

**SORT IT SUPPLEMENT: TB IN EASTERN EUROPE, 2012–2014****Pattern of primary tuberculosis drug resistance and associated treatment outcomes in Transnistria, Moldova**O. Dolgusev,¹ N. Obevezenco,² O. Padalco,³ S. Pankrushev,⁴ A. Ramsay,^{5,6} R. Van den Bergh,⁷ M. Manzi,⁷ O. Denisiuk,⁸ R. Zachariah⁷<http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0043>

This cohort study assessed drug susceptibility testing (DST) patterns and associated treatment outcomes from Transnistria, Moldova, from 2009 to 2012. Of 1089 newly registered tuberculosis (TB) patients with available DST results, 556 (51%) had some form of drug resistance, while 369 (34%) had multidrug-resistant TB (MDR-TB). There were four cases of extensively drug-resistant TB. MDR-TB patients had poor treatment success (45%); human immunodeficiency virus positivity and a history of incarceration were associated with an unfavourable treatment outcome. This first study from Transnistria shows a high level of drug-resistant TB, which constitutes a major public health problem requiring urgent attention.

Moldova (including the territory of Transnistria) has the third highest rate of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB, defined as resistance to at least isoniazid and rifampicin) in the world. In 2012, an estimated 24% of new TB and 62% of retreatment TB cases were MDR-TB.¹

In 2009, universal drug susceptibility testing (DST) was introduced for all newly diagnosed TB patients to allow tailoring of treatment to individual resistance profiles. Treatment outcomes for TB may be influenced not only by DST patterns, but also by comorbidities such as HIV/AIDS (human immunodeficiency virus/acquired immune-deficiency syndrome), alcohol use and incarceration. Knowledge of DST patterns in various contexts is essential to guide the tailoring of standardised and individualised TB drug regimens. A better understanding of DST profiles is also vital for the rational procurement of second- and third-line anti-tuberculosis drugs; however, no information has been published in this regard. Furthermore, knowledge on factors associated with unfavourable treatment outcomes can help target interventions. In the light of the above, the 2013 National TB Programme Review published by the World Health Organization (WHO) called for operational research on treatment outcomes among drug-susceptible and drug-resistant TB.²

We thus conducted a 4-year audit (2009–2012) of the pattern of primary drug resistance, including drug-susceptible and drug-resistant TB (mono- and polyresistant, MDR-TB and extensively drug-resistant [XDR-TB]) and treatment outcomes in relation to resis-

tance. For MDR-TB, we determined specific factors associated with unfavourable outcomes for the 2009–2011 cohort for whom treatment outcomes were available.

METHODS**Study design**

This was a retrospective cohort study using routine countrywide programme data.

Study sites and population

This descriptive cohort study used data collected by the National TB Control Programme (NTP). Transnistria has eight districts, each with one TB diagnostic and treatment centre, called a TB dispensary, all of which were included in the study. The study population included all TB patients registered between 2009 and 2012 with positive culture and DST. As the duration of treatment for MDR-TB is ≥ 24 months, we included the 2009–2011 cohort for whom outcomes were available at the time of writing.

Diagnosis and DST

All TB dispensaries provide sputum smear microscopy. All presumptive TB patients (formerly called 'TB suspects') undergo smear tests and TB culture. Specimens for culture and DST were collected and transported to the Transnistria TB Reference Laboratory (TTRL). This is done using a dedicated vehicle once every 7–14 days and on a pre-determined schedule: the 14 days applies to remote dispensaries. Patients are requested to arrive at the dispensary and provide fresh sputum samples to be taken on the day scheduled for transporting specimens. Conventional culture (Löwenstein-Jensen), BACTEC™ (BD, Sparks, MD, USA) liquid culture and molecular diagnostics (polymerase chain reaction test) are available. Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) was introduced in three dispensaries with high TB caseloads in August 2012. All positive cultures are subjected to DST.

