



Результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью среди ключевых групп населения в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан

З.Х. ТИЛЛОЕВА¹, А.С. МИРЗОЕВ^{2,3}

¹ ГУ «Городская дезинфекционная станция», г. Душанбе, Республика Таджикистан

² ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», г. Душанбе, Республика Таджикистан

³ ГУ «Научно-исследовательский институт профилактической медицины Таджикистана», г. Душанбе, Республика Таджикистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить изменения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди ключевых групп населения г. Душанбе, включая период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование медицинских документов 431 пациента с МЛУ-ТБ, зарегистрированных для лечения в г. Душанбе (в 2017-2019 гг. – группа 1 и в 2020-2021 гг. – группа 2 (период пандемии COVID-19)).

Результаты. Продолжительность лечения составила $15,4 \pm 6,9$ месяцев в группе 1, а в группе 2 – $10,8 \pm 4,3$ месяцев, что связано с внедрением в этой группе краткосрочных режимов лечения. При этом в группе 2 отмечено увеличение эффективности лечения МЛУ-ТБ до 85% по сравнению с 80% в группе 1, что связано с использованием новых препаратов и схем с их использованием. В группе 1 обнаружена статистически значимая ассоциация между неэффективным лечением МЛУ-ТБ: с мужским полом (OR=2,3 (1,36-4,04); p=0,002); наличием ВИЧ-инфекции (OR=2,35 (1,37-4,05); p=0,011); наличием гепатита С (OR=3,0 (1,87-4,8); p<0,001); потреблением алкоголя (OR=3,2 (1,96-5,2); p<0,001) и наркотических средств (OR=3,99 (2,5-6,2); p<0,001); пребыванием ранее в местах лишения свободы (OR=2,6 (1,48-4,6); p<0,001); отсутствием места работы (OR= 3,5 (1,8-6,7); p<0,001); отсутствием определенного места жительства (OR=5,0 (3,9-6,5); p=0,0011). В группе 2 неэффективное лечение МЛУ-ТБ статистически значимо ассоциировано с наличием гепатита С (OR=3,3 (1,5-7,2); p=0,02), потреблением алкоголя и наркотических средств (OR= 4,4 (1,95-10,1); p=0,026), а также (в отличие от группы 1) – с трудовой миграцией (OR=3,0 (1,45-6,2); p=0,0068), стационарным лечением (OR=3,8 (1,36-10,64); p=0,0056), при этом отсутствует ассоциация с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, детерминанты, неэффективное лечение, COVID-19.

Для цитирования: Тиллоева З.Х., Мирзоев А.С. Результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью среди ключевых групп населения в период пандемии COVID-19 в г. Душанбе, Таджикистан // Туберкулёт и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 3. – С. 24–33. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-24-33>

Results of Treatment of Patients with Multiple Drug Resistant Tuberculosis among Key Populations during the COVID-19 Pandemic in Dushanbe, Tajikistan

Z.KH. TILLOEVA¹, A.S. MIRZOEV^{2,3}

¹ City Disinfection Station, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

³ Tajik Scientific Research Institute of Preventive Medicine, Dushanbe, Republic of Tajikistan

ABSTRACT

The objective: to identify changes in effectiveness of treatment of multiple drug resistant tuberculosis among key populations in Dushanbe, including the period of the COVID-19 pandemic.

Subjects and Methods. Retrospective study of medical records of 431 MDR TB patients registered for treatment in Dushanbe was conducted (2017-2019 - Group 1 and 2020-2021 - Group 2 (the COVID-19 pandemic period)).

Results. The duration of treatment was 15.4 ± 6.9 months in Group 1, and 10.8 ± 4.3 months in Group 2, which was due to the introduction of short-course regimens in that group. At the same time, in Group 2 there was an increase in effectiveness of MDR TB treatment to 85% versus 80% in Group 1, which was due to the use of new drugs and regimens containing them. In Group 1, a statistically significant association was found between MDR TB treatment failure and the following parameters: male gender (RR=2.3 (1.36-4.04), p=0.002), positive HIV status (RR=2.35 (1.37-4.05), p=0.011), hepatitis C infection (RR=3.0 (1.87-4.8), p<0.001), alcohol (RR=3.2 (1.96-5.2), p<0.001) and substances abuse (RR=3.99 (2.5-6.2), p<0.001), previous imprisonment (RR=2.6

(1.48-4.6), $p<0.001$), unemployment (RR=3.5 (1.8-6.7), $p <0.001$), and homelessness (RR=5.0 (3.9-6.5), $p=0.0011$). In Group 2, failure of MDR TB treatment was statistically significantly associated with hepatitis C (RR=3.3 (1.5-7.2), $p=0.02$), alcohol and drug abuse (RR= 4.4 (1.95-10.1). $p =0.026$), as well as (unlike Group 1) labor migration (RR=3.0 (1.45-6.2), $p=0.0068$), in-patient treatment (RR=3.8 (1.36-10.64), $p=0.0056$), while there was no association with HIV status.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, determinants, ineffective treatment, COVID-19.

For citation: Tilloeva Z.Kh., Mirzoev A.S. Results of treatment of patients with multiple drug resistant tuberculosis among key populations during the COVID-19 pandemic in Dushanbe, Tajikistan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 3, pp. 24–33. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-24-33>

Для корреспонденции:
Тиллоева Зулфия Хайбуллоевна
E-mail: ztilloeva@gmail.com

Correspondence:
Zulfia Kh. Tilloeva
Email: ztilloeva@gmail.com

Введение

Основными целями лечения туберкулеза являются: излечение пациентов; минимизация риска их смерти и инвалидизации; уменьшение передачи *M. tuberculosis* другим лицам [2, 8]. Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) имеет низкую эффективность, большую длительность и сопровождается выраженным нежелательными явлениями (НЯ) [3, 9].

