Risk factors associated with loss to follow-up among multidrug-resistant tuberculosis patients in Georgia

G. Kuchukhidze, National Centre for Disease Control and Public Health
A. M. V. Kumar, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
P. de Colombani, World Health Organization
M. Khogali, Médecins Sans Frontières (MSF)
U. Nanava, National Center for Tuberculosis and Lung Diseases
Henry Blumberg, Emory University
Russell Ryan Kempker, Emory University

Journal Title: Public health action
Volume: Volume 4, Number 2
Publisher: Publishing Technology | 2014-10-21, Pages 41-46
Type of Work: Article | Final Publisher PDF
Publisher DOI: 10.5588/pha.14.0048
Permanent URL: https://pid.emory.edu/ark:/25593/q4p71

Final published version: http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0048

Copyright information:
© 2014 The Union
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/), which permits making multiple copies, distribution, public display, and publicly performance, distribution of derivative works, provided the original work is properly cited. This license requires credit be given to copyright holder and/or author, copyright and license notices be kept intact.

Accessed August 24, 2017 6:07 PM EDT
Risk factors associated with loss to follow-up among multidrug-resistant tuberculosis patients in Georgia

G. Kuchukhidze,1 A. M. V. Kumar,2 P. de Colombani,3 M. Khogali,4 U. Nanava,5 H. M. Blumberg,6 R. R. Kempker6

http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0048

Setting: Georgia, a country with a high-burden of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).

Objective: To determine the proportion of loss to follow-up (LFU) among MDR-TB patients treated nationwide from 2009 to 2011, and associated risk factors.

Design: Retrospective cohort study involving a review of the National Tuberculosis Programme electronic surveillance database. A Cox proportional hazards model was used to assess risk factors for time to LFU.

Results: Among 1593 patients, 458 (29%) were lost to follow-up. A total of 1240 MDR-TB patients were included in the final analysis (845 treatment success, 395 LFU). Over 40% of LFU occurred during the first 8 months of MDR-TB treatment; 40% of patients had not achieved culture conversion at the time of LFU. In multivariate analysis, the factors associated with LFU included male sex, illicit drug use, tobacco use, history of previous anti-tuberculosis treatment, site of TB disease, and place and year of initiating treatment.

Conclusion: LFU was high among MDR-TB patients in Georgia and posed a significant public health risk, as many were culture-positive at the time of LFU. A multi-pronged approach is needed to address the various patient- and treatment-related characteristics associated with LFU.

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), defined as resistance to at least isoniazid and rifampicin, is a major threat to tuberculosis (TB) control and, as mentioned in the 2013 World Health Organization (WHO) global tuberculosis report, the world is ‘off track’ in achieving targets for MDR-TB treatment.¹ There were an estimated 450,000 new cases of MDR-TB worldwide in 2012, and the reported treatment success rate was only 48%.² Among MDR-TB patients with poor treatment outcomes, the majority were due to loss to follow-up (LFU) during treatment (previously termed treatment default).² According to the WHO, LFU is defined as an interruption of anti-tuberculosis treatment of at least 2 consecutive months. MDR-TB patients who are lost to follow-up have an increased risk of TB-related death and of transmitting drug-resistant TB in the community.² The highest rates of MDR-TB are observed in Eastern European countries, including Georgia, which is one of the WHO-designated 27 high MDR-TB burden countries.¹ In 2012, MDR-TB prevalence was respectively 11% and 32% among new and retreatment TB cases. In 2009, with the assistance of the Green Light Committee (GLC), Georgia became one of the first lower-middle-income countries to provide universal access to diagnosis and treatment of MDR-TB. However, initial MDR-TB treatment outcomes were suboptimal. In an analysis of the first cohort of MDR-TB patients in Georgia who started treatment in 2009, 22% of patients were lost to follow-up.² LFU rates were also high, at 20%, in a more recent cohort of children receiving treatment for MDR-TB in Georgia.³ LFU rates in Georgia are similar to the high rates reported among MDR-TB patients globally.⁶ These very high rates highlight the challenges of adherence to treatment and treatment completion among MDR-TB patients for National TB Programmes (NTP) worldwide. Understanding the risk factors associated with LFU would help NTPs to plan effective interventions for addressing this problem. This was the basis for the present study, along with a 2013 directive of the GLC and Global Drug Facility (GDF) Joint Country Mission that recommended an updated strategy to reduce the high LFU among patients with MDR-TB.

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

METHODS

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

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

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

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

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

Received 5 May 2014
Accepted 22 August 2014

PHA2014;4(3):S41–S46
© 2014 The Union
agent was given for a minimum of 8 months. All treatment is given by directly observed therapy (DOT). In 2008–2012, food vouchers were given to patients with MDR-TB receiving out-patient treatment; however, the voucher programme was discontinued in January 2013. As standard of care in Georgia, patients with confirmed MDR-TB are admitted to an MDR-TB ward at one of four TB hospitals for the initiation of the intensive phase of treatment. Patients are recommended, but not required, to remain hospitalised at least until their sputum smears convert to negative. After discharge, patients with MDR-TB are referred to out-patient TB units (TB clinics) for the continuation phase of treatment. TB medications are delivered to TB units by NCTLD coordinators. The patient visits the clinic to receive DOT from a nurse.