Regular supervision and external quality assessment are provided through the WHO supranational reference laboratory network. Treatment for drug-susceptible and -resistant TB is individualised and follows Moldova's national guidelines.³

Data and analysis

All information related to study objectives was sourced from a dedicated electronic database (SIME-TB) and

AFFILIATIONS

- 1 TB Coordination, TB Control Programme, Bendery, Transnistria, Republic of Moldova
- 2 Republican Tuberculosis Hospital, TB Control Programme, Bendery, Transnistria, Republic of Moldova
- 3 Republican TB Dispensary, TB Control Programme, Bendery, Transnistria, Republic of Moldova
- 4 TB Control Programme, Tiraspol, Transnistria, Republic of Moldova
- 5 Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), World Health Organization, Geneva, Switzerland
- 6 University of St Andrews Medical School, Fife, Scotland, United Kingdom
- 7 Operational Centre Brussels, Operational Research Unit (LuxOR), Médecins Sans Frontières (MSF) Luxembourg, Luxembourg
- 8 International HIV/AIDS Alliance in Ukraine, Kiev, Ukraine

CORRESPONDENCE

Oxana Dolgusev
Organizational and Methodological Department
The Republican Tuberculosis Hospital
Apt 4, 6 Unirii St
Causani, Moldova MD-4300
Tel: (+373) 6926 7840
Fax: (+373) 5526 4928
e-mail: oxanadolguseva@gmail.com

KEY WORDS

operational research; SORT IT; incarceration; migration

Received 3 May 2014
Accepted 26 July 2014

PHA2014;4(3):S64–S66
© 2014 The Union

TABLE 1 Pattern of primary drug resistance among newly registered TB patients, Transnistria, 2009–2012

Pattern of drug resistance	<i>n</i> (%) (95%CI)
Total number of new TB cases	2338
Total culture-positive sputum smears with available DST results	1089
Microscopy and culture-positive	791
Only culture-positive	298
Drug-susceptible*	533 (49)
Drug-resistant*	556 (51)
Monoresistance*	115 (21) (17–24)
Polyresistance†	68 (12) (9–15)
MDR-TB	369 (66) (62–70)
XDR-TB	4 (0.7) (0.1–0.2)

*Drug susceptibility as a proportion of sputum smears assessed for drug resistance.

†Resistance to HS (*n* = 27), HSE (*n* = 12), ES (*n* = 3), SER (*n* = 2), RS (*n* = 3), HZ (*n* = 1), EZ (*n* = 1), HE (*n* = 3), RSEEth (*n* = 1).

TB = tuberculosis; CI = confidence interval; DST = drug susceptibility testing; MDR-TB = multidrug-resistant TB; XDR-TB = extensively drug-resistant TB; H = isoniazid; S = streptomycin; E = ethambutol; R = rifampicin; Z = pyrazinamide; Eth = ethionamide.

validated against individual patient cards. TB patients are registered with a unique registration number—these data were transferred to the SIME-TB electronic database. Treatment outcomes were standardised in accordance with WHO guidelines,⁴ and stratified into favourable (cured and treatment completed) and unfavourable outcomes (died, loss to follow-up, failure and unknown). For assessing factors associated with unfavourable outcomes in MDR-TB, we used odds ratios (ORs) and adjusted ORs. Adjusted ORs were obtained using multivariate logistic regression and all *P* values were based on the Walds' test. Variables included in the multivariate model were socio-demographic variables (age, sex, occupation, residence, educational level, travel to a neighbouring country in the last 3 months), clinical characteristics (HIV status, presence of diabetes mellitus [DM]) and history of incarceration and alcohol use. A 95% confidence interval (CI) was set with a 5% error.

Ethics approval

Ethics approval was obtained from the Ethics Advisory Committee of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France. There is no local ethics committee in Transnistria, but the study received formal approval of the NTP.

RESULTS

DST patterns among new TB patients

Of the 2338 new TB patients registered during the study period, 1089 (46%) underwent DST following culture and were thus assessed for drug resistance. Table 1 shows the DST patterns. A total of 51% (556) of all new cases had drug resistance, of whom 369 (34%) were MDR-TB. There were four registered cases of XDR-TB.

Treatment outcomes in relation to drug resistance

Table 2 shows treatment outcomes by resistance type among 797 patients for whom treatment was complete and outcomes were available. Of 378 patients with

drug-susceptible TB, 277 (73%) had achieved treatment success (below the WHO target of 85%). The main problems were attrition (12% deaths and 12% lost to follow-up). Of 273 patients treated for MDR-TB, 122 (45%) had successful treatment outcomes.

