

**SORT IT SUPPLEMENT: TB IN EASTERN EUROPE, 2012–2014****First national survey of anti-tuberculosis drug resistance in Azerbaijan and risk factors analysis**N. Alikhanova,¹ I. Akhundova,¹ M. Seyfaddinova,¹ E. Mammadbayov,¹ V. Mirtskulava,² S. Rüsç-Gerdes,³ R. Bayramov,⁴ J. Suleymanova,⁵ K. Kremer,⁶ A. Dadu,⁶ C. D. Acosta,⁶ A. D. Harries,^{7,8} M. Dara⁶<http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0049>**Setting:** Civilian population of the Republic of Azerbaijan.**Objectives:** To determine patterns of anti-tuberculosis drug resistance among new and previously treated pulmonary tuberculosis (TB) cases, and explore their association with socio-demographic and clinical characteristics.**Design:** National cross-sectional survey conducted in 2012–2013.**Results:** Of 789 patients (549 new and 240 previously treated) who met the enrolment criteria, 231 (42%) new and 146 (61%) previously treated patients were resistant to any anti-tuberculosis drug; 72 (13%) new and 66 (28%) previously treated patients had multidrug-resistant TB (MDR-TB). Among MDR-TB cases, 38% of new and 46% of previously treated cases had pre-extensively drug-resistant TB (pre-XDR-TB) or XDR-TB. In previously treated cases, 51% of those who had failed treatment had MDR-TB, which was 15 times higher than in relapse cases (OR 15.2, 95%CI 6–39). The only characteristic significantly associated with MDR-TB was a history of previous treatment (OR 3.1, 95%CI 2.1–4.7); for this group, history of incarceration was an additional risk factor for MDR-TB (OR 2.8, 95%CI 1.1–7.4).**Conclusion:** Azerbaijan remains a high MDR-TB burden country. There is a need to implement countrywide control and innovative measures to accelerate early diagnosis of drug resistance in individual patients, improve treatment adherence and strengthen routine surveillance of drug resistance.

The Republic of Azerbaijan is one of the 18 high tuberculosis (TB) priority countries of the World Health Organization (WHO) European Region and one of the world's 27 countries with a high burden of multidrug-resistant TB (MDR-TB).¹ High MDR-TB burden countries are defined by the WHO as having at least 10% MDR-TB among newly registered TB cases.² These high MDR-TB burden countries have been identified within the framework of the WHO global project on anti-tuberculosis drug resistance. For this project, countries report on levels and patterns of anti-tuberculosis drug resistance on the basis of either routine surveillance data or surveys.³

The first anti-tuberculosis drug resistance survey (DRS) in the Republic of Azerbaijan, conducted from August 2006 to July 2007, covered the civilian population in Baku city only.^{4,5} The DRS revealed high levels

of drug resistance: 22.3% (95% confidence interval [CI] 19–26) MDR-TB was found among new cases and 55.8% (95%CI 52–60) among previously treated TB cases; extensively drug-resistant TB (XDR-TB) was found in 12.8% of all identified MDR-TB cases. Five years later, in 2012, the country had an estimated 2800 MDR-TB cases, of which 800 were patients with new pulmonary TB.⁶ This estimate was based on the results of the latest DRS, routine surveillance data and expert opinion. Despite this high level of estimated drug resistance, treatment success rates among new smear-positive pulmonary TB cases in the last few years have increased from 59% in 2005 to 77% in the last 2 years.⁶ This relatively high level of treatment success suggests that levels of drug resistance in the whole country might be lower than the rate found in the previous 2007 survey in Baku.

The country therefore decided to conduct another survey, this time nationwide, to obtain up-to-date information on anti-tuberculosis drug resistance among pulmonary TB cases. It was anticipated that survey findings would also assist the National TB Programme (NTP) in forecasting and procurement of anti-tuberculosis drugs, optimisation of standard treatment regimens and targeting of specific groups for rapid diagnostic tests, for example Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA). The nationwide anti-tuberculosis DRS was designed in collaboration with the WHO Regional Office for Europe (Copenhagen, Denmark), and a detailed survey protocol was developed in line with WHO guidelines.³ Specific objectives of the current study were to determine, among new and previously treated pulmonary TB cases in the general population (excluding the penitentiary setting): 1) anti-tuberculosis drug resistance patterns, 2) anti-tuberculosis drug resistance patterns between different categories of previously treated cases, and 3) socio-demographic and clinical characteristics associated with anti-tuberculosis drug resistance patterns.

METHODS**Study design**

This was a national cross-sectional survey.

Setting

The Republic of Azerbaijan is the largest country in the Caucasus region, administratively divided into 59 *rayons*; it has 11 cities and includes the Autonomous

AFFILIATIONS

- 1 Scientific Research Institute of Lung Disease, Baku, Azerbaijan
- 2 TADR Test & Evaluation Lead Biological Threat Reduction Program Branch of Battelle Memorial Institute, Atlanta, Georgia, USA
- 3 Forschungszentrum Borstel, Borstel, Germany
- 4 Lung Disease Department, Azerbaijan State Medical University, Baku, Azerbaijan
- 5 World Health Organization (WHO) Country Office, Baku, Azerbaijan
- 6 WHO Regional Office for Europe, Tuberculosis and M/XDR-TB Programme, Division of Communicable Diseases, Health Security & Environment, Copenhagen, Denmark
- 7 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France
- 8 London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK

CORRESPONDENCE

Natavan Alikhanova
Scientific Research Institute of Lung Disease
25/14 E Suleymanov Street
Baku, Azerbaijan
Tel: (+99) 450 441 7080
e-mail: natavan_x@yahoo.com

KEY WORDS

operational research; SORT IT; drug-resistant tuberculosis; Azerbaijan; surveillance

Received 5 May 2014
Accepted 7 July 2014

PHA2014;4(3):S17–S23
© 2014 The Union

Republic of Nakhchivan. In 2012, the population of the Republic of Azerbaijan was estimated to be 9 235 000. In 2012, 8140 TB cases were notified: 4616 new and 3524 previously treated cases.⁶ The proportion of smear-positive TB cases was low: only 36% of new notified TB cases had a smear-positive microscopy result. The national TB laboratory network includes the National TB Reference Laboratory (NRL) in Baku, five regional culture laboratories and 67 peripheral microscopy laboratories. A sputum transportation system covers the country. In 2012, among the 2800 MDR-TB cases estimated by the WHO, 596 were diagnosed in the civilian population (MDR-TB case detection rate 21%).⁶

National drug resistance survey Patients

Patient recruitment for the survey started in October 2012 and was completed in April 2013. All individuals aged ≥ 15 presumed to have pulmonary TB submitted at least two sputum specimens. The sputum specimens were transported to the NRL twice a week. Collected samples were subjected to microscopy and culture on Löwenstein-Jensen (LJ) and MGIT™ (BD, Sparks, MD, USA) media.

Laboratory procedures

All culture-positive isolates were subjected to drug susceptibility testing (DST) on LJ medium for first-line anti-tuberculosis drugs (FLDs) (isoniazid [INH], rifampicin [RMP], streptomycin [SM], ethambutol [EMB] and pyrazinamide), and MDR-TB isolates were further subjected to DST for second-line anti-tuberculosis drugs (SLDs) (ofloxacin, capreomycin [CPM], amikacin [AMK], prothionamide, cycloserine and para-aminosalicylic acid). All culture-positive isolates were also subjected to line-probe assay testing (LPA) (GenoType® MTBDRplus, Hain Life Sciences, Nehren, Germany) according to the manufacturer's instructions. In case of discordance, DST results on LJ medium were taken as the final determining result. For external quality assurance of DST, all positive cultures were sent to the Supranational Reference Laboratory (SRL) in Borstel, Germany, for retesting; results were sent back to Azerbaijan for comparison.

Questionnaire and data variables

A standard questionnaire was completed for each participant documenting socio-demographic and clinical characteristics. The questionnaire was piloted in two regions for 2 weeks in 2012, and subsequently adapted to obtain more accurate responses. At the sputum collection sites, study participants were registered in a DRS journal and were assigned a unique patient DRS number. Data variables included sex, age, migration, social status, living conditions, financial conditions, smoking status, alcohol use, drug use, location of TB facility, previous incarceration history, human immunodeficiency virus (HIV) status, type and category of TB and DST results against FLDs and SLDs.

