

**SORT IT SUPPLEMENT: TB IN EASTERN EUROPE, 2012–2014****Management of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Ukraine: how well are we doing?**N. Lytvynenko,¹ S. Cherenko,¹ Y. Feschenko,¹ M. Pogrebna,¹ Y. Senko,¹ A. Barbova,¹ M. Manzi,² O. Denisiuk,³ A. Ramsay,^{4,5} R. Zachariah²<http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0035>**Setting:** A tertiary care facility in Ukraine, a high multi- and extensively drug-resistant tuberculosis (MDR/XDR-TB) burden country.**Objectives:** To assess the management and treatment outcomes of MDR, pre-XDR-TB and XDR-TB.**Design:** Cohort study using programme data, 2006–2011.**Results:** Of 484 individuals with drug-resistant TB, 217 (45%) had MDR-, 153 (32%) pre-XDR- and 114 (24%) XDR-TB. Of all resistant types completing the intensive phase of treatment, 322 (67%) were alive and had culture converted. This included 157 (72%) with MDR- and 61 (54%) with XDR-TB. At the end of the continuation phase of treatment, 106 (22%) had treatment success and 378 (78%) had unfavourable outcomes, including 110 (23%) failures, 21 (4%) deaths, 71 (15%) losses to follow-up and 176 (36%) with an unknown outcome. This was associated with more than one lung cavity being affected, a history of treatment with second-line anti-tuberculosis drugs, poor adherence and XDR-TB. A total of 226 (47%) patients reported at least one adverse drug reaction, the most common being gastrointestinal and vestibular toxicity.**Conclusion:** Outcomes of MDR- and XDR-TB were satisfactory in the intensive phase; however, this was not sustained during the ambulatory period. If we are to do better, urgent measures are needed to improve ambulatory management, including making safer, shorter and more effective drug regimens available.

With a population of 45 million, Ukraine is Europe's second largest country. Tuberculosis (TB) is a major public health problem, and multi-drug-resistant TB (MDR-TB) is common. Rates of MDR-TB, defined as *Mycobacterium tuberculosis* strains resistant to at least isoniazid and rifampicin, are respectively 16% (range 14–18) and 44% (40–49) in new cases and retreatment cases.¹ Extensively drug-resistant TB (XDR-TB), defined as MDR-TB plus resistance to any fluoroquinolone and any of the second-line anti-tuberculosis injectable drugs (amikacin, kanamycin or capreomycin), has also been reported in Ukraine. Pre-XDR-TB is defined as MDR-TB with resistance to either a fluoroquinolone or an injectable drug.

Ukraine is one of the world's 27 high MDR-TB burden countries. Treatment for such patients can take ≥ 2 years, with second-line drugs that are less effective,more toxic and expensive, costing US\$4000–6000 per treatment. A recent meta-analysis of treatment outcome data from 9153 MDR-TB patients at 32 sites worldwide showed poor treatment success rates of 54%.² In Ukraine, the reported treatment success for MDR-TB for the 2010 cohort was 29%.¹ Ways to improve treatment success are thus urgently required.³The Institute of Phthisiology and Pulmonology, now renamed the F G Yanovsky Academy of Medical Science of Ukraine, Kiev, is a specialised centre for the management of patients with MDR- and XDR-TB. This institute, also known as the National Tuberculosis Institute (NTI), has an internationally accredited national reference laboratory for the diagnosis of drug-resistant TB (DR-TB), as well as a specialised team of doctors, researchers, counsellors and educators who provide education and care. Patients are hospitalised at the centre during the intensive phase of treatment, and receive individualised drug regimens based on drug susceptibility testing (DST). Second-line drugs are readily available.⁴ During the continuation phase of treatment, which is ambulatory, responsibility for TB management moves to regional dispensaries, whose resources in terms of infrastructure, staffing and supervision are more limited. In particular, counselling and patient support services are weak and this may affect TB management in the continuation phase.⁴ The decentralisation of the continuation phase was introduced only in 2010.The World Health Organization (WHO) has called for the successful treatment of 75% of MDR-TB patients in Europe by 2015. Specific targets for death, failure and loss to follow-up (LTFU) were as follows: 10% for death and failure and 5% for LTFU.⁵ A PubMed search revealed no information on treatment outcomes from Ukraine, and progress toward these targets has thus not been assessed. Operational research to improve MDR-TB treatment in Ukraine is considered a priority.

We aimed to assess the management of DR-TB among individuals who started treatment. Among patients with MDR-, pre-XDR- and XDR-TB, our specific objectives were to report on 1) the baseline demographic, clinical and radiological characteristics; 2) sputum culture conversion at the end of the intensive phase; 3) treatment outcomes at the end of the intensive phase at the NTI and at the end of the continuation phase at the regional dispensaries; 4) factors associated with unfavourable treatment outcomes at the end of the intensive phase; and 5) adverse drug reactions.

AFFILIATIONS

- 1 F G Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine
- 2 Brussels Operational Center, Médecins Sans Frontières (MSF), MSF Luxembourg, Luxembourg
- 3 Global AIDS Alliance, Kiev, Ukraine
- 4 Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, World Health Organization, Geneva, Switzerland
- 5 University of St Andrews Medical School, North Haugh, Scotland, United Kingdom

CORRESPONDENCE

Natalia Lytvynenko
F G Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine
10 M Amosova St
Kiev, Ukraine
Tel/Fax: (+380) 50 011 03 33; (+380) 44 275 41 33
Fax: (+380) 44 275 21 18
e-mail: dr.lytvynenko@gmail.com; litvinenko@fip.kiev.ua

KEY WORDS

operational research; SORT IT; decentralisation; MDR-TB drug regimens

Received 11 April 2014
Accepted 7 July 2014

PHA2014;4(3):S67–S72
© 2014 The Union

TABLE 1 Standardised definitions for treatment outcomes for drug-resistant tuberculosis, Kiev, Ukraine

Outcome	Definition
Cured	Treatment completed as recommended by national policy without evidence of failure, AND three or more consecutive negative cultures at least 30 days apart after the intensive phase
Treatment completed	Treatment completed as recommended by the national policy without evidence of failure, BUT no record of three or more consecutive negative cultures at least 30 days apart after the intensive phase
Treatment failed	Treatment terminated or permanent regimen change required for at least two anti-tuberculosis drugs due to: <ul style="list-style-type: none"> • lack of conversion by the end of the intensive phase, or • bacteriological reversion in the continuation phase after conversion to negative, or • evidence of additional acquired resistance to fluoroquinolones or second-line injectable drugs, or • adverse drug reactions
Died	A patient who dies for any reason during the course of treatment
Lost to follow-up	A patient whose treatment was interrupted for ≥ 2 consecutive months
Not evaluated	A patient for whom no treatment outcome is assigned (this includes cases who 'transferred out' to another treatment unit and whose treatment outcome is unknown)
Treatment success	All patients who were 'cured' and who completed treatment.

METHODS

Study design and setting

This was a retrospective cohort study using routine programme data. The study was conducted at the NTI in Kiev, the capital of Ukraine, the second largest country (by surface area and population) in Europe. The study population included all adult (aged ≥ 18 years) MDR-, pre-XDR- and XDR-TB patients, both new and those with a previous history of anti-tuberculosis treatment, who started treatment between 1 January 2006 and 31 December 2011.