Factors associated with unfavourable treatment outcomes in MDR-TB

Among 273 individuals started on MDR-TB treatment, HIV status (OR 6.7, 95%CI 2.7–16.5) and history of incarceration (OR 2.5, 95%CI 1.4–4.47) were significantly associated with an unfavourable outcome, while age, sex, occupation, residence, educational level, migration for a period of 3 months during the previous year, presence of a household TB contact, DM and alcohol use were not (data not shown). Of the 273 patients treated for MDR-TB, 39 (16%) were HIV-positive.

DISCUSSION

This is the first study of its kind from Transnistria showing that one in three new culture-positive TB patients had MDR-TB and low treatment success. Factors associated with an unfavourable outcome included HIV positivity and a history of incarceration. Half of all new culture-positive cases had some type of drug resistance; this is of major public health concern.

A number of findings merit discussion. First, even in drug-susceptible TB, one in four patients either died or were lost to follow-up. Economic migration to neighbouring high HIV and MDR-TB prevalence countries such as Ukraine, Moldova and Russia is common, and may be contributing to drug resistance and the spread of HIV. There has as yet been no national study on HIV prevalence among TB patients in Transnistria, and we also do not know the extent to which migration might have influenced treatment adherence. These aspects merit further research.

Second, although treatment success for MDR-TB was low, at 45%, and this is known to be a global problem,^{5,6} intermittent shortages of and ruptures in MDR-TB drug supplies occurred during the study pe-

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. The programme was funded by the United States Agency for International Development (Washington DC, USA) through a grant managed by WHO-TDR. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflict of interest: none declared.

The authors alone are responsible for the content of this paper which may not necessarily represent the policies, decisions or views of the WHO. In accordance with WHO's open-access publication policy for all work funded by WHO or authored/co-authored by WHO staff members, the WHO retains the copyright of this publication through a Creative Commons Attribution 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.

TABLE 2 Treatment outcomes in relation to drug resistance patterns, Transnistria, 2009–2012

	Total (<i>n</i> = 797)	Treatment success <i>n</i> (%)	Died <i>n</i> (%)	Loss to follow-up <i>n</i> (%)	Failure <i>n</i> (%)	Unknown <i>n</i> (%)
Drug-susceptible	378	277 (73)	47 (12)	47 (12)	7 (2)	3 (1)
Drug-resistant	419	225 (54)	94 (22)	63 (15)	25 (5)	9 (2)
Monoresistant*	90	67 (74)	6 (7)	12 (13)	5 (6)	0
Polyresistant†	53	35 (66)	8 (15)	3 (6)	4 (8)	0
MDR-TB	273	122 (45)	79 (29)	47 (17)	16 (6)	9 (3)
XDR-TB	3	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0

*Resistance to INH (*n* = 20), SM (*n* = 63), EMB (*n* = 4) and RMP (*n* = 3).

†Resistance to HS (*n* = 27), HSE (*n* = 12), ES (*n* = 3), SER (*n* = 2), RS (*n* = 3), HZ (*n* = 1), EZ (*n* = 1), HE (*n* = 3), RSEth (*n* = 1).

TB = tuberculosis; MDR-TB = multidrug-resistant TB; XDR-TB = extensively drug-resistant TB; INH, H = isoniazid; SM, S = streptomycin; EMB, E = ethambutol; RMP, R = rifampicin; Z = pyrazinamide; Eth = ethionamide.

riod and may have aggravated this problem.² Between 2009 and 2011, only 30% of MDR-TB patients received drugs through The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (Geneva, Switzerland) — although this has now reached about 50% of the current need. This operational gap needs to be covered by introducing an effective mechanism for procurement and sustainable supply of good quality drugs for all patients.

Third, HIV positivity and incarceration were significant risk factors for unfavourable outcomes. HIV is known to be associated with higher mortality, while individuals with a history of incarceration may have social backgrounds that negatively influence treatment adherence, such as poor socio-economic status.^{7,8} These groups merit specific attention.