По оценочным данным, заболеваемость МЛУ-ТБ в Республике Таджикистан в 2019 г. составила 26 на 100000 населения. Из-за труднодоступности многих населенных пунктов, особенно в зимний период, в стране доступно проведение теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к фторхинолонам генотипическими методами (Hain test на препараты второго ряда (LPASL) только для 41% всех случаев МЛУ-ТБ [11]. Но даже этого было достаточно, чтобы при обследовании больных туберкулезом детей и подростков увеличить долю МЛУ-ТБ с 4% (2014 г.) до 12% (2018 г.) [1, 6]. В 2017 г. были внедрены краткосрочные режимы лечения (КРЛ) МЛУ-ТБ как с инъекционно-пероральными, так и только пероральными схемами лечения в дополнение к ранее существующим длительным режимам лечения (ДРЛ) [11], согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Во второй половине 2020 г. в рамках исследований в стране внедрены короткий модифицированный режим лечения Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs и краткосрочный режим лечения, содержащий бедаквилин, претоманид и линезолид (BPaL) [12].

Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на диагностику и лечение ТБ, так, в первый ее год наблюдалось снижение выявления ТБ, включая МЛУ-ТБ, что вероятнее всего было связано с пере-профилированием служб здравоохранения на борьбу с пандемией. Данное обстоятельство привело к увеличению смертности от туберкулеза [4, 5, 13] и потребовало выявление групп с высоким риском неэффективного лечения ТБ и организации среди них профилактических мероприятий.

Цель исследования

Определить изменения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди ключевых групп населения г. Душанбе, включая период пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, включающее всех больных с лабораторно подтвержденным или клинически установленным диагнозом МЛУ-ТБ, зарегистрированных для лечения в период 2017-2021 гг. центром защиты населения от туберкулеза г. Душанбе Республики Таджикистан. МЛУ-ТБ клинически установлен у больных без бактериовыделения из семейных контактов с МЛУ-ТБ. Исследовалась эффективность лечения МЛУ-ТБ в условиях реализации программы защиты населения от ТБ. Выбор места исследования определен тем, что г. Душанбе является самым густонаселенным городом страны: по данным Программы развития Организации Объединенных Наций (WorldPop), оценочное число населения в 2020 г. составило 1,6 млн. [7]. Эффективное лечение включало больных с результатом лечения «излечены» и «лечение завершено», критерии которых описаны в руководстве ВОЗ [10]. Неуспешное лечение в данном исследовании объединяло следующие исходы лечения: «смерть», «безуспешное лечение», «потеря для последующего наблюдения». Частота эффективного лечения высчитывалась как доля больных с результатом «излечены» + «лечение завершено» среди всех больных, получавших лечение по режиму МЛУ-ТБ. В зависимости от периода регистрации больные разделены на две группы: группа 1 – до пандемии COVID-19 (2017-2019 гг.), группа 2 – в период пандемии (2020-2021 гг.).

Эффективность лечения МЛУ-ТБ изучалась в зависимости от пола, возраста, локализации ТБ процесса, истории лечения, контакта в семье, сопутствующих состояний и образа жизни, наличия работы, индекса массы тела, места жительства, спектра устойчивости МБТ, режима лечения.

В данном исследовании в термин «сопутствующие заболевания» включены: ишемическая болезнь сердца; гипертоническая болезнь 1-3 степени; анемия; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и органов дыхания; информация о них собрана из формы «Извещение о больном ТБ». Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле Кетле для больных 18 лет и старше.

Группы риска по ТБ, согласно данным эпидемиологического надзора г. Душанбе, включают: мигрантов; лиц без определенного места жительства; наркопотребителей; потребителей алкоголя; безработных; лиц, ранее находившихся в местах лишения свободы (МЛС); лиц, живущих с ВИЧ; больных сахарным диабетом; гепатитом С; медицинских работников и контактных лиц с больным туберкулезом.

Следующие режимы лечения МЛУ-ТБ были использованы в г. Душанбе за период 2017-2021 гг.:

- длительный (индивидуальный) режим, включающий капреомицин (Cm) или амикацин (Am), левофлоксацин (Lfx), протионамид (Pto), циклосерин (Cs), пиразинамид (Z), ПАСК (PAS) в течение 18-36 месяцев;
- пероральный длительный режим, включающий левофлоксацин или моксифлоксацин, линезолид, клофазимин продолжительностью 18 месяцев (18 Bdq (6m) -Lfx/Mxf-Lzd-Cfz);
- краткосрочный режим, включающий моксифлоксацин (Mxf), каприомицин (Cm) или амикацин (Am), клофазимин (Cfz), протионамид (Pto), пиразинамид (Z), этамбутол (E) и изониазид в высоких дозах (Hh), продолжительностью 9-11 месяцев (4 (6) Mfx - Am(Cm)- Cfz-Pto-Z-E-Hh /5Mfx-Cfz-Z-E);
- короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин (4-6 Bdq (6m)-Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/5 Lfx-Cfz-Z-E);
- короткий модифицированный режим лечения Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs (39 недель);

- ВРаL – короткий полностью пероральный бедаквилин, претонамид, линезолид режим или (6-9 Bdq-Pa-Lzd).

Результат лечения определялся согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения «Определения и система отчетности по туберкулезу – пересмотр 2013 г. (обновление от декабря 2014 г.)» [10]. Для определения факторов риска неблагоприятных исходов был использован однофакторный анализ путем расчета отношения рисков (ОР) и 95%-го доверительного интервала (ДИ). Анализ данных проводился с использованием программы Epi Info, версия 7.2.4. Ассоциация неэффективного исхода лечения с изучаемыми факторами проводилась как в общей группе (2017-2021 гг.), так и в группах 1 и 2. Значение $p < 0,05$ означало, что ассоциация между наличием исследуемого фактора и исходом лечения статистически значимо.

