

ISSN 1694-8068



КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН
САЛАМАТТЫК САКТОО МИНИСТРЛИГИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
MINISTRY OF HEALTH OF THE
KYRGYZ REPUBLIC

КЫРГЫЗСТАНДЫН САЛАМАТТЫК САКТООСУ

№1 2019

ИЛИМИЙ ПРАКТИКАЛЫК ЖУРНАЛЫ

**ПЯТИЛЕТНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ БОРЬБЫ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ КЫРГЫЗСТАНА
научно-практический журнал

HEALTH CARE OF KYRGYZSTAN
research and practice journal



Негизделген
Основан **1938** жыл
год

ПРИШЛО ВРЕМЯ ОСТАНОВИТЬ ТУБЕРКУЛЕЗ !!!



КУРГАК УЧУКТУ ТОКТОГУГА УБАКЫТ КЕЛДИ !!!



КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН
САЛАМАТТЫКТЫ САКТОО МИНИСТРЛИГИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

MINISTRY OF HEALTH OF THE KYRGYZ REPUBLIC

КЫРГЫЗСТАНДЫН САЛАМАТТЫК САКТООСУ
ИЛИМИЙ ПРАКТИКАЛЫК ЖУРНАЛЫ

НАУЧНО ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСТАНА

HEALTH CARE OF THE KYRGYZSTAN
RESEARCH AND PRACTICE JOURNAL



негизделген / основан 1938-жыл/год

ТҮЗҮҮЧҮ: Кыргыз Республикасынын саламаттык сактоо министрлиги
УЧРЕДИТЕЛЬ: Министерство Здравоохранения Кыргызской Республики
ISSN 1694-8068 (печатная версия)
ISSN 1694-805x (электронная версия)
Периодичность 4 раза в год / Жылына 4 жолу чыгат
ММК УЮШТУРУУЧУСУ: «Кыргызстандын саламаттык сактоосу» ишмий практикалык журналынын мекемеси

УЧРЕДИТЕЛЬ СМИ: Учреждение Редакция научно-практического журнала «Здравоохранение Кыргызстана», ММК каражаттарын каттоо жөнүндө күбөлүк №885 14 июнь 2018 ж. / Свидетельство о перерегистрации СМИ №885 от 14 июня 2018г.

КРЫМ АДИЛЕТ МИНИСТРЛИГИНДЕ КАТТООДОН ӨТКӨН / ЗАРЕГИСТРИРОВАН В МИНИСТЕРСТВЕ ЮСТИЦИИ КР
Мамлекеттик каттоо күбөлүгү / Свидетельство о государственной регистрации № 170624-3301-М-е 21.12.2017 жыл/год

РЕДАКЦИЯНЫН МЕКЕМЕСИНИН ДИРЕКТОРУ / ДИРЕКТОР УЧРЕЖДЕНИЯ РЕДАКЦИИ Мергенава И.О.
к.т.: +996 700 73 72 41

РЕДАКЦИЯНЫН ДАРЕГИ ПОЧТОВЫЙ АДРЕС РЕДАКЦИИ
720005, Кыргыз Республикасы, Бишкек ш., Байтик Баатыр көч. 34/ Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Байтик Баатыра, 34.
Тел. ред. + 996 312544575

E-mail: zdrav.kg@mail.ru, info@zdrav.kg
Сайт: www.zdrav.kg

Редакциянын тикши автордун тикши менен дайыма эле туура келе бербейт. Макаланын мазмунуна жана тууралыгына авторлор, ал эми жарыялык материалдардын мазмунуна жарыя берүүчүлөр жоопкерчиликтүү болот/Мнение редакции не всегда совпадает с мнением автора. Ответственность за содержание и достоверность статьи несут авторы. По информации в рекламных материалах – рекламодатели

РЕДАКЦИЯЛЫК КОЛЛЕГИЯСЫ/РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Башкы редактор / Главный редактор: Касымов О.Т.,
мед. илим. д-ру. проф. / д-р мед. наук проф., академик РАЕ

Башкы редактордун орун басарлары / заместители главного редактора:
Брымкулов Н.Н., мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф.,
Чубаков Т.Ч., мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф.,

Жооптуу катчысы: / ответственный секретарь:
Айтмурзаева Г.Т. мед. илим. канд., / канд. мед. наук.

Редакциянын мүчөсү / Члены редколлегии:

Атамбаева Р.М. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф.
Байызбекова Д.А. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф.
Батыралиев Т.А. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф.
Безобов Б.Х. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф.
Белов Г.В. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф.
Джумабеков С.А. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф., ак. НАН КР
Джумагулова А.С. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф.
Мамытов М.М. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф., ак. НАН КР
Муратов А.А. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф.
Тухватшин Р.Р. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф.
Чолпонбаев К.С. ф-р. илим. д-ру проф. / д-р ф-р. наук проф.
Ырысов К.Б. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф.

Эл аралык редакциялык кеңеши / Международный редакционный совет:

Акматав М. К. Ph.D, Берлин, Германия
Асымбаева Э.У. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф., Москва, РФ
Комаров Г. А. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф., Москва, РФ;
Лобзин Ю. В. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф., ак. РАН, Санкт-Петербург, РФ
Молдокулов О.А. мед. илим. канд. / канд. мед. наук. КР
ДССУ Өлкөлүк Офисинин Улуттук проф-дук Кызматкери/
Нац. професс-ный сотрудник Странового Офиса ВОЗ, КР
Мур Малкольм мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф., Бангкок, Таиланд *
Мусабаев Э. И. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф., Ташкент, РУз.
Осмонов Д. А. Ph.D, Бишкек, КР
Снявский Ю. А. биол. илим. д-ру проф. / д-р биол. наук проф., Алматы, РК;
Фаворов М. мед. илим. д-ру проф. / д-р мед. наук проф., Атланта, США

Жазылуу индекси / Подписной индекс КЫРГЫЗ-
ПОЧТАСЫ: 77316



КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН
САЛАМАТТЫКТЫ САКТОО МИНИСТРЛИГИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

MINISTRY OF HEALTH OF THE KYRGYZ REPUBLIC



КЫРГЫЗСТАНДЫН САЛАМАТТЫК САКТООСУ
ИЛИМИЙ ПРАКТИКАЛЫК ЖУРНАЛЫ

НАУЧНО ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЗДРАВООХРАНЕНИЕ КЫРГЫЗСТАНА

HEALTH CARE OF THE KYRGYZSTAN
RESEARCH AND PRACTICE JOURNAL

ISSN 1694-8068 (Print)
ISSN 1694-805X (OnLine)

founded in 1938

FOUNDER:

Ministry of Health of the Kyrgyz Republic

MASS MEDIA FOUNDER

Establishment "Redaction of the Science
And Practice Journal "Health Care Of
Kyrgyzstan

REGISTERED IN THE MINISTRY OF
JUSTICE OF THE KYRGYZ
REPUBLIC

Certificate of State Registration
№ 170624-3301-У-е, 21 December 2017

FOUNDER OF THE MEDIA:

Establishment Editorial office of the
scientific and practical journal "Health
Care of Kyrgyzstan"

Certificate of media re-registration No. 885
of June 14, 2018.

Director of the Redaction of the scientific
and practical journal "Health care of
Kyrgyzstan"

Mergenova Ilmira Osmonovna

c.t.: +996 700 73 72 41, 0312 544575

*Views of the editorial board may not
always coincide with those of authors.
Authors are responsible for the content of
the article. Responsibility for the
information contained in advertising
materials is borne by advertisers.*

MAIL ADDRESS OF THE REDACTION

Kyrgyz Republic, Bishkek, Baitik Baatyr
str.34

Published 4 issues per year

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief: Kasymov O.T., dr. med. sci., professor
academic of RANH

Deputy editors-in-chief:

Brinkulov N.N. dr. med. sci., professor

Chubakov T.Ch. dr. med. sci., professor

Executive secretary:

Aitmuzaeva G.T. cand. med. sci

Editorial members:

Atambaeva R.M. dr. med. sci., professor
Bayzbekova D.A. dr. med. sci., professor
Batyrallyev T.A. dr. med. sci., professor
Bebezov B.Kh. dr. med. sci., professor
Belov G.V. dr. med. sci., professor
Junabekov S.A. dr. med. sci., professor, acad. of NAS KR
Junagulova A.S. dr. med. sci., professor
Manytov M.M. dr. med. sci., professor, acad. of NAS KR
Muratov A.A. dr. med. sci., professor
Tuhvatshin R.R. dr. med. sci., professor
Cholponbaev K.S. dr. phar.sci., professor
Yrysov K.B. dr. med. sci., professor

International Editorial Council:

Akmatov M.K. Ph.D, Berlin, Germany
Asymbekova E.U. dr. med. sci., professor, Moscow, Russia
Komarov G.A. dr. med. sci., professor, Moscow, Russia
Lobzin Yu.V. dr. med. sci., professor, acad. RAS,
Saint-Petersburg, Rusia
Moldokulov O.A. cand. med. sci., National professional
officer, WHO Country Office - Kyrgyzstan
Moore Malcolm dr. med. sci., professor, Tokyo, Japan
Musabaev E.I. dr. med. sci., professor, Tashkent, Uzbekistan
Osmonov D.A. PhD, Bishkek, Kyrgyzstan
Sinyavsky Yu.A. dr. biol. sci., Almaty, Kazakhstan
Favorov M. PhD, MD, DSc, professor, Atlanta, US

*Journal "Healthcare of Kyrgyzstan" is included in the Russian
Scientific Citation Index (RSCI) since 2016. Impact factor – 0.024*

KYRGYZ POCHATSY subscription index: 77316

Указ
Президента Кыргызской Республики
«О награждении государственными наградами
Кыргызской Республики»

За существенный вклад в развитие социально-экономического, интеллектуального и духовного потенциала Кыргызской Республики, а также большие достижения в профессиональной деятельности **наградить:**

медалью «Данк»:

Зубехину Любовь Матвеевну	почетного профессора Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева;
Тентишева Эркина Саткынбаевича	учредителя Азиатского медицинского института им. С. Тентишева;
Шаяхметова Искендера Белековича	главного врача Бишкекской городской станции скорой медицинской помощи, члена общественного объединения «Ветераны и инвалиды «Союз Чернобыль»;

присвоить:

почетное звание

«Заслуженный деятель науки Кыргызской Республики»:

Касымову Омору Тилегеновичу	директору Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения КР;
------------------------------------	---

почетное звание

«Заслуженный врач Кыргызской Республики»:

Баетову Насирдину Кукановичу	врачу-хирургу отделения хирургии Иссык-Кульской территориальной больницы;
Джишамбаеву Эрнесту Джумакадыровичу	заведующему отделением нарушения сердечного ритма, заместителю директора по научной работе Национального центра кардиологии и терапии им. М. Миррахимова;
Назаралиевой Салтанат Болсунбековне	заместителю главного врача по акушерству и гинекологии Национального центра охраны материнства и детства;
Шайназарову Омурзаку	заведующему детским отделением Алайской территориальной больницы Ошской области;
Шаршембиевой Жьшар Жумалиевне	директору ЦСМ № 15 г. Бишкек;
Эгембердиеву Максату Базаркуловичу	заведующему глазным отделением Чуйской областной объединенной больницы;

почетное звание

«Заслуженный работник образования Кыргызской Республики»:

Зарифьяну Анэссу Гургеновичу	декану медицинского факультета, заведующему кафедрой нормальной физиологии КРСУ им. Б.Н. Ельцина;
-------------------------------------	---

наградить Почетной грамотой Кыргызской Республики:

Айдаралиеву Минал Мамбетовну	заведующую отделом эпидемиологии Тонского районного центра профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора Иссык-Кульской области;
Арстанбекова Нематилу Абдуллаевича	заведующего приемным отделением и экстренной медицинской помощи для нейротравматологических и нейрохирургических больных Национального госпиталя при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики;
Арынову Зарылбүбү Рысбековну	физиотерапевта Ошского городского центра семейной медицины;
Бекова Мухамедалы Жумагазиевича	заведующего отделением анестезиологии и реаниматологии Бишкекского городского научно-исследовательского центра травматологии и ортопедии;
Каныметову Чолпон Мусулимовну	медсестру хирургического отделения Нарынской областной объединенной больницы;
Капарова Раимберди	заведующего родильным отделением Таш-Кумырской территориальной больницы им. Г.А. Атабековой Джалал-Абадской области;
Осумбекова Байышбека Зияйдиновича	заведующего хирургическим отделением Ошской межобластной объединенной клинической больницы № 2;
Стамкулову Улбүбю Музалумовну	клинического руководителя Кок-Сайской группы семейных врачей № 3 Кара-Бууринского района Таласской области;
Султангазиева Расула Абалиевича	заместителя главного врача – главного хирурга государственного учреждения «Клиническая больница Управления делами Президента и Правительства КР»;
Тиленбаеву Асылкан	врача-стоматолога стоматологической клиники № 2 г. Бишкек;
Турганбаеву Эрмекбүбү	врача акушера-гинеколога Кочкорского районного центра семейной медицины Нарынской области

**ПРЕЗИДЕНТ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ЖЭЭНБЕКОВ С.Ш.**

г. Бишкек, 31 декабря 2018 г.

УДК 316.42:614.2 (575.2)

САНАРИП ДЕН СООЛУК - ЧАКЫРЫКТАР ЖАНА ЧЕЧҮҮ ЖОЛДОРУ

Кадыров А.С., Жданова Е.В., Губанкова И.А. Мырзалиев Б.Б., Бейшенбиев Т.Б.

Улуттук фтизиатрия борбору, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
Кыргыз Республикасындагы KNCV тармагы

Корутунду: Кыргыз Республикасынын электрондук саламаттык сактоо ишке ашыруу үчүн жасалган болушу зарыл негизги милдеттерди сүрөттөйт. Пилоттук чечимдердин мисалы жөнүндө, программалык продукт ишке ашыруу кадамдары көрсөтүлгөн: Пандаштыруу, Талдоо, Иштеп чыгуу, Тестирлөө жана Ишке ашыруу, Камсыздоо жана Тейлөө. Бирин-бири кайталоону четтетүү үчүн, Пандаштыруу жана Талдоо – бул эң маанилүү, анткени ал бардык кызматкерлеринин ишин билдирет жана белгилейт. Бул этапта мамлекеттик мекемелерде кыйынчылыктар көп бөлүгү бар.

Негизги сөздөр: санариптик саламаттык сактоо, кургак учук, электрондук саламаттык сактоо, программалык камсыздоону киргизүү, программалык жашоо цикл.

ЦИФРОВОЕ ЗДОРОВЬЕ – ВЫЗОВЫ И РЕШЕНИЯ

Кадыров А.С., Жданова Е.В., Губанкова И.А., Мырзалиев Б.Б., Бейшенбиев Т.Б.

Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика,
Фициал KNCV в Кыргызской Республике

Резюме: описываются основные задачи, которые необходимо выполнить для внедрения электронного здравоохранения Кыргызской Республики. На примере пилотных решения отображаются шаги реализации программного продукта: Планирование, Анализ, Разработка, Тестирование и Имплементация, Поддержка и Обслуживание. Отмечается необходимость сотрудничества всех, кто задействован в процессах, особенно на важном шаге Планирования и Анализа, где необходимо оптимизировать цепочку активностей, ликвидировать дублирования. Именно на этом этапе возникает большая часть трудностей в государственных учреждениях.

Ключевые слова: цифровое здоровье, электронное здравоохранение в борьбе с туберкулезом, имплементация ПО, жизненный цикл ПО.

DIGITAL HEALTH - CHALLENGES AND SOLUTIONS

National Center of Phthiology of MoH, Bishkek c., Kyrgyz Republic,
KNCV Branch Office in the Kyrgyz Republic

Kadyrov A.S., Zhdanova E.V., Gubankova I.A., Myrzaliev B.B., Beishenbiev T. B.

Abstract: describes the main tasks that must be performed for the implementation of e-health in the Kyrgyz Republic. On the example of a pilot solutions, the implementation steps of a software product are displayed: Planning, Analysis, Development, Testing and Implementation, Support and Maintenance. It is noted the need for cooperation of all those involved in the processes, especially in the important step of Planning and Analysis, where it is necessary to optimize the chain of activities, eliminate duplication. It is a stage where most of the difficulties in public institutions arise.

Key words: digital health, TB e-health, software implementation, software life cycle.

О цифровом здоровье

Цифровое здравоохранение — это междисциплинарная область, в которой участвуют многие заинтересованные стороны, в том числе врачи, исследователи и ученые, обладающие широким спектром знаний в области здравоохранения, инженерии, социальных наук, общественного здравоохранения, экономики здравоохранения и управления.

Цифровое здравоохранение — это сближение цифровых технологий со здоровьем, здравоохранением, жизнью и обществом, что повышает эффективность оказания медицинской помощи и делает лекарства более персонализированными и точными. Дисциплина предполагает использование информационных и коммуникационных технологий для решения проблем со здоровьем и

проблем, с которыми сталкиваются пациенты. Эти технологии включают в себя как аппаратные, так и программные решения, и услуги, в том числе телемедицину, сетевой анализ, электронную почту, мобильные телефоны и приложения, текстовые сообщения, носимые устройства, а также датчики клинического или дистанционного мониторинга. В целом, цифровое здравоохранение обеспокоено развитием взаимосвязанных систем здравоохранения для улучшения использования вычислительных технологий, интеллектуальных устройств, методов вычислительного анализа и средств связи, чтобы помочь медицинским работникам и пациентам справляться с болезнями и рисками для здоровья, а также способствовать укреплению здоровья и благополучия.

Программные и инструментальные реше-

ния цифрового здоровья должны облегчать жизнь пациентам и сотрудникам медицинских учреждений. Правильное использование цифрового здоровья способно экономить время, деньги, уменьшать пространство между пациентами и врачами, и таким образом ускорять принятие решения и лечение пациентов.

Ситуация в КР

В настоящее время принята программа цифрового здравоохранения Кыргызской Республики и идет разработка, тестирование программного обеспечения для различных учреждений. Стоит задача цифровизации всех медицинских учреждений на всех уровнях – обеспечивающие службы, склады, лаборатории, поликлиники, стационары. Планируется внедрение Единой системы хранения данных и сервисов здравоохранения, которая должна обеспечить связь гражданина с медицинским работником. Ключевым инструментом будет служить электронный медицинский паспорт здоровья пациента, позволяющий увидеть историю болезней, записей к врачу, результаты анализов.

Для полноценной реализации цифрового здравоохранения по всей республике недостаточно только программных решений и планов, оснащение компьютерной, мобильной техникой и различными цифровыми аппаратами играет важную роль на начальном этапе. Оснащение техникой — это главная задача перед государственными медицинскими учреждениями.

В большинстве случаев частные клиники и лаборатории имеют хорошее оснащение техникой и программным обеспечением. Например, клиент частной лаборатории может получать смс извещение об анализах и проверить результат онлайн через веб-сайт или мобильное приложение. Государственные медицинские учреждения должны догнать частные в уровне технического оснащения, при этом появляется возможность обмена данными между частными и государственными учреждениями, когда поликлиника может получить данные анализов из лаборатории, которая в свою очередь получает историю болезней пациента из государственной базы данных, таким образом дополняя работу друг друга.

Вызовы в сфере борьбы с туберкуле-

зом.

Государственные противотуберкулезные учреждения в процессе цифровизации процессов сталкиваются с такими же вызовами, что и другие государственные учреждения Кыргызской Республики – это недостаточная техническая оснащенность и отсутствие программного обеспечения, бюрократия в процессах принятия решения, инертная командно-административная машина, старые формы бланков и зачастую дублирующийся документы, информация и процессы, запутанная иерархия, коррупция. Связь между специалистами по туберкулезу медленная, отчасти из-за больших расстояний. Может потребоваться месяц, чтобы передать результаты от лаборатории до доктора, специалиста по туберкулезу. Информация о лечении пациентов может дублироваться в различных документах. Это означает, что пациенты не вовремя записываются на лечение, что снижает их шансы на выздоровление и лечение по более короткой схеме. Кроме того, пациенты не участвуют в их лечении, часто не сообщают обо всех побочных эффектах, не знают о прогрессе лечения, что увеличивает риск прерывания.

Подобные вызовы требуют решения с помощью приложения цифрового здоровья, таких решения, которые объединят пациентов, специалистов ПМСП, лабораторию, врачей, медсестер и менеджеров по работе с пациентами и упростит процесс общения и принятия решений. Мгновенное общение может быть доступно через онлайн мобильное приложение с историей пациента. Таким образом врачи могут просмотреть последние обновленные данные анализов онлайн, принять решение о следующих этапах лечения. Это будет экономить время и ускорит принятие решения на консилиумах.

Наше решение поможет пациентам понять туберкулез (руководство, видеокурс) и позаботиться об их лечении, помочь специалистам лучше лечить пациентов (обновленные лекции и материалы, ежедневное ведение пациентов).

Цифровые решения для противотуберкулезных учреждений должны способствовать: 1. Сокращению времени между этапами лечения - подозрением на туберкулез, правильным

диагнозом, записью на правильное лечение и эффективным наблюдением.

2. Уменьшению нагрузки на пациентов, специалистов лаборатории и врачей (оформление документов, поездки и время ожидания).

3. Улучшению приверженности к лечению

4. Повышению эффективности лечения

5. Оценке и анализу эффективности схемы лечения, влияния побочных эффектов, прерывания лечения.

Пилотные решения

В проекте USAID Challenge TB были запущены в пилотном режиме такие решения, как Видео НКЛ и Приложение для Кейс Менеджеров. Использование этих приложений позволило уменьшить бумажную волокиту и увеличить удобство амбулаторного лечения для пациентов.

- Приложение для Кейс Менеджеров

В лечении случаев туберкулеза в проекте Challenge TB работают Кейс Менеджеры (далее КМ, Case Manager - управляющий случаем), которые помогают вести лечение к успешному исходу. Они посещают пациентов, контактных лиц, обучают пациентов, дают советы родным и близким.

Работа КМ в республике имеет важное значение для обеспечения завершения лечения пациентов посредством прямой и гибкой поддержки пациентов. Во время посещения домов, больниц КМ ведет учет важных данных о пациентах, включая лекарства, дозировки, побочные эффекты, изменения социальных условий или потребности в психологической поддержке, а также исследования контактных лиц. Ранее эти данные регистрировались только на бумаге с использованием стандартизированной анкеты и рукописных заметок, а затем вводились вручную в компьютер. Из-за большой загруженности и желания объединить записи возникла потребность в цифровом инструменте. Приложение для Кейс Менеджеров Case Manager Platform (далее СМР) направлено на поддержку КМ в их работе в регионах, оптимизацию сбора данных и отчетности, облегчение исследований контактных с помощью предоставления календаря посещения и напоминаний по конкретным случаям, что улучшает планирование посещения, а дополнительная функция картирования паци-

ента или учреждения может подсказать адрес.

Первым шагом в разработке приложения был анализ существующего рабочего процесса КМ и определение ключевых активностей для улучшения. Выбранные процессы были оптимизированы и внесены в приложение, а прототип СМР был сначала протестирован с КМ из Бишкека. Далее в СМР вносились улучшения и изменения по электронному опроснику для пациентов и контактных лиц. Первоначальное пилотирование включало распространение десяти планшетов для КМ по всей стране - 4 в Бишкеке и Чуй, 6 в других областях.

Во время дизайна и планирования разработки СМР для улучшения понимания всех процессов и действующих лиц, был организован выездной визит в туберкулезную клинику в Бишкеке, чтобы встретиться с медсестрами и оценить активности по регистрации случая и работу с пациентами. На основе этих интервью были созданы карты процессов, рабочие цепочки и задействованные персоны. Подход на основе подобного анализа процессов гарантировал, что был предоставлен хороший обзор ролей и их видение того, как мобильное приложение может помочь им в их работе. Все участвующие лица были как можно больше включены в процесс планирования разработки приложения.

Функции СМР позволяют регистрировать координаты медицинских учреждений и местоположений пациентов, помогает СМ найти текущее местоположение КМ и предложить самый быстрый маршрут до согласованного места назначения. СМР может сгенерировать необходимые отчеты по режиму лечения, уровню приверженности, датам анализов.

СМР является полезным инструментом для КМ - приложение снижает нагрузку благодаря переходу с бумажной работы на удобные мобильные устройства: можно использовать планшеты и собственные смартфоны.

Такие цифровые решения в области здравоохранения могут оптимизировать процессы ведения пациентов и снизить рабочую нагрузку на персонал, поскольку СМР обеспечивают автоматический анализ данных. Интеграционное использование СМР, цифрового картирования (mapping), vDOT и правительственной базы данных поможет обеспе-

читать взаимосвязь компонентов лечения и эффективную цифровизацию. Такие цифровые

решения рекомендуется для других национальных программ борьбы с туберкулезом.

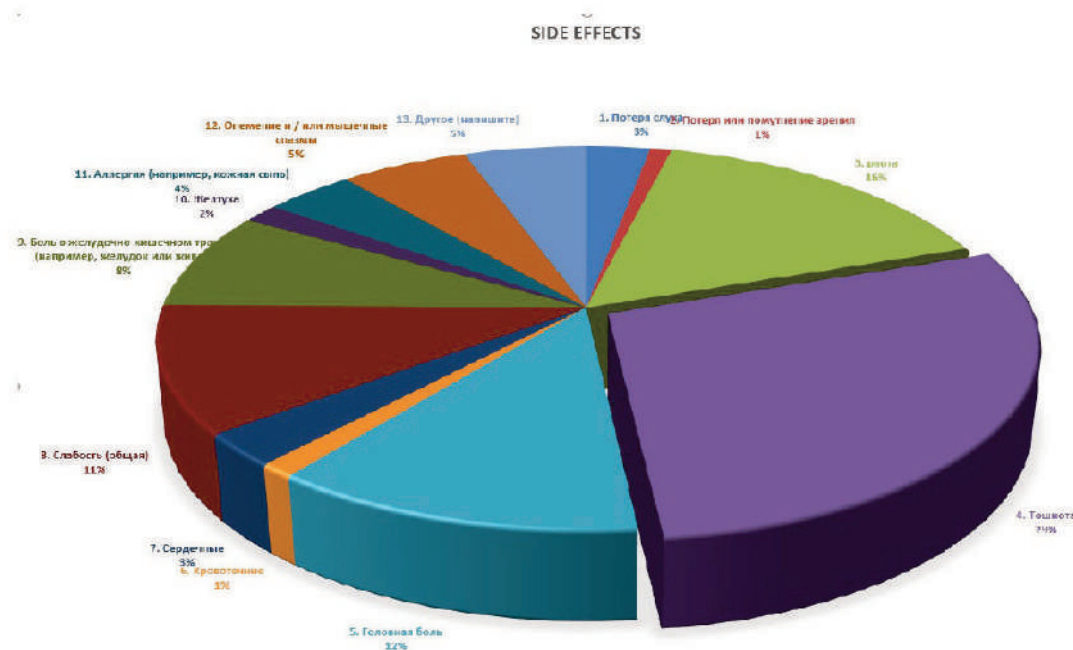


Рис 1. Некоторые данные из Приложения для Кейс Менеджеров

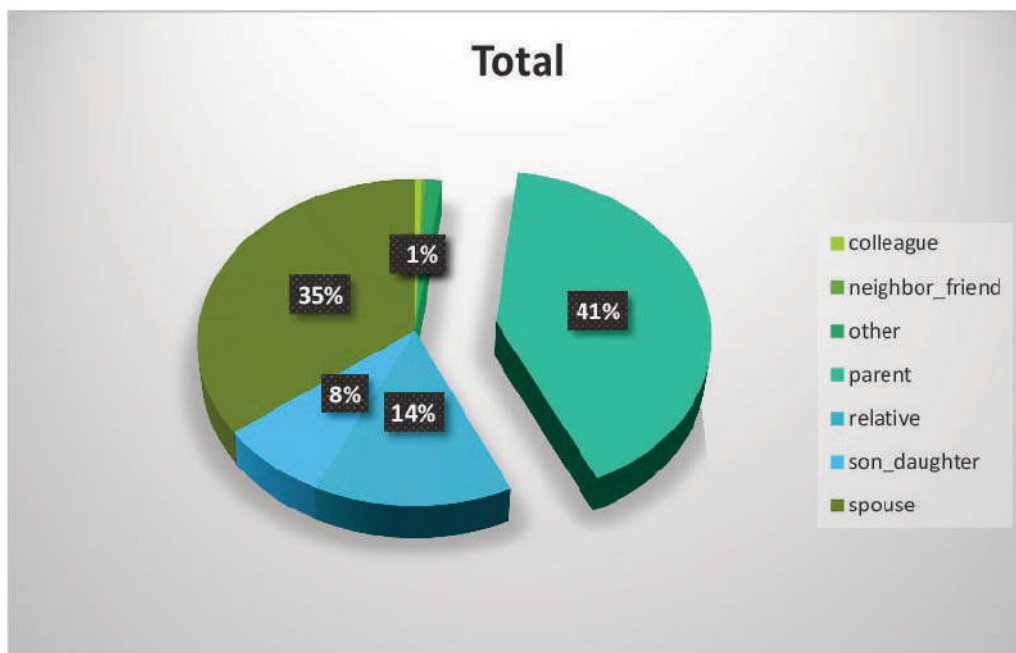


Рис.2. Кем приходится Информатор – близкий человек, ответственный за лечение Видео НКЛ

В сентябре 2018 года был принят приказ о начале пилотного использования видео НКЛ в противотуберкулезных учреждениях. Самые приверженные пациенты перешли на данный вид лечения, который экономит время и энергию. Теперь пациент может быть дома и при-

нимать препараты вовремя онлайн видео звонка мед сестре, или же отправить записанное видео. В проекте USAID Challenge TB при пилотировании видео контролируемого лечения было задействовано около 100 мобильных смартфонов, которые передавались мед сестрам и приверженным к лечению

пациентам по всей стране. Данное решение экономит время и деньги пациентов, и мед персонала, облегчает амбулаторное лечение

пациенту. В дальнейшем видео НКЛ будет приниматься все шире и во всех регионах Кыргызской Республики.

Мировое развитие цифрового здоровья

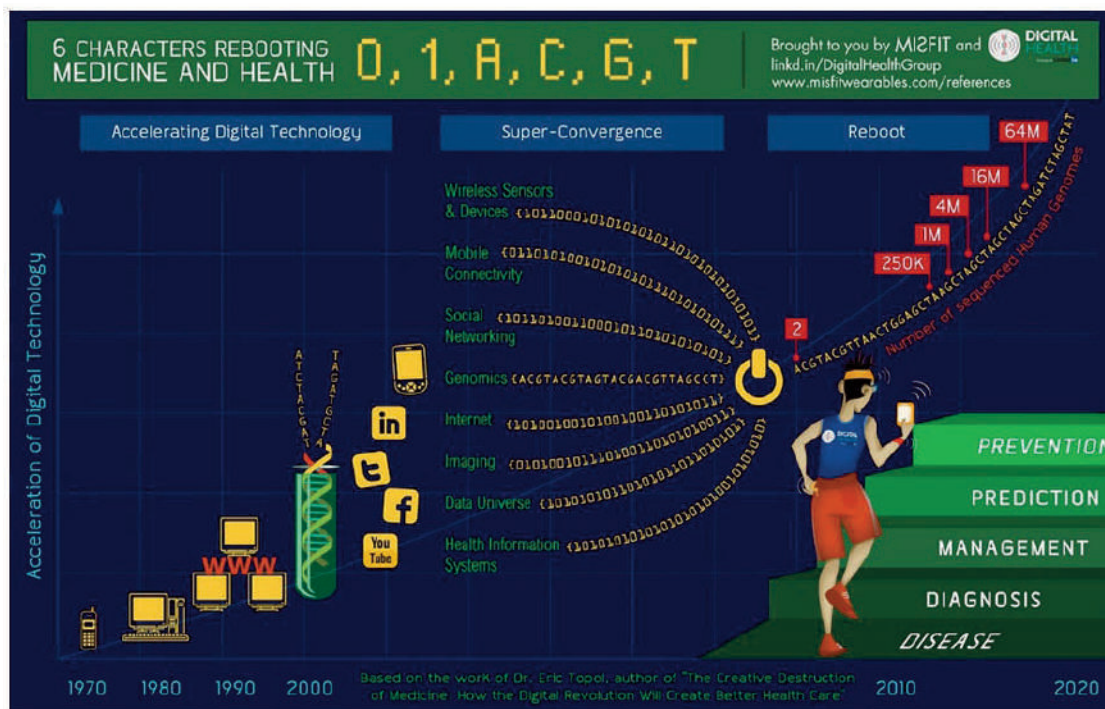


Рис.3. Развитие цифрового здоровья идет вместе с достижениями технологий.

С развитием цифровых технологий увеличивается их интеграция со сферой медицины и мед. услуг. Цифровое здоровье должно обеспечивать диагностику, процесс лечения (менеджмент), прогнозирование и профилактику возможных заболеваний.

Цифровое здоровье нашей республики должно следовать опыту в данной сфере развитых мировых лидеров. Хороший пример развития Цифрового здоровья (и Цифрового Правительства) в Европе показывает Эстония. Поэтому консультантом по внедрению цифрового здоровья при Министерстве Здравоохранения выступает специалист из Эстонии. Наша страна также мала по размерам, что может помочь в быстрой цифровизации и мобилизации всех учреждений. А участие нашей страны в мега проекте планетарного масштаба спутникового интернета OneWeb с текущего года, ускорит цифровизацию страны, и откроет новые возможности для молодого поколения, которое способно изменить жизнь в стране к лучшему.

Выводы

1. Внедрение цифрового здоровья в стране требует прохождения этапов, как и внедрение ПО в любой организации – это Планирование, Анализ, Разработка, Тестирование и Имплементация, Поддержка и Обслуживание. На каждом этапе необходимо тесное сотрудничество всех, кто задействован в процессах. При этом важный шаг – это Планирование и Анализ, где необходимо оптимизировать цепочку активностей, ликвидировать дублирования.
2. Цифровизация требует сотрудничество всех партнеров – государственных и международных организации, для взаимопомощи и принятия опыта.
3. При успешном завершении планов цифровизации страны, все учреждения смогут взаимодействовать через единый информационный портал. Ключевой ценностью во всей этой системе должен выступать гражданин Кыргызской Республики, как клиент государства, и соответственно качество сервиса.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Перспективы цифрового здравоохранения в Кыргызской Республике. <http://cez.med.kg>
2. “System Development Life Cycle Models and Methodologies”; Paul Fisher, The Canadian Society for International Health (CSIH).
3. Digital Health – WHO. <https://www.who.int/behealthy/digital-health>

Для корреспонденции:

1. **Кадыров Абдуллаат Саматович**, директор Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, доктор медицинских наук.
Тел: +996 312-57-09-25 Моб.тел: 0772 691 034, e-mail: abdylat.kadyrov@gmail.com
2. **Жданова Елена Васильевна**, зав.отд. МЛУ ТБ Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, Тел: +996 312-51-03-31
Моб.тел: 0772 755674, e-mail: zhdanova-ev@mail.ru
3. **Губанкова Ирина Анатольевна**, координатор ЛУ ТБ РЦИиЭ Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А,
Тел: +996 312-57-09-36 Моб.тел: 0555 962144, e-mail: gubankova_i@mail.ru
4. **Мырзалиев Бакыт Болотбекович**, директор филиала КНСВ в Кыргызской Республике, г. Бишкек, ул Раззакова 19, кандидат медицинских наук.
Моб.тел: 0770 838 385, e-mail: bakyt.myrzaliev@kncvtbc.org
5. **Бейшенбиев Тимур Болотович**, специалист по информационным технологиям филиала КНСВ в Кыргызской Республике, г. Бишкек, ул Раззакова 19,
Моб.тел: +996 770 961097, e-mail: timur.beishenbiev@kncvtbc.org



USAID
ОТ АМЕРИКАНСКОГО НАРОДА



CHALLENGE TB

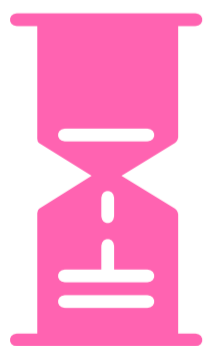
Kyrgyzstan is among the 27 countries in the world with the highest rates of M/XDR-TB. In 2016, there were around 8,000 cases of TB, of which 1,200 were drug-resistant

Treatment for for patients with M/XDR-TB takes up to two years. Patients take up to 14,600 pills. In 2014 only around 50% of patients with MDR-TB and 10% with XDR-TB were cured. A patient who is not being treated can infect up to 10-15 people yearly

What is the Challenge TB project?

INTRODUCTION OF SHORTER TREATMENT REGIMEN FOR PATIENTS WITH FIRST-TIME MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR-TB)

INTRODUCTION OF INDIVIDUAL TREATMENT REGIMEN FOR PATIENTS WITH MULTI AND EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (M/XDR-TB)



DURATION FROM 9 TO 12 MONTHS, INSTEAD OF 2 YEARS



COST 2-3 TIMES CHEAPER



NEW ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS



LESS SIDE-EFFECTS

New clinical guidelines and regular training of medical staff

New drugs and treatment regimens, recommended by the World Health Organization

Better adherence to treatment through case management and the use of digital health technologies

Better and earlier diagnosis



PROGRAMMATIC PREPARATIONS FOR TB PATIENT TRIAGE APPROACH IN KYRGYZSTAN

Authors

B. Myrzaliev¹, C. Kamarli²,
A. Kadyrov³, A. Ibraeva⁴,
G. Dravniece⁵, M. Idrisova⁵,
S. van den Hof⁵, A. Duishekeyeva¹

Institute(s)

- 1: USAID-funded, KNCV led Challenge TB project
- 2: USAID, Kyrgyzstan
- 3: National TB Program, Kyrgyzstan
- 4: Ministry of Health, Kyrgyzstan
- 5: KNCV Tuberculosis Foundation, The Hague, The Netherlands

Background

Kyrgyzstan is one of 27 countries in the world with a high burden of multidrug-resistant TB (MDR-TB). Each year, around 1,400 new MDR-TB cases are notified. 26% of new cases and 61% of relapse cases are estimated to be drug-resistant. The country faces serious challenges, including long treatment duration, absence of effective treatment options for extensively drug resistant TB (XDR-TB) patients, and low treatment success rates among MDR-TB and XDR-TB patients. The main challenges were: 1) to convince the Ministry of Health of the benefits of new approaches in the management of DR-TB 2) the lack of translations of guidelines and studies in Russian 3) to get approval from the Department of

Drugs and Provision to import bedaquiline 4) the resistance from medical staff, fear of using new drugs still under Clinical Trial phase III 5) the resistance and fear from patients 6) existing TB data base under development, no reliable TB data 7) the National Reference laboratory did not have the means to perform Genotype MDRTBsl

Intervention

KNCV (within the framework of the USAID-funded, KNCV led Challenge TB project (CTB) and in partnership with the Global Fund, World Health Organization, Médecins Sans Frontières) introduced the patient triage approach utilizing introduction of second line probe assay (SL LPA) for early detection of second line drug (SLD) resistance RR-TB patients. CTB supported the development and endorsement of regulatory and operational documents on RR-TB patient triage: 1) National implementation plan; 2) Clinical guidelines and standard operating procedures; 3) Importation waiver and permission for the use of bedaquiline and delamanid. CTB support also included introduction of SL LPA, trainings and supervision for clinical and laboratory staff followed by on-the-

job mentoring and regular supportive supervisions.

Results

In the period of January 2017- January 2018, 336 RR-TB patients were enrolled in DR-TB treatment following the patient triage approach in two pilot sites: 130 in shorter treatment regimen (STR); 206 in individualized treatment regimen (ITR): 131 containing bedaquiline, five containing delamanid and 70 containing repurposed drugs. During the first months of enrollment mainly patients with a long history of unsuccessful DR-TB treatment were enrolled in ITR; gradually a higher proportion of patients were enrolled on STR. Preliminary treatment outcomes showed culture conversion for 75% of patients on ITR. Out of 64 patients enrolled in STR in the first half of 2017, 46 (74%) have already successfully completed treatment at the time of writing (April 2018).

Conclusions

Comprehensive CTB support resulted in access to the shortest possible and most effective RR-TB treatment regimen in Kyrgyzstan. Based on promising initial results from first pilot sites the access to STR and ITR was expanded to the whole country.



New drugs & treatments available in all regions



On-the-job trainings and first patients enrolled



New guidelines, SOP's PV reporting & recording forms, national plan



Patient triage approach conceived

УДК: 616-002.5:615.724.8:612.017.3

ӨТӨ СЕЗГИЧТИКТИН БИРИНЧИ ЖАНА ТӨРТҮНЧҮ ТҮРҮ МЕНЕН ДАРТ ТАБУУ ЫКМАСЫН КОЛДОНУП КУРГАК УЧУККА КАРШЫ ДАРЫЛАРДЫН АЛЛЕРГИЯСЫН ТАБУУ

Дуденко Е.В., Сыдыкова С.

Улуттук фтизиатрия борбору, ССМ КР, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду: Кургак учук ооруусунун (КУО) дарыларга аллергиясы (ДА) азыркы учурдагы илимдин эң жогорку көйгөйү. Кургак учукка каршы дарылардын (КУКД) ДА аныктоо изилдөөнүн максаты болду. Өтө сезгичтиктин I жана IV түрүн аныктоо ыкмаларын бирдиктүү колдондук. Проспективдүү дизайндын изилдөө иштери болду. 221 КУО шектүүлөрдүн ДА аныктоодо перифериялык кан изилденди. Жалпы сандык иммуноглобулин E (IgE) иммуноферменттик ыкмасы жана кандын тундурмасындагы сенсидилизация учурундагы кандын ак бөлүкчөсүнүн лизиси (СКАБЛА) ыкмасы колдонулду. Параметрдик математикалык эсептөө (t-критерий Стьюдент) ыкмасы колдонулду. Ишенимдик ченем менен ДИ ($M \pm tm$), $t = 2,00$ берилген түрү көрсөтүлдү, ченем көрсөткүчү $p < 0,05$ болду. 221 ооруулардын аллергиясын текшергенде кандын ак бөлүкчөсүн жылытуу ыкмасы (IV типтеги өтө сезгичтик) менен 206 (93,2%) түздү. 221 КУО ичинен 89 (40,3%) өтө сезгичтиктин I түрү (жалпы IgE > 100 ME/мл) табылды. Булардын ичинен 73,0% оң көрүнүштү көрсөттү. Дарт табууда жалпы IgEнин концентрациясы - 65%, СКАБЛА – 62%; дарт табууда жалпы IgEнин сезгичтиги – 40%, СКАБЛА – 93%; дарт табууда жалпы IgEнин эффективүүлүгү – 43%, СКАБЛА – 89,9%ти көрсөттү. Ошондуктан өтө сезгичтиктин I жана IV түрүн бирдиктүү изилдөө КУО ДА аныктоодо негизгиси болуп эсептелет.

Негизги сөздөр: кургак учук, дарыларга аллергия, иммунитет, өтө сезгичтик, кургак учукка каршы дарылар, кандын ак бөлүкчөсү, жалпы иммуноглобулин E.

ВЫЯВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОЧЕТАНИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПЕРВОГО И ЧЕТВЕРТОГО ТИПА

Дуденко Е.В., Сыдыкова С.

Национальный центр фтизиатрии МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: Лекарственная аллергия (ЛА) при туберкулезе (ТБ) является актуальной проблемой современной науки. Целью исследования являлась диагностика ЛА на противотуберкулезные препараты (ПТП). Использовалось сочетание методов диагностики гиперчувствительности I и IV типа. Дизайн работы – проспективное исследование. Материал исследования – периферическая кровь 221 больного ТБ с подозрением на ЛА. Использованы методы количественного определения общего иммуноглобулина E (IgE) – иммуноферментный анализ и реакция сенсibilизации лизиса лейкоцитов (РСЛЛ). Использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) методы математической статистики. Данные представлены в виде доверительного интервала ДИ ($M \pm tm$), $t = 2,00$ и уровень значимости $p < 0,05$. Реакция лейкоцитов на инкубацию с ПТП (IV тип гиперчувствительности) выявлена у 206 (93,2%) из 221 обследованных больных ТБ с подозрением на ЛА. У 89 (40,3%) из 221 больных ТБ выявлен I тип гиперчувствительности (общий IgE > 100 ME/мл). Из их числа положительный РСЛЛ - у 73,0%. Диагностическая специфичность теста на определение концентрации общего IgE – 65%, РСЛЛ – 62%; диагностическая чувствительность теста общего IgE - 40%, РСЛЛ – 93%; диагностическая эффективность теста общего IgE – 43%, РСЛЛ – 89,9%. Таким образом, комплексное определение гиперчувствительности I и IV типа является основой для диагностики ЛА при туберкулезе.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная аллергия, иммунитет, гиперчувствительность, противотуберкулезные препараты, лейкоциты, общий IgE.

DETECTION OF DRUG ALLERGY TO ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS USING
A COMBINATION OF METHODS FOR DIAGNOSING
HYPERSENSITIVITY I AND IY TYPES

Dudenko E.V., Sydykova S.

National center of phthisiatry MoH KR, c. Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract: Drug allergy (DA) in tuberculosis (TB) is an actual problem of modern science. The purpose of the study was the diagnosis of DA to anti-tuberculosis drugs (ATD). A combination of methods for diagnosing hypersensitivity type I and IY was used. Job design was prospective study. Material of study was peripheral blood of 221 patients with tuberculosis, DA could be suspected. Method for quantitative determination of common immunoglobulin E (IgE) – immunoferrmental analysis and the reaction of sensibilization of leukocytes lysis (RSLI) method was used. Parametric methods (t-criterion of Student) of mathematical statistics were used. Results are presented as a confidence interval CI ($M \pm tm$), $t = 2,00$ and level of significance $p < 0,05$. Reaction of leukocytes to incubation with ATD (IY type of hypersensitivity) detected in 206 (93,2%) of the 221 patients with TB suspected of having DA. I type of hypersensitivity detected in 89 (40,3%) of the 221 patients with TB (common IgE $> 100 MU/ml$). Positive results of RSLI were at 73% of that number. The diagnostic specificity of test for determination of content common IgE was 65%, RSLI – 62%; diagnostic sensitivity of common IgE – 40%, RSLI – 93%; diagnostic efficiency of common IgE – 43%, RSLI – 89,9%. Thus, complex definition hypersensitivity type I and IY is the basis for the diagnosis of DA in tuberculosis.

Key words: tuberculosis, drug allergy, immunity, hypersensitivity, antituberculosis drugs, leukocytes, common IgE.

Введение

Актуальность темы

Лекарственная аллергия (ЛА) – это нежелательная лекарственная реакция, основной характеристикой которой является развитие по иммунным механизмам в результате гиперчувствительности пациента к лекарственным средствам (ЛС) [1]. ЛА страдает более 7% населения [2]. Антибиотики – частая причина ЛА [3]. Кроме того, реакция иммунной системы больного на препарат связана с индивидуальными особенностями его иммунологической реактивности [4]. В случае аллергической реакции немедленного I типа происходит стимуляция секреции иммуноглобулина IgE (IgE-опосредованный тип ЛА). При гиперчувствительности замедленного типа (IY тип ЛА или Т-клеточно-опосредованные реакции) главную роль играют Т-лимфоциты. При лабораторном тестировании ЛА отмечаются неопределенные случаи с невысокой чувствительностью к ЛС («серая зона» или слабоположительный результат) [5].

При туберкулезе (ТБ) недостаточно изучен иммунитет, ЛА при ТБ является актуальной проблемой современной науки [6, 7]. Следует отметить, что достоверность лабораторных методов диагностики ЛА варьирует в

пределах 60-85% в зависимости от препарата и типа гиперчувствительности [8].

В связи с этим стоит задача разработки новых и совершенствования имеющихся методов аллергодиагностики [9].

Цель исследования: Диагностика ЛА на ПТП с использованием сочетания методов диагностики гиперчувствительности I и IY типа.

Задачи исследования

1. Выявить наличие ЛА на ПТП у больных ТБ с использованием метода РСЛЛ.
2. Изучить количественное содержание общего IgE у данных больных ТБ.

Материал и метод исследования

Объект исследования – 221 больной ТБ. Материалом исследования служили пробы периферической крови данных больных. Дизайн работы – проспективное исследование. Использован лабораторный метод определения IY или клеточно-опосредованного типа ЛА - РСЛЛ. Проводилась in vitro инкубация периферической крови больных ТБ с ПТП I-го (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол), II-го ряда (левокс, циклосерин, протионамид, каприомицин, пазер) и витамином B6. Результаты исследования методом РСЛЛ разделены на три группы:

1. Отрицательные РСЛЛ - от 0 до 10% лейко-

цитов элиминированы в процессе инкубации крови с ПТП.

2. Сомнительные (слабоположительные) РСЛЛ± или «серая зона» - более 10%, но менее 20% лейкоцитов элиминированы в процессе инкубации крови с ПТП.

3. Положительные РСЛЛ+ - от 20% и более лейкоцитов элиминированы в процессе инкубации крови с ПТП.

В сыворотке крови данных больных для выявления I типа ЛА проведено количественное определение концентрации общего IgE методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel. Использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) методы математической статистики. Данные представлены в виде доверительного интервала ДИ ($M \pm tm$), $t=2,00$ и уровень значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Для выявления IY типа ЛА выполнено обследование 221 больного ТБ с подозрением на ЛА. Использовался метод РСЛЛ на ПТП. РСЛЛ+ по одному или более ПТП выявлен у 149 (67,4%) из 221 обследованных на ЛА больных ТБ, РСЛЛ± по одному или более ПТП - у 57 (25,8%) и РСЛЛ- по всем исследованным ПТП - у 15 (6,8%) больных ТБ. Реакция лейкоцитов на инкубацию с ПТП (IY тип гиперсенсibilизации) выявлена у 206 (93,2%) из 221 обследованных больных ТБ с подозрением на ЛА (РСЛЛ+ и РСЛЛ±), а отсутствие данной реакции лейкоцитов по всем исследованным препаратам - у 15 (6,8%) больных ТБ из 221 обследованных (РСЛЛ-).

