

**SORT IT SUPPLEMENT: TB IN EASTERN EUROPE, 2012–2014****Risk factors associated with loss to follow-up among multidrug-resistant tuberculosis patients in Georgia**G. Kuchukhidze,<sup>1</sup> A. M. V. Kumar,<sup>2</sup> P. de Colombani,<sup>3</sup> M. Khogali,<sup>4</sup> U. Nanava,<sup>5</sup> H. M. Blumberg,<sup>6</sup> R. R. Kempker<sup>6</sup><http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0048>**Setting:** Georgia, a country with a high-burden of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).**Objective:** To determine the proportion of loss to follow-up (LFU) among MDR-TB patients treated nationwide from 2009 to 2011, and associated risk factors.**Design:** Retrospective cohort study involving a review of the National Tuberculosis Programme electronic surveillance database. A Cox proportional hazards model was used to assess risk factors for time to LFU.**Results:** Among 1593 patients, 458 (29%) were lost to follow-up. A total of 1240 MDR-TB patients were included in the final analysis (845 treatment success, 395 LFU). Over 40% of LFU occurred during the first 8 months of MDR-TB treatment; 40% of patients had not achieved culture conversion at the time of LFU. In multivariate analysis, the factors associated with LFU included male sex, illicit drug use, tobacco use, history of previous anti-tuberculosis treatment, site of TB disease, and place and year of initiating treatment.**Conclusion:** LFU was high among MDR-TB patients in Georgia and posed a significant public health risk, as many were culture-positive at the time of LFU. A multi-pronged approach is needed to address the various patient- and treatment-related characteristics associated with LFU.

**M**ultidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), defined as resistance to at least isoniazid and rifampicin, is a major threat to tuberculosis (TB) control and, as mentioned in the 2013 World Health Organization (WHO) global tuberculosis report, the world is 'off track' in achieving targets for MDR-TB treatment.<sup>1</sup> There were an estimated 450 000 new cases of MDR-TB worldwide in 2012, and the reported treatment success rate was only 48%.<sup>1</sup> Among MDR-TB patients with poor treatment outcomes, the majority were due to loss to follow-up (LFU) during treatment (previously termed treatment default).<sup>2</sup> According to the WHO, LFU is defined as an interruption of anti-tuberculosis treatment of at least 2 consecutive months. MDR-TB patients who are lost to follow-up have an increased risk of TB-related death and of transmitting drug-resistant TB in the community.<sup>3</sup>

The highest rates of MDR-TB are observed in Eastern European countries, including Georgia, which is one of the WHO-designated 27 high MDR-TB burden

countries.<sup>1</sup> In 2012, MDR-TB prevalence was respectively 11% and 32% among new and retreatment TB cases. In 2009, with the assistance of the Green Light Committee (GLC), Georgia became one of the first lower-middle-income countries to provide universal access to diagnosis and treatment of MDR-TB. However, initial MDR-TB treatment outcomes were suboptimal. In an analysis of the first cohort of MDR-TB patients in Georgia who started treatment in 2009, 22% of patients were lost to follow-up.<sup>4</sup> LFU rates were also high, at 20%, in a more recent cohort of children receiving treatment for MDR-TB in Georgia.<sup>5</sup>

LFU rates in Georgia are similar to the high rates reported among MDR-TB patients globally.<sup>6</sup> These very high rates highlight the challenges of adherence to treatment and treatment completion among MDR-TB patients for National TB Programmes (NTP) worldwide. Understanding the risk factors associated with LFU would help NTPs to plan effective interventions for addressing this problem. This was the basis for the present study, along with a 2013 directive of the GLC and Global Drug Facility (GDF) Joint Country Mission that recommended an updated strategy to reduce the high LFU among patients with MDR-TB.

The specific objectives of this study were to assess, among MDR-TB patients in Georgia, 1) the proportion of patients lost to follow-up, 2) time of LFU, 3) culture conversion status at LFU, and 4) characteristics associated with LFU. This information will help prioritise future public health interventions aimed at reducing LFU and halting the spread of MDR-TB.

**METHODS****Setting**

The Ministry of Health oversees TB control in Georgia (population 4.5 million),<sup>7</sup> and TB diagnosis and treatment is provided free of charge for the patients through the National Centre for Tuberculosis and Lung Diseases (NCTLD, Tbilisi, Georgia). The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (Geneva, Switzerland) funds the procurement of quality-assured anti-tuberculosis drugs through the GDF mechanism.

Second-line drug (SLD) regimens were individualised based on drug susceptibility testing (DST) results, guided by WHO criteria.<sup>8</sup> The regimens were designed to include four or more active drugs based on the DST results, and included a fluoroquinolone and an injectable. According to country guidelines, an injectable

**AFFILIATIONS**

- 1 National Centre for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia
- 2 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, South-East Asia Regional Office, New Delhi, India
- 3 World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark
- 4 Department of Epidemiology, Operational Center of Brussels, Médecins Sans Frontières (MSF), MSF-Belgium, Addis Ababa, Ethiopia
- 5 Department of Epidemiology, National Center for Tuberculosis and Lung Diseases, Tbilisi, Georgia
- 6 Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA

**CORRESPONDENCE**

Giorgi Kuchukhidze  
HIV/AIDS, Hepatitis, STI & TB Surveillance Department  
National Center for Disease Control and Public Health  
9 Asatiani St,  
Tbilisi 0177 Georgia  
Tel: (+995) 599 363 601  
e-mail: g.kuchukhidze@ncdc.ge

**KEY WORDS**

operational research; SORT IT; Eastern Europe; loss to follow-up; MDR-TB

Received 5 May 2014  
Accepted 22 August 2014

PHA2014;4(3):S41–S46  
© 2014 The Union

agent was given for a minimum of 8 months. All treatment is given by directly observed therapy (DOT). In 2008–2012, food vouchers were given to patients with MDR-TB receiving out-patient treatment; however, the voucher programme was discontinued in January 2013.

As standard of care in Georgia, patients with confirmed MDR-TB are admitted to an MDR-TB ward at one of four TB hospitals for the initiation of the intensive phase of treatment. Patients are recommended, but not required, to remain hospitalised at least until their sputum smears convert to negative. After discharge, patients with MDR-TB are referred to out-patient TB units (TB clinics) for the continuation phase of treatment. TB medications are delivered to TB units by NCTLD coordinators. The patient visits the clinic to receive DOT from a nurse.

### Study design, population and period

A retrospective cohort study design was utilised. All patients in the country of Georgia with MDR-TB and registered in the civil sector for treatment at the NCTBLD in Tbilisi, Georgia, and affiliated centres throughout the country from January 2009 to December 2011 were included in the study.

### Laboratory

Culture and DST were performed at the Georgian National TB Reference Laboratory. All patients had DST-confirmed MDR-TB. Sputum cultures were performed monthly until three consecutive negative culture results had been obtained, and then every 3 months until treatment completion. For all *Mycobacterium tuberculosis*-positive sputum cultures, first- and second-line DST were performed using the absolute and proportion concentration methods, respectively, as previously described.<sup>9</sup>

### Data management and analysis

All data were extracted from the electronic National TB Surveillance database. Variables collected included treatment start and completion dates, patient demographics, history of incarceration, drug use, comorbidities, history of anti-tuberculosis treatment, culture conversion dates and treatment outcomes (per WHO definitions<sup>2</sup>).

Analyses were performed using Stata v12.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA) and SAS v9.3 (Statistical Analysis System Institute Inc, Cary, NC, USA). Descriptive statistics were used to determine time to LFU among patients with MDR-TB, and to compare characteristics between patients with LFU and those with a successful outcome (defined as cure or completed treatment). Patients with extensively drug-resistant TB, or those who died, failed treatment or were transferred out, were not included in the analysis. A Cox proportional hazards model was used to assess risk factors for time to LFU. An alternative Cox proportional hazards model comparing LFU vs. all other treatment outcomes (including those who died or failed treatment) was also performed. Model building and selection were based on purposeful selection of covariates, as previously described.<sup>10</sup>  $P < 0.05$  was considered significant.

### Ethics

The study was approved by the Ethics Advisory Group of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France, and the Institutional Review Boards of the National Center for Disease Control and Public Health (NCDC) in Tbilisi, Georgia, and Emory University in Atlanta, GA, USA.