In conclusion, this first study from Transnistria shows a high level of drug-resistant TB; this constitutes a major public health problem requiring urgent attention.

References

1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. www.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf Accessed August 2014.

- World Health Organization. Review of the National Tuberculosis Programme in the Republic of Moldova, 4–15 February 2013. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2013/review-of-the-national-tuberculosis-programme-in-the-republic-of-moldova> Accessed August 2014.
- Ministry of Health. National tuberculosis management guidelines 2012. Chisnau, Moldova: Ministry of Health, 2012.
- World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis: 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf Accessed August 2014.
- 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.
- 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.
- Gandhi N R, Nunn P, Dheda K, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. Lancet 2010; 375: 1830–1843.
- 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.

Public Health Action (PHA) The voice for operational research. Published by The Union (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

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****Спектры первичной лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам и их связь с результатами лечения ТБ в Приднестровье, Молдова**O. Dolgusev,¹ N. Obevezenco,² O. Padalco,³ S. Pankrushev,⁴ A. Ramsay,^{5,6} R. Van den Bergh,⁷ M. Manzi,⁷ O. Denisiuk,⁸ R. Zachariah⁷<http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0043>

В ходе данного когортного исследования изучались результаты тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) и связанные с ними результаты лечения больных ТБ в Приднестровье, Молдова с 2009г. по 2012г. Из 1089 впервые выявленных больных туберкулезом (ТБ), результаты ТЛЧ которых были известны, 556 (51%) имели какую-либо форму лекарственной устойчивости, а 369 (34%) имели ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. У больных МЛУ-ТБ отмечались плохие результаты лечения (45% успешности); наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и пребывание в местах лишения свободы были связаны с неблагоприятными исходами лечения. Это первое исследование, проведенное в Приднестровье, которое выявило высокий уровень ТБ с лекарственной устойчивостью, представляющего существенную угрозу для общественного здоровья и требующего принятия срочных мер.

В Молдове (включая территорию Приднестровья) отмечается третий по величине показатель ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ определяется как устойчивость минимум к изониазиду и рифампицину) в мире. В 2012г. по расчетам, 24% впервые выявленных и 62% ранее леченных больных ТБ имели МЛУ-ТБ.¹

В 2009г. было начато всеобщее тестирование на лекарственную чувствительность впервые выявленных больных ТБ с целью адаптации лечения в зависимости от профиля лекарственной устойчивости. Результаты лечения ТБ зависят не только от спектра устойчивости, но и от наличия сопутствующих патологий и факторов, таких как ВИЧ/СПИД (вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита), употребление алкоголя и лишение свободы. Информация о спектрах лекарственной устойчивости необходима для разработки стандартизованных и индивидуализированных схем химиотерапии ТБ. Более полное понимание профилей лекарственной устойчивости является залогом рациональной закупки противотуберкулезных препаратов второго и третьего ряда; однако информации по этому вопросу опубликовано не было. Более того, понимание факторов, связанных с неблагоприятными исходами лечения, поможет усилить целевую направленность программных мероприятий. В свете всего выше сказанного, по результатам оценки национальной программы борьбы с ТБ, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2013г., было рекомендовано проведение операционного исследования результатов лечения больных лекарственно чувствительными и лекарственно устойчивыми формами ТБ.²

В связи с этим нами был проведен 4-х летний аудит (2009–2012г.) спектра первичной лекарственной устойчивости, включая лекарственно-чувствительные и лекарственно-устойчивые формы ТБ (моно - и полирезистентные формы, МЛУ-ТБ и ТБ с широкой лекарственной устойчивостью [ШЛУ-ТБ]), и изучена зависимость результатов лечения от лекарственной устойчивости. В отношении МЛУ-ТБ нами были определены конкретные факторы, связанные с неблагоприятными исходами лечения в когорте больных 2009–2011гг., результаты лечения которых были известны.

МЕТОДЫ**Дизайн исследования**

Это было ретроспективное когортное исследование с использованием стандартных общенациональных программных данных.