Выполнено обследование с использованием РСЛЛ 26 больных ТБ без признаков ЛА (контрольная группа). В контрольной группе выявлены 4 больных с РСЛЛ+ (15,4%), 6 - с РСЛЛ± (23,1%) и 16 с РСЛЛ- (61,5%).

Таким образом, в контрольной группе 61,5% больных из 26 без признаков ЛА показали отсутствие реакции лейкоцитов на инкубирование с ПТП. В группе больных ТБ с признаками ЛА отсутствие реакции лейкоцитов на инкубирование с ПТП по всем исследованным ЛС показали 15 (6,8%) из 221 больных ТБ.

При выявлении немедленного (I типа) ЛА проводилось количественное определение концентрации общего IgE в сыворотке крови больных ТБ с использованием метода ИФА. По результатам определения IgE больные ТБ разделены на две группы:

1. Уровень IgE выше нормы (> 100 МЕ/мл)
2. Уровень IgE в норме (< 100 МЕ/мл)

По данным таблицы 1, уровень IgE > 100 МЕ/мл выявлен в сыворотке 89 (40,3%) обследованных больных ТБ из 221, а уровень IgE < 100 МЕ/мл отмечен у 132 (59,7%) из данных больных. Из 89 больных с повышенной концентрацией IgE у 65 (73,0%) - РСЛЛ+. Из 132 с содержанием IgE < 100 МЕ/мл РСЛЛ+ - у 83 (62,9%).

В контрольной группе уровень IgE > 100 МЕ/мл выявлен в сыворотке 9 (34,6%) обследованных больных ТБ из 26, а уровень IgE < 100 МЕ/мл отмечен у 17 (65,4%) из данных больных. Из 9 больных с повышенной концентрацией IgE у 2 (22,2%) - РСЛЛ+ и у 5 - РСЛЛ- (55,6%). Из 17 с содержанием IgE < 100 МЕ/мл РСЛЛ+ - у 2 (11,8%) и у 11 (64,7%) - РСЛЛ-.

Совпадение повышенного уровня IgE и РСЛЛ+ отмечено у 65 (73,0 \pm 9,4%), РСЛЛ± - у 20 (22,5 \pm 8,8%), и у 4 (4,5 \pm 4,4%) - РСЛЛ- из 89 больных ТБ с повышенным уровнем иммуноглобулина. При нормальном уровне IgE, РСЛЛ+ у 83 (62,9 \pm 8,4%), РСЛЛ± - у 38 (28,8 \pm 7,8%) и у 11 (8,3 \pm 4,8%) - РСЛЛ- из 132 больных ТБ.

Результаты представлены в таблице 1. Статистическое различие результатов контрольной группы с группами РСЛЛ+ и РСЛЛ- является значимым ($P<0,05$).

В контрольной группе IgE > 100 МЕ/мл и РСЛЛ+ отмечен у 2 человек (22,2 \pm 13,9%), РСЛЛ± - также у 2 и у 5 (55,6 \pm 16,6%) РСЛЛ- из 9 человек. При нормальном уровне IgE, РСЛЛ+ у 2 (11,8 \pm 7,8%), РСЛЛ± - у 4 (23,5 \pm 10,3%) и у 11 (64,7 \pm 9,4%) РСЛЛ- из 17 больных ТБ.

Заключение

Методом РСЛЛ IY тип гиперчувствительности выявлен у 206 (93,2%) (РСЛЛ+ и РСЛЛ±) из 221 обследованных больных ТБ с подозрением на ЛА. В контрольной группе из 26 больных ТБ без признаков ЛА 61,5% показали отсутствие IY типа гиперчувствитель-

Таблица 1 – Результаты определения уровня общего IgE у больных ТБ с ЛА, ДИ (M ± tm)

№ п/п	IgE, МЕ/мл	РСЛЛ+		РСЛЛ±		РСЛЛ-	
		%	n	%	n	%	n
Больные с лекарственной аллергией							
1.	IgE > 100, n=89	73,0±9,4	65	22,5±8,8	20	4,5±4,4	4
2.	IgE < 100, n=132	62,9±8,4	83	28,8±7,8	38	8,3±4,8	11
3.	Всего, n=221	67,4±6,4	149	25,8±5,8	57	6,8±3,4	15
Контрольная группа							
4.	IgE > 100, n=9	22,2±13,9	2	22,2±13,9	2	55,6±16,6	5
		P ₁ <0,05		P ₁ >0,05		P ₁ <0,05	
5.	IgE < 100, n=17	11,8±7,8	2	23,5±10,3	4	64,7±9,4	11
		P ₂ <0,05		P ₂ >0,05		P ₂ <0,05	
6.	Всего, n=26	15,4±7,1	4	23,1±8,3	6	61,5±9,5	16
		P ₃ <0,05		P ₃ >0,05		P ₃ <0,05	

Примечание – 1. n количество обследованных больных туберкулезом

ности выявлен у 206 (93,2%) (РСЛЛ+ и РСЛЛ±) из 221 обследованных больных ТБ с подозрением на ЛА. В контрольной группе из 26 больных ТБ без признаков ЛА 61,5% показали отсутствие IY типа гиперчувствительности.

Проведено исследование гиперчувствительности I типа с использованием определения количественного содержания общего IgE в сыворотке крови больных ТБ.

Уровень IgE > 100 МЕ/мл выявлен в сыворотке 89 (40,3%) обследованных больных ТБ из 221, а уровень IgE < 100 МЕ/мл отмечен у 132 (59,7%) из данных больных. Из 89 больных с повышенной концентрацией IgE у 65 (73,0%) - РСЛЛ+ и у 20 (22,5) - РСЛЛ±. Из 132 с содержанием IgE < 100 МЕ/мл РСЛЛ+ - у 83 (62,9%) и у 38 (28,8%) - РСЛЛ±. Таким образом, у 89 (40,3%) больных ТБ из 221 выявлен I тип гиперчувствительности (общий IgE > 100 МЕ/мл). Из их числа РСЛЛ+ - у 73,0%. Из 132 больных с содержанием IgE в пределах нормы, РСЛЛ+ - у 62,9%.

По соответствующим формулам [10] на основании результатов исследований проведены вычисления:

1. Диагностическая специфичность ДС (спо-

собность давать отрицательный результат у пациентов без клинических признаков ЛА) теста = ИО / (ИО+ЛП) x 100%

2. Диагностическая чувствительность ДЧ (способность выявлять аллергию у больных ТБ с наличием ЛА) теста = ИП / (ИП+ЛО) x 100%

3. Диагностическая эффективность ДЭ (способность правильно отличать отсутствие ЛА от её наличия у больных ТБ) теста = (ИП+ИО) / (ИП+ЛП+ИО+ЛО) x 100%; где: ИО - истинно отрицательный результат, ЛП - ложноположительный, ИП - истинно положительный, ЛО - ложноотрицательный.

Диагностическая специфичность теста на определение концентрации общего IgE – 65%, РСЛЛ – 62%; диагностическая чувствительность теста IgE - 40%, РСЛЛ – 93%; диагностическая эффективность теста IgE – 43%, РСЛЛ – 89,9%.

Согласно литературным источникам, достоверность лабораторных методов диагностики ЛА in vitro составляет 60-70% [8]. Результаты данного исследования соответствуют литературным источникам.

ЛИТЕРАТУРА :

1. Mirakian R., Ewan P.W. BSACI guidelines for management of drug allergy. *Clinical experimental allergy*. 2008; 39(1): 43-61.
2. Новиков Д.К., Новикова В.И., Новиков П.Д. Аллергические реакции на лекарства и медикаменты. Витебск: 2012; 48 с.
3. Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014; 69(4): 420-437. – access mode: [http://dx.Doi.Org/10.1111/all.12350](http://dx.doi.org/10.1111/all.12350).
4. Елисеева Т.И., Балаболкин И.И. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные представления (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2016; 8(1): 159-172.
5. Rive S.M., Bourke C.M., Phillip E.J. Testing for drug hypersensitivity syndromes *Clinical biochemistry review*. 2013; 34:15-38.
6. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Митронин А.В. Аллергические реакции на местные анестетики и методы их диагностики. *Стоматология для всех*. 2005; 3:74-80.
7. Cliff J.M., Kaufmann S.H., McShane H. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. *Immunological reviews*. 2015; 264(1): 88-102. – access mode: www.onlinelibrary.Wiley.Com/doi/10.1111/imr.12269 / full.
8. Дрынов Г.И., Ушакова Д.В., Сластушенская И.Е. Место современной лабораторной диагностики в практической аллергологии. *Лабораторная служба*. 2014; 2:42-7.
9. Thong B., Chia F., Tan S. A retrospective study on sequential desensitization-rechallenge for antituberculosis drug allergy. *Asia pacific allergy*. 2014; 4(3): 156-163. – access mode: [www.ncbi.Nlm.Nih.gov/pmc/articles/PMC4116042](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4116042).
10. Карпук Н.А., Карпук И.Ю. Диагностика аллергии на металлические изделия в реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов. *Медицинские новости*. 2012; (6):75-76.

Для корреспонденции:

Дуденко Елена Вячеславовна. Старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии. Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР.
Адрес: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 90а,
тел. (+996) 554 044011, e-mail: dudenko.e@list.ru

Сыдыкова Салтанат. Научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии. Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР.
Адрес: 720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 90а,
тел. (+996) 773 118311, Saltanat.sydykova.58@mail.ru

УДК 616 -002.5 – 053.2 -07 - 08:576.809.55 (575.2)

**БАЛДАРДАГЫ КУРГАК УЧУКТУ АНЫКТООНУН ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ.
КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНДАГЫ КӨП ДАРЫГА ТУРУКТУУ КУРГАК УЧУК
МЕНЕН ООРУГАН БАЛДАРДЫ ДАРЫЛООНУН ЖАҢЫ РЕЖИМДЕРИ**

Тешебаева А.К., Жданова Е.В., Губанкова И.А., Сооромбаева А.А.

*КР ССМ Улуттук фтизиатрия борбору, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
Кыргыз Республикасындагы KNCV тармагы*

Кортунду: макала балдардагы кургак учукту аныктоонун өзгөчөлүктөрүн жана Кыргыз Республикасындагы көп дарыга туруктуу кургак учук менен ооруган балдарды дарылоодо кургак учукка каршы жаңы препараттарды жайылтуу жана жаңы режимдерди жайылтуу процесстерин сүрөттөөнү камтыйт.

Негизги сөздөр: Бүткүл дүйнөлүк саламаттык сактоо уюму (БДСУ), көп дарыга туруктуу кургак учук (КДТ-КУ), дарыга кеңири туруктуу кургак учук (ДКТ-КУ), ооруга чалдыгуу, дарыга сезгичтик тести (ДСТ), дарылоонун кыска мөөнөттүк режими (ДКР), дарылоонун жекече режими (ДЖР).

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.
НОВЫЕ РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ У ДЕТЕЙ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

Тешебаева А.К., Жданова Е.В., Губанкова И.А., Сооромбаева А.А.

*Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика,
проект USAID Challenge TB, реализуемый Филиалом KNCV в Кыргызской Республике*

Резюме: статья описывает особенности диагностики туберкулеза у детей и процессы внедрения новых противотуберкулезных препаратов и новых режимов в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей в Кыргызской Республике.

Ключевые слова: Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ), туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ), туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), заболеваемость, тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), краткосрочный режим лечения (КРЛ), индивидуализированный режим лечения (ИРЛ).

**CHILDREN DIAGNOSTIC FEATURES OF TUBERCULOSIS.
NEW REGIMENS IN TREATMENT MULTIDRUG RESISTANT
TUBERCULOSIS IN CHILDREN IN KYRGYZ REPUBLIC.**

Teshebaeva A.K., B.B., Zhdanova E.V., Gubankova I.A., Soormbaeva A.A.,

*National Center of Phthisiology of MoH KR, Bishkek c., Kyrgyz Republic,
KNCV Branch Office in the Kyrgyz Republic*

Abstract: article describes children diagnostic features of tuberculosis and process of implementation of new drugs and regimens for treatment of multi drug resistant tuberculosis in children in Kyrgyz Republic.

Key words: World Health Organization (WHO), multi drug resistant tuberculosis (MDR- TB), extensive drug resistant tuberculosis (XDR-TB), drug susceptibility test (DST), shortened treatment regimen (STR), individualized treatment regimen (ITR)

Введение

Дети в основном заражаются туберкулезом (ТБ) от взрослых людей, болеющих легочной формой, у которых при бактериоскопии мокроты выявлены микобактерии туберкулеза. Это чаще всего происходит в условиях

домохозяйства, реже в общественных местах.

Чем больше число болеющего взрослого населения, тем больше число болеющих детей. В странах с высокой заболеваемостью туберкулезом около 10%-20% составляют дети. Так, по некоторым данным, в странах с



Рис. 1. Заражение детей чаще всего происходит в условиях домохозяйства

заболеваемостью ТБ $\approx 1000/100\ 000$, доля болеющих детей достигает 40% [1]. По расчетным данным в мире $\approx 15\% - 20\%$ от общего количества больных являются дети младше 15 лет [2]. По расчетным данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2017 году в мире ТБ заболело 1 млн детей ($\approx 10\%$ от общего количества заболевших ТБ) [3]. По всему миру наблюдается тенденция к недооценке количества заболевших детей туберкулезом. Из-за трудностей с бактериологическим подтверждением диагноза у детей на ранних этапах заболевания, регистрируются запущенные, продвинутые стадии бо-

лезни, приводящие к фатальным исходам. Чаще всего это туберкулезный менингит, который трудно поддается лечению, приводящий к смерти или к инвалидизации ребенка. Ниже, на рис 2. Графически показаны цифры в отставании в выявлении ТБ у детей. Так у детей младше 5 лет разрыв в диагностике составляет 69%, 40% у детей 5-14 лет и 35% у детей старше 14 лет [4].

Что касается Кыргызской Республики, то около 60% случаев ТБ у детей не диагностированы, согласно отчету на региональном совещании ВОЗ европейского региона (рис 4).

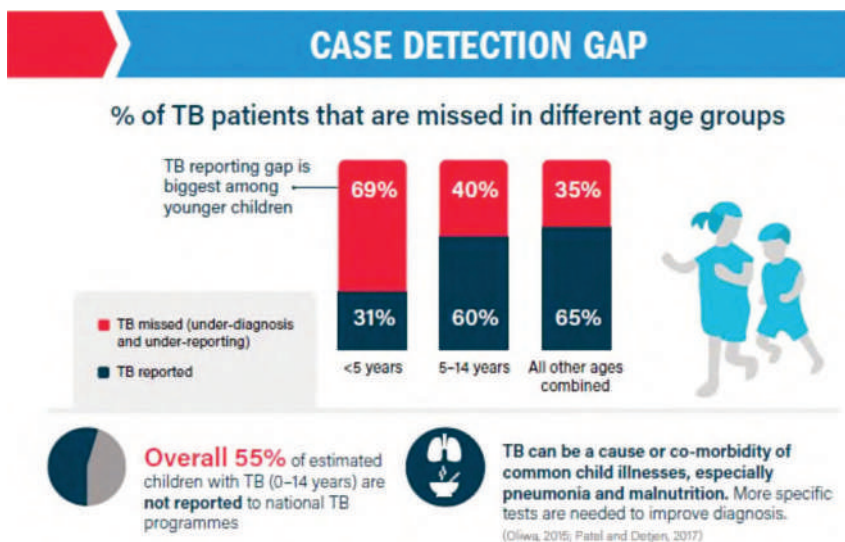


Рис.3. Разрыв в диагностике ТБ у детей в мире

Каковы же основные проблемы в диагностике ТБ у детей? Чаще всего заболевание протекает под маской другого заболевания и имеет неспецифические симптомы, имеет разнообразие клинических и радиологических

проявлений. Часто, в случае раннего выявления большинство детей клинически здоровы. У детей редко бывает положительный микроскопический мазок (5-15% случаев) [4]. Зачастую, фтизиатры и эпидемиологи

**Выявление случаев ТБ у детей –
от числа расчетных случаев с разбивкой по субрегионам и
странам,
(18 СВП, не СВП, 53 ЕРБ ВОЗ, в мире), (%), 2016**

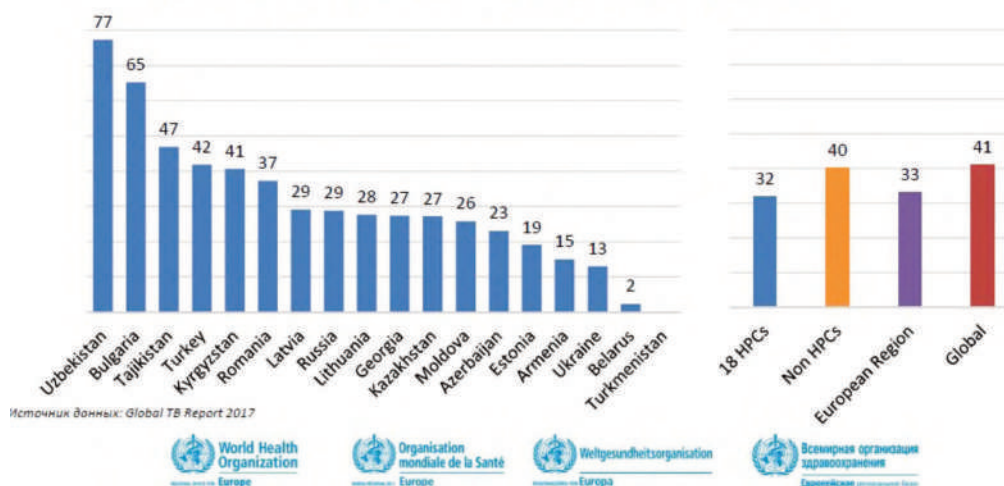


Рис. 4. Выявление случаев туберкулеза у детей в странах бывшего СССР от числа расчетных случаев

мало обращают внимание на детей, так как в эпидемиологическом плане дети, больные туберкулезом не контагиозны и не опасны для окружающих. Но не диагностированный и не вылеченный ребенок имеет большой риск развития тяжелых форм туберкулеза со смертельным исходом в худшем случае, а в лучшем случае, такой ребенок останется инвалидом на всю оставшуюся жизнь. Дети чаще всего болеют внелегочными формами туберкулеза, такими как, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, периферических лимфатических узлов, экссудативным плевритом, туберкулезом костей и позвоночника, туберкулезным менингитом и менингоэнцефалитом.

Диагноз ТБ у детей основывается на данных анамнеза. Необходимо выяснить возможность контакта ребенка с пациентом, болеющим ТБ. Часто родители исключают контакт с больным ТБ при первом опросе, но при повторном опросе и при повторном контакте с родителями ребенка выясняются факты контакта. Тщательный опрос с выяснением деталей поведения ребенка поможет остановиться на предположении заболевания. Хронические персистирующие симптомы, чаще больше 2 недель: кашель, лихорадка, потеря или недостаточное прибавление в весе, усталость, снижение активности ребенка. Не-

достаточное прибавление в весе на фоне терапевтического кормления. При клиническом исследовании симптомы легочного ТБ чаще не специфичны, но необходимо обратить внимание на симптомы, которые вызывают подозрение на внелегочной ТБ, такие как: деформация позвоночника (горб), безболезненные, увеличенные с или без образования фистулы лимфатические узлы, плеврит, перикардит, асцит, безболезненные опухшие суставы, менингит без улучшения при применении неспецифической антибактериальной терапии.

Диагностика ТБ у детей основывается на тщательной оценке всех данных анамнеза, клинического, радиологического, иммунологического и бактериологического обследования

Рекомендованный подход к диагностике ТБ у детей основан на ограниченном количестве опубликованных научных исследований и в большой мере зависит от опыта и подхода специалиста.

В Кыргызской Республике с 2017 года детей, как и взрослых начали подключать к новым режимам лечения с новыми противотуберкулезными препаратами для лечения МЛУ-ТБ.

Цель: Внедрение новых противотуберкулезных препаратов и режимов лечения для

детей с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью с использованием нового диагностического алгоритма.

Материалы и методы: Включение детей на новые режимы лечения осуществлялось согласно сортировке (triage) на краткосрочный режим лечения (КРЛ) и Индивидуализированный режим лечения (ИРЛ) [6].

Критерии включения на КРЛ:

1. Дети и подростки с РУ-ТБ, которые ранее не проходили курс противотуберкулезного лечения противотуберкулезными препаратами второго ряда (ПВР) и по данным Теста на Лекарственную Чувствительность (ТЛЧ) чувствительны к ПВР
2. Детям и ВИЧ-инфицированным пациентам с клинически подтвержденным ТБ, которые ранее не проходили лечебный курс с применением ПВР и с низким риском возникновения дополнительной резистентности к фторхинолонам (ФХ) и/или ПВР и которые были в тесном контакте с МЛУ-ТБ пациентами

Критерии исключения от КРЛ:

1. Подтвержденная устойчивость к ФХ и/или Инъекционным ПВР (ИПВР)
2. Контакт с пациентом, который имеет устойчивость к ФХ /ИПВР
3. Пациенты, которые принимали ПВР на протяжении больше 1 месяца
4. Известная непереносимость к препаратам краткосрочной схемы лечения
5. Внелегочной туберкулез, кроме ТБ плеврита и ТБ внутригрудных лимфатических узлов
6. Другие риски возможного неблагоприятного исхода лечения

Критерии включения на ИРЛ:

1. Дети и подростки с Рифампицин Устойчи-

вым ТБ (РУ-ТБ) с подтвержденной устойчивостью к ПВР и/или непереносимости ИПВР и/или ФХ или с высоким риском возникновения устойчивости к ФХ и/или к ИПВР

2. Пациентам с высоким риском неэффективного лечения, например, пациентам в тяжелом состоянии, рекомендуется назначать индивидуальную схему лечения МЛУ-ТБ.
3. Детям и ВИЧ-инфицированным пациентам с клинически, подтвержденным ТБ, которые были в тесном контакте с ШЛУ-ТБ пациентами.
4. Детям и пациентам ТБ с ВИЧ предпочтительное назначение Деламаида.

Критерии исключения от ИРЛ:

Бедаквилин не назначают детям до 12 лет. Деламаид не назначают детям до 2 лет из-за ограниченности данных.

Результаты:

1. Был внедрен новый диагностический алгоритм с последующей сортировкой для включения на новые режимы лечения.
2. Внедрена система активного мониторинга безопасности лекарственных средств (согласно приказу МЗ КР № 626 и ФОМС №271 всем пациентам на лечении обеспечен доступ к лабораторным анализам)
3. Были закуплены и распределены в детские учреждения небулайзеры для улучшения диагностики и увеличения случаев бактериологического подтверждения туберкулеза у детей и подростков.
4. Были заказаны и ввезены в страну противотуберкулезные препараты, специально предназначенные для детей «детские формуляры» препаратов, растворимые, с приятным вкусом и запахом.

По предварительным результатам, с января 2017 года по сегодняшний день, нижеописанные данные:

КРЛ: (дети: возраст 0-15 лет, подростки: возраст 15-17 лет) За 2 года на КР взято :

	дети	подростки
2017 г.	21	8
2018 г	17	6

Из когорты 2017 г. (дети) – 2 переведены на ИР лечения: из 19 пациентов успешно завершили лечение – 18 (94,7%), 1 ребенок – «потерян для наблюдения. Все подростки успешно завершили лечение.

Программа продолжает наблюдение за пациентами, которые успешно завершили лечение, на протяжении 2-х последующих лет после завершения лечения.

На индивидуальные режимы лечения с Bdq/Dlm:

	дети	подростки
2017 г.	3	8
2018 г	13	7

Вывод: Предварительные данные результатов лечения показывают хорошие результаты, которые могут быть достигнуты при комплексном подходе к диагностике, выбору схемы лечения, правильности ведения паци-

ента, мониторинговании лабораторных показателей, индивидуализированного подхода к лечению, с включением элементов кейс менеджмента.

ЛИТЕРАТУРА:

1. James A Seddon, Delane Shingadia. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. *Infection and Drug Resistance*, 2014;7, 153-165
2. Marais BJ, Gupta A, Starke JR, El Sony A. Tuberculosis in women and children. *Lancet* 2010; 375;2057-9
3. WHO. Roadmap towards ending TB in children and adolescents, 2018
4. Региональное рабочее совещание по борьбе с ТБ у детей и подростков в Европейском ре-

- гионе ВОЗ, 4 декабря 2017. года, др. Masoud Dara
5. Jereb et al. 1993; Starke, 2000; Zar et al., 2005
6. Руководство по внедрению краткосрочных режимов и новых противотуберкулезных препаратов в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Приказ МЗ КР № 891 от 12.12.2016
7. Туберкулез у детей . Протокол Приказ МЗ КР № 482 от 22.08.2014
8. Iveta Ozere, PPT “Epidemiology” , “Case detection and diagnosis of TB in children” , 2019

Для корреспонденции:

1. **Тешебаева Айсалкын Кочкоровна**, заведующая детским отделением Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, внештатный главный фтизио-педиатр МЗ КР
Моб.тел: 0556 817 778 , e-mail: t_aysalkyn@mail.ru
2. **Жданова Елена Васильевна**, заведующая отделением ТБ с МЛУ-ТБ, Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А,
Моб.тел: 0703 633 365 , e-mail: zhdanova-ev@mail.ru
3. **Губанкова Ирина Анатольевна**, координатор по МЛУ-ТБ, центра мониторинга, Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А.
тел: 0555 962 144, e-mail: gubankova_i@mail.ru
4. **Сооромбаева Айнура Асановна**, технический специалист проекта ЮСАИД «Вызов Туберкулезу» осуществляемый в КР КНЦУ, г.Бишкек, ул Раззакова 19,
тел: 0770 098 585, e-mail: ainur.soorovbaeva@kncvtbc.org

Лечение неизлечимого

14 июня 2018 г. – этот день Умутай никогда не забудет. В этот день она узнала, что вылечилась от туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), смертельной формы туберкулеза, которую чрезвычайно трудно вылечить. Тысячи таблеток, сотни инъекций, изоляция, месяцы головной боли, лихорадка и кашель, балансирование между жизнью и смертью. Другими словами, победа пришла нелегко.



зом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) в России, где она работала на стройке. Это было трудно, но там лучше платили, она, наконец, стала зарабатывать деньги и планировать будущее. Заболев, она не смогла больше работать, поэтому вернулась домой в Кыргызстан. Когда ей поставили диагноз, Умутай положили больницу в Карабалте, так как все заразные случаи ТБ лечат в больницах. Центр стал ее домом на целый год.

Она прошла курс обычного лечения, как и другие пациенты с множественной лекарственной

В Кыргызстане самое большое количество людей, больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью в мире. Ежегодно у более 1 400 человек диагностируют туберкулез с лекарственной устойчивостью. При стандартном лечении излечиваются только около 50 процентов людей с МЛУ-ТБ и 10 процентов с ШЛУ-ТБ.

Одним из способов решения проблемы являются новые и более эффективные схемы лечения и лекарственные препараты. Проект ЮСАИД «Вызов туберкулезу» (Challenge TB) в партнерстве с Министерством здравоохранения работал над внедрением индивидуального лечения, подобранного для каждого пациента.

Лечение можно также поддержать с введением двух новых препаратов: Бедаквилина и Деламаида. Умутай включили в группу индивидуального лечения Бедаквилином. У нее было мало надежды на лечение, но не было также и выбора. На удивление, лечение было очень эффективным.

«Когда мне назначили новое лечение, я сразу же почувствовала разницу, мне становилось лучше.

Первым признаком было то, что мой кашель,

Этот день тоже замечательный, потому что Умутай стала первой пациенткой, которая прошла полное новое индивидуальное лечение. Его внедрили в Кыргызской Республике при поддержке ЮСАИД в январе 2017 г. И она была одной из первых, кого включили в группу. Когда она начала лечение, ее состояние было настолько плохим, что она почти сдалась.

«Я потеряла всю надежду на жизнь, я была убеждена, что мне никогда не будет лучше», - говорит Умутай.

Не удивительно, что она так чувствовала. Умутай был 21 год, когда она заболела туберкуле-

устойчивостью: сотни таблеток, сотни уколов, слабость, тошнота от лекарств и другие побочные эффекты. Спустя год, Умутай наконец выписали – только для того, чтобы продолжить лечение дома. Но она должна была вернуться в больницу через неделю, потому что ее состояние стало хуже. Выяснилось, что у Умутай развился туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, резистентный к еще большему количеству лекарственных средств и который еще труднее вылечить. Больше года лечения прошло безрезультатно.



наконец, прекратился, и с каждым прошедшим днем в моем состоянии наблюдался устойчивый прогресс»

С каждой неделей она чувствовала себя лучше, начала набирать вес – более 20 кг, которые она потеряла во время болезни.

Умутай заплакала, когда узнала, что, наконец, вылечилась. Чинара Шукуралы кызы, менеджер, которая вела ее дело от проекта Challenge TB говорит, что она просто не могла поверить в это.

«Она просила меня повторить новости три раза, чтобы убедиться, что она услышала все правильно. Затем она улыбнулась и сразу же позвонила своей маме», - говорит Чинара.

Персонал Проекта и Национальной программы противодействия туберкулезу гордится таким велико-
лепным достижением. «Я чувствую огромную радость, что сейчас мы можем лечить пациентов, которых мы не могли спасти до этого», - говорит Елена Жданова, руководитель консилиума по туберкулезу с лекарственной устойчивостью, которая объявила Умутай выздоровевшей.



К июню 2018 г. более 350 пациентов получают преимущества от применения новых индивидуальных схем лечения в Кыргызстане, две трети из них принимают новые лекарственные препараты. Лечение и лекарственные препараты в настоящее время доступны по всей стране и могут спасти сотни жизней.

«Сейчас, когда Умутай закончила лечение, ясно, что все, что мы делали, имело значение», - говорит

Бакыт Мирзалиев,

Директор Проекта Challenge TB. Что касается первой пациентки в Кыргызстане, вылечившейся благодаря используемой схеме индивидуального лечения, Умутай сейчас вернулась домой и снова со своей мамой и бабушкой. Она хочет начать работать и изменить свою жизнь после туберкулеза. Умутай также думает о продолжении своего обучения в университете.



УДК: 616.71/72-002,5:576.809.55-097:575.174.2

ДАРЫГА ТУРУКТУУ СӨӨК-МУУН КУРГАК УЧУГУН АНЫКТООДОГУ МОЛЕКУЛЯРДЫК-ГЕНЕТИКАЛЫК ДИАГНОСТИКАЛЫК УСУЛДАРДЫН РОЛУ

Токтогонова А.А., Кожомкулов Д.К., Муканбаев К.М., Кожомкулов М.Д.

*Улуттук фтизиатрия борбору, ССМ КР, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы;
Кыргыз Республикасындагы КНСВ тармагы*

Корутунду: Бактериологиялык ыкма менен кургак учук таякчасын табууда Левенштейн-Йенсен ыкмасы “алтын стандарт” катары саналат, без, тери, сөөк-муун жана паренхима органдарында 7,9 % ке чейин кургак учук таякчасы табылып келген [1]. Кургак учук таякчасынын дарыга туруктуулугун, сезгичтигин аныктоодо патологиялык материалдардын, бактериологиялык себүүлөрдүн жыйынтыктарын алууда көп убакыт талап кылынат (1 айдан 3 айга чейин). Кыргыз Республикасында акыркы мезгилде дарыга туруктуу дарт табуусун аныктоодо жаңы инновациялык ыкмалар киргизилди, алсак MGIT (2008 ж.), Хайн-тест (LPA) и Xpert/MTB-Rif (2011 ж.). Бул статьяда сөөк-муун кургак учук оорусун эртелеп аныктоодо ушул жаңы ыкмалар колдонуусунун жыйынтыгы берилген.

Негизги сөздөр: сөөк-муун кургак учугу, молекулярдык-генетикалык усулдар, дарыга туруктуу кургак учугу.

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ КОСТНО-СУСТАВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Токтогонова А.А., Кожомкулов Д.К., Муканбаев К.М., Кожомкулов М.Д.

*Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика,
Филиал КНСВ в Кыргызской Республике*

Резюме: Бактериологический метод диагностики туберкулеза Левенштейна –Йенсена принято считать «золотым стандартом», позволяющий высевать до 7,9% микобактерий туберкулеза (МБТ) из лимфатических узлов, паренхиматозных органов, кожи, костей [1]. Получение результатов посевов патологического материала на предмет выявления МБТ и наличия лекарственной устойчивости / чувствительности требует много времени (от 1 до 3-х месяцев). В Кыргызской Республике внедрены новые инновационные методы диагностики МБТ как MGIT (2008 г.), Хайн-тест (LPA) и Xpert/MTB-Rif (2011 г.). В данной статье приводятся результаты внедрения данных методов у больных костно-суставным туберкулезом.

Ключевые слова: костно-суставной туберкулез, молекулярно-генетические методы, лекарственная устойчивый туберкулез.

THE ROLE OF MOLECULAR GENETIC DIAGNOSTIC METHODS FOR DIAGNOSTICS OF BONE-JUSTIC TUBERCULOSIS WITH DRUG RESISTANCE

Токтогоннова А.А., Кожомкулов Д.К., Муканбаев К.М., Кожомкулов М.Д.

*National Center of Phthisiology of MoH, Bishkek c., Kyrgyz Republic,
KNCV Branch Office in the Kyrgyz Republic*

Abstract: The Lowenstein – Jensen bacteriological method for diagnosing tuberculosis is considered the “gold standard”, allowing up to 7.9% of Mycobacterium tuberculosis (MBT) to be sown from lymph nodes, parenchymal organs, skin, bones [1]. Obtaining the results of planting pathological material in order to identify the office and the presence of drug resistance / sensitivity requires a lot of time (from 1 to 3 months). In the Kyrgyz Republic, new innovative methods of diagnostics of the Office as MGIT (2008), Hein test (LPA) and Xpert / MTB-Rif (2011) have been introduced. This article presents the results of the implementation of these methods in patients with osteo-articular tuberculosis.

Key words: *osteo-articular tuberculosis, molecular genetic methods, drug resistance tuberculosis.*

Введение

Сложность проблемы костно-суставного туберкулеза (КСТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) заключается в трудности его диагностики и связана со «стертой» клинической картиной заболевания в начальных стадиях туберкулезного процесса. По данным Васильева А.В. и Гарбуз И.Е. (1997 г.) поздняя диагностика запущенных форм костно-суставного туберкулеза (ТБ), приводит к инвалидизации больных в 30-80% случаев [3,4].

Тревожный рост показателей МЛУ ТБ, появление случаев с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), опасность заражения окружающих, быстрая смерть таких больных выдвинули необходимость поиска новых и более быстрых методов диагностики [2,7]. В настоящее время для предупреждения неблагоприятных исходов лечения препаратами первого ряда новых случаев ТБ, появления их рецидивов, лабораторная диагностика включает комплекс различных методов исследования МЛУ ТБ, как традиционных, так и инновационных ускоренных молекулярно-генетических методов [5,6]. В Кыргызской Республике внедрены новые инновационные методы диагностики МБТ как MGIT (2008 г.), Хайн-тест (LPA) и Xpert/MTB-Rif (2011 г.) [7].

В этой связи, изучение роли инновационных методов выявления для диагностики различных лекарственно-чувствительных/устойчивых форм у больных КСТ представляется актуальным.

Целью исследования явилась анализ результатов молекулярно-генетических методов диагностики у больных КСТ.

Материал и метод исследования. Для решения поставленной задачи применялись данные учетной формы ТБ-06 за 2017 – 2018 гг., истории болезней 54 впервые выявленных больных, получавших лечение в отделении костно-суставного туберкулеза Национального центра фтизиатрии (НЦФ) в 2017-2018 годы.

В качестве исследуемого материала использовалось биологическое выделение (гной). Применялись бактериоскопия, тесты лекарственной чувствительности МБТ молекулярно-генетическими (Xpert/MTB-RIF,

Hain-test) и фенотипическими методами (MGIT-960 и Левенштейна-Йенсена), а также гистологические исследования.

Дизайн исследования: ретроспективное. Статистический анализ проводился методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Вычисляли средние показатели (M) и ошибку среднего значения ($\pm m$) для абсолютных величин и относительные доли (P, %) для качественных величин. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выяснения статистической значимости проводили тест хи-квадрат Пирсона (χ^2). При анализе четырехпольных таблиц ожидаемые значения в каждой из ячеек должны быть не менее 10. В том случае, если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление принимает значение от 5 до 9, критерий χ^2 должен рассчитываться с поправкой Йейтса. Если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление меньше 5, то для анализа должен использоваться точный критерий Фишера (ТТФ).

Результаты и обсуждение. За 2017 и 2018 гг. были проанализированы истории болезней 54 больных КСТ. Из них мужчин было 26 (48,1%), женщин - 28 (51,8%) человека, в возрасте от 16 до 83 лет. Группы по половозрастному составу статистически не различались ($p > 0,05$) (табл.1).

Всем 54 больным КСТ проведено хирургическое лечение, операционный материал направлен на гистологическое исследование. До и во время операции операционный материал (гной-казеоз) был подвергнут бактериологическому исследованию для этиологической верификации и определения лекарственной чувствительности МБТ. У всех больных в результате гистологического исследования была доказана туберкулезная природа заболевания. Результаты исследования гноя-казеоза различными бактериологическими методами исследования у больных КСТ представлены в таблицах 2.

Из таблицы 2 следует, что при молекулярно-генетических инновационных методах МБТ (Hain test, Xpert-MTB/RIF и MGIT) обнаружены чаще ($p < 0,001$, χ^2), чем при методах бактериоскопии и Левенштейна-Йенсена.

Таблица 1 – Возрастно-половая характеристика больных КСТ

Пол больных	Возраст в годах							Всего
	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 и <	
мужчины	3	7	5	4	4	1	2	26
%	11,5	26,9	19,2	15,4	15,4	3,8	7,6	51,8
p	>0,05	0,882	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,701
женщины	2	7	2	2	6	6	3	28
%	7,1	25,0	7,1	7,1	51,4	21,4	10,7	48,2
Всего	5	14	7	6	10	7	5	54
%	9,3	25,9	13,0	11,1	18,5	13,0	9,3	100

Примечание: * расчет значений p-величины проводился по методу критерия χ^2 и с поправкой Йейтса и ТТФ

Таблица 2 – Результаты исследования гноя-казеоза бактериологическими методами исследования у больных КСТ

Метод исследования	МБТ обнаружены		МБТ не обнаружены	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Бактериоскопия, n = 54	19	35,2	35	64,8
Левенштейна-Йенсена, n = 19	11	57,9	8	42,1
Vactec MGIT 960, n = 27	21	77,8	6	22,2
Hain test, n = 53	52	98,1	1	1,9
Xpert-MTB/RIF, n=6	5	83,3	1	16,7

Примечание: * расчет значений p-величины проводился по методу критерия χ^2 и с поправкой Йейтса и ТТФ

Частота различных штаммов МБТ при казеоза у больных КСТ представлены в таб- исследовании методами Hain и MGIT гноя- лице 3.

Таблица – 3 Частота различных штаммов МБТ при исследовании методами Hain и MGIT гноя-казеоза у больных КСТ

Методы ТЛЧ	Штаммы МБТ					
	Чувствительные к ППР		ПЛУ		МЛУ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Hain, n=52	19	36,5	12	23,1	21	40,4
p	0,541		>0,05		0,572	
MGIT, n=21	10	47,6	1	4,8	10	47,6

Примечание: * расчет значений p-величины проводился по методу критерия χ^2 и с поправкой Йейтса и ТТФ

Установлено, что сохранение чувствительности МБТ к препаратам первого ряда (ППР) чаще выявлено при исследовании казеоза методом MGIT (10/47,6%), чем при методе Hain (36,5%), но эти данные статистически не различимы (табл. 3). Выявлено, что частота штаммов МЛУ при обоих методах встречаются одинаково часто. Это дает основание, что результаты методов совпадают полностью. Преимущество экспресс методов диагностики заключается в краткосрочности. В связи с этим рекомендации ВОЗ, подтвержденными данными исследователей Кыргызской Республики [8, 9, 10] о раннем назначении лечения по их результатам оправдано.

Разница результатов методов по обнаружению штаммов ПЛУ требует дальнейшего уточнения, т.к. при методе MGIT имеется возможность получения результатов на все ППП,

а при методе Hain только на 2 ПТП (НР). В этой связи в случае получения результатов обоими методами предпочтение должно отдаваться на результатах MGIT и соответственно выбор схемы лечения.

Краткосрочность получения результатов исследования на МБТ имеет значение для раннего назначения адекватного режима лечения у больных КСТ. Время получения результатов исследования на МБТ ($M \pm m$) представлены в таблице 5.

Установлено, что время получения результатов лечения короче при исследовании казеоза молекулярно-генетическими методами ($2,7 \pm 0,3$ при Hain и $1,3 \pm 0,1$ при Xpert), чем при посевах ($20,2 \pm 1,9$ при MGIT и $46,3 \pm 2,4$ при Л-Й) ($p < 0,001$). Выявлено, что инновационный метод MGIT быстрее в 2 раза определяет штаммы МБТ ($20,2 \pm 1,9$ при MGIT), чем Л-Й ($46,3 \pm 2,4$ при Л-Й) ($p < 0,001$).

Таблица 5 – Время получения результатов исследования на МБТ, $M \pm m$

Показатель	Hain (n=54)	Xpert (n=6)	Микроскопия (n = 54)	MGIT (n = 27)	Л-Й (n=19)
Время получения, дни	$2,7 \pm 0,3^*$	$1,3 \pm 0,1^*$	$2,6 \pm 0,3$	$20,2 \pm 1,9^{**}$	$46,3 \pm 2,4$

Примечание: * - высокая достоверность различий молекулярно-генетических методов по сроку выявления с культуральными методами (Bactec MGIT 960, Левенштейна – Йенсена) ($P < 0,001$); ** - высокая достоверность различий между культуральными методами Bactec MGIT 960 и Левенштейна – Йенсена.

Из таблицы 5 следует о бесспорных преимуществах современных ускоренных методов (молекулярно-генетических, инновационного Bactec MGIT 960) выявления возбудителя с проведением ТЛЧ в исследуемых образцах над традиционным методом тестирования Левенштейна-Йенсена по времени получения результата исследования.

Вывод:

1. Анализ лабораторных данных выявил преимущества современных ускоренных методов (инновационных Bactec MGIT 960 и молекулярно-генетических – Xpert, Hain) по сравнению с традиционным методом диагностики МБТ Левенштейна-Йенсена как краткосрочности получения результатов, так и частоте обнаружения МБТ.
2. Для получения достоверных результатов наличия МБТ в диагностическом материале и данных ЛУ/ЛЧ МБТ необходимо проводить

комплексные лабораторные исследования.

3. Для повышения эффективности лечения у больных КСТ необходимо раннее с первых дней пункционное взятие «прямого» материала гноя для определения молекулярно-генетическими методами ДНК МБТ и определения лекарственной чувствительности штаммов с последующим ранним назначением адекватной химиотерапии.

Заключение. Для повышения эффективности лечения у больных КСТ необходимо раннее с первых дней пункционное взятие «прямого» материала гноя для определения молекулярно-генетическими методами ДНК МБТ и определения лекарственной чувствительности. Это даст возможность уже в первых дней после поступления больного начать адекватную этиотропную терапию с учетом чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Борисов С.Е. Диагностика туберкулеза: возможности и пределы. // В сб.: Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. – М.: 2000. – С. 92-97.
2. Борисов С.Е., Богородская Е.М., Волченков Г.В., Кульчавеня Е.В., Марьяндышев А.О., Скорняков С.Н. и др. Эффективность и безопасность режима химиотерапии, включающего препарат SQ109, у больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулёз и болезни лёгких. 2018; 3: 6-16.
3. Васильев А.В. Актуальные проблемы помощи больным внелегочным туберкулезом. // С-Петербург 1997- Труды всероссийской научно-практической конференции – Внелегочный туберкулез – Актуальная проблема здравоохранения. С. 10-11.
4. Гарбуз И.Е. Современные практические и научные вопросы внелегочного туберкулеза. // С-Петербург 1997 – Труды всероссийской научно-практической конференции – Внелегочный туберкулез – Актуальная проблема здравоохранения. С.11-13.
5. Лаушкина Ж.А., Краснов В.А., Чередниченко А.Г. Диагностическая значимость теста GeneXpertMTB-RIF во фтизиатрической практике. Туберкулёз и болезни лёгких. 2016; 10: 37-9.
6. Салина Т.Ю., Чуркин С.А., Морозова Т.И. Молекулярно-генетический анализ и спектр мутаций в генах katG, inhA, groV, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией. Туберкулёз и болезни лёгких. 2016; 8: 54-9.
7. Токтогонова А.А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулёзные препараты второго ряда у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулёз и болезни лёгких. 2017; 10: 63-7.
8. Joncevska M., Kurbaniyazova G., Kalon S., Kalmambetova G., Islam M., Nohz T., Toktogonova A.A. Results implementing Xpert-MTB/Rif in Kyrgyz Republic // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (IJTLD). – 2017. 21(3):333-337.
9. Ким Т.М., Чубаков Т.Ч., Душимбекова К.А., Токтогонова А.А. Сравнительная оценка методов диагностики туберкулеза // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. – Душанбе. – 2017. -№3. – стр.21-24.
10. Калмамбетова Г., Токтогонова А.А., Такиева Ч. Сравнительный анализ тестов лекарственной чувствительности Микобактерий туберкулеза с XPERT-MTB/RIF // Наука и новые технологии. – 2017. - №8. – Стр.40-44.

*Для корреспонденции: Токтогонова Атыркуль Акматбековна,
к.мн., ведущий научный сотрудник, Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР,
тел: 0 555 899 320 email.atyrkul7@gmail.com.*

Жеңиш үнү

Айнура, өз жеңиши жөнүндө 2018-жылдын октябрь айында, шаршемби күнкү телефон аркылуу кабардан угуп билди. «Сиз айыктыңыз, Сизде баары жакшы, Айнура! - деди, аны дарылаган дарыгер. - Сиз кургак учуктан толук кутулдуңуз!». Бул сөздөрдү Айнура жылдап күткөн, ал ондогон жылдар бою уланган тынымсыз күрөштөн кийин, аягында айыгып кетти.

Кыргызстанда жаңы колдонулуп баштаган - беквиглин дарылоо препараттын киргизилиши, анын өмүрүн сактап калды десек болот. 2017-жылдын январь айында, Айнура бул дарыны өлкөбүздө биринчилерден болуп колдонуп баштаган дарылануучу болуп калды. Бул идея аны коркутуп турса да, бул анын жашап кетишинин жалгыз мүмкүнчүлүгү экендигин ал өтө жакшы түшүнүп турган.

Жакында эле Айнура өзү кургак учукка каршы салгылашууда жеңилип жаткан: 38 жаштагы эки баланын энеси айыгып кетишине үмүтүн үзгөн болчу. Эгер ал ооруга уттуруп койсо эки татынакай кыздарынын тагдыры кандай боло тургандыгы жөнүндөгү ой гана аны кармаууга кыстап жаткан.

Кыргызстан – дүйнөдөгү кургак учукту дарылоонун туруктуу басымынынын оор кыйынчылыктарын көтөргөн өлкөлөрдүн бири. Дарылоонун жаңы курсу киргенге чейин, көптөгөн дарылоо туруктуулугу менен кургак учук менен ооруган ар бир экинчи оорулуу, ал эми кеңири дарылоо туруктуулугу менен ооругандардын ондон бири гана айыгып кетет эле.

USAID жана KNCV фонду башчылык кылган «Кургак учукка чакырык» долбоору, жаңы дарыны жана кургак учукту дарылоонун туруктуу формалары менен дарылоо курстарын киргизүүнү жетектеп, азыркы мезгилде **ал өлкөнүн баардык аймактарында ийгиликтүү иштеп жатат.**

Айнуранын өмүрү кургак учук менен уулан-дырылган, ал он жашка чыкканда, анын энеси кургак учукка кабылат. «Мен адамдардын мага жана менин инилериме, үйдө жана мектепте мамилелери өзгөрө баштаганын байкай баштадым. Алар бизден алыстай баштады, биздин аркабыздан шыбырашып, башка балдар биз менен азыраак ойной башташты», - деп эстейт ал.

Айнурага жана агасына бул оору жологон жок, бирок бул оорудан оолак болуу үчүн төрт айлык профилактика курсунан өтүштү. Энесинин оорусу жөнүндө диагноз коюлгандан кийин, бир аз убакыт өтпөй, атасы да ооруп калды. Ал дагы өмүрүнүн акыркы күндөрүн өз өмүрү үчүн күрөшүп жатып, оорукана палатасында өткөрдү.

Бул окуя 1990-жылдары башталган, ал учурда Кыргызстан жаңы эле эгемендүүлүгүн кабыл алып, карточкалар боюнча азык-түлүктү бөлүштүрүү киргизилген жылдар болчу. Ата-энеси дарылоодон өтүп жаткан убакытта, балдары жашоо үчүн акча тапканга туура келген учур. «Көз ирмемде биздин жашоо



өңгүл-дөңгүл болуп кетти» - деди Айнура. Бир канча жыл дарыланса да, анын ата-энеси баары бир ооруга алдырышты: 2004-жылы энеси каза тапты, үч жыл өткөндөн кийин атасы да каза болду. Болору болду десе, 2010- жылы, андан үч жыл өткөндөн кийин көп дарылоо туруктуулугу менен кургак учук деген диагноз менен ооруп, Айнуранын кичүү иниси да каза болуп калды. **Ошентип, Айнура жана анын улуу агасы жетим калып, өздөрү менен өздөрү калышты.**

2007-жылы Айнуранын биринчи кызы Айданага алты ай толгондо, Айнурада кургак учукту табышты. Айнурада ооруунун инфекциялык түрү болсо да, бактыга жараша, кызы ал ооруга чалдыкпаптыр. Айданага ооруну жуктурбаш үчүн Айнура тезинен башка жерге орун которду. «Мага - кызымды таштап кетүү аябай кыйынга турду», - дейт Айнура. - Мен аны аябай күткөнмүн - алты жыл бойго бүтпөй жүрүп, эч теке колумдан келген эмес, - дейт Айнура. Анан, кудай жалгап, төрөдүм, анан таштап койгонго туура келди. Анын чоңойгонун, өскөн сайын, алыстан, терезе аркылуу гана байкоо салып турдум...». Ошентип, Айнура дарыланууну ийгиликүү аяктап, үйүнө кызына кайтып келди, бирок, 2009-жылы экинчи кызы - Акылай төрөлгөндө, кубанычы көпкө узабады, себеп дегенде кургак учук кайра кайтып келди.