The NTI treats patients from across the country and accepts all types of TB cases, including new, retreatment and MDR-TB cases; both self-presenting patients and referrals are accepted. The institute has specialised departments, isolation wards, radiology and a national reference laboratory, which performs DST against both first- and second-line anti-tuberculosis drugs, as well as specialised services such as bronchoscopy, thoracoscopy, ultrasound and surgical interventions for severe TB. Drug-susceptible and -resistant TB is managed according to national guidelines.^{6,7} In brief, the intensive phase involves hospitalisation for 6–8 months, followed by a 12–18-month continuation phase on an ambulatory basis in regional TB dispensaries. Patients may also attend the NTI during the ambulatory phase if they wish. Culture and DST are performed on all patients. Conventional culture (Löwenstein-Jensen) has been available since 2006; from 2008 onwards, BD BACTEC™ liquid culture (BD, Franklin Lakes, NJ, USA) also became available. Laboratory quality control procedures are in place and external quality assessment of DST is done on a regular basis by the Supranational Laboratory in Latvia (Novads, Latvia), one of the laboratories accredited by the WHO/International Union against Tuberculosis and Lung Disease (The Union).⁸ Sputum smear and culture are performed monthly during the intensive phase and then every 3 months during the continuation phase. All services are offered free of charge.

Treatment outcomes are standardised and shown in Table 1. All health workers who manage TB have been trained in the recognition, management and reporting

of adverse drug reactions. All patients were routinely monitored for adverse drug reactions using audiogram, complete blood count, urinalysis, blood chemistry, blood electrolytes and self-reporting, following counselling sessions with a neurologist, an otolaryngologist and an ophthalmologist. Adverse drug reactions were reported according to a standardised format.⁶

Data collection and statistical analysis

Data on patient characteristics, management and treatment outcomes were entered into a dedicated Excel database (Microsoft, Redmond, WA, USA) that was regularly validated and cross-checked using patient master and ambulatory cards. Treatment outcomes were stratified by type of drug resistance. To examine factors associated with unfavourable outcomes at the end of the intensive phase of anti-tuberculosis treatment, outcomes were stratified into 'favourable' (alive and culture converted to negative) and 'unfavourable' (died, failure, LTFU and not evaluated). The measures of risk were determined using crude odds ratios (ORs) and adjusted odds ratios (aORs). ORs were adjusted using multi-variant logistic regression, and all related *P* values were based on the Wald test. Data were analysed using EpiData (version V2.2.2.180, EpiData Association, Odense, Denmark) and Stata version 12 (Stata Corp, College Station, TX, USA). The χ^2 test was used to compare differences between groups and the χ^2 for trend to assess linear relationships; 95% confidence intervals (CIs) were used throughout.

Ethical clearance was received from the ethics review committee of the NTI, Kiev, Ukraine, and the Ethics Advisory Group of The Union, Paris, France.

RESULTS

Baseline characteristics of the study population

Table 2 shows the baseline demographic, clinical and radiological characteristics of patients with DR-TB. Of 484 DR-TB patients included in the study, 217 (45%) had MDR-, 153 (32%) pre-XDR and 114 (24%) XDR-TB. Those with a previous history of second-line anti-tuberculosis drug use were more likely to have pre-XDR- and XDR TB (χ^2 for trend, *P* < 0.001).

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, Geneva, Switzerland). 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), 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, 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 training 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. The programme was funded by the United States Agency for International Development (USAID) through a grant managed by WHO-TDR. Additional support was provided by the WHO Regional Office for Europe, the Department for International Development, London, UK; and MSF. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. Conflict of 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 2 Baseline demographic, clinical and radiological characteristics of patients with drug-resistant TB starting treatment at the National Tuberculosis Institute, Kiev, Ukraine, 2006–2011

Variable	Type of drug resistance			Total n (%)
	MDR-TB n (%)	Pre-XDR-TB n (%)	XDR-TB n (%)	
Total	217	153	114	484
Sex				
Male	143 (66)	111 (73)	70 (61)	324 (67)
Female	74 (34)	42 (28)	44 (39)	130 (33)
Age, years, mean ± SD	35.5 ± 0.9	34.2 ± 0.6	32.53 ± 1.1	34.2 ± 0.6
Number of cavities				
No cavity	20 (9)	4 (3)	2 (2)	26 (5)
1	97 (45)	62 (41)	33 (29)	192 (40)
>1	100 (46)	87 (57)	79 (69)	266 (55)
Size of cavity, cm				
No cavity	20 (9)	4 (3)	2 (2)	26 (5)
<4	117 (54)	83 (54)	55 (48)	255 (53)
≥4	80 (37)	66 (43)	57 (50)	203 (42)
Extent of TB disease				
One lobe	69 (32)	44 (29)	17 (15)	130 (27)
More than one lobe	31 (14)	29 (19)	28 (25)	88 (18)
Both lungs	117 (54)	80 (52)	69 (61)	266 (55)
Previous anti-tuberculosis treatment				
New case	44 (20)	19 (12)	7 (6)	70 (14)
Used first-line anti-tuberculosis drugs	87 (40)	49 (32)	23 (20)	159 (33)
Used second-line anti-tuberculosis drugs	86 (40)	85 (56)	84 (74)	255 (53)
HIV status				
Positive	8 (4)	4 (3)	3 (3)	15
Negative	209 (96)	149 (97)	111 (97)	469 (3)

TB = tuberculosis; MDR-TB = multidrug-resistant TB; XDR-TB = extensively drug-resistant TB; SD = standard deviation; HIV = human immunodeficiency virus.

TABLE 3 Sputum conversion at the end of the intensive phase by type of drug resistance and time to culture conversion, National Tuberculosis Institute, Kiev, Ukraine, 2006–2011

Variable	Type of drug resistance			P value
	MDR-TB n (%)	Pre-XDR-TB n (%)	XDR-TB n (%)	
Total started on treatment	217	153	114	
Died during intensive phase	2	2	10	
Not evaluated	22	12	5	
Alive with results of intensive phase	193	139	99	
Sputum culture conversion	157 (81)	104 (75)	61 (62)	<0.001*
Time to culture conversion, days, mean ± SD	84.82 ± 4.03	100.6 ± 7.7	140.56 ± 11.75	<0.001†

* χ^2 for trend.

†Bartlett's test for difference in means.

TB = tuberculosis; MDR-TB = multidrug-resistant TB; XDR-TB = extensively drug-resistant TB; SD = standard deviation.

Data on sputum culture conversion at the end of the intensive phase are summarised in Table 3, which shows lower culture conversion in pre-XDR- and XDR-TB patients than in MDR-TB patients; this relationship was linear and significant. The mean number of days to culture conversion also showed a similar picture.