### RESULTS

During 2009–2011, 1593 patients were initiated on MDR-TB treatment in Georgia, of whom 458 (29%) were lost to follow-up. Of the 1593 patients, 353 (22%) were excluded from data analysis for the following reasons: extensively drug-resistant TB (defined as MDR-TB plus resistance to a fluoroquinolone and an injectable), treatment failure, transfer out, death, and either no final outcome available or missing data (Figure 1). A total of 1240 patients were thus included in the analysis of risk factors for LFU. Of these, 845 had a successful outcome and 395 were lost to follow-up.

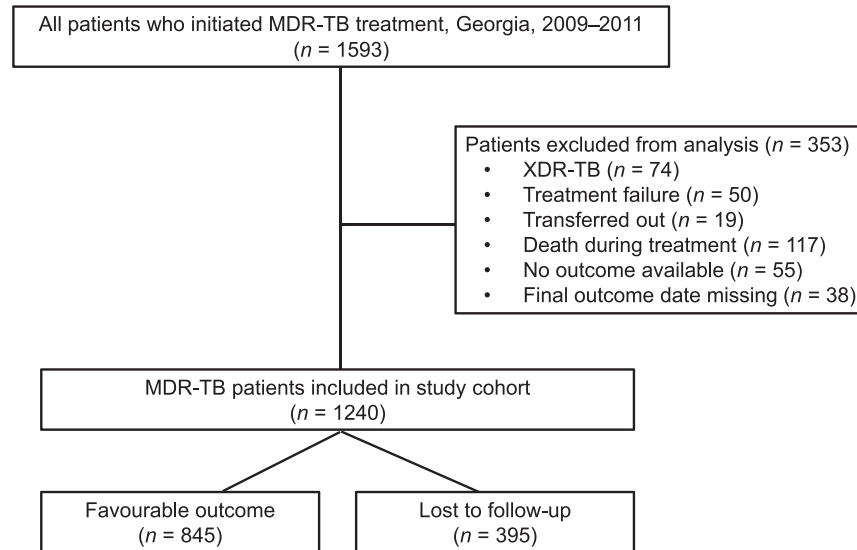
The demographic and disease characteristics of the MDR-TB patients included ( $n = 1240$ ) are summarised in Table 1. Among the overall cohort, the majority of patients were male (73%); the mean age was 36.2 years. The proportion of previously treated patients (57%) was high, and approximately one fifth had a history of incarceration. Over one third of patients reported use of alcohol (34%) or tobacco (36%), while the rate of illicit drug use (4%) and co-infection with the human immunodeficiency virus (3%) was low. A similar number of patients initiated treatment in 2009 ( $n = 420$ ) and 2011 ( $n = 428$ ), with a slight dip in 2010 ( $n = 382$ ). Approximately half of all patients initiated treatment in Tbilisi, with the rest receiving treatment in other regions of Georgia.

There were numerous differences in characteristics among those lost to follow-up vs. patients with a favourable outcome (Table 1). Patients who were lost to follow-up were significantly more likely to be male (81% vs. 69%), have a history of incarceration (26% vs. 15%), illicit drug use (6% vs. 3%), tobacco use (44% vs. 32%), to have received previous anti-tuberculosis treatment (62% vs. 54%), have pulmonary disease (96% vs. 91%) and have baseline smear-positive results (70% vs. 58%) than patients with a favourable outcome. The culture conversion rate at 2 months was also significantly lower in LFU patients vs. those with a favourable outcome (18% vs. 26%, respectively).

With regard to timing of LFU, the median time of follow-up among patients lost to follow-up was 10 months (interquartile range 5–17); 161 patients (41%) were lost to follow-up during the first 8 months of MDR-TB treatment, 81 (20%) during the next 9–12 months and 152 (39%) after 12 months of initiating MDR-TB treatment (Figure 2). At the time of LFU, 61% of patients (241/395) had achieved culture conversion. The culture conversion rate at the time of LFU was much lower in patients interrupting treatment during the early period (37%) than compared to those lost to follow-up from 9 to 12 months (73%) or after 12 months (80%) of starting MDR-TB treatment (Figure 3).

### ACKNOWLEDGEMENTS

This research was conducted through the Structured Operational Research and Training Initiative (SORT IT), a global partnership led by the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases at the World Health Organization (WHO-TDR). The specific SORT IT programme which resulted in this publication was jointly developed and implemented by WHO-TDR, the WHO Regional Office for Europe (Copenhagen, Denmark), the Operational Research Unit (LUXOR), Brussels Operational Center, Médecins Sans Frontières (MSF Luxembourg), the Centre for Operational Research, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union; Paris, France), The Union South-East Asia Regional Office, New Delhi, India. We are grateful for the support of the WHO Country Office in Tallinn, Estonia, and the Estonia National Institute for Health and Development (Tallinn, Estonia) in hosting the training workshops. We also appreciate the active involvement of the WHO Country Office and the Ministry of Health (Tallinn, Estonia) in the selection of candidates for training in operational research and identification of research projects. The SORT IT programme was funded by the United States Agency for International Development (Washington DC, USA) through a grant managed by WHO-TDR. Additional support was provided by the WHO Regional Office for Europe, the Department for International Development (London, UK), and the MSF. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The study was supported in part by grants from the US National Institutes of Health (NIH) Fogarty International Center (D43TW007124 and D43TW007124-06S1), and National Institutes for Allergy and Infectious Diseases (K23AI103044), Bethesda, MD, USA. 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 World Health Organization. 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 intergovernmental organisation license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/legalcode>) which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium provided the original work is properly cited.



**FIGURE 1** Study cohort diagram. MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; XDR-TB = extensively drug-resistant TB.

The results of the univariate and multivariate survival analyses for risk factors for time to LFU are shown in Table 2. In multivariate analysis, factors associated with LFU included male sex, illicit drug use, tobacco use, history of previous anti-tuberculosis treatment, site of TB disease, and place and year of initiating treatment. Achieving culture conversion at 2 months (hazard ratio 0.76, 95%CI 0.59–0.99) had a protective effect against LFU. The alternative model comparing LFU vs. all other treatment outcomes found similar results (results not shown); however, unknown illicit drug use status and culture conversion at month 2 were no longer significant in multivariate analysis.

## DISCUSSION

In this study, we found that 29% of all patients initiating treatment for MDR-TB during 2009–2011 were lost to follow-up during treatment, and that 40% had not achieved culture conversion at the time of LFU. A similarly high rate of LFU among MDR-TB patients has been demonstrated in other studies,<sup>6</sup> and these data together illustrate the immense challenges in achieving completion of currently recommended SLD regimens for MDR-TB. Our LFU rate was also substantially higher than the WHO recommended target of 5%.<sup>11</sup> We identified a combination of various patient and treatment characteristics that were associated with LFU; reducing LFU will take a multipronged approach targeting multiple elements.

About 40% of LFU occurred early during the intensive phase (first 8 months), and two thirds of these patients were culture-positive at the time of LFU. While a previous study from Peru found the same rate of culture positivity (40%) at the time of LFU,<sup>3</sup> no other studies have reported on the rate of culture conversion at the time of LFU. Given the higher rates of culture positivity, patients with early LFU are at a higher risk of spreading MDR-TB disease in the community and of having a poor long-term outcome.<sup>3</sup> Furthermore, the reasons for LFU are likely to be different. Adverse events may be more likely to be responsible for LFU during the intensive phase of treatment, when patients are receiving an injectable agent. Previous studies evaluating severe adverse events during MDR-TB treatment found that approximately 65%

occur in the first 6 months of treatment.<sup>12,13</sup> Unfortunately, there is no standard system for reporting drug-related adverse events or management in Georgia. The only insight available comes from a United States Agency for International Development TB Prevention Project in Georgia, in which MDR-TB patients who were lost to follow-up were contacted and interviewed. The study found that 50% of patients with MDR-TB reported treatment-related side effects as the most important reason for LFU.<sup>14</sup> As injectable agents and current SLDs will likely continue to be used for at least the next few years, proper reporting and management of adverse events is an essential component of MDR-TB treatment.<sup>8,15</sup> To ensure proper treatment of adverse events, continual training of TB health care workers (HCWs) on the management of SLD-related adverse events will be needed.