Айнура жылдар бою дарыланды, бирок, кургак

кайра кайтып келе берди. Аягында ага **кеңири дарылануу туруктуулугу менен кургак учук** диагнозун коюшту. Ооруунун мындай түрү бүгүнкү күндө дээрлик баардык дарыларга туруктуу болуп, дарылоо абдан кыйын. Айнура жылдар бою дарылануу учурларда, уулуу уколдор менен таблеткаларды кабыл

алып жатканда да, ага анын кыздары узак убакытка, анын эркин жоготпогонго мүмкүнчүлүк берди. Бирок, баары бир, жугуштуруу коркунучу болгондуктан, Айнура ооруканада калганга мажбур эле. Аягында, **кыздарды балдар үйүнө жөнөтүштү**, себеби, аларды караганга эч ким жок эле.



Айнуранын турмушундагы жакшылыкка бурулуш учуру, ал жаңы дарылоо курсун өтө баштаган 2017-жылдын январь айына туш келди. Болгону үч айдан кийин ал жугуштуу болбой, 12 кг салмак кошту. Он жети ай өткөндөн кийин кыйынчылыктар жана жан азабын тарткан кургак учук оорусунан дарыланып чыкты. Өткөн жазда Айнура турмушка да чыкты, жумушун да тапты, эң негизгиси - ал кайрадан эки кызы менен жашап жатат.

Анын айтымында: **«Бакыт мен үчүн – сен сүйгөн адамдардын бардыгынын сак - саламат болушу. Калгандарын анан да чечсе болот».**

«Кургак учукка чакырык» долбоору кургак учук менен ооруган миңдеген адамдардын толук кандуу, сак - саламат жана бактылуу турмушка кайтып келүүгө жардам берүү менен дүйнөнүн 23 өлкөсүндө иштеп жатат.



УДК 616 - 002.5 : 576.809. 55-079 (575.2)

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНДА КУРГАК УЧУКТУН ДАРЫГА ТУРУКТУУ
ТҮРЛӨРҮН АНЫКТООДОГУ LINE PROBE ASSAY КОЛДОНУУ ТАЖРЫЙБАСЫ**

Искакова А.Т., Калмамбетова Г. И., Слизкий А., Мурзабекова Т.Б., Тилебердиева А., Сыдыкова М.

Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук фтизиатрия борбору,

Бишкек ш., Кыргыз республикасы

Кыргыз Республикасындагы KNCV тармагы

Корутунду: Кыргыз Республикасынын 2017-жылында (июнь-декабрь) Line Probe Assay кургак учуктун дарыга туруктуу турлорун аныктоодо колдонуу тажрыйбасы изилденди.

Негизги сөздөр: кургак учук, дарыга туруктуу кургак учук, Line Probe Assay.

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ LINE PROBE ASSAY ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ
УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ТБ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

Искакова А.Т., Калмамбетова Г. И., Слизкий А., Мурзабекова Т.Б., Тилебердиева А., Сыдыкова М.

Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика,

Филиал KNCV в Кыргызской Республике

Резюме: изучено применение теста Line Probe Assay для выявления устойчивых форм ТБ в Кыргызской Республике за июнь - декабрь 2017 г.

Ключевые слова: туберкулез, устойчивый туберкулез, Line Probe Assay

**EXPERIENCE ON THE USE OF LINE PROBE ASSAY FOR THE DETECTION
OF DRUG RESISTANT TB IN THE KYRGYZ REPUBLIC**

Iskakova A., Kalmambetova G., Slyzkyi A., Murzabekova T., Tileberdieva A., Sydykova M.

National Center of Phthisiology of MoH, Bishkek c., Kyrgyz Republic,

KNCV Branch Office in the Kyrgyz Republic

Abstract: this article described an experience on the use of the Line Probe assay to detect drug resistant TB in the Kyrgyz Republic from June to December 2017.

Key words: tuberculosis, drug resistant tuberculosis, Line Probe Assay

Кыргызская Республика одна из 27 стран мира с высоким бременем мультирезистентного туберкулеза (МЛУ ТБ) и среди 18 стран высокого приоритета по уровню туберкулеза среди стран Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) Европейского региона [1]. Согласно данным, Национальной Программы по туберкулезу (НТП) ежегодно в стране регистрируется более 8000 пациентов с туберкулезом и среди них около 1300 пациентов с устойчивыми формами. Среди них 25% новых случаев и 60 % повторно заболевших имеют устойчивые формы ТБ.

Правильное лечение пациента с ТБ тесно связано с выявлением у пациента чувствительности и устойчивости к лекарственным средствам [4].

Среди наиболее главных устойчивых форм ТБ являются ее формы с мультирезистентной и широкорезистентной устойчивостью, МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ соответственно. МЛУ ТБ - это форма туберкулеза, при кото-

ром имеется устойчивость к изониазиду и рифампицину, а ШЛУ ТБ – с дополнительной устойчивостью к флюорохинолонам и инъекционным препаратам. [5]

Одним из достижений науки является экспресс метод выявления Line Probe Assay тест, GenoType® MTBDRsl, который использует полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и обратный метод гибридизации для быстрой диагностики мутаций, связанный с лекарственной устойчивостью [6].

Кыргызстан внедрил GenoType MTBDRsl, version2.0 или далее Line Probe Assay (LPA) в июне 2017 г. для быстрой диагностики Mycobacterium tuberculosis (MTB) комплекса и устойчивости к флюорохинолонам и инъекционным препаратам 2 ряда.

Целью данного ретроспективного исследования является изучение опыта применения LPA для выявления устойчивых форм ТБ.

Материал и методы: Материалами исследования стали данные по применению LPA в Национальном Референс Лаборатории (НРЛ) с июня по декабрь 2017 г. Проводился ретроспективный анализ. Проведена оценка LPA для выявления устойчивых форм ТБ. Все полученные данные обрабатывались общепринятыми статистическими методами программой Microsoft Office Excel 2017.

Результаты исследования: За заявленный период было получено 860 образцов с мокротой, из которых 855 включены для дальнейшего анализа. 667 образцов с (78%) были

положительными, то есть МТВ (+) или положительные в Hain SL, чувствительность которого была 99.5% (427/429) для положительных образцов мокроты методом бактериоскопии, в отличие от отрицательных образцов методом бактериоскопии 56.3% (240/426). В 411/427 (96%) положительных образцах и в 125/240 (52%) отрицательных образцах обнаруженные мутации были полностью интерпретируемые, у 36/240 (15%) частично и у 79 (33%) полностью неинтерпретируемые результаты. Результаты представлены на рисунке 1.

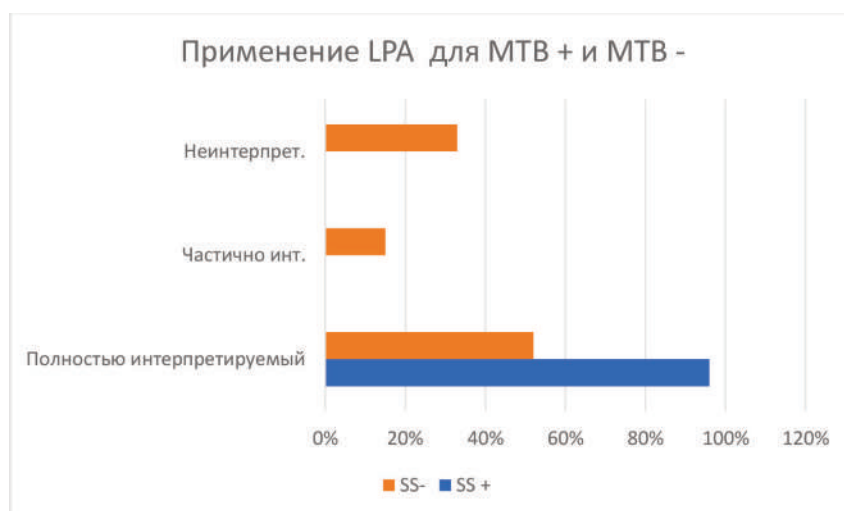


Рис. 1. Применение LPA для положительных и отрицательных образцов мокроты.

Выводы: Применение теста Line Probe Assay для определения устойчивых форм ТБ показал хорошую чувствительность в диагностике МТВ и определении мутаций. Чувстви-

тельность теста была в два раза больше в положительных образцах, чем в отрицательных образцах.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Кадыров А., 2018. PPT: Эпидемиологическая ситуация в Кыргызстане.
3. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis (2016 update)", WHO, Geneva, 2016, www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/

4. General principles of drug treatment of pulmonary TB <https://www.tbfacts.org/tb-treatment/>
5. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control", Weekly epidemiological record, WHO, Geneva, 2006, 81 www.who.int/
6. "Molecular Line-Probe Assay for the Detection of Resistance to Second Line Anti-TB Drugs", WHO, www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_statements.

Для корреспонденции:

1. Искакова Алтын Тургенбаевна, врач-лаборант Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, т. 0312-51-43-93 altyn.iskakova@gmail.com
2. Калмамбетова Гульмира Исмаиловна, заведующая Национальной Референс Лабораторией при Национальном Центре Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, кандидат медицинских наук, т. 0312-51-43-93 gulmira.kalmambetova@gmail.com

3. **Слизкий Андрей**, лабораторный специалист, головной офис KNCV, Беноорденхоутвег 46, 2596 BC Гаага, Нидерланды, т.+31 70 416 7222, Andrii.Slyzkyi@kncvtbc.org
4. **Мурзабекова Тотугуль**, проектный координатор, филиала KNCV в Кыргызской Республике, г. Бишкек, ул Раззакова 19, т. 0312-39-82-01 totugul.murzabekova@kncvtbc.org
5. **Тилебердиева Асыл**, лаборант, Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, т. 0312-51-43-93
6. **Сыдыкова Мээрим**, врач-лаборант Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, т. 0312-51-43-93 sydykova.1988@gmail.com

УДК 616-002.5-017:576.809.55 (575.2)

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНДАГЫ КӨП ДАРЫГА
ТУРУКТУУ КУРГАК УЧУК МЕНЕН ООРУГАН
БЕЙТАПТАРДЫН КЛИНИКАЛЫК УЧУРЛАРЫН КӨРСӨТҮҮ**

Жданова Е.В., Тешебаева А.К., Б.Б., Губанкова И.А., Сооромбаева А.А.

*КР ССМ Улуттук фтизиатрия борбору, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
Кыргыз Республикасындагы КНСВ тармагы*

Корутунду: көп дарыга туруктуу кургак учукту дарылоонун ар кандай режимдери менен 2 клиникалык учур каралат. Биринчи учур кургак учук диагнозу коюлганга чейин узак жолду басып өткөн бала жана баланы дарылоонун узак режиминдеги кургак учукка каршы жаңы препаратты колдонуу менен дарылоонун жаңы режиминде дарылоо жана дарылоонун 19-айында дарылоо аягына чыкты деген жыйынтык менен дарылоону аяктоо тажрыйбасы. Экинчиси дарылоонун кыска мөөнөттүк режиминен дарыланган жана аны айыкты деген жыйынтык менен аягына чыгарган бейтаптын учуру.

Негизги сөздөр: көкүрөк ичиндеги лимфа түйүндөрүнүн кургак учугу, омуртканын кургак учугу (спондилит), патологиялык материалды культуралдык изилдөө, дарыга сезгичтик тестти (ДСТ), көп дарыга туруктуу кургак учук.

**ДЕМОНСТРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
УСТОЙЧИВОСТЬЮ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

Жданова Е.В., Тешебаева А. К., Б.Б., Губанкова И.А., Сооромбаева А.А.

*Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика,
Филиал КНСВ в Кыргызской Республике*

Резюме: рассматриваются 2 клинических случая с разными режимами лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Первый случай ребенка, который прошел долгий путь до постановки диагноза туберкулеза и опыт лечения ребенка новым противотуберкулезным препаратом в новом длинном режиме лечения и завершившего лечения на 19 месяце лечения с исходом лечение завершено. Второй случай пациента, который получил лечение краткосрочным режимом лечения и завершил его с исходом вылечен на 9 месяце лечения.

Ключевые слова: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, туберкулез позвоночника (спондилит), культуральное исследование патологического материала, тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.

**DEMONSTRATION OF CLINICAL CASES OF PATIENTS WITH MULTI-DRUG
RESISTANT TUBERCULOSIS IN KYRGYZ REPUBLIC**

Zhdanova E.V., Teshebaeva A.K., B.B., Gubankova I.A., Soormbaeva A.A.,

*National Center of Phthisiology of MoH, Bishkek c., Kyrgyz Republic,
KNCV Branch Office in the Kyrgyz Republic*

Abstract: 2 clinical cases are presented with different treatment regimens of multi-drug resistant tuberculosis. First case of a child, who went through a long way to be detected as a patient with tuberculosis and treatment experience with new anti-tuberculosis drugs in a long treatment regimen, who completed treatment at month 19 with favorable outcome. Second case is about a patient who received a shortened treatment course with cured treatment outcome at month 9.

Key words: lymph nodes tuberculosis, spinal tuberculosis(spondylitis), culture of pathological material, drug susceptibility test (DST), multi-drug resistant tuberculosis.

Введение:

Случай 1: Больной А, ребенок 2, 5 года, обратился в Национальный Центр Фтизиатрии (НЦФ) в сопровождении мамы, с жалобами на выраженную слабость, потерю способности самостоятельно ходить, стоять на ножках, сидеть, боль в спине, появление опухолевидного образования в области крестца с выделением гнойного содержимого.

Из анамнеза: мальчик от третьей беременности, третьи роды, родоразрешение без патологии. Получены вакцинация БЦЖ и другие прививки своевременно, без медицинских отводов. Рос и развивался соответственно своему возрасту. Самостоятельно встал на ноги и стал ходить в возрасте 1 год. В возрасте 1, 2 месяца ребенок стал отказываться стоять на ножках, после обращения к травматологам был выставлен диагноз двухсторонней дисплазии тазобедренных суставов, в связи, с чем была наложена шина сроком на 1 год. После снятия шины, состояние ребенка осталось без изменений, но мама заметила появление шишки в области крестца. В связи, с чем мама

ребенка обратилась к участковому педиатру. Опухолевидное образование самостоятельно вскрылось с выделением гнойного содержимого. Произведенная микроскопия мазка гноя обнаружила туберкулезные палочки. Ребенок был направлен в НЦФ для дальнейшего обследования и лечения.

После выяснения возможных контактов с больными туберкулезом, мама вспомнила, что сестра мужа приезжала к ним периодически в гости и она больна туберкулезом.

Объективно при осмотре в НЦФ: мальчик выглядит меньше своих сверстников, гипотрофичен. Кожные покровы и слизистые бледные, чистые. Периферические лимфоузлы пальпируются, обычных размеров, безболезненные. В крестцово-подвздошной области опухолевидное образование, мягкое и болезненное на ощупь, при надавливании гнойные выделения без запаха.

Рентгенологически: в грудной клетке увеличенные внутригрудные лимфатические узлы, на позвоночнике в крестцовой области деструкция L5-S1 тел позвонков.

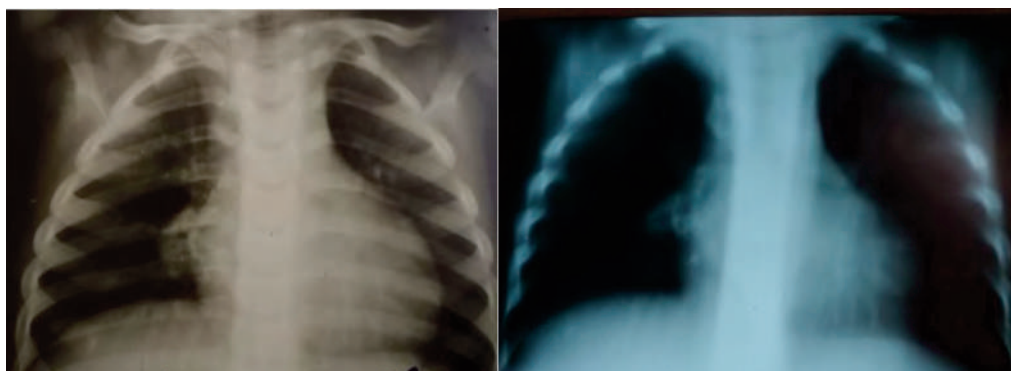


Рис. 1. Рентген грудной клетки на начало лечения

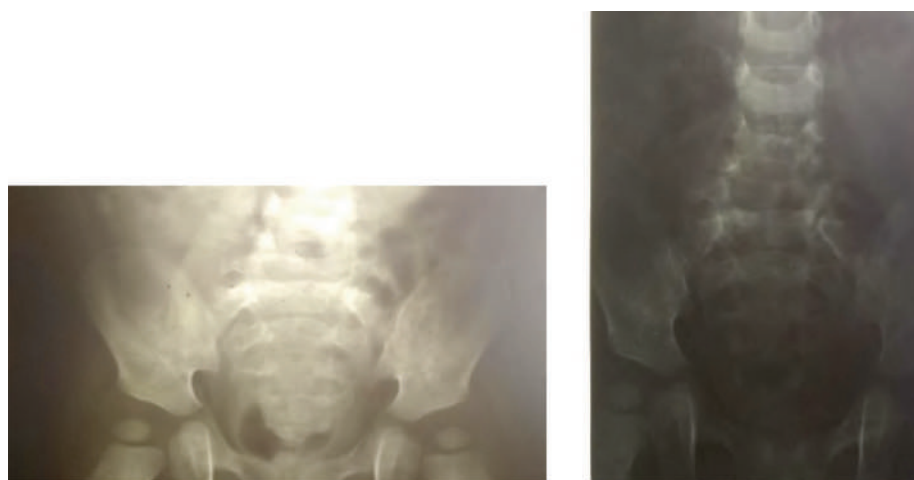


Рис. 2. Рентген позвоночника на начало лечения (выше).

Лабораторно: из свища была выращена культура микобактерий туберкулеза, проведен тест на лекарственную чувствительность, где определена устойчивость к 5 препаратам: стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу и офлоксацину.

Общий анализ крови, анализ печеночных тестов, анализ мочи не обнаружил патологии.

Ребенку был выставлен **диагноз:** Туберкулезный спондилит L5-S1. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации. МЛУ ТБ.

Было назначено **лечение** с применением новых противотуберкулезных препаратов: Деламанид-Моксифлоксацин-Клофазимин-Линезолид-Канамицин.

Лечение было завершено на 19 месяце. Ребенок чувствует себя хорошо. Ходит самостоятельно. На ножки встал после 4 месяца лечения. Свищ закрылся на 1 месяце лечения. На рентгенограмме грудной клетки и позвоночника сформированы кальцинаты. Ребенку рекомендован курс массажа и реабилитационные процедуры.

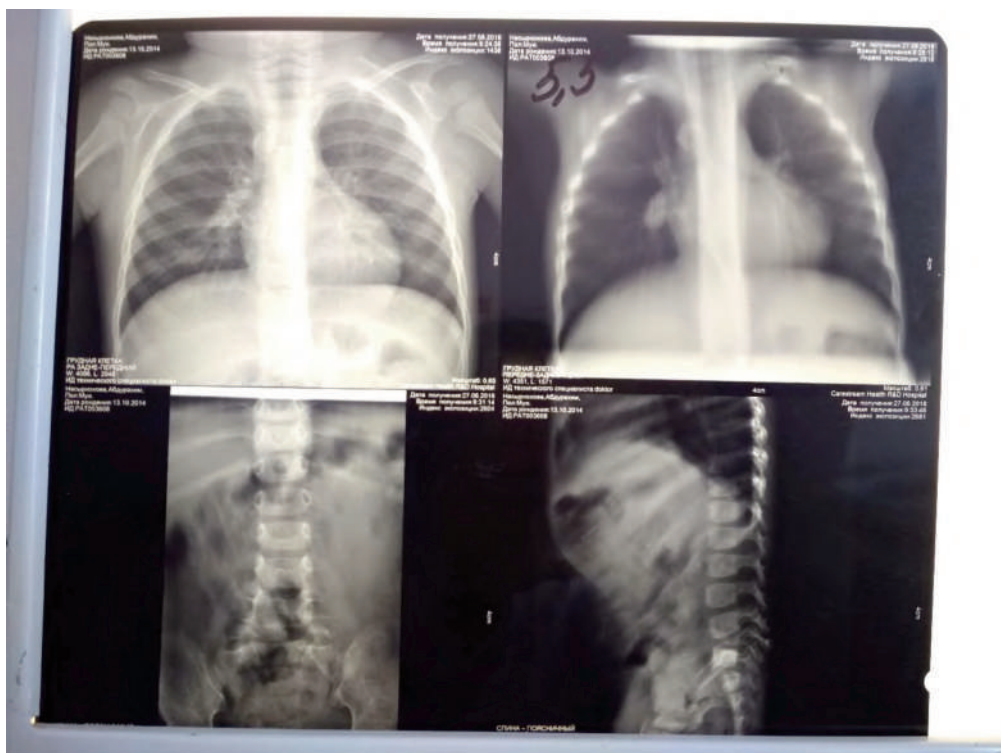


Рис. 3. На 12-м месяце лечения.

Вывод: Туберкулез у детей младшего возраста протекает под маской других заболеваний, трудно выявляется и диагностируется. Очень важен тщательный сбор анамнеза, выяснение контактов, которые помогут анализировать и предположить заболевание. Ребенок сразу заразился устойчивой формой туберкулеза Пре-Широкой Лекарственной Устойчивостью. Бактериологическое подтверждение заболевания и выяснение устойчивости помогли подобрать наиболее эффективный для ребенка режим лечения. Дети хорошо переносят новые противотуберкулезные препараты, но необходим ежемесячный мониторинг лечения для раннего выявления и купирования нежелательных явлений.

Случай 2: Больной 30 лет, обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на продолжительный кашель, чаще по ночам, слабость, потливость, потеря веса за последние 2 месяца. В связи с чем участковый врач направляет больного на обследование мокроты на микроскопию и Ген-Хpert (молекулярный метод диагностики, определяющий наличие микобактерии туберкулеза и устойчивость к рифампицину). Микроскопия показала БК- 2+, Ген-Хpert – положительный (МБТ +), устойчивость к Рифампицину. Пациента направили на дальнейшую диагностику и лечение в НЦФ.

Из анамнеза: Туберкулезом ранее не болел, контакт с больными туберкулезом от-

рицает. Активный пользователь инъекционных наркотиков, болен гепатитом С, от гепатита не лечился.

Объективно при осмотре в НЦФ, общее состояние относительно удовлетворительное, кожные покровы и слизистые бледные, кожа влажная. Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких дыхание жесткое с единичными сухими хрипами в верхних отделах левого легкого.

Общие анализы крови, ЭКГ, анализы мочи без патологии. Печеночные тесты – небольшое повышение трансаминаз, уровень которых позволяет начать лечение.

Рентген органов грудной клетки: ограниченная инфильтрация легочной ткани верхней доли левого легкого (рис 1).

Мокрота пациента обследована на другие быстрые молекулярные тесты на чувствительность к препаратам первого и второго ряда (LPA), посев и на тест на лекарственную чувствительность.

Результаты тестов: устойчивость на Изониазид, Рифампицин, Этамбутол. Подтверждена чувствительность к препаратам второго ряда (ФХ и ИПВР) Штамм устойчи-

вый на Изониазид (H), мутация в гене inhA (inhA – мутации в данном гене показывает на более низкий уровень устойчивости к Изониазиду (H) (4-83%) и перекрестную устойчивость с Этионамиду (Eth), протионамиду (Pto), в случае данной мутации в лечении можно использовать высокие дозы H)

Пациенту назначен Краткосрочный Режим Лечения МЛУ ТБ, который пациент получил 9 месяцев: Моксифлоксацин-Клофазимин-Капреомицин-Протионамид-Этамбутол-Пиразинамид-Изониазид высокие дозы. Капреомицин и Изониазид высокие дозы отменены на 5 месяце лечения, в результате положительной динамики на лечении было 2 отрицательных результата посева. Во время лечения у пациента АЛТ и АСТ повысились в 2 раза, но учитывая изначальные повышенные показатели и наличие гепатита С, лечение продолжили. На 3-м месяце лечения больной стал жаловаться на чувство тошноты, головокружение. Был выписан метоклопрамид, по 1 таб 2 раза в день, в течении 10 дней и состояние пациента улучшилось, тошнота прекратилась. Пациент лечился 9 месяцев и закончил лечение с успешным исходом.



Рис. 4. Рентген на начало лечения



Рис. 5. На 9 месяце лечения (в конце лечения)

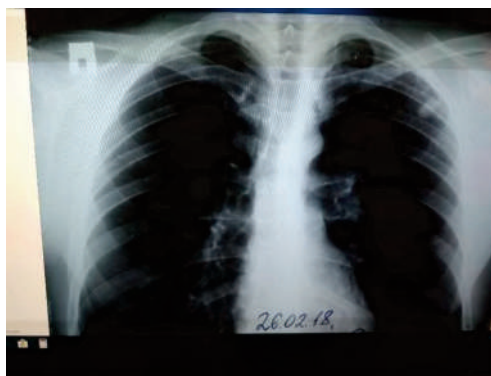


Рис. 6. Через 4 месяца после выставления исхода «вылечен». (Контрольный снимок)

Вывод: Лечение Краткосрочным Режимом лечения в 9 -12 месяцев, эффективно при правильном отборе пациентов. Необходимо исключить устойчивость к противотуберкулезным препаратам второго ряда, и чтобы у пациента не было контакта с больными

ШЛУ ТБ. В этих случаях длительность лечения укорачивается в 2 раза, меньше длительность приема инъекционного препарата, больные как правило привержены к лечению и в результате – успешно завершают лечение.

Для корреспонденции:

- 1. Жданова Елена Васильевна**, заведующая отделением ТБ с МЛУ-ТБ, Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, Моб.тел: 0703 633 365 , e-mail: zhdanova-ev@mail.ru
- 2. Тешебаева Айсалкын Кочкоровна**, заведующая детским отделением Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, внештатный главный фтизио-педиатр МЗ КР Моб.тел: 0556 817 778 , e-mail: t_aysalkyn@mail.ru
- 3. Губанкова Ирина Анатольевна**, координатор МЛУ-ТБ, Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, моб.тел: 0555 962 144, e-mail: gubankova_i@mail.ru
- 4. Сооромбаева Айнур Асановна**, технический специалист проекта ЮСАИД «Вызов Туберкулезу» осуществляемый в КР КНСВ, г.Бишкек, ул Раззакова 19, тел: 0770 098 585, e-mail: ainur.soorovbaeva@kncvtbc.org

SAVING LIVES

Access to new drugs and treatments for patients with severe forms of tuberculosis

PATIENT-CENTERED APPROACH



THE BEST TREATMENT FOR EACH PATIENT



FAST DIAGNOSIS



MONITORING OF TREATMENT SAFETY



DIGITAL HEALTH SOLUTIONS



MORE THAN 1,000 PATIENTS IN ALL REGIONS OF THE KYRGYZ REPUBLIC

BEFORE: ONE TYPE OF TREATMENT FOR ALL

24 MONTHS



53% CURED



SHORTER TREATMENT COURSE

9 MONTHS

79% CURED

INDIVIDUALIZED TREATMENT COURSE

NOW: TREATMENT IS TAILORED TO EACH PATIENT

CURES EVEN THE MOST DIFFICULT FORMS OF TUBERCULOSIS

NEW, STRONGER DRUGS: BEDAQUILINE & DELAMANID

80%
STOP BEING INFECTIOUS IN THE FIRST SIX MONTHS

SUPPORT AND CARE FOR EACH PATIENT



PATIENT GUIDE DEVELOPED AND DISTRIBUTED



133 PATIENTS RECEIVED TREATMENT AT HOME



92 PATIENTS ON VIDEO OBSERVED TREATMENT



PATIENTS RETURNED TO TREATMENT 207 TIMES

2035 END TB

www.tb.com/ctbkyrgyzstan.en
www.usaid.gov
www.challengeTB.org
www.kncvtbc.org

The United States Agency for International Development (USAID) is a U.S. Government agency that provides international development assistance. The contents are the responsibility of Challenge TB and do not necessarily reflect the views of USAID or the United States Government.



USAID
ОТ АМЕРИКАНСКОГО НАРОДА

KNCV
TUBERCULOSIS FOUNDATION

CHALLENGE TB

СПАСЕННЫЕ ЖИЗНИ

Доступ к новым лекарствам и методам лечения
для пациентов с тяжелыми формами туберкулеза

ПОДХОД, ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА ПАЦИЕНТА



НАИЛУЧШЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА



БЫСТРАЯ ДИАГНОСТИКА



МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ



ЦИФРОВИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



БОЛЕЕ 1000 ПАЦИЕНТОВ ВО ВСЕХ РЕГИОНАХ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

РАНЬШЕ: ОДИН ВИД ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ВСЕХ

24 МЕСЯЦА



53% ВЫЛЕЧЕННЫХ



КРАТКОСРОЧНЫЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

9 МЕСЯЦЕВ

79% ВЫЛЕЧЕННЫХ

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

ТЕПЕРЬ, ЛЕЧЕНИЕ ПОДБИРАЕТСЯ ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА

СПАСАЕТ ОТ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА

НОВЫЕ, БОЛЕЕ СИЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: БЕДАКВИЛИН И ДЕЛАМАНИД

80%

80% ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕСТАЮТ БЫТЬ ИСТОЧНИКАМИ ИНФЕКЦИИ В ПЕРВЫЕ 6 МЕСЯЦЕВ

ПОДДЕРЖКА И ЗАБОТА О КАЖДОМ ПАЦИЕНТЕ



РАЗРАБОТАНО И РАСПРОСТРАНЕНО РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ



133 ПАЦИЕНТА ПОЛУЧАЛИ ЛЕЧЕНИЕ НА ДОМУ



92 ПАЦИЕНТА НА ВИДЕО-ЛЕЧЕНИИ



207 РАЗ ВЕРНУЛИ ПАЦИЕНТОВ НА ЛЕЧЕНИЕ

2035 END TB

www.tb.com/ctbkyrgyzstan.en
www.usaid.gov
www.challenge.tb.org
www.kncvtbc.org

В рамках Challenge TB мы успешно сотрудничаем с ВОЗ, МСЗ, Минздравом Кыргызстана, КНЦВ и другими партнерами. Мы благодарим наших партнеров за поддержку и помощь в борьбе с туберкулезом. Мы благодарим наших партнеров за поддержку и помощь в борьбе с туберкулезом. Мы благодарим наших партнеров за поддержку и помощь в борьбе с туберкулезом.

УДК 616-002.5-08:615.724.8:576.809.55 (575.2)

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНДА КУРГАК УЧУККА КАРШЫ ЖАҢЫ
ПРЕПАРАТТАРДЫ ЖАНА КӨП ДАРЫГА ТУРУКТУУ КУРГАК УЧУКТУ
ДАРЫЛООНУН ЖАҢЫ РЕЖИМДЕРИН ЖАЙЫЛТУУ**

Кадыров А.С., Мырзалиев Б.Б., Жданова Е.В., Губанкова И.А., Сооромбаева А.А., Дуйшекеева А.Б.

*КР ССМ Улуттук фтизиатрия борбору, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
Кыргыз Республикасындагы KNCV тармагы*

Корутунду: макала кургак учукка каршы жаңы препараттарды жана көп дарыга туруктуу кургак учукту дарылоодогу жаңы режимдерди жайылтуу процессин, жайылтуунун себептери, дүйнөлүк, ошондой эле Кыргыз Республикасындагы жагдайларды сүрөттөөнү камтыйт. Диагностикалык алгоритмдеги жаңылыктар, дарыга туруктуулукка карата жаңы молекулярдык ыкмадагы тест, көп жана дарыга кеңири туруктуу кургак учукту дарылоонун инновациялык режимдери тууралуу баяндалат.

Негизги сөздөр: Бүткүл дүйнөлүк саламаттык сактоо уюму (БДСУ), көп дарыга туруктуу кургак учук (КДТ-КУ), дарыга кеңири туруктуу кургак учук (ДКТ-КУ), ооруга чалдыгуу, дарыга сезгичтик тести (ДСТ), дарылоонун кыска мөөнөттүк режимдери (ДКР), дарылоонун жекече режимдери (ДЖР).

**ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И НОВЫХ
РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

Кадыров А.С., Мырзалиев Б.Б., Жданова Е.В., Губанкова И.А., Сооромбаева А.А., Дуйшекеева А.Б.

*Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика,
проект USAID Challenge TB, реализуемый Филиалом KNCV в Кыргызской Республике*

Резюме: статья содержит описание процесса внедрения новых противотуберкулезных препаратов и новых режимов в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, причины внедрения, предпосылки мировые и в Кыргызской Республике. О новшествах в диагностическом алгоритме, новом молекулярном методе теста на лекарственную чувствительность, об инновационных режимах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ), туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ), туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), заболеваемость, тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), краткосрочный режим лечения (КРЛ), индивидуализированный режим лечения (ИРЛ)

**IMPLEMENTATION OF NEW ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS AND
REGIMEN IN TREATMENT OF MULTI-DRUG RESISTANT
TUBERCULOSIS IN KYRGYZ REPUBLIC**

Kadyrov A.S., Myrzaliev B.B., Zhdanova E.V., Gubankova I.A., Soorombayeva A.A., Duishekeeva A.B.

*National Center of Phthisiology of MoH, Bishkek c., Kyrgyz Republic,
KNCV Branch Office in the Kyrgyz Republic*

Abstract: the article describes implementation process of new drugs and regimens in treatment of multi-drug resistant tuberculosis, the reasons of implementations, preconditions in the world and in Kyrgyz Republic. Also, about changes in diagnostic algorithm, new molecular testing of drug susceptibility testing, innovative treatment regimens in treatment of multi-drug resistant tuberculosis.

Key words: World Health Organization (WHO), tuberculosis (TB), multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB), extensive drug resistant tuberculosis (XDR-TB), incidence, shortened treatment regimen (STR), individualized treatment regimen (ITR)

Введение

Во всем мире туберкулез является одной из 10 основных причин смерти и ведущей причиной от одного инфекционного агента (выше, чем от ВИЧ / СПИД). Миллионы людей продолжают болеть туберкулезом каждый год. В 2017 году от туберкулеза умерло около 1,3 миллиона человек [1].

Кыргызская Республика является одной из 30 стран мира с высоким бременем туберкулеза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и одной из 11 приоритетных стран по ТБ в Европейском регионе ВОЗ по официальным данным 2017 года [1]. На рис 1 графически показаны страны с высоким уровнем бремени заболевания.

FIG. 2.2
Countries in the three TB high-burden country lists that will be used by WHO during the period 2016-2020, and their areas of overlap

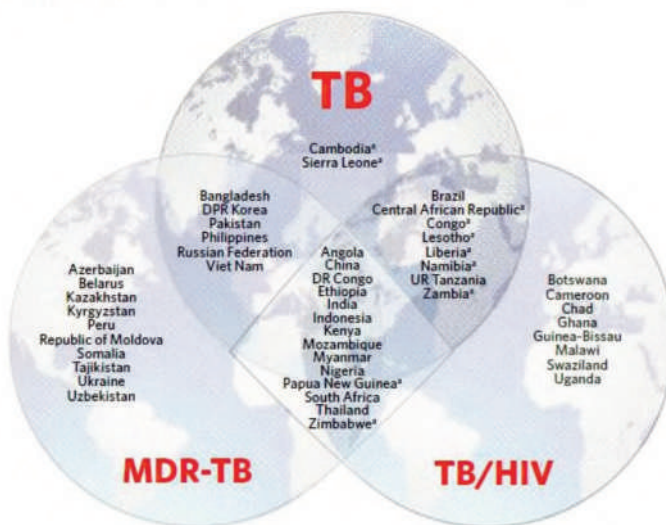


Рис. 1. Список стран с высоким бременем ТБ, который будет использоваться ВОЗ в периоды 2016-2020 гг [1].

Устойчивость к противотуберкулёзным препаратам является серьезной преградой на пути к успешному завершению лечения. Увеличение количества устойчивых форм заболевания обусловлено многими факторами, такими, как прерывание лечения самими пациентами из-за длительности лечения и появления побочных эффектов от препаратов, назначение неэффективных схем лечения, нерегулярная обеспеченность противотуберкулёзными препаратами, распространение устойчивых форм в общественных местах.

Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью стал всемирной угрозой для человечества и это послужило причиной поисков новых инновационных инструментов в ранней диагностике, инноваций в лечении и подходов в помощи в лечении пациентов.

В Кыргызской Республике в 2016 году, было зарегистрировано 5984 новых случаев ТБ, в том числе в пенитенциарном секторе. Из них 1244 случая с туберкулезом с множе-

ственной лекарственной устойчивостью и 59 случаев с широкой лекарственной устойчивостью. Тревожит факт увеличения случаев с лабораторно подтвержденными случаями туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. На рис 2 показана динамика роста количества случаев с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ за период 2009-2016гг.

Согласно последнему отчету ВОЗ в 2017 году в Кыргызской Республике, удельный вес МЛУ-ТБ среди новых случаев составил 26% и среди повторно леченых случаев ТБ 61% [1]. Отмечается рост случаев среди впервые заболевших и заразившихся первоначально устойчивыми штаммами с 9,8 % (2007) до 26% (2016). Ниже, на рис 3, показана динамика роста среди как впервые выявленных, так и повторно заболевших туберкулезом.

Эпидемиологическая ситуация в стране обострилась в связи с увеличением числа больных с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) и пре-ШЛУ ТБ.

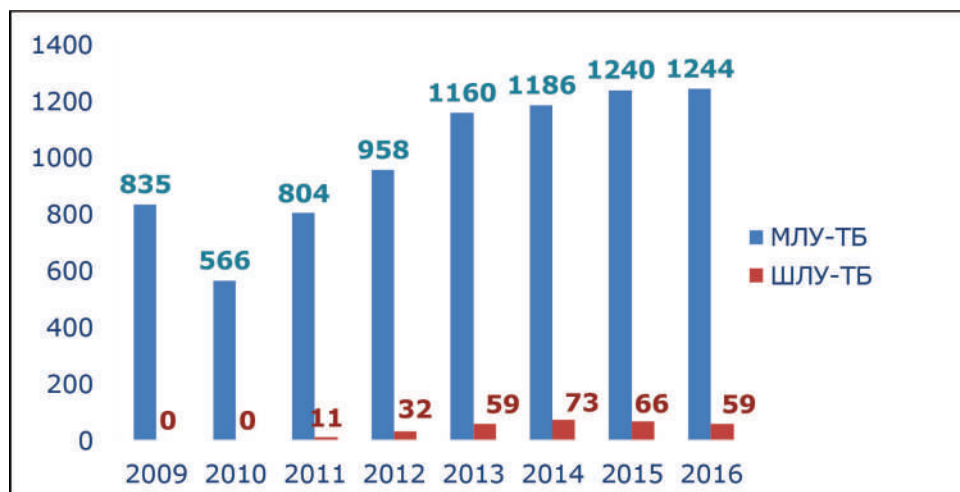


Рис.2. Абсолютное количество лабораторно подтвержденных случаев РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ за 2009-2016 гг в КР

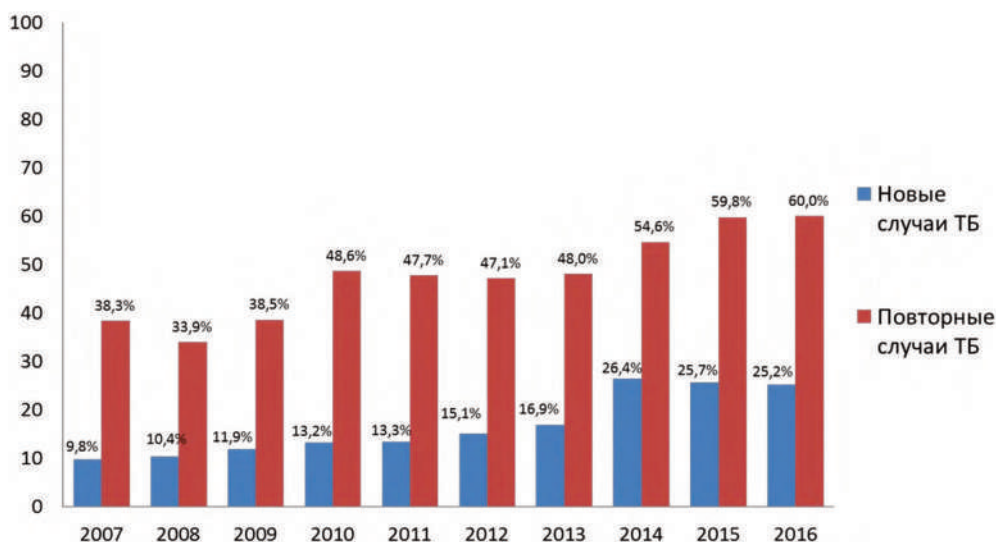


Рис.3. Регистрация МЛУ/ШЛУ ТБ среди новых и повторных случаев

Борьба с МЛУ ТБ требует значительных финансовых, человеческих и других ресурсов. Наибольшим приоритетом для Национальной Противотуберкулезной Программы является хорошо функционирующая программа по лечению чувствительных форм ТБ для предотвращения развития лекарственно устойчивых форма ТБ, а также, снижение уровня устойчивых форм туберкулеза, путем внедрения программ по новым методам диагностики и лечению ЛУ ТБ, а также лечения новыми противотуберкулезными препаратами.

Существующие схемы лечения больных МЛУ-ТБ длительные (2 года), требуют интенсивного мониторинга, связаны с более серьезными нежелательными явлениями (НЯ);

имеют худшие результаты. Отсутствие безопасной и эффективной схемы лечения является ключевым препятствием для проведения эффективного лечения у всех пациентов МЛУ-ТБ. Действующие до 2017 года клинические руководства/клинические протоколы по менеджменту ЛУ-ТБ прописывали 18-24 месяца токсичных, сложно переносимых схем лечения.

Новый метод подхода к выбору режима лечения позволяет лечить больных с устойчивыми формами туберкулеза, которые подходят к определенным критериям, более короткие сроки от 9 до 12 месяцев, а тех, кто не подходит по критериям, лечить длительно 18-20 месяцев, но с более эффективными препаратами, менее токсичными. Впервые за

последние 40 лет ученые разработали новые противотуберкулезные препараты, которые более эффективны, менее токсичны, легче переносятся пациентами.

Всемирная Организация Здравоохранения перечислила ряд условий-предпосылок в странах, для внедрения новых противотуберкулезных препаратов в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, такие как: [2]

1. Наличие регуляторной базы для внедрения новых режимов лечения
2. Наличие развитой сети лаборатории с использованием молекулярных тестов на устойчивость на препараты первого и второго ряда, результаты которых прошли оценку качества. Проведение лабораторией тестов на лекарственную чувствительность.
3. Регулярно работающий, качественный консилиум
4. Налаженная система учета и отчетности
5. Активный мониторинг безопасности лекарственных средств
6. Налаженная система поставок препаратов

и система подсчета лекарственных средств
7. Наличие технической помощи международных экспертов

Цель: Внедрение новых противотуберкулезных препаратов и режимов лечения в Кыргызской Республике

Материалы и методы: Включение пациентов на новые режимы лечения осуществлялся согласно сортировке (triage) на краткосрочный режим лечения (КРЛ) и Индивидуализированный режим лечения (ИРЛ) [5]. Согласно рис 4, все пациенты, имеющие результат Xpert-РУ ТБ, направляются на исследование другого молекулярного теста ТЛЧ LPA SLD ((Хайн тест на препараты второго ряда (ПВР)). Если пациент по результатам теста чувствителен на ПВР, при соответствии критериям включения, такому пациенту назначается КРЛ длительностью 9-12 месяцев, если пациент устойчив на ПВР, такому пациенту назначают ИРЛ с новыми противотуберкулезными препаратами с длительностью 18-20 месяцев.



Рис .4. Схема сортировки пациентов для выбора схемы лечения

Критерии включения на КРЛ:

1. Пациенты с РУ-ТБ, которые ранее не проходили курс противотуберкулезного лечения ПВР и по данным ТЛЧ чувствительны к препаратам второго ряда
2. Детям и ВИЧ-инфицированным пациентам с клинически подтвержденным ТБ, которые ранее не проходили лечебный курс с применением ПВР и с низким риском возникновения дополнительной резистентности к фторхинолонам (ФХ) и/или ПВР и которые были в тесном контакте с МЛУ-ТБ пациентами

Критерии исключения на КРЛ:

1. Подтвержденная устойчивость к ФХ и/или Инъекционным ПВР (ИПВР)
2. Контакт с пациентом, который имеет устойчивость к ФХ /ИПВР
3. Пациенты, которые принимали ПВР на протяжении больше 1 месяца
4. Известная непереносимость к препаратам краткосрочной схемы лечения
5. Внелегочной туберкулез, кроме ТБ плеврита и ТБ внутригрудных лимфатических узлов
6. Другие риски возможного неблагоприятного исхода лечения
7. Беременность

Критерии включения на ИРЛ:

1. Пациенты с РУ-ТБ с подтвержденной устойчивостью к ПВР и/или непереносимости ИПВР и/или ФХ или с высоким риском возникновения устойчивости к ФХ и/или к ИПВР
2. Пациентам с высоким риском неэффективного лечения, например, пациентам в тяжелом состоянии, рекомендуется назначать индивидуальную схему лечения МЛУ-ТБ.
3. Детям и ВИЧ-инфицированным пациентам с клинически, подтвержденным ТБ, которые были в тесном контакте с ШЛУ-ТБ пациентами.

Критерии исключения от ИРЛ:

1. Беременные женщины: новые противотуберкулезные препараты (Бедаквилин, Деламаид) не назначают из за ограниченности данных.
2. Дети до 12 лет: бедаквилин не назначают до 2-х лет: не назначают деламанид из за ограниченности данных

Результаты:

В Кыргызской Республике, соответственно рекомендациям ВОЗ, были достигнуты условия для внедрения новых режимов лечения с использованием новых противотуберкулезных препаратов:

I. Подготовлена регуляторная база для внедрения новых режимов лечения:

1. Национальное Руководство по лечению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. Приказ МЗ КР № 514 от 07.09.2015
2. Национальный План Внедрения. Приказ МЗ №284 от 26.04.2016.
3. Руководство по внедрению краткосрочных режимов и новых противотуберкулезных препаратов в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Приказ МЗ КР № 891 от 12.12.2016

II. Был внедрен новый диагностический молекулярный метод ТЛЧ на чувствительность к ФХ и ИПВР

III. Усилена работа консилиумов

IV. Работает система учета и отчетности

V. Внедрена система активного мониторинга безопасности лекарственных средств (согласно приказу МЗ КР № 626 и ФОМС №271 всем пациентам на лечении обеспечен доступ к лабораторным анализам)

VI. Внедрена новая система прогнози-

рования и подсчета количества лекарственных препаратов при помощи программы Quan-TB VII. Решен механизм поставки новых противотуберкулезных препаратов.

VIII. По всей республике проведены серии обучающих тренингов для медицинского персонала стационаров, поликлиник, диспансеров по новому алгоритму, режимам лечения, по новым противотуберкулезным препаратам.

В программу Центра переподготовки КГМИПК включены темы о новых режимах лечения в обучающую программу. Были обучены преподаватели высших медицинских учреждений о новых подходах.

IX. Повсеместно, была внедрена система «кейс менеджмента», с использованием разных моделей.

X. В стране обеспечена техническая поддержка проектов ЮСАИД: Победим ТБ и Вызов ТБ.

В результате, первые пациенты были набраны на новые режимы лечения в январе 2017 года. На сегодняшний день, предварительные результаты включения пациентов, нижеследующие:

По КРЛ:

За 2017-2018 гг всего взято 323 человека(131+192=323).

Из когорты пациентов, взятых в 2017 году – 131 пациент (12 пациентов были переведены на ИРЛ на начальных этапах лечения)

Из когорты 2017 г. (119 пациентов) успешно завершили лечение – 93 пациента, что составляет 78,2 % успеха лечения

Неэффективное лечение –7 пациентов, что составляет 5,9 %

Потеряны для наблюдения – 19 пациентов, что составило 16 %

По ИРЛ:

За 2017- 2018 года было взято 691 человек

Из когорты 1-2 квартала 2017 года - процент конверсии по посеву составил на 6 месяце лечения составил – 78 %

Выводы: Начиная с 2017 года, с пилотных областей: г. Бишкек и Чуйская область, новые режимы лечения с новыми противотуберкулезными препаратами стали доступны постепенно на территории всей республики. Предварительные результаты лечения показывают хорошие результаты, что является мотиви-

вацией как для пациентов, так и медицинских работников.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. World Health Organization 2015 «Introduction of bedaquiline for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis at country level: implementation plan» https://www.who.int/tb/publications/2015/Bedaquiline_implementation_plan.pdf
3. WHO Regional Office for Europe, Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов <https://www.who.int/tb/publications/lpa-mdr-diagnostics/en/>
4. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland WHO/HTM/TB/2015.28, Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM) Framework for implementation https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf;jsessionid=9AD78F409CA060C7C2F62904B4040FB?sequence=1
5. Национальное Руководство по лечению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. Приказ МЗ КР № 514 от 07.09.2015
6. Национальный План Внедрения. Приказ МЗ №284 от 26.04.2016.
7. Руководство по внедрению краткосрочных режимов и новых противотуберкулезных препаратов в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Приказ МЗ КР № 891 от 12.12.2016
8. Приказ МЗ КР № 626 и ФОМС №271, об обеспечении лабораторно-диагностическими исследованиями пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, находящихся на краткосрочных и индивидуальных курсах лечения в организациях здравоохранения, работающих в системе Единого плательщика.