Результаты исследования

Всего 431 пациент был вовлечен в лечение МЛУ-ТБ разными режимами с общей успешностью 82%. Наилучшая эффективность отмечена у пациентов, получавших короткий полностью пероральный режим лечения 98% (76/77), на втором месте был короткий модифицированный режим лечения и короткий ВРаL режим – 92% (34/37 и 12/13 соответственно), затем краткосрочный режим лечения 85% (51/60). Эффективность длительных режимов составила: 76% (121/160) для индивидуального режима лечения и 70% (59/84) для полностью перорального длительного режима лечения (табл. 1).

Эффективность лечения больных с ТБ легких составила 79%, ТБ внелегочной локализации – 88%. Эффективность лечения среди впервые выявленных больных составила 83%, повторных – 79%,

Таблица 1. Результаты лечения больных МЛУ-ТБ в зависимости от режима лечения, общая группа 2017-2021 гг., г. Душанбе (431 пациент)

Table 1. Treatment results of MDR TB patients depending on the treatment regimen, united groups, 2017-2021, Dushanbe (431 patients)

Показатели	Длительный режим лечения		Короткий режим лечения			
	Индивидуальный <i>n</i> = 160 (37%)	Полностью пероральный <i>n</i> = 84 (19%)	Пероральный, включающий бедаквилин <i>n</i> = 77 (18%)	Краткосрочный <i>n</i> = 60 (14%)	Модифицированный <i>n</i> = 37 (9%)	ВРаL <i>n</i> = 13 (3%)
	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)	абс (%)
Успешность лечения						
Эффективное лечение	121 (76)	59 (70)	76 (98)	51 (85)	34 (92)	12 (92)
Безуспешное лечение	39 (24)	25 (30)	1 (2)	9 (15)	3 (8)	1 (8)
Результаты лечения						
Излечение	96 (60)	49 (58)	38 (49)	30 (50)	20 (54)	8 (61)
Лечение завершено	25 (16)	10 (12)	38 (49)	21 (35)	14 (38)	4 (31)
Неэффективное лечение	3 (2)	4 (5)	0	4 (7)	1 (3)	0
Потеря для последующего наблюдения	12 (7)	6 (7)	0	3 (5)	0	0
Смерть	24 (15)	15 (18)	1 (2)	2 (3)	2 (5)	1 (8)

Таблица 2. Эффективность лечения МЛУ-ТБ в зависимости от социально-демографических и клинико-эпидемиологических характеристик. Общая группа 2017-2021 гг.

Table 2. Effectiveness of MDR TB treatment depending on socio-demographic and clinical-epidemiological parameters. United groups, 2017-2021

Показатели	Всего n=431	Эффективное лечение n=353, абс(%)	Неэффективное лечение n=78, абс (%)	ОР (95% ДИ)	p-значение
Пол					
Мужской	232 (54)	177 (76)	55 (24)	2,1 (1,3-3,2)	0,002
Женский	199 (46)	176 (87)	27 (13)	ref	
Возрастные группы					
Дети до 18 лет	48 (11)	48 (100)	0	∞	<0,001
18-44 лет	253 (59)	207 (82)	46 (18)	ref	
45-64 лет	106 (24)	83 (76)	23 (24)	1,2 (0,8-1,9)	0,53
65 и старше	24 (6)	15 (63)	9 (37)	2,1 (1,2-3,7)	0,03
Локализация					
ТБ легких	342 (79)	273 (77)	69 (23)	1,99 (1,04-3,8)	0,04
Внелегочный ТБ	89 (21)	80 (90)	9 (10)	ref	
История лечения					
Новые случаи	313 (73)	260 (83)	53 (17)	ref	
Ранеелеченные случаи	118 (27)	93 (79)	25 (21)	1,3 (0,8-1,9)	0,37
Контакт с больным ТБ	129 (30)	110 (85)	19 (15)	0,75 (0,47-1,21)	0,29
Сахарный диабет	70 (16)	55 (79)	15 (21)	1,2 (0,8-2,0)	0,53
Больные с ТБ/ВИЧ-и	36 (8)	22 (61)	14 (39)	2,4 (1,5-3,8)	0,0016
Вирусные гепатиты С	38 (9)	20 (53)	18 (47)	3,1 (2,1-4,7)	<0,001
Наркотребление	18 (4)	6 (33)	12 (67)	4,2 (2,8-6,2)	<0,001
Употребление алкоголя	23 (5)	10 (44)	13 (56)	3,5 (2,3-4,8)	<0,001
Больные с историей лишения свободы	24 (6)	13 (54)	11 (46)	4,2 (2,8-6,2)	<0,001
Трудовые мигранты	85 (20)	59 (69)	26 (31)	1,2 (1,05-1,4)	0,0015
Место лечения					
Стационарное	243 (56)	190 (78)	53 (22)	1,6 (1,06-2,5)	0,03
Амбулаторное	188 (44)	163 (87)	25 (13)	ref	
Индекс массы тела (взрослые)	383	305 (80)	78 (20)		
<18,5	97 (26)	74 (77)	23 (23)	1,16 (0,7-1,8)	0,6
18-24,5	216 (56)	172 (80)	44 (20)	ref	
>25	70 (18)	59 (84)	11 (16)	0,77 (0,4-1,4)	0,49
Занимаемая позиция	337	271 (80)	66 (20)		
Работающий	180 (52)	161 (89)	19 (11)	ref	
Безработный	157 (48)	110 (70)	47 (30)	2,8 (1,7-4,6)	<0,001
Место жительства	431	353 (82)	78 (18)		
Собственное жилье	344 (80)	283 (82)	61 (18)	ref	
Арендованное жилье\общежитие	78 (18)	67 (86)	11 (14)	0,8 (0,4-1,5)	0,55
Без определенного места жительства	9 (2)	3 (33)	6 (67)	3,8 (2,2-6,3)	0,001
Спектр устойчивости МЛУ-ТБ					
ТБ с МЛУ	270 (63)	229 (85)	41 (15)	ref	
ТБ с пре-ШЛУ	98 (23)	77 (79)	21 (21)	1,4 (0,88-2,26)	0,21
ТБ с ШЛУ	63 (14)	47 (75)	16 (25)	1,67 (1,01-2,78)	0,079

ТБ – туберкулез; ТБЛ – туберкулез легких; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость;

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; ДИ – доверительный интервал: ref – строка сравнения.