**Study design, population and period**

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

**Laboratory**

Culture and DST were performed at the Georgian National TB Reference Laboratory. All patients had DST-confirmed MDR-TB. Sputum cultures were performed monthly until three consecutive negative culture results had been obtained, and then every 3 months until treatment completion. For all *Mycobacterium tuberculosis*-positive sputum cultures, first- and second-line DST were performed using the absolute and proportion concentration methods, respectively, as previously described.10

**Data management and analysis**

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

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

**Ethics**

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

**RESULTS**

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

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

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

With regard to timing of LFU, the median time of follow-up among patients lost to follow-up was 10 months (interquartile range 5–17); 161 patients (41%) were lost to follow-up during the first 8 months of MDR-TB treatment, 81 (20%) during the next 9–12 months and 152 (39%) after 12 months of initiating MDR-TB treatment (Figure 2). At the time of LFU, 61% of patients (241/395) had achieved culture conversion. The culture conversion rate at the time of LFU was much lower in patients interrupting treatment during the early period (37%) than compared to those lost to follow-up from 9 to 12 months (73%) or after 12 months (80%) of starting MDR-TB treatment (Figure 3).
The results of the univariate and multivariate survival analyses for risk factors for time to LFU are shown in Table 2. In multivariate analysis, factors associated with LFU included male sex, illicit drug use, tobacco use, history of previous anti-tuberculosis treatment, site of TB disease, and place and year of initiating treatment. Achieving culture conversion at 2 months (hazard ratio 0.76, 95%CI 0.59–0.99) had a protective effect against LFU. The alternative model comparing LFU vs. all other treatment outcomes found similar results (results not shown); however, unknown illicit drug use status and culture conversion at month 2 were no longer significant in multivariate analysis.

**DISCUSSION**

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

About 40% of LFU occurred early during the intensive phase (first 8 months), and two thirds of these patients were culture-positive at the time of LFU. While a previous study from Peru found the same rate of culture positivity (40%) at the time of LFU, no other studies have reported on the rate of culture conversion at the time of LFU. Given the higher rates of culture positivity, patients with early LFU are at a higher risk of spreading MDR-TB disease in the community and of having a poor long-term outcome. Furthermore, the reasons for LFU are likely to be different. Adverse events may be more likely to be responsible for LFU during the intensive phase of treatment, when patients are receiving an injectable agent. Previous studies evaluating severe adverse events during MDR-TB treatment found that approximately 65% occur in the first 6 months of treatment. Unfortunately, there is no standard system for reporting drug-related adverse events or management in Georgia. The only insight available comes from a United States Agency for International Development TB Prevention Project in Georgia, in which MDR-TB patients who were lost to follow-up were contacted and interviewed. The study found that 50% of patients with MDR-TB reported treatment-related side effects as the most important reason for LFU. As injectable agents and current SLDs will likely continue to be used for at least the next few years, proper reporting and management of adverse events is an essential component of MDR-TB treatment. To ensure proper treatment of adverse events, continual training of TB health care workers (HCWs) on the management of SLD-related adverse events will be needed.

Our study identified several patient characteristics that were associated with a higher risk of LFU. The use of illicit drugs was probably underreported in our study, although it showed a statistically significant association with LFU. Excessive alcohol consumption was associated with LFU in univariate analysis; however, the definition of excessive alcohol consumption was not standardised and was evaluated by physicians subjectively. This was one of the main risk factors for interruption of and non-adherence to treatment in the study conducted in Tomsk oblast, Russia. We recommend that all MDR-TB patients be screened routinely for the presence of the risk factors identified in this study; those who have these risk factors should be prioritised for intensive follow-up care. They should also be linked to other support services such as opioid substitution therapy, treatment of alcohol addiction and tobacco cessation services. While results on the effectiveness of patient incentives vary, cash incentives have been seen to perform better than non-cash incentives in improving patient adherence and retention. The country plans to re-launch its comprehensive package of adherence interventions (cash incentives) in 2014.