Для корреспонденции:

1. **Кадыров Абдуллаат Саматович**, директор Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, доктор медицинских наук.
Тел: +996 312-57-09-25 Моб.тел: 0772 691 034, e-mail:
2. **Мырзалиев Бакыт Болотбекович**, директор филиала КНСУ в Кыргызской Республике, г. Бишкек, ул Раззакова 19. Кандидат медицинских наук.
Моб.тел: 0770 838 385, e-mail: bakyt.myrzaliev@kncvtbc.org
3. **Жданова Елена Васильевна**, заведующая МЛУ-ТБ отделения, Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А,
Моб.тел: 0703 633 365, e-mail: zhdanova-ev@mail.ru
4. **Губанкова Ирина Анатольевна**, координатор по МЛУ-ТБ, центра мониторинга, Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А.
тел: 0555 962 144, e-mail: gubankova_i@mail.ru
5. **Сооромбаева Айнур Асановна**, технический специалист проекта ЮСАИД «Вызов Туберкулезу» осуществляемый в КР КНСУ, г. Бишкек, ул Раззакова 19,
тел: 0770 098 585, e-mail: ainur.soorovbaeva@kncvtbc.org
6. **Дуйшекеева Айымгуль Бекматовна**, технический специалист проекта ЮСАИД «Вызов Туберкулезу» осуществляемый в КР КНСУ, г. Бишкек, ул Раззакова 19,
тел: 0770 838 309, e-mail: aimgul.duishekeyeva@kncvtbc.org

УДК: 616.71/72-002,5:576.809.55-097:575.174.2

КӨП ДАРЫЛАРГА ТУРУКТУУ КУРГАК УЧУК БЕЙТАПТАРЫНЫН ХИРУРГИЯЛЫК ДАРЫЛООСУНУН НАТЫЙЖАЛУУЛУГУ

Токтогонова А.А., Кожомкулов Д.К., Муканбаев К.М., Кожомкулов М.Д

Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук фтизиатрия борбору,
Бишкек шаары, Кыргыз республикасы

Кортунду: Бул макалада 104 көп дарыларга туруктуу кургак учук оорулууларын стандарттык режимде жана хирургиялык дарылоонун натыйжалары берилген. Дарылоо натыйжалары көп дарыларга туруктуу кургак учук оорулууларын бактериялардын бөлүнүп чыгуусу улана бергенде хирургиялык дарылоо зарылдыгын аныктады. Көп дарыларга туруктуу кургак учуктан айыккан адамдардын үлүшү хирургиялык дарылоосуз ооруларды хирургиялык дарылоо мене салыштырганда жогору болгону далилденген ($p < 0,001$). Айкалыштырылган операцияларга караганда резекция дарылоосу ($p < 0,05$) мыкты жыйынтыктарга алып келген.

Негизги сөздөр: Хирургиялык дарылоо, көп дарыларга туруктуу кургак учук козгогучтары, дарылоонун эффективдүүлүгү.

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Токтогонова А.А., Кожомкулов Д.К., Муканбаев К.М., Кожомкулов М.Д.

Национальный центр Фтизиатрии МЗ КР, г.Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: В данной статье представлены результаты хирургического лечения у 104 больных МЛУ ТБ при лечении в стандартном режиме. Результаты лечения свидетельствуют о необходимости использования хирургического лечения больным ТБ с МЛУ при наличии сохраняющегося бактериовыделения и деструкции в легких. Установлено, что в результате проведенных оперативных вмешательств у больных МЛУ ТБ доля излеченных лиц выше, чем у больных без хирургического лечения ($p < 0,001$). Выявлено, что при резекционных операциях получены наиболее высокие результаты лечения ($p < 0,05$), чем при комбинированных.

Ключевые слова: Хирургическое лечение, множественная лекарственная устойчивость возбудителя ТБ, эффективность лечения.

EFFICIENCY OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH MULTI DRUG TUBERCULOSIS

Toktogonova A.A., Kojomkulov D.K., Mukanbaev K.M., Kojomkulov M.D.

National Phthisiology Center of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic,
Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract: This article presents the results of surgical treatment in 104 patients with MDR-TB in the treatment in standard mode. The results of treatment indicate the need for the use of surgical treatment of patients with TB with MDR in the presence of persistent bacterial excretion and destruction in the lungs. It was established that as a result of surgical interventions in patients with MDR-TB, the proportion of cured people is higher than in patients without surgical treatment ($p < 0.001$). It was revealed that during resection surgeries, the highest treatment results were obtained ($p < 0.05$) than with combined ones.

Key words: Surgical treatment, multidrug resistance of the causative agent of TB, the effectiveness of treatment

Введение. Проведение лечения с противотуберкулезными препаратами в ряде случаев не позволяет достичь основных критериев успешного лечения [1, 2, 3, 4, 11,

12]. Химиотерапевтическое лечение данной категории пациентов без хирургического вмешательства приводит к прогрессированию ТБ, рецидивам и распространению туберкулезной

инфекции в обществе [5, 6, 7]. Низкая эффективность лечения отдельных категорий пациентов с ЛУ ТБ обуславливает необходимость применения дополнительных методов лечения, одним из которых является хирургическое лечение [8, 9, 10]. Эффективность хирургического лечения в ведении пациентов с ТБ легких, в особенности, с МЛУ ТБ, недостаточно документирована и оценена, а его роль в противотуберкулезной программе до сих пор не определена. Хирургическое лечение в странах Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) применяется вариативно (ВОЗ, 2014 г.).

Целью исследования явилась изучение эффективности оперативных вмешательств у больных с МЛУ ТБ легких при лечении по стандартной схеме.

Материалы и методы исследования.

Для улучшения результатов химиотерапии из 644 пациентов МЛУ ТБ 104 (16,2%) больным с сохраняющимися деструктивными изменениями в лёгких и бактериовыделением были проведены оперативные вмешательства, из них 16 (15,4%) с впервые выявленным туберкулёзом - новым случаем ТБ и 88 (84,6%) - с повторным. Каждый третий из общего числа больных - 34 (32,7%) ранее получал лечение ПВР. Возраст больных составлял $29,2 \pm 9,5$, мужчин было 51,9% (54 больных). Все операции были плановыми. В 82,7% (n=86) случаев это были больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Бактериовыделение сохранялось на момент операции у 40 пациентов (38,5%). В 90,4% случаев хирургические вмешательства были произведены на легких (94 операций). Остальные 9,6% составили операции, выполненные по поводу ТБ внелегочной локализации (ТБ периферических лимфатических узлов и костно-суставной системы, абдоминальный ТБ) и единичные сочетанные виды операций, такие как сегментарная экономная резекция легких и лимфаденоэктомия, некрэктомия тел поясничных позвонков S^{1-2} со спондилитом, а также, операции в одном легком с последующим выполнением остеоторакомиопластики в другом. Дизайн исследования: ретроспективное. Весь материал подвергался компьютерному анализу данных по программе SPSS – 16.0. Различия между показателями

считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выяснения статистической значимости проводили тест хи-квадрат Пирсона (χ^2). При анализе четырехпольных таблиц ожидаемые значения в каждой из ячеек должны быть не менее 10. В том случае, если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление принимает значение от 5 до 9, критерий χ^2 должен рассчитываться с поправкой Йейтса. Если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление меньше 5, то для анализа должен использоваться точный критерий Фишера (ТТФ).

Резюме. Для улучшения результатов химиотерапии больных МЛУ ТБ с деструктивными изменениями была изучена эффективность хирургического лечения в период 2015-2016гг.

Результаты исследования. Данные анализа свидетельствуют, что средний срок лечения пациентов в предоперационном периоде в целом составил $8,5 \pm 6,9$ мес., в том числе при резекции легких – $8,1 \pm 1,8$ мес., при торакопластики – $9,0 \pm 6,5$ мес., при декорткации плевры – $11,0 \pm 5,2$, при других видах операций – $11,3 \pm 7,0$ мес. и комбинированных – $5,0 \pm 8,1$. Хирургические вмешательства 16 больным были проведены на этапе лечения ПТП первого ряда, при этом и у них в операционном материале были определены МЛУ штаммы возбудителя (табл. 1). У больных, которым резекция легкого была противопоказана ввиду обширного поражения легких, применялись коллапсохирургические методы лечения. Основным видом оперативного вмешательства у пациентов с МЛУ ТБ явилась экстраплевральная торакопластика (4-8 реберная) (67,3% - 70 случаев), в том числе её сочетание с экономной резекцией в другом легком (7,7% - 8 операции).

Чаще всего резекция легкого проводилась в объеме 1-2-х сегментов – 15,4 % (16) случаев, лобэктомия выполнена в 1,9% (2) случаев, пульмонэктомия в 9,6 % (10) случаев. Шести больным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, осложненным эмпиемой плевры проведены операции на плевре (декорткация легкого с плеврэктомией).

В сроки до 18 мес. лечения оперативные вмешательства выполнены с целью устранения полостных или других необратимых изменений в легких у больных, которые с

Таблица 1 – Виды оперативных вмешательств и сроки их выполнения в процессе лечения

Виды операции	Сроки операции в зависимости от лечения						всего
	до лечения ПВР	на 1-3 мес.	на 4-7 мес.	на 8-12 мес.	на 13-17 мес.	на 18 мес. и <	
Резекция легкого, в том числе:							
Сегментарные	2	2	6	0	0	6	16
Лобэктомия	0	2	0	0	0	0	2
Пулмонэктомия	2	0	2	0	2	4	10
Экономная резекция и ТП	4	2	0	0	2	0	8
Экстраплевральная торакопластика (4-8 реберная)							
торакопластика (ТП)	8	4	8	18	14	4	56
Другие виды операций							
Декортикация легкого и плеврэктомия	0	0	0	4	2	0	6
Некроэктомия тел S ¹⁻² со спондилодезом	0	0	0	0	0	2	2
лимфоаденомэктомия	0	0	2	2	0	0	4
Всего, n	16	10	18	24	20	16	104
%	15,4	9,6	17,3	23,1	19,2	15,4	100,0

целью устранения полостных или других необратимых изменений в легких у больных, которые с высокой вероятностью повлекут за собой «неудачу противотуберкулезной химиотерапии» или рецидив ТБ (у 16 больных). Других показаний к операции, как, например, ликвидация осложнений предыдущих хирургических вмешательств в анализируемой группе больных не было.

Продолжительность лечения у 16 больных после пулмонэктомии, декортикация легкого и плеврэктомия в среднем составила – 25,4±4,0 мес., у 88 - 13,0±6,7 мес., в том числе после резекций – 13,7±6,3 мес., при сегментарной резекции с последующей торакопластикой – 15,3±11,0 мес.

Ранние послеоперационные осложнения отмечены у 2 пациентов (3,8%): у 1 больного было зарегистрировано обострение ТБ процесса в оперированном легком, у 1 – острая сердечно-сосудистая недостаточность, явившаяся причиной смерти в раннем послеоперационном периоде.

Установлено, что в результате проведенных оперативных вмешательств у больных ТБ с МЛУ доля излеченных лиц было выше (73,1%), чем у больных без хирургического лечения (51,1%, p<0,001, 95% ДИ=1,67-4,23). Выявлено, что при резекционных операциях

получены наиболее высокие успешные результаты лечения (88,2%, p<0,05, ТТФ), чем при комбинированных (57,1%).

Следует отметить, что между результативностью резекционных и торакопластических операций различия не выявлены (p>0,05). Сравнение исхода лечения «отрывы от лечения» показало, что при хирургических вмешательствах данный показатель ниже (11,5%), чем у больных, пролеченных без операции (27,6%) (p<0,001, 95% ДИ 1,55-5,49). Исходы «прогрессирование ТБ» (p=0,869) и «умер» не зависели от проводимой операции (p>0,05). Необходимо отметить низкий процент послеоперационных осложнений (2/3,8%).

Причинами прогрессирования ТБ явились пропуски приема ПТП 2-3 раза в неделю у 7 больных, плохая переносимость ПТП – у 4 с периодической отменой ПТП, по 1 случаю - осложненное течение сахарного диабета, ножевое ранение, пищеводное кровотечение при циррозе печени.

Общими причинами смерти после резекции 2 больных были передозировка наркотиков, прогрессирование лимфогранулематоза.

Резюме. Результаты лечения свидетельствуют о необходимости использования хирургического лечения больным ТБ с МЛУ

Таблица 2 – Результаты хирургического лечения у больных МЛУ ТБ

Исходы лечения	Виды операций								Без операции n=540	
	Резекции, n=34		Торакопластика, n=56		Комбинированная операция*, n=14		Всего, n=104			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Успех лечения	30	88,2	38	67,9	8	57,1	76	73,1	273	51,1
	p<0,001									
Отрыв от лечения	2	5,9	6	10,7	4	28,6	12	11,5	149	27,6
	p<0,001									
Прогрессирование ТБ	0	0	12	21,4	2	14,3	14	13,5	76	14,1
	p=0,869									
Умер	2	5,9	0	0	0	0	2	1,9	42	7,8
	p>0,05									

Примечание: * комбинированные операции преимущественно включали резекцию с последующей торакопластикой; расчет значений p-величины проводился по методу критерия χ^2 и ТТФ

при наличии сохраняющегося бактериовыделения и деструкции в легких. Установлено, что в результате проведенных оперативных вмешательств у больных МЛУ ТБ доля излеченных лиц выше, чем у больных без хирургического лечения ($p<0,001$). Выявлено, что при резекционных операциях получены наиболее высокие результаты лечения ($p<0,05$), чем при комбинированных. Следует отметить низкий процент послеоперационных осложнений. Сроки лечения при пульмонэктомии, декорткации с плеврэктомией были наиболее продолжительными, чем при резекционных операциях.

более продолжительными, чем при резекционных операциях.

Заключение. Наличие у больных МЛУ ТБ необратимых изменений в легких делает невозможной успешность этиотропной терапии. В таких случаях наиболее эффективными становятся применение различных методов хирургического лечения. Установлено, что у больных ТБ с МЛУ с сохраняющимся бактериовыделением и деструкции в легких доля излеченных лиц выше (73,1% против 51,1%) ($p<0,001$), чем без операции.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гарифуллин, З.Р. Оптимизация хирургического лечения больных туберкулезом органов дыхания с лекарственной устойчивостью возбудителя // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2007. - № 6. - С. 9-12.
2. Залескис, Р. Роль хирургических методов в лечении туберкулеза // Пробл. туберкулеза. – 2001. - № 9. - С. 3-5.
3. Калабуха, И.А. Международные подходы к хирургическому лечению МРТБ: обзор консенсуса // www.tubconf2015-07/26.
4. Основные принципы хирургического лечения ТБ у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в современных условиях / В.Я. Кралько, Г. Л. Гуревич, Е.М. Скрягина, А.Е. Скрягин, Д.И. Горенок // Медицинская панорама. – 2014. – №9. – С. 34-36.
5. Отс, О.Н. Агкацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких

- при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2009. - № 2. - С. 42-49.
6. Сабилов, Ш.Ю. Хирургическое лечение туберкулеза легких с множественной устойчивостью возбудителя / Ш.Ю. Сабилов, Ш.А. Рахманов // Туб. и болезни легких. – 2015. - №6. - С. 128-129.
7. Хирургическое лечение больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с множественной устойчивостью микобактерий туберкулеза / Р.Г. Гаипов, О.Р. Разаков, К.Т. Истамов и др. // Здравоохранение Кыргызстана. – 2013. - №1. - С. 23-26.
8. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis / G.J. Fox, C.D. Mitnick, A. Benedetti et al. // Clin Infect Dis. - 2016;62(7): - P.887-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26757804>
9. Surgical interventions for drug-resistant tuber-

culosis: a systematic review and meta-analysis / MT. Marrone, V. Venkataramanan, M. Goodman et al. // Int J Tuberc Lung Dis. 2013; 17(1):6–16.
10. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB / WHO. – 2014. - 17p. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2014/>
11. Токтогонова А.А., Малюкова Е.А., Муканбаев К.М., Петренко Т.И., Колпакова Т.А. // Частота штаммов M. tuberculosis с разной сте-

пенью лекарственной устойчивости среди контингентов больных туберкулезом легких в Кыргызской Республике в 2016 году / Туберкулез и болезни легких. - Москва. Том 96. - №5. – 2018. – С. 36-41.
12. Токтогонова А.А., Асамбаев А.А. // Сравнительный анализ частот штаммов МТБ с разными видами лекарственной устойчивости среди различных контингентов туберкулеза легких в Кыргызской Республике за 2016-217 годы /

Для корреспонденции:

Токтогонова Атыркуль Акматбековна.

НЦФ ведущий научный сотрудник, к.м.н.

тел: 0 555 899 320 email.atyrkul7@gmail.com

Новые режимы лечения туберкулеза спасают самых маленьких пациентов

Двухлетний Максим уже чувствует себя намного лучше: два месяца госпитализации и четыре месяца ежедневных инъекций уже позади. Он принимал таблетки ежедневно в течение девяти месяцев и успешно завершил свое лечение в ноябре 2017 года. Наконец, Максим окончательно вылечился от туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), один из трудноизлечимых видов туберкулеза, который остается устойчивым по крайней мере к двум из наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов.

В 2015 году дед и дядя Максима заболели МЛУ-ТБ. Позже в феврале 2017 года у матери Максима была диагностирована МЛУ-ТБ и Максиму, который не достиг и своих двух лет был поставлен диагноз МЛУ-ТБ.



Для этой лекарственно-устойчивой формы туберкулеза стандартное лечение длится 24 месяца и часто лечение завершается неудачно, потому что в среднем только половина пациентов излечивается. Но, к счастью, Максима включили в список лечения по новой схеме - краткосрочный режим лечения. Вместо стандартного лечения, длившегося два года новый курс длится всего около девяти месяцев, и Максим уже завершил свой короткий план лечения несколько месяцев назад.

Максим провел первые два месяца в больнице, в детском отделении Национального центра борьбы с туберкулезом в Бишкеке со своей бабушкой Ольгой, а его мать

лечилась в другой больнице. Для Максима принятие таблеток каждый день стало привычкой: он выпивал йогуртом или соком. К счастью, было меньше таблеток, и значительно меньше побочных эффектов по сравнению со стандартным лечением.

Новая схема лечения пациентов с МЛУ-ТБ была введена в Кыргызстане в январе 2017 года при поддержке проекта «Вызов ТБ», финансируемого Агентством США по международному развитию (USAID). Новый режим **не только в два раза короче стандартного, но и более эффективен. Уровень успешности лечения выше, а стоимость ниже.**



Более короткие и дешевые методы лечения - это спасатели многих пациентов в Кыргызстане с МЛУ-ТБ, особенно для маленьких детей как Максим.

Сейчас Максим живет со своей матерью и они оба вернулись домой в родную деревню Иссык-Атинской области. Максим счастлив, полон энергии, а его легкие восстановились. Закончив лечение, его воспоминания о болезни исчезают. Каждый месяц Максим сдает анализы, регулярно проходит контрольные тесты, чтобы подтвердить, что у него не будет рецидива туберкулеза. Его семья и медицинские работники снова видят

Максима здоровым и надеются, что его результаты теста останутся отрицательными.

Правительство США через ЮСАИД выделило 1,9 млн. Долл. США на проект «ТБ-вызов» на период 2015-2019 гг. Проект работает с местными партнерами для приведения новых лечебных режимов и медикаментов, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения, всем больным туберкулезом в Кыргызской Республике.

Врач Елена Васильевна Жданова,
председатель Центрального Консилиума,
Национальный центр фтизиатрии



“Я чувствую огромную радость от того, что **сейчас мы можем вылечить пациентов, которых раньше не могли спасти**. Я помню глаза тех, кто умер от тяжелой устойчивой формы туберкулеза, глаза тех, кто умирал без всякой надежды. Мне радостно, что то время осталось позади, что сейчас большую часть пациентов можно вылечить, спасти и вернуть к жизни, к их семьям.

Индивидуальный режим терапии – это давно известный «золотой» стандарт. Индивидуальный режим можно составить **ориентируясь исключительно на нужды конкретного пациента/ки**. Сейчас у нас имеется достаточное количество лекарств и мы можем назначить то лечение, которое подходит для каждого пациента/ки. А раз оно выбрано правильно, то это как удобные туфли, он/а сможет долго и счастливо их носить. А если нет? Если ему/ей неудобно? То он/а их выбросит или остановит лечение, а болезнь обострится и перейдет в более тяжелую стадию. Кроме того, что пациент/ка усугубит болезнь, он еще станет источником заражения для своих родных и близких людей. И, как следствие, разовьется новая инфекция, новая эпидемия вокруг этого человека, которая будет распространяться как бесконечная ядерная реакция.

А в индивидуальном режиме, подобрав лекарства для конкретного пациента и подавив болезнь, мы спасаем и больного и людей, которые его окружают! Поэтому я была невероятно рада увидеть девочку, которая одна из первых закончила полный курс терапии. Она очень жизнерадостная, просто светилась от счастья, и стала еще красивее, в конце лечения. Такое счастье невозможно измерить никакими материальными ценностями! И невозможно забыть эти сияющие глаза! **Вот ради чего мы трудимся**, несмотря на тяжелые условия работы и маленькую зарплату. И радуешься за Кыргызстан, потому что теперь есть условия и возможности лечить любых пациентов. Радуюсь, что **эти новые лекарства доступны по всей стране**, для всех есть одинаковый подход и возможность. Это прекрасно! Дай Бог чтобы мы справились с этой инфекцией в нашей стране, чтоб не болели наши дети и молодые люди, пусть живут прекрасной жизнью.”

УДК 616.64-002.5

ЭРКЕК ЖЫНЫСТЫК ОРГАНДАРЫНЫН КУРГАК УЧУГУ

Муканбаев К.М., Стамбекова К.Н., Кудайбердиев Т.Х.

Улуттук фтизиатрия борбору, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду: эркек жыныс кургак учугу менен ооруган 232 бейтап изилденген. Жыныс жолдорунун кургак учугу энек коштондусун, простата безин, урук тутукчосун жабыркатат. Жыныс жолдору тутумунун кургак учук менен жабыркоосу кобунчо сексуалдык жана тукум улоо жааштагы эркектерге 75,4% келеери корунуп турат. Кургак учуктуу орхоэпидидимиттин белгилеринде жана клиникалык турлорундо ооруунун отушунун эки клиникалык туру табылды: курч 37,5% жана онокот 62,5%. Эркектерди фертилдуулукко текшеруу процессинде 23,2% тукумсуздукту корсотту. Либидонун, дуулугунун басандашын 37,2%, эрекциянын алсыздыгын 15,1%, эякуляциянын бат болушун 13,6% ооруулу белгилеген. 57% эркек бейтаптын спермаграммасында патоспермия, 9,7% ооруулуда аспермия табылды. Патогенетикалык каражат катары дары-дармектин тобунда Лонгидаза жыныс органдарынын кургак учугу менен бейтаптарды клиникалык натыйжалуу дарылоону жогорулатууга алып келет жана негизги топтогу бейтаптарды чыгарып жаткандагы натыйжалуу дарылоонун коэффициенти козомол топко караганда, анык жогору болду ($P > 0,05$).

Негизги сөздөр: жыныс жолдорунун кургак учугу, орхит, эпидидимит, жыныстык жөндөмдүн бузулуусу, жыныс гормондору, спермограмма.

ТУБЕРКУЛЕЗ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Муканбаев К.М., Стамбекова К.Н., Кудайбердиев Т.Х.

Национальный центр фтизиатрии, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: Изучено 232 больных туберкулезом мужских половых органов. Туберкулез МПО поражает придатки яичек, предстательную железу, семенных протоков. Поражение яичка имело место вторично с контактным переходом воспаления из придатков яичек мужчин всех возрастов. Следует отметить, что туберкулезом половых органов заболевают преимущественно лица сексуального активного и репродуктивного возраста 75,4% больных.

В симптоматике и клинических формах туберкулезного орхоэпидидимита выявлено два клинических варианта течения заболевания: Острый 37,5% и хронический 62,5%. В процессе обследования мужчин на фертильность указали на бесплодие 23,2%. Нарушение половых функций имело место (снижение либидо) у 37,2%, ослабление эрекции у 15,1%, преждевременная эякуляция у 13,6%. На спермограмме у 57% выявлена патоспермия, у 9,7% больных выявлена аспермия.

Применение в комплексе Лонгидазы приводит к повышению клинической эффективности лечения туберкулезом половых органов. Достоверность выше чем в контакте ($P > 0,05$).

Ключевые слова: туберкулез половых органов, орхит, эпидидимит, половые расстройства, половые гормоны, спермограмма.

TUBERCULOSIS OF THE MALE REPRODUCTIVE ORGANS

Mukanbaev K.M., Stambekova K.N., Kudaiberdiev T.H.

National Center for Phthysiology, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract: 232 male genital organs with tuberculosis were studied. Tuberculosis MPO affects the epididymis, prostate gland, seminal ducts. The defeat of the testicle occurred a second time with a contact transition of inflammation from the epididymis of men of all ages. It should be noted that genital tuberculosis mainly affects persons of predominantly sexual and reproductive age of 75.4% of patients.

In the process of examining men for fertility, 23.2% indicated infertility. Sexual dysfunction

occurred (decreased libido) in 37.2%, weakened erection in 15.1%, premature ejaculation in 13.6%. On spermogram, 57% showed prospermia, 9.7% of patients showed aspermia. The use of the Longidase complex leads to an increase in the clinical efficacy of treatment of genital tuberculosis. Reliability is higher than in contact ($P > 0,05$).

Key words: genital tuberculosis, orchitis, epididymitis, sexual dysfunction, sex hormones, spermogram.

В настоящее время диагностика и лечение туберкулез мужских половых органов является актуальной проблемой. Туберкулез мужских половых органов среди внелегочных форм туберкулеза занимает определенное место, чаще проявляется в острой форме туберкулезного эпидидимита от 15% до 38,6 % случаев.

Хроническая форма специфического эпидидимита характеризуется торпидным течением. Заболевание начинается незаметно для больного, постепенным увеличением в размерах придатка яичка без болевого синдрома. Примерно в каждом пятом случае регистрируется образование гнойных свищей мошонки (1,2,3,4,5).

Трудность дифференциальной диагностики, высокая частота двустороннего туберкулезного поражение придатков яичек, часто приводят к такому осложнению как экскреторно-обтурационная форма бесплодия (9,7,8,9).

Туберкулез предстательной железы, се-

менного пузырька чаще поражает на стороне локализации туберкулеза придатка яичка (10,11,12,13,14).

Материалы и методы исследования.

В урогенитальном отделении НЦФ за 1994-2015 гг. находились на лечении 232 больных туберкулезом мужских половых органов, которые составили 28 % в структуре обследованных больных с МПТ. Распределение больных по возрасту, было, следующим (рис.17): детей до 17 лет - 1 (0,1%) больной, от 18 до 29 лет - 43 (18,5%), с 30 до 39 лет - 79 (34%), с 40 до 49 лет - 53 (23%), с 50 до 59 лет - 35 (15%) и свыше 60 лет - 21 (9,1%) мужчин. Из этого следует, что поражение туберкулезом половой системы преимущественно приходилось на лиц сексуального и репродуктивного возрастов - 175 (75,4%) больных.

Туберкулез мужских половых органов поражает преимущественно придатки яичек, ПЖ и СП. Яички поражаются значительно реже и вторично с контактным переходом воспаления из придатков мужчин всех возрастов.

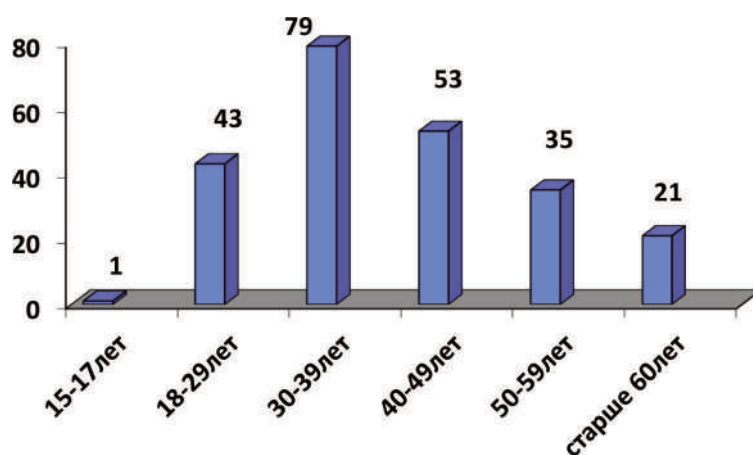


Рис.17. Распределение больных с ТБ половых органов по возрасту n=232)

Поражение обоих придатков встречается у 91 (23,5%), одностороннее поражение придатка - 86 (62,4%), одностороннее поражение яичка с придатком у 45 (11,6%) и у 10 (2,6%) - двусторонний орхоэпидидимит. У 156 (40,2%) - туберкулезный эпидидимит сочетался с туберкулезом почек, у 51 (13,1%) -

с активным туберкулезом легких, остаточные явления легких - у 94 (22,2%) лиц, у 26 (6,7%) - туберкулез костей, суставов и периферических лимфатических узлов, у 23 (2,6%) имело место в сочетании с поражением простаты, СП и уретры, у 38 (9,8%) поражение половых органов носило изолированный характер.

В симптоматике и клинических формах туберкулезного орхоэпидидимита выявлены два клинических варианта течения заболевания: острый (37,5%) и хронический (62,5%). Острая форма орхоэпидидимита нами наблюдалась у 37,5% более молодых пациентов, при поступлении они жаловались на бурное начало заболевания с острыми болями в мошонке, отмечалось повышение температуры тела. Однозначных симптомов, характерных только для туберкулеза нет, однако следует учесть, что тщательное изучение анамнеза данных объективного осмотра и исследования позволяет диагностировать туберкулез половых органов. 11 больных (4,7%) были обращены после посещения уролога и получения неоднократного лечения по поводу ИППП. 32 (13,8%) больных отметили болезненность при дефекации в промежности, крестце, которая была характерна для специфического поражения ПЖ, а в некоторых случаях СП. Это были ректальные симптомы туберкулезного поражения ПЖ, а цистоуретральные симптомы, как дизурия, отметили 28 (12,1%) больных, болезненную эякуляцию – 19 (8,2%), гемоспермию – 12 (5,1%). 79 (34,1%) мужчин, обратились за медицинской помощью по поводу мужского бесплодия и туберкулез половых органов установлен в процессе обследования.

В крови выявлено ускорение СОЭ и лей-коцитоз у 82 (35,3%) больных. Триада симптомов мочи была выявлена у 117 больных, которые составили 50,4%. Люминесцентная микроскопия выявила МБТ у 91 (39,2%) больных. Туберкулинодиагностика получила положительные результаты у 44 (18,9%) больных мужчин. При бакисследовании положительные результаты получены у 142 больных (61,2%), из которых у 64 больных в моче и у 78 мужчин в эякуляте.

При смотровой уретроскопии выявлены: колликулит – 23%, инфильтрация слизистой оболочки уретры в области выводных прото-

ков ПЖ – 67%, тубус уретроскопа был непроходим у 20%.

Всем больным до поступления в стационар провели обзорную рентгенографию, где выявили в проекции ПЖ малочисленные тени обызвествления и маленьких размеров, в 2 случаях сочетались с кавернами, которые подтверждались контрастированием. По данным УЗИ органов мошонки преобладают структурные изменения придатка (67,2%), очаговые образования выявлены в придатках, яичке/яичках и ПЖ, которые составили 33,6% при туберкулезе органов мошонки и 5,6% при поражении ПЖ и СП, отмечается снижение экзогенности, увеличение размеров ПЖ (47,8%) и с деструкцией (32,2%). Также чаще встречаются полостные образования и кальцинаты, представляющие крайне экзогенные образования внутри простаты, яичек.

Культуральное исследование неспецифической микробной обсемененности отделяемого из уретры установило преобладание *Lactobacillus*, *Staphylococcus saprophyticus* и *Staphylococcus epidermididis*.

При этом концентрация микроорганизмов для отдельных видов колебалась от 102 до 105 КОЕ/мл.

В сравнительном аспекте при оценке всех показателей эффективности предлагаемого комплексного и стандартного лечения суммирование данных в 61,2 % случаев оценена как хорошая в основной группе, тогда как результаты контрольной группы только в 46,5 %; удовлетворительные результаты в контрольной – в 42,5%, в основной – в 35 % случаев, неудовлетворительные результаты выявлены больше в контрольной – они составили 11 % (против 3,1% в основной группе) (табл.1).

Следует отметить, что применение в комплексе препаратов Лонгидазы и витамина Е, как патогенетического средства, приводит к повышению клинической эффективности

Таблица 1 - Результаты комплексного лечения в группах перед выпиской

Результаты	основная группа (n=98)		контрольная группа (n=101)	
	Абс.число	%	Абс.число	%
Хорошие	60	61,2	47	46,5
Удовлетворительные	35	35,7	43	42,5
Неудовлетворительные	3	3,1	11	11,0

лечения больных туберкулезом половых органов и коэффициент эффективности лечения перед выпиской у больных основной группы был достоверно выше, нежели чем в контрольной ($P < 0,05$). Таким образом, сравнительный анализ доказывает применение предлагаемого нами комплексного метода практическим врачам и следует ориентироваться на нем как на методе выбора.

Приведены результаты комплексного клинико-лабораторного исследования репродуктивной функции 177 мужчин от 18 до 60 лет с туберкулезом половых органов, которые находились на стационарном лечении в урогенитальном отделении НЦФ с 2000 по 2015 гг.

В процессе обследования мужчин на фертильность при сборе анамнеза 41 из них

указали на бесплодие (23,2%), остальные имели детей и в связи с болезнью не собирались планировать зачатие в ближайшее время. Средняя продолжительность бесплодного брака составила $3,7 \pm 0,8$ лет. Из всех 177 обследуемых больных 21 были в повторном браке, в прошлом имели детей – 114 мужчин, 19 мужчин отметили беременность жены, закончившуюся выкидышем.

При клинико-гистологическом сопоставлении (рис.18) чаще встречаются милиарные, очаговые, очагово-деструктивные и свищевые формы.

Нарушение половых функций имело место у 56 больных, что составило 31,6%, 29 из которых в возрасте от 31 до 45 лет, 24 больных в возрасте старше 45 лет и меньшая доля у мужчин молодого возраста.

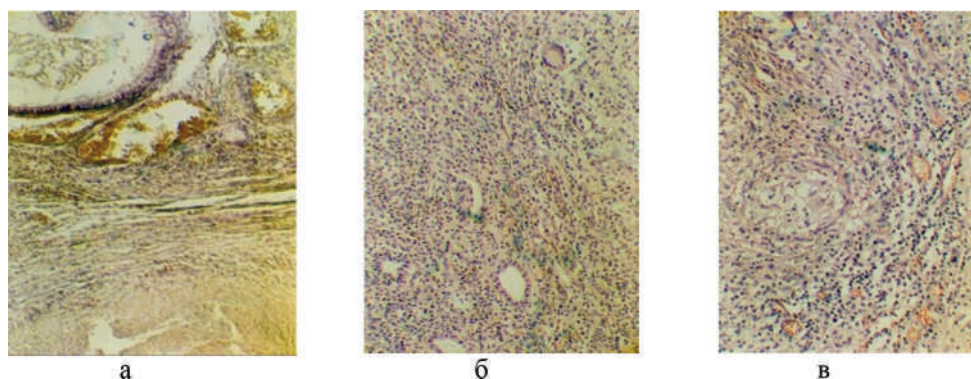


Рис. 18. Микропрепараты придатков яичка: а - участок казеозного некроза; б – туберкулезные бугорки; в - картина неспецифического воспаления.

Окраска гематоксилином и эозином. х 63.

Снижение либидо отметили 66 (37,2%) больных, в большинстве случаев это были мужчины в возрасте 30-45 лет и более половины акцентировали, что это появилось у них с давностью более 1,5 года назад. Ослабление эрекции наблюдалось у 28 (15,1%) больных и на преждевременную эякуляцию жаловались 24 (13,6%) мужчин-пациентов. Жалоб не имели только 4 пациента (2,5%) из молодой возрастной группы до 30 лет. У 57 % больных мужчин в спермограмме выявлена патоспермия (табл.3), нормальные показатели отмечены у 33,3%, аспермия у 9,7%. Виды выявленной патоспермии в зависимости от нарушения сперматогенеза представлены: олигозооспермия I ст. - у 26,8 % пациентов, II ст. – у 14% и III ст. – 16,2% больных.

При оценке гормонального фона (табл. 4) у больных с туберкулезом половых органов

отмечается увеличение концентрации гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) почти в 3 раза по сравнению со здоровыми мужчинами при снижении уровня тестостерона, что подтверждает нарушение гормонального фона, что в свою очередь приводит к нарушению сперматогенеза.

У всех больных отмечается гиперпролактинемия и увеличение эстрадиола. Следует отметить, что в процессе лечения в различные сроки имело место существенная тенденция увеличения количества ЛГ и ФСГ при снижении уровня тестостерона. Однако эти результаты указывают на то, что повышение функции гипофиза наряду с недостаточностью половых гормонов возможно имеют вторичный генез, хотя не исключается и первичное поражение гонад и других гормон-зависимых органов, что является значимой в

Таблица 3 – Показатели исследования эякулята в разрезе возраста (n=93)

Категория больных с	Возраст (лет)			Всего	
	18-30 (n=46)	31-45 (n=33)	45-60 (n=14)	абс	%
патоспермией	8	21	24	53	57,0
нормоспермией	9	10	12	31	33,3
аспермией	0	7	2	9	9,7
Итого	17 (18,4%)	38 (40,8%)	38 (40,8%)	93	100

Таблица 4 – Показатели концентрации половых и гонадотропных гормонов сыворотке крови у больных (n=93)

Гормоны	С п е р м о г р а м м а			
	Здоровые (n=25)	Нормоастено- спермия	Патоспермия	Азооспермия
ФСГ, МЕ д/л	5,7±0,5	8,2±0,4**	21,3±0,4***	4,1±0,2
ЛГ, МЕ д/л	4,5±0,8	7,4±0,1**	13,4±0,4**	16,3±0,5***
Тестостерон, нмоль/л	19,2±2,4	14,2±2,2	7,1±0,6**	1,7±0,7***
ПРЛ, мМЕ д/л	299,0±1,8	228,6±2,8**	778,2±0,1***	676,18±2,8***
Эстрадиол, пг/мл	29,3±4,1	23,4±1,6	41,2±1,2**	49,6±2,4***

Примечание: *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001

роли этиопатогенеза развития мужского бесплодия.

Следует отметить, что в процессе лечения в различные сроки имело место существенная тенденция увеличения количества ЛГ и ФСГ при снижении уровня тестостерона (рис.19).

Однако не следует забывать и о воздействии противотуберкулезных химиопрепаратов, которые приводят к глубокому угнетению

сперматогенеза.

Таким образом, на основании вышеизложенных данных, можно отметить, что увеличение гонадотропной функции гипофиза наряду с андрогенной недостаточностью, а так же химиотерапия выступают как важные факторы развития бесплодия.

Динамика половых расстройств пациентов с туберкулезом репродуктивных органов была прослежена до и после лечения в срав-

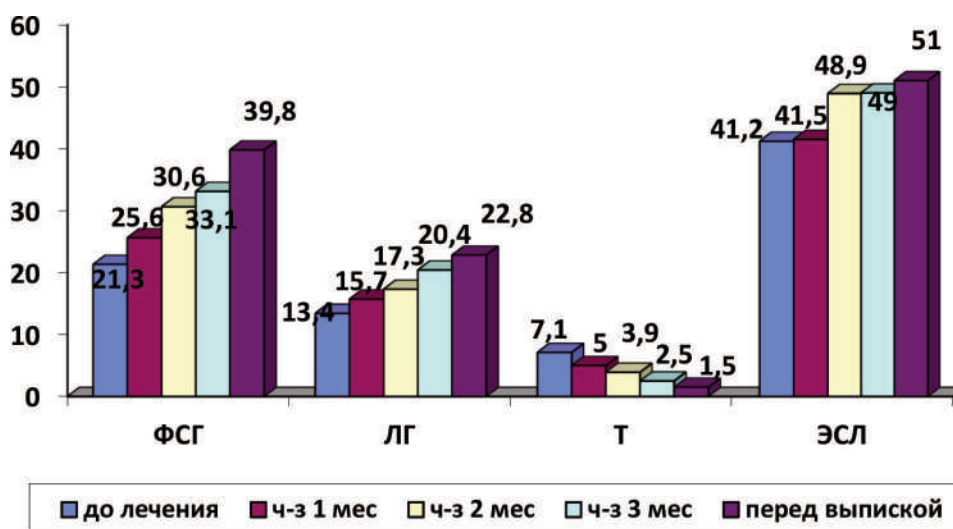


Рис.19. Динамика изменений гормонального фона больных с патоспермией в процессе лечения (n=53).

нительном аспекте, т.е. у лиц, получивших традиционную терапию (контрольная группа), и, которые получали комбинированную

терапию (Лонгидаза и витамин Е) в сочетании с лазеротерапией по результатам опросника МИЭФ (табл.5).

Таблица 5. – Динамика МИЭФ на фоне терапии

Показатели	Контрольная группа		Основная группа	
	I	II	I	II
Эректильная функция	25,9±0,54	17,2±1,12*	25,8±0,33	23,2±0,43
Либи́до	14,8±1,2	7,2±0,8*	15,2±0,46	13,7±0,15
Показатели оргазма	10,2±0,6	6,9±0,2*	10,7±0,31	8,6±0,17
Удовлетворенность половым актом	15,2±1,2	9,4±1,7 *	13,2±0,5	11,4±0,9
Общая удовлетворенность	17,8±1,6	9,9±0,6*	16,1±0,9	15,7±0,3

Примечание: I до лечения, II после лечения. * P<0,05.

Анализ проведенных исследований показал (табл.6), что повышение либи́до в основной группе отмечено полностью у всех больных, которые до лечения указывали на ее снижение, тогда как в контрольной группе, либи́до восстановлено у половины больных (48,9%).

Так же следует отметить, что сами пациенты связывают восстановление с началом

лечения, а некоторые больные, у которых не было отмечено нарушение либи́до, априори указали на ее повышение, в основном пациенты основной группы. По показателям восстановления эрекции, эффективность была выше у больных основной группы (60,8% против 40,4%). Аналогичная достоверная разница соотношений имело место в восстановлении эякуляции.

Таблица 6 – Показатели динамики восстановления половых расстройств у больных к концу лечения

Показатели	Контрольная группа (n=47)		Основная группа (n=46)	
	абс	%	абс	%
Либи́до: - восстановление после лечения	23	48,9	46	100,0
Эрекция	19	40,4	28	60,8
Нормализация эякуляции	15	31,9	24	52,1

Высокая терапевтическая эффективность предлагаемого метода, хорошая переносимость пациентами, простота применения, возможность использования физиопроцедур в сочетании с медикаментозными средствами, позволяют считать предлагаемую схему комплексной терапии обоснованной и рекомен-

дует как метод выбора для широкого практического применения в условиях стационара и амбулатории с целью повышения эффективности лечения, сохранения и восстановления фертильности больных мужчин туберкулезом мочеполовой системы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кульчавеня Е.В. Диагностика, предупреждение и лечение нарушений репродуктивной функции мужчин, больных туберкулезом легких. / Е.В. Кульчавеня, М.Н. Щербань // Туберкулез и болезни легких. -2012.-№6. – С. 40-44.
2. Кульчавеня Е.В. Туберкулез половых орга-

нов у мужчин в Западной Сибири. / Е.В. Кульчавеня, В.Т. Хомяков, И.И. Жукова // Урология. -2004.- №4. – С. 34-37.
3. Состин М.И. Эпидидимэктомия как основной метод диагностики и лечения туберкулезного эпидидимита. / М.И. Состин, Р.Х. Уртепов, Л.Ю. Тарасенко. // Туберкулез сегодня: материалы VII Российского съезда фтизиат-

- ров. – М.: Изд-во БИНОМ, 2003. – 202 с.
4. Шакиров Р.Г. Комплексное лечение больных туберкулезом мужских половых органов на санаторном этапе: автореф. Дис.... Канд. Мед. наук: 14.00.40 / Р.Г. Шакиров. – М., 2008. – 24 с.
5. Sexuality in chronic respiratory failure. / M. Ibanez, J.J. Aguilar, M. Maderal (et al.) // *Respir Med.* – 2001. – Vol. 95, №12. – P. 975-979.
6. Адамзатов Ж.Р. туберкулез органов моче- выделения и половых органов. / Ж.Р. Адамзатов, М.Т. Харсун // туберкулез сегодня: материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М.: Изд-во БИНОМ, 2003. – С. 192-193.
7. Алчинбаев М.К. Лечение мужского бесплодия. / М.К. Алчинбаев, Т.Э. Хусаинов. – Алматы, 2012. – 112 с.
8. Жаров В.П. Лечение андрологических заболеваний с применением аппарата электро-лазерного терапевтического АЭЛТИС-СИНХРО-02-«ЯР1 ГЛО»: методическое пособие / В.П. Жаров, Е.А. Мишанин. – М., 2004.
9. Хирургический туберкулез мочевых и мужских половых органов. / О.Н. Зубань, А.А. Волков, Е.А. Суций, А.Н. Муравьев // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2008. - №12. – С. 57-63.
10. Горелкин Л.А. Сосудистая тканевая проницаемость, мукополисахориды и муколитическая система крови у больных костно-суставным туберкулезом.: автореф. Дис. ... канд. мед. наук / Л.А. горелкин. – Ак- тюрбинск 1974. -32 с.
11. Зубань О.Н. Туберкулез мужских половых органов. / О.Н. Зубань // Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. Акад. РАМН М.И. Перельмана. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 326.
12. Убайдуллаев А.М. Особенности клиниче- ского течения туберкулеза мужских половых органов. / А.М. Убайдуллаев, А.М. Ашурметов // Проблемы туберкулеза. – 2002. - №3. – С. 34-36.
13. Хирургический туберкулез мочевых и мужских половых органов. / О.Н. Зубань, А.А. Волков, Е.А. Суций, А.Н. Муравьев // Про- блемы туберкулеза и болезни легких. – 2008. - №12. – С. 57-63.
14. Шакиров Р.Г. Комплексное лечение боль- ных туберкулезом мужских половых органов на санаторном этапе: автореф. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / Р.Г. Шакиров. – М., 2004. – 24 с.

Для корреспонденции:

Муканбаев Касымбек Муканбаевич. Д.м.н. НЦФ МЗ КР.

Ведущий научный сотрудник. Тел: 00996555738487

Стамбекова Канышай Нурмаматовна. К.м.н. доцент кафедры

Андрологии и Урологии КГМА им И.К. Ахунбаева. Тел: 00996557999026

Кудайбердиев Туратбек Халматович. Научный сотрудник

НЦФ МЗ КР. Тел: 00996500290714. turatbekk@inbox.ru

УДК 616.6-002.5+616 71/72-002,5-097

ЗААРА-ЖЫНЫС МҮЧӨЛӨРҮ ЖАНА СӨӨК МУУН КУРГАК УЧУГУНУН ЦИТОКИН БАЛАНСЫ

Муканбаев К.М., Кожомкулов Дж.К., Кудайбердиев Т.Х., Дуденко Е.В., Сыдыкова С.

Улуттук фтизиатрия борбору, Бишкек ш, Кыргыз Республикасы

Корутунду: иштердин максаты болуп 31 жыныс-заара жана 28 сөөк-муун кургак учугу менен ооруган, диагностикалык баалоо жана өпкөдөн сырткары кургак учукту дарылоо боюнча натыйжалуу мониторинг жүргүзүү үчүн цитокин өндүрүүнү жана салмактуулугун изилдөө болгон. Изилдөө өпкөдөн сырткары кургак учук менен ооруган бейтаптарды дарылоого чейин жана 2 айдан кийин ден соолугу чын донорлорго караганда ИЛ 6, ИЛ 8 жана сезгенүүгө каршы цитокин ИЛ 4 олуттуу жогорулаган. Цитокин балансы өпкөдөн сырткары кургак учугун дарылоого чейин жана дарылоодон кийин нормадан сезгенүү багытта маанилүү өзгөртүү көргөздү ($P < 0,001$). Заара-жыныс кургак учугун дарылоо учурунда цитокин балансында олуттуу кыскаруусу бар болгон ($P < 0,001$), жана сезгенүүгө жактаган ИЛ 6 мазмуну ($P < 0,01$). Сөөк-муун кургак учугу менен дарылануу учурунда олуттуу төмөндөшү аныкталды ($P < 0,05$) цитокин балансынын жалпы жыйынтыгы (IL-8 + IL-6) натыйжада ($P < 0,001$).

Негизги сөздөр: цитокин, цитокин балансы, өпкөдөн сырткары кургак учук, сөөк-муун жана заара-жыныс кургак учугу.

ЦИТОКИНОВЫЙ БАЛАНС ПРИ МОЧЕПОЛОВОМ И КОСТНО-СУСТАВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Муканбаев К.М., Кожомкулов Дж.К., Кудайбердиев Т.Х., Дуденко Е.В.

Национальный центр фтизиатрии, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: Целью работы являлось изучение продукции и баланса цитокинов для оценки диагностики и контроля эффективности лечения внелегочного туберкулеза у 31 мочеполовым и 28 костно-суставным туберкулезом больных.

В процессе исследования выявлено, что до начала и через 2 месяца лечения у больных внелегочным туберкулезом выявлено существенное повышение среднего суммарного уровня про-воспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и против-воспалительных цитокинов ИЛ-4 относительно здоровых доноров.