Our study identified several patient characteristics that were associated with a higher risk of LFU. The use of illicit drugs was probably underreported in our study, although it showed a statistically significant association with LFU. Excessive alcohol consumption was associated with LFU in univariate analysis; however, the definition of excessive alcohol consumption was not standardised and was evaluated by physicians subjectively. This was one of the main risk factors for interruption of and non-adherence to treatment in the study conducted in Tomsk *oblast*, Russia.<sup>16</sup>

We recommend that all MDR-TB patients be screened routinely for the presence of the risk factors identified in this study; those who have these risk factors should be prioritised for intensive follow-up care. They should also be linked to other support services such as opioid substitution therapy, treatment of alcohol addiction and tobacco cessation services. While results on the effectiveness of patient incentives vary, cash incentives have been seen to perform better than non-cash incentives in improving patient adherence and retention.<sup>17</sup> The country plans to re-launch its comprehensive package of adherence interventions (cash incentives) in 2014.

Two treatment-related factors associated with LFU were year and location of treatment initiation. Later year of treatment enrolment has been found to be associated with higher LFU rates in many studies and is thought to be secondary to a decreasing abil-

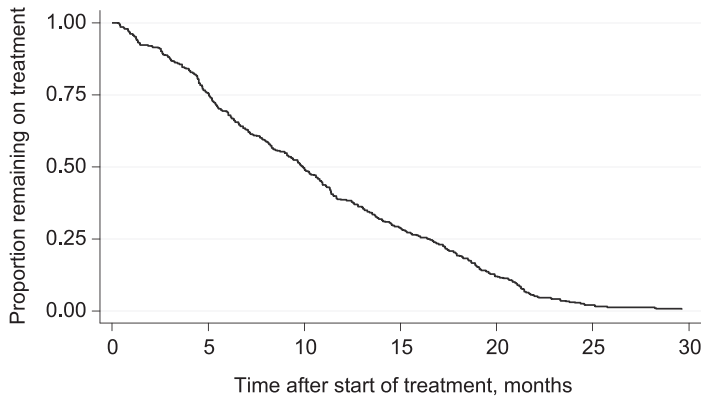
**TABLE 1** Characteristics associated with loss to follow-up among multidrug-resistant tuberculosis patients, Georgia, 2009–2011 (*n* = 1240)

Characteristics	Overall ( <i>n</i> = 1240) <i>n</i> (%)	Lost to follow-up ( <i>n</i> = 395) <i>n</i> (%)	Treatment success* ( <i>n</i> = 845) <i>n</i> (%)	<i>P</i> value
Sex				<0.01
Male	903 (73)	320 (81)	583 (69)	
Female	337 (27)	75 (18)	262 (31)	
Age, years				
Median [IQR]	34 [25–46]	34 [27–46]	34 [25–46]	
Mean (SD)	36.2 (14)	37.2 (14)	35.8 (15)	0.09
Marital status				0.71
Married/living together	612 (49)	198 (50)	414 (49)	
Not married	628 (51)	197 (50)	431 (51)	
Employment status				0.11
Unemployed	869 (70)	289 (73)	580 (69)	
Other	371 (30)	106 (27)	265 (31)	
History of incarceration				<0.01
Yes	225 (18)	101 (26)	124 (15)	
No	1015 (82)	294 (74)	721 (85)	
Illicit drug use				<0.01
Yes	51 (4)	23 (6)	28 (3)	
No	1065 (86)	319 (81)	746 (88)	
Unknown	124 (10)	53 (13)	71 (9)	
Alcohol use				0.05
Yes	424 (34)	154 (39)	270 (32)	
No	780 (63)	230 (58)	550 (65)	
Unknown	36 (3)	11 (3)	25 (3)	
History of tobacco use				<0.01
Yes	443 (36)	175 (44)	268 (32)	
No	797 (64)	220 (56)	577 (68)	
HIV status				0.36
Positive	36 (3)	14 (4)	22 (3)	
Not positive/unknown	1204 (97)	381 (96)	823 (97)	
Type of patient				<0.01
New	508 (41)	138 (35)	370 (44)	
Previously treated	704 (57)	245 (62)	459 (54)	
Unknown	28 (2)	12 (3)	16 (2)	
Disease location				<0.01
Extra-pulmonary	83 (7)	13 (3)	70 (8)	
Pulmonary	1151 (93)	380 (96)	771 (91)	
Unknown	6 (0.5)	2 (1)	4 (1)	
Baseline smear status				<0.01
Negative	395 (32)	97 (25)	298 (35)	
Positive	769 (62)	277 (70)	492 (58)	
Unknown	76 (6)	21 (5)	55 (7)	
Culture conversion at 2 months				<0.01
Yes	292 (24)	71 (18)	221 (26)	
No	948 (76)	324 (82)	624 (74)	
Treatment initiation, year				<0.01
2009	430 (35)	126 (32)	304 (36)	
2010	382 (31)	105 (27)	277 (33)	
2011	428 (34)	164 (41)	264 (31)	
BMI, kg/m <sup>2</sup>				0.75
≤18.5	340 (27)	106 (27)	234 (28)	
>18.5	900 (73)	289 (73)	611 (72)	
Region				0.15
Tbilisi	591 (48)	200 (51)	391 (46)	
Other	649 (52)	195 (49)	454 (54)	

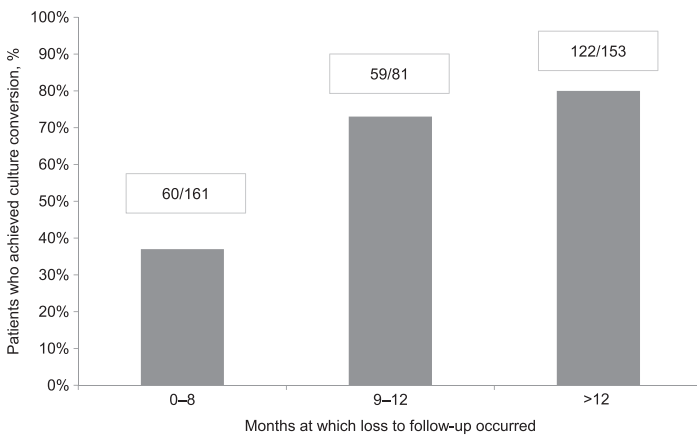
\* Cured and treatment completed.

IQR = interquartile range; SD = standard deviation; HIV = human immunodeficiency virus; BMI = body mass index.





**FIGURE 2** Time to loss to follow-up among MDR-TB patients, Georgia, 2009–2011. MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis.



**FIGURE 3** Rates of culture conversion among multidrug-resistant tuberculosis patients, Georgia, 2009–2011 ( $n = 395$ ).

ity to provide individualised patient-centred care as the total MDR-TB cohort size increases.<sup>6,18</sup> The HCW-patient ratio may decrease, and limited NTP financial resources are spread over an increasing number of patients. In Georgia, the total number of MDR-TB patients on treatment steadily increased from 2009 to 2011 and may have been responsible for higher LFU rates for the reasons given above. The NCTLD hospital and affiliated clinics in Tbilisi care for the majority of MDR-TB patients in the country, and for the reasons described, this may lead to a higher rate of LFU than in other regions, where more patient-centred, decentralised care is possible. An additional factor that is likely responsible in part for the higher LFU seen in 2011 is a recent trend of patients from former Soviet Union countries, including Georgia, seeking care in other countries. A 2013 report describes the high rate of Georgian MDR-TB patients seeking care in France, including 26 patients in 2012.<sup>19</sup> These findings indicate an urgent need to evaluate patient perception of care in Georgia and find ways to improve MDR-TB management.