Two treatment-related factors associated with LFU were year and location of treatment initiation. Later year of treatment enrolment has been found to be associated with higher LFU rates in many studies and is thought to be secondary to a decreasing abil-
**TABLE 1** Characteristics associated with loss to follow-up among multidrug-resistant tuberculosis patients, Georgia, 2009–2011 ($n = 1240$)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Characteristics</th>
<th>Overall ($n = 1240$)</th>
<th>Lost to follow-up ($n = 395$)</th>
<th>Treatment success* ($n = 845$)</th>
<th>$P$ value</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Sex</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Male</td>
<td>903 (73)</td>
<td>320 (81)</td>
<td>583 (69)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Female</td>
<td>337 (27)</td>
<td>75 (18)</td>
<td>262 (31)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Age, years</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Mean (SD)</td>
<td>36.2 (14)</td>
<td>37.2 (14)</td>
<td>35.8 (15)</td>
<td>0.11</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Marital status</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0.71</td>
</tr>
<tr>
<td>Married/living together</td>
<td>612 (49)</td>
<td>198 (50)</td>
<td>414 (49)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Not married</td>
<td>628 (51)</td>
<td>197 (50)</td>
<td>431 (51)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Employment status</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0.11</td>
</tr>
<tr>
<td>Unemployed</td>
<td>869 (70)</td>
<td>289 (73)</td>
<td>580 (69)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Other</td>
<td>371 (30)</td>
<td>106 (27)</td>
<td>265 (31)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>History of incarceration</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Yes</td>
<td>225 (18)</td>
<td>101 (26)</td>
<td>124 (15)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>1015 (82)</td>
<td>294 (74)</td>
<td>721 (85)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Illicit drug use</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Yes</td>
<td>51 (4)</td>
<td>23 (6)</td>
<td>28 (3)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>1065 (86)</td>
<td>319 (81)</td>
<td>746 (88)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Unknown</td>
<td>124 (10)</td>
<td>53 (13)</td>
<td>71 (9)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Alcohol use</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0.05</td>
</tr>
<tr>
<td>Yes</td>
<td>424 (34)</td>
<td>154 (39)</td>
<td>270 (32)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>780 (63)</td>
<td>230 (58)</td>
<td>550 (65)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Unknown</td>
<td>36 (3)</td>
<td>11 (3)</td>
<td>25 (3)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>History of tobacco use</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Yes</td>
<td>443 (36)</td>
<td>175 (44)</td>
<td>268 (32)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>797 (64)</td>
<td>220 (56)</td>
<td>577 (68)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>HIV status</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0.36</td>
</tr>
<tr>
<td>Positive</td>
<td>36 (3)</td>
<td>14 (4)</td>
<td>22 (3)</td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Not positive/unknown</td>
<td>1204 (97)</td>
<td>381 (96)</td>
<td>823 (97)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Type of patient</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>New</td>
<td>508 (41)</td>
<td>138 (35)</td>
<td>370 (44)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Previously treated</td>
<td>704 (57)</td>
<td>245 (62)</td>
<td>459 (54)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Unknown</td>
<td>28 (2)</td>
<td>12 (3)</td>
<td>16 (2)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Disease location</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Extra-pulmonary</td>
<td>83 (7)</td>
<td>13 (3)</td>
<td>70 (8)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pulmonary</td>
<td>1151 (93)</td>
<td>380 (96)</td>
<td>771 (91)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Unknown</td>
<td>6 (0.5)</td>
<td>2 (1)</td>
<td>4 (1)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Baseline smear status</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Negative</td>
<td>395 (32)</td>
<td>97 (25)</td>
<td>298 (35)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Positive</td>
<td>769 (62)</td>
<td>277 (70)</td>
<td>492 (58)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Unknown</td>
<td>76 (6)</td>
<td>21 (5)</td>
<td>55 (7)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Culture conversion at 2 months</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Yes</td>
<td>292 (24)</td>
<td>71 (18)</td>
<td>221 (26)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>948 (76)</td>
<td>324 (82)</td>
<td>624 (74)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Treatment initiation, year</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>&lt;0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>2009</td>
<td>430 (35)</td>
<td>126 (32)</td>
<td>304 (36)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2010</td>
<td>382 (31)</td>
<td>105 (27)</td>
<td>277 (33)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2011</td>
<td>428 (34)</td>
<td>164 (41)</td>
<td>264 (31)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>BMI, kg/m²</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0.75</td>
</tr>
<tr>
<td>$\leq 18.5$</td>
<td>340 (27)</td>
<td>106 (27)</td>
<td>234 (28)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>$&gt; 18.5$</td>
<td>900 (73)</td>
<td>289 (73)</td>
<td>611 (72)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Region</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0.15</td>
</tr>
<tr>
<td>Tbilisi</td>
<td>591 (48)</td>
<td>200 (51)</td>
<td>391 (46)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Other</td>
<td>649 (52)</td>
<td>195 (49)</td>
<td>454 (54)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Cured and treatment completed.

IQR = interquartile range; SD = standard deviation; HIV = human immunodeficiency virus; BMI = body mass index.
High LFU among MDR-TB patients in Georgia