Sample size

The 100% sampling method was chosen due to the size of the country and the health care structure in the

Republic of Azerbaijan. The sample size for culture-positive patients was calculated according to WHO guidelines,³ and assumptions for simple random sampling included 1) the number of new and retreatment sputum smear- and/or culture-positive pulmonary cases notified in 2011; 2) WHO estimates of the proportions of MDR-TB among notified TB cases; 3) a 95%CI and an absolute precision of respectively 4% and 10% for new and previously treated TB cases, so that in both groups a relative precision of <20% was achieved; and 4) a sample size inflation accounting for 20% expected loss of samples. A total of 544 culture-positive pulmonary TB patients would therefore need to be enrolled in the survey: 435 new and 109 previously treated patients from the civil sector. The survey did not include the following groups of patients: those with chronic TB disease (i.e., failure after any kind of anti-tuberculosis treatment on two or more occasions), those aged <15 years, those who provided sputum specimens 5 days after the onset of anti-tuberculosis treatment, patients with extra-pulmonary TB or culture-negative pulmonary TB, as well as those currently incarcerated.

Data validation

Data validation included 1) re-interviewing at least 10% of patients — this percentage was chosen based on the average figure from expert opinion, 2) monitoring visits to TB facilities to compare the data on patients registered for treatment and data on patients whose sputum was sent to the NRL for the study, 3) re-checking DST results at the SRL, and 4) validating patient treatment categories using an electronic database of new TB patients registered in 2009–2012.

Analysis and statistics

Patient data were double-entered into an Epi Info™ 3.5 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA) database adapted by the WHO and EpiData (version 3.1 for data entry, EpiData Association, Odense, Denmark). To determine the anti-tuberculosis drug resistance patterns among new and previously treated TB cases, frequencies of drug resistance were tabulated. MDR-TB rates (which included those with XDR-TB and pre-XDR-TB, as defined in Table 1) among new and previously treated cases were then calculated. We also compared the proportion of samples of new and previously treated cases of any RMP resistance sent from TB diagnostic facilities to Baku with all other regions in Azerbaijan.

To determine factors associated with anti-tuberculosis drug resistance patterns, univariable and multivariable logistic regression was carried out. All data variables collected were included in the regression models. Levels of significance were set at 5%. All analyses were performed using Stata (Version 12; Stata Corp, College Station, TX, USA).

Ethics approval

Permission and approval for the study were obtained from the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan. Ethics approval was also obtained from the Ethics Advisory Group of the Inter-

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was conducted within the framework of the consolidated programme of Round 5 and 7 of the Global Fund Project in Azerbaijan (AZE-708-G03-T), and implemented by the Ministry of Health of Azerbaijan. The World Health Organization (WHO) supported the survey design, implementation and data management and analysis. Data interpretation was conducted at the Workshop on Anti-TB Drug Resistance Surveillance in Copenhagen (WHO Regional Office for Europe), as well as the Structured Operational Research and Training Initiative (SORT IT). SORT IT is a global partnership led by the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases at the WHO (WHO-TDR, Geneva, Switzerland). The specific SORT IT programme which contributed to this publication was jointly developed and implemented by: WHO-TDR; WHO Regional Office for Europe; the Operational Research Unit (LUXOR), Médecins Sans Frontières, Brussels Operational Center, Luxembourg; the Centre for Operational Research, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), Paris, France; and The Union South-East Asia Regional Office, Delhi, India. We are grateful for the support of the WHO Country Office in Tallinn, Estonia and the Estonia National Institute for Health and Development in hosting the SORT IT workshops. We also appreciate the active involvement of the WHO Country Office and the Ministry of Health in the selection of candidates for training in operational research and identification of research projects.

This research was conducted within the framework of the consolidated programme of Round 5 and 7 of the Global Fund project in Azerbaijan (AZE-708-G03-T) and the SORT IT programme was funded by the United States Agency for International Development (USAID, Washington DC, USA) and managed by WHO-TDR. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. Conflict of interest: none declared.

The authors alone are responsible for the content of this paper which may not necessarily represent the policies, decisions or views of the WHO.

In accordance with WHO's open-access publication policy for all work funded by WHO or authored/co-authored by WHO staff members, the WHO retains the copyright of this publication through a Creative Commons Attribution IGO licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/legalcode>) which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium provided the original work is properly cited.

TABLE 1 Drug resistance patterns among new and previously treated TB patients in Azerbaijan, 2012–2013

Type of resistance	New n (%)	Previously treated n (%)	OR	95%CI	P value
Total	549	240			
Pan-susceptible	318 (58)	94 (39)	1		
Any resistance	231 (42)	146 (61)	2.1	1.6–2.9	<0.0001
Any resistance to INH	148 (27)	115 (48)			
Any resistance to RMP	73 (13)	68 (28)			
Any resistance to EMB	70 (13)	63 (26)			
Any resistance to SM	212 (39)	134 (56)			
Mono-resistance	97 (18)	35 (15)	1.2	0.8–1.9	0.4
INH	15 (3)	6 (3)			
RMP	1 (0.2)	1 (0.4)			
EMB	1 (0.2)	—			
SM	80 (15)	28 (12)			
Poly-resistance	62 (11)	45 (19)	2.4	1.6–3.8	0.0001
MDR-TB*	72 (13)	66 (28)	3.1	2.1–4.7	<0.0001
Pre-XDR-TB (resistance to fluoroquinolones only)	8 (11)	10 (15)			
Pre-XDR-TB (resistance to injectable drugs only)	10 (14)	11 (17)			
XDR-TB	9 (13)	9 (14)			

*DST results against second-line drugs were available for 71 of 72 MDR-TB patients.

TB = tuberculosis; OR = odds ratio; CI = confidence interval; INH = isoniazid; RMP = rifampicin; SM = streptomycin; EMB = ethambutol; MDR-TB = multidrug-resistant TB (resistant to at least INH and RMP); XDR-TB = extensively drug-resistant (resistance to at least INH and RMP, plus any fluoroquinolone and any of the second-line injectables [amikacin, capreomycin and kanamycin]).

TABLE 2 Drug resistance patterns among previously treated tuberculosis patients in Azerbaijan, 2012–2013.**A)** Comparison between those who relapsed and those who failed treatment

Type of resistance	Relapse n (%)	Failure n (%)	OR	95%CI	P value
Total	92	75			
Pan-susceptible	48 (52)	12 (16)	1		
Mono- or poly-resistance	34 (37)	25 (33)	2.9	1.3–6.7	0.0096
MDR-TB	10 (11)	38 (51)	15.2	6.0–39.0	<0.0001

B) Comparison between those who relapsed and those who returned after being LTFU

Type of resistance	Relapse n (%)	LTFU n (%)	OR	95%CI	P value
Total	92	71			
Pan-susceptible	48 (52)	35 (50)	1		
Mono- or poly-resistance	34 (37)	18 (25)	0.7	0.3–1.5	0.4
MDR-TB	10 (11)	18 (25)	2.5	1.0–6.0	0.04

OR = odds ratio; CI = confidence interval; MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis (resistance to at least INH and RMP); LTFU = lost to follow-up.

national Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France.

RESULTS

Of 789 bacteriologically confirmed pulmonary TB cases in the survey, 549 were new patients and 240 were previously treated. Anti-tuberculosis drug resistance patterns among new and previously treated cases are shown in Table 1. Among all new and previously treated cases, respectively 231 (42%) and 146 (61%) were resistant to any anti-tuberculosis drug, and 72 (13%) and 66 (28%) had MDR-TB. Among those with MDR-TB, 18 (25%) new and 21 (32%) previously treated cases had pre-XDR-TB, and 13% of new and 14% of previously treated TB cases had XDR-TB. Com-

pared to cases of drug-susceptible TB, those with poly-resistance and MDR-TB (including those with XDR-TB and pre-XDR-TB) had significantly increased odds of having been previously treated for TB ($P < 0.05$). Those with MDR-TB had an odds ratio (OR) of 3.1 (95%CI 2.0–4.7) for being previously treated compared with cases of drug-susceptible TB. Among all MDR-TB cases, 57 (79%) new and 52 (79%) previously treated cases were also resistant to SM and EMB. There was a non-significantly higher proportion of any RMP resistance and MDR-TB among samples of new and previously treated cases sent from diagnostic facilities in Baku (47/239, 20%), compared to all other regions in Azerbaijan (94/550, 17%).

