанализированы с использованием программы Epi Info (CDC, Atlanta, GA 30333). Были проанализированы следующие группы переменных: (1) пациенты, изначально потерянные для наблюдения, в городах и сельской местности; (2) промежуток времени между постановкой диагноза и началом лечения; (3) результаты лечения пациентов, зарегистрированных в лабораторных журналах и в журналах программ лечения.

## ЭТИКА

Протокол исследования был одобрен Министерством здравоохранения Кыргызстана и Национальным комитетом по биоэтике. Этика исследования была одобрена Консультативной группой по вопросам этики Международного союза по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями, который находится в Париже, Франция.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Процент пациентов с ЛТБ с положительным результатом микроскопии мокроты, диагностированных в лаборатории, которые никогда не начинали противотуберкулезное лечение (пациенты, изначально потерянные для наблюдения)**

В Таблице 1 показано число пациентов, изначально потерянных для наблюдения в городах и сельской местности в Кыргызстане. Из 584 пациентов, которым был поставлен диагноз ЛТБ с положительным результатом микроскопии мокроты, которые были зарегистрированы в лабораторном журнале учета, о 59 пациентах (10%) не было данных в журнале регистрации программы лечения ТБ, и их рассматривали, как пациентов, изначально потерянных для наблюдения, процент которых варьировался от 8% до 20% в зависимости от географического региона. В сельской местности Кыргызстана наблюдался значительно больший процент пациентов, изначально потерянных для наблюдения (13%), чем в городах (8%,  $P=0,05$ ).

**ТАБЛИЦА 1. ЧИСЛО НОВЫХ ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ БЫЛ ПОСТАВЛЕН ДИАГНОЗ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ МИКРОСКОПИИ МОКРОТЫ, ЗАПИСАННЫХ В ЛАБОРАТОРНЫЙ ЖУРНАЛ И ПОТЕРЯННЫХ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО НАБЛЮДЕНИЯ В ГОРОДАХ И СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ КЫРГЫЗСТАНА (2012 Г.)**

Регион	Число в лабораторном журнале	Пациенты, изначально потерянные для дальнейшего наблюдения	
		п	(%)
<b>Сельская местность</b>	<b>247</b>	<b>32</b>	<b>(13)</b>
Московский район	20	4	(20)
Панфиловский район	10	2	(20)
Жайылский район	57	10	(18)
Иссык-Атинский район	28	4	(14)
Сокулукский район	57	6	(10)
Чуйский район	23	2	(9)
Кеминский район	12	1	(8)
Аламундунский район	40	3	(8)
<b>Города</b>	<b>337</b>	<b>27</b>	<b>(8)</b>
г. Токмак	13	1	(8)
г. Бишкек	324	26	(8)
<b>Всего</b>	<b>584</b>	<b>59</b>	<b>(10)</b>

Пациенты, изначально потерянные для наблюдения (число случаев ТБ, диагностированных в лаборатории - число пациентов, которые начали противотуберкулезное лечение)

**ТАБЛИЦА 2. ПРОМЕЖУТОК ВРЕМЕНИ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ДИАГНОСТИКИ НОВЫХ СЛУЧАЕВ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ МИКРОСКОПИИ МОКРОТЫ У ПАЦИЕНТОВ, КЫРГЫЗСТАН (2012 Г.)**

Промежуток времени в днях	Лечение начато	
	п	(%)
< 3	320	(61)
4-7	123	(23)
8-14	50	(10)
> 14	32	(6)
<b>Всего:</b>	<b>525</b>	

### Промежуток времени до начала лечения

Средний промежуток времени до начала лечения после того, как был поставлен диагноз ТБ, составлял 14 дней (в диапазоне от 8 до 28 дней). Из 525 пациентов, которые начали получать лечение, 443 (84%) начали получать лечение через 7 дней после постановки диагноза (Таблица 2).