Цитокиновый баланс больных внелегочным туберкулезом до и после лечения показал существенный сдвиг в про-воспалительном направлении сравнительно с нормой ($P < 0,001$).

При мочеполовом туберкулезе на фоне лечения происходит существенное снижение цитокинового баланса ($P < 0,001$) и содержания про-воспалительного цитокина ИЛ-6 ($P < 0,01$).

При костно-суставном туберкулезе на фоне лечения происходит существенное снижение ($P < 0,05$) суммарного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6+ИЛ-8) и, как следствие, цитокинового баланса ($P < 0,001$).

Ключевые слова: Цитокины, цитокиновый баланс, внелегочный туберкулёз, костно-суставной, мочеполовой туберкулёз.

CYTOKINE BALANCE IN UROGENITAL AND OSTEOARTICULAR TUBERCULOSIS

Mukanbaev K.M., Kojomkulov D.K., Kudaiberdiev T.H., Dudenko E.V.

National Center for Phthisiology, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract: The aim of the study was to study the production and balance of cytokines for evaluating the diagnosis and monitoring the effectiveness of treatment of extrapulmonary tuberculosis in 31 genitourinary and 28 bone-articular tuberculosis patients.

In the course of the study, it was revealed that before the beginning and after 2 months of treatment, a significant increase in the average total level of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8 and anti-inflammatory cytokines IL-4 relative to healthy donors was revealed in patients with extrapulmonary tuberculosis.

The cytokine balance of patients with extrapulmonary tuberculosis before and after treatment showed a significant shift in the pro-inflammatory direction compared with the norm ($P < 0.001$).

With urogenital tuberculosis, the cytokine balance ($P < 0.001$) and the content of the proinflammatory cytokine IL-6 ($P < 0.01$) are significantly reduced against the background of treatment.

With osteoarticular tuberculosis, the total amount of proinflammatory cytokines (IL-6 + IL-8) and, as a consequence, the cytokine balance ($P < 0.001$), significantly decreases ($P < 0.05$).

Key words: cytokines, cytokine balance, extrapulmonary tuberculosis, osteoarticular, genitourinary tuberculosis.

Введение

Исследование цитокинов (ЦТ) является иммунологическим методом диагностики и мониторинга противотуберкулёзной терапии при условии, что их уровень в крови коррелирует с наличием туберкулеза (ТБ) [1]. Цитокины – биологически активные гликопротеиды, синтезируются практически всеми активированными клетками организма. Система ЦТ (цитокиновая сеть) является регуляторной сетью медиаторов [2] и контролирует процессы реализации иммунной и воспалительной активности [3]. ЦТ выделяются клетками только при внешних воздействиях, они обеспечивают гомеостаз и иммунную защиту [4].

Все ЦТ условно делят на группы [5]:

1. Провоспалительные (про-ЦТ), которые действуют на клетки - иммунциты и инициируют воспалительный ответ. Их высокий уровень является показателем тяжести и активности патологического процесса.
2. Противовоспалительные (против-ЦТ), которые регулируют специфические иммунные реакции и ограничивают развитие воспаления.

Провоспалительный интерлейкин ИЛ-6 продуцируется активированными Т-лимфоцитами и макрофагами. Регулирует иммунный ответ и острофазовые реакции, играет ключевую роль в развитии воспаления и иммунного ответа на инфекцию и травму. Уровень ИЛ-6 повышается при любых воспалительных процессах [6].

Провоспалительный интерлейкин ИЛ-8 продуцируется многими клетками (моноциты/макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы и др.). Повышенный уровень концентрации ИЛ-8 наблюдается у больных с тяжелыми бактериальными поражениями (сепсис, хронические заболевания легких). Повышенное содержание ИЛ-8 при легочных заболеваниях коррелирует с тяжестью воспалительного процесса. Результаты измерения содержания

ИЛ-8 могут быть использованы для контроля хода лечения и прогнозирования исхода заболевания [7].

Противо-воспалительный интерлейкин ИЛ-4 синтезируется Т-хелперами второго типа. Клетками – мишенями для них являются Т- и В-лимфоциты, макрофаги и НК-клетки, имеющие соответствующие рецепторы. Проявляет свое действие после предварительной активации антигеном. Играет важную роль в развитии гиперчувствительности второго типа. Тормозит образование антител, подавляет синтез провоспалительных цитокинов [8].

Противо-воспалительный интерлейкин ИЛ-10 является ключевым регулятором иммунного ответа. ИЛ-10 обладает противовоспалительным действием и его главная роль – это ингибирование избыточного синтеза провоспалительных ЦТ (ИЛ-6, ИЛ-8 и других). Продукцию ИЛ-10 стимулируют ИЛ-4 и ИЛ-6. ИЛ-10 играет важную роль при многих болезнях, включая воспалительные процессы, сепсис. Этот ЦТ защищает организм от гипервоспаления и повреждения тканей, вызванных механизмами защиты от инфекций [9].

Некоторые ЦТ (ИЛ-10, ИЛ-8 и другие) применяются в лечении и профилактике различных заболеваний. Однако, побочные эффекты ограничивают их широкое внедрение и диктуют необходимость всестороннего изучения их биологического воздействия [10].

Многие органы (в том числе легкие, слизистая оболочка кишечника, печень) в норме находятся в состоянии «контролируемого воспаления», которое регулируется балансом про-ЦТ и против-ЦТ. При нарушении цитокинового баланса (ЦБ) развивается состояние хронического воспаления [11].

Таким образом, система ЦТ играет важную роль в регуляции воспалительных процессов. Состояние цитокиновой сети и ЦБ во многом определяет возможность заражения, а

при развитии туберкулёзной инфекции течение и исход заболевания [12].

Данные об участии про-ЦТ и против-ЦТ в иммунном ответе при различных формах ТБ противоречивы [13].

Контроль эффективности химиотерапии туберкулеза легких (ТБЛ) осуществляется в основном с использованием микробиологических методов. Однако, контроль параметров системы ЦТ в процессе лечения может служить иммунологическим маркером выявления ответа иммунной системы на химиотерапию [14]. Продукция ЦТ и ЦБ на фоне химиотерапии при множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) является малоизученной областью исследований. Изучение параметров системы ЦТ может способствовать улучшению мониторинга эффективности лечения МЛУ ТБЛ [15].

При внелегочном туберкулёзе (ВЛТ) про-

дукция ЦТ и ЦБ на фоне проводимого лечения также является малоизученной областью исследований. Следовательно, изучение продукции и баланса ЦТ может способствовать улучшению диагностики и мониторинга эффективности лечения ВЛТ [16,17].

Материалы и методы исследование

За период с 2012-15 гг. проведено исследование спонтанной продукции цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови 137 больных разными формами ТБ в динамике процесса химиотерапии (до начала интенсивной химиотерапии и через 2 месяца лечения). Для сопоставления определен уровень ЦТ с туберкулёзом мочеполовой системы (ТБ МПС) – у 31 пациента и костно-суставным туберкулёзом (КСТ) – 28 больных.

Из данных таблицы 1 следует, что до начала лечения у больных ВЛТ выявлено существенное повышение среднего суммарного уровня про-ЦТ ИЛ-6.

Таблица 1 – Концентрация цитокинов крови больных внелегочным туберкулёзом до лечения пг/мл $X \pm Scp$

№	Анализируемые группы	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
1	ТБ МПС До лечения n=31	2,40 ± 0,46 P1-3<0,001	18,58 ± 4,16 P1-3<0,001	16,37 ± 4,38 P1-3<0,001	4,43 ± 0,49
2	КСТ До лечения n=28	1,25 ± 0,35 P2-3<0,01	24,52 ± 5,92 P2-3<0,001	26,50 ± 5,20 P2-3<0,001	4,09 ± 0,74
3	Здоровые доноры n=68	0,20 ± 0,10	2,00 ± 0,26	2,00 ± 0,26	5,00 ± 0,74

ИЛ-8 и против.-ЦТ ИЛ-4 относительно здоровых доноров. Концентрация против-ЦТ ИЛ-10 у данных больных при поступлении на лечение не отличалась существенно от нормы (P>0,05).

Как известно, что противотуберкулёзная

химиотерапия воздействует на иммунный ответ организма, включающий повышение уровня ЦТ, а с другой стороны эти медиаторы влияют на элиминацию МБТ и служат для ограничения воспалительного процесса таблица 2.

Таблица 2. – Цитокиновый баланс больных внелегочным туберкулёзом в контроле процесса лечения $X \pm Scp$

№	Анализируемые группы	Про-ЦТ пг/мл	Против-ЦТ пг/мл	Цитокиновый баланс, абс.ед.
1	ТБ МПС До лечения n=31	34,95 ± 8,39 P1-3<0,001	6,83 ± 0,93	4,04 ± 0,36 P1-3<0,001 P1-2<0,001
2	КСТ До лечения n=28	51,02 ± 11,05 P2-3<0,001	5,34 ± 1,08	8,62 ± 0,41 P2-3<0,001
3	Здоровые доноры n=68	4,00 ± 0,26	5,20 ± 0,42	0,77 ± 0,58

В рамках исследования по плану проводилось изучение ЦБ. По данным табл. 3, содержание про-ЦТ у больных ВЛТ при поступлении: противотуберкулёзная химиотерапия воздействует на иммунный ответ организма, включающий повышение уровня ЦТ. Эти медиаторы влияют на элиминацию МБТ и служат для ограничения воспалительного процесса [15].

Изучение цитокинового баланса проводили на фоне противотуберкулёзной химиотерапии, и оно включало: определение количественного содержания провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) ЦТ в сыворотке крови больных до лечения и через 2 месяца после химиотерапии. Для постановки анализа использовалось оборудование «Awareness Technology» и наборы реактивов производства ЗАО «Вектор-Бест». Цитокиновый баланс вычислялся как отношение суммы концентраций про-ЦТ (ИЛ-6+ИЛ-8) к сумме концентраций

против-ЦТ (ИЛ-4+ИЛ-10). Определение лекарственной устойчивости МБТ выполнялось в Республиканской Референс Лаборатории.

Мы изучили цитокиновый баланс (ЦБ) на фоне противотуберкулёзной химиотерапии, т.к. количественный и качественный состав цитокиновой сети, в связи с многообразием проявлений инфекции, в динамическом контроле химиотерапии является малоизученной. Следовательно, изучение продукции и баланса ЦТ может способствовать улучшению диагностики и мониторинга эффективности лечения ВЛТ.

Результаты исследования концентрации ЦТ больных ТБ МПС и КСТ при поступлении на лечение и через 2 месяца химиотерапии представлены в табл. 3. Из данных следует, что до начала и через 2 месяца лечения у больных выявлено существенное повышение среднего суммарного уровня про-ЦТ ИЛ-6, ИЛ-8 и против-ЦТ ИЛ-4 относительно здоровых доноров.

Таблица 3 - Концентрация цитокинов сыворотки крови больных туберкулёзом МС в процессе лечения пг/мл $X \pm Scp$

№	Анализируемые группы	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
1	ТБ МПС До лечения n=31	2,40 ± 0,46 P1-5<0,001	18,58 ± 4,16 P1-5<0,001 P1-2<0,01	16,37 ± 4,38 P1-5<0,001	4,43 ± 0,49
2	ТБ МПС После лечения n=31	2,61 ± 0,45 P2-5<0,001 P2-4<0,001	7,41 ± 1,29 P2-5<0,001	10,65 ± 2,76 P2-5<0,01	3,85 ± 0,42 P2-5<0,01
3	КСТ До лечения n=28	1,25 ± 0,35 P3-5<0,01	24,52 ± 5,92 P3-5<0,001 P3-4<0,05	26,50 ± 5,20 P3-5<0,001 P3-4<0,05	4,09 ± 0,74
4	КСТ после леч. n=28	0,88 ± 0,22 P4-5<0,01	10,92 ± 1,47 P4-5<0,001	12,84 ± 2,91 P4-5<0,001	3,90 ± 0,94
5	Здоровые доноры, n=68	0,20 ± 0,10	2,00 ± 0,26	2,00 ± 0,26	5,00 ± 0,74

За период с 2012 по 2015 годы проведено исследование спонтанной продукции цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови 137 больных разными формами ТБ в динамике процесса химиотерапии (до начала интенсивной химиотерапии и через 2 месяца лечения). Обследованы 47 больных МЛУ ТБЛ. Для сопоставления определен уровень ЦТ у 31 больного с ЛЧ ТБЛ, с ТБ МПС – у 31 пациента и КСТ – 28 больных.

Концентрация против-ЦТ ИЛ-10 у данных больных при поступлении на лечение не

отличалась существенно от нормы ($P > 0,05$). Через 2 месяца лечения у больных туберкулёзом МПС отмечено значимое снижение ИЛ-10 относительно данного показателя здоровых доноров ($P < 0,01$).

В динамическом контроле процесса лечения в группе туберкулёза МПС выявлено существенное ($P < 0,001$) снижение спонтанной выработки провоспалительного ИЛ-6 с $18,58 \pm 4,16$ при поступлении до $7,41 \pm 1,29$ через 2 месяца. В группе КСТ при контроле лечения отмечено значительное снижение про-ЦТ

ИЛ-6, ИЛ-8 сравнительно с аналогичными показателями при поступлении ($P < 0,05$): от $24,52 \pm 5,92$ и $26,50 \pm 5,20$ до $10,92 \pm 1,47$ и $12,84 \pm 2,91$ соответственно.

При сравнении результатов исследования туберкулёза МПС и КСТ при поступлении значимых различий между этими группами не выявлено ($P > 0,05$). Через 2 месяца лечения данные 2-х групп больных существенно различаются по уровню ИЛ-4 ($P < 0,001$): у больных с туберкулёзом МПС содержание ИЛ-4 составило $2,61 \pm 0,45$, у больных КСТ - $0,88 \pm 0,22$. При сравнении с туберкулёзом МПС до лечения выявлено, что уровень против-ЦТ ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных ТБЛ существенно ниже ($P < 0,05$ и $P < 0,01$ соответственно). Через 2 месяца концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 при МЛУ ТБЛ осталась значи-

тельно ниже, чем при туберкулёзе МПС ($P < 0,001$ и $P < 0,05$ соответственно). Содержание ИЛ-8 у больных ТБЛ, напротив, превысило этот показатель у ТБ МПС ($P < 0,01$). При сравнении с КСТ, до лечения уровень ИЛ-8 у больных МЛУ ТБЛ снижен ($P < 0,001$). После 2-х месяцев лечения концентрация ИЛ-8 в группе МЛУ существенно выше сравнительно с КСТ ($P < 0,05$).

В рамках исследования проводилось изучение ЦБ. По данным табл. 4, содержание про-ЦТ у больных ВЛТ при поступлении и через 2 месяца лечения существенно превышает соответствующие показатели здоровых доноров ($P < 0,001$). При изучении содержания против-ЦТ до начала и в ходе лечения не выявлено значимых отклонений от нормы ($P > 0,05$). В динамическом контроле процесса

Таблица 4 - Цитокиновый баланс больных внегочным туберкулёзом в контроле процесса лечения $X \pm Sp$

№	Анализируемые группы	Про-ЦТ пг/мл	Против- ЦТ пг/мл	Цитокиновый баланс, абс.ед.
1	ТБ МПС До лечения n=31	$34,95 \pm 8,39$ P1-5<0,001	$6,83 \pm 0,93$	$4,04 \pm 0,36$ P1-5<0,001 P1-2<0,001 P1-3<0,001
2	ТБ МПС После лечения n=31	$18,38 \pm 4,02$ P2-5<0,001	$6,43 \pm 0,85$	$2,43 \pm 0,19$ P2-5<0,01 P2-4<0,001
3	КСТ n=28 До лечения	$51,02 \pm 11,05$ P3-5<0,001 P3-4<0,05	$5,34 \pm 1,08$	$8,62 \pm 0,41$ P3-5<0,001 P3-4<0,001
4	КСТ n=28 После лечения	$23,75 \pm 4,25$ P4-5<0,001	$4,77 \pm 1,14$	$4,91 \pm 0,22$ P4-5<0,001
5	Здоровые доноры n=68	$4,00 \pm 0,26$	$5,20 \pm 0,42$	$0,77 \pm 0,58$

лечения больных КСТ отмечено значимое понижение активности секреции про-ЦТ: от $51,02 \pm 11,05$ при поступлении до $23,75 \pm 4,25$ после 2-х месяцев лечения ($P < 0,05$).

ЦБ больных ВЛТ до и после лечения показал существенный сдвиг в про-воспалительном направлении сравнительно с нормой ($P < 0,001$ у больных КСТ в ходе лечения, $P < 0,001$ у ТБ МПС при поступлении, $P < 0,01$ у больных ТБ МПС через 2 месяца).

В рамках проводившегося исследования выполнено сопоставление суммарных концентраций про-ЦТ, против-ЦТ и ЦБ в группах МЛУ ТБЛ и ВЛТ. При сравнении продукции против-ЦТ МЛУ ТБЛ и туберкулёзом МПС до лечения выявлено, что уровень против-ЦТ у

ТБ МПС выше ($P < 0,01$). У группы МЛУ ТБЛ ЦБ повышен сравнительно с ТБ МПС ($P < 0,001$). После лечения наблюдается превышение про-ЦТ у МЛУ ТБЛ ($P < 0,01$) и понижение против-ЦТ у МЛУ ТБЛ сравнительно с туберкулёзом МПС ($P < 0,01$). При сравнении МЛУ ТБЛ с КСТ до лечения: уровень про-ЦТ выше у больных КСТ ($P < 0,05$). До лечения ЦБ КСТ показал более существенный сдвиг в провоспалительную сторону ($P < 0,001$). После лечения ЦБ у больных МЛУ ТБЛ значительно превышал ЦБ КСТ ($P < 0,001$).

Относительно показателей отдельных ЦТ выявлено сходство по изменению содержания про-ЦТ ИЛ-6, которое снижается к уровню до начала лечения ($P < 0,01$ у ТБ МПС

и $P < 0,05$ у КСТ), и различие по изменению содержания про-ЦТ ИЛ-8, которое значимо снижается только у больных КСТ ($P < 0,001$). Суммарная продукция про-ЦТ у 2-х групп больных туберкулёзом (туберкулёз МПС и КСТ) существенно повышена относительно здоровых доноров ($P < 0,001$) как при поступлении на лечение, так и через 2 месяца. Содержание против-ЦТ на фоне лечения не отличается значимо от нормы ($P > 0,05$). У больных ТБ МПС через 2 месяца отмечено снижение ИЛ-10 сравнительно с нормой ($P < 0,01$). На втором этапе исследования, в рамках выполнения второй задачи, выполнено изучение изменений активности суммарной спонтанной секреции ЦТ на фоне лечения у больных ТБЛ с МЛУ и ЛЧ МБТ. Относительно показателей отдельных ЦТ, выявлено сходство по активности продукции ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8, содержание которых существенно выше в ходе химиотерапии, чем у здоровых доноров ($P < 0,001$) и по продукции ИЛ-10, которая понижена относительно нормы ($P < 0,001$) у групп МЛУ и ЛЧ ТБЛ.

Отмечены и различия групп по показателям отдельных ЦТ. У больных ЛЧ ТБЛ до лечения уровень против-ЦТ ИЛ-4 и ИЛ-10 значительно выше, чем у больных МЛУ ТБЛ ($P < 0,001$ и $P < 0,01$ соответственно). После 2-х месяцев химиотерапии выявлена существенная разница уровней ИЛ-4 (у ЛЧ ТБЛ этот показатель выше сравнительно с МЛУ, $P < 0,001$) и ИЛ-8 (у МЛУ ТБЛ содержание ИЛ-8 повышено относительно ЛЧ, $P < 0,05$). Таким образом, в ходе лечения сохраняется значимое различие уровня против-ЦТ ИЛ-4 между

группами больных ТБЛ. Суммарный уровень против-ЦТ у больных резистентным туберкулёзом существенно понижен к норме ($P < 0,05$ при поступлении и $P < 0,01$ через 2 месяца интенсивной химиотерапии). Выявлено также значимое различие показателя против-ЦТ до лечения: в группе ЛЧ ТБЛ его уровень существенно выше показателя МЛУ ТБЛ ($P < 0,01$). Продукция про-ЦТ на фоне химиотерапии показала повышенные результаты сравнительно со здоровыми донорами ($P < 0,001$).

Изменения ЦБ 4-х групп больных для наглядности представлены на рис.5.1.5. Цитокиновый баланс больных ТБ МПС и КСТ на фоне лечения существенно повышен сравнительно с нормой ($P < 0,001$) и значительно снижается в ходе лечения ($P < 0,001$), но не достигает нормального значения. Причина этого состоит в повышенной секреции про-ЦТ и отсутствии активации продукции против-ЦТ в ходе лечения. Отмечено существенное различие по ЦБ между этими группами больных ВЛТ. При КСТ ЦБ по отношению к ТБ МПС значительно выше как при поступлении, так и через 2 месяца ($4,04 \pm 0,36$ и $8,62 \pm 0,41$; $P < 0,001$; $2,43 \pm 0,19$ и $4,91 \pm 0,22$; $P < 0,001$ соответственно).

ЦБ больных МЛУ ТБЛ существенно увеличился в ходе химиотерапии и показал более значительный сдвиг в провоспалительную сторону, чем до начала химиотерапии (ЦБ МЛУ ТБЛ до лечения - $5,54 \pm 0,24$ и через 2 месяца - $9,13 \pm 1,13$, $P < 0,01$). Причина данного явления – аномальное увеличение продукции про-ЦТ ИЛ-8. При поступлении у 46 из 47 больных с МЛУ уровень

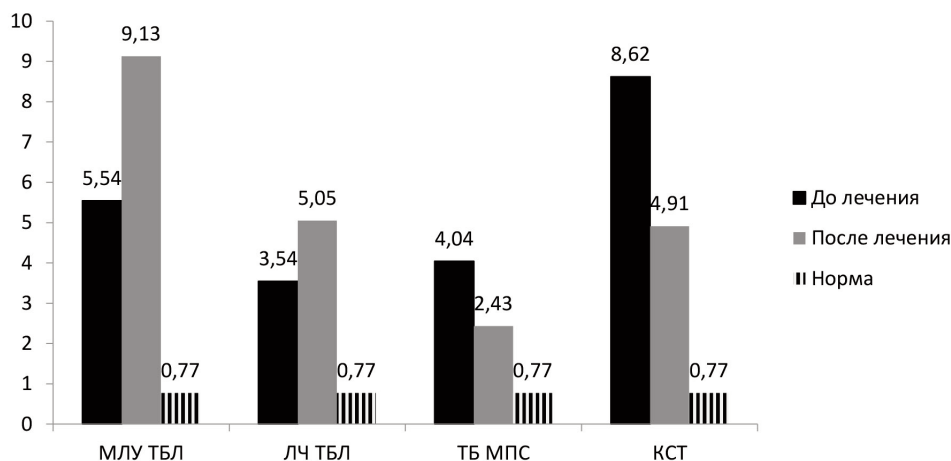


Рис. 1. Цитокиновый баланс больных туберкулёзом на фоне лечения.

ИЛ-8 показал результат выше нормы, после 2-х месяцев терапии ИЛ-8 повышен относительно нормы у 45 больных из этой группы. Следовательно, активация секреции ИЛ-8 на фоне лечения произошла практически у всех больных МЛУ ТБЛ. У группы ЛЧ ТБЛ до и после лечения ЦБ существенно ниже, чем у больных МЛУ ТБЛ ($P < 0,001$; $3,54 \pm 0,23$; $5,54 \pm 0,24$ до лечения и $P < 0,01$; $5,05 \pm 0,81$; $9,13 \pm 1,13$ через 2 месяца соответственно). У группы МЛУ ТБЛ ЦБ повышен сравнительно с ТБ МПС ($P < 0,001$) при поступлении на лечение. До лечения ЦБ КСТ по отношению к ЦБ МЛУ ТБЛ показал более существенный сдвиг в провоспалительную сторону ($P < 0,001$ за счет активной продукции про-ЦТ ИЛ-6, ИЛ-8 до начала химиотерапии). После лечения ЦБ у больных МЛУ ТБЛ значительно превышал ЦБ КСТ ($P < 0,001$), так как продукция про-ЦТ ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных КСТ снизилась на фоне лечения, а у больных МЛУ ТБЛ повысилась за счет активации выработки ИЛ-8.

Таким образом, противотуберкулезная химиотерапия воздействует на иммунный ответ организма, включающий повышение уровня ЦТ. Эти медиаторы влияют на элиминацию МБТ и служат для ограничения воспалительного процесса. Таким образом, иммунный ответ организма на МБТ и противотуберкулезную химиотерапию связан с тонким балансом ЦТ. Исследование продукции про-ЦТ, против-ЦТ и ЦБ может служить иммунологическим методом мониторинга эффективности лечения туберкулеза.

Заключение

Противотуберкулезная химиотерапия воздействует на иммунный ответ организма, включающий повышение уровня ЦТ. Эти медиаторы влияют на элиминацию МБТ и служат для ограничения воспалительного

процесса [15]. Таким образом, иммунный ответ организма на МБТ и противотуберкулезную химиотерапию связан с тонким балансом ЦТ [16]. Исследование продукции про-ЦТ, против-ЦТ и ЦБ может служить иммунологическим методом мониторинга эффективности лечения туберкулеза [17,18,19].

Исследование проведено для определения возможности использования цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и соотношения данных ЦТ (цитокинового баланса) в качестве маркеров ответа иммунной системы на противотуберкулезное лечение и разработки дополнительных критериев оценки остроты воспалительного процесса при МЛУ ТБЛ сравнительно с другими формами туберкулеза (ЛЧ ТБЛ, ТБ МПС, КСТ).

Выполнено исследование изменений уровня секреции ЦТ у 137 больных МЛУ ТБЛ, ЛЧ ТБЛ, ТБ МПС и КСТ на фоне противотуберкулезного лечения.

На основании результатов выполненных исследований сделаны следующие выводы о возможности использования ЦТ и ЦБ в качестве маркеров ответа иммунной системы на противотуберкулезное лечение и дополнительных критериев оценки остроты воспалительного процесса:

При ТБ МПС на фоне лечения происходит существенное снижение цитокинового баланса ($P < 0,001$) и содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 ($P < 0,01$).

При КСТ на фоне лечения происходит существенное снижение ($P < 0,05$) суммарного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6+ИЛ-8) и, как следствие, цитокинового баланса ($P < 0,001$).

При ЛЧ ТБЛ на фоне химиотерапии значительно снижается продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($P < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА :

1. G. Delogy, A. Zumbo, G. FaddaDelogu, G. Microbial and immunological diagnosis of tuberculosis spondylodiscitis [Text] // European review medical and pharmacological sciences – 2012;2:73-78.
2. Маркелова, Е. В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно – воспалительных заболеваниях. Тихоокеанский

3. Balkwill, F. Cytokinecellbiology. Oxford university press. – Oxford, 2001:272.
4. Китаев, М. И., Собуров К.А. Региональные нормы показателей иммунитета и иммуногенетические маркеры у горного населения Кыргызстана. Бишкек, 2009:157.
5. Якушенко Е. В. Биологические эффекты и перспектива клинического применения. Новосибирск, 2012.

6. Секачева М. И., Буеверов А.О. Терапевтические возможности влияния на баланс цитокинов при заболеваниях кишечника и печени. Русский медицинский журнал. – 2010;5:40.
7. Хасанова Р. Р., Воронкова О.В., Уразова О.И. Роль цитокинов в модуляции субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008;3:31-35.
8. Riou C., Peixoto B. R., Effect of standard tuberculosis treatment on plasma cytokine levels in patients with active pulmonary tuberculosis. Plos one. 2012;5:1-12.
9. Tan, Q. Characterization of Th1- and Th2-type immune response in human multidrug-resistant tuberculosis. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2012;6:1233-1242.
10. Sharma, D., P. Dhiman, S. Rajendiran. Osteoarticular tuberculosis: in search of new biomarkers. European orthopaedics and traumatology. – 2015. [www.link.springer.com /article/10.1007/s12570-015-0290x](http://www.link.springer.com/article/10.1007/s12570-015-0290x).
11. Cardoso de Oliveira, L. R. Analysis of toll-like receptors, inos and cytokine profiles in patients with pulmonary tuberculosis during anti-tuberculosis treatment [Text] / L. R. Cardoso de Oliveira, E. Peresi, M. De Assis Golim // Plos one. – 2014;2:1-10.
12. Kumar, N. P. IL-10 dependent suppression of type 1, type 2 and type 17 cytokines in active pulmonary tuberculosis [Text] / N. P. Kumar // Plos one. – 2013;1:1-9.

Для корреспонденции:

Муканбаев Касымбек Муканбаевич. Д.м.н. НЦФ МЗ КР.

Ведущий научный сотрудник. Тел: 00996555738487

Кожомкулов Джумабай Кожомкулович. к.м.н. НЦФ МЗ КР.

Ведущий научный сотрудник. Тел: 00996772283732

Кудайбердиев Туратбек Халматович. Научный сотрудник

НЦФ МЗ КР. Тел: 00996500290714. turatbekk@inbox.ru



HUMANIZING TB: LET'S TALK ABOUT PEOPLE, NOT NUMBERS

Authors

M Biremon¹, C Kamarli², G Dravniece³, T Bayly³, A Djetigenova¹, D Egemberdieva¹, N Toktorboreva¹, A Torobekova¹

¹ KNCV Branch Office in the Kyrgyz Republic/Challenge TB project
² USAID in the Kyrgyz Republic
³ Challenge TB (KNCV), The Hague, Netherlands

Background

The Kyrgyz Republic has one of the highest burdens of multidrug-resistant (MDR) TB, with 26 percent of new cases and 61 percent of re-treatment cases estimated to be drug-resistant, and a loss to follow-up rate for patients on treatment for MDR-TB of 22 percent.

To ensure successful treatment for all patients with MDR-TB, the USAID-funded Challenge TB project led by KNCV is introducing new drugs and regimens as recommended by the World Health Organization. Amongst other reasons, insufficient knowledge by the authorities and medical staff slowed the introduction process, meaning that new drugs did not always reach MDR-TB patients in time.

To ensure patients complete treatment, the stigma and discrimination surrounding the disease need to be eliminated, as they can cause delays in diagnosis and treatment interruptions. In February-March 2018, Challenge TB conducted a survey among patients with drug-resistant (DR) strains of TB in the Kyrgyz Republic. The results showed that

among patients who said they had experienced discrimination or felt ashamed because of their sickness, 54 percent had interrupted treatment at least once (Compared to 39 percent of patients who had not experienced stigma: n=110).

Intervention

Challenge TB reinforced its communication strategy by talking about the people affected by drug-resistant-TB. The project published the personal stories of patients and healthcare workers, giving them a voice at events, and encouraged them to express themselves through a country-wide contest on the theme: How TB Changed My Life. Patients began to actively participate in the fight against stigma, including some who were initially ashamed of their disease. Challenge TB enhanced every clinical training, presentation, and report by including these stories, in order to remind audiences that at the end of the day, there are real people behind every part of the work and lives are being saved.

Results

Putting patients at the center of the TB discussion helped to convince the authorities to allow new drugs and regimens into the country, doctors to prescribe them, patients to adhere to treatment, the community to support patients, and donors to continue funding. Facebook posts with a human

story reached up to 30 times more people than any other type of post. Six months after the "Challenge TB in Kyrgyzstan" page was created, the highest post reach was 1,448 for a story on a 2-year-old boy cured of MDR-TB (lowest post reach: 39). The stories helped to shine a light on the TB problem and to motivate authorities and healthcare workers fight to save these lives. They were also shared by partner organizations and in the WHO Childhood TB Roadmap. Our strategy was adopted in other Challenge TB countries in Central Asia. When we talk about TB, we talk about parents who are grieving for their children, children who are orphaned, uncertain futures, and about fates still unknown.

Conclusions

Strong, positive, and human-centered advocacy and communication can help decrease stigma, create a more supportive environment for patients, and motivate authorities and medical staff. Adopting a humanizing communication strategy helps to increase the commitment to end TB.

Acknowledgments

The Government of the United States of America through the US Agency for International Development (USAID) for funding the Challenge TB project. The Ministry of Health and National TB Program of the Kyrgyz Republic, national and international partners for their efforts to end TB.

" TB completely and utterly changed our lives. It killed our beloved mother, and I was left alone with three younger siblings and grandmother to take care of... We will study hard and work to help our country, and maybe one day, the pain will be behind us. I want no one else to get sick with TB, and no other child to lose their mother."



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE



CHALLENGE TB



IMPROVING TB PATIENT SUPPORT: DESIGNING DIGITAL HEALTH SOLUTIONS FOR CASE MANAGERS IN KYRGYZSTAN

Authors

T. Beishenbiev¹, B. Myrzaliev¹,
M. Ahmatov¹, K. van Kalmthout²,
R. Powers², A. Torobekova¹,
D. Egemberdieva¹, C. Kamarli³

Institute(s)

- 1: USAID-funded, KNCV led Challenge TB project, Branch Office, Bishkek, Kyrgyz Republic,
- 2: KNCV Tuberculosis Foundation, The Hague, Netherlands,
- 3: USAID, Bishkek, Kyrgyz Republic.

Background and challenges to implementation

In Kyrgyzstan, case managers (CMs) have an essential role in ensuring treatment completion of DR-TB patients through direct, knowledgeable and responsive patient support. Previously, CMs used several paper forms to report information on patient registration, risk factors, contact investigation and during follow-up visits. As the number of patients and CMs and workload increased, the need for a flexible, efficient digital tool emerged.

Intervention or response

Starting January 2018, stakeholders launched efforts to develop a mobile application to support the CMs in their work, aiming to streamline data collection/reporting, facilitate contact investigations, provide case-based reminders, and enhance visit planning through patient/facility mapping. Employing a participatory

user-centered-design approach, the team began by co-creating process maps, workflows and user personas to analyze current work processes and identify key points for improvement. This ensured that the resulting Case Management Application (CMA) fit the local context and user needs. The team selected a configurable platform (CommCare) as the core system, and within two weeks of intensive development, iterations and user demonstrations, the CMA was ready for field testing.

Results and lessons learnt

Initial roll-out of the CMA in Bishkek city and Chui region has already shown 208 patients and 450 contacts registered, and 124 home visits recorded. Using an iterative design process, CMs suggest improvements and issues to technical staff, and resulting updates are automatically deployed to mobile devices.

Conclusions and key recommendations

Based on initial field observations, the CMA is proving a helpful tool for CMs—it streamlines patient data collection and sharing, enables continuous data process improvement, and provides a flexible visit planning tool on user-friendly mobile devices. Further expansion and testing of the CMA intervention will bring additional insights into process optimization, new features desired, patient data analysis, and overall impact.

e-mail: timur.beishenbiev@kncvtbc.org

Fig.1 Patients by regions

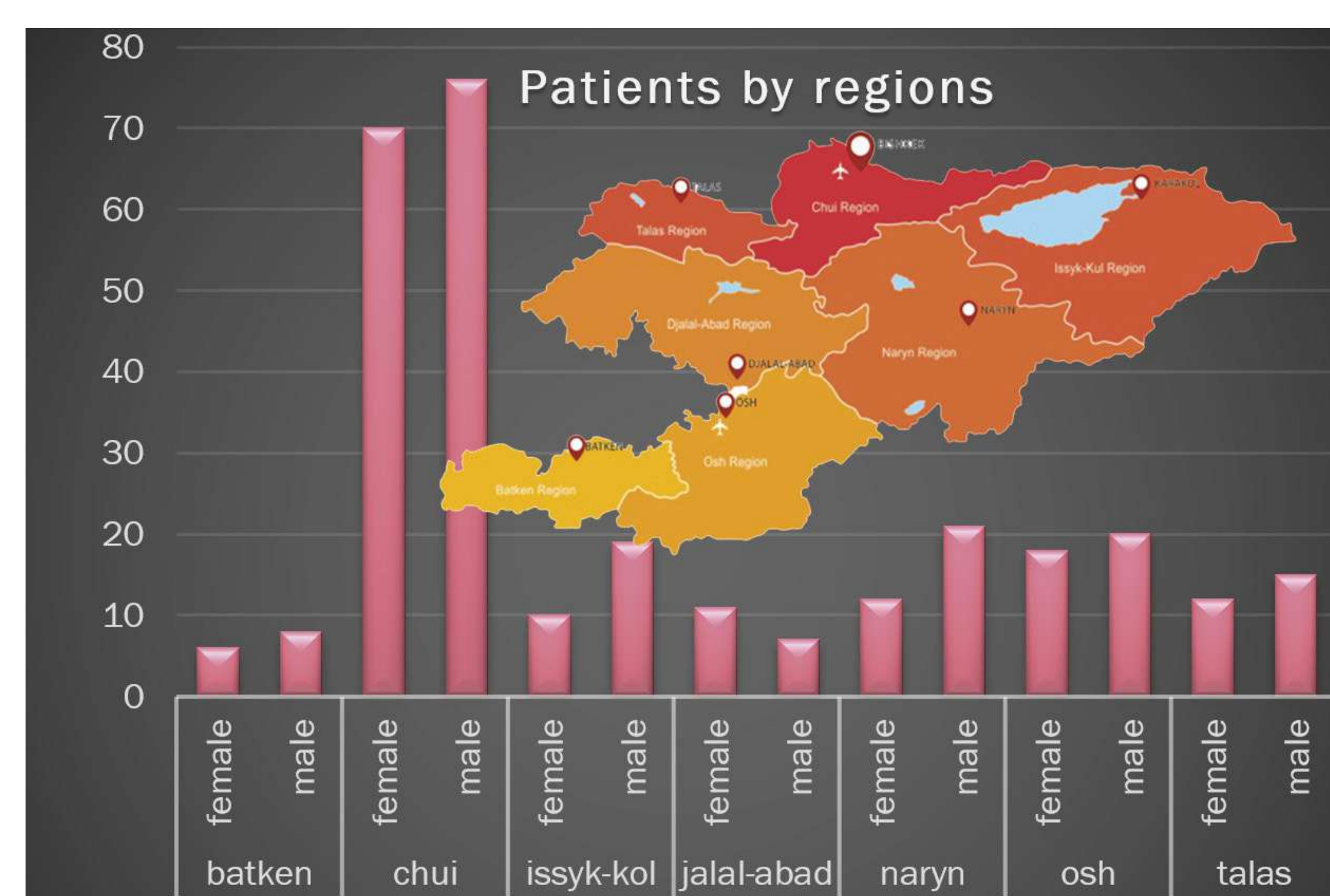


Fig. 2: Data input progress

	March 2018	April 2018	September 2018
patients added	208	330	440
contacts registered	450	670	750
home visits recorded	124	400	700
closed treatment	3	20	50

Fig. 3: Treatment regimen (registered)

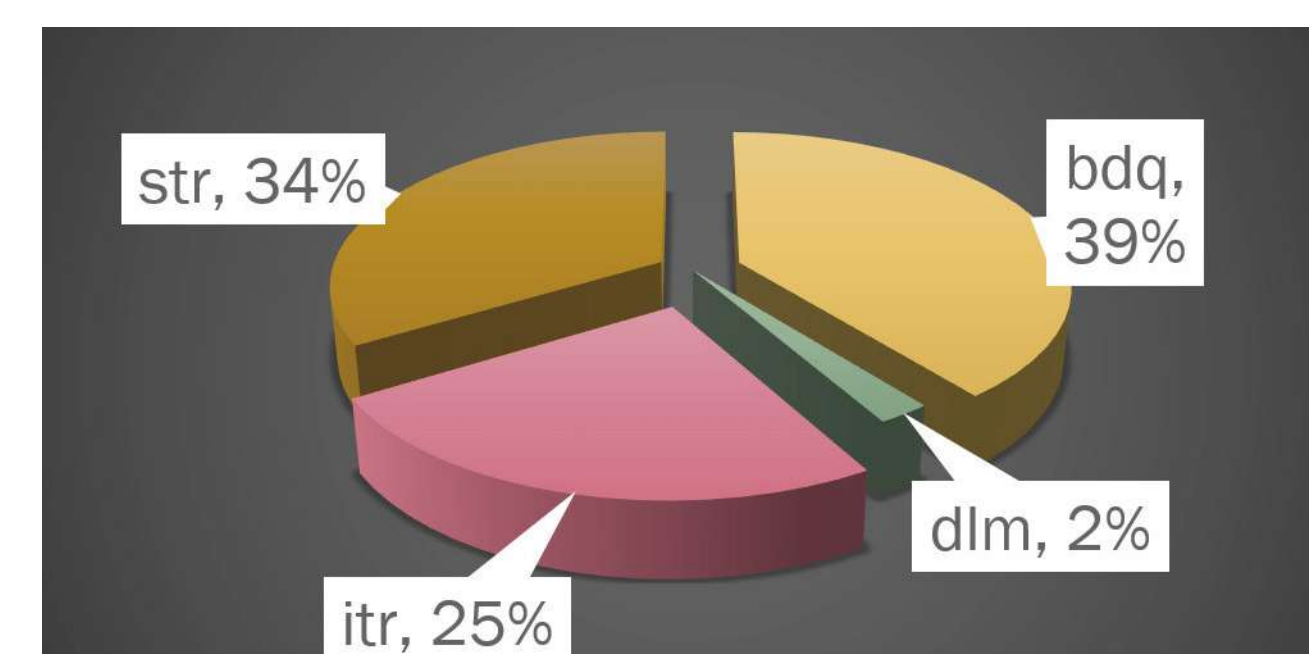


Fig.4: Adherence



УДК:616,25-002,5,155-072,1.

ТУБЕРКУЛЕЗ ПЛЕВРИТИНИН ДИАГНОСТИКАСЫ.

Сейилканов Б.К.

КР ССМ Улуттук фтизиатрия борбору, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Кортунду: Бул илимий макалада Торакоскопия методунун плеврит ооруларында колдонулушунун негизинде, гистологиялык изилдөөнүн жыйынтыгында 81(87%) оруулуга диагноз так аныкталган. Клиникалык көрсөткүчтөрүндө деми кыстыгуу-90.3% учурда, көкүрөктүн ооруганы – 81%, дене табынын которулушу – 72%, арыктоо – 65.5% учурда аныкталган. УЗИ ыкмасынын изилдөөсүндө- 77.4% учурда өпкөнүн чел кабыгынын калындашы, 81.1% учурда плевра көндөйүндөгү патологиялык экссудаттын көлөмү аныкталган. Рентген изилдөөсүнүн негизинде плеврит оруусунда 93 оруулуда өзгөрүү байкалгандыгы аныкталган.

Негизги сөздөр: Торакоскопия, плеврит, туберкулез.

ДИАГНОСТИКА ЭКССУДАТИВНОГО ПЛЕВРИТА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Сейилканов Б.К.

Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: В данной статье отражены показания и эффективность метода торакоскопии в комплексе диагностики экссудативных плевритов. В гистологическом исследовании биоптата позволило установить окончательный диагноз у 81(87%) пациентов. Дана оценка клинической картины, с жалобами на одышку при поступлении в стационар обратились 90.3% пациентов, боли в грудной клетке на стороне воспаления- 81%, на повышение температуры тела – 72%, на потерю массы тела- 65.5%. В ультразвуковом исследовании наличие спаек в плевральной полости выявлено у 77.4% случаев, локализация оссумкованности выпота – 51.6%, объем и размер экссудата – 81.1%. Рентгенологические признаки экссудативного плеврита- высокое стояние купола диафрагмы, ограничение подвижности нижних легочных границ, тупой срезанный реберно- диафрагмальный угол и затемнение в нижних отделах легких отмечено у 93 (100%) больных.

Ключевые слова: Торакоскопия, туберкулез, экссудативный плеврит.

DIAGNOSTICS OF THE EXODUSIVE PLEURUS OF TUBERCULOSIS ETIOLOGY

Seyilkanov B. K.

National Phthysiology center of Ministry of Health KR, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract: This article reflects the indications of the thoracoscopy method in pleurisies, an evaluation of the clinical picture in pleurisies and functional studies in 93 patients.

Key words: Thoracoscopy tuberculosis pleurisy.

Актуальность: Несмотря на богатый опыт, накопленный отечественной и зарубежной медицинской по диагностике, тактике введения и лечения экссудативных плевритов, они по – прежнему остаются проблемой в плане установления их этиологической принадлежности. В настоящее время верификация туберкулезной плевры нередко остается сложной задачей и чаще всего основывается на результатах бактериологического и гистологического исследования. При туберкулезном плеврите, по данным литературы, микобактерии туберку-

леза в посевах экссудата обнаруживаются только у 10-15%, а с использованием биопсии плевры диагноз туберкулеза устанавливается в 75-85% случаях (Соколов В.А. 1991 и Титоренко О.Т. и соавт. 2002; Аветилян А.О.и соавт. 2007). В этой связи и как показывает практика, диагностика туберкулезного плеврита представляет определенные трудности и для верификации диагноза необходимо комплексный подход с использованием биохимического, цитологического, бактериологического, иммунологического и гистологического методов исследова-

дования. Все эти методы дополняют друг друга и позволяют установить правильный диагноз. Туберкулезный плеврит может быть как самостоятельной формой туберкулеза, так как и осложнением любой формы туберкулеза легких. Это обусловлено анатомической и функциональной связью между плевральными листками, лимфатическими узлами средостения и легких.

Материалы и методы:

В этой группе дана оценка результатов исследования при экссудативных плевритах туберкулезной этиологии у 93 больных. Среди них было 62 (66,66%) лиц мужского и 31 (33,33%) женского пола в возрасте от 20 до 64 лет, средний возраст 39,4 года. Плеврит слева у 49, справа у 40, с двух сторон – у 4 больных. Продолжительность периода от начала заболевания до поступления отделение варьировало от 3 недель до нескольких месяцев. До поступления в НЦФ больные были обследованы в различных стационарах, где у них выявлены экссудат в плевральной полости и проведено лечение неспецифическими антибактериальными препаратами, включая плевральные пункции с эвакуации экссудата (от 1,0 до 5,0л). Однако бактериологически и морфологически диагноз не был верифицирован, лечение не давало эффекта и больные направлены в НЦФ.

На первом этапе проводился сбор жалоб, анамнез, рентгенография органов грудной клетки (прямой и боковой проекциях), клинические анализы крови и мочи, электрокардиограмма. На втором этапе ультразвуковое исследование плевральных полостей на наличие экссудата, лазерно-флуоресцентная диагностика (Спектролюкс МБ), пункция плевральной полости с определением характера экссудата. Проводились лабораторные исследования жидкости (биохимическое, цитологическое, ПЦР – анализ, посев экссудата на микобактерии туберкулеза и на неспецифическую флору).

В третьем этапе, если результаты анализа отрицательно или сомнительно при поиске этиологического фактора применялось торакоскопия с биопсией плевры. Гистологические исследование биоптата позволило определить окончательный ди-

агноз у 81(87%) больных.

Результаты и их обсуждение:

Жалобы при поступлении в отделение на боли в грудной клетке составило – 76(81%) больных, на одышку у 84(90,3%), на слабость и утомляемость – 81(87,0%), повышение температуры тела - 67(72,0%), на сухой кашель - 64(68,81%), потерю в весе – 61(65,59%). Боли в грудной клетке на стороне поражения и ощущения тяжести отмечали почти все больные. Одышка является наиболее распространенным проявлением, отмечено у больных разной интенсивности и обусловлено, прежде всего, ограничением дыхательной поверхности из-за поджатия ткани легкого, которое зависит от количества выпота. Сухой кашель имеет рефлекторный характер. Наличие таких симптомов, как слабость и утомляемость, потеря веса определялись длительно текущий интоксикацией этих больных.

Рентгенологические признаки экссудативного плеврита: высокое стояние купола диафрагмы, отставание его при глубоком вдохе, ограничение подвижности нижних легочных границ, тупой срезанный реберно – диафрагмальный угол и затемнение в нижних отделах. В наружных отделах жидкости больше, поскольку легкое поджато к корню, что приводит к появлению косой, а не горизонтальной границы тени. Прямая обзорная рентгенография может и не выявить патологии, если объем выпота составляет менее 300-400,0 мл. при боковой проекции помогает отличить свободную жидкость от ранее образовавшихся воспалительных спаек, выявить выпота объемом 100,0 мл. при рентгеноскопии можно отметить ограничение подвижности купола диафрагмы на стороне поражения. В исследуемой группе учитывалось рентгенологическое описание картины, по которому клинически можно было судить о распространенности выпотного процесса.

При УЗИ определялись дополнительные данные а именно: дифференцировка затемнения на рентгенограмме за счет выпота 93 (100%) больных, наличие спаек в 72 (77,41%), локализация при осумкованности в 48 (51,61%), объема выпота в 76 (81,72%), определяли стенки и размер полости у 62

(66,66%) и наличие фиброзных перегородок – ячеистость, наличие спаек и утолщение плевры у 36(38,7%) больных. Обычная рентгенография – умеренно чувствительный и специфичный метод диагностики плевритов, так как по рентген снимкам количество жидкости в плевральной полости часто оценивается неверно, а ультразвук позволяет максимально подробно осмотреть плевральных листков, выявить минимальное количество экссудата (50-100 мл) в плевральной полости.

Таким образом, высокая информативность УЗИ для определения наличия и точной локализации жидкости в плевральной полости позволило использовать ее для дифференциальной диагностики экссудативных плевритов при комплексном обследовании больных. В 58 случаях плевральную жидкость исследовали на наличие МБТ. При бактериоскопии методом флотации ни в одном случае МБТ не обнаружено. Учитывая высокую информативность бактериологических методов идентификации возбудителя туберкулеза при экссудативных плевритах, нами были применен метод полимерно - цепной реакции (ПЦР) плевральной жидкости на МБТ 61(65,59%) больным из 93. При специфическом поражении плевры положительные результаты вы-

явлены в 47,3% случаев. Чувствительность составило 4635%, специфичность довольно высоко 85,3%. Информативность ПЦР диагностики в нашем случае в сравнении с гистологическим исследованием биоптата оказалось ниже средней величины.