Patterns and comparisons of drug resistance in and between patients with previously treated TB are shown in Table 2A and B. In Table 2A, patients with relapse TB are compared with those

TABLE 3 Demographic, social and HIV characteristics of new pulmonary TB patients in relation to patterns of drug resistance in Azerbaijan, 2012–2013

	Susceptible/non-RMP resistance <i>n</i> (%)	RMP resistance* <i>n</i> (%)	OR	95%CI	<i>P</i> value
Total	476	73			
Sex					
Male	338 (71)	51 (70)	1		
Female	138 (29)	22 (30)	1.1	0.6–1.8	0.8
Age group, years					
15–24	122 (26)	18 (25)	1		
25–34	117 (25)	20 (27)	1.2	0.6–2.3	0.7
35–44	102 (21)	13 (18)	0.9	0.4–1.8	0.7
45–54	68 (14)	14 (19)	1.4	0.7–3.0	0.4
55–64	45 (9)	5 (7)	0.8	0.3–2.1	0.6
≥65	22 (5)	3 (4)	0.9	0.3–3.4	0.9
Migration†					
No	435 (91)	64 (88)	1		
Yes	41 (9)	9 (12)	1.5	0.7–3.2	0.3
Social status					
Unemployed	374 (79)	59 (81)	1		
Working	41 (9)	7 (10)	1.1	0.5–2.5	0.9
Retired	40 (8)	4 (5)	0.6	0.2–1.8	0.4
Disabled	8 (2)	1 (1)	0.8	0.1–6.5	0.8
Student	13 (3)	2 (3)	1	0.2–4.4	1
Living conditions					
Owner	435 (91)	64 (88)	1		
Renting	29 (6)	7 (10)	1.6	0.7–3.9	0.3
Hostel	5 (1)	1 (1)	1.4	0.2–11.8	0.8
Homeless	7 (2)	1 (1)	1.0	0.1–8.0	1
Financial status					
Low income	248 (52)	44 (60)	1		
Middle income	218 (46)	28 (39)	0.7	0.4–1.2	0.2
High income	2	0	—	—	—
Unknown	8 (1)	1 (1)	0.7	0.09–5.8	0.7
Smoking status‡					
No	243 (51)	40 (55)	1		
Yes	233 (49)	33 (45)	0.9	0.5–1.4	0.5
Alcohol use§					
No	333 (70)	52 (71)	1	—	—
Yes	143 (30)	21 (29)	0.9	0.5–1.6	0.8
Drug use¶					
No	471 (99)	72 (99)	1		
Yes	0	1 (1)	—	—	—
Unknown	5 (1)	0	—	—	—
Prison history#					
No	465 (98)	69 (94)	1		
Yes	10 (2)	4 (6)	2.7	0.8–8.8	0.1
Unknown	1	0	—	—	—
HIV status					
Negative	397 (84)	55 (75)	1		
Positive	1	0	—	—	—
Unknown	78 (16)	18 (25)	1.7	0.9–3.0	0.09

*Any RMP resistance, including mono RMP resistance, polydrug RMP resistance and MDR-/XDR-TB.

†History of emigration in the previous 3 years.

‡Daily smoking (undefined amount).

§Daily drinking (undefined amount).

¶Current or past use of illicit drugs.

#History of incarceration at any time in the past.

HIV = human immunodeficiency virus; TB = tuberculosis; OR = odds ratio; CI = confidence interval; RMP = rifampicin; MDR-TB = multidrug-resistant TB (resistant to at least INH and RMP), XDR-TB = extensively drug-resistant TB (MDR-TB plus resistant to any fluoroquinolone and any of the second-line injectables [amikacin, capreomycin and kanamycin]).

TABLE 4 Demographic, social and HIV characteristics of previously treated pulmonary TB patients in relation to patterns of drug resistance, Azerbaijan, 2012–2013

	Susceptible/non-RMP resistance <i>n</i> (%)	RMP resistance* <i>n</i> (%)	OR	95%CI	<i>P</i> value
Total	172	68			
Sex					
Male	146 (85)	52 (76)	1	—	—
Female	26 (15)	16 (24)	1.7	0.9–3.5	0.1
Age group, years					
15–24	27 (16)	11 (16)	1	—	—
25–34	39 (23)	15 (23)	0.9	0.4–2.4	0.9
35–44	50 (29)	19 (28)	1.5	0.4–2.2	0.9
45–54	32 (19)	19 (28)	0.1	0.6–3.6	0.4
55–64	21 (12)	1 (1)	0.1	0.0–1.0	0.04
≥65	3 (2)	3 (4)	2.4	0.4–14.1	0.3
Migration†					
No	148 (86)	60 (88)	1	—	—
Yes	24 (14)	8 (12)	0.8	0.3–1.9	0.6
Social status					
Unemployed	139 (81)	52 (77)	1	—	—
Working	13 (8)	6 (9)	1.2	0.4–3.4	0.7
Retired	13 (8)	4 (6)	0.8	0.3–2.6	0.7
Disabled	6 (3)	5 (7)	2.2	0.7–7.6	0.2
Student	1	1 (1)	2.7	0.2–43.5	0.5
Living conditions					
Owner	158 (92)	64 (95)	1	—	—
Renting	9 (5)	3 (4)	0.8	0.2–3.1	0.8
Hostel	4 (2)	0	—	—	—
Homeless	1	1 (1)	2.5	0.2–40.1	0.5
Financial status					
Low income	105 (61)	46 (68)	1	—	—
Middle income	67 (39)	21 (31)	0.7	0.4–1.3	0.3
High income	0	0	—	—	—
Unknown	0	1 (1)	—	—	—
Smoking‡					
No	74 (43)	32 (47)	1	—	—
Yes	98 (57)	36 (53)	0.8	0.5–1.5	0.6
Alcohol use§					
No	115 (67)	43 (63)	1	—	—
Yes	57 (33)	25 (37)	1.4	0.8–2.5	0.2
Drug use¶					
No	168 (98)	63 (93)	1	—	—
Yes	2 (1)	1 (1)	1.3	0.1–15.0	0.8
Unknown	2 (1)	4 (6)	5.3	1–30	0.057
Prison history#					
No	163 (95)	58 (86)	1	—	—
Yes	9 (5)	9 (13)	2.8	1.1–7.4	0.037
Unknown	0	1 (1)	—	—	—
HIV status					
Negative	159 (92)	59 (87)	1	—	—
Positive	0	0	—	—	—
Unknown	13 (8)	9 (13)	1.9	0.8–4.6	0.2

*Any RMP resistance, including mono RMP resistance, polydrug RMP resistance and MDR-/XDR-TB.

†History of emigration in the previous 3 years.

‡Daily smoking (undefined amount).

§Daily drinking (undefined amount).

¶Current or past use of illicit drugs.

#History of incarceration at any time in the past.

HIV = human immunodeficiency virus; TB = tuberculosis; OR = odds ratio; CI = confidence interval; RMP = rifampicin; MDR-TB = multidrug-resistant TB (resistant to at least INH and RMP), XDR-TB = extensively drug-resistant TB (MDR-TB plus resistant to any fluoroquinolone and any of the second-line injectables [amikacin, capreomycin and kanamycin]).

who failed treatment; patients who failed treatment had significantly higher odds of mono- and polyresistance, and particularly of MDR-TB, with an OR of 15.2 (95%CI 6.0–39.0). In Table 2B, patients with relapse TB are compared with those who returned after being lost to follow-up (LTFU); patients who were LTFU had significantly higher odds of MDR-TB (OR 2.9, 95%CI 1.3–6.7).

Demographic, social and HIV characteristics of new and previously treated patients in relation to whether they had drug-susceptible/non-RMP resistance or any kind of RMP resistance, including MDR-TB, are shown in Tables 3 and 4, respectively. For previously treated patients, those with any kind of RMP resistance were significantly more likely to have been in prison than those who had drug-susceptible/non-RMP resistance. There were no other differences between the two groups.

DISCUSSION

This was the first nationwide DRS in Azerbaijan. Among new and previously treated TB cases, the prevalence of MDR-TB was respectively 13% and 28%. In addition, the rate of resistance to any anti-tuberculosis drug, including MDR- and XDR-TB, remained high, and removes any grounds for complacency. A history of previous treatment was a significant risk factor for all types of drug resistance. Among those who had been previously treated, treatment failure was the highest risk factor for MDR-TB (including XDR-TB). A previous prison history was also a significant risk factor for any RMP resistance, including MDR-TB, among previously treated cases.