The main strengths of our study include a large population-based study cohort, the inclusion of culture conversion status at time of LFU, and adherence to the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines for reporting on observational studies.<sup>20</sup> Limitations include use of retrospective, routine programme data, which may be subject to unrecognised errors, lack of information on adverse drug events and comorbidities, including diabetes and mental health

**TABLE 2** Univariate and multivariate analysis evaluating risk factors for time to loss to follow-up among multidrug-resistant tuberculosis patients, Georgia, 2009–2011 ( $n = 1240$ )

Characteristics	Univariate analysis	Multivariate analysis*
	HR (95%CI)	aHR (95%CI)
<b>Sex</b>		
Male	1.69 (1.31–2.17)	1.37 (1.04–1.79)
Female	1.00	1.00
<b>Age, per year</b>	1.01 (0.99–1.01)	
<b>Marital status</b>		
Married	1.03 (0.84–1.25)	
Not married	1.00	
<b>Employment status</b>		
Unemployed	1.17 (0.93–1.46)	
Other	1.00	
<b>History of incarceration</b>		
Yes	1.67 (1.33–2.09)	
No	1.00	
<b>Illicit drug use</b>		
Yes	1.69 (1.11–2.58)	1.60 (1.04–2.46)
No	1.00	1.00
Unknown	1.52 (1.13–2.03)	1.38 (1.03–1.86)
<b>Alcohol use</b>		
Yes	1.25 (1.02–1.53)	
No	1.00	
Unknown	1.05 (0.57–1.91)	
<b>History of tobacco use</b>		
Yes	1.52 (1.25–1.85)	1.34 (1.08–1.66)
No	1.00	1.00
<b>HIV status</b>		
Positive	1.27 (0.74–2.16)	
Not positive/unknown	1.00	
<b>Type of patient</b>		
New	1.00	1.00
Previously treated	1.34 (1.09–1.65)	1.35 (1.09–1.68)
Unknown	1.61 (0.89–2.91)	1.61 (0.86–2.93)
<b>Disease location</b>		
Extra-pulmonary	1.00	1.00
Pulmonary	2.19 (1.26–3.80)	2.03 (1.16–3.55)
Unknown	2.21 (0.50–9.81)	1.93 (0.43–8.75)
<b>Baseline smear status</b>		
Negative	0.70 (0.56–0.89)	
Positive	1.00	
Unknown	0.83 (0.53–1.29)	
<b>Culture conversion at 2 months</b>		
Yes	0.72 (0.56–0.93)	0.76 (0.59–0.99)
No	1.00	1.00
<b>Treatment initiation, year</b>		
2009	1.00	1.00
2010	0.92 (0.69–1.16)	0.92 (0.71–1.20)
2011	1.36 (1.07–1.71)	1.46 (1.14–1.85)
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>		
≤18.5	0.97 (0.78–1.21)	
>18.5	1.00	
<b>Region</b>		
Tbilisi	1.19 (0.98–1.45)	1.30 (1.07–1.59)
Other	1.00	1.00

\* Adjusted HRs are only presented for variables included in the multivariate model. HR = hazard ratio; CI = confidence interval; aHR = adjusted HR; HIV = human immunodeficiency virus; BMI = body mass index.

disorders, which were not systematically documented. The absence of hospitalisation dates also prevented us from assessing the effect of duration of hospitalisation on LFU.

In conclusion, our study found an alarmingly high rate of LFU among MDR-TB patients and a high rate of culture positivity at the time of LFU. Patients who are lost to follow-up are a threat to the spread of disease in the community, and based on our results a multipronged strategy is needed to address this urgent problem.

The following country-specific recommendations could be made:

- To improve adverse drug reaction management by setting up a pharmacovigilance system linked to the electronic TB database
- To train HCWs in the management of side effects of anti-tuberculosis medicines
- Screening on risk factors identified by the study and intensive follow-up
- Incentives for patients and service providers
- Decentralisation of treatment facilities within Tbilisi to improve the HCW-patient ratio per treatment centre.

## References

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- 2 World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis: 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- 3 Franke M F, Appleton S C, Bayona J, et al. Risk factors and mortality associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1844–1851.
- 4 Gegia M, Kalandadze I, Kempker R R, Magee M J, Blumberg H M. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e391–396.
- 5 Gegia M, Jenkins H E, Kalandadze I, Furin J. Outcomes of children treated for tuberculosis with second-line medications in Georgia, 2009–2011. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 624–629.
- 6 Toczek A, Cox H, du Cros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 299–307.
- 7 National Statistics Office of Georgia. GeoStat. Tbilisi, Georgia: NSO, 2013.
- 8 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
- 9 Tukvadze N, Kempker R R, Kalandadze I, et al. Use of a molecular diagnostic test in AFB smear positive tuberculosis suspects greatly reduces time to detection of multidrug resistant tuberculosis. *PLOS ONE* 2012; 7: e31563.
- 10 Hosmer D W, Lemeshow S, May S. Applied survival analysis: regression modeling of time to event data. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2008.
- 11 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 2011–15. Resolution EUR/RC61/R7. Copenhagen, Denmark: WHO, 2011.
- 12 Shin S S, Pasechnikov A D, Gelmanova I Y, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1314–1320.
- 13 Isaakidis P, Cox H S, Varghese B, et al. Ambulatory multi-drug resistant tuberculosis treatment outcomes in a cohort of HIV-infected patients in a slum setting in Mumbai, India. *PLOS ONE* 2011; 6: e28066.
- 14 Institute of Social Studies and Analysis. Survey of risk factors associated with default from treatment and long term outcomes of default in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Tbilisi, Georgia: IoSSA, 2013.
- 15 World Health Organization. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva, Switzerland: WHO, 2012.
- 16 Gelmanova I Y, Keshavjee S, Golubchikova V T, et al. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. *Bull World Health Organ* 2007; 85: 703–711.
- 17 Lutge E E, Wiysonge C S, Knight S E, Volmink J. Material incentives and enablers in the management of tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD007952.
- 18 Lalor M K, Greig J, Allamuratova S, et al. Risk factors associated with default from multi- and extensively drug-resistant tuberculosis treatment, Uzbekistan: a retrospective cohort analysis. *PLOS ONE* 2013; 8: e78364.
- 19 Bernard C, Brossier F, Sougakoff W, et al. A surge of MDR and XDR tuberculosis in France among patients born in the Former Soviet Union. *Euro Surveill* 2013; 18: 20555.
- 20 von Elm E, Altman D G, Egger M, Pocock S J, Côtzschke P C, Vandenbroucke J P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; 370: 1453–1457.

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

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

e-ISSN 2220-8372

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

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

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

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

**ДОПОЛНЕНИЕ К SORT IT: ТБ В ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЕ, 2012–2014 ГГ.****Факторы риска, связанные с потерей для дальнейшего наблюдения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Грузии**G. Kuchukhidze,<sup>1</sup> A. M. V. Kumar,<sup>2</sup> P. de Colombani,<sup>3</sup> M. Khogali,<sup>4</sup> U. Nanava,<sup>5</sup> H. M. Blumberg,<sup>6</sup> R. R. Kempker<sup>6</sup><http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0048>**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:** Грузия – страна с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).**ЦЕЛЬ:** Определить долю потерянных для наблюдения (ПДН) больных МЛУ-ТБ, находившихся на лечении в период с 2009г. по 2011г., и связанные с этим факторы риска.**ДИЗАЙН:** Ретроспективное когортное исследование, предусматривающее изучение электронной базы данных эпидемиологического надзора Национальной программы борьбы с туберкулезом (НПТ). Модель пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки факторов риска, влияющих на время до ПДН.**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Из 1593 больных 458 (29%) были потеряны для дальнейшего наблюдения. В окончательный анализ были включены всего 1240 больных МЛУ-ТБ (845 с успешным исходом лечения, 395 ПДН). Более 40% случаев ПДН пришлось на первые 8 месяцев лечения МЛУ-ТБ; у 40% больных на момент ПДН не произошла негативация культуры. Факторы, связанные с ПДН по данным многомерного анализа, включали: мужской пол, употребление наркотиков, табакокурение, лечение по поводу туберкулеза в анамнезе, локализацию ТБ процесса, место и год начала лечения.**ВЫВОДЫ:** В Грузии отмечался высокий показатель ПДН больных МЛУ-ТБ, что представляло серьезную угрозу общественному здоровью, так как на момент потери для дальнейшего наблюдения многие больные являлись бактериовыделителями по посеву. Необходим комплексный подход в отношении различных характеристик больных и особенностей лечения, ассоциированных с ПДН.