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

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

### TABLE 2

<table>
<thead>
<tr>
<th>Characteristics</th>
<th>Univariate analysis</th>
<th>Multivariate analysis*</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>HR (95%CI)</td>
<td>aHR (95%CI)</td>
</tr>
<tr>
<td>Sex</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Male</td>
<td>1.69 (1.31–2.17)</td>
<td>1.37 (1.04–1.79)</td>
</tr>
<tr>
<td>Female</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Age, per year</td>
<td>1.01 (0.99–1.01)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Marital status</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Married</td>
<td>1.03 (0.84–1.25)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Not married</td>
<td>1.00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Employment status</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Unemployed</td>
<td>1.17 (0.93–1.46)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Other</td>
<td>1.00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>History of incarceration</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Yes</td>
<td>1.67 (1.33–2.09)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>1.00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>History of tobacco use</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Yes</td>
<td>1.69 (1.11–2.58)</td>
<td>1.60 (1.04–2.46)</td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Unknown</td>
<td>1.52 (1.13–2.03)</td>
<td>1.38 (1.03–1.86)</td>
</tr>
<tr>
<td>Alcohol use</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Yes</td>
<td>1.25 (1.02–1.53)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>1.00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Unknown</td>
<td>1.05 (0.57–1.91)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Type of patient</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>New</td>
<td>1.27 (0.74–2.16)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Previously treated</td>
<td>1.34 (1.09–1.65)</td>
<td>1.35 (1.09–1.68)</td>
</tr>
<tr>
<td>Unknown</td>
<td>1.61 (0.89–2.91)</td>
<td>1.61 (0.86–2.93)</td>
</tr>
<tr>
<td>Disease location</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Extra-pulmonary</td>
<td>2.19 (1.26–3.80)</td>
<td>2.03 (1.16–3.55)</td>
</tr>
<tr>
<td>Pulmonary</td>
<td>2.21 (0.50–9.81)</td>
<td>1.93 (0.43–8.75)</td>
</tr>
<tr>
<td>Unknown</td>
<td>0.70 (0.56–0.89)</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Unknown</td>
<td>0.83 (0.53–1.29)</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>BMI, kg/m²</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>≤18.5</td>
<td>0.72 (0.56–0.93)</td>
<td>0.76 (0.59–0.99)</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt;18.5</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Treatment initiation, year</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2009</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>2010</td>
<td>0.92 (0.69–1.16)</td>
<td>0.92 (0.71–1.20)</td>
</tr>
<tr>
<td>2011</td>
<td>1.36 (1.07–1.71)</td>
<td>1.46 (1.14–1.85)</td>
</tr>
<tr>
<td>HIV status</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Negative</td>
<td>0.70 (0.56–0.89)</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Positive</td>
<td>1.00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Unknown</td>
<td>0.83 (0.53–1.29)</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Culture conversion at 2 months</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Yes</td>
<td>0.72 (0.56–0.93)</td>
<td>0.76 (0.59–0.99)</td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Year</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2009</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>2010</td>
<td>0.92 (0.69–1.16)</td>
<td>0.92 (0.71–1.20)</td>
</tr>
<tr>
<td>2011</td>
<td>1.36 (1.07–1.71)</td>
<td>1.46 (1.14–1.85)</td>
</tr>
<tr>
<td>BMI, kg/m²</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>≤18.5</td>
<td>0.97 (0.78–1.21)</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt;18.5</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Region</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Tbilisi</td>
<td>1.19 (0.98–1.45)</td>
<td>1.30 (1.07–1.59)</td>
</tr>
<tr>
<td>Other</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Adjusted HRs are only presented for variables included in the multivariate model. HR = hazard ratio; CI = confidence interval; aHR = adjusted HR; HIV = human immunodeficiency virus; BMI = body mass index.
disorders, which were not systematically documented. The absence of hospitalisation dates also prevented us from assessing the effect of duration of hospitalisation on LFU.

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

The following country-specific recommendations could be made:

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

References

Факторы риска, связанные с потерей для дальнейшего наблюдения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Грузии

G. Kuchukhidze, A. M. V. Kumar, P. de Colombani, M. Khogali, U. Nanava, H. M. Blumberg, R. R. Kempker

http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0048

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

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), определяемый как устойчивость к изониазиду и рифампицину, является основной угрозой для борьбы с туберкулезом (ТБ) и, как показало определение ВОЗ, характеризуется наибольшей степенью смертности и инвалидизации среди всех форм туберкулеза. Согласно определению ВОЗ, ГПН определяется как прерывание противотуберкулезного лечения на 2 месяца подряд и больше. Потеря для дальнейшего наблюдения больных МЛУ-ТБ по данным ВОЗ составляет 22% больных, которые были потеряны для дальнейшего наблюдения (ПДН) во всем мире. По данным ВОЗ, ПДН составляет 40% больных, которые были потеряны для дальнейшего наблюдения по ведомству МЛУ-ТБ (по ведомству МЛУ-ТБ в Грузии, начавших лечение в 2009г., показывал, что 22% больных были потеряны для дальнейшего наблюдения. Показатели ПДН были также высокими - на уровне 20% в более поздней когорте детей, получавших лечение по поводу МЛУ-ТБ в Грузии. Показатели ПДН больных МЛУ-ТБ в Грузии аналогичны высоким показателям ПДН больных МЛУ-ТБ во всем мире. Эти высокие цифры подчеркивают проблему Национальных программ борьбы с ТБ (НПТ) во всем мире с сохранением приверженности больным МЛУ-ТБ и забывчивостью ими полного курса лечения. Понимание факторов риска, связанных с потерей больных для дальнейшего наблюдения, поможет НПТ спланировать эффективные программы для решения этих проблем. Это послужило основой для проведения данного исследования, наряду с директивой совместной страновой миссии ВОЗ, направленной на уменьшение числа ПДН больных МЛУ-ТБ. Конкретные цели исследования заключались в оценке следующих параметров МЛУ-ТБ в Грузии: 1) доли больных, потерянных для дальнейшего наблюдения, 2) времени ПДН, 3) статуса прекращения бактериовыделения по посеву на момент ПДН, и 4) характеристик, связанных с ПДН. Эта информация поможет определить приоритетность будущих программных мероприятий общественного здравоохранения, направленных на уменьшение числа ПДН и остановку распространения МЛУ-ТБ.
МЕТОДЫ
Место проведения
Министерство здравоохранения контролирует борьбу с ТБ в Грузии (население 4,5 миллиона человек),7 услуга по диагностике и лечению ТБ предоставляются больным бес- платно через Национальный центр туберкулеза и болезней легких (НЦТБЛ, Тбилиси, Грузия). Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией (Женева, Швейцария) финансирует закупку качественных диагностических наборов для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией (Женева, Швейцария). Дизайн, популяция и период проведения исследования
Исследование было одобрено Консультативной группой по вопросам этики Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких, Париж, Франция, и Этническим комитетом по вопросам межэтнического взаимодействия по вопросам репродуктивного здоровья в Юго-Восточной Азии, Шанхай, Китай. Получение одобрения комитета по этике проводилось в соответствии с национальными и международными рекомендациями, включая требования ВОЗ. Прохождение процедуры одобрения комитета по этике не означало автоматического поощрения или предоставления финансирования. Основное финансирование исследования было получено от ВОЗ в рамках программы по борьбе с ТБ и заболеваниями легких (ЮНЭЙДС). Будущие исследования будут финан- сироваться из других международных источников, таких как Европейский фонд развития, Американское агентство по международному развитию (USAID) и Фонд Форда.