The strengths of this study were the nationwide coverage, the large number of patients included that exceeded the sample size calculation and the 100% sampling of all diagnostic facilities in the civilian sector. The study also incorporated rigorous sample validation measures to ensure the accuracy of the reported data. The questionnaire included socio-demographic characteristics and the HIV status of patients, information that was not available in previous surveys. We were thus able to assess risk factors associated with any RMP resistance and MDR-TB. Due attention was also paid to following internationally agreed recommendations for the conduct and reporting of observational studies.^{9,8}

There were some limitations. First, the survey did not include patients with long-standing chronic TB disease. The previous 2007 DRS in Baku,⁴ however, did include these patients, making a direct, head-to-head comparison difficult. Second, the survey did not include data from the prison sector, where high MDR-TB rates have been found in detainees.^{9–11}

The current prevalence of drug resistance places the country among the world's high MDR-TB burden countries, and highlights the need to continue with robust TB control efforts. The finding that nearly a third of new and previously treated cases had polyresistance emphasises the need for DST as soon as possible after each TB diagnosis, given the high risk of polyresistant conversion to MDR-TB.¹² The high proportion of MDR-TB patients who were also resistant to EMB is of concern, although the reliability of DST for EMB is poor. This does mean, however, that there is a questionmark over the use of EMB in the treatment regimens for these patients, and especially those with pre-XDR- and XDR-TB. This study confirms previous published findings reporting that treatment failure is strongly associated with drug resistance.^{13–18} In Azerbaijan, many new and previously treated patients are placed on first-line treatment before DST results are available. Furthermore, the coverage of first-line DST in Azerbaijan in 2010 was only 19% and 48%, re-

spectively, among new and previously treated cases.⁶ Given that patients who had MDR-TB had nearly 15 times the odds of previous treatment failure and 2.8 times the odds of previous treatment returning after loss to follow-up, any patient from these subgroups should be urgently prioritised for rapid DST that includes rapid molecular techniques such as Xpert, which potentially allows a diagnosis of TB and RMP resistance within 2 h.¹⁹

Interestingly, of all the socio-demographic risk factors assessed, only one factor, namely having a history of incarceration, was significantly associated with MDR-TB. It is known that the rate of MDR-TB in the prison setting of Azerbaijan was high.⁹ However, recent reforms in TB infection control in prisons in Azerbaijan have led to a successful decline in the rate of new infections and an improvement in treatment success even for patients with MDR-TB in this setting.²⁰ The association between a history of incarceration and MDR-TB found in this study needs further investigation.

This study has several important implications. First, early detection of drug resistance is vital in all new and previously treated patients using rapid or conventional DST, including Xpert; there is therefore a need for complete coverage of these diagnostic services in the country. Second, ongoing, frequent monitoring of TB drug resistance is necessary throughout the country, including the penitentiary sector, using routine surveillance. Third, the NTP needs to strengthen basic TB control measures, including addressing the incorrect registration of patients' disease categories, which anecdotally occurs in peripheral facilities. Fourth, as we were not able to measure the prevalence of MDR-TB among chronic TB cases or prisoners, future studies should include these high-risk populations and should also assess reasons for the high risk of MDR-TB among former prisoners in the civilian population. Fifth, the study showed a clear need for third-line anti-tuberculosis medicines for the treatment of patients with pre-XDR- and XDR-TB.

In conclusion, Azerbaijan remains a high MDR-TB burden country, with several important risk factors contributing to this epidemic of drug resistance. There is an urgent need to implement several countrywide activities in order to reverse this tide.

References

- 1 World Health Organization. The Global MDR-TB and XDR-TB Response Plan 2007–2008. WHO/HTM/TB/2007.387. Geneva, Switzerland: WHO, 2007.
- 2 World Health Organization. Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis. The Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multi-drug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region, 2011–2015. Copenhagen, Denmark: WHO, 2011.
- 3 World Health Organization. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook, 2011. WHO/HTM/TB.2010.17. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
- 4 World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. 4th ed. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- 5 Zignol M, Dara M, Dean A S, et al. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: Meta-analysis of surveillance data. *Drug Resistance Updates* 2013; 16: 108–115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drup.2014.02.003>
- 6 World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- 7 von Elm E, Altman D G, Egger M, Pocock S J, Gøtzsche P C, Vandenbroucke J P; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61: 344–349.
- 8 Edginton M, Enarson D, Zachariah R, et al. Why ethics is indispensable for good-quality operational research. *Public Health Action* 2012; 2: 21–22.
- 9 Pfyffer G E, Strässle A, van Gorkum T, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in prison inmates, Azerbaijan. *Emerging Infect Dis* 2001; 7: 855–861.
- 10 Ruddy M, Balabanova Y, Graham C, et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. *Thorax* 2005; 60: 130–135.

- 11 Shin S S, Pasechnikov A D, Gelmanova I Y, et al. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 402–408.
- 12 Temple B, Ayakaka I, Ogwang S, et al. Rate and amplification of drug resistance among previously treated patients with tuberculosis in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1126–1134.
- 13 van der Werf M J, Langendam M W, Huitric E, Manissero D. Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2012; 39: 1511–1519.
- 14 Andrews J R, Shah N S, Weissman D, Moll A P, Friedland G, Gandhi N R. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community. *PLOS ONE* 2010; 5: e15735
- 15 Diande S, Sangare L, Kouanda S, et al.: Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in four centers in Burkina Faso, West Africa. *Mikrob Drug Resist* 2009, 15: 217–221.
- 16 Faustini A, Hall A J, Perucci C A: Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61: 158–163.
- 17 Casal M, Vaquero M, Rinder H, et al. A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries. *Microb Drug Resist* 2005, 11: 62–67.
- 18 Weyer K, Brand J, Lancaster J, Levin J, van der Walt M. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: results from a national survey. *S Afr Med J* 2007, 97: 1120–1128.
- 19 Boehme C C, Nicol M P, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 2011; 377: 1495–1505.
- 20 World Health Organization Regional Office for Europe. Best practices in prevention control and care for drug-resistant tuberculosis, 2013. Copenhagen, Denmark: WHO, 2013.



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

Первое национальное исследование лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам в Азербайджане и анализ факторов риска

Н. Алиханова,¹ И. Ахундова,¹ М. Сейфаддинова,¹ Е. Маммадбаев,¹ V. Mirtskulava,² S. Rüsç-Gerdes,³ P. Байрамов,⁴ Д. Сулейманова,⁵ K. Kremer,⁶ A. Dadu,⁶ C. D. Acosta,⁶ A. D. Harries,^{7,8} M. Dara⁶<http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0049>**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:** Гражданское население Республики Азербайджан.**ЦЕЛИ:** Определить спектры лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам среди впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом (ТБ) легких и изучить их взаимосвязь с социо-демографическими и клиническими характеристиками.**ДИЗАЙН:** Национальное перекрестное исследование, проведенное в 2012–2013 гг.**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Из 789 больных (549 впервые выявленных и 240 ранее леченных), отвечающих критериям включения, 231 (42%) впервые выявленных и 146 (61%) ранее леченных больных имели устойчивость к какому-либо противотуберкулезному препарату; 72 (13%) впервые выявленных и 66 (28%) ранее леченных больных имели ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Из всех больных МЛУ-ТБ 38% впервые выявленных и 46% ранее леченных больных имели ТБ с пред-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ-ТБ) или ШЛУ-ТБ. Пятьдесят один процент ранее леченных больных, предыдущее лечение которых было неэффективным, имели МЛУ-ТБ, что в 15 раз выше, чем среди больных с рецидивами (ОШ 15,2, 95%ДИ 6–39). Единственной характеристикой, достоверно связанной с МЛУ-ТБ, было предыдущее лечение ТБ в анамнезе (ОШ 3,1, 95%ДИ 2,1–4,7); для данной группы больных пребывание в местах лишения свободы было дополнительным фактором риска МЛУ-ТБ (ОШ 2,8, 95%ДИ 1,1–7,4).**ВЫВОД:** Азербайджан остается страной с высоким бременем МЛУ-ТБ. Налицо необходимость в проведении общенационального контроля и реализации инновационных мер по ускорению ранней диагностики лекарственной устойчивости у отдельных больных, улучшению приверженности лечению и укреплению системы рутинного надзора за лекарственной устойчивостью.