**Т**уберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), определяемый как устойчивость минимум к изониазиду и рифампицину, является основной угрозой для борьбы с туберкулезом (ТБ) и, как говорилось в Отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о глобальной борьбе с ТБ, мир еще далек от достижения целевых показателей по лечению МЛУ-ТБ.<sup>1</sup> В 2012г. расчетное число новых случаев МЛУ-ТБ в мире составило 450 000; а зарегистрированный показатель успешности лечения – всего 48%.<sup>1</sup> Большинство неблагоприятных исходов лечения МЛУ-ТБ были обусловлены потерей больных для дальнейшего наблюдения (ПДН) во время лечения (по действующему ранее определению

«отрыв»);<sup>2</sup> Согласно определению ВОЗ, ПДН определяется как прерывание противотуберкулезного лечения на 2 месяца подряд и больше. Потерянные для дальнейшего наблюдения больные МЛУ-ТБ подвержены более высокому риску смерти от ТБ и представляют угрозу дальнейшего распространения лекарственно устойчивого туберкулеза в сообществе.<sup>3</sup>

Самые высокие показатели МЛУ-ТБ наблюдаются в странах Восточной Европы, включая Грузию, которая входит в число 27 стран мира с высоким бременем МЛУ-ТБ, по определению ВОЗ.<sup>1</sup> В 2012г. распространенность МЛУ-ТБ составила соответственно 11% и 32% среди впервые выявленных и ранее леченных больных ТБ. В 2009г. при поддержке Комитета зеленого света (КЗС) Грузия стала одной из первых стран с уровнем дохода ниже среднего, обеспечившей всеобщий доступ к диагностике и лечению МЛУ-ТБ. Однако исходные результаты лечения МЛУ-ТБ были далеки от идеальных. Анализ первой когорты больных МЛУ-ТБ в Грузии, начавших лечение в 2009г., показал, что 22% больных были потеряны для дальнейшего наблюдения.<sup>4</sup> Показатели ПДН были также высокими – на уровне 20% в более поздней когорте детей, получавших лечение по поводу МЛУ-ТБ в Грузии.<sup>5</sup>

Показатели ПДН больных в Грузии аналогичны высоким показателям ПДН больных МЛУ-ТБ во всем мире.<sup>6</sup> Эти высокие цифры подчеркивают проблемы Национальных программ борьбы с ТБ (НПТ) во всем мире с сохранением приверженности больных МЛУ-ТБ лечению и завершением ими полного курса лечения. Понимание факторов риска, связанных с потерей больных для дальнейшего наблюдения, поможет НПТ спланировать эффективные программные мероприятия для решения этих проблем. Это послужило основой для проведения данного исследования, наряду с директивой совместной страновой миссии КЗС и Глобального механизма по обеспечению противотуберкулезными препаратами (GDF) от 2013г., рекомендовавшей пересмотренную стратегию, направленную на уменьшение числа ПДН больных МЛУ-ТБ.

Конкретные цели исследования заключались в оценке следующих параметров МЛУ-ТБ в Грузии: 1) доли больных, потерянных для дальнейшего наблюдения, 2) времени ПДН, 3) статуса прекращения бактериовыделения по посеву на момент ПДН, и 4) характеристик, связанных с ПДН. Эта информация поможет определить приоритетность будущих программных мероприятий общественного здравоохранения, направленных на уменьшение числа ПДН и остановку распространения МЛУ-ТБ.

**УЧРЕЖДЕНИЯ**

- 1 Национальный центр контроля заболеваний и общественного здоровья, Тбилиси, Грузия
- 2 Международный союз по борьбе с туберкулезом и болезнями легких, представительство в Юго-Восточной Азии, Нью Дели, Индия
- 3 Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, Копенгаген, Дания
- 4 Отдел эпидемиологии, Брюссельский операционный центр, Médecins Sans Frontières (MSF), MSF-Бельгия, Аддис-Абеба, Эфиопия
- 5 Отдел эпидемиологии, Национальный центр туберкулеза и болезней легких, Тбилиси, Грузия
- 6 Школа медицины Университета Эмори, Атланта, Грузия, США

**Контактное лицо****для переписки:**

Giorgi Kuchukhidze, отдел надзора за ВИЧ/СПИД, гепатитом, ИПП и ТБ, Национальный центр по контролю заболеваний и общественному здоровью, 9 Asatiani St, Tbilisi 0177 Georgia.  
Тел: (+995) 599 363 601.  
e-mail: g.kuchukhidze@ncdc.ge

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА**

операционное исследование; SORT IT; Восточная Европа; потеря для дальнейшего наблюдения; МЛУ-ТБ

**Статья подана**

5 мая 2014г.

**Окончательный вариант принят**

22 августа 2014г.

## МЕТОДЫ

### Место проведения

Министерство здравоохранения контролирует борьбу с ТБ в Грузии (население 4,5 миллиона человек),<sup>7</sup> услуги по диагностике и лечению ТБ предоставляются больным бесплатно через Национальный центр туберкулеза и болезней легких (НЦТБЛ, Тбилиси, Грузия). Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией (Женева, Швейцария) финансирует закупку качественных противотуберкулезных препаратов через механизм GDF.

Схемы лечения препаратами второго ряда (ПВР) были индивидуализированы в соответствии с результатами тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) согласно критериям ВОЗ.<sup>8</sup> Схемы состояли из четырех или более активных препаратов в соответствии с результатами ТЛЧ, а также включали фторхинолон и инъекционный препарат. В соответствии с национальными рекомендациями инъекционный препарат назначался на срок как минимум 8 месяцев. Все лечение проводилось под непосредственным наблюдением (ДОТ). В 2008–2012 гг. талоны на продукты питания выдавались в качестве поощрений больным МЛУ-ТБ на амбулаторном лечении; однако программа выдачи талонов была прекращена в январе 2013 г.

Согласно стандарту медицинской помощи в Грузии, больные с подтвержденным диагнозом МЛУ-ТБ госпитализируются для прохождения интенсивной фазы лечения в МЛУ - отделение одной из четырех ТБ больниц. Больным рекомендуется, но они не обязаны, оставаться в стационаре как минимум до негативации мазков микроскопии мокроты. После выписки больные МЛУ-ТБ направляются в амбулаторные ТБ клиники для лечения на поддерживающей фазе. Противотуберкулезные препараты доставляются в ТБ клиники координаторами НЦТБЛ. Больной посещает клинику для приема препаратов под непосредственным наблюдением медицинской сестры.

### Дизайн, популяция и период проведения исследования

Был выбран ретроспективный когортный дизайн исследования. Все больные МЛУ-ТБ в Грузии, взятые на лечение в гражданском секторе в НЦТБЛ в Тбилиси, Грузии и в дочерних центрах по всей стране с января 2009 г. по декабрь 2011 г., были включены в исследование.

### Лаборатория

Посевы и ТЛЧ проводились в Грузинской национальной референс-лаборатории. У всех больных МЛУ-ТБ диагноз был подтвержден ТЛЧ. Посевы мокроты проводились ежемесячно до получения трех последовательных отрицательных результатов посевов, после чего посевы проводились раз в три месяца до завершения полного курса лечения. ТЛЧ к препаратам первого и второго ряда проводились для всех положительных культур *Mycobacterium tuberculosis* методом абсолютных концентраций и пропорций, как описывалось ранее.<sup>9</sup>

### Управление данными и анализ

Все данные извлекались из национальной электронной базы данных эпидемиологического надзора. Собираемые переменные включали: даты начала и завершения лечения, демографические данные больных, пребывание в местах лишения свободы, употребление наркотиков, сопутствующие патологии, лечение противотуберкуле-

ными препаратами в анамнезе, дата негативации культуры и результаты лечения (по определениям ВОЗ2).

Анализ проводился с помощью статистического пакета Stata v12.1 (Stata Corp, Колледж Стейшен, Техас, США) и SAS v9.3 (Statistical Analysis System Institute Inc, Кэри, Северная Каролина, США). Описательная статистика использовалась для определения времени до ПДН больных МЛУ-ТБ и для сравнения характеристик больных ПДН и тех, лечение которых было успешным (успех определялся как «излечение» или «лечение завершено»). Больные туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью, умершие, лечение которых было неэффективным или вышедшие не были включены в анализ. Для оценки факторов риска ПДН использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. Также строилась альтернативная модель пропорциональных рисков Кокса для сравнения ПДН с другими исходами лечения (включая исходы «умер» и «лечение неэффективно»). Выбор и построение моделей были основаны на целевом выборе ковариат, как описывалось ранее.<sup>10</sup> Значение  $P < 0,05$  считалось значимым.