TB – tuberculosis; PTB – pulmonary tuberculosis; MDR – multiple drug resistance; XDR – extensive drug resistance;

CI – confidence interval: ref – reference line.

Таблица 3. Сравнение эффективности лечения в группах 1 и 2 в зависимости от демографических и клинико-эпидемических данных

Table 3. Comparison of treatment effectiveness in Groups 1 and 2 depending on demographic and clinical-epidemiological data

Показатели	Группа 1				
	Всего (n=278)	Эффективное лечение (n=223)	Неэффективное лечение (n=55)	Отношение рисков (95% ДИ)	<i>p</i>
Продолжительность лечения (мес.)	15,4±6,9 (0,03-37,2)	17,2±5,4 (8,8-37,2)	8,4±7,7 (0,03-36,0)		<0,001
Пол					
Мужской	148 (53)	108 (73)	40 (27)	2,3 (1,36-4,04)	0,002
Женский	130 (47)	115 (88)	15 (12)		
Возрастные группы					
Дети до 18 лет	27 (10)	27 (100)	0	0	0,009
18-44 лет	159 (57)	129 (81)	30 (19)	ref	
45-64 лет	77 (28)	59 (77)	18 (23)	1,24 (0,74-2,08)	0,53
65 и старше	15 (5)	8 (53)	7 (47)	2,47 (1,32-4,64)	0,029
Локализация					
ТБ легких	237 (85)	185 (78)	52 (22)	2,99 (0,98-9,15)	0,05
Внелегочный ТБ	41 (15)	38 (93)	3 (7)	ref	
История лечения					
Новые случаи	200 (72)	163 (82)	37 (18)	ref	
Ранеелеченные случаи	78 (28)	60 (77)	18 (23)	1,24 (0,76-2,05)	0,49
Больные с ТБ/ВИЧ-и	24 (9)	14 (58)	10 (42)	2,35 (1,37-4,05)	0,011
Сахарный диабет	43 (15)	33 (77)	10 (23)	1,2 (0,66-2,2)	0,68
Вирусный гепатит С	26 (9)	13 (50)	13 (50)	3 (1,87-4,8)	<0,001
Контакт с больным ТБ	81 (29)	65 (80)	16 (20)	0,99 (0,59-1,68)	1
Употребление алкоголя	18 (6)	8 (44)	10 (56)	3,2 (1,96-5,2)	<0,001
Наркопотребление	13 (5)	4 (31)	9 (69)	3,99 (2,5-6,2)	<0,001
Больные с историей лишения свободы	17 (6)	9 (53)	8 (47)	2,6 (1,48-4,6)	<0,001
Трудовые мигранты	58 (21)	41 (71)	17 (29)	1,7 (1,04-2,78)	0,06
Место лечения					
Стационарное	158 (57)	124 (78)	34 (22)	1,23 (0,75-2)	0,49
Амбулаторное	120 (43)	99 (83)	21 (17)	ref	
Индекс массы тела (взрослые)	251	196 (78)	55 (22)		
<18,5	62 (25)	49 (79)	13 (21)	0,9 (0,5-1,64)	0,94
18,5-25	146 (58)	113 (77)	33 (23)	ref	
>25	43 (17)	34 (79)	9 (21)	0,9 (0,48-1,78)	0,98
Социальный статус	221	175 (79)	46 (21)		
Работающий	109 (49)	99 (91)	10 (9)		
Безработный	112 (51)	76 (68)	36 (32)	3,5 (1,8-6,7)	<0,001
Место жительства					
Собственное жилье	221 (80)	177 (80)	44 (20)	ref	
Арендованное жильё/общежитие	53 (19)	46 (87)	7 (23)	0,66 (0,3-1,4)	0,35
Без определенного места жительства	4 (1)	0	4 (100)	5 (3,9-6,5)	0,0011
Спектр лекарственной устойчивости МБТ					
МЛУ	165 (59)	137 (83)	28 (17)	ref	
пре-ШЛУ	69 (25)	53 (77)	16 (23)	1,37 (0,79-2,4)	0,35
ШЛУ	44 (16)	33 (75)	11 (25)	1,47 (0,8-2,7)	0,32
Режимы лечения					
Длительный режим для ТБ с МЛУ/ШЛУ	154	119 (77)	35 (23)	0,91 (0,49-1,67)	0,93
Полностью пероральный длительный режим лечения	40	30 (75)	10 (25)	ref	
Короткий полностью пероральный режим, включающий бедафвилин	28	27 (96)	1 (4)		
Краткосрочный режим лечения	56	47 (84)	9 (15)		
Короткий модифицированный режим лечения	0	0	0		
Короткий бедафвилин, претонамид, линезолид режим (BPaL)	0	0	1 (8)		

ТБ – туберкулез; ТБЛ – туберкулез легких; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость;

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; МБТ – микобактерии туберкулеза; ДИ – доверительный интервал.

TB – tuberculosis; PTB – pulmonary tuberculosis; MDR – multiple drug resistance;

XDR – extensive drug resistance; MTB – tuberculous mycobacteria; CI – confidence interval.