Республика Азербайджан – одна из 18 высоко приоритетных по туберкулезу (ТБ) стран Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и одна из 27 стран с высоким бременем ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).¹ По определению ВОЗ, к странам с высоким бременем МЛУ-ТБ относятся страны, в которых минимум 10% впервые выявленных больных ТБ имеют МЛУ-ТБ.² Страны с высоким бременем МЛУ-ТБ были определены в рамках глобального проекта ВОЗ по надзору за лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. В целях данного проекта страны предоставляли данные об уровнях и спектре лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам на основании действующего в стране эпиднадзора или специально проводимых исследований.³

Первое исследование лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам (ИЛУ) в Республике

Азербайджан, проведенное в период с августа 2006 г. по июль 2007 г., охватывало только гражданское население города Баку.^{4,5} ИЛУ выявило высокие уровни лекарственной устойчивости: 22,3% (95% доверительный интервал [ДИ] 19–26) случаев МЛУ-ТБ было выявлено среди впервые выявленных больных, и 55,8% (95%ДИ 52–60) среди ранее леченных больных ТБ; ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) был выявлен у 12,8% всех выявленных больных МЛУ-ТБ. Спустя пять лет в 2012 г. расчетное число случаев МЛУ-ТБ в стране составило 2800, из них 800 были впервые выявленные больные ТБ легких.⁶ Это расчетное число было основано на результатах последнего ИЛУ, данных рутинного эпиднадзора и мнении экспертов. Несмотря на столь высокий уровень расчетной лекарственной устойчивости, показатели эффективности лечения новых больных ТБ легких с положительным результатом микроскопии мазка мокроты за последние пять лет выросли с 59% в 2005 г. до 77% в последние два года.⁶ Относительно высокий показатель эффективности лечения позволяет предположить, что уровни лекарственной устойчивости в целом по стране могут быть ниже показателей, установленных в рамках предыдущего исследования, проведенного в Баку в 2007 г.В этой связи было принято решение провести еще одно исследование на этот раз на национальном уровне, чтобы собрать актуальную информацию о лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам у больных ТБ легких. Ожидалось, что результаты исследования помогут Национальной программе борьбы с ТБ (НПТ) в прогнозировании потребности в противотуберкулезных препаратах и их закупке, будут способствовать оптимизации стандартных режимов лечения и определению целевых групп для обследования методами быстрой диагностики, например, с помощью Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Саннивейл, Калифорния, США). Общенациональное ИЛУ к противотуберкулезным препаратам разрабатывалось при сотрудничестве с Европейским региональным бюро ВОЗ (Копенгаген, Дания); подробный протокол исследования был подготовлен в соответствии с руководством ВОЗ.³ Конкретные цели данного исследования заключались в определении следующих показателей по впервые выявленным и ранее леченым больным среди населения в целом (за исключением пенитенциарного сектора): 1) спектров лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, 2) спектров лекарственной устойчивости у разных категорий ранее леченных больных, и 3) социо-демографических и клинических характеристик, в зависимости от спектров лекарственной устойчивости.

УЧРЕЖДЕНИЯ

- 1 Научно-исследовательский институт болезней легких, Баку, Азербайджан
- 2 TADR, Отдел испытаний и оценки Программы уменьшения биологической угрозы, Баттельский мемориальный институт, Атланта, штат Джорджия, США
- 3 Forsungszentrum Borstel, Борстель, Германия
- 4 Кафедра пульмонологии, Азербайджанский государственный медицинский университет, Баку, Азербайджан
- 5 Страновой офис Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Баку, Азербайджан
- 6 Европейское региональное бюро ВОЗ, Программа борьбы с туберкулезом и М/ШЛУ-ТБ, Отдел инфекционных заболеваний, безопасности общественного здоровья и окружающей среды, Копенгаген, Дания
- 7 Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких, Париж, Франция
- 8 Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Лондон, Соединенное Королевство
London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK

Контактное лицо для переписки

Натаван Алиханова, Научно-исследовательский институт болезней легких, 25/14 ул. Е. Сулейманова, Баку, Азербайджан.
Тел: (+99) 450 441 7080
e-mail: natavan_x@yahoo.com

Колонтитул:

Исследование лекарственной устойчивости в Азербайджане

Статья подана

5 мая 2014.

Окончательная

версия принята

7 июля 2014.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Это было национальное перекрестное исследование.

Место проведения

Республика Азербайджан – самая большая страна Кавказского региона, административно разделена на 59 районов; она насчитывает 11 городов и включает Нахчиванскую Автономную Республику. По расчетам, в 2012г. население Республики Азербайджан составляло 9 235 000. В 2012г. было зарегистрировано 8140 случаев ТБ: 4616 новых и 3524 ранее леченных больных. Доля случаев ТБ с положительным результатом микроскопии мазка мокроты была низкой: лишь 36% впервые выявленных больных ТБ имели положительный результат микроскопии мазка мокроты. Национальная противотуберкулезная лабораторная сеть включает национальную референс-лабораторию (НРЛ) в Баку, пять региональных лабораторий, проводящих культуральные исследования, и 67 лабораторий микроскопии на периферии. Система транспортировки образцов мокроты охватывает всю страну. В 2012г., по расчетам ВОЗ, из 2800 случаев МЛУ-ТБ 596 были выявлены у гражданского населения (показатель выявляемости МЛУ-ТБ составил 21%).⁶

Национальное исследование лекарственной устойчивости Больные

Набор больных для участия в исследовании был начат в октябре 2012г. и завершен в апреле 2013г. Все лица в возрасте ≥ 15 лет с предполагаемым диагнозом ТБ легких сдали минимум два образца мокроты. Образцы мокроты доставлялись в НРЛ дважды в неделю. Собранные образцы исследовались методом микроскопии и посева на среду Левенштейна-Йенсена (Л-Й) и с помощью автоматизированной системы MGIT™ (BD, Спаркс, Мэриленд, США).

Лабораторные процедуры

Все изоляты с положительной культурой исследовались на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) на среде Л-Й к противотуберкулезным препаратам первого ряда (ППР) (изониазиду [INH], рифампицину [RMP], стрептомицину [SM], этамбутолу [EMB] и пиперазину), изоляты с МЛУ-ТБ подвергались ТЛЧ к препаратам второго ряда (ПВР) (офлоксацину, капреомицину [CPM], амикацину [AMK], протионамиду, циклосерину и пара-аминосалициловой кислоте). Все изоляты с положительной культурой исследовались методом обратной гибридизации (LPA) (GenoType® MTBDRplus, Hain Life Sciences, Нерен, Германия) в соответствии с инструкциями производителя. В случае расхождения результатов, результаты ТЛЧ на среде Л-Й считались окончательными и решающими. В целях внешнего контроля качества ТЛЧ все положительные культуры отправлялись для исследования в Наднациональную референс-лабораторию (НРЛ) в Борстель, Германия; результаты исследований отправлялись обратно в Азербайджан для сравнения.

Вопросник и информационные переменные

По каждому больному заполнялся стандартный вопросник с указанием социо-демографических и клинических характеристик. Двухнедельная пилотная апробация вопросника была проведена в двух регионах в 2012г., по результатам апробации он был доработан с целью получе-

ния более точных ответов. В учреждениях, где проводился сбор мокроты, участники регистрировались в журнале ИЛУ, им присваивался уникальный номер пациента-участника ИЛУ. Информационные переменные включали пол, возраст, миграционный и социальный статус, жилищные условия, курение, употребление алкоголя и наркотических веществ, место расположения противотуберкулезного учреждения, находился ли пациент в прошлом в местах лишения свободы, статус вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), тип и категорию ТБ, а также результаты ТЛЧ к ППР и ПВР.

Размер выборки

Размер страны и структура системы здравоохранения Республики Азербайджан обусловили выбор метода 100% выборки. Размер выборки больных с положительной культурой рассчитывался в соответствии с рекомендациями ВОЗ,3 допущения для простой случайной выборки включали: 1) число впервые выявленных и ранее леченных больных ТБ легких с отрицательным мазком и/или положительной культурой, зарегистрированных в 2011г.; 2) расчеты ВОЗ относительно доли МЛУ-ТБ среди зарегистрированных случаев ТБ; 3) 95%ДИ и абсолютную точность 4% и 10% для впервые выявленных и ранее леченных больных ТБ, соответственно, с тем чтобы в обеих группах относительная точность составляла $< 20\%$; 4) увеличение размера выборки с учетом ожидаемой потери 20% образцов. Таким образом, общее число подлежащих включению в исследование больных ТБ легких составило 544 человека: 435 новых и 109 ранее леченных больных из гражданского сектора. Исследование не включало следующие группы больных: пациентов с хроническим ТБ процессом (т.е. после двух и более неэффективных курсов лечения туберкулеза), пациентов в возрасте < 15 лет, и тех, кто сдавал образцы мокроты спустя 5 дней после начала лечения ТБ, пациентов с внелегочным ТБ и ТБ легких с отрицательным посевом, а также лиц, находящихся на тот момент в местах лишения свободы.

Валидация данных

В целях валидации данных 1) проводился повторный опрос минимум 10% больных — данный процент был выбран в соответствии с экспертным мнением; 2) осуществлялись мониторинговые визиты в противотуберкулезные учреждения для сравнения данных пациентов, зарегистрированных для лечения, и тех, чьи образцы мокроты были отправлены в НРЛ для исследования, 3) проводилась перепроверка результатов ТЛЧ в НРЛ и 4) проверка категорий лечения больных с помощью электронной базы данных впервые выявленных больных ТБ, зарегистрированных в 2009–2012гг.