При параллельном исследовании 14 больных и сопоставлении результатов гистологии и ЛФД гистологическом исследовании биоптатов туберкулез подтвержден у 9(64,3%), неспецифическое воспаление плевры у 4(28,6%), и у 1 мезотелиома, которая составила 7,1%. Из 14 больных у 10(71,4%) при ЛФД в плазме крови найдены порфирины ДНК микобактерии туберкулеза. В 3(21,5%) случаях МБТ не найдены и у 1 пациента обнаружено смешанная инфекция. При сопоставлении результатов гистологии и ЛФД анализов выявлен 3(21,5%) случая расхождения результата исследования и в 11(78,5%) случаях не было отмечено расхождение результатов, что говорит о высокой чувствительности ЛФД (Спектролюкс МБ).

Как видно из таблицы 1, больные туберкулезным плевритом в основном были до 40 лет, наиболее работоспособном возрасте. При распределении по полу, преобладали лица мужского пола, которые составили 62,4%.

Таблицы 1. Больные туберкулезным плевритом.

пол	Возраст (в годах)						абс.число	%
	до 20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60		
мужчины	4	27	22	3	2		58	62,4%
женщины	2	12	17	2	2		35	37,6
абс.число	6	39	39	5	4		93	
%	6,5	41,9	41,9	5,4	4,3			100%

Показанием лечебно-диагностической торакокопии являются: 1) плевриты неясной этиологии; 2) спонтанный пневоторакс; 3) опухоли висцерального и париетального листков плевры; 4) субплеврально расположенные воспалительные и опухолевые процессы в легких и плевры, грудной стенке и средостении. Как известно, торакокопическая визуальная биопсия плевры предоставляет более широкие возможности для этиологической диагностики плевритов, связанные с прицельным взятием диагностического материала из

мест видимых изменений на плевре и с получением для гистологического исследования фрагмента ткани большего размера по сравнению с пункционной плевробиопсией.

81 больным произведено торакокопия с биопсией плевры. Среди них у 68(83,9%) больных при гистологическом исследовании выявлен туберкулез плевры, у 9(11,2%) неспецифический плеврит и 4(4,9%) имели мезотелиома плевры.

Торакокопия помимо диагностического имело еще и лечебное значение за счет санации плевры путем вскрытия осумкован-

ной полости, удаления всей жидкости, фибрина, освобождение легкого из сращений с частичной плеврэктомией.

Выводы:

Таким образом, использование торакоскопии при экссудативном плеврите неясной этиологии создает благоприятные условия для прицельной биопсии и установления окончательного диагноза. При тубер-

кулезном плеврите дополнительная торакоскопическая манипуляция плевральной полости способствует полной ликвидации плеврита и создает оптимальные условия для последующей лекарственной терапии.

При экссудативных плевритах неясного генеза торакоскопия с биопсией плевры применяются как окончательный метод диагностики.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аветисян А.О., Александрова А.И., Дайновец А.А., Назаренко М.М. дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита.// Доклады научно – практической конференции 26- 27 апреля. Еще раз о выявлении и диагностики туберкулеза. – СПб., 2007-С. 84-91.
2. Аветисян А.О., Александрова Н.И., Дайновец А.В., Назаренко М.М., Володич О.С., дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита.// Пробл. Туб. и болезней легких.- 2010.-№5. С37-41.
3. Авилова О.М., Гетьман В.Т., Макарова А.В. Торакоскопия в неотложной грудной хирургии.- Киев, Медицина, 1986.-128 с.
4. Баландина И.А., Нагаев А.С., Амарантов

Д.Г., Программированные этапные торакоскопии в лечении больных с острой паранеоплазматической эмпиемой плевры// Вопр. Реконструкт. И пластической хирургии.- 2005.-№4.-С.44-52.

5. Винокуров И.И. Клиническое течение туберкулезного плеврита в условиях крайнего севера // Пробл. Туб.-2001.-№9.-С.40-42.

6. Выпотные плевриты туберкулезной этиологии: метод. Пособие для врачей // Сост.: А.И. Штейнцвайг.-Л., 1961. 40 с.

7. Дифференциальная диагностика экссудативных плевритов различного генеза // З.В. Дума, С.Я. Орнаст, И.В. Кайда, В.В. Валлевиц // XII съезд врачей – фтизиатров.- Саратов, 1994.-С. 119-120.

Для корреспонденции:

*Сейилканов Бердибек Конурбаевич – главный врач НЦФ.
Контактный тел : 0555732735 email: seiilkanovb@mail.ru*



CHALLENGE TB



CHALLENGE TB

In the Kyrgyz Republic, the Challenge TB project helps to implement shorter regimens and new drugs for the treatment of drug-resistant forms of tuberculosis.

Worldwide, only half of the patients with multi-drug resistant forms of TB (MDR-TB) are successfully treated and when left untreated, a person with MDR-TB may infect 10-15 people every year. This is a major public health problem that arises due to inadequate drug supply, improper prescription of antibiotics, and also because of the difficulties patients face during a long and often toxic therapy.

MAJOR FOCUS AREAS

The Kyrgyz Republic is one of the 30 countries in the world with a high burden of MDR-TB, and every year around 1,400 new cases are registered. The country faces serious challenges, including long treatment periods, poor supply management and an absence of effective treatment options for the highly dangerous form of TB, extensively drug-resistant TB (XDR-TB).

The endorsement of new anti-TB drugs by stringent regulatory authorities and WHO provides the opportunity to introduce new drugs and shorter regimens for the treatment of M/XDR-TB in the Kyrgyz Republic.

The Challenge TB project supports the introduction of new drugs such as Bedaquiline and Delamanid and new treatment regimens to reduce the M/XDR-TB burden in the Kyrgyz Republic by improving health systems and clinicians' skills in diagnosis and case management. The project is also assisting the country in implementing a national plan for the introduction of a treatment that cures MDR-TB in half less time (from up to 24 months to 9-12 months).

The introduction of new drugs and treatments started in January 2017 in Chuy and Bishkek. In 2019, the new TB treatments are available in all regions of the Kyrgyz Republic and doctors are no longer prescribing the previously-used standard regimen.

EXPECTED RESULTS AND ACHIEVEMENTS

By January 2019, around **1,000** patients were enrolled on treatment with new drugs, individualized treatments with repurposed drugs and on the shorter regimen. The new treatments were made available for patients throughout the country and are curing even the hardest forms of XDR-TB.

Patients who were enrolled on the shorter regimen completed it **in just 9 months instead of the usual 2 years**. The success rate of the treatment for 2017 was 78,6% (compared to 56% on standard treatment).

Already more than **30** patients with severe forms of TB finished their treatment with new drugs and were cured after years of hopeless fight against the disease.

The project developed a patient-centered strategy to help people stay on their treatment. Patients receive psychological support to ensure that they complete treatment. The project also introduced innovative methods such as video observed treatments, which allows patients to take their drugs at home observed through video without having to travel to a health facility, to decrease barriers to their care. By 2019 nearly **90%** of patients adhere to treatment with new drugs (up from 78% on the standard treatment).

By January 2019, the project had trained more than **3,000** health workers and organized about **100** local trainings around the country to improve the quality of M/XDR-TB treatment and safely introduce the new drugs and treatments.

The project also reinforced laboratories throughout the country, strengthened reporting of side-effects, developed digital health tools, improved management of childhood TB, and led activities to decrease stigma and spread awareness.

Budget: \$3.3 million

Duration: 2015- 2019

Implementing Partner:
KNCV Tuberculosis Foundation

Key Partners: National TB Program, Ministry of Health, TB care facilities

Activity Locations: Nationwide

USAID Contact:
Dr. Chynara Kamarli
COR/AOR/Activity manager
Address: 171, Mira prospect, Bishkek
Phone: (+996 312) 59000
E-mail: ckamarli@usaid.gov

Implementing Partners' Contacts
USAID Challenge TB,
KNCV Branch office in Kyrgyz Republic

Director: Dr. Bakyt Myrzaliev
Address: 19, Razzakov str., 4th floor, office 403, Business Center "Russia", Bishkek, Kyrgyz Republic
Phone: (+996-312) 39-82-01
Fax: (+996-312) 39-82-02
E-mail: bakyt.myrzaliev@kncvtbc.org

Websites:
www.challengetb.org
www.kncvtbc.org
www.usaid.gov/kyrgyz-republic

УДК 616-002.5-08:615.724.8.002.67(575.2)

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНДА КУРГАК УЧУККА КАРШЫ ДАРЫ-ДАРМЕКТЕРДИН ТЕРС ТААСИРЛЕРИ

Кадыров А.С., Жданова Е.В., Губанкова И.А., Сагындыкова С., Мырзалиев Б.Б., Сулайманова М.И.

*КР ССМ Улуттук фтизиатрия борбору, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы
Кыргыз Республикасындагы KNCV тармагы*

Корутунду: Кыргыз Республикасынын 2017-2018-жылдарында кабыл алынган отчет карталарынын негизинде (сары карталардын) кургак учук менен ооруган бейтаптар үчүн кургак учукка каршы дары-дармектердин терс таасири изилденди.

Негизги сөздөр: дары-дармектердин терс таасири, кургак учук, кургак учукка каршы дары-дармектер.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Кадыров А.С., Жданова Е.В., Губанкова И.А., Сагындыкова С., Мырзалиев Б.Б., Сулайманова М.И.

*Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика,
Филиал KNCV в Кыргызской Республике*

Резюме: изучена частота встречаемости нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом, на основании полученных карт-сообщений (желтых карт) за 2017-2018гг. в Кыргызской Республике.

Ключевые слова: нежелательные явления, туберкулез, противотуберкулезные препараты.

ADVERSE EVENTS OF TB DRUGS IN KYRGYZ REPUBLIC

Kadyrov A.S., Zhdanova E.V., Gubankova I.A., Sagyndykova S.O., Myrzaliev B.B., Sulaimanova M.I.

*National Center of Phthisiology of MoH, Bishkek c., Kyrgyz Republic,
KNCV Branch Office in the Kyrgyz Republic*

Abstract: Studied the frequency of adverse events on TB drugs for patients with TB based on the received report cards for 2017-2018 in the Kyrgyz Republic.

Key words: adverse events, tuberculosis, TB drugs.

Нежелательные явления большинства противотуберкулезных препаратов хорошо известны и изучены в клинических исследованиях. Однако отдельные признаки и симптомы нежелательных реакций, такие как: кожные высыпания, абдоминальные боли, желтуха, шок, нарушение зрения, слуха могут стать причиной тяжелых последствий прекращения больными приема препаратов, снижению качества жизни и осложняет повседневную деятельность. В Англии и Индии у 6,5% и 6,9% соответственно причиной госпитализации больных являются нежелательные реакции от противотуберкулезной химиотерапии [1,5]. Примерно у 4% больных нежелательные реакции приобретают угрожающий характер и являются основанием для отмены препарата [2]. В Швеции при проведении мета-анализа в 2012 году о предотвра-

тмости нежелательных реакций, выявлено что, у амбулаторных пациентов 52% и стационарных пациентов 45% были предотвратимыми [3,4]. Определение и измерение лечебного действия, а также токсичности каждого из противотуберкулезных препаратов в отдельности очень трудно, поскольку лечение всегда проводится комбинациями нескольких из них.

Следовательно, от адекватного лечения противотуберкулезными препаратами во многом зависит своевременность и успех лечения от туберкулеза.

Целью настоящего исследования являлась изучение частоты встречаемости и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты.

Материал и методы исследования

Материалами исследования послужили

(желтые-карты) в НЦФ МЗ КР от регионов за 2017-2018 годы. Дизайн исследования: ретроспективный сплошной анализ. Информация для анализа результатов исследования получена из карт-сообщений (приложение 9 к техническому регламенту «О безопасности лекарственных средств для медицинского применения», утвержденный Постановлением Правительства Кыргызской Республики от 6 апреля 2011 года № 137). Проведена оценка частоты встречаемости нежелательных реакций по явлениям и препаратам в разрезе двух лет.

Все полученные данные обрабатывались общепринятыми статистическими методами программой Microsoft Office Excel 2017.

Результаты исследования

В течение двух лет 2017-2018 гг. были получены 445 карт-сообщений и зафиксированы 580 нежелательных реакций (Рис.1). В структуре нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты преобладали диспепсия 223 (38,4%), далее сердечные нарушения 64 (11%), сыпь 62 (10,7%), повышение АЛТ и АСТ 56 (9,7%), головные боли 45 (7,7%), зуд 41 (7%), полинейропатии 39 (6,7%), судороги 33 (5,7%), тугоухость 4,1% (24), снижение зрения, вспышки в глазах и депрессии по 23 (4,0%), боли в суставах 15

(2,6%), психозы 13 (2,2%), бессонница 12 (2,1%), снижение гемоглобина 10 (1,7%), почечные нарушения 8 (1,4%), отек Квинке 7 (1,2%), гипокалиемия 4 (0,7%), лекарственная лихорадка 6 (1,0%) и смерть 4 (0,7%).

В большей части карты-сообщения (Рис.2) поступали на такие препараты как, протионамид 98 (22%), инъекционные препараты 60 (13,5%) и ПАСК 44 (9,9%), далее следует линезолид 32 (7,2%), пиразинамид 26 (5,9%), клофазимин 24 (5,4%), фторхинолоны 22 (4,9%), бедаквилин 16 (3,6%), имипенем/циластатин 13 (2,9%), и по убывающей следует изониазид 8 (1,8%), этамбутол и деламамид по 3 (0,7%), амикацин 1 (0,2%).

Если посмотреть по режимам лечения, можно увидеть, что в 2017 году было получено 33 (29%) карт на новые режимы лечения с новыми препаратами и 81 (71%) карт на стандартные режимы, следует отметить, что в 2018 году 191 (58%) карт на новые режимы и 140 (42%) на стандартные режимы лечения.

При анализе поступивших карт – сообщений выяснено, что в 2017 году нежелательные явления во время лечения на индивидуальных режимах с использованием новых препаратов отмечались в 33 (29%) случаях.

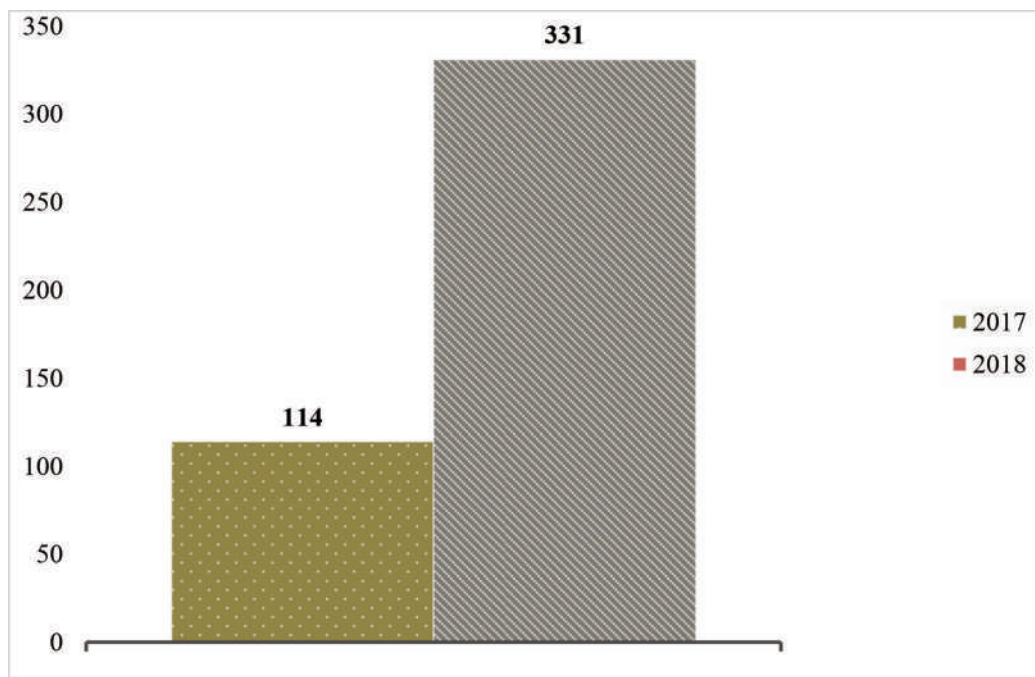


Рис.1. Число поступивших карт-сообщений за 2017-2018гг.

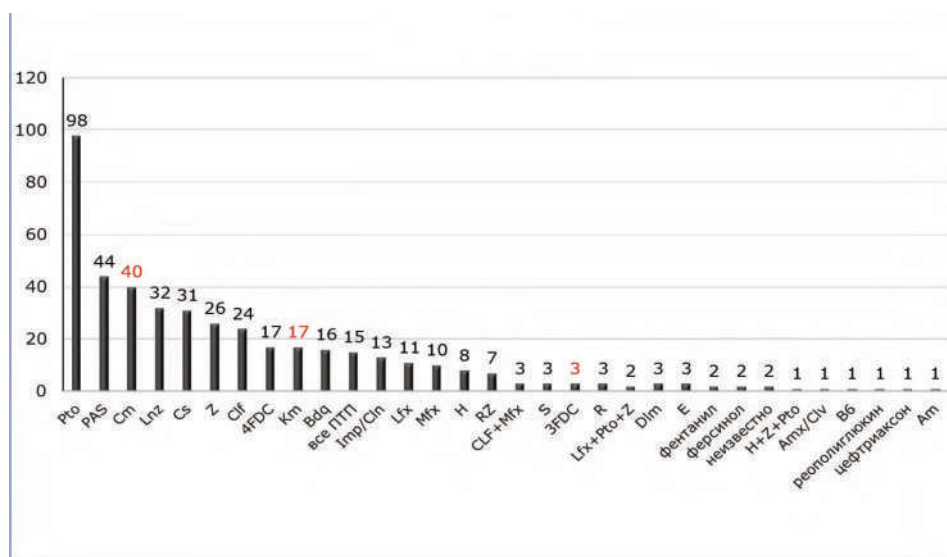


Рис.2. НЯ по препаратам за 2017-2018гг.

В тот же период, более чем в 2 раза, в 81 (71%) случае зафиксированы нежелательные явления у пациентов при лечении на традиционных режимах лечения МЛУ ТБ.

В 2018 году количество поступивших жёлтых карт увеличилось более чем в 2 раза. При лечении новыми режимами отмечались нежелательные явления в 191(58%) случаях, а при лечении традиционным режимом лечения у 140 (42%) пациентов.

Выводы

1. В разрезе двух лет можно увидеть, что в два раза увеличилось поступление жёлтых карт, в 2017 году - 114 и в 2018 году - 331 соответственно (за 2017-2018 года более чем в 2 раза увеличилось поступление жёлтых карт. В

2017 году - 114 и в 2018 году - 331 соответственно).

2. В спектре нежелательных явлений при лечении противотуберкулезными препаратами преобладают диспепсические, сердечные, кожные и печеночные нарушения (38,4%, 11%, 10,7%, 9,7% соответственно).

3. Чаще всего карты-сообщения поступали на препараты протионамид и инъекционные препараты (Канамицин, Капреомицин, Амикацин) и ПАСК.

4. По режимам лечения ТБ можно увидеть, что настороженность врачей сохраняется не только по новым режимам и противотуберкулезным препаратам, но и по стандартным режимам лечения туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое пособие по фармаконадзору за противотуберкулезными средствами, Повышение безопасности больных ТБ, ВОЗ, 2012
2. Pirmohamed M. et al. // British Medical Journal 329:15-19. 2004.
3. Patel KJ et al BMC // Clin Pharmacol, 2007.
4. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation (WHO/HTM/TB/2015.28) [Internet]

Geneva, World Health Organization; 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf

5. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>

Для корреспонденции: 1. Кадыров Абдуллаат Саматович, директор Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, д.м.н.
Тел: +996 312-57-09-25 Моб.тел: 0772 691 034, e-mail: abdylat.kadyrov@gmail.com

2. Жданова Елена Васильевна, зав.отд. МЛУ ТБ Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А, . Тел: +996 312-51-03-31
Моб.тел: 0772 755674, e-mail: zhdanova-ev@mail.ru

3. **Губанкова Ирина Анатольевна**, координатор ЛУ ТБ РЦИиЭ Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А,
Тел: +996 312-57-09-36 Моб.тел: 0555 962144, e-mail: gubankova_i@mail.ru
4. **Сагындыкова Саадат Орозбековна**, клинический фармаколог РЦИиЭ Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул Ахунбаева 98 А,
Тел: +996 312-54-30-46 Моб.тел: 0770 565513, e-mail: s.sagundykova@list.ru
5. **Мырзалиев Бакыт Болотбекович**, директор филиала КНСУ в Кыргызской Республике, г. Бишкек, ул Раззакова 19, кандидат медицинских наук.
Моб.тел: 0770 838 385, e-mail.: bakyt.myrzaliev@kncvtbc.org
6. **Сулайманова Меркинай Исаевна**, специалист по лекарственному менеджменту филиала КНСУ в Кыргызской Республике, г. Бишкек, ул Раззакова 19, кандидат медицинских наук. Моб.тел: 0557 327711, e-mail.: merkinai.sulaimanova@kncvtbc.org

УДК 616-002.5-08.004.58 (575.2)

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНДАГЫ КУРГАК УЧУК МЕНЕН ООРУГАН
БЕЙТАПТАР ҮЧҮН ПИЛОТТУК ВИДЕО-КӨЗӨМӨЛДӨП
ДАРЫЛООНУН АЛДЫН АЛА ЖЫЙЫНТЫКТАРЫ.**

Кадыров А.С., Мырзалиев Б.Б., Ахматов М.Б., Сулайманова М.И.

Ултутук фтизиатрия борбору, Бишкек ш, Кыргыз Республикасы
Кыргыз Республикасындагы KNCV тармагы

Кортунду: Кургак учук менен ооруган бейтаптардын дарыланууга карата жактоочулугунун төмөн болушунун негизиги көйгөйлөрүнүн бири амбулатордук баскычта препараттарды ичүүнү уюштуруунун жетишсиздиги болуп саналат. Ар кандай кырдаалдардан улам дарылануу дайыма эле медициналык кызматкердин түздөн-түз көзөмөлү астында ишке ашырыла бербейт. Заманбап баскычтагы дарылоо процессин уюштуруу медицинада санариптик жетишкендиктерди жайылтуу менен бейтапка-багытталган мамилени талап кылат. “Кургак учукка чакырык” USAID долбоору тарабынан КР Саламаттык сактоо министрлигинин колдоосу астында Кыргыз Республикасынын Бишкек ш., жана Чүй областында кургак учукка каршы дарыланып жаткан бейтаптар үчүн видео-көзөмөлдөп дарылоону колдонуу мүмкүнчүлүгү изилденди.

Негизги сөздөр: сөздөр: дарыга туруктуу кургак учук, кургак учукка каршы дары каражаттарды ичүү, видео-көзөмөлдөп дарылоо, дарыланууга карата жактоочулугу.

**ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТИРОВАНИЯ
ВИДЕО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ.**

Кадыров А.С., Мырзалиев Б.Б., Ахматов М.Б., Сулайманова М.И.

Национальный центр фтизиатрии при МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика.
Филиал KNCV в Кыргызской Республике

Резюме: Одной из основной проблемой низкой приверженности к лечению пациентов с туберкулезом является недостаточная организация приема препаратов на амбулаторном этапе. В виду различных обстоятельств лечение не всегда осуществляется под непосредственным наблюдением медицинского персонала. Организация процесса лечения на современном этапе требует пациент-ориентированного подхода, с внедрением цифровых достижений в медицине. Проектом USAID «Вызов Туберкулезу» при поддержке Министерства Здравоохранения КР была изучена возможность применения видео-контролируемого лечения для пациентов, находящихся на противотуберкулезном лечении в г.Бишкек и Чуйской области Кыргызской Республики.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, прием противотуберкулезных препаратов, видео-контролируемое лечение, приверженность к лечению.

**PRELIMINARY RESULT OF PILOTING VIDEO-OBSERVED TREATMENT
FOR PATIENT WITH TUBERCULOSIS IN KYRGYZ REPUBLIC.**

Kadyrov A.S., Myrzaliev B.B., Ahmatov M.B., Sulaimanova M.I.

National Center of Phthisiology of MoH, Bishkek c., Kyrgyz Republic.
KNCV Branch Office in the Kyrgyz Republic

Abstract: One of the main reasons of low adherence to treatment of patients with tuberculosis is the improper organization of taking drugs in the outpatient stage. Due to various circumstances, treatment is not always carried out under the direct observation of medical personnel. The organization of the treatment process at the present stage requires a patient-oriented approach, with the introduction of digital approach in medicine. The USAID “Challenge TB” project with the support of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic has been studied the possibility of using video-observed treatment for patients on TB treatment in Bishkek and Chui oblast of the Kyrgyz Republic.

Key words: *drug-resistant tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, video-observed treatment, treatment adherence.*

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2017 году в мире десять миллионов человек заразились туберкулезом (ТБ), из них 558 000 новых случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Умерло от ТБ 1,6 миллиона человек. Всемирная организация здравоохранения назвала в 2018 году туберкулез самым смертоносным инфекционным заболеванием и призвала принять срочные меры для противодействия ему [1].

Кыргызская республика является страной с высоким уровнем множественного лекарственно-устойчивого туберкулеза. В 2016 году было зарегистрировано 1244 случаев МЛУ-ТБ, 59 случаев ШЛУ-ТБ. Низкий успех лечения (2014г-56.1%) и большое количество оторвавшихся от лечения («ПН»2014г-22,5%) удерживают Кыргызстан в списки стран с высоким уровнем ЛУ-ТБ.

По данным ВОЗ существуют 2 основные причины роста лекарственно-устойчивого туберкулеза - это неадекватное управление случаем лечения туберкулеза и передача инфекции от человека к человеку [2].

Лечение МЛУ-ТБ длительное, с приемом большого количества химиопрепаратов, сопровождается проявлениями нежелательных явлений, порой серьезных. В дополнение к ним, нерешенность социально-экономических факторов, стигма, злоупотребление алкоголем в процессе лечения и много других факторов ведут к прерыванию терапии и развитию прогрессирующей лекарственной устойчивости [3].

Согласно рекомендаций Всемирной организацией здравоохранения существует подход, предусматривающий прием препаратов под непосредственным наблюдением медицинского работника или обученного волонтера [4]. Непосредственное контролируемое лечением (НКЛ) обеспечивает качественное, ориентированное на пациента лечение с целью успешного завершения и излечения.

НКЛ должен осуществляться гибко, с возможностью адаптации проведения в разных условиях, наиболее удобных для пациента [5].

Известно, что нашей республике график работы учреждений ПМСП не позволяет кабинетам НКЛ работать рано утром и поздно вечером, в выходные и праздничные дни. Это ограничивало доступ пациентов к ежедневному приему противотуберкулезных препаратов под контролем медицинского работника, такой подход к лечению являлся вынужденным, не имел альтернативы и был финансово обременителен для пациента.

В связи с чем, в рамках внедрения пациент-ориентированного подхода с применением инновационных, цифровых технологий в медицине и на основании «Руководства ВОЗ по применению цифровых технологий для улучшения приверженности лечению туберкулеза» (2018г.), а также «Методических рекомендаций ВОЗ по лечению и ведению случаев туберкулеза (2017 г.)». Министерство Здравоохранения Кыргызской Республики издало приказ №628 от 04.09.18г. «О пилотировании видео-контролируемого лечения для пациентов больных туберкулезом на амбулаторном этапе лечения» [6, 7].

Положительный опыт других стран по использованию видео-контролируемого лечения свидетельствует о высокой эффективности данного метода в отношении снижения нагрузки на работников первичного звена и самого пациента, это также способствует снижению стигмы и дискриминации в отношении пациентов и повышению приверженности пациентов к лечению. Полезная практика использования цифровых технологий в лечении туберкулеза также нашла применение и в странах Евразийского экономического союза (Россия, Белоруссия, Армения). Так например, в Белоруссии с начала использования ВКЛ в 2016 году с 10 пациентов в пилотом районе, за 9 месяцев число пациентов получающих видео-контролируемое лечение увеличилось до 231 пациентов и настоящее время расширяется во все регионах страны, успешность использования ВКЛ составляет 97% [8, 9,10].

В рамках расширения пациент-ориентированного подхода в лечении больных туберкулезом для повышения удобства пациентов и рационального использования

времени медицинских работников, проект USAID «Вызов Туберкулезу» при поддержке Министерства Здравоохранения КР начал использование видео контролируемого лечения в рамках пилота.

Целью пилота было апробирование модели видео-контролируемого приема противотуберкулезных препаратов для пациентов находящихся на амбулаторном лечении в г. Бишкек и Чуйской области.

Материалы и методы: Набор пациентов осуществлялся с помощью анкетирования: начальной (вопросник) и текущей оценки (пропуск не более 3 дней в месяц-форма ТБ01 и ТБ01У) приверженности и соответствия критериям разработанного и утвержденного МЗ КР СОПа «Стандартные операционные процедуры по применению видео-контролируемого лечения на амбулаторном этапе лечения» в г. Бишкек и Чуйской области.

Критериями включения являлись:

- возраст старше 18 лет и младше 65 лет;
- клиническое стабильное состояние пациента;
- психосоциальная стабильность (адекватность ответов на вопросы и т.д.);
- определяемая медработником по месту лечения;
- способность пациента читать и точно распознавать лекарственный препарат;
- схема лечения пациента без инъекционного препарата, согласно карте ТБ01 и ТБ01У;
- наличие ранее подписанной формы информированного согласия;
- показатель приверженности очного НКЛ больше 90% согласно карты ТБ01 и ТБ01У;
- личное желание участвовать в ВКЛ;
- умение пациента пользоваться смартфоном/компьютером;
- удовлетворительное покрытие сети в районе проживания пациента (Интернет, 3-4G).

Критериями исключения являлись:

- Показатель приверженности очного НКЛ меньше 90%;
- Возраст младше 18 лет и старше 65 лет;
- Нежелание участвовать в ВКЛ;
- Неспособность участия в ВКЛ (нарушения зрения, слуха и другое);
- Бездомные пациенты;

- Психологически нестабильные пациенты (история алкогольной или наркотической зависимости, психические заболевания);

- Наличие в схеме лечения инъекционного препарата;

- Отсутствие или плохое покрытие сети в районе проживания пациента (Интернет, сеть-4G).

Согласно данным международных исследований в Кыргызстане более 2 млн граждан (34%) из 6,08 млн используют интернет, доступ к интернету неравномерный, более качественный в городах, но имеет тенденцию к улучшению повсеместно [11]. В связи с чем, при выборе географических сайтов, учитывались возможности использования мобильной интернет-связи в смарт-телефонах. Эти возможности использования были подтверждены на встречах со специалистами по информационным технологиям МЗКР, специалистами мобильных компаний «Мегалайн», «Билайн».

Важно отметить, что для пользователя в нашей стране обеспечивается конфиденциальность передаваемых видео файлов.

Результаты

В программу пилотирования за 3 месяца 2018 года было включено 48 пациентов по г. Бишкек и Чуйской области. Из них 20 женщин и 28 мужчин. В возрастной группе от 18-25 лет были 15 (31,2%) пациентов, от 25-40 лет – 19 (39,6%) пациентов и от 40-65 лет – 14 (29,2%) пациентов. При включении пациента, проводилось обучение на рабочем месте медицинской сестры и пациентов, с проведением контрольного сеанса ВКЛ. Из 48 пациентов с ТБ, включенных в ВКЛ: 22 находились на МЛУ-ТБ лечении, 18 пациентов на режиме ШЛУ-ТБ, 7 пациентов с чувствительной формой ТБ и 1 пациент с ПЛУ-ТБ.

Как видно на таблице 1, ВКЛ проводилось путем использования телефонов как собственных, так и проекта ЮСАИД «Вызов Туберкулезу/KNCV». Интернет использовался от мобильной сети «Билайн».

Оплата трафика также осуществлялась как собственные средства пациентов, так и на средства проекта.

Следует отметить, что в г. Бишкек из 84,6% использовали свои личные мобильные телефоны, а в Чуйской области 81,8% исполь-

Таблица 1. Принадлежность телефонов при ВКЛ

№		г. Бишкек	Чуйская область	Медицинские сестры
1	Собственные (пациентов)	22	4	
2	Проекта	4	18	9
	Итого	26	22	

зовали проектные телефоны. Телефоны для пациентов и медицинских сотрудников, приобретенные в рамках проекта в последующем, для устойчивости внедрения данного подхода будут передаваться в соответствующие лечебные организации.

Согласно Табл.2 основной долей включения в видео-НКЛ составила такие причины, как внелегочный ТБ, инвалиды, состояния после операций, многодетные матери – 47,9%, студенты и работающие пациенты составили - 14,6%.

Таблица 2. Причины включения в ВКЛ (%)

Категории причин включения	Пациенты (%)
Дальность расстояний до пункта НКЛ	20,8
Студенты, работающие пациенты (прием на ночь)	14,6
Раздельный прием ПТП	16,7
Другие (внелегочный ТБ, инвалиды, состояния после операций, многодетные матери и др.)	47,9

В процессе пилотирования были анкетированы 29 человек, из них 21 пациент и 8 медицинских работников (Табл.3).

Следует отметить, что при использовании видео-контролируемого лечения пациенты подтвердили снижение стигмы. Применение ВКЛ не нуждается в дополнительных челове-

ческих ресурсах и позволяет сократить не только время как медицинского работника и пациента для осуществления НКЛ, но позволяет сократить расходы пациента связанные с ежедневными визитами. Практически все пациенты и медицинский персонал отметили значительную пользу от использования ВКЛ.

Таблица 3. Опрос удовлетворенности лечения методом ВКЛ

Опрос удовлетворенности пациентов и медицинских работников организации лечения методом ВКЛ	Число пациентов (абс.чис.)	Число медицинских работников	%
Удовлетворены использованием ВКЛ	21	8	100
Считают ВКЛ эффективным инструментом	21	8	100
Рекомендуют использование ВКЛ	20	8	96.5

В настоящее время большая часть пациентов (95,8%) проявляют высокую приверженность и продолжают лечение при помощи ВКЛ, в январе 2019 года один пациент успешно завершил лечение, а другой пациент по причине смены места жительства был переведен на обычный НКЛ (Табл.4.).

Вывод

В рамках пилота продемонстрированы и подтверждены возможности, заинтересованность и полезность использования видео-контролируемого лечения для медицинского персонала первичного звена и ТБ пациентов находящихся на амбулаторном лечении.

Таблица 4. Статус пациентов на январь 2019 года

	Текущий статус пациентов	г.Бишкек	Чуйская область
1	Продолжают лечение	24	22
2	Завершил лечение	1	-
3	Переведен на обычный НКЛ	1	-

Рекомендации:

1. Учитывая значительную пользу и подтвер-

жденную эффективность использования видео-контролируемого лечения больных ту-

беркулезом находящихся на амбулаторном лечении в условиях нашей страны, включить ВКЛ в руководство по туберкулезу, как один из элементов ведения пациентов на амбулаторном этапе лечения.

2. Использовать видео-контролируемое лечение согласно утвержденных СОП или использовать стандартный НКЛ.

3. При использовании видео-контролируемого лечения учитывать покрытие/обеспечение интернетом.

4. В процессе пилотирования были выявлены

дополнительные категории пациентов, рекомендованные для включения в ВКЛ для повышения приверженности к лечению: пациенты, учащиеся учебных заведений; пациенты, временно занятые надомной трудовой деятельностью, пациенты, принимающие новые препараты (деламанид прием 2 раза в день); пациенты, плохо переносящие противотуберкулезные препараты, требующие отдельный прием, пациенты - многодетные матери (беременные женщины), ухаживающие за маленькими детьми.

ЛИТЕРАТУРА:

1. World Health Organization's 2018 Global TB Report "WHO calls for urgent action to end TB. First-ever United Nations High-Level Meeting on TB». Available at https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. 18 September 2018
2. TB Fact sheet 2018. Online Q&A. Reviewed January 2018 Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Reviewed January 2018
3. А. Юранова, Д. Ю. Рузанов, И. В. Буйневич. Анализ факторов, влияющих на формирование приверженности лечению больных туберкулезом.- Гомельский государственный медицинский университет. -Проблемы здоровья и экологии.-2013.С.46-51.
4. World Health Organization. What is DOTS (Directly Observed Treatment, Short Course). Available at http://www.searo.who.int/tb/topics/what_dots/en/
5. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003343.
6. World Health Organization. WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis: 2016 Update. Geneva, Switzerland: WHO Press;

2016.

7. World Health Organization. Guidelines for Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis and Patient Care: 2017 Update. Geneva, Switzerland; World Health Organization; 2017.
8. Wolfheze Workshops-2017. Reaching out «To find, treat and cure more TB patients and address their co-morbidities». Belarus-Video-observed therapy for TB. Alena Skrahina. 31 May-2 June, 2017.
9. 5th TB Symposium – Eastern Europe and Central Asia Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia and Médecins Sans Frontières. Video-DOT implementation in Armenia Dr Naira Khachtryan. Deputy Medical coordinator, MSF's Armenia Mission. 22- 23 March, 2016, Tbilisi, Georgia.
10. Комплексный подход к ведению больных с ТБ и МЛУ-ТБ на амбулаторном этапе. Опыт организации «Партнеры во имя здоровья» в России. (А. Едильбаев, Партнеры во имя здоровья)-2016.
11. Информационное агентство “Knews.kg”. Каждый третий кыргызстанец имеет доступ в интернет <https://knews.kg/2017/01/28/issledovanie-v-kyrgyzstane-34-naseleniya-imeyut-dostup-v-internet>.

Для корреспонденции:

1. **Кадыров Абдуллаат Саматович**, директор Национального Центра Фтизиатрии, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 98 А, доктор медицинских наук. Тел: +996 312-57-09-25
Моб.тел: 0772 691 034, e-mail: abdylat.kadyrov@gmail.com
2. **Мырзалиев Бакыт Болотбекович**, директор филиала KNCV в Кыргызской Республике, г. Бишкек, ул. Раззакова 19, кандидат медицинских наук.
Моб. тел: 0770 838 385, e-mail: bakyt.myrzaliev@kncvtbc.org
3. **Ахматов Муратбек Бейшеналиевич**, специалист по кейс-менеджменту филиала KNCV в Кыргызской Республике, г.Бишкек, ул. Раззакова 19,
Моб. тел: 0772 514708, e-mail: muratbek.ahmatov@kncvtbc.org
4. **Сулайманова Меркина Исаявна**, специалист по лекарственному менеджменту филиала KNCV в Кыргызской Республике, г. Бишкек, ул. Раззакова 19, кандидат медицинских наук.
Моб .тел: 0557 327711, e-mail: merkinai.sulaimanova@kncvtbc.org

Международная Хартия Пациентов больных туберкулезом

Хартия Пациентов определяет Права и Обязанности больных туберкулезом. Знание Хартии усиливают возможности и больных, и общества. Разработанная и развитая пациентами всего мира, Хартия позволяет выстроить взаимовыгодные отношения с работниками здравоохранения.

Хартия показывает возможности, которые помогут работать как партнерам пациентам, обществу, государственному и частному здравоохранению, правительству. При положительных и открытых отношениях можно улучшить противотуберкулезную помощь и повысить эффективность функционирования здравоохранения. При взаимодействии и содружестве и с учетом мнений всех сторон повышается взаимная ответственность по всем разделам работы.

Развитая в соответствии с Международными Стандартами противотуберкулезной помощи и использующая подход "сосредоточения на пациенте", Хартия соответствует основным принципам Прав человека, как и права на здоровье, Организации Объединенных Наций, ЮНЕСКО, ВОЗ, Совета Европы, а также других местных и национальных Хартий и соглашений.

При противотуберкулезной деятельности Хартия предлагает большую сопричастность и вовлеченность больных туберкулезом в организацию мероприятий. Вовлечение пациентов и появление у них полномочий стимулирует эффективное сотрудничество с работниками здравоохранения и властями, что существенно важно и необходимо для того, чтобы остановить распространение туберкулеза. Хартия Пациентов больных туберкулезом - первый в мире, инициированный пациентами стандарт, который является совместным инструментом строительства полноценного противотуберкулезного Сообщества.

ПРАВА ПАЦИЕНТОВ

1. Оказание услуги

a. Право на свободный и равноправный доступ к противотуберкулезной помощи, от диагноза до завершения лечения, независимо от ресурсов, расы, рода, возраста, языка, юридического статуса, вероисповедания, сексуальной ориентации, культуры или наличия другой болезни.

b. Право получать медицинский совет и лечение, которые полностью соответствуют новым Международным Стандартам оказания противотуберкулезной помощи.

На сосредоточение на потребностях пациентов, включая МЛУ-ТБ или ТБ/ВИЧ. На профилактическое лечение маленьких детей и лиц из групп высокого риска заболеть.

c. Право пользоваться действующей системой помощи вне учреждений здравоохранения, обучением и профилактическими мерами, как частью всесторонних программ заботы о здоровье.

2. Достоинство

a. Право на лечение с уважением и сохранением достоинства, без клейма, предубеждения или дискриминации со стороны работников здравоохранения и администрации.

b. Право на качественное лечение в достойной окружающей среде, с моральной поддержкой семьи, друзей и окружения.

3. Информация

a. Право на информацию о медицинских технологиях и услугах, которые необходимы при лечении туберкулеза, кто и как обязан и ответственен за их предоставление, что входит в их прямую или косвенную стоимость.

b. Право получать своевременное, краткое и понятное описание медицинского состояния, диагноза, прогноза (мнение относительно вероятного будущего развития болезни), предложенного лечения, с разъяснением общих рисков и возможных альтернатив.

c. Право знать названия и дозировки любого лекарства или вмешательства, которые будут предписаны, их нормальных действий и потенциальных побочных эффектов, возможного воздействия на общее состояние или лечение.

d. Право доступа к медицинской информации, которая касается состояния пациента и лечения, предоставление копии медицинской документации, если требуется пациенту или лицу, уполномоченному пациентом.

e. Право встречаться, обмениваться опытом с равными по положению и другими пациентами, добровольно обсуждать любые вопросы, в любой момент от диагноза до завершения лечения.

4. Выбор

a. Право на второе медицинское мнение, с доступом к предыдущей медицинской документации.

b. Право принимать или отказываться от хирургических вмешательств, если возможна химиотерапия, быть информированным относительно вероятных медицинских и установленных законом последствий в пределах контекста заразности болезни.

c. Право выбирать, принимать или нет участие в научных исследованиях с учетом компромиссного решения по оценке риска ухудшения качества лечебного процесса.

5. Конфиденциальность

a. Право на частную жизнь, достоинство, вероисповедание и культуру.

b. Право на передачу конфиденциальной информации, касающуюся медицинского состояния в другие инстанции, только после согласования с пациентом.

6. Правосудие

a. Право подавать жалобу через официальные каналы, предусмотренные системой здравоохранения, и получать быстрый и справедливый ответ.

b. Право обращаться в более высокую инстанцию, если жалоба не удовлетворена, и быть информированным о результате рассмотрения в письменной форме.

7. Участие в организациях

a. Право присоединяться или создавать организации и ассоциации людей, связанных с проблемой туберкулеза, искать поддержку для их развития через работников здравоохранения, власть или гражданское общество.

b. Право участвовать, как полноправный член, в разработке, развитии, выполнении противотуберкулезной политики и программ с местными, национальными и международными организациями и органами здравоохранения.

8. Защита

a. Право на сохранение работы после диагностирования или соответствующего восстановления после лечения.

b. Право на достаточное и безопасное питание, если оно назначается для обеспечения лечения.

ОБЯЗАННОСТИ ПАЦИЕНТОВ

1. Предоставление информации

a. Ответственен за предоставление достоверной информации работникам здравоохранения относительно текущего состояния, прошлых заболеваний, любых аллергий и любых других необходимых сведений.

b. Предоставлять информацию работникам здравоохранения относительно семейных контактов, контактов с близкими друзьями и теми, кто мог быть инфицированным.

2. Соблюдение лечения

a. Ответственен соблюдать назначенный и согласованный план, и схему лечения, добросовестно выполнять инструкции, направленные на защиту здоровья пациента и его окружения.

b. Сообщать работникам здравоохранения о любых трудностях или проблемах в процессе лечения, а также уточнять любые детали лечения, если что – то не ясно или не понятно.

3. Содействие общественному здравоохранению

a. Ответственен за помощь здравоохранению по привлечению лиц, у которых определяются симптомы туберкулеза путем поощрения, разъяснений и рекомендаций.

b. Информировать и разъяснять права другим пациентам и работникам здравоохранения, понимая, что это является важной и достойной основой противотуберкулезного Сообщества.

4. Демонстрация солидарности

a. Моральная ответственность за солидарность и помощь другим пациентам, чтобы вместе стремиться к излечению.

b. Моральная ответственность распространять информацию и знания, полученные в процессе лечения среди лиц, которые увеличивают возможность распространения инфекции.

c. Моральная ответственность участвовать в усилиях освобождения общества от бремени туберкулеза.

Рекомендации ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину

Обновленное издание, 2018 г.
Предварительный вариант публикации

Данные рекомендации разработаны в соответствии с процессом сбора, анализа и разработки рекомендаций, представленным в пособии ВОЗ по разработке руководящих принципов (издано в марте 2014 года; см. http://www.who.int/kms/handbook_2nd_ed.pdf).

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. [Pre-final text]

Содержание электронной версии: Приложение 8: Качество доказательной базы по методологии GRADE: сводные таблицы – Приложение 9: Качество доказательной базы по методологии GRADE: критерии принятия решений – Приложение 10: Неопубликованные сведения и схемы аналитической работы, проводившейся при подготовке данных рекомендаций: резюме

1.Туберкулез, Множественная лекарственная устойчивость – лекарственное лечение. 2.Противотуберкулезные лекарственные средства. 3.Рекомендации. I.Всемирная организация здравоохранения.

© Всемирная организация здравоохранения 2018 г.

Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

По условиям данной лицензии разрешается копирование, распространение и адаптация работы в некоммерческих целях при условии надлежащего цитирования по указанному ниже образцу. В случае какого-либо использования этой работы не должно подразумеваться, что ВОЗ одобряет какую-либо организацию, товар или услугу. Использование эмблемы ВОЗ не разрешается. Результат адаптации работы должен распространяться на условиях такой же или аналогичной лицензии Creative Commons. Переводы настоящего материала на другие языки должны сопровождаться следующим предупреждением и библиографической ссылкой: «Данный перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и ВОЗ не несет ответственность за его содержание или точность. Аутентичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке».

Любое урегулирование споров, возникающих в связи с указанной лицензией, проводится в соответствии с согласительным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности.

Пример оформления библиографической ссылки для цитирования: Рекомендации ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину, обновленное издание 2018 г.

Данные каталогизации перед публикацией (CIP). Данные CIP доступны по ссылке <http://apps.who.int/iris>.

Приобретение, вопросы авторских прав и лицензирование. Для приобретения публикаций ВОЗ перейдите по ссылке: <http://apps.who.int/bookorders>. Чтобы направить запрос для получения разрешения на коммерческое использование или задать вопрос об авторских правах и лицензировании, перейдите по ссылке <http://www.who.int/about/licensing>.

Материалы третьих лиц. Если вы хотите использовать содержащиеся в данной работе материалы, правообладателем которых является третье лицо, вам надлежит самостоятельно выяснить, требуется ли для этого разрешение правообладателя, и при необходимости получить у него такое разрешение. Риски возникновения претензий вследствие нарушения авторских прав третьих лиц, чьи материалы содержатся в настоящей работе, несет исключительно пользователь.

Общие оговорки об ограничении ответственности. Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четкой выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

Содержание

Сокращения	5
Определения терминов	6
Краткое содержание	8
Рекомендации и замечания	13
Раздел 1. Компоненты длительных схем лечения МЛУ-ТБ	13
Раздел 2. Продолжительность лечения МЛУ-ТБ по длительным схемам	29
Раздел 3. Применение стандартизованной укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ	33
Раздел 4. Контроль за ответом пациента на лечение МЛУ-ТБ с применением бактериологического посева	42
Приоритетные направления научных исследований	47
Выражение признательности	49
Приложение 1. Совещания Группы по подготовке Рекомендаций, проведенные в 2018 году и посвященные разработке Рекомендаций ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (обновленное издание 2018 года)	50
Приложение 2. Эксперты, участвовавшие в разработке Рекомендаций ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (обновленное издание 2018 года)	51
Приложение 3. Декларация о финансовых интересах	57
Приложение 4. Вопросы по PICO	60
Приложение 5. Основные методы	67
Приложение 6: Дозировка препаратов, применяющихся в схемах химиотерапии МЛУ-ТБ у взрослых и детей, в зависимости от массы тела	75
Приложение 7. Библиография	79

Приложения в электронном доступе

Приложение 8. Качество доказательной базы по методологии GRADE: сводные таблицы
Приложение 9. Качество доказательной базы по методологии GRADE: критерии принятия решений
Приложение 10. Неопубликованные сведения и схемы аналитической работы, проводившейся при подготовке данных рекомендаций: резюме

Этот документ является предварительным вариантом публикации, полная версия которой выйдет в начале 2019 года в составе Консолидированных руководящих принципов ВОЗ по лечению ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. В представленные новые рекомендации не будет вноситься изменений.

Примечание

Данные рекомендации были обновлены в 2018 году в ходе работы Группы по подготовке Рекомендаций согласно требованиям ВОЗ (Приложения 1-3)(1). Настоящий документ заменяет собой другие рекомендации ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ/РР-ТБ, изданные с 2011 г. (2),(3),(4),(5),(6) (см. Таблицу 1). В настоящем документе содержатся сведения об основных применяющихся методиках, обновленные сведения о дозировании препаратов второй линии лечения, а также ссылки на основные документы – Приложения 5, 6 и 7 соответственно – а более подробная информация об аналитической работе, качестве доказательной базы по методологии GRADE и критериям принятия решений в отношении каждой из рекомендаций находятся в электронном доступе (Приложения 8-10). Рекомендации и другая практическая информация в поддержку их осуществления также отражены в последнем издании документа Руководство, дополняющее руководящие принципы ВОЗ по программному ведению больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью(7).