### Получение одобрения комитета по этике

Исследование было одобрено Консультативной группой по вопросам этики Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких, Париж, Франция, и Экспертными советами Национального центра контроля заболеваний и общественного здоровья (НЦКЗ) в Тбилиси, Грузия и Университета Эмори в Атланте, Джорджия, США.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2009–2011 гг. 1593 больных были взяты на лечение МЛУ-ТБ в Грузии, из которых 458 (29%) были потеряны для дальнейшего наблюдения. Из 1593 больных 353 (22%) были исключены из анализа данных по следующим причинам: ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (определяемый как МЛУ-ТБ плюс устойчивость к фторхинолонам и инъекционному препарату), неэффективное лечение, выбыл, смерть, окончательного результата нет, либо данные отсутствуют (рис. 1). Таким образом, всего 1240 больных вошли в анализ факторов риска ПДН. Из них у 845 исход лечения был благоприятным, а 395 были потеряны для дальнейшего наблюдения.

В таблице 1 представлены демографические и клинические характеристики включенных больных МЛУ-ТБ ( $n = 1240$ ). В когорте большинство больных были мужчины (73%); средний возраст составил 36,2 года. Доля ранее леченных больных (57%) была высокой, приблизительно каждый пятый отбывал наказание в местах лишения свободы. Треть больных употребляли алкоголь (34%) или курили (36%), однако процент больных, потребляющих наркотические средства (4%), и случаев сочетанной ВИЧ-инфекции (3%) был низким. Аналогичное число больных было взято на лечение в 2009 г. ( $n = 420$ ) и в 2011 г. ( $n = 428$ ), число взятых на лечение в 2010 г. было несколько ниже ( $n = 382$ ). Приблизительно половина больных начали лечение в Тбилиси, остальные получали лечение в других областях Грузии.

Характеристики больных, ПДН и имевших благоприятный исход лечения, во многом отличались (Таблица 1). Среди больных, потерянных для дальнейшего наблюде-

### Выражение благодарности

Данное исследование было проведено через Инициативу по подготовке и проведению структурированных исследований (SORT IT) - глобального партнерства, возглавляемого Специальной программой по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических заболеваний Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ/TDR, Женева, Швейцария). Специальная программа SORT IT, результатом которой стала данная публикация, была совместно разработана и реализована ВОЗ-TDR; Европейским региональным бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания; Отделом операционных исследований (LUXOR), Médecins Sans Frontières, Брюссельского операционного центра, Люксембург; Центром операционных исследований, Международного союза борьбы с ТБ и заболеваниями легких (The Union), Париж, Франция; представительством Союза в Юго-Восточной Азии, Нью Дели, Индия. Мы благодарны за поддержку страновому офису ВОЗ в Таллине, Эстония и Эстонскому национальному институту здоровья и развития (Таллинн, Эстония) за проведение обучающих семинаров. Мы также высоко ценим активное участие странового офиса ВОЗ и Министерства здравоохранения в выборе кандидатов для подготовки проведения операционных исследований и определении исследовательских проектов. Финансирование программы SORT IT осуществляло Американское агентство международного развития (USAID) посредством гранта, управление которым осуществляла ВОЗ/TDR. Дополнительная поддержка была предоставлена Европейским бюро ВОЗ, Отделом международного развития, Лондон, Соединенное Королевство и MSF. Финансирующие стороны не играли роли в разработке дизайна, сборе и анализе данных, в принятии решения о публикации или подготовке статьи. Частично финансирование исследования осуществлялось за счет средств грантов Международного центра им. Фогарти Национальных институтов здоровья США (D43TW007124 и D43TW007124-06S1), и Национальных институтов аллергии и инфекционных заболеваний (K23AI103044), Бетесда, Мэриленд, США. 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 (<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.





**РИС. 1** Диаграмма когорты исследования. МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ = туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью.

ния, было больше мужчин (81% против 69%), лиц, пребывавших в прошлом в местах лишения свободы (26% против 15%), употребляющих наркотики (6% против 3%), курильщиков (44% против 32%), ранее леченных по поводу туберкулеза (62% против 54%), лиц с ТБ легких (96% против 91%) и пациентов с исходными положительными результатами микроскопии мазков мокроты (70% против 58%), чем среди больных с благоприятным исходом лечения. Показатель негативации культуры через 2 месяца лечения также был существенно ниже у больных ПДН, по сравнению с теми, исход лечения которых был благоприятным (18% против 26%, соответственно).

Что касается времени до ПДН, медиана времени наблюдения больных ПДН составила 10 месяцев (межквартильный диапазон 5–17); 161 больной (41%) был потерян для дальнейшего наблюдения в течение первых 8 месяцев лечения МЛУ-ТБ, 81 (20%) - в течение следующих 9–12 месяцев, и 152 (39%) - спустя 12 месяцев после начала лечения МЛУ-ТБ (рис. 2). На момент ПДН 61% больных (241/395) прекратили бактериовыделение по культуре. Показатель негативации культуры на момент ПДН был существенно ниже у больных, прерывающих лечение в его начале (37%), чем у тех, кто был потерян для дальнейшего наблюдения спустя 9–12 месяцев (73%) или спустя более 12 месяцев (80%) от начала лечения МЛУ-ТБ (рис. 3).

Результаты одномерного и многомерного анализа факторов риска для времени до ПДН представлены в таблице 2. В многомерном анализе факторы, связанные с ПДН, включали: мужской пол, потребление наркотиков, табакокурение, лечение по поводу туберкулеза в анамнезе, локализацию ТБ, место и год начала лечения. Конверсия культуры через 2 месяца (соотношение рисков 0,76, 95% ДИ 0,59–0,99) оказывала защитный эффект от ПДН. Построение альтернативной модели, сравнивающей ПДН со всеми другими результатами лечения, показало аналогичные результаты (результаты не представлены); однако в многомерном анализе неизвестный статус потребления наркотиков и негативация культуры через 2 месяца не были статистически значимыми.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что 29% всех больных, начавших лечение МЛУ-ТБ в течение 2009–2011 гг., были потеряны для дальнейшего

наблюдения во время лечения, и 40% являлись бактериовыделителями по посеву на момент ПДН. Другие исследования показали похожие высокие показатели ПДН больных МЛУ-ТБ, вместе эти данные наглядно показывают, насколько сложно добиться полного завершения больными МЛУ-ТБ рекомендованных курсов лечения препаратами второго ряда. Наш показатель ПДН был значительно выше рекомендованного ВОЗ целевого показателя 5%.<sup>11</sup> Какие комбинации индивидуальных характеристик больных и характеристик получаемого лечения были связаны с ПДН; для уменьшения числа больных ПДН необходим комплексный подход, направленный одновременно на несколько элементов.

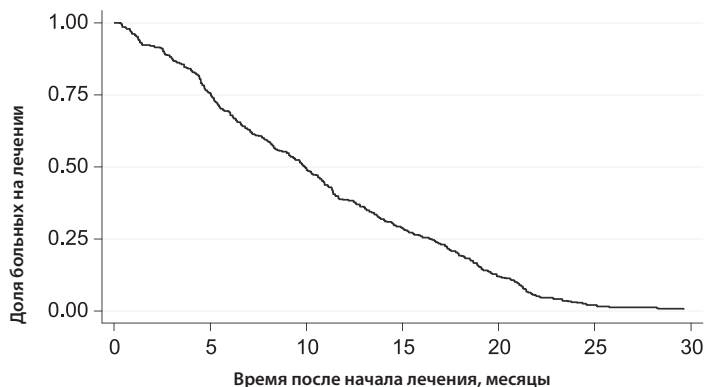
Около 40% ПДН наблюдалось на интенсивной фазе (первые 8 месяцев), две трети этих больных были бактериовыделителями по посеву на момент ПДН. Хотя проведенное ранее в Перу исследование показало такой же процент бактериовыделителей по посеву (40%) на момент ПДН,<sup>3</sup> о других исследованиях показателя негативации культуры у больных на момент ПДН не сообщалось. Учитывая высокий показатель бактериовыделения по посеву у больных, потерянных для дальнейшего наблюдения на ранних этапах лечения, они представляют высокий риск распространения МЛУ-ТБ в сообществе и подвержены большому риску неблагоприятного долгосрочного исхода.<sup>3</sup> Более того, причины ПДН могут быть разными. Неблагоприятные побочные явления чаще являются причиной ПДН во время интенсивной фазы лечения, когда больные получают инъекционный препарат. Проведенные ранее исследования по оценке тяжелых побочных явлений в ходе лечения МЛУ-ТБ показали, что приблизительно 65% из них возникают в первые 6 месяцев лечения.<sup>12,13</sup> К сожалению, в Грузии отсутствует стандартная система сообщений о связанных с приемом лекарственных средств неблагоприятных явлениях. Единственным источником информации по данной проблеме является проект по профилактике ТБ Американского агентства международного развития в Грузии, в рамках которого больные МЛУ-ТБ, потерянные для дальнейшего наблюдения, разыскивались и опрашивались. Исследование показало, что 50% больных МЛУ-ТБ испытывали на фоне лечения неблагоприятные явления, что и явилось самой важной причиной ПДН.<sup>14</sup> Инъекционные препараты и современные ПВР, скорее всего, будут использоваться в ближайшие несколько лет, поэтому адекватная система сообщения о и ведения