Анализ и статистика

Данные о пациентах вводились в базу данных Epi Info™ 3.5 (Центры по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, Джорджия, США), адаптированную ВОЗ, и EpiData (версия 3.1 для ввода данных, EpiData Association, Оденсе, Дания). Для определения спектров лекарственной устойчивости среди впервые выявленных и ранее леченных больных ТБ рассчитывалась частота лекарственной устойчивости. Затем рассчитывались показатели МЛУ-ТБ (включая ШЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ, как показано в табл. 1) среди впервые выявленных и ранее

Выражение благодарности

Данное исследование было проведено в рамках комплексной программы Раунда 5 и 7 проекта Глобального фонда в Азербайджане (AZE-708-G03-T) Министерством здравоохранения Азербайджана. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поддержала разработку дизайна данного исследования, его реализацию, управление и анализ данных. Интерпретация данных проводилась на рабочем совещании, посвященном проблеме лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, в Копенгагене (в Европейском региональном бюро ВОЗ), а также в рамках Инициативы по подготовке и проведению структурированных операционных исследований (SORT IT). SORT IT – это глобальное партнерство, возглавляемое Особой программой научных исследований и подготовки специалистов в области тропических заболеваний ВОЗ (ВОЗ/TDR, Женева, Швейцария). Специальная программа SORT IT, внесшая свой вклад в подготовку данной публикации, была совместно разработана и реализована ВОЗ-TDR; Европейским региональным бюро ВОЗ; Отделом операционных исследований (LUXOR), Médecins Sans Frontières, Брюссельского операционного центра, Люксембург; Центром операционных исследований Союза борьбы с ТБ и заболеваниями легких (The Union), Париж, Франция; представительство Союза в Юго-Восточной Азии, Нью Дели, Индия. Мы признательны за помощь страновому офису ВОЗ в Таллинне и Эстонскому национальному институту здоровья и развития за проведение рабочих совещаний SORT IT. Мы также благодарны страновому офису ВОЗ и Министерству здравоохранения за активное участие в выборе кандидатов для подготовки к проведению операционных исследований и определению исследовательских проектов. Данное исследование было проведено в рамках Комплексной программы раунда 5 и 7 проекта Глобального фонда в Азербайджане (AZE-708-G03-T); программа SORT IT финансировалась Агентством международного развития США (USAID, штат Вашингтон, США); управление исследованием осуществлялось ВОЗ/TDR. Финансирующие стороны не играли роли в разработке дизайна, сборе и анализе данных, в принятии решения о публикации или подготовке статьи. Конфликты интересов: не заявлены. Только авторы несут ответственность за точку зрения, выраженную в данной публикации, которая не обязательно отражает политику, решения или точку зрения ВОЗ. В соответствии с политикой ВОЗ в отношении публикации для открытого доступа всех работ, финансируемых ВОЗ, или авторами/соавторами которых выступают сотрудники ВОЗ, ВОЗ сохраняет авторское право на данную публикацию на основании лицензии Creative Commons Attribution IGO (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/legalcode>), разрешающей неограниченное использование материала, его распространение и воспроизведение на любых ресурсах с указанием ссылки на ВОЗ в качестве источника информации.

ТАБЛИЦА 1 Спектры лекарственной устойчивости у впервые выявленных и ранее леченных больных ТБ в Азербайджане, 2012–2013гг.

Тип устойчивости	Впервые выявленные n (%)	Ранее леченные n (%)	ОШ	95%ДИ	P значение
Всего	549	240			
Пан-чувствительность	318 (58)	94 (39)	1		
Любая устойчивость	231 (42)	146 (61)	2,1	1,6–2,9	<0,0001
Любая устойчивость к INH	148 (27)	115 (48)			
Любая устойчивость к RMP	73 (13)	68 (28)			
Любая устойчивость к EMB	70 (13)	63 (26)			
Любая устойчивость к SM	212 (39)	134 (56)			
Монорезистентность	97 (18)	35 (15)	1,2	0,8–1,9	0,4
INH	15 (3)	6 (3)			
RMP	1 (0,2)	1 (0,4)			
EMB	1 (0,2)	—			
SM	80 (15)	28 (12)			
Полирезистентность	62 (11)	45 (19)	2,4	1,6–3,8	0,0001
МЛУ-ТБ*	72 (13)	66 (28)	3,1	2,1–4,7	<0,0001
Пре-ШЛУ-ТБ (устойчивость только к фторхинолонам)	8 (11)	10 (15)			
Пре-ШЛУ-ТБ (устойчивость только к инъекционным препаратам второго ряда)	10 (14)	11 (17)			
ШЛУ-ТБ	9 (13)	9 (14)			

* Результаты ТЛЧ к препаратам второго ряда имелись у 71 из 72 больных МЛУ-ТБ.

ТБ = туберкулез; ОШ = отношение шансов; ДИ = доверительный интервал; INH = изониазид; RMP = рифампицин; SM = стрептомицин; EMB = этамбутол; МЛУ-ТБ = ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (устойчивость минимум к INH и RMP); ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (устойчивость как минимум, к INH и RMP, плюс устойчивость к любому фторхинолону и инъекционному препарату второго ряда [амикацину, капреомицину и канамицину]).

ТАБЛИЦА 2 Спектры лекарственной устойчивости у ранее леченных больных туберкулезом в Азербайджане, 2012–2013гг.**А) Сравнение больных с рецидивами и неэффективно леченных больных**

Тип устойчивости	Неэффективное лечение		ОШ	95%ДИ	P значение
	Рецидив n (%)	n (%)			
Всего	92	75			
Пан-чувствительность	48 (52)	12 (16)	1		
Моно- или полирезистентность	34 (37)	25 (33)	2,9	1,3–6,7	0,0096
МЛУ-ТБ	10 (11)	38 (51)	15,2	6,0–39,0	0,0001

В) Сравнение больных с рецидивами и вернувшихся после потери для дальнейшего наблюдения

Тип устойчивости	ПДН		ОШ	95%ДИ	P значение
	Рецидив n (%)	n (%)			
Всего	92	71			
Пан-чувствительность	48 (52)	35 (50)	1		
Моно- или полирезистентность	34 (37)	18 (25)	0,7	0,3–1,5	0,4
МЛУ-ТБ	10 (11)	18 (25)	2,5	1,0–6,0	0,04

ОШ = отношение шансов; ДИ = доверительный интервал; МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (устойчивость как минимум, к INH и RMP); ПДН = потерян для дальнейшего наблюдения.

леченных больных. Мы также сравнили ряд образцов с RM-R-устойчивостью, полученных от впервые выявленных и ранее леченных больных, отправленных из диагностических ТБ учреждений в Баку с образцами из других регионов Азербайджана.

Для определения факторов, ассоциированных с разными спектрами лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препа-

ратам, проводилась одномерная и многомерная логистическая регрессия. Все собранные информационные переменные были включены в регрессионные модели. Уровни значимости устанавливались на уровне 5%. Весь анализ проводился с помощью статистического пакета Stata (Version 12; Stata Corp, Колледж Стейшн, Техас, США).

ТАБЛИЦА 3 Демографические и социальные характеристики, а также ВИЧ-статус больных ТБ легких в зависимости от спектра лекарственной устойчивости в Азербайджане, 2012–2013 гг.

	Чувствительность/ не-RMP устойчивость n (%)	RMP- устойчивость* n (%)	ОШ	95%ДИ	P значение
Всего	476	73			
Пол					
мужской	338 (71)	51 (70)	1		
женский	138 (29)	22 (30)	1.1	0.6–1.8	0.8
Возрастная группа, лет					
15–24	122 (26)	18 (25)	1		
25–34	117 (25)	20 (27)	1.2	0.6–2.3	0.7
35–44	102 (21)	13 (18)	0.9	0.4–1.8	0.7
45–54	68 (14)	14 (19)	1.4	0.7–3.0	0.4
55–64	45 (9)	5 (7)	0.8	0.3–2.1	0.6
≥65	22 (5)	3 (4)	0.9	0.3–3.4	0.9
Миграция†					
Нет	435 (91)	64 (88)	1		
Да	41 (9)	9 (12)	1.5	0.7–3.2	0.3
Социальный статус					
Безработный	374 (79)	59 (81)	1		
Занятый	41 (9)	7 (10)	1.1	0.5–2.5	0.9
Пенсионер	40 (8)	4 (5)	0.6	0.2–1.8	0.4
Инвалид	8 (2)	1 (1)	0.8	0.1–6.5	0.8
Студент	13 (3)	2 (3)	1	0.2–4.4	1
Жилищные условия					
Собственное жилье	435 (91)	64 (88)	1		
Наем жилья	29 (6)	7 (10)	1.6	0.7–3.9	0.3
Общежитие	5 (1)	1 (1)	1.4	0.2–11.8	0.8
БОМЖ	7 (2)	1 (1)	1.0	0.1–8.0	1
Финансовый статус					
Низкий доход	248 (52)	44 (60)	1		
Средний доход	218 (46)	28 (39)	0.7	0.4–1.2	0.2
Высокий доход	2	0	—	—	—
Неизвестно	8 (1)	1 (1)	0.7	0.09–5.8	0.7
Курение‡					
Нет	243 (51)	40 (55)	1		
Да	233 (49)	33 (45)	0.9	0.5–1.4	0.5
Употребление алкоголя§					
Нет	333 (70)	52 (71)	1	—	—
Да	143 (30)	21 (29)	0.9	0.5–1.6	0.8
Употребление наркотиков¶					
Нет	471 (99)	72 (99)	1		
Да	0	1 (1)	—	—	—
Неизвестно	5 (1)	0	—	—	—
Пребывание в местах лишения свободы#					
Нет	465 (98)	69 (94)	1		
Да	10 (2)	4 (6)	2.7	0.8–8.8	0.1
Неизвестно	1	0	—	—	—
ВИЧ статус					
Отрицательный	397 (84)	55 (75)	1		
Положительный	1	0	—	—	—
Неизвестно	78 (16)	18 (25)	1.7	0.9–3.0	0.09

* Любая RMP устойчивость, включая моно RMP-устойчивость, RMP-полирезистентность и МЛУ-/ШЛУ-ТБ.