### Результаты Национальной программы борьбы с ТБ на основе данных лабораторных журналов учета по сравнению с данными журналов программ лечения ТБ

В Таблице 3 приводится сравнение результатов когорты пациентов с положительным результатом микроскопии мокроты, зарегистрированных в лабо-

**ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ ПО БОРЬБЕ С ТБ НА ОСНОВАНИИ СРАВНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОГО ЖУРНАЛА И ЖУРНАЛА РЕГИСТРАЦИИ ПАЦИЕНТОВ В ЖУРНАЛЕ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ ТБ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ ВПЕРВЫЕ БЫЛ ПОСТАВЛЕН ДИАГНОЗ ТБ ЛЕГКИХ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ МИКРОСКОПИИ МОКРОТЫ, КЫРГЫЗСТАН (2012 Г.)**

Результаты лечения	Число в лабораторном журнале		Число в журнале программы лечения ТБ	
	п	(%)	п	(%)
<b>Удачные результаты</b>	<b>392</b>	<b>(67)</b>	<b>392</b>	<b>(75)</b>
Излечен	388		388	
Лечение завершено	4		4	
<b>Неудачные результаты</b>	<b>190</b>	<b>(33)</b>	<b>131</b>	<b>(25)</b>
Умер	4		4	
Потерян для последующего наблюдения	59		0	
Переведен	39		39	
Неудача лечения	19		19	
Прекратил лечение	69		69	
Неизвестно	2	(< 1)	2	(< 1)
<b>Всего</b>	<b>584</b>		<b>525</b>	

ТБ – туберкулез

раторных журналах, и пациентов, зарегистрированных в журналах программ лечения ТБ.

После включения в анализ данных о пациентах, изначально потерянных для наблюдения, и использования в качестве знаменателя всех случаев ТБ, зарегистрированных в лабораторных журналах учета, показатель общего уровня успешного лечения снизился на 8%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Это первое исследование, в котором проводилась оценка численности пациентов, изначально потерянных для наблюдения, в городах и сельской местности Кыргызстана. Его результаты показывают, что около двух человек из 10, которым был поставлен диагноз ТБ, не получили лечение. Если в отчетность по результатам программы по борьбе с ТБ не включать эту группу, результативность программы по борьбе с ТБ, как правило, бывает преувеличена.

Для эффективного контроля распространения ТБ необходимо обеспечить незамедлительное назначение лечения для каждого пациента, которому был поставлен диагноз ТБ, чтобы сократить уровень передачи ТБ. Осведомленность о наличии пациентов, изначально потерянных для наблюдения, очень важна как с точки зрения общественного здравоохранения, так и с точки зрения пациентов. С точки зрения общественного здравоохранения, процент пациентов, изначально потерянных для наблюдения, является показателем связи между диагностикой и лечением ТБ. Кроме того, пациенты с открытой формой ТБ, которым не назначено лечение, становятся источником передачи ТБ в сообществе. С точки зрения пациентов, больные, изначально потерянные для наблюдения, отрицательно влияют на уровень выживаемости пациентов и результаты программы, как показано в предыдущих исследованиях (7, 8, 11, 12). Таким образом, это очевидно является распространенной проблемой программ по борьбе с ТБ, которая требует решения.

Сильные стороны нашего исследования: мы включили в него все лаборатории и лечебные центры на большой географической территории страны, поэтому результаты, вероятно, отражают реальную ситуацию. Более того, лабораторные данные и жур-

налы программ лечения были тщательно перепроверены, поэтому мы считаем, что данные являются надежными. Мы также придерживались принципов «Повышения качества отчетности обсервационных исследований в эпидемиологии» (STROBE) для отчетности по операционному исследованию (13).

Серьезным ограничением нашего исследования является то, что некоторые пациенты, которые считались изначально потерянными для наблюдения, могли на самом деле начать лечение ТБ за пределами зоны исследования. Таким образом, мы могли преувеличить процент пациентов, изначально потерянных для наблюдения. Также, нам неизвестно, по каким причинам пациенты были изначально потеряны для наблюдения, поэтому для выяснения этих причин следует провести отдельное исследование.

Результаты данного исследования вызывают вопросы о том, каким образом можно ограничить настоящее число пациентов, изначально потерянных для наблюдения в Кыргызстане. Это возможно сделать несколькими способами. Во-первых, информация о пациентах, которая содержится в лабораторном журнале учета, должна включать уникальные лабораторные коды, фамилии, адреса, и, в особенности, номера телефонов. Лабораторные результаты должны быть записаны в двух экземплярах – один экземпляр необходимо выдавать на руки пациенту, а второй передавать в медицинское учреждение, в которое направляют пациента. Такая информация будет способствовать отслеживанию пациентов, которые, несмотря на направление, не посетили ни одно из предложенных медицинских учреждений. Также можно использовать напоминания с помощью службы коротких сообщений (SMS), которые могут стать практичным способом связи с пациентами.