**ТАБЛИЦА 1** Характеристики, связанные с потерей для дальнейшего наблюдения больных с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, Грузия, 2009–2011 (n = 1240)

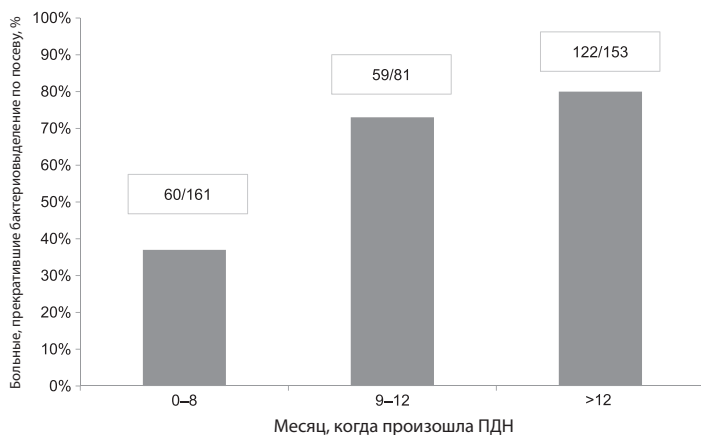
Характеристики	Всего (n = 1240) n (%)	Потеря для дальнейшего наблюдения (n = 395) n (%)	Успех лечения* (n = 845) n (%)	P-значение
Пол				+0.01
Мужской	903 (73)	320 (81)	583 (69)	
Женский	337 (27)	75 (18)	262 (31)	
Возраст, лет				
Медиана [МКД]	34 [25–46]	34 [27–46]	34 [25–46]	
Среднее (СО)	36.2 (14)	37.2 (14)	35.8 (15)	0.09
Семейный статус				0.71
В браке/совместное проживание	612 (49)	198 (50)	414 (49)	
Не состоит в браке	628 (51)	197 (50)	431 (51)	
Статус занятости				0.11
Безработный	869 (70)	289 (73)	580 (69)	
Прочее	371 (30)	106 (27)	265 (31)	
Пребывание в местах лишения свободы				+0.01
Да	225 (18)	101 (26)	124 (15)	
Нет	1015 (82)	294 (74)	721 (85)	
Незаконное потребление наркотиков				+0.01
Да	51 (4)	23 (6)	28 (3)	
Нет	1065 (86)	319 (81)	746 (88)	
Неизвестно	124 (10)	53 (13)	71 (9)	
Употребление алкоголя				0.05
Да	424 (34)	154 (39)	270 (32)	
Нет	780 (63)	230 (58)	550 (65)	
Неизвестно	36 (3)	11 (3)	25 (3)	
Табакокурение				+0.01
Да	443 (36)	175 (44)	268 (32)	
Нет	797 (64)	220 (56)	577 (68)	
ВИЧ-статус				0.36
Положительный	36 (3)	14 (4)	22 (3)	
Не положительный /неизвестен	1204 (97)	381 (96)	823 (97)	
Категория больного				+0.01
Новый	508 (41)	138 (35)	370 (44)	
Ранее леченный	704 (57)	245 (62)	459 (54)	
Неизвестно	28 (2)	12 (3)	16 (2)	
Локализация ТБ				+0.01
Внелегочный	83 (7)	13 (3)	70 (8)	
Легочный	1151 (93)	380 (96)	771 (91)	
Неизвестно	6 (0.5)	2 (1)	4 (1)	
Исходный статус микроскопии мазка				+0.01
Отрицательный	395 (32)	97 (25)	298 (35)	
Положительный	769 (62)	277 (70)	492 (58)	
Неизвестно	76 (6)	21 (5)	55 (7)	
Негативация культуры через 2 месяца				+0.01
Да	292 (24)	71 (18)	221 (26)	
Нет	948 (76)	324 (82)	624 (74)	
Начало лечения, год				+0.01
2009	430 (35)	126 (32)	304 (36)	
2010	382 (31)	105 (27)	277 (33)	
2011	428 (34)	164 (41)	264 (31)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>				0.75
≤18.5	340 (27)	106 (27)	234 (28)	
>18.5	900 (73)	289 (73)	611 (72)	
Область				0.15
Тбилиси	591 (48)	200 (51)	391 (46)	
Другой	649 (52)	195 (49)	454 (54)	

\* Излечен и лечение завершено.

МКД = межквартильный диапазон; СО = стандартное отклонение; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; ИМТ = индекс массы тела.



**РИС. 2** Время до потери для дальнейшего наблюдения больных МЛУ-ТБ, Грузия, 2009–2011. МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.



**РИС. 3** Показатели негативации культуры больных с множественно лекарственной устойчивостью, Грузия, 2009–2011 ( $n = 395$ ).

побочных явлений является важнейшим компонентом лечения МЛУ-ТБ.<sup>8,15</sup> Медицинские работники фтизиатрической службы должны непрерывно обучаться выявлению, правильному ведению и коррекции побочных клинических явлений.

Наше исследование выявило ряд индивидуальных характеристик больных, связанных с более высоким риском ПДН. Частота потребления наркотиков, вероятно, была занижена в нашем исследовании, однако была выявлена статически значимая связь между потреблением наркотиков и ПДН. Одномерный анализ показал связь чрезмерного употребления алкоголя с ПДН; однако определение чрезмерного употребления алкоголя не было стандартизовано и субъективно оценивалось лечащим врачом. Это было основным фактором риска прерывания лечения и несоблюдения режима химиотерапии в исследовании, проведенном в Томской области, России.<sup>16</sup>

Мы рекомендуем проводить регулярный скрининг всех больных МЛУ-ТБ на наличие факторов риска, выявленных в нашем исследовании; при их выявлении больные нуждаются в более пристальном и интенсивном наблюдении. Они нуждаются также в оказании им иной поддержки и помощи, например, в проведении опиоидной заместительной терапии, лечении от алкогольной зависимости и курения. Несмотря на то, что эффективность системы поощрений больных варьируется, доказано, что выплата денежных поощрений эффективнее немонетарных поощрений улучшает приверженность больных лечению и удерживает их на лечении.<sup>17</sup> Страна планирует заново за-

**ТАБЛИЦА 2** Одномерный и многомерный анализ, сравнивающий факторы риска для времени до потери для дальнейшего наблюдения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, Грузия, 2009–2011 гг. ( $n = 1240$ )