Treatment outcomes at the end of the intensive and continuation phases are shown in Table 4. Of all DR-TB patients started on treatment, 322 (67%) were alive and had culture-converted by the end of the intensive phase; this included 157/217 (72%) MDR pa-

tients and 61/114 (54%) with XDR-TB. At the end of the continuation phase of treatment, 378 (78%) patients were recorded as having an unfavourable outcome and only 106 (22%) had overall treatment success; 176 (36%) could not be evaluated due to 'unknown outcomes'. Even after excluding the 'unknown outcome' group, treatment success was 34%. The numbers of failures, LTFU and deaths were high at the end of treatment.

Factors associated with an unfavourable treatment outcome at the end of the intensive phase are shown in Table 5. Significant variables associated with unfavourable outcomes included having

TABLE 4 Treatment outcomes at the end of the intensive phase and at the end of treatment, National Tuberculosis Institute, Kiev, Ukraine, 2006–2001

	Type of drug resistance			Total n (%)	P value*
	MDR-TB n (%)	Pre-XDR-TB n (%)	XDR-TB n (%)		
Total starting treatment	217	153	114	484	
Treatment outcomes					
End of intensive phase					<0.001
Alive with culture conversion	157 (72)	104 (68)	61 (54)	322 (67)	
Died	2 (1)	2 (1)	10 (9)	14 (3)	
Failed	10 (5)	15 (10)	22 (19)	47 (10)	
LTFU	26 (12)	20 (13)	16 (14)	62 (13)	
Not evaluated	22 (10)	12 (8)	5 (4)	39 (8)	
End of treatment					<0.001
Cured	41 (19)	36 (24)	23 (20)	100 (21)	
Treatment completed	3 (1)	2 (1)	1 (1)	6 (1)	
Failed	34 (16)	36 (24)	40 (35)	110 (23)	
Died	5 (2)	4 (3)	12 (11)	21 (4)	
LTFU	34 (16)	18 (12)	19 (17)	71 (15)	
Not evaluated	100 (46)	57 (37)	19 (17)	176 (36)	

* χ^2 for trend.

MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; XDR-TB = extensively drug-resistant TB; LTFU = lost to follow-up.

more than one lung cavity affected (compared to a single cavity), a previous history of second-line anti-tuberculosis drug use, poor treatment adherence and XDR-TB (Table 5).

Type and frequency of adverse drug reactions are shown in Table 6. Of 484 patients, 175 (36%) reported at least one adverse drug reaction. The most common adverse drug reactions were gastrointestinal and vestibular toxicity, which occurred in the first 3 months of starting treatment.

DISCUSSION

This is the first large cohort study from Ukraine reporting on treatment outcomes of DR-TB. MDR- and XDR-TB treatment outcomes were satisfactory in the intensive phase; however, this was not sustained during the decentralised ambulatory period. Failures, deaths and LTFU during the intensive phase (including for XDR-TB) were relatively low. Satisfactory outcomes for XDR-TB during the intensive phase despite extensive lung involvement may reflect low prevalence of human immunodeficiency virus infection in this cohort. However, by the end of the continuation phase of treatment, only one in four patients had attained treatment success. Furthermore, attrition (deaths and LTFU) and failure rates were high. This study thus highlights the urgent need to improve the ambulatory phase of care for patients with DR-TB.

The study strengths are that it was conducted in a tertiary TB care facility with high clinical and laboratory standards, treatment protocols and outcomes were standardised, and we were able to report on the extent of lung pathology. We also adhered to STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines⁹ for the reporting of observational studies, including ethics.¹⁰ An important study limitation was that end of treatment outcomes were unknown in over one third of all patients, and this may have biased our interpretation of treatment success. However, unknown outcomes reflect weaknesses in programme monitoring that need improvement. In addition, the NTI is a reference centre for complicated and severe

cases, and as such, treatment outcomes may be worse than in other settings in Ukraine due to the sick-cohort effect. On the other hand, the NTI is well-resourced, with specialised staff, equipment and resources, and this may have had a beneficial effect on outcomes. Finally, we do not know the exact reasons for the poorer treatment outcomes during the ambulatory phase, and this merits specific investigation.

Despite these limitations, Ukraine is a country that is embarking on scaling up MDR- and XDR-TB treatment, and several findings from this study merit discussion. First, treatment outcomes could not be ascertained for over one third of all patients in the continuation phase. This was related to difficulties in obtaining information on treatment outcomes from decentralised sites by the NTI. Ukraine's national TB control programme has made laudable efforts to address this problem by introducing a national electronic TB register system in 2013. This allows universal access to treatment outcomes from all decentralised sites. This problem is thus resolved for future cohorts.

Second, the high rates of LTFU, death and failures, particularly during the continuation phase, may be due to a number of factors, including reduced adherence associated with longer periods of treatment, as well as adverse drug reactions. The latter have a negative effect on adherence, as do weaknesses in patient education and social support systems during the continuation phase, all of which may be to blame. In particular, regions of the former Soviet Union are known to have high rates of alcohol use, unemployment, homelessness and a history of incarceration, all of which accentuate the need for adapted patient support systems.^{11,12} The high failure rates may also be related to other factors, such as drug shortages, that may have occurred during ambulatory treatment. A recent study from Eastern Europe showed a treatment success rate of 21.8%, which compares well with that in our study, underlining the need to find ways forward in reducing unfavourable outcomes.¹³

Third, adverse drug reactions were very common, with almost half of all patients having reported at least one adverse drug reac-

TABLE 5 Determinants associated with unfavourable treatment outcomes at the end of the initial phase of treatment for drug-resistant TB, National Tuberculosis Institute, Kiev, Ukraine, 2006–2001

	Unfavourable outcome* n (%)	Favourable outcome† n (%)	OR	aOR (95%CI)	P value
Total	162	322			
Sex					
Female	54 (33)	123 (38)	0.8		
Male	108 (67)	199 (62)	1		
Age, years					
18–40	110 (68)	233 (72)	1.2		
>40	52 (32)	89 (28)	1		
Number of cavities				0.4 (0.3–0.8)	0.01
0 or 1	56 (35)	162 (50)	1		
>1	106 (65)	160 (50)	1.9		
Size of cavity					
0–4 cm	85 (52)	196 (61)	1.4		
>4 cm	77 (48)	126 (39)	1		
Extent of TB disease					
One lobe	65 (40)	153 (48)	1.3		
More than one lobe	97 (60)	169 (52)	1		
Previous anti-tuberculosis treatment				0.5 (0.3–0.8)	0.02
New case or used first-line drugs	55 (34)	174 (54)	1		
Used second-line drugs	107 (66)	148 (46)	2.3		
HIV status					
Negative	154 (95)	315 (98)	0.4		
Positive	8 (5)	7 (2)	1		
Adherence to treatment				3.2 (2.1–4.9)	<0.001
Acceptable	60 (37)	217 (67)	0.3		
Poor	102 (63)	105 (33)	1		
Resistance type					
MDR-TB	60 (55)	157 (60)	1.2		
Pre-XDR-TB	49 (45)	104 (40)	1		
Resistance type				0.6 (0.4–0.8)	<0.001
MDR-TB	60 (53)	157 (72)	2.3		
XDR-TB	53 (47)	61 (28)	1		
Resistance type				0.4 (0.2–0.8)	0.01
XDR-TB	53 (52)	61 (37)	1.8		
Pre-XDR-TB	49 (48)	104 (63)	1		

*Died, failed, lost to follow-up and not evaluated.