† Эмиграция за последние 3 года.

‡ Ежедневное курение (неопределенное количество).

§ Ежедневное употребление алкоголя (неопределенное количество).

¶ Использование запрещенных веществ в настоящее время или в прошлом.

Пребывание в местах лишения свободы в прошлом.

ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; ТБ = туберкулез; ОШ = отношение шансов; ДИ = доверительный интервал; RMP = рифампицин; МЛУ-ТБ = ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (устойчивость минимум к ИНН и RMP), ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ плюс устойчивость к любому фторхинолону и любому инъекционному препарату второго ряда [амикацину, капреомицину и канамицину]).

ТАБЛИЦА 4 Демографические и социальные характеристики, а также ВИЧ статус ранее леченных больных ТБ легких в зависимости от спектра лекарственной устойчивости, Азербайджан, 2012–2013гг.

	Чувствительный/ не-RMP устойчивость n (%)	RMP устойчивость* n (%)	ОШ	95%ДИ	P значение
Всего	172	68			
Пол					
мужской	146 (85)	52 (76)	1	—	—
женский	26 (15)	16 (24)	1.7	0.9–3.5	0.1
Возрастная группа, лет					
15–24	27 (16)	11 (16)	1	—	—
25–34	39 (23)	15 (23)	0.9	0.4–2.4	0.9
35–44	50 (29)	19 (28)	1.5	0.4–2.2	0.9
45–54	32 (19)	19 (28)	0.1	0.6–3.6	0.4
55–64	21 (12)	1 (1)	0.1	0.0–1.0	0.04
≥65	3 (2)	3 (4)	2.4	0.4–14.1	0.3
Миграция†					
Нет	148 (86)	60 (88)	1	—	—
Да	24 (14)	8 (12)	0.8	0.3–1.9	0.6
Социальный статус					
Безработный	139 (81)	52 (77)	1	—	—
Занятый	13 (8)	6 (9)	1.2	0.4–3.4	0.7
На пенсии	13 (8)	4 (6)	0.8	0.3–2.6	0.7
Инвалидность	6 (3)	5 (7)	2.2	0.7–7.6	0.2
Студент	1	1 (1)	2.7	0.2–43.5	0.5
Жилищные условия					
Собственное жилье	158 (92)	64 (95)	1	—	—
Наем жилья	9 (5)	3 (4)	0.8	0.2–3.1	0.8
Общежитие	4 (2)	0	—	—	—
БОМЖ	1	1 (1)	2.5	0.2–40.1	0.5
Финансовый статус					
Низкий доход	105 (61)	46 (68)	1	—	—
Средний доход	67 (39)	21 (31)	0.7	0.4–1.3	0.3
Высокий доход	0	0	—	—	—
Неизвестно	0	1 (1)	—	—	—
Курение‡					
Нет	74 (43)	32 (47)	1	—	—
Да	98 (57)	36 (53)	0.8	0.5–1.5	0.6
Употребление алкоголя§					
Нет	115 (67)	43 (63)	1	—	—
Да	57 (33)	25 (37)	1.4	0.8–2.5	0.2
Употребление наркотиков¶					
Нет	168 (98)	63 (93)	1	—	—
Да	2 (1)	1 (1)	1.3	0.1–15.0	0.8
Неизвестно	2 (1)	4 (6)	5.3	1–30	0.057
Пребывание в местах лишения свободы#					
Нет	163 (95)	58 (86)	1	—	—
Да	9 (5)	9 (13)	2.8	1.1–7.4	0.037
Неизвестно	0	1 (1)	—	—	—
ВИЧ статус					
Отрицательный	159 (92)	59 (87)	1	—	—
Положительный	0	0	—	—	—
Неизвестно	13 (8)	9 (13)	1.9	0.8–4.6	0.2

* Любая RMP-устойчивость, включая моно-RMP-устойчивость, полирезистентность к RMP и МЛУ-ШЛУ-ТБ.

† Эмиграция за последние 3 года.

‡ Ежедневное курение (неопределенное количество).

§ Ежедневное употребление алкоголя (неопределенное количество).

¶ Употребление запрещенных веществ в прошлом или в настоящее время.

Пребывание в местах лишения свободы в прошлом.

ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; ТБ = туберкулез; ОШ = отношение шансов; ДИ = доверительный интервал; RMP = рифампицин; МЛУ-ТБ = ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (устойчивость минимум к ИНН и RMP), ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ плюс устойчивость к любому фторхинолону или любому инъекционному препарату второго ряда [амикацину, капреомицину и капреомицину]).

Одобрение комитетом по этике

Разрешение и одобрение проведения исследования были получены от Комитета по этике Министерства здравоохранения Республики Азербайджан. Также было получено разрешение от Консультативной группы по этическим вопросам Международного союза борьбы с ТБ и заболеваниями легких, Париж, Франция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 789 бактериологически подтвержденных случаев ТБ легких, включенных в исследование, 549 были впервые выявленными и 240 ранее лечеными. Спектры лекарственной устойчивости у впервые выявленных и ранее леченных больных представлены в табл. 1. Из всех новых и ранее леченных больных 231 (42%) и 146 (61%), соответственно, имели устойчивость к любому противотуберкулезному препарату, 72 (13%) и 66 (28%) имели МЛУ-ТБ. Среди больных МЛУ-ТБ 18 (25%) впервые выявленных и 21 (32%) ранее леченный больной имели пре-ШЛУ-ТБ, а 13% впервые выявленных и 14% ранее леченных больных ТБ имели ШЛУ-ТБ. По сравнению с больными ТБ с сохраненной лекарственной чувствительностью, вероятность наличия в анамнезе предыдущих эпизодов лечения от ТБ была существенно выше у больных с полирезистентностью и МЛУ-ТБ (включая больных с ШЛУ-ТБ и пре-ШЛУ) ($P < 0,05$). Отношение шансов (ОШ) предыдущего лечения у больных МЛУ-ТБ составляло 3,1 (95%ДИ 2,0–4,7), по сравнению с больными лекарственно чувствительными формами ТБ. Из всех больных МЛУ-ТБ 57 (79%) впервые выявленных и 52 (79%) ранее леченных больных также имели устойчивость к SM и EMB. Доля образцов с любой RMP-устойчивостью и МЛУ-ТБ у впервые выявленных и ранее леченных больных, отправленных из диагностических учреждений в Баку, была незначительно выше (47/239, 20%), по сравнению с остальными регионами Азербайджана (94/550, 17%).

Спектры и сравнение лекарственной устойчивости у разных категорий ранее леченных больных ТБ представлены в табл. 2А и В. Таблица 2А сравнивает больных с рецидивом ТБ и больных, предыдущее лечение которых оказалось неэффективным; вероятность наличия моно- и полирезистентности, в частности, МЛУ-ТБ была существенно выше у больных, предыдущее лечение которых было неэффективным, ОШ составляло 15,2 (95%ДИ 6,0–39,0). В таблице 2В приведено сравнение больных с рецидивом ТБ и больных, вернувшихся после потери для дальнейшего наблюдения (ПДН); ПДН больные имели существенно более высокий риск развития МЛУ-ТБ (ОШ 2,9, 95%ДИ 1,3–6,7).