В настоящее время персонал, работающий в ТБ лабораториях и противотуберкулезных лечебных центрах, не считает, что «отслеживание» пациентов, изначально потерянных для наблюдения, входит в сферу их полномочий. Такое отсутствие обозначенных обязанностей является практической проблемой, поэтому было бы вполне логично, если бы районные координаторы по проблеме ТБ, включили этот вид деятельности в сферу своих полномочий. Если существуют проблемы с рабочей нагрузкой, можно рассмотреть вопрос использования дополнительных человеческих ресурсов.

Во-вторых, Кыргызстан планирует ввести электронную систему онлайн-регистрации и отчетности в связи с ТБ. Эта система должна обеспечить ввод всех данных о пациентах, которым был поставлен диагноз ТБ, и пациентах, которым было назначено лечение и которые его получают. Обеспечение ввода уникальных идентификационных кодов пациентов из лабораторного журнала учета и из журнала программы лечения ТБ позволит выявлять пациентов, изначально потерянных для наблюдения, и поможет отследить тех, кто был потерян.

В-третьих, в данный момент в ежеквартальную отчетность о деятельности по борьбе с ТБ включены исключительно данные о пациентах, зарегистрированных в журналах программ лечения ТБ. Эти данные необходимо расширить, и они должны включать – в качестве знаменателя – данные обо всех пациентах, которым был поставлен диагноз ТБ в лабораториях, поскольку это лучше всего подходит для оценки действительной результативности программы по борьбе с ТБ.

В-четвертых, необходимо активизировать усилия по расширению прав и возможностей пациентов и медицинских работников, чтобы обеспечить обращение за медицинской помощью всех пациентов, которым был поставлен диагноз ТБ.

И, наконец, в сельской местности был отмечен более высокий процент пациентов, изначально потерянных для наблюдения, чем в городах. Мы считаем, что это может быть связано с тем, что противотуберкулезные лечебные центры в сельской местности централизованы, а лица, затронутые заболеванием, чаще всего проживают в бедных сельских районах и не имеют средств для поездок в центральные медицинские учреждения. Улучшение децентрализованного доступа путем использования амбулаторных подходов может стать выходом из ситуации (11).

В заключение, наличие пациентов, изначально потерянных для наблюдения, – это неблагоприятный результат деятельности программы, и программы по борьбе с ТБ должны предпринять согласованные усилия для ограничения числа таких пациентов. Это будет необходимо для достижения цели «положить конец эпидемии ТБ» (2).

**Выражение признательности:** данное исследование было проведено в рамках Инициативы структурирован-

ных 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.

**Источник финансирования:** программа финансировалась за счет TDR и Агентства США по международному развитию (USAID) благодаря получению гранта, управляемого ВОЗ/TDR. Дополнительную финансовую поддержку предоставили Европейское региональное бюро ВОЗ, Департамент международного развития (DFID) Соединенного Королевства, а также организация «Врачи без границ». Финансирующие организации не принимали участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации или подготовке 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

1. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2014 г. Женева: ВОЗ, 2014 г. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf), по состоянию на 10 марта 2015 г.).
2. Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года. Нью-Йорк: Организация Объединенных Наций; 2015 г. ([http://www.un.org/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=R](http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=R), по состоянию на 5 февраля 2016 г.).

3. Определения и система отчетности по туберкулезу – пересмотр 2013 г. Женева: ВОЗ; 2013 г. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/10/9789244505342\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/10/9789244505342_rus.pdf), по состоянию на 5 февраля 2016 г.).
4. Harries AD, Rusen ID, Chiang CY, Hinderaker SG, Enarson DA. Registering initial defaulters and reporting on their treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(7):801–3.
5. Zachariah R, Harries AD, Srinath S, Ram S, Viney K, Singogo E et al. Language in tuberculosis services: can we change to patient-centred terminology and stop the paradigm of blaming the patients? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(6):714–7.
6. Sai Babu B, Satyanarayana AV, Venkateshwaralu G, Ramakrishna U, Vikram P, Sahu S, et al. Initial default among diagnosed sputum smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Andhra Pradesh, India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(9):1055–8.
7. Buu TN, Lonroth K, Quy HT. Initial defaulting in the National Tuberculosis Programme in Ho Chi Minh City, Vietnam: a survey of extent, reasons and alternative actions taken following default. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(8):735–41.
8. Afutu FK, Zachariah R, Hinderaker SG, Ntoah-Boadi H, Obeng EA, Bonsu FA et al. High initial default in patients with smear-positive pulmonary tuberculosis at a regional hospital in Accra, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106(8):511–13.
9. MacPherson P, Houben RM, Glynn JR, Corbett EL, Kranzer K. Pre-treatment loss to follow-up in tuberculosis patients in low- and lower-middle-income countries and high-burden countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2014;92(2):126–38.
10. Лечение туберкулеза: Рекомендации, Четвертое издание. Женева: ВОЗ; 2009 [WHO/HTM/TB/2009.420] ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/2/9789244547830\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/2/9789244547830_rus.pdf), по состоянию на 5 февраля 2016 г.).
11. 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(2):271–80.
12. Botha E, Den Boon S, Verver S, Dunbar R, Lawrence KA, Bosman M et al. Initial default from tuberculosis treatment: how often does it happen and what are the reasons? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(7):820–3.
13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453–7.