Получение одобрения комитета по этике
Исследование было одобрено Консультативной группой по вопросам этики Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких, Париж, Франция, и Этническим комитетом по вопросам межэтнического взаимодействия по вопросам репродуктивного здоровья в Юго-Восточной Азии, Шанхай, Китай. Получение одобрения комитета по этике проводилось в соответствии с национальными и международными рекомендациями, включая требования ВОЗ. Прохождение процедуры одобрения комитета по этике не означало автоматического поощрения или предоставления финансирования. Основное финансирование исследования было получено от ВОЗ в рамках программы по борьбе с ТБ и заболеваниями легких (ЮНЭЙДС). Будущие исследования будут финан- сироваться из других международных источников, таких как Европейский фонд развития, Американское агентство по международному развитию (USAID) и Фонд Форда.

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

В таблице 1 представлены демографические и клинические характеристики включенных больных МЛУ-ТБ (n = 1240). В когорте большинство больных были мужчины (73%); средний возраст составил 36,2 года. Доля больных, лечение которых проводилось менее 8 месяцев. Все лечение проводилось под непосредственным присутствием врача, врача, инфекциониста и медицинского сестры. Факторы риска ПДН включали в себя: даты начала и завершения лечения, демографические данные больных, пребывание в гражданском секторе в НЦТБЛ в Тбилиси, Грузия и Университете Эмори в Атланте, Джорджия, США.

Выражение благодарности
Данной работе было проведено через Инициативу по подготовке и проведению структурированных исследований (SORT II) – глобальной инициативе по проведению Специальной Программы ВОЗ по проведению научных исследований и подготовке специалистов в области неопорожненных заболеваний (ЮАР, Восточная Африка, Индия, Гонконг, Япония, Китай, США, Европейский библиотечный центр борьбы с ТБ и заболеваниями легких, Париж, Франция, и Национальный центр по координации и развитию проектов по борьбе с ТБ в Грузии, Тбилиси, Грузия). Национальный центр по координации и развитию проектов по борьбе с ТБ в Грузии, Тбилиси, Грузия, финансирует закупку качественных диагностических наборов для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией (Женева, Швейцария). Дизайн, популяция и период проведения исследования
Данный проект был выполнен с участием сотрудников НЦТБЛ в Тбилиси, Грузия и Университета Эмори в Атланте, Джорджия, США.
ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что 29% всех больных, начавших лечение МЛУ-ТБ в течение 2009–2011гг., были потеряны для дальнейшего наблюдения во время лечения, и 40% являлись бактериовыделителями по посеву на момент ПДН. Другие исследования показали похожие высокие показатели ПДН больных МЛУ-ТБ, вместе эти данные наглядно показывают, насколько сложно добиться полного завершения больными МЛУ-ТБ рекомендованных курсов лечения препаратами второго ряда. Наш показатель ПДН был значительно выше рекомендованного ВОЗ целевого показателя 5%.11 Какие комбинации индивидуальных характеристик больных и характери- стик получаемого лечения были связаны с ПДН; для уменьшения числа больных ПДН необходим комплексный подход, направленный одновременно на несколько элементов.

Около 40% ПДН наблюдалось на интенсивной фазе (первые 8 месяцев), две трети этих больных были бактериовыделителями по посеву на момент ПДН. Хотя проведенное ранее в Перу исследование показало такой же процент бактериовыделителей по посеву (40%) на момент МЛУ-ТБ,3 о других исследованиях показателя негативации культуры у больных на момент ПДН не сообщалось. Учитывая высокий показатель бактериовыделения по посеву у больных, потерянных для дальнейшего наблюдения на ранних этапах лечения, они представляют высокий риск распространения МЛУ-ТБ в сообществе и для уменьшения числа больных ПДН необходим комплексный подход, направленный одновременно на несколько элементов.

Результаты одномерного и многомерного анализа факторов риска для времени до ПДН представлены в таблице 2. В многомерном анализе факторы, связанные с ПДН, включали: мужской пол, потребление наркотиков, табакокурение, лечение по поводу туберкулеза в анамнезе, локализацию ТБ, место и год начала лечения. Конверсия культуры через 2 месяца лечения также был существенно ниже у больных ПДН, по сравнению с теми, исход лечения которых был благоприятным (18% против 26%, соответственно).