Группа 2					Сравнение групп 2 и 1	
Всего (n=153)	Эффективное лечение (n=130)	Неэффективное лечение (n=23)	Отношение рисков (95% ДИ)	p	Скорректированное отношение рисков (95% ДИ)	p
10,6±4,4 (0,03-25,1)	11,5±2,8 (6,1-22,8)	8,2±8,1 (0,3-25,1)		<0,001		
84 (55)	69 (82)	15 (18)	1,5 (0,69-3,4)	0,39	2,39 (1,37-4,26)	0,001
69 (45)	61 (88)	8 (12)				
21 (14)	21 (100)	0	0	0,04		
94 (61)	78 (83)	16 (17)	ref			
29 (19)	24 (83)	5 (17)	1,01 (0,4-2,5)	1,0	1,18 (0,75-1,84)	0,58
9 (6)	7 (78)	2 (22)	1,3 (0,36-4,8)	1,0	2,06 (1,16-3,67)	0,045
105 (69)	88 (84)	17 (16)	1,29 (0,54-3,08)	0,72	1,95 (0,98-3,87)	0,062
48 (31)	42 (88)	6 (12)	ref			
113 (74)	97 (86)	16 (14)	ref			
40 (26)	33 (83)	7 (17)	1,23 (0,55-2,78)	0,8	1,24 (0,81-1,9)	0,39
12 (8)	8 (67)	4 (33')	2,47 (1,0-6,1)	0,08	2,38 (1,5-3,8)	0,0017
27 (18)	22 (81)	5 (19)	1,29 (0,53-3,2)	0,56	1,24 (0,75-2,05)	0,51
12 (8)	7 (58)	5 (42)	3,3 (1,5-7,2)	0,02	3,07 (2,04-4,61)	<0,001
48 (31)	45 (94)	3 (6)	0,32 (0,1-1,1)	0,07	0,76 (0,47-1,22)	0,31
5 (3)	2 (40)	3 (60)	4,4 (1,95-10,1)	0,026	3,44 (2,25-5,2)	<0,001
5 (3)	2 (40)	3 (60)	4,4 (1,95-10,1)	0,026	4,09 (2,76-6,07)	<0,001
7 (5)	4 (57)	3 (43)	3,1 (1,21-8,07)	0,069	2,74 (1,68-4,45)	<0,001
27 (18)	18 (67)	9 (33)	3,0 (1,45-6,2)	0,0068	2,0 (1,34-3,01)	0,0017
85 (56)	66 (78)	19 (22)	3,8 (1,36-10,64)	0,0056	1,63 (1,06-2,52)	0,033
68 (44)	64 (94)	4 (6)				
132	109 (82)	23 (17)				
35 (27)	25 (71)	10 (29)	1,82 (0,86-3,87)	0,19	1,17 (0,75-1,8)	0,59
70 (53)	59 (84)	11 (16)				
27 (20)	25 (93)	2 (7)	0,47 (0,11-1,99)	0,46	0,79 (0,44-1,44)	0,56
116 (76)	96 (83)	20 (17)				
71 (61)	62 (87)	9 (13)				
45 (39)	34 (76)	11 (24)	1,92 (0,87-4,28)	0,166	2,86 (1,73-4,73)	<0,001
123 (80)	106 (86)	17 (14)				
25 (17)	21 (84)	4 (16)	2,5 (0,62-10,14)	0,24	0,79 (0,44-1,42)	0,52
5 (3)	3 (60)	2 (40)	2,89 (0,91-9,24)	0,16	4,04 (2,51-6,52)	<0,001
105 (69)	92 (88)	13 (12)				
29 (19)	76 (77)	22 (23)	1,39 (1,54-3,59)	0,79	1,37 (0,86-2,2)	0,26
19 (12)	14 (74)	5 (26)	2,13 (0,86-5,27)	0,218	1,6 (0,99-2,7)	0,09
6	2 (33)	4 (67)	1,96 (0,97-3,94)	0,18	2,9 (1,6-5,5)	0,032
44	29 (66)	15 (34)	ref		1,36 (0,69-2,68)	0,47
49	49 (100)	0				
4	4 (100)	0				
37	34 (92)	3 (8)				
13	12 (92)	1 (8)				

ассоциации между историей предшествующего лечения и неэффективным исходом не обнаружено ($OP=1,3$; 95% ДИ 0,8-1,9; $p=0,39$). Неэффективный исход статистически значимо чаще встречался у пациентов мужского пола ($OP=2,1$; 95% ДИ 1,3-3,2; $p=0,002$). При сравнении эффективности лечения в возрастных группах после 100% эффективности лечения МЛУ-ТБ у детей до 18 лет следуют больные в возрасте 18-44 лет (82%), 45-64 лет (76%); наименьшая эффективность отмечена у лиц 65 лет и старше (63%). Также риск неэффективного лечения МЛУ-ТБ статистически значимо выше у больных с ТБ легких ($OP=1,99$; 95% ДИ 1,04-3,8; $p=0,04$), больных с МЛУ ТБ при сочетании: с ВИЧ-инфекцией ($OP=2,4$; 95% ДИ 1,5-3,8; $p<0,0016$), с гепатитом С ($OP=3,1$; 95% ДИ 2,1-4,7; $p<0,001$), с употреблением наркотических средств ($OP=4,2$; 95% ДИ 2,8-6,2; $p<0,001$), алкоголя ($OP=3,5$; 95% ДИ 2,3-4,8; $p<0,001$), больных, ранее пребывавших в МЛС ($OP=4,2$; 95% ДИ 2,8-6,2; $p<0,001$), трудовых мигрантов ($OP=1,2$; 95% ДИ 1,05-1,4; $p<0,0015$), безработных ($OP=2,8$; 95% ДИ 1,7-4,6; $p<0,001$), лиц без определенного места жительства ($OP=3,8$; 95% ДИ 2,2-6,3; $p=0,001$). В общей когорте больных не обнаружено связи между неэффективным исходом лечения и следующими факторами: анатомической локализацией ТБ, неэффективным предыдущим лечением, сахарным диабетом, контактом с больным ТБ, индексом массы тела, отсутствием собственного жилья, спектром устойчивости МБТ (табл. 2).