## INFORMATION FOR AUTHORS

There are no page charges for submissions. Please check [www.euro.who.int/en/panorama](http://www.euro.who.int/en/panorama) for details.

Manuscripts should be submitted to [panorama@euro.who.int](mailto:panorama@euro.who.int)

## EDITORIAL PROCESS

All manuscripts are initially screened by editorial panel for scope, relevance and scientific quality. Suitable manuscripts are sent for peer review anonymously. Recommendations of at least two reviewers are considered by the editorial panel for making a decision on a manuscript. Accepted manuscripts are edited for language, style, length etc. before publication. Authors must seek permission from the copyright holders for use of copyright material in their manuscripts.

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Постраничный тариф к присланным документам не применяется. Подробную информацию можно найти на веб-сайте: [www.euro.who.int/ru/panorama](http://www.euro.who.int/ru/panorama).

Рукописи просьба присылать по адресу: [panorama@euro.who.int](mailto:panorama@euro.who.int)

## ПРОЦЕСС РЕДАКТИРОВАНИЯ

Все рукописи сначала изучает редакционная коллегия с целью оценки объема, актуальности и научного качества. Выбранные рукописи отправляются экспертам для рецензирования без указания авторов. Затем редакционная коллегия рассматривает рекомендации как минимум двух рецензентов, чтобы принять решение о публикации рукописи. Перед публикацией принятые рукописи проходят литературное редактирование с точки зрения языка и стиля изложения, длины текста и т.п. Авторы должны получить разрешение у владельцев авторского права на использование авторских материалов в своих рукописях.

## THE WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE

The World Health Organization (WHO) is a specialized agency of the United Nations created in 1948 with the primary responsibility for international health matters and public health. The WHO Regional Office for Europe is one of six regional offices throughout the world, each with its own programme geared to the particular health conditions of the countries it serves.

### MEMBER STATES

Albania	Hungary	Russian
Andorra	Iceland	Federation
Armenia	Ireland	San Marino
Austria	Israel	Serbia
Azerbaijan	Italy	Slovakia
Belarus	Kazakhstan	Slovenia
Belgium	Kyrgyzstan	Spain
Bosnia and Herzegovina	Latvia	Sweden
Bulgaria	Lithuania	Switzerland
Croatia	Luxembourg	Tajikistan
Cyprus	Malta	The former
Czech Republic	Monaco	Yugoslav
Denmark	Montenegro	Republic
Estonia	Netherlands	of Macedonia
Finland	Norway	Turkey
France	Poland	Turkmenistan
Georgia	Portugal	Ukraine
Germany	Republic	United Kingdom
Greece	of Moldova	Uzbekistan
	Romania	

## ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

### ГОСУДАРСТВА-ЧЛЕНЫ

Австрия	Исландия	Сербия
Азербайджан	Испания	Словакия
Албания	Италия	Словения
Андорра	Казахстан	Соединенное
Армения	Кипр	Королевство
Беларусь	Кыргызстан	Таджикистан
Бельгия	Латвия	Туркменистан
Болгария	Литва	Турция
Босния и Герцеговина	Люксембург	Узбекистан
Бывшая югославская Республика Македония	Мальта	Украина
Венгрия	Монако	Финляндия
Германия	Нидерланды	Франция
Греция	Норвегия	Хорватия
Грузия	Польша	Черногория
Дания	Португалия	Чешская
Израиль	Республика	Республика
Ирландия	Молдова	Швейцария
	Российская	Швеция
	Федерация	Эстония
	Румыния	
	Сан-Марино	