Что касается времени до ПДН, медиана времени наблюдения больных ПДН составила 10 месяцев (межквартильный диапазон 5–17); 161 больной (41%) был потерян для дальнейшего наблюдения в течение первых 8 месяцев лечения МЛУ-ТБ, 81 (20%) - в течение следующих 9–12 месяцев, и 152 (39%) – спустя 12 месяцев после начала лечения МЛУ-ТБ (рис. 2). На момент МЛУ-ТБ 61% больных (231/381) прекратили бактериовыделение по культуре. Показатель негативации культуры на момент ПДН был существенно ниже у больных, прерывавших лечение в его начале (37%), чем у тех, кто был потерян для дальнейшего наблюдения спустя 9–12 месяцев (73%) или спустя более 12 месяцев (80%) от начала лечения МЛУ-ТБ (рис. 3).

Результаты одномерного и многомерного анализа факторов риска для времени до ПДН представлены в таблице 2. В многомерном анализе факторы, связанные с ПДН, включали: мужской пол, потребление наркотиков, табакокурение, лечение по поводу туберкулеза в анамнезе, локализацию ТБ, место и год начала лечения. Конверсия культуры через 2 месяца лечения также был существенно ниже у больных ПДН, по сравнению с теми, исход лечения которых был благоприятным (18% против 26%, соответственно).
### Таблица 1

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Характеристики</th>
<th>Всего (n = 1240)</th>
<th>Потеря для дальнейшего наблюдения (n = 395)</th>
<th>Успех лечения* (n = 845)</th>
<th>P-значение</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Пол</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Мужской</td>
<td>903 (73)</td>
<td>320 (81)</td>
<td>583 (69)</td>
<td>+0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Женский</td>
<td>337 (27)</td>
<td>75 (18)</td>
<td>262 (31)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Возраст, лет</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Среднее (СО)</td>
<td>36.2 (14)</td>
<td>37.2 (14)</td>
<td>35.8 (15)</td>
<td>0.09</td>
</tr>
<tr>
<td>Семейный статус</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0.71</td>
</tr>
<tr>
<td>В браке/совместное проживание</td>
<td>612 (49)</td>
<td>198 (50)</td>
<td>414 (49)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Не состоит в браке</td>
<td>628 (51)</td>
<td>197 (50)</td>
<td>431 (51)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Статус занятости</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0.11</td>
</tr>
<tr>
<td>Безработный</td>
<td>869 (70)</td>
<td>289 (73)</td>
<td>580 (69)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Прочее</td>
<td>371 (30)</td>
<td>106 (27)</td>
<td>265 (31)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Пребывание в местах лишения свободы</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>+0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Да</td>
<td>225 (18)</td>
<td>101 (26)</td>
<td>124 (15)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Нет</td>
<td>1015 (82)</td>
<td>294 (74)</td>
<td>721 (85)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Незаконное потребление наркотиков</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>+0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Да</td>
<td>51 (4)</td>
<td>23 (6)</td>
<td>28 (3)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Нет</td>
<td>1065 (86)</td>
<td>319 (81)</td>
<td>746 (88)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Неизвестно</td>
<td>124 (10)</td>
<td>53 (13)</td>
<td>71 (9)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Употребление алкоголя</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0.05</td>
</tr>
<tr>
<td>Да</td>
<td>424 (34)</td>
<td>154 (39)</td>
<td>270 (32)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Нет</td>
<td>780 (63)</td>
<td>230 (58)</td>
<td>550 (65)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Неизвестно</td>
<td>36 (3)</td>
<td>11 (3)</td>
<td>25 (3)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Табакокурение</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>+0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Да</td>
<td>443 (36)</td>
<td>175 (44)</td>
<td>268 (32)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Нет</td>
<td>797 (64)</td>
<td>220 (56)</td>
<td>577 (68)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ВИЧ-статус</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0.36</td>
</tr>
<tr>
<td>Положительный</td>
<td>36 (3)</td>
<td>14 (4)</td>
<td>22 (3)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Не положительный /неизвестен</td>
<td>1204 (97)</td>
<td>381 (96)</td>
<td>823 (97)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Категория больного</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Новый</td>
<td>508 (41)</td>
<td>138 (35)</td>
<td>370 (44)</td>
<td>+0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Ранее леченный</td>
<td>704 (57)</td>
<td>245 (62)</td>
<td>459 (54)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Неизвестно</td>
<td>28 (2)</td>
<td>12 (3)</td>
<td>16 (2)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Локализация ТБ</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>+0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Внелегочный</td>
<td>83 (7)</td>
<td>13 (3)</td>
<td>70 (8)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Легочный</td>
<td>1151 (93)</td>
<td>380 (96)</td>
<td>771 (91)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Неизвестно</td>
<td>6 (0.5)</td>
<td>2 (1)</td>
<td>4 (1)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Исходный статус микроскопии мазка</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>+0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Отрицательный</td>
<td>395 (32)</td>
<td>97 (25)</td>
<td>298 (35)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Положительный</td>
<td>769 (62)</td>
<td>277 (70)</td>
<td>492 (58)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Неизвестно</td>
<td>76 (6)</td>
<td>21 (5)</td>
<td>55 (7)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Негативация культуры через 2 месяца</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>+0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Да</td>
<td>292 (24)</td>
<td>71 (18)</td>
<td>221 (26)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Нет</td>
<td>948 (76)</td>
<td>324 (82)</td>
<td>624 (74)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Начало лечения, год</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>+0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>2009</td>
<td>430 (35)</td>
<td>126 (32)</td>
<td>304 (36)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2010</td>
<td>382 (31)</td>
<td>105 (27)</td>
<td>277 (33)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2011</td>
<td>428 (34)</td>
<td>164 (41)</td>
<td>264 (31)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ИМТ, кг/м²</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0.75</td>
</tr>
<tr>
<td>≤ 18.5</td>
<td>340 (27)</td>
<td>106 (27)</td>
<td>234 (28)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 18.5</td>
<td>900 (73)</td>
<td>289 (73)</td>
<td>611 (72)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Область</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0.15</td>
</tr>
<tr>
<td>Тбилиси</td>
<td>591 (48)</td>
<td>200 (51)</td>
<td>391 (46)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Другой</td>
<td>649 (52)</td>
<td>195 (49)</td>
<td>454 (54)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Излечен и лечение завершено.