†Alive and sputum culture converted.

TB = tuberculosis; OR = odds ratio; aOR = adjusted OR; CI = confidence interval; HIV = human immunodeficiency virus; MDR-TB = multidrug-resistant TB; XDR-TB = extensively drug-resistant TB.

TABLE 6 Type of adverse drug reactions and timing during treatment of 484 patients for drug-resistant TB, Kiev, Ukraine, 2006–2001

Type of adverse drug reactions	Frequency* n (%)	Time, months Mean ± SD	Patients stopping some drugs* n (%)
Gastrointestinal	80 (16.5)	2.04 ± 0.14	32 (6.6)
Hepatotoxicity	32 (6.6)	2.20 ± 0.20	22 (4.6)
Psychotic	2 (0.4)	2 ± 1.00	0
Neurological	8 (1.7)	4.13 ± 1.63	5 (1.0)
Vestibular	52 (10.7)	3.08 ± 0.20	27 (5.6)
Skin allergy	11 (2.3)	1.55 ± 0.25	5 (1.0)
Cardiovascular	3 (0.6)	1.67 ± 0.33	1 (0.2)
Arthralgia	13 (2.7)	2.15 ± 0.32	4 (0.8)

*Percentage calculated using all patients starting treatment as denominator.
SD = standard deviation.

tion, and the pattern was diverse. Self-reported gastrointestinal and vestibular toxicity were the most common in our setting, unlike Africa and Asia, where hypothyroidism and psychosis are highly prevalent.^{14,15}

Finally, Van Deun et al. have shown that adapted drug regimens were highly effective for MDR-TB and that it is possible to achieve a relapse-free success rate of 88%.¹⁶ Despite the caveat that only patients without extensive drug resistance were included in that study, these results suggest that we can improve overall treatment adherence and outcomes. Importantly, shorter, safer and more effective regimens will facilitate the urgent scale-up of MDR-TB treatment in countries such as Ukraine. This is supported by the finding by Ahuja et al. that treatment success rates at a global level are only 54% and close to pre-chemotherapy levels.²

In conclusion, we have identified a number of operational challenges in the management of MDR- and XDR-TB, particularly a high proportion of unfavourable outcomes in the continuation phase, which negatively affects treatment success. If we are to do better, urgent action is needed to improve treatment adherence during the continuation phase and to make shorter and more effective drug regimens available.

References

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf. Accessed July 2014.
- Ahuja S D, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLOS MED* 2012; 9: e1001300.
- Abubakar I, Zignol M, Falzon D, et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 529–539.
- World Health Organization. Review of the National Tuberculosis Programme in Ukraine: 10–22 October 2010. Copenhagen, Denmark: WHO, 2011.
- World Health Organization. Resolution EUR/RC61/R7. 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. <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/roadmap-to-prevent-and-combat-drug-resistant-tuberculosis> Accessed July 2014.
- Ukraine Ministry of Health. National treatment protocol No. 1091. Kiev, Ukraine Ministry of Health, 2012.
- Ukraine Ministry of Health. National tuberculosis management guidelines. Kiev, Ukraine Ministry of Health, 2012.
- World Health Organization. Global laboratory initiative: SRL network. Geneva, Switzerland: WHO, 2014. <http://www.stoptb.org/wg/gli/srln.asp> Accessed July 2014.
- von Elm E, Altman D G, Egger M, Pocock S J, Gotsche 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.
- Edginton M, Enarson D, Zachariah R, et al. Why ethics is indispensable for good quality operational research. *Public Health Action* 2012; 2: 21–22.
- Jakubowiak W M, Bogorodskaya E M, Borisov S E, Danilova I D, Kourbatova E V. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 46–53.
- Jakubowiak W M, Bogorodskaya E M, Borisov S E, Danilova I D, Lomakina O B, Kourbatova E V. Impact of socio-psychological factors on treatment adherence of TB patients in Russia. *Tuberculosis (Edinb)* 2008; 88: 495–502.
- Post F A, Grint D, Werlinrud A M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Europe. *J Infect* 2014; 68: 259–263.
- Brust J C, Shah N S, Scott M, et al. Integrated, home-based treatment for MDR-TB and HIV in rural South Africa: an alternate model of care. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 998–1004.
- Isaakidis P, Varghese B, Mansoor H, et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India. *PLOS ONE* 2012; 7: e40781.
- Van Deun A, Maug A K, Salim M A, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 684–692.



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

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Украине: насколько хороши результаты?

Н. Литвиненко,¹ С. Черенко,¹ Ю. Фещенко,¹ М. Погребна,¹ Ю. Сенко,¹ А. Барбова,¹ М. Manzi,² О. Денисюк,³ А. Ramsay,^{4,5} R. Zachariah²<http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0035>

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: Специализированные лечебные учреждения в Украине, являющейся страной с высоким бременем туберкулеза (ТБ) с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью.

ЦЕЛИ: Оценить ведение случаев и результаты лечения больных МЛУ-, пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ.

ДИЗАЙН: Когортное исследование с использованием программных данных, 2006–2011гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Из 484 больных ТБ с лекарственной устойчивостью 217 (45%) имели МЛУ, 153 (32%) пре-ШЛУ, и 114 (24%) ШЛУ-ТБ. Среди больных со всеми типами лекарственной устойчивости, завершающих интенсивную фазу лечения, у 322 (67%) выживших произошла негативация культуры. В их числе 157 (72%) больных МЛУ-ТБ и 61 (54%) ШЛУ-ТБ. На момент окончания поддерживающей фазы лечение было успешным у 106 (22%) больных; у 378 (78%) был зарегистрирован неблагоприятный исход лечения, в том числе: у 110 (23%) лечение было неэффективным, 21 (4%) больной умер, 71 (15%) был потерян для дальнейшего наблюдения, у 176 (36%) исход был неизвестен. Неблагоприятные исходы были связаны с наличием более одной полости в легких, предыдущим лечением противотуберкулезными препаратами второго ряда, нарушением режима лечения и ШЛУ-ТБ. Всего у 226 (47%) больных во время лечения было зафиксировано минимум по одной неблагоприятной побочной реакции, наиболее часто отмечались реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и вестибулярная токсичность.

ВЫВОД: Результаты лечения М/ШЛУ-ТБ были удовлетворительными на интенсивной фазе химиотерапии, чего нельзя сказать о результатах лечения на амбулаторной фазе. Чтобы улучшить результаты, необходимо принятие экстренных мер, направленных на улучшение амбулаторного лечения, включая введение в практику более безопасных, коротких и более эффективных схем химиотерапии.

Населением 45 миллионов человек Украина является второй по величине страной Европы. Туберкулез (ТБ) является главной проблемой общественного здравоохранения, широко распространен ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Показатели МЛУ-ТБ, определяемого как штаммы *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивые как минимум к изониазиду и рифампицину, составляют 16% (диапазон 14–18) и 44% (40–49) среди впервые выявленных и повторных случаев, соответственно.¹ В Украине также зарегистрированы случаи ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), определяемой как МЛУ-ТБ плюс устойчивость к любому фторхинолону и любому инъекционному противотуберкулезному препарату второго ряда (амикацину, канамицину или капреомицину). Пре-ШЛУ-ТБ определяется как МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолону или инъекционному препарату.