Характеристики	Одномерный анализ	Многомерный анализ*
	ОР (95%ДИ)	cОР (95%ДИ)
Пол		
Мужской	1.69 (1.31–2.17)	1.37 (1.04–1.79)
Женский	1.00	1.00
Возраст, лет	1.01 (0.99–1.01)	
Семейный статус		
В браке	1.03 (0.84–1.25)	
Не состоит в браке	1.00	
Статус занятости		
Безработный	1.17 (0.93–1.46)	
Другой	1.00	
Пребывание в местах лишения свободы		
Да	1.67 (1.33–2.09)	
Нет	1.00	
Незаконное потребление наркотиков		
Да	1.69 (1.11–2.58)	1.60 (1.04–2.46)
Нет	1.00	1.00
Неизвестно	1.52 (1.13–2.03)	1.38 (1.03–1.86)
Употребление алкоголя		
Да	1.25 (1.02–1.53)	
Нет	1.00	
Неизвестно	1.05 (0.57–1.91)	
Табакокурение		
Да	1.52 (1.25–1.85)	1.34 (1.08–1.66)
Нет	1.00	1.00
ВИЧ статус		
Положительный	1.27 (0.74–2.16)	
Не положительный/неизвестно	1.00	
Категория больного		
Новый	1.00	1.00
Ранее леченный	1.34 (1.09–1.65)	1.35 (1.09–1.68)
Неизвестно	1.61 (0.89–2.91)	1.61 (0.86–2.93)
Локализация ТБ		
Внелегочный ТБ	1.00	1.00
Легочный	2.19 (1.26–3.80)	2.03 (1.16–3.55)
Неизвестно	2.21 (0.50–9.81)	1.93 (0.43–8.75)
Исходный статус микроскопии мазка		
Отрицательный	0.70 (0.56–0.89)	
Положительный	1.00	
Неизвестно	0.83 (0.53–1.29)	
Негативация культуры через 2 месяца		
Да	0.72 (0.56–0.93)	0.76 (0.59–0.99)
Нет	1.00	1.00
Начало лечения, год		
2009	1.00	1.00
2010	0.92 (0.69–1.16)	0.92 (0.71–1.20)
2011	1.36 (1.07–1.71)	1.46 (1.14–1.85)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		
≤18.5	0.97 (0.78–1.21)	
>18.5	1.00	
Область		
Тбилиси	1.19 (0.98–1.45)	1.30 (1.07–1.59)
Другая	1.00	1.00

\* Скорректированные ОР представлены только для переменных, включенных в многомерную модель.  
ОР = отношение риска; ДИ = доверительный интервал; cОР = скорректированное ОР; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; ИМТ = индекс массы тела.

пустить комплексный пакет мер, направленных на улучшение приверженности лечению (с помощью денежных поощрений) в 2014г.

Двумя обусловленными лечением факторами, связанными с ПДН, были год и место начала лечения. Во многих исследованиях было установлено, что более поздний год начала лечения был связан с более высокими показателями ПДН, считается, что это является результатом увеличения размера когорты больных МЛУ-ТБ и, как следствие, невозможности предоставления индивидуализированной, ориентированной на пациента помощи.<sup>6,18</sup> Уменьшается соотношение числа медработников-больных, и ограниченные финансовые ресурсы НПТ распределяются между все большим числом пациентов. В Грузии общее число больных МЛУ-ТБ, находящихся на лечении, непрерывно увеличивалось с 2009г. по 2011г., что может быть причиной более высоких показателей ПДН. Больница НЦТБЛ и дочерние клиники в Тбилиси оказывают медицинскую помощь большинству больных МЛУ-ТБ в стране, что по указанным выше причинам могло привести к более высокой частоте ПДН, чем в других областях, где имеется возможность оказания пациент-ориентированной, децентрализованной помощи. Дополнительным фактором, вероятно связанным с более высоким числом ПДН в 2011г, является появившаяся недавно тенденция у больных из стран бывших республик СССР обращаться за медицинской помощью в других странах. В отчете 2013г. говорится о большом числе больных МЛУ-ТБ из Грузии, обращающихся за медицинской помощью во Франции, включая 26 больных в 2012г.<sup>19</sup> Это говорит об экстренной необходимости оценки отношения больных к качеству медицинской помощи в Грузии и поиска способов совершенствования лечения МЛУ-ТБ.

Основными преимуществами нашего исследования были: большая когорта, вошедшая в исследование, включение статуса негативации культуры на момент ПДН и соблюдение рекомендаций STROBE (Укрепление отчетности о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии) по отчетности о наблюдательных исследованиях.<sup>20</sup> Ограничения включают риск наличия не выявленных ошибок в использованных ретроспективных, стандартно собираемых программных данных, отсутствие информации о неблагоприятных побочных явлениях и сочетанных патологиях, включая диабет и психические расстройства, систематического учета которых не ведется. Отсутствие дат госпитализации также не позволило нам оценить эффект длительности госпитализации на ПДН.

В качестве заключения отметим, что наше исследование показало настораживающе высокий показатель ПДН у больных МЛУ-ТБ и высокий показатель бактериовыделения по посеву на момент ПДН. Потерянные для дальнейшего наблюдения больные представляют угрозу распространения МЛУ-ТБ в сообществе, результаты нашего исследования показали, что для решения данной проблемы необходим комплексный подход.

С учетом национального контекста можно предложить следующие рекомендации:

- совершенствование коррекции неблагоприятных побочных явлений за счет создания системы фармаконадзора, подключенной к электронной базе данных по ТБ;
- обучение медработников лечению побочных эффектов противотуберкулезных препаратов;

- проведение скрининга наличия у больных факторов риска, выявленных в ходе данного исследования, и интенсивное контрольное наблюдение;
- использование системы поощрений и оказание дополнительной помощи больным;
- децентрализация лечебных учреждений в Тбилиси, с целью улучшения соотношения числа врачей и пациентов на лечебный центр.

### Список литературы

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- 2 World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis: 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
- 3 Franke M F, Appleton S C, Bayona J, et al. Risk factors and mortality associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment. Clin Infect Dis 2008; 46: 1844–1851.
- 4 Gegia M, Kalandadze I, Kempker R R, Magee M J, Blumberg H M. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Int J Infect Dis 2012; 16: e391–396.
- 5 Gegia M, Jenkins H E, Kalandadze I, Furin J. Outcomes of children treated for tuberculosis with second-line medications in Georgia, 2009–2011. Int J Tuberc Lung Dis 2013; 17: 624–629.
- 6 Toczek A, Cox H, du Cros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2013; 17: 299–307.
- 7 National Statistics Office of Georgia. GeoStat. Tbilisi, Georgia: NSO, 2013.
- 8 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
- 9 Tukvadze N, Kempker R R, Kalandadze I, et al. Use of a molecular diagnostic test in AFB smear positive tuberculosis suspects greatly reduces time to detection of multidrug resistant tuberculosis. PLOS ONE 2012; 7: e31563.
- 10 Hosmer D W, Lemeshow S, May S. Applied survival analysis: regression modeling of time to event data. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2008.
- 11 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 2011–15. Resolution EUR/RC61/R7. Copenhagen, Denmark: WHO, 2011.
- 12 Shin S S, Pasechnikov A D, Gelmanova I Y, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 1314–1320.
- 13 Isaakidis P, Cox H S, Varghese B, et al. Ambulatory multi-drug resistant tuberculosis treatment outcomes in a cohort of HIV-infected patients in a slum setting in Mumbai, India. PLOS ONE 2011; 6: e28066.
- 14 Institute of Social Studies and Analysis. Survey of risk factors associated with default from treatment and long term outcomes of default in patients with multidrug-resistant tuberculosis. Tbilisi, Georgia: IoSSA, 2013.
- 15 World Health Organization. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva, Switzerland: WHO, 2012.
- 16 Gelmanova I Y, Keshavjee S, Golubchikova V T, et al. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. Bull World Health Organ 2007; 85: 703–711.
- 17 Lutge E E, Wiysonge C S, Knight S E, Volmink J. Material incentives and enablers in the management of tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 1: CD007952.
- 18 Lalor M K, Greig J, Allamuratova S, et al. Risk factors associated with default from multi- and extensively drug-resistant tuberculosis treatment, Uzbekistan: a retrospective cohort analysis. PLOS ONE 2013; 8: e78364.
- 19 Bernard C, Brossier F, Sougakoff W, et al. A surge of MDR and XDR tuberculosis in France among patients born in the Former Soviet Union. Euro Surveill 2013; 18: 20555.
- 20 von Elm E, Altman D G, Egger M, Pocock S J, Gøtzsche P C, Vandenbroucke J P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet 2007; 370: 1453–1457.

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

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

e-ISSN 2220-8372

Главный редактор: Donald A Enarson, MD, Canada

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

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

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