На рис. 1 показано изменение эффективности лечения в определенных контингентах пациентов в группах 1 (до пандемии) и в группе 2 (во время пандемии COVID-19).

Продолжительность лечения больных МЛУ-ТБ в общей когорте составила $13,6\pm6,6$ месяцев, варьируя от $15,1\pm5,5$ месяцев для больных с успешным результатом лечения до $7,3\pm7,2$ для больных с неблагоприятным исходом лечения ($p=0,0002$): $15,4\pm6,9$ месяцев в группе 1; $10,8\pm4,3$ месяцев в группе 2. В группе 2 отмечено увеличение эффективности лечения до 85% по сравнению с 80% в группе 1, что связано с введением новых режимов лечения в 2020 г., а не эффектом пандемии COVID-19. Риск неэффективного лечения статистически значимо выше среди больных, госпитализированных для получения интенсивной фазы лечения, чем у амбулаторно леченных ($OP=3,8$; 95% ДИ 1,36-10,64; $p=0,0056$) в группе 2; в группе 1 такой ассоциации не наблюдалось (табл. 3). Ассоциации между росто-весовым показателем и эффективностью лечения не отмечено. В группе 2, в отличие от группы 1, ассоциации между неэффективностью лечения и безработицей не отмечено ($OP=1,92$; 95% ДИ 0,87-4,28; $p=0,166$) против ($OP=3,5$; 95% ДИ 1,8-6,7; $p<0,001$) соответственно (табл. 3).

У больных, получающих индивидуальный режим лечения МЛУ-ТБ в группе 2, риск неэффективного

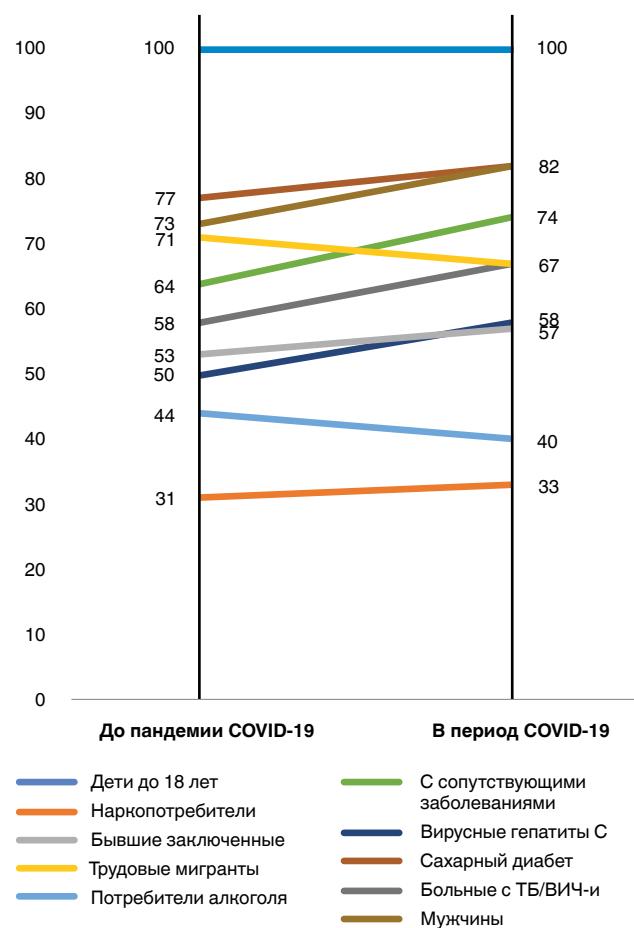


Рис. 1. Эффективное лечение (%) больных МЛУ-ТБ до и в период пандемии COVID-19 среди ключевых групп населения

Fig. 1. Effective treatment (%) of MDR TB patients before and during the COVID-19 pandemic among key populations

лечения в 2,9 раз выше, чем в группе 1 ($OP=2,9$; 95% ДИ 1,6-5,5; $p=0,032$). Статистического различия в группах 1 и 2, получающих длительный полностью пероральный режим, не отмечено ($OP=1,36$; 95% ДИ 0,69-2,68; $p=0,47$) (табл. 3).

У больных, получающих длительный режим лечения (индивидуальный, содержащий инъекционные препараты), неэффективное лечение статистически значимо связано с сочетанием туберкулеза: с ВИЧ-инфекцией ($OP=2,1$; 95% ДИ 1,18-3,74; $p=0,04$); с гепатитом С ($OP=2,6$; 95% ДИ 1,6-4,4; $p=0,002$); неинфекционными сопутствующими заболеваниями ($OP=3,44$; 95% ДИ 1,85-6,4; $p<0,0001$); употреблением алкоголя ($OP=2,5$; 95% ДИ 1,4-4,3; $p=0,015$) и наркотических средств ($OP=3,2$; 95% ДИ 1,9-5,4; $p=0,001$); безработицей ($OP=3,3$; 95% ДИ 1,48-7,5; $p=0,0019$); отсутствием определенного места жительства ($OP=4,1$; 95% ДИ 3,04-5,61; $p=0,005$); периодом COVID-19 ($OP=6,2$; 95% ДИ 1,18-32; $p=0,03$) (Рис. 2).