МКД = межквартильный диапазон; СО = стандартное отклонение; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; ИМТ = индекс массы тела.
побочных явлений является важнейшим компонентом лечения МЛУ-ТБ. Медицинские работники фтизиатрической службы должны непрерывно обучаться выявлению, правильному ведению и коррекции побочных клинических явлений.

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

Мы рекомендуем проводить регулярный скрининг всех больных МЛУ-ТБ на наличие факторов риска, выявленных в нашем исследовании; при их выявлении больные нуждаются в более пристальном и интенсивном наблюдении. Они нуждаются также в оказании им поддержки и помощи, например, в проведении опиоидной заместительной терапии, лечении от алкогольной зависимости и курения.

Несмотря на то, что эффективность системы поощрений больных варьируется, доказано, что выплата денежных поощрений эффективнее немонетарных поощрений улучшает приверженность больных лечению и удерживает их на лечении. Страна планирует заново за-

Таблица 2

<table>
<thead>
<tr>
<th>Характеристики</th>
<th>Одномерный анализ</th>
<th>Многомерный анализ*</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Пол</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Мужской</td>
<td>1.69 (1.31–2.17)</td>
<td>1.37 (1.04–1.79)</td>
</tr>
<tr>
<td>Женский</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Возраст, лет</td>
<td>1.01 (0.99–1.01)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Семейный статус</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>В браке</td>
<td>1.03 (0.84–1.25)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Не состоит в браке</td>
<td></td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Статус занятости</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Безработный</td>
<td>1.17 (0.93–1.46)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Другой</td>
<td>1.00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Пребывание в местах лишения свободы</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Да</td>
<td>1.67 (1.33–2.09)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Нет</td>
<td>1.00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Незаконное потребление наркотиков</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Да</td>
<td>1.69 (1.11–2.58)</td>
<td>1.60 (1.04–2.46)</td>
</tr>
<tr>
<td>Нет</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Неизвестно</td>
<td>1.52 (1.13–2.03)</td>
<td>1.38 (1.03–1.86)</td>
</tr>
<tr>
<td>Употребление алкоголя</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Да</td>
<td>1.25 (1.02–1.53)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Нет</td>
<td>1.00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Неизвестно</td>
<td>1.05 (0.57–1.91)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Табакокурение</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Да</td>
<td>1.52 (1.25–1.85)</td>
<td>1.34 (1.08–1.66)</td>
</tr>
<tr>
<td>Нет</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>ВИЧ статус</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Положительный</td>
<td>1.27 (0.74–2.16)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Не положительный/неизвестно</td>
<td>1.00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Категория больного</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Новый</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Ранее леченный</td>
<td>1.34 (1.09–1.65)</td>
<td>1.35 (1.09–1.68)</td>
</tr>
<tr>
<td>Неизвестно</td>
<td>1.61 (0.89–2.91)</td>
<td>1.61 (0.86–2.93)</td>
</tr>
<tr>
<td>Локализация ТБ</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Внелегочный ТБ</td>
<td>2.19 (1.26–3.80)</td>
<td>2.03 (1.16–3.35)</td>
</tr>
<tr>
<td>Легочный</td>
<td>2.21 (0.50–9.81)</td>
<td>1.93 (0.43–6.75)</td>
</tr>
<tr>
<td>Неизвестно</td>
<td>0.70 (0.56–0.89)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Положительный</td>
<td>1.00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Неизвестно</td>
<td>0.83 (0.53–1.29)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Негативация культуры через 2 месяца</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Да</td>
<td>0.72 (0.56–0.93)</td>
<td>0.76 (0.59–0.99)</td>
</tr>
<tr>
<td>Нет</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>Начало лечения, год</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2009</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
<tr>
<td>2010</td>
<td>0.92 (0.69–1.16)</td>
<td>0.92 (0.71–1.20)</td>
</tr>
<tr>
<td>2011</td>
<td>1.36 (1.07–1.71)</td>
<td>1.46 (1.14–1.85)</td>
</tr>
<tr>
<td>ИМТ, кг/м²</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>≤18.5</td>
<td>0.97 (0.78–1.21)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>&gt;18.5</td>
<td>1.00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Область</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Тбилиси</td>
<td>1.19 (0.98–1.45)</td>
<td>1.30 (1.07–1.59)</td>
</tr>
<tr>
<td>Другая</td>
<td>1.00</td>
<td>1.00</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Скорректированные ОР представлены только для переменных, включенных в многомерную модель.