Сокращения¹

aDSM	активный мониторинг и управление безопасностью применения противотуберкулезных лекарственных средств
НЛР	нежелательные лекарственные реакции
КУБ	кислотоустойчивые бактерии
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
aOR	скорректированное отношение шансов
aRD	скорректированное различие рисков
АРТ	антиретровирусная терапия
CDC	Центры по контролю и профилактике заболеваний Соединенных Штатов Америки
ДИ	(95%) доверительный интервал
ЦНС	центральная нервная система
ТЛЧ	тесты на определение лекарственной чувствительности
ERG	Группа внешних рецензентов
FQ	фторхинолоны
GDF	Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами
GDG	Группа по подготовке Рекомендаций
GRADE	Методология GRADE: система градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций
рекомендаций	
GRC	Комитет ВОЗ по обзору руководящих принципов
GTB	Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
IPD-LR	индивидуальные данные пациентов, получавших лечение ТБ по длительным схемам,
2018 г.	
IPD-MA	мета-анализ индивидуальных данных участника (IPD-MA)
IPD-SR	индивидуальные данные пациентов, получавших лечение ТБ по укороченным схемам,
2018 г.	
IQR	межквартильный интервал
LTFU	утрача для последующего наблюдения
LPA	индивидуальные данные пациентов, получавших лечение ТБ по длительным схемам,
2018 г.	
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МЛУ-ТБ/PP-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью/туберкулез с устойчивостью к рифампицину
MTBDRsl	тест GenoType на определение устойчивости к препаратам второй линии у <i>Mycobacterium tuberculosis</i> с лекарственной устойчивостью.
MUHC	McGill University Health Centre
OR	отношение шансов
PICO	PICO (популяция, вмешательство, сравнение, исход)
PK/PD	фармакокинетика/фармакодинамика
ЛЖВ	люди, живущие с ВИЧ
PSM	отбор подобного по вероятности
PKI	рандомизированное контролируемое исследование
R	рифампицин
ROBINS-I	риск системной ошибки в нерандомизированных исследованиях вмешательств
PP-ТБ	ТБ с устойчивостью к рифампицину
SAE	серьезное побочное явление
SD	стандартное отклонение
SLD	противотуберкулезный препарат второй линии
SLI	инъекционный препарат второй линии
ТБ	туберкулез
UNION	Союз по борьбе с туберкулезом и заболеваниями лёгких
US NIH (NIAID)	Национальные институты здоровья Соединенных Штатов Америки (Национальный институт Соединенных Штатов Америки по аллергии и инфекционным заболеваниям)
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ШЛУ-ТБ	туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

¹ Сокращенные наименования противотуберкулезных препаратов представлены на стр. 17

Определения терминов

Тестирование на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) относится к тестированию в лабораторных условиях с использованием фенотипических методов для определения чувствительности или молекулярных методов для выявления мутаций, придающих устойчивость к лекарственному средству (7),(8).

Распространенность или степень тяжести патологического процесса у пациентов старше 14 лет обычно определяется наличием полостей распада или наличием двустороннего поражения по данным рентгенографии органов грудной клетки, или положительными результатами микроскопии (см. Приложение 10). У детей младше 15 лет тяжелое течение туберкулезного процесса определяется наличием полостей распада или наличием двустороннего поражения по данным рентгенографии органов грудной клетки, или внелегочными формами туберкулеза за исключением лимфаденопатии (периферические лимфатические узлы или одиночное медиастинальное образование, не вызывающее симптомов сдавления) (материал приводится из (9) При определении степени тяжести патологического процесса у детей также может учитываться наличие выраженной недостаточности питания (устанавливается на основании соответствующих синдромов или показателей здоровья) или значительно ослабленного иммунитета, или бактериологического подтверждения ТБ (исследование мокроты, тест Xpert MTB/RIF, результаты посева).

Интенсивная фаза лечения (с применением инъекционных препаратов) в контексте настоящего документа, а также обзоров фактических данных, которые легли в основу рекомендаций, является первоначальным компонентом укороченной или длительной схемы лечения МЛУ-ТБ, при которых применяется один из следующих инъекционных препаратов: амикацин, капреомицин, канамицин или стрептомицин. Схемы лечения, которые не предусматривают инъекционных препаратов, считаются схемами без интенсивной фазы.

Длительные схемы лечения МЛУ-ТБ – это схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ продолжительностью 18 месяцев и более, которые можно применять стандартизованно или в индивидуальной модификации. Как правило, в эти схемы лечения включается минимальное количество противотуберкулезных препаратов второй линии, которые можно считать эффективными на основании анамнеза или результатов определения чувствительности. Ранее такие схемы лечения именовали

«обычным» режимом, однако от использования этого термина отказались в 2016 году, после того как ВОЗ впервые рекомендовала к использованию укороченную схему лечения МЛУ-ТБ.

Туберкулез, устойчивый к рифампицину (RR-ТБ), вызывается штаммами, которые не чувствительны к рифампицину по результатам ТЛЧ, поэтому пациенты с такой формой заболевания отвечают критериям для лечения МЛУ-ТБ. Устойчивые к рифампицину штаммы возбудителя ТБ могут быть чувствительными к изониазиду, устойчивыми к изониазиду (т.е. МЛУ-ТБ), либо устойчивыми к другим противотуберкулезным препаратам первого ряда (полирезистентные) или второго ряда (ШЛУ-ТБ). В настоящих рекомендациях других документах МЛУ-ТБ и РР-ТБ зачастую объединены в общую категорию МЛУ-ТБ/РР-ТБ.

Противотуберкулезные препараты (лекарственные средства) второй линии – это препараты резерва для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Препараты первой линии, которые применяют для лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью – этамбутол, изониазид и пиразинамид – также могут использоваться в схемах лечения МЛУ-ТБ (в настоящее время стрептомицин рассматривается как противотуберкулезный препарат второй линии и применяется только для замены амикацина при его недоступности или в случаях доказанной устойчивости к нему).

Серьезные побочные явления – в контексте обзоров, лежащих в основе данных рекомендаций, соответствуют нежелательным лекарственным реакциям (НЛР) 3 степени (тяжелые), 4 степени (жизнеугрожающие или инвалидизирующие) или 5 степени (смерть в связи с НЛР) (10), либо таким реакциям, которые стали причиной полной отмены препарата.

Укороченная схема лечения МЛУ-ТБ – курс лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ продолжительностью 9 – 12 месяцев, в основном стандартизованный, компоненты и длительность которого по преимуществу соответствуют документально подтвержденным в нескольких учреждениях. Особенности и показания к назначению данной схемы лечения рассматриваются подробнее в пункте Рекомендации и замечания Раздела 3 настоящих рекомендаций.

Если не указано иное, категории результата лечения, а также термин «рецидив заболевания» применяются в тексте настоящих рекомендаций в соответствии с определениями, принятыми для программ борьбы против ТБ (11), (12).

Краткое содержание

Туберкулез, вызванный штаммами с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (MDR-TB/RR-TB), более сложен для лечения, чем туберкулез с лекарственной чувствительностью, и создает угрозу глобальному прогрессу в достижении целей Стратегии по ликвидации туберкулеза, намеченных Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ). Документ WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update (Рекомендации ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулеза с устойчивостью к рифампицину, обновленное издание, 2018 г.) касается мандата ВОЗ в отношении информирования специалистов здравоохранения в государствах-членах о путях совершенствования помощи при МЛУ-ТБ/РР-ТБ.

В 2018 году ВОЗ организовала работу Группы по подготовке Рекомендаций (GDG) с целью обновления программных рекомендаций по лечению МЛУ-ТБ/РР-ТБ. В работе междисциплинарной группы принимали участие внешние эксперты, хорошо знакомые с различными аспектами программного ведения случаев МЛУ-ТБ/РР-ТБ, а также работы с лицами, страдающими этими формами заболевания. В преддверии заседания в июле 2018 года в Швейцарии Группа по подготовке Рекомендаций наметила семь приоритетных вопросов, которые должны были найти отражение в обновленном издании рекомендаций. На рассмотрение были вынесены следующие темы: нечетко определенные компонентный состав и сроки применения длительных схем лечения МЛУ-ТБ у взрослых и детей, критерии назначения укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ, а также применение культуральных исследований для мониторинга лечения. Другие аспекты помощи при МЛУ-ТБ/РР-ТБ, в отношении которых не появилось новых фактических данных с момента последнего пересмотра стратегии ВОЗ, например, сроки оптимального назначения антиретровирусной терапии у больных сочетанной с МЛУ-ТБ/РР-ТБ ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), применение хирургических методов лечения, а также различные модели оказания медицинских услуг не были пересмотрены, и, таким образом, взятый ранее курс остается актуальным.

В целях информирования группы по подготовке Рекомендаций о последних результатах научных изысканий было поручено выполнение обзоров новых фактических данных и мета-анализов индивидуальных данных (IPD-MA). Основу этой доказательной базы составили: результаты недавно завершенной III фазы исследований де-

ламанида и укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ; мета-анализ индивидуальных данных по материалам более 13 100 историй болезни пациентов в 40 странах, получающих лечение ТБ по длительной схеме; мета-анализ индивидуальных данных по материалам более 2 600 историй болезни пациентов 15 странах, получающих лечение ТБ по укороченной схеме длительностью от 9 до 12 месяцев, а также данные соответствующих исследований по фармакокинетике и профилю безопасности бедаквилина и деламаида у пациентов в возрасте до 18 лет. Методология GRADE (Система градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций) применялась для оценки доказательной базы, а также разработки рекомендаций и сопроводительных замечаний.

Новые рекомендации, основанные на последних фактических данных, знаменуют отход от ранее принятых принципов лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ (см. Таблицу 1). При составлении длительных схем лечения ТБ инъекционные препараты более не считаются приоритетными, а канамицин и капреомицин больше не рекомендованы. Таким образом, большинству пациентов теперь следует рекомендовать схемы лечения с применением только пероральных препаратов. Три компонента фармакотерапии – препараты фторхинолонового ряда (левофлоксацин или моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид – настоятельно рекомендованы к использованию в составе длительной схемы лечения, которая дополняется другими препаратами в зависимости от соотношения потенциальной пользы их применения и потенциального риска. В состав большинства схем лечения будет входить не менее четырех препаратов, которые могут оказаться эффективными в течение первых 6 месяцев и трех месяцев после этого. Предлагаемая общая продолжительность длительной схемы лечения ТБ составляет от 18 до 20 месяцев, с возможностью коррекции в зависимости от ответа пациента на лечение. Стандартизованная укороченная схема лечения МЛУ-ТБ может назначаться подходящим по критериям пациентам, которые согласны на курс меньшей продолжительности, возможно, менее эффективный, чем индивидуально подобранная длительная схема, предусматривающая ежедневное инъекционное введение препаратов на протяжении не менее четырех месяцев. Ежемесячное выполнение бактериологических посевов в ходе контроля за эффективностью схем лечения МЛУ-ТБ имеет преимущества по сравнению с микроскопией мокроты в качестве единственного метода такого контроля, поскольку позволяет своевременно определить неудачный ход лечения и принять необходимые меры.

екомендации в отношении компонентного состава, продолжительности и контроля за эффективностью длительных схем лечения ТБ в целом применимы для детей и взрослых, ЛЖВ и пациентов с МЛУ-ТБ/РР-ТБ, вызванным штаммами с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам или другим препаратам, в связи с чем требуется соблюдение особых условий. В настоящее время бекваклин может назначаться детям с 6 лет, а деламанид – детям с 3 лет. Схемы лечения, компоненты и продолжительность которых значимо отличаются от рекомендованных (например, стандартизованная укороченная схема лечения МЛУ-ТБ, в которой вместо инъекционного препарата применяется бекваклин) могут быть изучены в рамках оперативных исследований. Ведущая роль будет принадлежать мерам поддержки, направленным на совершенствование диагностики и

других программных компонентов. До начала лечения МЛУ-ТБ необходимо надлежащим образом провести консультирование для всех пациентов, с тем чтобы обеспечить всестороннее участие в процессе принятия решений. Для лиц, приступающих к лечению МЛУ-ТБ, первостепенное значение имеют меры поддержки, ориентированной на пациента, в целях обеспечения приверженности лечению и активного мониторинга и управления безопасностью применения противотуберкулезных лекарственных средств. Новые указания будут дополнены дальнейшими рекомендациями по вопросу их осуществления в пересмотренном издании документа Руководство, дополняющее руководящие принципы ВОЗ по программному ведению больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью.

Таблица 1. Сводная информация об изменениях, внесенных в основанные на фактических данных рекомендации ВОЗ в 2018 году, в сравнении с предыдущими указаниями

ПРЕДЫДУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (2011-2017)	НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (2018)
<p>Лечение пациентов с РР-ТБ(6)</p> <p>Всем пациентам – детского возраста или взрослым – с РР-ТБ, у которых заболевание вызвано штаммом без устойчивости к изониазиду, либо о такой устойчивости ничего не известно, следует назначать рекомендованную схему лечения МЛУ-ТБ, укороченную или, при невозможности ее применения, длительную, в которую дополнительно включается изониазид.</p>	<p>[Минимальные изменения]</p> <p>Всем пациентам – детского возраста или взрослым – с РР-ТБ, у которых заболевание вызвано штаммом без устойчивости к изониазиду, либо о такой устойчивости ничего не известно, следует назначать рекомендованную схему лечения МЛУ-ТБ, длительную, в которую дополнительно включается изониазид, или стандартизованную укороченную схему лечения МЛУ-ТБ³.</p>

²Указаны настоятельные рекомендации, содержащиеся в документе от 2018 года; остальные рекомендации являются условными. Подробнее о градации рекомендаций и сфере их применения, а также о степени достоверности данных, лежащих в основе рекомендаций, см. в тексте настоящего документа или в предыдущих рекомендациях, на которые представлены ссылки. Прежние рекомендации, не подвергшиеся пересмотру в 2018 году, продолжают оставаться в силе до появления новых обзоров фактических данных, свидетельствующих о необходимости пересмотра.

³ Применение изониазида в составе длительных схем лечения ТБ рассмотрено в Разделе 1; укороченная схема лечения МЛУ-ТБ рассмотрена в разделе «Основные понятия», а также Разделе 3.

<p>Компоненты длительных схем лечения ТБ</p> <p>В ходе лечения пациентов с МЛУ-ТБ следует применять этионамид (или протионамид). (2)</p> <p>В ходе лечения пациентов с МЛУ-ТБ следует применять какой-либо препарат фторхинолонового ряда. (2)</p> <p>В ходе лечения пациентов с МЛУ-ТБ следует отдавать предпочтение препаратам фторхинолонового ряда более позднего поколения. (2)</p>	<p>[Существенные изменения⁴]</p> <p>Пациентам с МЛУ-ТБ/РР-ТБ, получающим лечение по длительной схеме, следует назначать три препарата из Группы А и по крайней мере один препарат из Группы В. Таким образом, рекомендуется схема, содержащая не менее четырех противотуберкулезных препаратов, которые могут оказаться эффективными, при этом не менее трех препаратов включается в последующий курс лечения после отмены бекваклина⁵. В случае если используется только один или два препарата из Группы А, следует включить два препарата из группы В. При невозможности составить схему лечения только из препаратов, входящих в Группу А и В, она дополняется препаратами Группы С.</p> <p>Канамицин и капреомицин не следует включать в длительную схему лечения пациентов с МЛУ-ТБ/РР-ТБ.</p>
---	---

⁴В тексте настоящего документа и в Таблице 2 представлены сведения об определении приоритета при выборе препаратов, эффективных в отношении возбудителя ТБ, их оптимальном количестве, а также подробная информация об их применении.

⁵Классификация препаратов согласно рекомендациям 2018 года: Группа А = левофлоксацин/моксифлоксацин, бекваклин, линезолид; Группа В = клофазимин, циклосерин/теризидон; Группа С = этамбутол, деламанид, пипразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид, ПАСК (также см. Таблицу 2).

ПРЕДЫДУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (2011-2017)	НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (2018)
<p>В ходе интенсивной фазы лечения пациентам с РР-ТБ или МЛУ-ТБ рекомендуется назначать схему лечения не менее, чем из пяти эффективных противотуберкулезных препаратов, включая пирозинамид и четыре препарата второй линии: один – из Группы А, один – из Группы В и не менее двух из Группы С⁶. В случае если не удастся составить схему с минимально необходимым числом эффективных противотуберкулезных препаратов по указанному выше способу, можно перейти к выбору из Групп D2 и D3, и тем самым получить искомые пять компонентов.</p> <p>Схему лечения пациентов с РР-ТБ или МЛУ-ТБ рекомендуется дополнять изониазидом в высокой дозе и/или этамбутолом.(6)</p> <p>Схему, которая рекомендована ВОЗ для лечения легочного МЛУ-ТБ у взрослых, можно дополнять бедаквилином. (3)</p> <p>Схему, которая рекомендована ВОЗ для лечения легочного МЛУ-ТБ у лиц старше 5 лет, можно дополнять дельтаманидом. (4)</p> <p>Длительную схему лечения, рекомендованную ВОЗ, можно дополнять дельтаманидом у детей и подростков (6 – 17 лет), страдающих ТБ с множественной лекарственной устойчивостью или ТБ, устойчивым к рифампицину (МЛУ-ТБ/РР-ТБ), которым не показано лечение МЛУ-ТБ по ускоренной схеме, при соблюдении ряда условий. (5)</p>	<p>В длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ следует включать левофлоксацин или моксифлоксацин (настоятельная рекомендация).</p> <p>В длительные схемы лечения МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте 18 лет и старше следует включать бедаквилин (настоятельная рекомендация). Также допускается включение бедаквилина в длительные схемы лечения МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет.</p> <p>В длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ следует включать линезолид (настоятельная рекомендация).</p> <p>Допускается включение клофазимина и циклосерина или теризидона в длительную схему лечения пациентов с МЛУ-ТБ/РР-ТБ.</p> <p>Допускается включение этамбутола в длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ.</p> <p>Допускается включение дельтаманيدا в длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ у пациентов в возрасте 3 лет и старше.</p> <p>Допускается включение пирозинамида в длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ.</p>

⁶ Классификация препаратов согласно рекомендациям 2016 года: Группа А=левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин; Группа В=амикацин, капреомицин, канамицин, (стрептомицин); Группа С=этионамид (или протинамид), циклосерин (или теризидон), линезолид, клофазимин; Группа D2=бедаквилин, дельтаманид; Группа D3=ПАСК, имипенем-циластатин, меропенем, амоксициллин-клавуланат, (тиоацетазон). [В Группу D1 входили пирозинамид, этамбутол и изониазид в высокой дозе](6)

ПРЕДЫДУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (2011-2017)	НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (2018)
	<p>Допускается включение имипенема-циластатина или меропенема в длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ.⁷</p> <p>Допускается включение амикацина в длительную схему лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ у пациентов в возрасте 18 лет и старше при наличии подтвержденной чувствительности возбудителя к препарату и принятии надлежащих мер по контролю за неблагоприятным побочным действием препарата. При недоступности амикацина допускается его замена на стрептомицин при соблюдении тех же условий.</p> <p>Включение этионамида или протинамида в длительную схему лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ допускается в случаях, если бедаквилин, линезолид, клофазимин или дельтаманид не применяются или отсутствует возможность включить в схему более предпочтительные препараты.</p> <p>Включение ПАСК в длительную схему лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ допускается в случаях, если бедаквилин, линезолид, клофазимин или дельтаманид не применяются или отсутствует возможность включить в схему более предпочтительные препараты.</p> <p>В длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ не следует включать клавулановую кислоту (настоятельная рекомендация).⁷</p>

⁷ Имипенем-циластатин и меропенем назначаются с клавулановой кислотой, которая входит только в лекарственные формы с амоксициллином (амоксициллин-клавуланат). При включении клавулановой кислоты в схему лечения она не рассматривается в качестве дополнительного эффективного противотуберкулезного средства, и ее не следует назначать без имипенема-циластатина или меропенема.

ПРЕДЫДУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (2011-2017)	НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (2018)
<p>Продолжительность лечения ТБ по длительным схемам (2)</p> <p>При лечении МЛУ-ТБ рекомендуемая для большинства пациентов продолжительность интенсивной фазы лечения составляет восемь месяцев; продолжительность фазы можно изменять в зависимости от ответа пациента на лечение.</p> <p>При лечении пациентов со впервые установленным диагнозом МЛУ-ТБ (т.е. не получавших лечения по поводу МЛУ-ТБ ранее) рекомендуемая для большинства пациентов продолжительность полного курса лечения составляет 20 месяцев; продолжительность курса можно изменять в зависимости от ответа пациента на лечение.</p>	<p>[Минимальные изменения в отношении продолжительности интенсивной фазы лечения и продолжительности полного курса лечения; новая рекомендация в отношении продолжительности лечения после конверсии культуры]</p> <p>При лечении МЛУ-ТБ/PP-ТБ по длительной схеме с включением амикацина или стрептомицина рекомендуемая для большинства пациентов продолжительность интенсивной фазы лечения составляет 6-7 месяцев, при этом продолжительность курса можно сокращать или увеличивать в зависимости от ответа пациента на лечение.</p> <p>При лечении МЛУ-ТБ по длительной схеме рекомендуемая для большинства пациентов продолжительность полного курса лечения составляет 18-20 месяцев; продолжительность курса можно изменять в зависимости от ответа пациента на лечение.</p> <p>При лечении МЛУ-ТБ/PP-ТБ по длительной схеме рекомендуемая для большинства пациентов продолжительность лечения после конверсии культуры составляет 15-17 месяцев, при этом продолжительность курса можно изменять в зависимости от ответа пациента на лечение.</p>
<p>Назначение лечения МЛУ-ТБ по укороченной схеме(6)</p> <p>При лечении пациентов с PP-ТБ или МЛУ-ТБ, которые ранее не получали препаратов второй линии и у которых исключена или крайне маловероятна чувствительность возбудителя к препаратам фторхинолонового ряда и инъекционным препаратам второй линии, вместо длительной схемы лечения может назначаться схема лечения продолжительностью 9-12 месяцев.</p>	<p>[Минимальные изменения в отношении критериев назначения; при этом укороченная схема лечения ТБ не утрачивает своей значимости в качестве альтернативы]</p> <p>При лечении пациентов с МЛУ-ТБ/PP-ТБ, которые ранее не получали препараты второй линии, входящие в укороченную схему лечения ТБ, на протяжении более одного месяца или у которых исключена чувствительность возбудителя к препаратам фторхинолонового ряда и инъекционным препаратам второй линии, вместо длительной схемы лечения может назначаться схема лечения продолжительностью 9-12 месяцев.</p>

ПРЕДЫДУЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (2011-2017)	НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (2018)
<p>Сроки начала антиретровирусной терапии на фоне лечения МЛУ-ТБ(2) Рекомендуется приступать к антиретровирусной терапии по возможности в кратчайшие сроки (в первые восемь недель) от момента начала лечения туберкулеза у всех пациентов, страдающих ВИЧ и ТБ с лекарственной устойчивостью, который требует назначения противотуберкулезных препаратов второй линии, независимо от количества CD4 клеток.</p>	<p>[Без изменений, рекомендация остается в силе]</p>
<p>Выполнение микроскопии мазка мокроты и бактериологического посева для контроля за ответом на лечение(2)</p> <p>Для контроля за эффективностью лечения пациентов с МЛУ-ТБ не рекомендуется использовать микроскопию мазка мокроты в качестве единственного метода. Рекомендуется выполнять микроскопию мокроты в сочетании с бактериологическими посевами.</p>	<p>[В формулировку рекомендаций внесено положение о кратности в один месяц]</p> <p>При лечении пациентов с МЛУ-ТБ/PP-ТБ по длительным схемам в целях контроля за ответом на лечение рекомендуется, помимо выполнения микроскопии мазка мокроты, выполнять бактериологический посев мокроты (настоятельная рекомендация). Желательно повторять выполнение бактериологического посева мокроты ежемесячно.</p>
<p>Назначение хирургического лечения(6)</p> <p>При лечении PP-ТБ или МЛУ-ТБ наряду с рекомендованной схемой лечения МЛУ-ТБ может планомерно назначаться операция частичной резекции легкого (лобэктомия или клиновидная резекция).</p>	<p>[Без изменений, рекомендация остается в силе]</p>
<p>Модели оказания медицинской помощи при МЛУ-ТБ (в амбулаторных условиях/в стационаре) При лечении пациентов с МЛУ-ТБ следует отдавать предпочтение моделям помощи, которые преимущественно опираются на амбулаторное звено, нежели моделям, преимущественно опирающимся на госпитальное звено.(2)</p> <p>При лечении пациентов с МЛУ-ТБ рекомендуется отдавать предпочтение децентрализованной модели оказания медицинской помощи, нежели централизованной. (13)</p>	<p>[Без изменений, рекомендации остаются в силе]</p>

Рекомендации и замечания

Раздел 1. Компоненты длительных схем лечения ТБ

Рекомендации

1.1 Пациентам с МЛУ-ТБ/PP-ТБ, получающим лечение по длительной схеме, следует назначать три препарата из Группы А и по крайней мере один препарат из Группы В. Таким образом, реко-

мендуется схема, содержащая не менее четырех противотуберкулезных препаратов, которые могут оказаться эффективными, при этом не менее трех препаратов включается в последующий курс лечения после отмены бедаквилина. В случае если используется только один или два препарата из Группы А, следует включить два препарата из группы В.

При невозможности составить схему лечения только из препаратов, входящих в Группу А и В, она дополняется препаратами Группы С (условная рекомендация, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

1.2 Канамицин и капреомицин не следует включать в длительную схему лечения пациентов с МЛУ-ТБ/РР-ТБ (условная рекомендация, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

1.3 В длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ следует включать левофлоксацин или моксифлоксацин (настоятельная рекомендация, средняя степень определенности в отношении оценки эффекта).

1.4 В длительные схемы лечения МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте 18 лет и старше следует включать бедаквилин (настоятельная рекомендация, средняя степень определенности в отношении оценки эффекта). Допускается включение бедаквилина в длительные схемы лечения МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет (условная рекомендация, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

1.5 В длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ следует включать линезолид (настоятельная рекомендация, средняя степень определенности в отношении оценки эффекта).

1.6 Допускается включение клоfazимина и цикloserина или теризидона в длительную схему лечения пациентов с МЛУ-ТБ/РР-ТБ (условная рекомендация, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

1.7 Допускается включение этамбутола в длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ (условная рекомендация, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

1.8 Допускается включение деламанида в длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ у пациентов в возрасте 3 лет и старше (условная рекомендация, средняя степень определенности в отношении оценки эффекта).

1.9 Допускается включение пиразинамида в длительную схему лечения пациентов с МЛУ-ТБ/РР-ТБ (условная рекомендация, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

1.10 Допускается включение имипенема-циластатина или меропенема в длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ (условная рекомендация, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

1.11 Допускается включение амикацина в длительную схему лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ у пациентов в возрасте 18 лет и старше при наличии подтвержденной чувствительности возбудителя к препарату и принятии надлежащих мер по контролю за неблагоприятным побочным действием препарата. При недоступности амикацина допускается его замена на стрептомицин при соблюдении тех же условий (условная рекомендация, крайне низкая степень

определенности в отношении оценки эффекта).

1.12 Включение этионамида или протионамида в длительную схему лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ допускается в случаях, если бедаквилин, линезолид, клоfazимин или деламанид не применяются или отсутствует возможность включить в схему более предпочтительные препараты (условная рекомендация не использовать, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

1.13 Включение ПАСК в длительную схему лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ допускается в случаях, если бедаквилин, линезолид, клоfazимин или деламанид не применяются или отсутствует возможность включить в схему более предпочтительные препараты (условная рекомендация не использовать, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

1.14 В длительные схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ не следует включать препараты клавулановой кислоты (настоятельная рекомендация не использовать, низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).-9

Обоснование и фактические данные

Данный раздел посвящен схемам лечения МЛУ-ТБ, продолжительность которых превышает описанную в Разделе 3 укороченную схему лечения МЛУ-ТБ длительностью 9-12 месяцев. Рекомендации, представленные в данном разделе, относятся к двум вопросам по РИСО (см. Приложение 4), в частности Вопрос 2 по РИСО. Какие именно препараты при их включении в длительную схему, которая соответствует рекомендациям ВОЗ, с большей вероятностью могут улучшить результаты лечения?

Вопрос 3 по РИСО. Влияет ли назначаемое в интенсивной фазе лечения общее число препаратов – большее или меньшее пяти – на возможность улучшения результатов лечения без ущерба для профиля безопасности у пациентов, которые получают лечение МЛУ-ТБ/РР-ТБ по длительной схеме, составленной согласно рекомендациям ВОЗ?

На протяжении ряда лет ВОЗ продолжает выпускать рекомендации по составлению длительных схем лечения МЛУ-ТБ, и они были внедрены в целом ряде стран по всему миру(2),(6),(14). Приведенные в данном разделе рекомендации относятся ко всем разновидностям МЛУ-ТБ/РР-ТБ, в том числе, к формам заболевания, которые вызваны штаммами, чувствительными к изониазиду, штаммами с устойчивостью к изониазиду (т.е. МЛУ-ТБ), либо штаммами с устойчивостью к другим препаратам первой линии (полирезистентные) или второй линии (т.е. ШЛУ-ТБ). ВОЗ рекомендует, чтобы все пациенты – детского возраста или взрослые – с установленным диагнозом ТБ, вызванного штаммами с устойчивостью к рифампицину, получали лечение по схеме для МЛУ-ТБ (6). В руководстве от 2016 года согласно условной рекомендации в отношении компонентов длительных схем лечения ТБ в интенсивную фазу лечения предлагалось включать не менее пяти эффективных препара-

тов: пиразинамид и четыре препарата второй линии (см. Таблицу 1)(6).

Допускалось включение изониазида в высокой дозе и/ или этамбутола для дополнительного усиления схемы лечения. В связи с выходом на рынок и все более широким применением в последние годы новых препаратов, бедаквилина и деламаида, существенным снижением цены на моксифлоксацин и линезолид, что обусловило их большую доступность, а также с изменениями в отношении рекомендуемого компонентного состава и продолжительности длительных схем лечения ТБ по сравнению с предыдущими годами, было принято решение о своевременности пересмотра компонентного состава этой схемы лечения в данном обновленном издании.

Вероятность успешного исхода лечения у пациентов, получающих лечение МЛУ-ТБ по длительной схеме, зависит от особенностей пациента/напряженности эпидемиологической обстановки (в том числе, тяжесть течения заболевания, устойчивость возбудителя к действию препаратов, сопутствующие заболевания), а также от доступности медицинской помощи (напр., достаточное число препаратов, эффективных в отношении возбудителя ТБ, в составе схем лечения, надлежащее качество препаратов, контроль за НЛР и поддержка пациентов). Известно, что длительные схемы лечения ТБ, в которые включено достаточное число препаратов, эффективных в отношении возбудителя ТБ, повышают вероятность излечения и снижают риск смерти у взрослых и детей (15),(16),(17),(18). Компонентный состав длительных схем лечения определяется индивидуальным подбором препаратов, которые рассматриваются как эффективные, а также необходимостью включения в комбинации достаточного числа препаратов с целью увеличить вероятность безрецидивного выздоровления без сопутствующего увеличения токсичности. Состав схем лечения может быть стандартизованным (фиксированным) или индивидуализированным, в зависимости от потребностей пациента. Продолжительность длительных схем лечения составляет, как правило, 20 месяцев и более; рекомендации в отношении их продолжительности приведены далее, в Разделе 2.

Вероятность успешного исхода лечения у пациентов, получающих лечение МЛУ-ТБ по длительной схеме, зависит от особенностей пациента /напряженности эпидемиологической обстановки (в

том числе, тяжесть течения заболевания, устойчивость возбудителя к действию препаратов, сопутствующие заболевания), а также от доступности медицинской помощи (напр., достаточное число препаратов, эффективных в отношении возбудителя ТБ, в составе схем лечения, надлежащее качество препаратов, контроль за НЛР и поддержка пациентов). Известно, что длительные схемы лечения ТБ, в которые включено достаточное число препаратов, эффективных в отношении возбудителя ТБ, повышают вероятность излечения и снижают риск смерти у взрослых и детей (15),(16),(17),(18).

Компонентный состав длительных схем лечения определяется индивидуальным подбором препаратов, которые рассматриваются как эффективные, а также необходимостью включения в комбинации достаточного числа препаратов с целью увеличить вероятность безрецидивного выздоровления без сопутствующего увеличения токсичности. Состав схем лечения может быть стандартизованным (фиксированным) или индивидуализированным, в зависимости от потребностей пациента. Продолжительность длительных схем лечения составляет, как правило, 20 месяцев и более; рекомендации в отношении их продолжительности приведены далее, в Разделе 2.

До начала обсуждений Группой по подготовке Рекомендаций ВОЗ обратилась с открытым объявлением о сборе индивидуальных данных пациентов, проходящих лечение по схемам для МЛУ-ТБ/РР-ТБ, в том числе, данных о результатах лечения (19). Благодаря мета-анализу индивидуальных данных участников (IPD-MA), взрослых или детей, проходящих лечение МЛУ-ТБ по длительной схеме, имеется возможность изучения важных факторов успеха лечения, в том числе, его компонентного состава (15), (16), (20). При накоплении фактических данных многие препараты, применяемые в схемах лечения МЛУ-ТБ, изучались в основном в обсервационных исследованиях, и лишь небольшая их часть – в РКИ. По этой причине степень определенности этих фактических данных часто оценивается как низкая или крайне низкая. Сведения об источниках данных, которые использовались Группой по подготовке Рекомендаций при разработке ответов на два указанных в этом разделе вопроса по РИСО, приводятся ниже (подробнее о применявшихся методиках и плане аналитической работы см. Приложения 5 и 10)

⁸Группа А = левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид; Группа В = клофазимин, циклосерин/теризидон; Группа С = этамбутол, деламаид, пиразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид, ПАСК (также см. Таблицу 2).

⁹Имипенем-циластатин и меропенем назначаются с клавулановой кислотой, которая входит только в лекарственные формы с амоксициллином (амоксициллин-клавуланат). Амоксициллин-клавуланат не рассматривается в качестве дополнительного эффективного противотуберкулезного средства, и ее препараты не следует назначать без имипенема-циластатина или меропенема.

¹⁰Учитывая то обстоятельство, что препараты для лечения МЛУ-ТБ непосредственно сравнивались в различных дозах лишь в небольшом количестве исследований, маловероятно влияние результатов систематических обзоров на порядок подбора дозы.

Вопрос 2 по PICO (выбор конкретных препаратов): Прежде всего, с целью анализа успеха лечения, неудач лечения, рецидивов и случаев смерти при использовании конкретных препаратов в рамках длительной схемы лечения применялся масштабный мета-анализ индивидуальных данных участника (IPD-MA) 2018 года на материале 13 104 историй болезни пациентов, участвовавших в общей сложности в 53 исследованиях в 40 странах мира. Индивидуальные данные участников 2018 года содержат фактические сведения за предыдущие годы по ряду стран, в том числе, обширный комплект данных по Южной Африке, где многие пациенты получали лечение по схемам с бедаквилином. Во-вторых, с целью анализа нежелательных лекарственных реакций (НЛР), обусловивших полную отмену определенных препаратов длительной схемы лечения, был изучен блок индивидуальных данных из 5 450 историй болезни пациентов, участвовавших в 17 исследованиях, а также материалы еще 10 исследований, в которых проводился учет НЛР, вызванных только бедаквилином (N=130), линезолидом (N=508) или карбапенемами (N=139).

Помимо этой информации Группа по подготовке Рекомендаций изучала неопубликованные данные III фазы Исследования 213 деламанида (21); а также данные в отношении профиля безопасности и фармакологического действия бедаквилина (Фаза II исследования TMC207-C211 и Фаза I/II исследования IMPAACT P1108) и деламанида (Фаза I исследования 242-12-245, Фаза I исследования 242-12-232, Фаза II исследования 242-07-204, Фаза II исследования 242-12-233) по материалам неопубликованных исследований в педиатрии. (см. Приложение 10). Кроме того, был выполнен поиск по литературе на предмет исследований, где проводился бы учет результатов лечения пациентов иными препаратами, нежели предусмотрено рекомендациями 2016 года: перхлорном, гамма-интерфероном и сутезолидом.

Вопрос 3 по PICO (количество препаратов, которое, возможно, окажется эффективным): с целью анализа успеха лечения, неудач лечения, рецидивов и случаев смерти при использовании оптимального числа препаратов, подлежащих включению в длительные схемы, была рассмотрена информация о подгруппе из 8 957 пациентов, участвовавших в общей сложности в 47 исследованиях, из комплекта индивидуальных данных, которые применялись для разработки ответа на вопрос 2 по PICO, представленный выше. В комплекте индивидуальных данных по 3 570 пациентам, участвовавшим в 16 исследованиях, имелись сведения о дате начала и дате окончания приема конкретных препаратов, в отношении которых проводились тесты на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), а по 5 387 пациентам, участвовавшим в 31 исследовании, наряду с результатами ТЛЧ имелись сведения о конкретных препаратах, которые применялись как в интенсивной фазе лечения, так и в фазе продолжения лечения. Поскольку этот вопрос

затрагивает число препаратов, применяемых как в интенсивной фазе лечения, так и в фазе продолжения лечения, данные о пациентах, не получавших инъекционных препаратов, и пациентах с неопределенным статусом сведений об интенсивной фазе лечения исключались из рассмотрения (N=476). Также исключались из рассмотрения данные о пациентах со статусом «излечен» или «лечение завершено» с продолжительностью лечения менее 18 месяцев, т.е. минимального срока лечения по длительной схеме, который ВОЗ рекомендовала ранее (N=346). При разработке ответа на вопрос 3 по PICO в случаях, по которым были доступны результаты ТЛЧ, препарат считался эффективным при выявленной чувствительности к нему и неэффективным – при выявленной устойчивости. При отсутствии результатов ТЛЧ дальнейшая работа разворачивалась по одному из двух направлений: (1) В случае если распространенность устойчивости к соответствующему препарату составляла <10% в той же популяции (та же страна, либо тот же исследовательский центр, при условии нахождения на территории той же страны, либо все исследовательские центры в случае если местные данные недоступны), в отсутствие результатов ТЛЧ препарат считался эффективным. Данное положение применимо к следующим препаратам: циклосерин или теризидон, линезолид, клофазимин, бедаквилин, карбапенемы и деламанид. (2) В случае если распространенность устойчивости к соответствующему препарату составляла $\geq 10\%$ в той же популяции (та же страна, либо тот же исследовательский центр, при условии нахождения на территории той же страны, либо все исследовательские центры в случае если местные данные недоступны), в отсутствие результатов ТЛЧ для оценки эффективности принимались расчетные результаты ТЛЧ. В случае если расчетный результат указывал на чувствительность, препарат рассматривался как эффективный; в случае если расчетный результат указывал на устойчивость, препарат не рассматривался как эффективный. Данное положение применимо к следующим препаратам: пиразинамид, этамбутол, инъекционные препараты второй линии, фторхинолоны, ПАСК, этионамид или протионамид. Следующие лекарственные средства не учитывались при определении числа потенциально эффективных препаратов (независимо от результатов ТЛЧ и их доступности): изониазид (в том числе, в высокой дозе), рифампицин, рифабутин, тиацетазон, амоксициллин-клавуланат или антибиотиков группы макролидов. При изучении фактических данных и составлении рекомендаций Группа по подготовке Рекомендаций приняла во внимание необходимость охвата этим документом важных отдельных групп пациентов, которые были недостаточно представлены в мета-анализе индивидуальных данных участника (IPD-MA) 2018 года, в частности, детей. При отсутствии сведений в отношении детей экстраполировались сведения, имевшиеся в отношении взрослых.

Самые убедительные из имеющихся на сегодняшний день фактических данных использовались при составлении рекомендаций в отношении схемы лечения, обладающей высокими показателями безрецидивного выздоровления, позволяющей снизить вероятность летального исхода и дополнительного возникновения устойчивости с одновременным снижением негативного воздействия. Группе по подготовке Рекомендаций было известно о мета-анализе индивидуальных данных, который лег в основу рекомендаций по лечению ТБ от 2016 года (17), на материале 975 историй болезни детей с МЛУ-ТБ легочной или внелегочной локализации, которым этот диагноз был поставлен клинически или подтвержден бактериологическими методами. Сведения о детях с диагнозом ШЛУ-ТБ исключались из рассмотрения (n=36), поскольку схемы их лечения сочли не подлежащими сравнению со схемами лечения МЛУ-ТБ, а чрезвычайно малое число этих пациентов не позволяло провести анализ группы в качестве самостоятельной единицы. В этот комплект данных не вошли результаты каких бы то ни было РКИ (о факте проведения каких бы то ни было РКИ по соответствующей теме на тот момент не было известно), а степень определенности в оценке эффекта на основе этих фактических данных была расценена как крайне низкая.

Замечания

Руководствуясь, прежде всего, оценкой эффекта, полученной при ответе на вопрос 2 по RICO (соответствующие оценки доказательной базы по методологии GRADE в отношении каждого препарата, а также механизма принятия решений представлены в Приложениях 8 и 9) по данным мета-анализа индивидуальных данных пациентов 2018 года, а также Исследования 213 (деламанид), группа по подготовке Рекомендаций оценила зависимость исходов лечения пациентов от включения конкретных препаратов в состав длительных схем лечения ТБ. После всесторонней оценки соотношения потенциальной пользы и потенциального риска были выработаны рекомендации по каждому из препаратов; при этом препараты относили к одной из трех групп (см. Таблицы 2-4).

- Группа А: фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид расценены как высокоэффективные; в отсутствие противопоказаний они рекомендованы для включения во все схемы;

- Группа В: клоfazимин и циклосерин или теризидон – рекомендованы условно в качестве препаратов второго выбора;

- Группа С: все остальные препараты, которые могут быть применены при невозможности составить схему лечения из компонентов Групп А и В. Препараты Группы С ранжированы по соотношению потенциальной пользы и потенциального риска, которое обычно ожидается от применения каждого из них.

Прочие препараты, не включенные в Группы А-С:

- Канамицин и капреомицин – при их применении отмечены худшие результаты, в связи с чем они более не рекомендуются в составе схем лечения МЛУ-ТБ.

- Гатифлоксацин и изониазид в высокой дозе применялись у небольшого числа пациентов, а тиаоацетазон не применялся вовсе. Препараты гатифлоксацина гарантированного качества в настоящее время недоступны.

Польза применения тиаоацетазона в составе современных длительных схем лечения не ясна; более того, препараты гарантированного качества в настоящее время недоступны. Применение изониазида в высокой дозе может быть полезным для пациентов с заболеванием, вызванным чувствительными к изониазиду штаммами (см. подраздел «Отдельные группы пациентов» ниже).

- Включение клавулановой кислоты в схемы лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ допускается только в качестве вспомогательного средства в сочетании с карбапенемами (имипенемом-циластатиним и меропенемом). При таком назначении клавулановой кислоты ее следует принимать с каждой дозой карбапенема; препарат не следует рассматривать в качестве дополнительного эффективного противотуберкулезного средства.

Вынесение рекомендаций, касающихся перхлорона, гамма-интерферона или сутезолида не представлялось возможным по причине отсутствия сведений об итоге лечения пациентов по результатам соответствующих исследований.

Принимая во внимание использование бедаквилина у пациентов в возрасте до 18 лет, а также учитывая, что зависимость «экспозиция-ответ» (профили эффективности) во взрослой популяции может быть экстраполирована на детскую популяцию, Группа по подготовке Рекомендаций пришла к заключению о том, что дозы, изученные в группах детей и подростков в ходе двух исследований (Фаза II исследования ТМС207-С211 и Фаза I/II исследования ИМРААСТР1108; Приложение 10), вероятно, не создают воздействий, влекущих за собой увеличение вероятности неэффективного лечения в отношении пациентов в возрасте от 6 до 17 лет. Представляется, что вероятность ухудшения профиля безопасности у принимавших участие в исследовании детей различных возрастов вплоть до 6 лет, все из которых были ВИЧ-негативными и имели ограниченное воздействие других препаратов, вызывающих увеличение интервала QT, не превышает таковую для взрослых. Вариативность, имеющаяся в ограниченной выборке, не позволяет комментировать зависимость «экспозиция-ответ» (безопасность). Группа по подготовке Рекомендаций пришла к заключению о том, что соотношение риска и пользы при назначении бедаквилина пациентам в возрасте от 6 до 17 лет сопоставимо с таковым для взрослых, однако подчеркнула, что повышение уровня этой рекомендации до настоящего возможно только при наличии большего объема данных.

В отношении применения деламанида у детей в возрасте младше 6 лет Группа по подготовке Рекомендаций пришла к выводу о том, что на основании результатов в популяции взрослых, а также на основании изученных фармакологических параметров и параметров безопасности экстраполяция показателей эффективности и безопасности допускается только для возрастной группы от 3 до 5 лет и не допускается для группы младше 3 лет (см. Приложение 10).

Характеристики фармакологического воздействия в популяции детей от 3 до 5 лет были сопоставимы с характеристиками в популяции взрослых и не превышали аналогичных показателей в популяции детей старше 6 лет, – возрастной группы, для которой применение деламанида ранее уже было рекомендовано Группами по подготовке Рекомендаций на пре-

дыдущих заседаниях(4),(5). По имеющимся данным лабораторной диагностики и кардиологических исследований представляется, что в популяции детей от 3 до 5 лет не имеется других проблемных областей, касающихся безопасности препарата, помимо тех, что выявлены в популяции взрослых. Тем не менее, Группа по подготовке Рекомендаций полагает, что введение препарата в требуемой дозе детям в возрасте от 3 до 5 лет затруднительно, поскольку в исследовании применялась особая лекарственная форма (25 мг.), которая, скорее всего, останется недоступной в обозримом будущем, тогда как единственная форма, имеющаяся на сегодняшний день – таблетированный препарат для взрослых (50 мг.) – не является биоэквивалентной, и ее модификация без ущерба для эффективности крайне сложна.

Таблица 2. Группы препаратов, рекомендованных в составе длительных схем лечения ТБ¹

ГРУППЫ И ДЕЙСТВИЯ	ПРЕПАРАТ	
Группа А: Включить все три препарата	Левифлоксацин <u>ИЛИ</u> моксифлоксацин	Lfx Mfx
	Бедаквилин ^{2,3}	Bdq
	Линезолид ⁴	Lzd
Группа В: Дополнительно включить один или оба препарата	Клофазимин	Cfz
	Циклосерин <u>ИЛИ</u> теризидон	Cs Trd
Группа С: Дополнительно включить при составлении полной схемы, а также в случаях, когда препараты Групп А и В не могут применяться	Этамбутол	E
	Деламанид ^{3,5}	Dlm
	Пиразинамид ⁶	Z
	Имипенем-циластатин <u>ИЛИ</u> меропенем ⁷	Ipm-Cln Mpm
	Амикацин (ИЛИ стрептомицин) ⁸	Am (S)
	Этионамид <u>ИЛИ</u> протионамид ⁹	Eto Pto
	ПАСК ⁹	PAS

1 таблица служит для помощи в составлении индивидуализированной длительной схемы лечения МЛУ-ТБ (компонентный состав рекомендованной укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ в основном стандартизован, см. Раздел 3). Препараты Группы С ранжированы по предпочтительности применения в порядке убывания по разным причинам. Длительные схемы лечения пациентов, чьи данные были проанализированы в мета-анализе (IPD-MA) 2018 года, не включали тиоацетазона (Т), а число пациентов, получавших гатифлоксацин (Gfx) и изониазид в высокой дозе (Нh) было чрезвычайно малым для содержательного анализа. Вынесение рекомендаций, касающихся перхлорона, гамма-интерферона или су-тезолида не представлялось возможным по причине отсутствия сведений об итоге лечения пациентов по результатам соответствующих исследований (см. Приложение 10).

2 Объем фактических данных, касающихся безопасности и эффективности бедаквилена за пределами 6 месяцев применения и в возрасте до 6 лет, был недо-

статочным для анализа. Использование бедаквилена за этими рамками следует осуществлять в соответствии с опытом применения не по установленному назначению ('off-label')(22).

3 Объем фактических данных, касающихся одновременного применения бедаквилена и деламанида, был недостаточным для анализа.

4 Показано, что применение линезолида на протяжении, по меньшей мере, 6 месяцев повышает эффективность, однако токсичность может ограничивать использование препарата. Результаты анализа указывают, что применение линезолида на протяжении всего курса лечения оптимизирует его эффект (порядка 70% пациентов, в отношении которых имеются сведения, получали линезолид более 6 месяцев, а 30% – на протяжении 18 месяцев или всего курса). По данным дополнительного анализа материалов мета-анализа индивидуальных данных не удалось выявить предикторов ранней отмены линезолида.

5 Объем фактических данных, касающихся безопас-

ности и эффективности деламанида за пределами 6 месяцев применения и в возрасте до 3 лет, был недостаточным для анализа. Использование деламанида за этими рамками следует осуществлять в соответствии с опытом применения не по установленному назначению ('off-label')(22).

6 Пиразинамид рассматривается как препарат, эффективный в отношении возбудителя ТБ, только в том случае, если по результатам ТЛЧ к нему выявлена чувствительность возбудителя.

7 Каждый прием имипенема-циластатина и меропенема сопровождается приемом клавулановой кислоты, которая входит только в лекарственные формы с амоксициллином (амоксициллин-клавуланат). Амоксициллин-клавуланат не рассматривается в качестве дополнительного эффективного противотуберкулезного средства, и его не следует назначать без имипенема-циластатина или меропенема.