У больных МЛУ-ТБ, получающих длительный полностью оральный режим лечения, была стати-

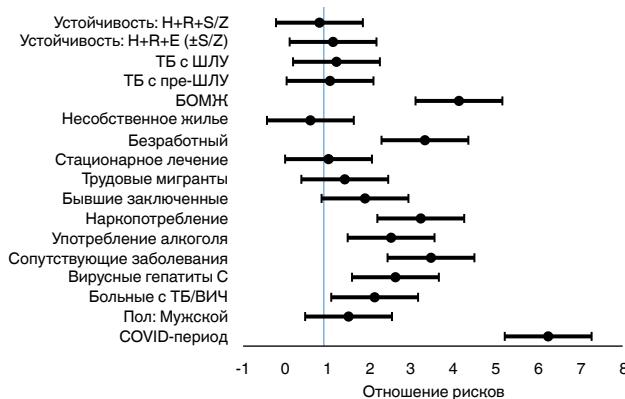


Рис. 2. Факторы риска неэффективного лечения у больных, получающих длительный режим лечения

Fig. 2. Risk factors of treatment failure in patients receiving long-course treatment

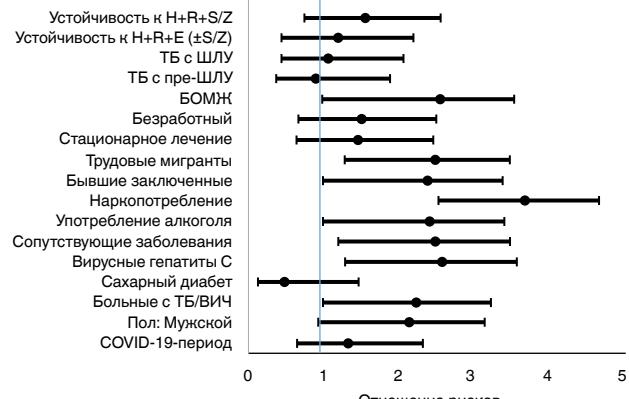


Рис. 3. Факторы риска неэффективного лечения у больных, получающих длительный полностью пероральный режим лечения

Fig. 3. Risk factors of treatment failure in patients receiving long-course regimens containing oral drugs only

стически значимая ассоциация неэффективного лечения с приемом наркотических средств ($OP=3,7$; 95% ДИ 3,5-5,38; $p=0,027$) (Рис. 3).

У больных, получавших другие режимы лечения МЛУ-ТБ, в связи с малым объемом выборки анализ ассоциаций не проводился.

Заключение

Данное исследование показало, что наблюдаемое повышение эффективности лечения МЛУ-ТБ в период пандемии связано с введением новых режимов лечения в 2020 г., а не эффектом пандемии COVID-19. На это указывает то, что у больных, получавших индивидуальный режим лечения МЛУ-ТБ, снизилась эффективность лечения в этот период. Поэтому ограничениями данного исследования является использование в группах режимов с разной эффективностью. Так, модифицированный краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ и режим ВРаL получали больные только группы 2; исследование проводилось среди больных, зарегистрированных в г. Душанбе – столице стра-

ны, отличающейся от других городов и районов относительно высокой доступностью медицинских и социальных противотуберкулезных мер, что не позволяет интерпретировать результаты на другие регионы страны.

Неожиданностью в исследовании явилось то, что среди получающих длительный пероральный режим лечения отсутствовала статистически значимая ассоциация неэффективности лечения с наличием: ВИЧ-инфекции; гепатита С; неинфекционных сопутствующих заболеваний; употреблением алкоголя и наркотических средств; пандемией COVID-19.

Несмотря на введение в 2020 г. новых методов лечения МЛУ-ТБ, эффективность лечения МЛУ-ТБ среди трудовых мигрантов, потребителями алкоголя в период пандемии COVID-19 снизилась, а среди ранее лишенных свободы, МЛУ-ТБ/ВИЧ-инфицированными, больных гепатитом С остается ниже 70%. Данное явление указывает на необходимость совершенствования мер по улучшению доступа и контроля лечения у указанных ключевых в контексте туберкулеза групп населения.

Работа выполнена в рамках реализации государственной программы защиты населения от туберкулеза на 2021-2025 гг., утвержденной Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 27 февраля 2021 года, № 49. Авторы не получали финансовой поддержки от компаний-производителей лекарств и медицинского оборудования.

This research was carried out within the State Program for Protecting the Population from Tuberculosis for 2021-2025, approved by Edict no. 49 of the Government of the Republic of Tajikistan dated February 27, 2021. The authors received no financial support from companies manufacturing drugs or medical devices.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа защиты населения от туберкулеза в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы от 27 февраля 2021 года, №49. Available at: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?Rgn=138961 [Accessed: 08.10.2023].
2. Carr W, Kurbatova E, Starks A, Goswami N, Allen L, Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis - United States, 2022 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2022. – Vol. 71, № 8. – P. 285-289. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7108a1>
3. Gandhi N.R., Brust J.C.M., Shah N.S. A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis // Eur Respir J. – 2018. – Vol. 52, № 4. – P. 1801350. <https://doi.org/10.1183/13993003.01350-2018>
4. Mohr-Holland E, Hacking D, Daniels J, Scott V, Mudaly V, Furin J, Pfaff C, Reuter A. Diagnosis patterns for rifampicin-resistant TB after onset of COVID-19 // Int J Tuberc Lung. – 2021. – Vol. 25, № 9. – P. 772-775. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0340>
5. Ortiz-Martinez Y., Mejia-Alzate C., Vega-Vera A., Fajardo-Rivero J.E., Rodriguez-Morales A.J. Drug-resistant tuberculosis and COVID-19 co-infection: A systematic review of case reports // Int J Mycobacteriol. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 214-215. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_56_21
6. Pirmahmazoda B., Hann K., Akopyan K., et al. Treatment success using novel and adapted treatment regimens in registered DR-TB children in Dushanbe, Tajikistan, 2013-2019 // J Infect Dev Ctries. – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 7S-16S. <https://doi.org/10.3855/jidc.14798>
7. Tajikistan – Population Density – Humanitarian. Available at: <https://data.humdata.org/dataset/worldpop-population-density-for-tajikistan>? [Accessed: 03.09.2023]
8. Takashima T., Kawabe Y. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis // European Respiratory Journal. – 2002. – № 36 suppl (20). – P. 66s-77s.
9. Tao N.N., Li Y.F., Song W.M., et al. Risk factors for drug-resistant tuberculosis, the association between comorbidity status and drug-resistant patterns: a retrospective study of previously treated pulmonary tuberculosis in Shandong, China, during 2004-2019 // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. e044349. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044349>
10. World Health Organosation. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision // World Health Organization. – 2014. – № 12. – P. 1-47.
11. WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04) Online Annexes 4, 5, 6. 2016. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/5/9789241549639-webannexes-eng.pdf> [Accessed: 08.12.2021].
12. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. World Health Organisation. Global tuberculosis report 2020. // World Health Organization, 2020 Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240037021> [Accessed: 08.12.2023].