Место проведения и популяция исследования

Данное описательное когортное исследование использовало данные, собираемые Национальной программой борьбы с ТБ (НПТ). Приднестровье состоит из восьми районов, в каждом действует собственный центр диагностики и лечения ТБ, который называется противотуберкулезным диспансером; все ТБ диспансеры вошли в исследование. В исследование были включены все больные ТБ, зарегистрированные в период с 2009 по 2012гг., имевшие положительный посев и результаты ТЛЧ. Так как длительность лечения МЛУ-ТБ составляет ≥ 24 месяцев, мы включили когорту 2009–2011гг., результаты лечения которой были известны на момент написания статьи.

Постановка диагноза и ТЛЧ

Все противотуберкулезные диспансеры проводят микроскопию мазков мокроты. Все больные с предполагаемым ТБ (ранее называемые «с подозрением на ТБ») обследуются методом микроскопии мазка мокроты и культуральными методами. Образцы для культурального исследования и ТЛЧ собирались и транспортировались в Приднестровскую ТБ референс-лабораторию (ПТРЛ). Транспортировка осуществлялась с помощью специально выделенного транспортного средства каждые 7–14 дней по заранее составленному графику: раз в 14 дней – для наиболее удаленных противотуберкулезных диспансеров. В день плановой транспортировки диагностического материала больного просят прийти в диспансер и сдать свежий образец мокроты. Проводятся традиционные культуральные исследования (на среде Левенштейн-Йенсена), с помощью ВАСТЕС™ (BD, Спаркс, Мэриленд, США)

УЧРЕЖДЕНИЯ

- 1 Отдел координации мероприятий по борьбе с ТБ, Программа борьбы с ТБ, Бендеры, Приднестровье, Республика Молдова
- 2 Республиканская туберкулезная больница, Программа борьбы с туберкулезом, Бендеры, Приднестровье, Республика Молдова
- 3 Республиканский ТБ диспансер, Программа борьбы с ТБ, Бендеры, Приднестровье, Республика Молдова
- 4 Программа борьбы с ТБ, Тирасполь, Приднестровье, Республика Молдова
- 5 Специальная программа научных исследований и подготовки специалистов в области тропических заболеваний (TDR), Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария
- 6 Медицинская школа Сент-Эндрюского университета, Файф, Шотландия, Соединенное Королевство
- 7 Брюссельский операционный центр, Отдел операционных исследований (LuxOR), Médecins Sans Frontières (MSF)-Люксембург, Люксембург
- 8 Международный альянс для борьбы с ВИЧ/СПИД в Украине, Киев, Украина

Контактное лицо для переписки:

Oxana Dolgusev, оргметод отдел, республиканская туберкулезная больница, Apt 4, 6 Unirii St, Causani, Moldova MD-4300
Тел: (+373) 6926 7840
Факс: (+373) 5526 4928
e-mail: oxanadolguseva@gmail.com

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

операционное исследование; SORT IT; нахождение в местах лишения свободы; миграция

Статья подана

3 мая 2014.

Окончательный

вариант принят

26 июля 2014.

ТАБЛИЦА 1 Спектр первичной лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам у впервые выявленных больных ТБ, Приднестровье, 2009–2012гг.

Спектр лекарственной устойчивости	n (%) (95%ДИ)
Общее число новых случаев ТБ	2338
Общее число мазков мокроты с полож. культурой и результатами ТЛЧ	1089
Мазок + и культура +	791
Мазок - культура +	298
Лекарственно чувствительный*	533 (49)
Лекарственно устойчивый*	556 (51)
Монорезистентность [†]	115 (21) (17–24)
Полирезистентность [†]	68 (12) (9–15)
МЛУ-ТБ	369 (66) (62–70)
ШЛУ-ТБ	4 (0.7) (0.1–0.2)

* Лекарственная чувствительность, как доля исследованных на лекарственную устойчивость мазков.

[†] Устойчивость к HS (n = 27), HSE (n = 12), ES (n = 3), SER (n = 2), RS (n = 3), HZ (n = 1), EZ (n = 1), HE (n = 3), RSEeth (n = 1).

ТБ = туберкулез; ДИ = доверительный интервал; ТЛЧ = тест лекарственной чувствительности; МЛУ-ТБ = ТБ с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью; H = изониазид; S = стрептомицин; E = этамбутол; R = рифампицин; Z = пирразинамид; Eth = этионамид.