Украина – одна из 27 стран с высоким бременем МЛУ-ТБ в мире. Лечение таких больных может длиться ≥ 2 лет, оно

проводится препаратами второго ряда, которые менее эффективны, более токсичны и дорогостоящие: стоимость лечения может достигать 4000–6000 долларов США. Проведенный недавно мета-анализ результатов лечения 9153 больных МЛУ-ТБ в 32 странах по всему миру показал низкие показатели успешного лечения: 54%.² В Украине зарегистрированные показатели успешного лечения больных МЛУ-ТБ когорты 2010г. составили 29%.¹ Налицо острая необходимость принятия мер для улучшения результатов лечения.

Институт фтизиатрии и пульмонологии, в настоящее время переименованный в Украинскую академию медицинских наук Ф.Г. Яновского, в Киеве является специализированным центром лечения больных М/ШЛУ-ТБ. Данный институт, известный также как Национальный институт туберкулеза (НИТ), располагает имеющей международную аккредитацию референс-лабораторией для диагностики лекарственно устойчивого ТБ (ЛУ-ТБ), а также командой специалистов, исследователей, психологов и преподавателей, занимающихся лечением и санпросвет работ. Больные госпитализируются в центр для лечения на интенсивной фазе, им назначаются индивидуализированные схемы химиотерапии в зависимости от результатов тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Проблем с поставками препаратов второго ряда нет.⁴ На поддерживающей фазе лечения, проводимой амбулаторно, ответственность за лечение ТБ возлагается на областные противотуберкулезные диспансеры, инфраструктурные, кадровые ресурсы, а также надзорные возможности которых более ограничены. В частности, отмечается слабость консультационной помощи и поддержки больных, что отрицательно сказывается на качестве лечения на поддерживающей фазе.⁴ Децентрализация лечения на поддерживающей фазе была начата только в 2010г.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) призвала государства-члены к достижению 75% эффективности лечения больных МЛУ-ТБ в Европе к 2015г. Целевые показатели по смертности, неэффективности лечения и числу больных, потерянных для дальнейшего наблюдения (ПДН), были следующими: 10% - смертности и неэффективного лечения и 5% - ПДН.⁵ Поиск в PubMed не дал информации о результатах лечения МЛУ-ТБ в Украине, соответственно, соответственно, прогресс на пути к достижению этих целей еще не оценивался. Проведение операционного исследования с целью улучшения качества лечения МЛУ-ТБ в Украине является приоритетной задачей.

Перед нами стояла цель оценить качество лечения больных ЛУ-ТБ, начавших терапию. Конкретные задачи заключались в сборе данных о 1) исходных демографических, клинических и рентгенологических характеристиках; 2) негативации мокроты в культуре на момент окончания интенсивной фазы лечения; 3) исходах лечения на момент окончания интенсивной фазы в НИТ и по завершению поддерживающей фазы химиотерапии в областных противотуберкулезных диспансерах; 4) факторах, ассоциированных с неблагоприятным результатом лечения в конце интенсивной фазы; и 5) побочных реакциях у больных МЛУ-, пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ.

Учреждения:

- 1 Национальная академия медицинских наук им. Ф.Г. Яновского, Киев, Украина
- 2 Брюссельский операционный центр, «Врачи без границ» (MSF), MSF Люксембург, Люксембург
- 3 Глобальный альянс борьбы со СПИДом, Киев, Украина
- 4 Специальная программа по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария
- 5 Медицинская школа университета Сент-Эндрюса, Норт Хох, Шотландия, Соединенное Королевство

Контактное лицо**для переписки:**

Наталья Литвиненко, Украинская национальная академия медицинских наук им. Ф.Г. Яновского, ул. М. Амосова 10, Киев, Украина. Тел/Факс: (+380) 50 011 03 33; (+380) 44 275 41 33. Факс: (+380) 44 275 21 18 e-mail: dr.lytvynenko@gmail.com; litvinenko@ifp.kiev.ua

Колонтитул:

МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Украине

Статья подана

11 апреля 2014.

Окончательный вариант

принят

7 июля 2014.

Таблица 1 Стандартизованные определения результатов лечения лекарственно устойчивого туберкулеза, Киев, Украина

Результат лечения	Определение
Излечение	Лечение завершено в соответствии с национальными рекомендациями без признаков неэффективного лечения И наличие трех или более отрицательных результатов посевов, сделанных с перерывом минимум 30 дней после окончания интенсивной фазы лечения.
Лечение завершено	Лечение завершено в соответствии с национальными рекомендациями без признаков неэффективного лечения, НО без данных о том, что три или более последовательных посевов, сделанных с перерывом минимум 30 дней после окончания интенсивной фазы химиотерапии имели отрицательные результаты.
Неэффективное лечение	Лечение прекращено или в постоянной схеме лечения требуется изменение как минимум двух противотуберкулезных препаратов вследствие: <ul style="list-style-type: none"> Отсутствия негитации к моменту окончания интенсивной фазы лечения, или Бактериологической реверсии на поддерживающей фазе лечения после достижения негитации, или Получения данных, свидетельствующих о дополнительной приобретенной устойчивости к фторхинолонам или инъекционным препаратам второго ряда, или Развития неблагоприятных лекарственных реакций
Смерть	Больной, умерший по любой из причин во время курса химиотерапии.
Потеря для дальнейшего наблюдения	Больной, лечение которого было прервано на ≥ 2 последовательных месяца.
Результат не оценивался	Больной, результат лечения у которого не оценивался. Сюда входят случаи, «переведенные» в другое медицинское учреждение, и случаи с неизвестными результатами лечения.
Успешное лечение	Сумма результатов «излечение» и «лечение завершено».

МЕТОДЫ

Дизайн исследования и место проведения

Было проведено ретроспективное когортное исследование с использованием стандартных программных данных. Исследование проводилось в НИТ в Киеве - столице Украины, втором по величине городе (по площади и численности населения) в Европе. Популяция исследования включала взрослых (возраст ≥ 18 лет) больных МЛУ-, пре-ШЛУ- и ШЛУ-ТБ как впервые выявленных, так и ранее леченных по поводу туберкулеза, начавших лечение с 1 января 2006 по 31 декабря 2011г.