ОР = отношение риска; ДИ = доверительный интервал; сОР = скорректированное ОР;
ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; ИМТ = индекс массы тела.
пустить комплексный пакет мер, направленных на улучшение при-
проверженности лечения (с помощью денежных поощрений) в 2014г.
Два обусловленным лечением фактором, связанным с ПДН, были год и место начала лечения. Во многих исследованиях было установлено, что более поздний год начала лечения был связан с бо-
лее высокими показателями ПДН, считается, что это является резуль-
татом увеличения размера когорты больных МЛУ-ТБ и, как следствие, невозможности предоставления индивидуализированной, ориенти-
рованной на пациента помощи.6,18 Уменьшается соотношение числа 
медработников-больных, и ограниченные финансовые ресурсы НПТ 
распространяются между все большим числом пациентов. В Грузии об-
щее число больных МЛУ-ТБ, находящихся на лечении, непрерывно 
увеличивалось с 2009г. по 2011г., что может быть причиной более вы-
соких показателей ПДН. Больница НЦТБЛ и дочерние клиники в Тби-
лисе оказывают медицинскую помощь больництву больных МЛУ-ТБ в стране, что по указанным выше причинам могло привести к более 
высокой частоте ПДН, чем в других областях, где имеется возмож-
ность оказания пациент-ориентированной, децентрализованной помощи. Дополнительным фактором, вероятно связанным с более 
высоким показателем ПДН в 2011г, является появившаяся недавно тенден-
ция у больных из стран бывших республик СССР обращаться за меди-
цинской помощью в других странах. В отчете 2013г. говорится о боль-
шом числе больных МЛУ-ТБ из Грузии, обращающихся за медицинской помощью в Франции, включая 26 больных в 2012г.19 Это говорит об экстренной необходимости оценки отнечения боль-
ных к качеству медицинской помощи в Грузии и поиска способов со-
вершенствования лечения МЛУ-ТБ.

Основными преимуществами нашего исследования были: боль-
шая когорта, вошедшая в исследование, включая статус негативно-
вой пробы на МЛУ, что и определило выбор исследования, где зара-
гировались ретроспективные, стандартно собираемых программных 
данных, отсутствие информации о неблагоприятных побочных явле-
ниях и сочетаных патологиях, включающая диабет и психические рас-
стройства, систематического учета которых не ведется. Отсутствие 
дат госпитализации также не позволило нам оценить эффект дли-
тельности госпитализации на ПДН.

В качестве заключения отметим, что наше исследование показало 
настораживающе высокий показатель ПДН у больных МЛУ-ТБ и высо-
кий показатель бактериовыделения по посеву на момент ПДН. Поте-
рные для дальнейшего наблюдения больные представляют угрозу 
распространения МЛУ в обществе, результаты нашего исследо-
вания показали, что для решения данной проблемы необходим ком-
плексный подход.

С учетом национального контекста можно предложить следующие рекомендации:

- совершенствование коррекции неблагоприятных побочных явле-
ний за счет создания системы фармакондзора, подключенной к 
электронной базе данных по ТБ;

- обучение медработников лечению побочных эффектов противоту-
беркулезных препаратов;

- проведение скрининга наличия у больных факторов риска, выяв-
ленных в ходе данного исследования, и интенсивное контрольное наблюдение;

- использование системы поощрений и оказание дополнительной 
помощи больным;

- децентрализация лечебных учреждений в Тбилиси, с целью улуч-
шения соотношения числа врачей и пациентов на лечебный центр.

Список литературы


3 Frankie M F, Appleton S C, Bayona J, et al. Risk factors and mortality associated with 
defaul from multidrug-resistant tuberculosis treatment. Clin Infect Dis 2008: 46: 
1844–1851.

4 Geggia M, Kalandadze I, Kemper R R, Magee M J, Blumberg H M. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and 

5 Geggia M, Jenkins H E, Kalandadze I, Furin J. Outcomes of children treated for 
Dis 2013: 17: 624–629.

6 Toczek A, Cox H, du Cros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in 
drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung 


8 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-

9 Tukvdzadze N, Kemper R R, Kalandadze I, et al. Use of a molecular diagnostic test in AFB 
smear positive tuberculosis suspects greatly reduces time to detection of multidrug 
resistant tuberculosis. PLOS ONE 2012; 7:e31563.

10 Hosmer D W Lemeshow S, May S. Applied survival analysis: regression modeling of 

11 World Health Organization. Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis: the Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and 
Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region 2011–15. 


15 Lutge E E, Wiysonge C S, Knight S E, Volmink J. Material incentives and enablers in the 
implementation of intensified treatment directly observed therapy for tuberculosis in 

default from multidrug-resistant tuberculosis treatment. Clin Infect Dis 2008; 46: 
1844–1851.

17 Lutge E, Wiysonge C S, Knight S E, Volmink J. Material incentives and enablers in the 
implementation of intensified treatment directly observed therapy for tuberculosis in 

18 Lutge E, Wiysonge C S, Knight S E, Volmink J. Material incentives and enablers in the 
implementation of intensified treatment directly observed therapy for tuberculosis in 

19 Geggia M, Kalandadze I, Kemper R R, Magee M J, Blumberg H M. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and 

20 Hosmer D W Lemeshow S, May S. Applied survival analysis: regression modeling of 

21 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-

22 Tukvdzadze N, Kemper R R, Kalandadze I, et al. Use of a molecular diagnostic test in AFB 
smear positive tuberculosis suspects greatly reduces time to detection of multidrug 
resistant tuberculosis. PLOS ONE 2012; 7:e31563.