REFERENCES

1. *Natsionalnaya programma zaschity naseleniya ot tuberkuleza v Respublike Tadzhikistan na 2021-2025 gody ot 27 fevralya 2021 goda, no. 49.* [National Program for Protecting the Population from Tuberculosis for 2021-2025, no. 49, dated February 27, 2021]. Available: http://www.adlia.tj/show_doc.fwx?Rgn=138961 Accessed October 08, 2023
2. Carr W, Kurbatova E, Starks A, Goswami N, Allen L, Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis - United States, 2022. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2022, vol. 71, no. 8, pp. 285-289. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7108a1>
3. Gandhi N.R., Brust J.C.M., Shah N.S. A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, no. 4, pp. 1801350. <https://doi.org/10.1183/13993003.01350-2018>
4. Mohr-Holland E, Hacking D, Daniels J, Scott V, Mudaly V, Furin J, Pfaff C, Reuter A. Diagnosis patterns for rifampicin-resistant TB after onset of COVID-19. *Int. J. Tuberc. Lung.*, 2021, vol. 25, no. 9, pp. 772-775. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0340>
5. Ortiz-Martinez Y., Mejia-Alzate C., Vega-Vera A., Fajardo-Rivero J.E., Rodriguez-Morales A.J. Drug-resistant tuberculosis and COVID-19 co-infection: A systematic review of case reports. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 214-215. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_56_21
6. Pirmahmazoda B., Hann K., Akopyan K., et al. Treatment success using novel and adapted treatment regimens in registered DR-TB children in Dushanbe, Tajikistan, 2013-2019. *J. Infect. Dev. Ctries.*, 2021, vol. 15, no. 1, pp. 7S-16S. <https://doi.org/10.3855/jidc.14798>
7. Tajikistan – Population Density – Humanitarian. Available at: <https://data.humdata.org/dataset/worldpop-population-density-for-tajikistan>? Accessed September 3, 2023
8. Takashima T., Kawabe Y. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 2002, no. 36, suppl. 20, pp. 66s-77s.
9. Tao N.N., Li Y.F., Song W.M., et al. Risk factors for drug-resistant tuberculosis, the association between comorbidity status and drug-resistant patterns: a retrospective study of previously treated pulmonary tuberculosis in Shandong, China, during 2004-2019. *BMJ Open*, 2021, vol. 11, no. 6, pp. e044349. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044349>
10. World Health Organosation. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. World Health Organization. 2014, no. 12, pp. 1-47.
11. WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04) Online Annexes 4, 5, 6. 2016. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/5/9789241549639-webannexes-eng.pdf> Accessed: December 08, 2021
12. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. World Health Organization, 2020. Available: <https://www.who.int/publications/item/9789240037021> Accessed December 08, 2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГУ «Городская дезинфекционная станция»
734012, Республика Таджикистан, г. Душанбе,
проспект А. Донии, 16
Тел. (+992 934) 47 73 53

Тиллоева Зулфия Хайбуллоевна
Врач-эпидемиолог I квалификационной категории,
соискатель при ГУ «Научно-исследовательский институт
профилактической медицины Таджикистана»
E-mail: ztilloeva@gmail.com
Researcher ID: AEN-4626-2022
<https://orcid.org/0000-0002-7668-1688>
SCOPUS ID: 57220065383
SPIN-код: 9259-9917

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*City Disinfection Station,
16, A. Donish Ave., Dushanbe,
734012 Tajikistan
Phone: (+992 934) 47 73 53*

Zulfiya Kh. Tilloeva
Epidemiologist of the 1st Qualification Category,
Post-Graduate Student at Tajik Scientific Research Institute
of Preventive Medicine
Email: ztilloeva@gmail.com
Researcher ID: AEN-4626-2022
<https://orcid.org/0000-0002-7668-1688>
SCOPUS ID: 57220065383
SPIN-code: 9259-9917

ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»
734026, Таджикистан, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59

Мирзоев Азамджен Сафолович

К. м. н., заведующий кафедрой эпидемиологии, гигиены и охраны окружающей среды с курсом микробиологии и вирусологии, научный сотрудник ГУ «Научно-исследовательский институт профилактической медицины Таджикистана»
E-mail: azamdjon@mail.ru
Тел.: (+992 907) 70 98 72

*Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan
59 I. Somoni St., Dushanbe, 734026 Tajikistan*

Azamjon S. Mirzoev

*Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Epidemiology, Hygiene and Environmental Protection with a Training Course in Microbiology and Virology, Researcher at Tajik Scientific Research Institute of Preventive Medicine
Email: azamdjon@mail.ru
Phone: (+992 907) 70 98 72*

Поступила 24.03.2023

Submitted as of 24.03.2023