НИТ осуществляет лечение всех категорий больных со всей страны, включая впервые выявленные, повторные случаи и случаи МЛУ-ТБ; принимаются самостоятельно обращающиеся больные и по направлению из других учреждений. В институте действуют специализированные подразделения: отделение рентгенологии, предусмотрены боксы для изоляции больных, работает референс-лаборатория, выполняющая ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда, а также специализированные отделения такие, как отделение бронхоскопии, торакокопии, ультразвуковой диагностики и хирургического лечения тяжелых форм ТБ. Лечение лекарственно чувствительных и устойчивых форм ТБ осуществляется в соответствии с национальными рекомендациями.^{6,7} Вкратце, больные госпитализируются на интенсивную фазу лечения сроком на 6–8 месяцев, после чего следует амбулаторная 12–18-и месячная поддерживающая фаза химиотерапии в областных противотуберкулезных диспансерах. По желанию, больные могут посещать НИТ на поддерживающей фазе лечения. Культуральные исследования и ТЛЧ проводятся всем больным. Традиционные методы культуральных исследований (на среде Левенштейна-Йенсена) доступны в стране с 2006г.; с 2008г. по настоящее время используется автоматизированная система детекции роста на жидких средах BD BACTEC™ (BD, Франклин Лейкс, Нью-Джерси, США). В стране действуют процедуры контроля качества; внешняя оценка качества ТЛЧ осуществляется на регулярной основе наднациональной референс-лабораторией в Латвии (Novads, Латвия), одной из лабораторий, аккредитованных ВОЗ/Международным союзом борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких (Союз).⁸ Микроскопия мазка мокроты и посевами проводятся ежемесячно на интенсивной фазе и раз в три месяца на поддерживающей фазе лечения. Все услуги по диагностике и лечению ТБ предоставляются бесплатно.

Стандартизованные результаты лечения представлены в таблице 1. Все медицинские работники, занимающиеся

ведением больных ТБ, обучены выявлению и коррекции побочных явлений, а также ведению соответствующей отчетности. У всех больных проводится регулярный мониторинг побочных реакций, предусматривающий аудиографическое исследование, полный анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на электролиты и самостоятельное обращение больных с жалобами в ходе консультаций невролога, оториноларинголога и офтальмолога. Учет и отчетность о неблагоприятных лекарственных реакциях ведется в стандартизованном формате.

Сбор данных и статистический анализ

Данные о характеристиках больных, ведении случаев и результатах лечения вводились в специализированную базу данных Excel (Microsoft, Редмонд, штат Вашингтон, США), регулярно проводилась валидация и перекрестная проверка базы данных с помощью амбулаторных карт и основных карт больных. Результаты лечения разбивались на группы по типу лекарственной устойчивости. Для изучения факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом на конец интенсивной фазы лечения туберкулеза, результаты были разделены на две категории: «благоприятные» (выжил и произошла негитация культуры) и «неблагоприятные» (смерть, неэффективное, ПДН и не оценивался). Степени риска определялись с помощью нескорректированных (ОШ) и скорректированных отношений шансов (сОШ). ОШ корректировались с помощью многомерной логистической регрессии, все соответствующие Р-значения были основаны на критерии Вальда. Данные анализировались с помощью EpiData (версия V2.2.2.180, EpiData Association, Оденсе, Дания) и статистического пакета Stata версия 12 (Stata Corp, Колледж Стейшн, Техас, США). Критерий χ^2 использовался для сравнения различий между группами, а критерий χ^2 для оценки наличия тренда - для анализа линейных зависимостей; использовались 95% доверительные интервалы (ДИ).

Было получено одобрение Комитета по этике НИТ, Киев, Украина и Консультативной группы по вопросам этики Союза, Париж, Франция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики популяции исследования

В таблице 2 представлены исходные демографические,

Выражение благодарности

Данное исследование было проведено через Инициативу по подготовке и проведению структурированных операционных исследований 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 Таллинне и Эстонскому национальному институту здоровья и развития (Таллинн, Эстония) за проведение рабочих совещаний. Мы также высоко ценим активное участие странового офиса ВОЗ и Министрства здравоохранения в выборе кандидатов для подготовки к проведению операционных исследований и определению исследовательских проектов. Финансирование программы 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. 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 2 Исходные демографические, клинические и рентгенографические характеристики больных лекарственно устойчивым ТБ, начинающих лечение в Национальном институте туберкулеза, Киев, Украина, 2006–2011

Переменная	Тип лекарственной устойчивости			Итого n (%)
	МЛУ-ТБ n (%)	Пре-ШЛУ-ТБ n (%)	ШЛУ-ТБ n (%)	
Итого	217	153	114	484
Пол				
Мужской	143 (66)	111 (73)	70 (61)	324 (67)
Женский	74 (34)	42 (28)	44 (39)	130 (33)
Возраст, лет, средний \pm СО	35,5 \pm 0,9	34,2 \pm 0,6	32,53 \pm 1,1	34,2 \pm 0,6
Количество полостей				
Нет полостей	20 (9)	4 (3)	2 (2)	26 (5)
1	97 (45)	62 (41)	33 (29)	192 (40)
>1	100 (46)	87 (57)	79 (69)	266 (55)
Размер полости, см				
Нет полостей	20 (9)	4 (3)	2 (2)	26 (5)
<4	117 (54)	83 (54)	55 (48)	255 (53)
\geq 4	80 (37)	66 (43)	57 (50)	203 (42)
Масштаб ТБ процесса				
Одна доля	69 (32)	44 (29)	17 (15)	130 (27)
Более одной доли	31 (14)	29 (19)	28 (25)	88 (18)
Оба легких	117 (54)	80 (52)	69 (61)	266 (55)
Предыдущее лечение туберкулеза				
Новый случай	44 (20)	19 (12)	7 (6)	70 (14)
Ранее получал препараты первого ряда	87 (40)	49 (32)	23 (20)	159 (33)
Ранее получал препараты второго ряда	86 (40)	85 (56)	84 (74)	255 (53)
ВИЧ статус				
Положительный	8 (4)	4 (3)	3 (3)	15
Отрицательный	209 (96)	149 (97)	111 (97)	469 (3)

ТБ = туберкулез; МЛУ-ТБ = ТБ с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью; СО = стандартное отклонение; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека.

Таблица 3 Негативация культуры мокроты на конец интенсивной фазы по типу лекарственной устойчивости и времени до негативации культуры, Национальный институт туберкулеза, Киев, Украина, 2006–2011 гг.

Переменная	Тип лекарственной устойчивости			P значение
	МЛУ-ТБ n (%)	Пре-ШЛУ-ТБ n (%)	ШЛУ-ТБ n (%)	
Всего взято на лечение,	217	153	114	
Смерть в ходе интенсивной фазы	2	2	10	
Не оценивался	22	12	5	
Жив, есть результаты интенсивной фазы	193	139	99	
Негативация культуры	157 (81)	104 (75)	61 (62)	<0,001*
Время до негативации культуры, дней, среднее \pm СО	84,82 \pm 4,03	100,6 \pm 7,7	140,56 \pm 11,75	<0,001*

* критерий χ^2 для проверки наличия тренда.

† Критерий Бартлетта для сравнения разницы в средних значениях.

ТБ = Туберкулез; МЛУ-ТБ = ТБ с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью; СО = стандартное отклонение.

клинические и рентгенологические характеристики больных ЛУ-ТБ. Из 484 больных ЛУ-ТБ, включенных в исследование, 217 (45%) имели МЛУ-, 153 (32%) пре-ШЛУ, и 114 (24%) ШЛУ-ТБ. Вероятность наличия пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ была выше у больных, ранее получавших лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда (χ^2 для определения наличия тренда, $P < 0,001$).