на жидких средах и молекулярно-генетические методы диагностики (полимеразная цепная реакция). Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Саннивейл, Калифорния, США) был внедрен в трех диспансерах с большим числом случаев ТБ в августе 2012г. Все положительные культуры исследуются на лекарственную чувствительность.

Регулярный контроль и внешняя оценка качества осуществляются через сеть наднациональных референс-лабораторий ВОЗ. Лечение лекарственно чувствительного и устойчивого ТБ индивидуализировано и проводится в соответствии с национальными рекомендациями Республики Молдовы.³

Данные и анализ

В соответствии с целями исследования вся информация, выбиралась из специализированной электронной базы данных (SIME-TB) и сверялась с индивидуальными картами больных. Больные ТБ регистрируются с присвоением им уникального регистрационного номера – эти данные переносились в электронную базу данных SIME-TB. Исходы лечения были стандартизованы в соответствии с рекомендациями ВОЗ4 и разделены на «благоприятные» (излечен и лечение завершено) и «неблагоприятные» исходы (умер, потеря для дальнейшего наблюдения, неэффективное лечение или результат неизвестен). Для оценки факторов, связанных с неблагоприятными результатами лечения МЛУ-ТБ, мы использовали отношения рисков (ОР) и скорректированные ОР. Скорректированные ОР рассчитывались с помощью многомерной логистической регрессии; все P-значения были основаны на критерии Вальда. В многомерную модель были включены социально-демографические переменные (возраст, пол, профессия, место жительства, уровень образования, поездки в соседние страны за последние три месяца), клинические характеристики (ВИЧ статус, наличие сопутствующего сахарного диабета [СД]), пребывание в местах лишения свободы и употребление алкоголя. Был задан 95% доверительный интервал (ДИ) с 5% погрешностью.

Одобрение комитетом по этике

Было получено одобрение от Консультативной группы по вопросам этики Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких, Париж, Франция. В

Приднестровье нет местного комитета по этике, однако проведение исследования было одобрено НПТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Спектры результатов ТЛЧ у впервые выявленных больных ТБ

Из 2338 впервые выявленных больных ТБ, зарегистрированных во время проведения исследования, 1089 (46%) были проведены ТЛЧ после получения положительной культуры. В таблице 1 представлены спектры результатов ТЛЧ. Всего 51% (556) всех впервые выявленных больных имели лекарственную устойчивость, из них 369 (34%) имели МЛУ-ТБ. Было зарегистрировано четыре случая ШЛУ-ТБ.

Результаты лечения в зависимости от лекарственной устойчивости

В таблице 2 представлены результаты лечения в зависимости от типа устойчивости у 797 больных, завершивших лечение и результаты лечения которых были известны. Из 378 больных лекарственно чувствительным ТБ лечение было успешным у 277 (73%) (что ниже целевого показателя ВОЗ 85%). Основной проблемой была потеря больных (12% смертей и 12% потерянных для дальнейшего наблюдения). Из 273 больных, получавших лечение по поводу МЛУ-ТБ, успешным оно было у 122 (45%).

Факторы, связанные с неблагоприятными исходами лечения МЛУ-ТБ

Неблагоприятный исход лечения 273 больных МЛУ-ТБ был очевидно связан с ВИЧ статусом (ОР 6,7, 95%ДИ 2,7–16,5) и пребыванием в местах лишения свободы (ОР 2,5, 95%ДИ 1,4–4,47), в то время как возраст, пол, профессия, место жительства, уровень образования, миграция в течение 3 месяцев предыдущего года, наличие домашнего контакта с больным ТБ, СД и употребление алкоголя не являлись факторами риска неблагоприятного исхода (данные не представлены). Из 273 больных, получавших лечение по поводу МЛУ-ТБ, 39 (16%) были ВИЧ-инфицированными.

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. 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 (<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 Результаты лечения в зависимости от спектров лекарственной устойчивости, Приднестровье, 2009–2012 гг.