Демографические и социальные характеристики, а также ВИЧ статус впервые выявленных и ранее леченных больных относительно наличия у них лекарственной чувствительности/не-RMP устойчивости или любого типа RMP-устойчивости, включая МЛУ-ТБ, представлены в таблицах 3 и 4, соответственно. Вероятность пребывания в прошлом в местах лишения свободы была значительно выше у ранее леченных больных, имеющих любой тип RMP-устойчивости, чем у больных с сохраненной лекарственной чувствительностью/не-RMP устойчивостью. Других отличий между группами установлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это было первое общенациональное ИЛУ в Азербайджане. Распространенность МЛУ-ТБ среди впервые выявленных и ранее леченных больных составила 13% и 28%, соответственно. Кроме того, остается высоким показатель устойчивости к любому противотуберкулезному препарату, включая МЛУ-и ШЛУ-ТБ, что

заставляет серьезно задуматься о данной проблеме. Наличие предыдущих эпизодов лечения ТБ в анамнезе являлось серьезным фактором риска для всех типов лекарственной устойчивости. У ранее леченных больных неэффективные эпизоды лечения были самым высоким фактором риска развития МЛУ-ТБ (включая ШЛУ-ТБ). У ранее леченных больных пребывание в местах лишения свободы в прошлом также было важным фактором риска развития любой устойчивости к рифампицину, включая МЛУ-ТБ.

Сильные стороны данного исследования включали общенациональный охват, большое число включенных больных, превысившее расчетный размер выборки, и 100% выборку всех диагностических учреждений гражданского сектора. Исследование также предусматривало строгие меры валидации выборки для обеспечения точности указываемых данных. Вопросник охватывал социо-демографические характеристики и ВИЧ статус больных: информация, которая не собиралась в ходе предыдущих исследований. Это позволило нам изучить факторы риска, ассоциированные с любой устойчивостью к рифампицину и МЛУ-ТБ. Должное внимание также уделялось соблюдению международно признанных рекомендаций по проведению и отчетности о наблюдательных исследованиях.^{7,8}

Исследование имело и ряд ограничений. Во-первых, оно не включало больных с длительным, хроническим течением ТБ. Предыдущее ИЛУ, проведенное в 2007г. в Баку, однако, охватывало эту категорию больных, что затрудняет прямое сравнение. Во-вторых, исследование не включало данные из пенитенциарного сектора, характеризующиеся высокими показателями МЛУ-ТБ у лиц в местах лишения свободы.^{9–11}

Текущий уровень распространенности лекарственной устойчивости свидетельствует о том, что Азербайджан входит в число стран с высоким бременем МЛУ-ТБ в мире, что подчеркивает необходимость дальнейшей реализации строгих мер контроля ТБ. Принимая во внимание высокий риск перехода полирезистентности в МЛУ-ТБ, и тот факт, что практически у трети впервые выявленных и ранее леченных больных ТБ наблюдалась полирезистентность, очевидна необходимость проведения ТЛЧ в кратчайшие возможные сроки после диагностики каждого случая ТБ.¹² Озабоченность вызывает высокий процент больных МЛУ-ТБ с устойчивостью к этамбутолу; однако достоверность ТЛЧ к ЕМВ остается низкой. Это означает, что однозначно ответить на вопрос о целесообразности использования ЕМВ в схемах лечения таких больных особенно при пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ невозможно. Данное исследование подтверждает ранее опубликованные данные о явной связи между неэффективным исходом лечения и развитием лекарственной устойчивости.^{13–18} В Азербайджане многим впервые выявленным и ранее леченым больным назначается лечение препаратами первого ряда до получения результатов ТЛЧ. Более того, охват ТЛЧ к препаратам первого ряда впервые выявленных и ранее леченных больных в Азербайджане в 2010 году составил всего 19% и 48%, соответственно.⁶ Учитывая то, что вероятность неэффективного исхода лечения в анамнезе и лечения после потери для дальнейшего наблюдения у больных с МЛУ-ТБ была соответственно в 15 и 2,8 раза выше, все больные из этих подгрупп должны в срочном, приоритетном порядке обследоваться быстрыми методами ТЛЧ, включая молекулярные методы и выявления такие, как Xpert, который делает возможной диагностику ТБ и выявление устойчивости к RMP в течение двух часов.¹⁹

Интересно, что из всех социо-демографических факторов риска только один, а именно пребывание в прошлом в местах лишения свободы, имел доказанную связь с развитием МЛУ-ТБ. Известно, что показатели МЛУ-ТБ в пенитенциарном секторе в Азербайджане остаются высокими.⁹ Однако недавно проведенные реформы противотуберкулезного инфекционного контроля в тюрьмах Азербай-

джана привели к снижению показателей новых случаев ТБ инфекции и улучшили эффективность лечения больных МЛУ-ТБ даже в этих условиях.²⁰ Связь между пребыванием в местах лишения свободы и МЛУ-ТБ, установленная в ходе данного исследования, нуждается в дальнейшем изучении.

Данное исследование имеет важное значение. Во-первых, необходимо раннее выявление лекарственной устойчивости у всех новых и ранее леченных больных с помощью методов быстрых и традиционных ТЛЧ, включая Xpert; налицо потребность в полном охвате этими диагностическими услугами всей страны. Во-вторых, необходим непрерывный, регулярный мониторинг лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам по всей стране, включая пенитенциарный сектор, с помощью рутинного эпиднадзора. В-третьих, НПТ необходимо укрепить основные меры контроля ТБ, включая решение проблемы неправильной регистрации случаев заболевания, наблюдаемой в учреждениях на периферии. В-четвертых, т.к. нам не удалось измерить распространенность МЛУ-ТБ у больных хроническим ТБ и заключенных, дальнейшие исследования должны включить эти группы высокого риска, а также изучить причины высокого риска МЛУ-ТБ в гражданском секторе у лиц, вернувшихся из мест лишения свободы. В-пятых, исследование показало очевидную потребность в противотуберкулезных препаратах третьего ряда для лечения больных с пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ.

В заключение отметим, Азербайджан остается страной с высоким бременем МЛУ-ТБ: эпидемии лекарственной устойчивости способствует целый ряд важных факторов риска. Налицо острая необходимость реализации общенациональных мер, направленных на изменение ситуации.

Список литературы

- 1 World Health Organization. The Global MDR-TB and XDR-TB Response Plan 2007–2008. WHO/HTM/TB/2007.387. Geneva, Switzerland: WHO, 2007.
- 2 World Health Organization. Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis. The Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region, 2011–2015. Copenhagen, Denmark: WHO, 2011.
- 3 World Health Organization. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook, 2011. WHO/HTM/TB.2010.17. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
- 4 World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. 4th ed. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- 5 Zignol M, Dara M, Dean A S, et al. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: Meta-analysis of surveillance data. Drug Resistance Updates 2013; 16: 108–115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drug.2014.02.003>
- 6 World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- 7 von Elm E, Altman D G, Egger M, Pocock S J, Gøtzsche P C, Vandenbroucke J P; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol 2008; 61: 344–349.
- 8 Edginton M, Enarson D, Zachariah R, et al. Why ethics is indispensable for good-quality operational research. Public Health Action 2012; 2: 21–22.
- 9 Pfyffer G E, Strässle A, van Gorkum T, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in prison inmates, Azerbaijan. Emerging Infect Dis 2001; 7: 855–861.
- 10 Ruddy M, Balabanova Y, Graham C, et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. Thorax 2005; 60: 130–135.
- 11 Shin S S, Pasechnikov A D, Gelmanova I Y, et al. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 402–408.
- 12 Temple B, Ayakaka I, Ogwang S, et al. Rate and amplification of drug resistance among previously treated patients with tuberculosis in Kampala, Uganda. Clin Infect Dis 2008; 47: 1126–1134.
- 13 van der Werf M J, Langendam M W, Huitric E, Manissero D. Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis. Eur Respir J 2012; 39: 1511–1519.
- 14 Andrews J R, Shah N S, Weissman D, Moll A P, Friedland G, Gandhi N R. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community. PLOS ONE 2010; 5: e15735
- 15 Diande S, Sangare L, Kouanda S, et al.: Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in four centers in Burkina Faso, West Africa. Mikrob Drug Resist 2009, 15: 217–221.
- 16 Faustini A, Hall A J, Perucci C A: Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. Thorax 2006; 61: 158–163.
- 17 Casal M, Vaquero M, Rinder H, et al. A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries. Microb Drug Resist 2005, 11: 62–67.
- 18 Weyer K, Brand J, Lancaster J, Levin J, van der Walt M. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: results from a national survey. S Afr Med J 2007, 97: 1120–1128.
- 19 Boehme C C, Nicol M P, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. Lancet 2011; 377: 1495–1505.
- 20 World Health Organization Regional Office for Europe. Best practices in prevention control and care for drug-resistant tuberculosis, 2013. Copenhagen, Denmark: WHO, 2013.

Public Health Action (PHA) - голос операционных исследований.

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

e-ISSN 2220-8372

Главный редактор: Donald A Enarson, MD, Canada

Контактные данные: pha@theunion.org

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

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