Данные о статусе негативации культуры представлены в таблице 3; налицо более низкие показатели негативации культуры у больных пре-ШЛУ- и ШЛУ-ТБ, чем у больных МЛУ-ТБ; эта зависимость носила линейный характер и была значимой. Аналогичная ситуация наблюдалась для медианы числа дней до негативации культуры.

Результаты лечения на конец интенсивной и поддерживающей фазы лечения представлены в таблице 4. Из всех больных ЛУ-ТБ, взятых на лечение, на момент окончания интенсивной фазы 322 (67%) были живы и, у них произошла негативация культуры; из них 157/217 (72%) боль-

ных МЛУ-ТБ и 61/114 (54%) больных ШЛУ-ТБ. На конец поддерживающей фазы лечения у 378 (78%) больных был зарегистрирован неблагоприятный исход лечения, и только у 106 (22%) лечение было успешным; результат лечения 176 (36%) больных не был оценен, т.к. исход был «неизвестен». Даже после исключения «неизвестных исходов» показатель успешности лечения составил всего 34%. На конец лечения число неэффективных случаев, ПДН и смертей было высоким.

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом в конце интенсивной фазы лечения, представлены в таблице 5. Значимые переменные, ассоциированные с неблагоприятными исходами, включали наличие двух и более полостей в легких (по сравнению с единичными полостями в легких), лечение в прошлом противотуберкулезными препаратами второго ряда, несоблюдение режима лечения и ШЛУ-ТБ (Таблица 5).

Тип и частота побочных реакций представлены в таблице 6. Из 484

Таблица 4 Результаты лечения на момент окончания интенсивной фазы и по завершению лечения, Национальный институт туберкулеза, Киев, Украина, 2006–2001.

	Тип лекарственной устойчивости				Р знач.*
	МЛУ-ТБ n (%)	Пре-ШЛУ-ТБ n (%)	ШЛУ-ТБ n (%)	Всего n (%)	
Всего начинают лечение	217	153	114	484	
Исходы лечения					
Конец интенсивной фазы		104 (68)	61 (54)	322 (67)	<0,001
Жив, негативация культуры	157 (72)	2 (1)	10 (9)	14 (3)	
Умер	2 (1)	15 (10)	22 (19)	47 (10)	
Неэффективный исход	10 (5)	20 (13)	16 (14)	62 (13)	
ПДН	26 (12)	12 (8)	5 (4)	39 (8)	
Не оценивался	22 (10)				
Конец лечения					<0,001
Излечение	41 (19)	36 (24)	23 (20)	100 (21)	
Лечение завершено	3 (1)	2 (1)	1 (1)	6 (1)	
Неэффективное лечение	34 (16)	36 (24)	40 (35)	110 (23)	
Смерть	5 (2)	4 (3)	12 (11)	21 (4)	
ПДН	34 (16)	18 (12)	19 (17)	71 (15)	
Не оценивался	100 (46)	57 (37)	19 (17)	176 (36)	

* критерий χ^2 для проверки наличия тренда.

МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью; ПДН = потеря для дальнейшего наблюдения.

больных, 175 (36%) сообщили как минимум об одной побочной реакции. Самыми частыми побочными реакциями были явления со стороны желудочно-кишечного тракта и вестибулярная токсичность, большинство явлений наблюдались в течение первых трех месяцев лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это стало первым большим когортным исследованием исходов лечения больных ЛУ-ТБ, проведенным в Украине. Результаты лечения МЛУ- и ШЛУ-ТБ на интенсивной фазе были удовлетворительными - чего нельзя сказать о результатах лечения в ходе децентрализованного, амбулаторного периода. Показатели неэффективности, смертности и ПДН во время интенсивной фазы (включая ШЛУ-ТБ) были относительно низкими. Удовлетворительные исходы лечения ШЛУ-ТБ во время интенсивной фазы, несмотря на тяжесть поражения легкого, могут отражать низкую распространенность вируса иммунодефицита человека в данной когорте больных. Однако на момент окончания поддерживающей фазы успешным было лечение только одного из четырех больных. Более того, отмечались высокие показатели потери больных (умершие и ПДН) и неэффективных исходов. Это исследование подчеркивает острую необходимость совершенствования амбулаторной фазы лечения больных ЛУ-ТБ.

Сильной стороной исследования было то, что оно проводилось в специализированном противотуберкулезном учреждении с высокими клиническими и лабораторными стандартами, а также наличие стандартизованных протоколов лечения и определенных результатов химиотерапии нам удалось учесть степень патологического процесса в легких. В отчетах о результатах наблюдательных исследований мы следовали рекомендациям STROBE (Укрепление отчетности о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии)⁹, включая правила этики.¹⁰ Важным ограничением исследования было то, что на момент окончания лечения результат химиотерапии почти трети больных был неизвестен, что могло повлиять на интерпретацию успешности лечения. Тот факт, что исходы лечения были неизвестны, свидетельствует о слабости программного мониторинга и необходимости его совершенствования. Кроме того, в НИТ направляются сложные и запущенные случаи ТБ из-за тяжести ТБ процесса у больных данной когорты результаты лечения могут быть хуже, чем в других учреждениях Украины. С другой стороны, НИТ хорошо финансируется, имеет все необходимые ресурсы, специализированные кадры, оборудование и оснащение, что могло положительно повлиять на исходы лечения. Наконец, точные причины ухудшения результатов лечения на амбулаторной фазе не известны и заслуживают отдельного изучения.

Несмотря на эти ограничения, некоторые выводы данного исследования заслуживают обсуждения, т.к. Украина приступает к наращиванию масштабов лечения М/ШЛУ-ТБ. Во-первых, результаты лечения на

поддерживающей фазе трети всех больных были неизвестны. Это было связано с трудностями получения информации об исходах лечения из децентрализованных учреждений Национальным институтом туберкулеза. Украинская национальная программа борьбы с ТБ приложила достойные одобрения усилия, чтобы решить эту проблему, введя в 2013г. систему национального электронного регистра. Эта система обеспечивает всеобщий доступ к информации об исходах лечения во всех децентрализованных учреждениях. Т.е. эта проблема для будущих когорт больных уже решена.

Во-вторых, высокие показатели ПДН, смертей и неэффективных исходов особенно на поддерживающей фазе объясняются рядом факторов, включая нарушение режима лечения из-за его длительности и побочных реакций. Последние отрицательно сказываются на приверженности больных лечению, также как слабость просветительской работы и социальной поддержки больных на поддерживающей фазе – все это влияет на результаты лечения. Известно, что в странах бывшего Советского Союза отмечаются высокие показатели алкогольной зависимости, безработицы, числа лиц без определенного места жительства и отбывавших наказание в местах лишения свободы – все это обуславливает необходимость применения систем поддержки больных.^{11,12} Высокие показатели неэффективности лечения могут быть также связаны с другими факторами такими, как возможные перебои в поставках лекарственных средств на амбулаторной фазе лечения. Согласно проведенному недавно в Восточной Европе исследованию, успешность лечения составляет 21,8%, что согласуется с результатами нашего исследования, подчеркивая необходимость дальнейшего уменьшения числа неблагоприятных исходов лечения.¹³