	Всего (n = 797)	Успешное лечение n (%)	Умер n (%)	Потеря для наблюдения n (%)	Неэффективное n (%)	Неизвестно n (%)
Лекарственно чувствительный	378	277 (73)	47 (12)	47 (12)	7 (2)	3 (1)
Лекарственно устойчивый	419	225 (54)	94 (22)	63 (15)	25 (5)	9 (2)
Монорезистент*	90	67 (74)	6 (7)	12 (13)	5 (6)	0
Полирезистент†	53	35 (66)	8 (15)	3 (6)	4 (8)	0
МЛУ-ТБ	273	122 (45)	79 (29)	47 (17)	16 (6)	9 (3)
ШЛУ-ТБ	3	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0

* Устойчивость к INH (n = 20), SM (n = 63), EMB (n = 4) и RMP (n = 3).

† Устойчивость к HS (n = 27), HSE (n = 12), ES (n = 3), SER (n = 2), RS (n = 3), HZ (n = 1), EZ (n = 1), HE (n = 3), RSEth (n = 1).

ТБ = туберкулез; МЛУ-ТБ = ТБ с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью; INH, H = изониазид; SM, S = стрептомицин; EMB, E = этамбутол; RMP, R = рифампицин; Z = пиразинамид; Eth = этионамид.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это первое подобное исследование, проведенное в Приднестровье, которое показало, что каждый третий впервые выявленный больной ТБ с положительным посевом имел МЛУ-ТБ и низкую эффективность лечения. Факторы, связанные с неблагоприятными исходами лечения, включали наличие сопутствующей ВИЧ-инфекции и пребывание в местах лишения свободы. Половина всех впервые выявленных больных с положительной культурой имела какой-либо тип лекарственной устойчивости; это представляет серьезную угрозу общественному здоровью.

Ряд выводов данного исследования заслуживает дальнейшего обсуждения. Во-первых, даже среди больных лекарственно чувствительным ТБ каждый четвертый либо умер, либо был потерян для дальнейшего наблюдения. Широко распространена экономическая миграция в соседние страны с высокой распространенностью ВИЧ и МЛУ-ТБ, такие как Украина, Молдова и Россия, что может способствовать распространению лекарственной устойчивости и ВИЧ инфекции. В Приднестровье еще не проводилось национального исследования распространенности ВИЧ у больных ТБ, нам также неизвестно насколько миграция влияет на приверженность лечению. Эти вопросы заслуживают дальнейшего изучения.

Во-вторых, несмотря на низкую успешность лечения МЛУ-ТБ на уровне 45%, что, как хорошо известно, является глобальной проблемой,^{5,6} во время проведения исследования отмечалась временная нехватка и перебои в поставках препаратов для лечения МЛУ-ТБ, что могло усугубить ситуацию.² С 2009г. по 2011г. только 30% больных МЛУ-ТБ получали препараты через Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией (Женева, Швейцария) — в настоящее время охват достиг 50% от текущей потребности. Этот операционный пробел необходимо устранить с помощью эффективных механизмов закупки и лекарственного обеспечения качественными препаратами всех больных.

В-третьих, ВИЧ-инфекция и нахождение в местах лишения свободы были важными факторами риска неблагоприятного исхода лечения. Из-

вестно, что ВИЧ связан с высокой смертностью, а социальные особенности лиц, освободившихся из мест лишения свободы, например, низкий социально-экономический статус отрицательно сказываются на приверженности таких больных лечению.^{7,8} Эти группы больных нуждаются в дополнительном внимании.

В заключение отметим, это первое исследование в Приднестровье, показавшее высокий уровень лекарственной устойчивости у больных ТБ; это представляет существенную угрозу общественному здоровью и требует принятия экстренных мер.

Список литературы

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. www.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf Accessed August 2014.
- 2 World Health Organization. Review of the National Tuberculosis Programme in the Republic of Moldova, 4–15 February 2013. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2013/review-of-the-national-tuberculosis-programme-in-the-republic-of-moldova> Accessed August 2014.
- 3 Ministry of Health. National tuberculosis management guidelines 2012. Chisnau, Moldova: Ministry of Health, 2012.
- 4 World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis: 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf Accessed August 2014.
- 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.
- 6 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.
- 7 Gandhi N R, Nunn P, Dheda K, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. Lancet 2010; 375: 1830–1843.
- 8 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.

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>