В-третьих, довольно часто отмечались неблагоприятные побочные явления почти у половины всех больных отмечалось хотя бы одно неблагоприятное явление, их проявление было разнообразным. В ходе нашего исследования у больных чаще всего регистрировались явления со стороны желудочно-кишечного тракта и вестибулярная токсичность, в отличие от Африки и Азии, где преобладали гипотиреоз и психозы.^{14,15}

Наконец, Van Deun et al. показал эффективность адаптированных схем химиотерапии МЛУ-ТБ и, что можно добиться 88% безрецидивного успеха лечения.¹⁶ Несмотря на то, что вышеупомянутое исследование включало только больных, не имеющих широкой лекарственной устойчивости, его результаты свидетельствуют о возможности улучшения приверженности лечению и его исходов. Важно, что более короткие, безопасные и эффективные схемы будут способствовать быстрому наращиванию масштабов лечения МЛУ-ТБ в таких странах, как Украина. Это подтверждается выводом Ahiya al. о том что показатели успешности лечения на глобальном уровне составляют всего 54% и близки к уровню до появления химиотерапии.²

В качестве заключения отметим, был выявлен ряд операционных проблем в ведении случаев М/ШЛУ-ТБ, в частности, высокий процент неблагоприятных исходов на поддерживающей фазе, что негативно

Таблица 5 Детерминанты неблагоприятных исходов на момент окончания интенсивной фазы лечения ТБ с лекарственной устойчивостью, Национальный институт ТБ, Киев, Украина, 2006–2001гг.

	Неблагоприятный исход* n (%)	Благоприятный исход† n (%)	ОШ	сОШ (95%ДИ)	Р знач.
Всего	162	322			
Пол					
Женский	54 (33)	123 (38)	0,8		
Мужской	108 (67)	199 (62)	1		
Возраст, лет					
18–40	110 (68)	233 (72)	1,2		
>40	52 (32)	89 (28)	1		
Число полостей				0,4 (0,3–0,8)	
0 или 1	56 (35)	162 (50)	1		0,01
>1	106 (65)	160 (50)	1,9		
Размер полости			1,4		
0–4 см	85 (52)	196 (61)	1		
>4 см	77 (48)	126 (39)			
Масштаб ТБ процесса					
Одна доля	65 (40)	153 (48)	1,3		
Более одной доли	97 (60)	169 (52)	1		
Предыдущее лечение туберкулеза				0,5 (0,3–0,8)	0,02
Новый сл-й или лечение ППР	55 (34)	174 (54)	1		
Лечение препаратами ВР	107 (66)	148 (46)	2,3		
ВИЧ статус					
Отрицательный	154 (95)	315 (98)	0,4		
Положительный	8 (5)	7 (2)	1		
Соблюдение режима лечения				3,2 (2,1–4,9)	<0,001
Удовлетворительная	60 (37)	217 (67)	0,3		
Плохая	102 (63)	105 (33)	1		
Тип устойчивости					
МЛУ-ТБ	60 (55)	157 (60)	1,2		
Пре-ШЛУ-ТБ	49 (45)	104 (40)	1		
Тип устойчивости				0,6 (0,4–0,8)	<0,001
МЛУ-ТБ	60 (53)	157 (72)	2,3		
ШЛУ-ТБ	53 (47)	61 (28)	1		
Тип устойчивости				0,4 (0,2–0,8)	0,01
ШЛУ-ТБ	53 (52)	61 (37)	1,8		
Пре-ШЛУ-ТБ	49 (48)	104 (63)	1		

* Умер, неэффективный, потерян для дальнейшего наблюдения, не оценивался.

† Жив и произошла негативация культуры мокроты.

ТБ = туберкулез; ОШ = отношение шансов; сОШ = скорректированное ОШ; ДИ = доверительный интервал; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; МЛУ-ТБ = ТБ с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью.

Таблица 6 Тип неблагоприятных побочных реакций и времени их возникновения в ходе лечения 484 больных лекарственной устойчивым ТБ, Киев, Украина, 2006–2001гг.

Тип побочной реакции	Частота* n (%)	Время, месяцы Среднее ± СО	Больные, прекратившие прием некоторых препаратов* n (%)
Желудочно-кишечные	80 (16,5)	2,04±0,14	32 (6,6)
Гепатотоксичность	32 (6,6)	2,20±0,20	22 (4,6)
Психические	2 (0,4)	2±1,00	0
Неврологические	8 (1,7)	4,13±1,63	5 (1,0)
Вестибулярные	52 (10,7)	3,08±0,20	27 (5,6)
Кожная аллергия	11 (2,3)	1,55±0,25	5 (1,0)
Сердечнососудистые	3 (0,6)	1,67±0,33	1 (0,2)
Артралгия	13 (2,7)	2,15±0,32	4 (0,8)

* Для расчета процента в качестве знаменателя использовалось общее число больных, начинающих лечение.

СО = стандартное отклонение.

сказывается на успешности лечения в целом. Чтобы улучшить ситуацию, необходимо принятие срочных мер, направленных на улучшение приверженности лечению на поддерживающей фазе, а также разработка более коротких и эффективных схем химиотерапии.

Список литературы

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf. Accessed July 2014.
2. Ahuja S D, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLOS MED* 2012; 9: e1001300.
3. Abubakar I, Zignol M, Falzon D, et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 529–539.
4. World Health Organization. Review of the National Tuberculosis Programme in Ukraine: 10–22 October 2010. Copenhagen, Denmark: WHO, 2011.
5. World Health Organization. Resolution EUR/RC61/R7. 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. <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/roadmap-to-prevent-and-combat-drug-resistant-tuberculosis> Accessed July 2014.
6. Ukraine Ministry of Health. National treatment protocol No. 1091. Kiev, Ukraine Ministry of Health, 2012.
7. Ukraine Ministry of Health. National tuberculosis management guidelines. Kiev, Ukraine Ministry of Health, 2012.
8. World Health Organization. Global laboratory initiative: SRL network. Geneva, Switzerland: WHO, 2014. <http://www.stoptb.org/wg/gli/srln.asp> Accessed July 2014.
9. von Elm E, Altman D G, Egger M, Pocock S J, Gotsche 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.
10. Edginton M, Enarson D, Zachariah R, et al. Why ethics is indispensable for good quality operational research. *Public Health Action* 2012; 2: 21–22.
11. Jakubowiak W M, Bogorodskaya E M, Borisov S E, Danilova I D, Kourbatova E V. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 46–53.
12. Jakubowiak W M, Bogorodskaya E M, Borisov S E, Danilova I D, Lomakina O B, Kourbatova E V. Impact of socio-psychological factors on treatment adherence of TB patients in Russia. *Tuberculosis (Edinb)* 2008; 88: 495–502.
13. Post F A, Grint D, Werlinrud A M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Europe. *J Infect* 2014; 68: 259–263.
14. Brust J C, Shah N S, Scott M, et al. Integrated, home-based treatment for MDR-TB and HIV in rural South Africa: an alternate model of care. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 998–1004.
15. Isaakidis P, Varghese B, Mansoor H, et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India. *PLOS ONE* 2012; 7: e40781.
16. Van Deun A, Maug A K, Salim M A, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 684–692.

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>