8 Назначение амикацина и стрептомицина следует рассматривать лишь при условии подтвержденной

результатами ТЛЧ чувствительности возбудителя и доступности качественного аудиологического контроля за состоянием слуха. Назначение стрептомицина следует рассматривать только в случае невозможности применения амикацина (препарат недоступен или подтверждена устойчивость), а также при наличии чувствительности возбудителя, подтвержденной ТЛЧ (устойчивость к стрептомицину не определяется молекулярно-генетическими методами выявления устойчивости к препаратам второй линии, требуется применение фенотипических методов ТЛЧ). Канамицин и капреомицин более не рекомендуются для применения в составе схем лечения МЛУ-ТБ.

9 Эти препараты продемонстрировали свою эффективность только в составе схем, не включающих бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид и, таким образом, их можно рассматривать только при невозможности включения в схему других препаратов.

Таблица 3. Относительный риск (i) неэффективного лечения или рецидива, а также (ii) летального исхода (по сравнению с успешным лечением), данные мета-анализа индивидуальных данных (IPD-MA) 2018 года в отношении длительных схем лечения МЛУ-ТБ, а также Исследования 213 деламанида (популяция пациентов, включенных в испытание) ¹¹

Препарат		Неэффективное лечение или рецидив по сравнению с успешным лечением		Летальный исход по сравнению с успешным лечением	
		Число пролеченных больных	Скорректированное отношение шансов (ДИ 95%)	Число пролеченных больных	Скорректированное отношение шансов (ДИ 95%)
А	Левифлоксацин ИЛИ моксифлоксацин	3 143	0,3(0,1-0,5)	3 551	0,2(0,1-0,3)
	Бедаквилин	1 391	0,3(0,2-0,4)	1 480	0,2(0,2-0,3)
	Линезолид	1 216	0,3(0,2-0,5)	1 286	0,3(0,2-0,3)
В	Клофазимин	991	0,3(0,2-0,5)	1 096	0,4(0,3-0,6)
	Циклосерин ИЛИ теризидон	5 483	0,6(0,4-0,9)	6 160	0,6(0,5-0,8)
С	Этамбутол	1 163	0,4(0,1-1,0)	1 245	0,5(0,1-1,7)
	Деламанид	289	1,1(0,4-2,8)*	290	1,2(0,5-3,0)*
	Пиразинамид	1 248	2,7(0,7-10,9)	1 272	1,2(0,1-15,7)
	Имипенем-циластатин ИЛИ меропенем	206	0,4(0,2-0,7)	204	0,2(0,1-0,5)
	Амикацин	635	0,3(0,1-0,8)	727	0,7(0,4-1,2)
	Стрептомицин	226	0,5(0,1-2,1)	238	0,1(0,0-0,4)
	Этионамид ИЛИ протионамид	2 582	1,6(0,5-5,5)	2 750	2,0(0,8-5,3)
	ПАСК	1 564	3,1(1,1-8,9)	1 609	1,0(0,6-1,6)
Прочие препараты	Канамицин	2 946	1,9(1,0-3,4)	3 269	1,1(0,5-2,1)
	Капреомицин	777	2,0(1,1-3,5)	826	1,4(0,7-2,8)
	Амоксициллин-клавулановая кислота	492	1,7(1,0-3,0)	534	2,2(1,3-3,6)

Примечание

* приведены значения нескорректированного отношения рисков согласно сведениям, которые были представлены исследователями, проводившими Исследование 213, по состоянию на 24 месяц.

¹¹ Подробнее об обосновании оценок и дополнительных факторах, принимавшихся во внимание Группой по подготовке Рекомендаций при составлении обновленной классификации препаратов для включения в длительные схемы лечения ТБ, которая отражена в Таблице 2, см. текст данного документа, Таблицу 4 и Приложения 8-10.

В результате анализа данных в рамках вопроса 3 по РИСО было установлено, что при применении современных длительных схем лечения МЛУ-ТБ риски неэффективности лечения, рецидива и летального исхода сопоставимы в случае начала лечения комбинацией из четырех, пяти и шести вероятно эффективных препаратов. Также при анализе было показано, что назначение пациентам трех препаратов в фазе продолжения лечения – ситуация, которая может возникнуть, когда было начато лечение четырьмя препаратами, а по окончании интенсивной фазы инъекционный препарат был отменен – не приводило к худшему по сравнению с назначением четырех препаратов ходу лечения.

Принимая во внимание повышение вероятности нежелательных лекарственных реакций, лекарственных взаимодействий и количества принимаемых лекарственных средств при увеличении числа компонентов схемы лечения, было бы желательно назначать пациентам минимально необходимое число препаратов, которое позволит добиться сопоставимых показателей безрецидивного выздоровления. Принимая решение о минимально необходимом количестве препаратов,

Группа по подготовке Рекомендаций учитывала аналитические данные, касающиеся схем, в которые включены инъекционные препараты, с полным пониманием того факта, что в дальнейшем при составлении длительных схем лечения планируется все чаще отказываться от инъекционных форм. Кроме того, важно было предусмотреть случаи отмены нескольких препаратов по прошествии первых месяцев лечения: либо в связи с особенностями показаний к применению – прием бедаквина и деламанида, как правило, прекращают через 6 месяцев от начала лечения.

- либо с особенностями переносимости препаратов (в частности, линезолида; Таблица 3), иными словами, случаи, когда на протяжении большей части курса лечения в схему включено на два основных препарата меньше, чем в самом начале. С другой стороны, в мета-анализе индивидуальных данных 2018 года содержались сведения о свыше чем 300 пациентах, получавших линезолид на протяжении не менее одного месяца, в основном, в дозировке 600 мг/день, и о продолжительности применения препарата. Лишь около 30% пациентов получали линезолид на протяжении 1-6 месяцев, тогда как более 30% пациентов получали его свыше 18 месяцев, и в этой группе были реже всего отмечались случаи неэффективного лечения, утери для последующего наблюдения и летальные исходы. Согласно данным графика, отражающего взаимосвязь между длительностью приема

линезолида и неэффективностью лечения, оптимальная продолжительность применения препарата составляет порядка 20 месяцев, что обычно соответствует полному курсу лечения МЛУ-ТБ по длительной схеме (хотя в подобных анализах не учитывается так называемая «ошибка выжившего», т.е. пациенты, которые завершают полный курс лечения, с большей вероятностью имеют успешные результаты лечения, поскольку случаи смерти и утери для последующего наблюдения регистрируются на более ранних этапах). Выявить закономерную связь определенных видов НЛР с продолжительностью лечения не удалось, хотя в ряде случаев сообщалось о нейропатии зрительного нерва, которая, как известно, коррелирует с длительным приемом линезолида (23), и гематологической токсичности, проявлявшейся независимо от длительности приема препарата.

Таким образом, Группа по подготовке Рекомендаций рекомендовала, по возможности, включать в схемы лечения все три препарата из Группы А и как минимум один препарат из Группы В, с тем чтобы лечение начиналось не менее, чем с четырех потенциально эффективных препаратов, а после отмены бедаквина – продолжалось приемом как минимум трех. В случае если используется только один или два препарата из Группы А, следует включить два препарата из группы В. При невозможности составить схему лечения только из препаратов, входящих в Группу А и В, она дополняется препаратами Группы С. В случае если существует вероятность отмены двух препаратов из Группы А до окончания лечения (напр., бедаквин отменяют на шестой месяц, а линезолид – на раннем этапе ввиду его непереносимости), может быть рекомендовано приступить к лечению пятью препаратами, эффективными в отношении возбудителя ТБ, вместо четырех. Данные положения, скорее всего, применимы для большинства пациентов с МЛУ-ТБ, в том числе таких, у которых заболевание вызвано возбудителем с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам или другим препаратам.

Отдельные группы пациентов

МЛУ-ТБ/РР-ТБ без дополнительной устойчивости/с дополнительной устойчивостью: Успех длительной схемы лечения более вероятен при условии, что ее подбор основывается на достоверных данных о лекарственной устойчивости возбудителя. Особенности составления длительных схем лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ на фоне наличия у возбудителя дополнительной устойчивости (в том числе, ШЛУ-ТБ) подчинены принципам, схожим с принципами лечения других групп пациентов с МЛУ-ТБ. В идеальном случае, у всех пациентов с МЛУ-ТБ до начала

Таблица 4. Серьезные побочные явления у пациентов, получающих лечение МЛУ-ТБ, по длительной схеме

Препарат	Абсолютное значение риска НЛР	
	Медиана %	ДИ 95%
Бедаквилин	2,4%	[0,7 , 7,6]
Моксифлоксацин	2,9%	[1,4 , 5,6]
Амоксициллин-клавулановая кислота	3,0%	[1,5 , 5,8]
Клофазимин	3,6%	[1,3 , 8,6]
Этамбутол	4,0%	[2,4 , 6,8]
Левифлоксацин	4,1%	[1,9 , 8,8]
Стрептомицин	4,5%	[2,3 , 8,8]
Циклосерин/ теризидон	7,8%	[5,8 , 10,9]
Капреомицин	8,4%	[5,7 , 12,2]
Пиразинамид	8,8%	[5,6 , 13,2]
Этионамид/ протионамид	9,5%	[6,5 , 14,5]
Амикацин	10,3%	[6,6 , 17,0]
Канамидин	10,8%	[7,2 , 16,1]
ПАСК	14,3%	[10,1 , 20,7]
Тиоацетазон	14,6%	[4,9 , 37,6]
Линезолид	17,2%	[10,1 , 27,0]

лечения необходимо проводить определение чувствительности возбудителя по меньшей мере к фторхинолонам. При рассмотрении вопроса о возможности назначения укороченной схемы лечения или включения амикацина в состав схемы, представляется разумным выполнение быстрых тестов в отношении инъекционных препаратов второй линии. Другие тесты на определение устойчивости к таким препаратам как бедаквилин, деламанид, линезолид, пиразинамид, а также определение мутаций, которые часто связывают с возникновением устойчивости к изониазиду и этионамиду/протионамиду, могут помочь в информированном выборе подходящей схемы (например, исключить укороченную схему) и ее состава. В настоящее время не существует апробированного быстрого теста для определения устойчивости к пиразинамиду, а время до получения достоверного результата фенотипических ТЛЧ может составлять несколько недель; иными словами, процесс принятия решения о включении пиразинамида в схему лечения или о его замене другим препаратом может отсрочить начало лечения на несколько недель. Во многих случаях результаты ТЛЧ по другим препаратам, которые обычно используют для лечения МЛУ-ТБ, оказываются не достаточно надежными для того, чтобы служить критерием подбора схемы лечения. По этой причине вероятность эффективно-

сти применения препарата может определяться другими составляющими (см. Аспекты практического осуществления). Если это еще не сделано, в программе по борьбе против ТБ необходимо предусмотреть возможность быстрого наращивания возможностей для выполнения ТЛЧ, а также приложить всемерные усилия для обеспечения доступа к апробированным быстрым молекулярным тестам. До тех пор, пока отсутствует возможность выполнения ТЛЧ в отношении препаратов второй линии – в том числе, бедаквилина, линезолида и клофазимина – принятие решений, касающихся лечения, может основываться на показателях вероятной устойчивости к соответствующим препаратам по данным клинического анамнеза конкретного пациента, а также данным эпиднадзора на уровне страны или региона. РР-ТБ: в случае если заболевание пациента, взрослого или ребенка, вызвано штаммом без устойчивости к изониазиду, такого пациента следует лечить по схеме, рекомендованной для МЛУ-ТБ: длительной с добавлением изониазида или укороченной у подходящих по критериям пациентов. Хотя изониазид в высокой дозе не включен в Группы А–С ввиду крайней ограниченности его применения в составе современных длительных схем лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ у взрослых, его, тем не менее, можно использовать в случае подтвержденной чувствительности возбу-

¹²По данным так называемого сетевого мета-анализа группы (“arm-based network”), проведенного в отношении группы пациентов, индивидуальные данные которых изучались в мета-анализе 2016 года; ввиду возникновения НЛР этим пациентам полностью отменяли какой-либо противотуберкулезный препарат (27 исследований) или регистрировали 3–5 степень тяжести НЛР (3 исследования). Оценить риски в отношении деламанида, имипенема-циластатина и меропенема не представлялось возможным ввиду недостаточного объема фактических сведений. Препараты, не включенные в Группы А, В или С выделены курсивом.

теля или при выявлении мутаций, как правило, не приводящих к возникновению полноценной устойчивости к изониазиду. Изониазид в высокой дозе отмечен как важный компонент схем лечения у детей в обзоре фактических данных к руководству ВОЗ 2016 года, на основании чего была выполнена экстраполяция применения препарата в популяции взрослых (17). Данный анализ выявил корреляцию между приемом изониазида в высокой дозе и наступлением успеха лечения в популяции детей с подтвержденным МЛУ-ТБ (скорректированное отношение шансов 5,9; ДИ 95% 1,7-20,5; $p=0,007$).

Дети: В мета-анализе индивидуальных данных пациентов 2018 года в основном фигурировали сведения о взрослых, и лишь в 181 из 13 104 случаев пациенты были моложе 15 лет. Тем не менее, рекомендации ВОЗ, касающиеся длительных схем лечения ТБ, в равной степени применимы как к детям, так и взрослым. Большая часть препаратов, входящих в длительные схемы лечения, долгие годы в похожих сочетаниях остается составной частью схем лечения МЛУ-ТБ у детей и взрослых. Группа по подготовке Рекомендаций рекомендовала применение бедаквилина у детей не младше 6 лет и деламанида – не младше 3 лет (см. Замечания). Вероятно, при приеме деламанида будет крайне затруднительно создать тот же фармакологический эффект, что и в исследовании у детей в возрасте 3–5 лет при приеме ими специальной лекарственной формы, таблетки 25 мг., поскольку единственная доступная в обозримом будущем лекарственная форма, таблетированный препарат для взрослых в дозе 50 мг., не является биоэквивалентом. Также имеются основания полагать, что таблетка препарата в лекарственной форме для взрослых может расколоться при попытке разделить ее на части, при этом она крайне горька и не обладает вкусовой привлекательностью. Попытки разделить на части, растолочь или растворить таблетку 50 мг. также могут негативно сказаться на биодоступности препарата. Деламанид подвержен окислению и не устойчив к тепловому воздействию, поэтому хранение фрагментов разделенной на части таблетки до следующего приема, скорее всего, приведет к поступлению в организм меньшего количества активного вещества и неуточненных продуктов окисления. У детей крайне желательно избегать схем лечения, содержащих инъекционные препараты, в особенности в раннем возрасте и на фоне слабой выраженности патологического процесса, т.е. в отсутствие недостаточности питания, тяжелых внелегочных поражений, полостей распада по данным рентгенографии органов грудной клетки и ВИЧ-инфекции. Потеря слуха может нанести непоправимый ущерб в освоении языка и способности к обучению в школе, поэтому в случае применения амикацина или стрептомицина у детей первостепенное значение имеет регулярное выполнение аудиометрического исследования (рекомендация 2018 года относится в первую очередь ко взрослым).

Внелегочный ТБ и туберкулезный менингит: Рекомендации ВОЗ, касающиеся длительных схем лечения МЛУ-ТБ также относятся к пациентам с внелегочными поражениями. Могут требоваться уточнения в зависимости от конкретной локализации патологического процесса. Лечение менингита, вызванного штаммами с МЛУ или РР, лучше всего проводить под контролем ТЛЧ и с учетом особенностей проникновения конкретных противотуберкулезных препаратов через гематоэнцефалический барьер. Левофлоксацин и моксифлоксацин хорошо проникают в центральную нервную систему (ЦНС)(24), равно как этионамид/протионамид, циклосерин/теризидон, линезолид и имипенем-циластатин(25),(26).

Судорожный синдром может чаще отмечаться у детей, страдающих менингитом, на фоне лечения имипенемом-циластатином (меропенем более предпочтителен для лечения менингита, а также у детей). Изониазид в высокой дозе и пиразинамид также могут достигать терапевтических концентраций в СМЖ, и их применение допускается при условии чувствительности возбудителя. ПАСК и этамбутол плохо проникают в ЦНС, и их не следует рассматривать в качестве препаратов, эффективных в отношении возбудителя ТБ, при менингите, вызванном штаммами с МЛУ. Амикацин и стрептомицин проникают в ЦНС при менингите только при наличии воспаления. Сведений о проникновении клофазимида, бедаквилина или деламанида в ЦНС накоплено недостаточно.

Беременность: Как правило, амикацин, стрептомицин, протионамид и этионамид противопоказаны при беременности. Данных о безопасности применения бедаквилина и деламанида при беременности и в период грудного вскармливания накоплено недостаточно. В подобных случаях рекомендуется индивидуализация длительной схемы лечения с включением в нее препаратов, обладающих лучше изученным профилем безопасности.

ВИЧ-инфекция: Наличие у пациента ВИЧ-инфекции, как правило, не требует изменения компонентного состава схемы лечения МЛУ-ТБ коренным образом. Может потребоваться исключение ряда лекарственных взаимодействий (например, бедаквилин и эфавиренца, см. также (27)). Тиоацетазон, более не включаемый в список рекомендованных к применению препаратов, не следует назначать ВИЧ-позитивным пациентам или тем, чей ВИЧ-статус неизвестен, из-за риска развития у ЛЖВ синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Необходимо тщательно исключать наличие ВИЧ-инфекции в тех немногих численных случаях, когда тиоацетазон включают в схему лечения.

Вопросы практического осуществления

Новые рекомендации знаменуют отход от ранее принятых принципов лечения МЛУ-ТБ/РР-ТБ. В случае большинства пациентов необходимо отдавать предпочтение схемам лечения с применением только пероральных препаратов; при разработке длительных

схем лечения МЛУ-ТБ инъекционные препараты не следует рассматривать в качестве первоочередных. Осуществление лечения МЛУ-ТБ в широком масштабе возможно при условии программного подхода, как это наглядно подтверждается на примере глобального распространения стандартизованных и индивидуализированных схем лечения МЛУ-ТБ в странах с низким, средним и высоким уровнем дохода по всему миру, в особенности, в течение последнего десятилетия (14). Хотя в данных пересмотренных рекомендациях отражены значимые изменения, касающиеся разделения препаратов на группы, а также состава длительных схем лечения ТБ, это вряд ли серьезным образом затруднит осуществление рекомендаций. Изменения в схемах лечения, которые влекут за собой изменение издержек, а также необходимость достаточной обеспеченности ресурсами для выполнения усовершенствованных требований по контролю, могут повлиять на темпы внедрения новых рекомендаций в программную практику; однако этот факт не должен препятствовать более широкому доступу большего числа нуждающихся пациентов к лечению, спасающему жизнь. Все препараты, рекомендованные для применения, доступны в рамках Глобального механизма по обеспечению лекарственными средствами, а большая часть – также из других источников в виде воспроизведенных препаратов гарантированного качества и доступных по цене. В течение последних лет бедаквилин доступен в рамках программы безвозмездной передачи препаратов (до марта 2019 года), а с производителем достигнуто соглашение о снижении стоимости в условиях с низким уровнем ресурсов. За исключением карбапенемов и бедаквилина в педиатрической практике последняя редакция Примерных перечней основных лекарственных средств ВОЗ (2017 год) включает все препараты, необходимые в составе длительных схем лечения. В августе 2018 года ВОЗ и другие технические и финансовые партнеры создали Целевую группу по поддержке перехода стран на новые рекомендации по лечению МЛУ-ТБ (Task force to support country transition towards new recommendations for the treatment of MDR-TB), которая приступила к разработке внедренческого решения в форме ответов на часто задаваемые вопросы (28). Целевая группа активизировала усилия для стимулирования необходимых страновых преобразований с целью применения обновленного руководства; речь идет, в частности, о пересмотре планов закупок, обучении и наращивании потенциала врачей, сестринского персонала, сотрудников лабораторий, фармацевтов и других работников здравоохранения с целью осуществления новых рекомендаций.

По возможности следует определять чувствительность возбудителя МЛУ-ТБ/РР-ТБ к препаратам, которые планируется включить в схему лечения у конкретных пациентов. Доступ к быстрым диагностическим тестам, которые позволят достоверно вы-

явить устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам поможет клиницистам принимать решения о том, подходит ли конкретному пациенту укороченная схема лечения МЛУ-ТБ, а также какие препараты следует включать в длительную схему лечения МЛУ-ТБ (для этой цели может подойти тест-система гибридного анализа GenoType MTBDRsl). Система GenoType MTBDRsl может использоваться как у взрослых, так и у детей, как в качестве прямого теста, так и непрямого теста (для материала внелегочной локализации). Тогда как мутации, вызывающие возникновение устойчивости к фторхинолонам и выявляемые при помощи теста GenoType MTBDRsl хорошо коррелируют с фенотипической устойчивостью к офлоксацину и левофлоксацину, корреляция с устойчивостью к моксифлоксацину (и гатифлоксацину) менее очевидна, и включать моксифлоксацин в схему лечения МЛУ-ТБ лучше всего на основании результатов фенотипических ТЛЧ.

Чрезвычайно важен тот факт, что новые рекомендации по составлению схем лечения сопровождаются неустанными усилиями по обеспечению более широкого применения ТЛЧ в отношении препаратов, для которых существуют надежные методики, а также по развитию и развертыванию ТЛЧ в отношении новых препаратов. С другой стороны, лечение, которое может спасти жизнь, не должно откладываться до момента появления всех результатов ТЛЧ, и на первом этапе может требоваться эмпирическое лечение по потенциально эффективной программе с последующим его уточнением по результатам ТЛЧ к моменту их появления.

Одно из важных наблюдений по результатам мета-анализа индивидуальных данных 2018 года в отношении длительных схем лечения заключается в том, что, если по результатам ТЛЧ выявлена устойчивость к конкретному препарату, его целесообразно заменить. Это наблюдение в том числе относилось и к препаратам, в отношении которых ТЛЧ или применявшаяся методика ТЛЧ не позволяли получить достоверных данных для принятия клинического решения. Хотя ТЛЧ играет важную роль в обеспечении более эффективного лечения, в отношении ряда компонентов схем лечения ТЛЧ выявляют неопределенные результаты (например, в случае циклосерина, стрептомицина, этамбутола). В ходе программной работы «вероятность эффективности», как правило, оценивается на основании одного или нескольких следующих признаков: (i) подтвержденная чувствительность возбудителя заболевания у конкретного пациента; (ii) подтвержденная устойчивость возбудителя заболевания у лица, вероятно, ставшего источником; отсутствие установленной устойчивости к другому препарату, разделяющему с искомым препаратом перекрестную резистентность; (iv) редкость применения конкретного препарата на определенной территории (возможно, низкий уровень устойчивости к препарату обеспечивается мерами в сфере

эпиднадзора); а также (v) конкретный препарат ранее не применялся в составе схемы, оказавшейся у того же пациента безуспешной. В случае неопределенности в отношении эффективности конкретного препарата допускается его включение в схему; однако при этом необходимо учитывать его как избыточный по сравнению необходимым целевым числом препаратов, и следует принять клиническое решение о том, имеет ли польза от его включения большую значимость по сравнению с дополнительно возникающей токсичностью, необходимостью приема избыточного количества препаратов или другими отрицательными аспектами. При составлении схемы лечения следует принимать во внимание соотношение потенциальной пользы и потенциального риска для конкретного пациента от применения препарата, в том числе, лекарственные взаимодействия (например, отдавать предпочтение левофлоксацину вместо моксифлоксацина, с тем чтобы дополнительно снизить вероятность удлинения интервала QT; включать пиразинамид в сочетании с бедаквилином, исходя из их возможного синергетического действия, как о том свидетельствует ряд источников (29), (30)).

Полагают, что для большинства пациентов применима схема лечения, в начале состоящая из 4 компонентов, при этом один из них – как правило, бедаквилин – отменяют к 6 месяцу. Учитывая, что в состав схемы после отмены бедаквилина на шестой месяц должно входить не менее 3 препаратов, эффективных в отношении возбудителя ТБ, в случае отмены еще какого-либо препарата по причине токсичности, его потребуется заменить другим. Препарат для замены будет необходимо выбрать либо из Группы В (если только клофазимин и цикloserин/теризидон уже не включены), либо из Группы С. Выбор из Группы С определяется порядком ранжирования препаратов, а также конкретными особенностями пациента и обстоятельствами. В определенных случаях может допускаться начало лечения пятью препаратами вместо четырех во избежание необходимости замены препарата после начала лечения, в частности: (i) существует вероятность отмены двух из четырех препаратов до окончания курса лечения, например, бедаквилин отменяется на шестой месяц, тогда как линезолид отменяется на раннем этапе ввиду токсичности; (ii) достоверных результатов ТЛЧ в отношении одного и более препаратов в составе схемы нет, однако известно, что в конкретных обстоятельствах устойчивость возбудителя к препарату высока; (iii) маловероятно, что препараты, входящие в состав схемы, будут способны обеспечить пациенту излечение (например, только 2 препарата из Групп А и В включены в схему).

Поскольку рекомендация применять укорочен-

ную схему лечения МЛУ-ТБ носит условный характер, пациент и поставщик услуг здравоохранения могут избрать длительную схему лечения для в тех случаях, когда пациенту подходит укороченная схема лечения МЛУ-ТБ, руководствуясь при этом конкретными обстоятельствами, в числе которых, например: неоднозначность результатов ТЛЧ или недоступность молекулярных методов для определения устойчивости к препаратам второй линии; недоступность клофазимина или другого препарата; предпочтение схемы, не содержащей инъекционных препаратов или состояние пациента, требующее безотлагательного начала лечения до появления результатов каких бы то ни было основных проб. В случае если конкретному пациенту не подходит укороченная схема лечения МЛУ-ТБ, следует повторно оценить его состояние на предмет возможности начала лечения по длительной схеме. Как правило, при назначении лечения МЛУ-ТБ по укороченной схеме, впоследствии при необходимости можно переводить пациентов на длительную схему, тогда как лечение по длительной схеме на протяжении 4 недель и более обычно не позволяет переводить пациентов на укороченную схему.

В данном обновленном издании рекомендаций также рассмотрены схемы дозирования препаратов, применяемых в схемах лечения МЛУ-ТБ у взрослых и детей, в зависимости от массы тела пациента (Приложение 6). Обновленные рекомендации в отношении дозировок обязаны своим появлением не только опыту специалистов Группы по подготовке Рекомендаций, но и всесторонним консультациям с рядом специалистов из других областей; они основываются на самых последних данных, касающихся оптимального применения соответствующих препаратов (31). Рекомендуется по возможности максимально придерживаться этих схем дозирования. Какие-либо манипуляции с таблетированными препаратами (попытка разделить на части, растолочь, растворить в воде), не оговоренные в инструкции по применению, следует сократить до минимума, поскольку это повлияет на биодоступность.

Мониторинг и оценка

У пациентов, получающих лечение по длительным схемам, необходимо вести контроль за ответом на лечение и безопасностью применения препаратов, назначая с разумной периодичностью соответствующие клинические и лабораторные пробы (7),(32). Могут иметься показания к электрокардиографии, поскольку в будущем большее количество схем лечения начнет включать в себя два или три препарата для одновременного приема, вызывающих удлинение интервала QT. В обновленном издании рекомендаций 2018 года имеется отдельная рекоменда-

¹³Тогда как замена одного препарата на другой по причине токсичности может быть приемлемой, этого не стоит делать на фоне признаков отсутствия ответа пациента на лечение (напр., неизменно положительные результаты бактериологических посевов или повторное появление положительного результата посева вслед за предшествовавшими отрицательными результатами). Необходимость замены двух и более препаратов по причине токсичности отвечает критериям неэффективности лечения (11).

Группа по подготовке Рекомендаций подчеркивает важность поддержки пациентов в целях завершения лечения согласно назначению. Значительный успех, достигнутый в обеих группах Фазы III исследования деламанида, наглядно свидетельствует о том, что обеспечение приверженности пациентов лечению и удержание в исследовании помогают свести к минимуму число случаев неэффективного лечения и летальных исходов. До начала лечения МЛУ-ТБ необходимо надлежащим образом провести консультирование для всех пациентов, с тем чтобы обеспечить всестороннее участие в процессе принятия решений. Информационные материалы для пациентов должны отражать информацию о последних изменениях, с тем чтобы пациенты были надлежащим образом информированы о возможностях лечения. Меры общественной поддержки, направленные на укрепление приверженности лечению, играют важную роль в системе оказания помощи за счет обеспечения ориентированного на пациента подхода. Необходимо следить за тем, чтобы применение схем лечения, увеличивающих издержки пациентов и требующих дополнительных услуг (например, более дорогие препараты или специализированные услуги) не подрывали принципов справедливости в здравоохранении за счет благоприятствования лицам и учреждениям с лучшей ресурсной обеспеченностью за счет менее обеспеченных учреждений и более уязвимых групп населения. Системам здравоохранения надлежит стремиться всячески гарантировать доступ к лечению сообразно потребностям и независимо от уровня доходов.

ция в отношении применения бактериологических посевов и микроскопии с целью контроля за бактериологическим ответом (см. Раздел 4 в части вопроса 7 по PICO). Механизмы по эпиднадзору за бактериологическим статусом, устойчивостью к лекарственным средствам и результатами лечения за последнее десятилетие были стандартизованы(11),(12). Систематическое наблюдение за НЛР в ходе лечения, а также по окончании лечения – недавнее нововведение в программах по борьбе против ТБ, и опыт его внедрения все еще накапливается в ряде стран. Необходимость такого наблюдения определяется, в первую очередь, частым применением новых препаратов и применением по новому назначению в составе схем лечения МЛУ-ТБ повсеместно; нередко – в комбинациях, опыт использования которых крайне ограничен. Лишь в небольшом числе программ ведется систематический и единообразный сбор сведений об НЛР, так что существует возможность достоверного сравнения эффектов разных схем лечения и эффектов, отмеченных в разных странах. С другой стороны, стандартизованные подходы к надзору за лекарственной устойчивостью, реализуемые через непрерывный мониторинг диагностических ТЛЧ (в том числе, секвенирование(33)), а также к планированию результатов лечения в когортах пациентов ежегодно уже много лет предусматриваются нормативными документами ВОЗ(34). Неустанные усилия, направленные на обеспечение более масштабного выполнения ТЛЧ в отношении препаратов, для которых уже существуют надежные методики определения чувствительности, а также разработка новых методик в отношении новых препаратов, в том числе, применение секвенирования, станут важным дополнением к рекомендациям по лечению, представленным в этом документе.

Раздел 2. Продолжительность лечения ТБ по длительным схемам

¹⁴Это особенно актуально в случае таблетированного препарата деламанида, у которого полностью отсутствует какая бы то ни было вкусовая привлекательность (см. Приложение 10).

Рекомендации

2.1 При лечении МЛУ-ТБ/PP-ТБ по длительной схеме с включением амикацина или стрептомицина рекомендуемая для большинства пациентов продолжительность интенсивной фазы лечения составляет 6-7 месяцев, при этом продолжительность курса можно сокращать или увеличивать в зависимости от ответа пациента на лечение (условная рекомендация, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

2.2 При лечении МЛУ-ТБ по длительной схеме рекомендуемая для большинства пациентов продолжительность полного курса лечения составляет 18-20 месяцев; продолжительность курса можно изменять в зависимости от ответа пациента на лечение (условная рекомендация, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

2.3 При лечении МЛУ-ТБ/PP-ТБ по длительной схеме рекомендуемая для большинства пациентов продолжительность лечения после конверсии культуры составляет 15-17 месяцев, при этом продолжительность курса можно изменять в зависимости от ответа пациента на лечение (условная рекомендация, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

Обоснование и фактические данные

Данный раздел посвящен схемам лечения МЛУ-ТБ, продолжительность которых превышает описанную в Разделе 3 укороченную схему лечения МЛУ-ТБ длительностью 9-12 месяцев. Рекомендации, представленные в данном разделе, относятся к трем вопросам по PICO (см. Приложение 4), в частности. Вопрос 4 по PICO. Влияет ли длительность интенсивной фазы лечения – более или менее восьми месяцев – на возможность улучшения результатов лечения без ущерба для профиля безопасности у пациентов, которые получают лечение МЛУ-ТБ/PP-ТБ по длительной схеме, составленной согласно

рекомендациям ВОЗ?

Вопрос 6 по PICO. Какая минимальная продолжительность курса лечения после конверсии культуры с наибольшей вероятностью позволит улучшить результаты лечения у пациентов, которые получают лечение МЛУ-ТБ/РР-ТБ по длительной схеме, составленной согласно рекомендациям ВОЗ?

По сравнению с аналогичным документом ВОЗ 2011 года данное обновленное издание содержит изменения в части этих рекомендаций(2). В документе 2011 года для большинства пациентов с МЛУ-ТБ рекомендовалась интенсивная фаза лечения длительностью восемь месяцев, общая рекомендованная продолжительность курса для пациентов без анамнеза лечения составляла 20 месяцев, при этом уровень рекомендаций был условным и допускалось внесение изменений сообразно ответу пациента на лечение.

В основных группах пациентов, данные которых были рассмотрены в мета-анализе 2018 года, проведенном на материале 13 104 историй болезни из 53 исследований в 40 странах, проводилось сравнение риска неэффективного лечения и рецидива с вероятностью успешного лечения в зависимости от различной его продолжительности сообразно этим трем рекомендациям (см. таблицы оценок по методологии GRADE в Приложениях 7 и 8, а также план анализа в Приложении 9).

Проводилось последующее наблюдение на предмет рецидивов, их число оказалось сравнительно небольшим. Три группы пациентов, изученные в ходе мета-анализа, следующие:

При ответе на вопрос 4 по PICO изучалась различная продолжительность интенсивной фазы лечения. Для первичного анализа были отобраны 3 750 историй болезни из 42 наблюдательных исследований, при этом 2 720 пациентов проходили лечение МЛУ-ТБ по индивидуализированной схеме, а 1 030 – по стандартизированной схеме. Из общего числа историй болезни, 13 104, были исключены 9 354 по следующим причинам: потеря для последующего наблюдения: $n = 2\ 261$; летальный исход: $n = 2\ 043$; не получали инъекционных препаратов: $n = 1\ 094$; нет сведений о длительности применения инъекционных препаратов: $n = 2\ 341$; число препаратов с вероятной эффективностью составило менее пяти или менее четырех плюс пиразинамид: $n = 1\ 450$; продолжительность применения инъекционных препаратов свыше 20 месяцев: $n = 165$.

Для целей первичного анализа при ответе на вопрос 5 по PICO проводилось изучение 6 356 историй болезни из 51 наблюдательного исследования. Из 6 356 пациентов 5 352 получали лечение МЛУ-ТБ по индивидуализированной, тогда как 1 004 пациента – по стандартизированной. Из общего числа историй болезни, 13 104, были исключены 6 748 по следующим причинам: потеря для последующего наблюдения: $n = 2\ 261$; летальный исход: $n = 2\ 043$; нет данных о продолжительности лечения: $n = 230$; число препаратов

с вероятной эффективностью составило менее пяти или менее четырех плюс пиразинамид: $n = 2\ 072$; продолжительность курса лечения менее шести месяцев: $n = 52$; продолжительность курса лечения, большая или равная 36 месяцам: $n = 90$).

Для целей первичного анализа при ответе на вопрос 6 по PICO проводилось изучение 4 175 историй болезни из 39 наблюдательных исследований. Все пациенты за исключением трех из 4 175 получили лечение по индивидуализированной схеме. Причинами для исключения 8 929 историй болезни из основного комплекта данных стали следующие: потеря для последующего наблюдения: 2,261; летальный исход: 2,043; нет сведений о длительности лечения: 230; нет сведений о результатах посевов: 1,945; результат посева в исходный момент времени отрицательный: 754, не произошло конверсии культуры: 426; число эффективных препаратов менее пяти или менее четырех плюс пиразинамид: 1,215; длительность лечения менее шести месяцев: 4; длительность лечения большая или равная 36 месяцам: 49; конверсия культуры после лечения: $n=2$.

Отдельные группы пациентов

МЛУ-ТБ/РР-ТБ без дополнительной устойчивости/с дополнительной устойчивостью: Анализ данных для ответа на три указанных в этом Разделе вопроса по PICO в целом не выявил каких-либо отличий в части неэффективного лечения или рецидивов при сравнении групп пациентов с МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью или без дополнительной устойчивости к препаратам второй линии лечения, в том числе, с ШЛУ-ТБ. Пациентам с ШЛУ-ТБ может принести пользу интенсивная фаза лечения продолжительностью 5-6 месяцев, хотя число таких случаев было небольшим, и потенциальная польза от применения инъекционных препаратов в случае устойчивости штамма возбудителя сомнительна. Может требоваться общая продолжительность курса лечения свыше 20 месяцев в случае пациентов с МЛУ-ТБ/РР-ТБ с дополнительной устойчивостью, сообразно клиническому ответу на лечение.

Пациенты, получающие лечение по схеме без амикацина/стрептомицина: рекомендация 2.1 не применима к пациентам, которые получают лечение по схемам без включения в интенсивную фазу инъекционных препаратов, а продолжительность лечения в таких случаях будет определяться общей продолжительностью курса и временем, прошедшим после конверсии культуры (т.е. рекомендации 2.2 и 2.3). Вероятно, данное положение будет касаться все большего числа пациентов, находящихся на лечении только пероральными препаратами. В случае приема бедаквилина или других препаратов (напр., линезолида, деламанида) только в начальном периоде лечения, такой период не может считаться «интенсивной фазой лечения», если только одновременно с этим не применяется инъекционный препарат, как следует из данных мета-анализа, которые легли в основу рекомендации 2.1.

Пациенты, страдающие распространенным туберкулезом: Продолжительность лечения после конверсии культуры можно изменять сообразно ответу пациента на лечение (напр., конверсия культуры по истечении 2 месяцев лечения) и факторам риска неэффективного лечения или возникновения рецидива. Эти аспекты необходимо принимать во внимание в случае пациентов с распространенным туберкулезом.

Дети: Данные рекомендации в равной степени применимы как к детям, так и взрослым. Прибегать к использованию амикацина или стрептомицина у детей следует только при недоступности других вариантов в тех случаях, когда пробы подтверждают чувствительность возбудителя к этим препаратам, а также существует возможность контроля за возможной ототоксичностью и нефротоксичностью. Принимая во внимание тот факт, что в педиатрической практике диагноз туберкулеза в зачатую устанавливается клинически, а также распространенность внелегочной локализации туберкулезного процесса у детей, вероятно, что длительность курса лечения в основном будет укладываться в рамки 18-20 месяцев сообразно ответу пациента на лечение. Сокращение общей продолжительности курса лечения до периода менее 18 месяцев допускается у детей, не имеющих признаков тяжелого течения заболевания (см. Основные понятия на стр. 6).

Беременные: ввиду возможного тератогенного эффекта инъекционные препараты, как правило, противопоказаны при беременности; таким образом, применимость рекомендации 2.1 крайне мала. ТБ внелегочной локализации и ТБ без бактериовыделения: МЛУ-ТБ/РР-ТБ внелегочной локализации, как правило, подлежат лечению по схеме, состав и длительность которой аналогичны схеме лечения ТБ легких; при этом рекомендация 2.3 в таких случаях не применима (также см. Раздел 1 в отношении препаратов для лечения поражений головного мозга). Для лиц с туберкулезом без бактериовыделения легочной или внелегочной локализаций может применяться другая продолжительность лечения. В таких случаях рекомендуется общая продолжительность лечения сроком 18-20 месяцев, а контроль ответа на лечение необходимо проводить иным способом, чем посев биологического материала. Отрицательный результат бактериологического посева может указывать на ненадлежащую работу лаборатории, нежели на истинное отсутствие бактерий в мокроте, что еще раз подчеркивает необходимость обеспечения контроля качества лабораторной диагностики.

Вопросы практического осуществления

При наличии положительных результатов посевов на момент начала лечения у пациентов, получающих амикацин или стрептомицин, применимы все три рекомендации. Длительность лечения пациентов, получающих лечение МЛУ-ТБ только пероральными препаратами, определяется рекомендациями в отношении длительности полного курса и времени, прошедшего после конверсии культуры (рекомендации

2.2 и 2.3, соответственно).

При наличии отрицательных результатов посевов или преимущественно внелегочной локализации туберкулезного процесса применима только рекомендация в отношении длительности полного курса.

Для содействия осуществлению национальных программ по борьбе против ТБ в учреждениях, где они проводятся, может оказаться рациональным и удобным внедрение единообразной продолжительности интенсивной фазы лечения (например, 6 месяцев), общей продолжительности курса лечения (например, 20 месяцев) или времени после конверсии культуры (например, 16 месяцев). Схемы лечения, компоненты и продолжительность которых значимо отличаются от рекомендованных могут быть изучены в рамках оперативных исследований (например, 9-месячная схема лечения, состоящая только из препаратов Групп А и В; см. также Раздел 3).

Клиницист может принять решение о продлении интенсивной фазы лечения при наличии оснований (например, положительные результаты бактериологических посевов в течение длительного времени) в рамках условных рекомендаций. При возникновении токсичности, связанной с инъекционным препаратом, возникает необходимость изменения схемы лечения, а также внесения корректировок в фазу продолжения лечения. Помимо инъекционных препаратов, которые назначаются в интенсивную фазу лечения, длительность применения бедаквиллина и деламанида определяется инструкцией производителя согласно регистрационному удостоверению. Возможность применения препарата дольше указанного периода должна рассматриваться в индивидуальном порядке в рамках программы, и такое использование представляет собой применение не по установленному назначению («off label») (22). Другие препараты могут назначаться на менее продолжительные периоды времени ввиду токсичности при длительном применении (в частности, линезолид).

В ряде стран имеются сложности с выполнением и контролем качества выполнения посевов мокроты, что затрудняет осуществление данной рекомендации, поскольку она основывается на доступности метода бактериологического посева мокроты. Диагностическая ценность микроскопии мазка и посева мокроты также зависят от количества мокроты, поэтому для получения достоверного результата важно надлежащим образом производить взятие материала и доставлять его в лабораторию согласно стандартным процедурам.

Профилактика случаев перерыва в лечении является важным фактором повышения вероятности успеха лечения. Меры, направленные на поддержку приверженности пациентов лечению, например, содействие в посещении ЛПУ или осуществление домашних визитов медицинскими работниками, либо применение современных цифровых технологий для ежедневного общения, могут иметь большое значение в наращивании показателя удержания пациен-

тов(13). Пациентам, которым требуется назначение инъекционных препаратов, необходимо содействие опытного медицинского работника на ежедневной основе, либо госпитализация на первые месяцы лечения, когда требуется внутримышечное введение препаратов.

Мониторинг и оценка

У пациентов, получающих лечение по длительным схемам, необходимо вести контроль за ответом на лечение, а также оценивать его на предмет эффективности и безопасности, назначая с разумной периодичностью соответствующие клинические и лабораторные пробы (7),(32). Контроль за ответом на лечение и выявление признаков токсичности производится посредством регулярного сбора анамнеза, физикального обследования, рентгенографии органов грудной клетки, выполнения специализированных тестов, например, аудиометрии, оценки остроты зрения, а также электрокардиографии и определения лабораторных показателей. Изменение бактериологического статуса по данным микроскопии мазка или бактериологического посева является важным показателем оценки ответа на лечение, и у большинства пациентов, как правило, ожидается отрицательный статус в течение первых нескольких месяцев от начала лечения. Сохранение положительных результатов бактериологического посева за пределами этого периода или незадолго до ожидаемого окончания интенсивной фазы, в ходе которой применяются инъекционные препараты, указывает на необходимость пересмотра схемы лечения и выполнения ТЛЧ.

Механизмы по эпиднадзору за бактериологическим статусом, устойчивостью к лекарственным средствам и результатами лечения в последние годы в известной степени подверглись стандартизации(11),(12). Напротив, меры, применяемые в большинстве программ по борьбе против ТБ, для систематического контроля за НЛР в ходе лечения и после его окончания необходимо усиливать ввиду сравнительно недавнего внедрения активного фармаконадзора в национальные программы по борьбе против ТБ. Применительно к данной рекомендации важно осуществлять контроль за состоянием слуха и функцией почек на фоне применения инъекционного препарата. Необходимость мер активного мониторинга и управления безопасностью применения противотуберкулезных лекарственных средств в значительной степени определяется частым применением в схемах лечения МЛУ-ТБ сочетаний новых препаратов с известными, используемыми по новому назначению. Токсичность ряда препаратов может возрастать сообразно длительности применения (например, поражения нервов, вызванные линезолидом) и ограничивать их продолжительное использование у конкретного пациента, а иногда – приводить к полной отмене лечения. В целях соблюдения интересов пациентов, а также в целях накопления сведений для последующих пересмотров стратегии на местном и глобальном уровнях настоятельно рекомендуется

проводить тщательный сбор информации о конкретных случаях в отношении ключевых показателей проспективным методом с применением электронных реестров.

Раздел 3. Применение стандартизированной укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ

Рекомендация

При лечении пациентов с МЛУ-ТБ/РР-ТБ, которые ранее не получали препараты второй линии, входящие в укороченную схему лечения ТБ, на протяжении более одного месяца или у которых исключена чувствительность возбудителя к препаратам фторхинолонового ряда и инъекционным препаратам второй линии, вместо длительной схемы лечения может назначаться схема лечения продолжительностью 9-12 месяцев (условная рекомендация, крайне низкая степень определенности в отношении оценки эффекта).

Обоснование и фактические данные

Рекомендации, представленные в данном разделе, относятся к одному вопросу по РICO (см. Приложение 3), в частности

Вопрос 1 по РICO. Позволяет ли применение укороченной схемы (9-12 месяцев) улучшить результаты лечения по сравнению с применением длительных схем, составленных согласно рекомендациям ВОЗ, или нет?

Стремление к сокращению продолжительности курса лечения МЛУ-ТБ в последние годы привело к возникновению целого ряда инициатив по внедрению укороченных схем лечения как в программных условиях, так и в ходе клинических испытаний (36),(37),(38),(39),(40),(41). Имеются сведения, что при тщательном отборе кандидатов на лечение из числа пациентов с МЛУ-ТБ, которые ранее не имели контакта или у которых не выявлены штаммы возбудителя, устойчивые к препаратам второй линии, назначение таких схем позволяет достичь безрецидивного выздоровления более чем в 85% случаев даже в программных условиях. В 2016 году на основании данных обсервационных исследований в отношении укороченных схем лечения, применяемых в ряде стран Азии и Африки, ВОЗ рекомендовала стандартизованную укороченную схему МЛУ-ТБ, составленную на основе схем, применение которых изучалось в группе подходящих по критериям пациентов(6). В это же самое время Группа по разработке Рекомендаций проводила работу по оценке доказательной базы и выработке рекомендаций с применением методологии GRADE; ввиду крайне низкой степени определенности в отношении оценки эффекта Группа вынесла условную рекомендацию. К концу 2017 года по информации, полученной из 62 стран, там удалось ввести в употребление укороченную схему лечения МЛУ-ТБ, при этом сообщалось, что за один только отчетный год лечение было начато почти у 10 000 пациентов (14).

В октябре 2017 года ведущие исследователи клинического испытания STREAM доложили пред-

варительные результаты исследования на 48 Всемирной конференции Союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями лёгких(37). Этап 1 исследования STREAM представлял собой Фазу III многоцентрового, международного, открытого РКИ в параллельных группах, в котором стандартизованная схема лечения МЛУ-ТБ длительностью 9-11 месяцев сравнивалась с длительной схемой в рамках дизайна не меньшей эффективности. Набор в исследование проходил в период с июля 2012 года по июнь 2015 года в Эфиопии, Монголии, Южной Африке и Вьетнаме (популяция пациентов, включенных в испытание (ITT) = 424 [282 в группе исследования; 142 в контрольной группе]; модифицированная ИТТ-популяция (Mitt) = 369 [245 в группе исследования; 124 в контрольной группе]). Назначенный протокол лечения был известен участникам, лицам, осуществляющим уход, а также администраторам данных. Все результаты лабораторных тестов на местном уровне и в специализированных лабораториях, в том числе, данные микробиологических исследований, на основании которых оценивали результаты лечения, маскировались. Доклад о предварительных результатах вызвал общественную дискуссию и вопросы о влиянии этих данных на применение указанной схемы в дальнейшем, в программных условиях, в частности, среди ЛЖВ, –группе где показатель смертности в группе исследования был выше, чем в контрольной группе. Основываясь на предварительных результатах, ВОЗ опубликовала документ с изложением позиции, в котором было рекомендовано дальнейшее использование укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ до появления полностью обновленного издания рекомендаций по лечению МЛУ-ТБ позднее в отчетном году(42). Итоги исследования STREAM ожидалось давно, поскольку они могли пролить свет на эффективность и безопасность применения укороченной схемы лечения ТБ и, как полагали, повысить степень определенности в отношении оценки результатов лечения (т.е. качество доказательной базы). Итоги исследования STREAM оказались в распоряжении специалистов ВОЗ в июле 2018 года. Основным выводом из анализа этих сведений стало то, что как укороченная, так и контрольная схемы позволяли добиться высоких показателей успеха лечения, несмотря на то, что в контрольной группе число благоприятных исходов было несколько большим (78,8% в сравнении с 79,8% в модифицированной ИТТ-популяции). После коррекции верхняя граница доверительного интервала на достигла 10%, что говорит в пользу не меньшей эффективности укороченной схемы лечения согласно определениям, принятым в протоколе исследования (также см. таблицы, касающиеся методологии GRADE, в Приложении 8 – после появления итогов исследования в них были внесены изменения).

В феврале 2018 года ВОЗ обратилась к нацио-

нальным органам и профильным ведомствам с открытым призывом предоставить индивидуальные данные как участников исследования, получавших лечение по укороченной схеме, так и по длительной, с целью составления обновленного издания рекомендаций 2018 г. (19). Результатом этого стало поступление и обработка индивидуальных данных пациентов с МЛУ-ТБ/РР-ТБ, проходивших лечение по стандартизованным укороченным схемам в период с 2005 по 2017 гг. в ходе наблюдательных исследований или программ в 15 странах (Бангладеш, Бенин, Буркина-Фасо, Бурунди, Камерун, Кот-д’Ивуар, Центрально-африканская республика, Демократическая республика Конго, Эсватини, Кыргызстан, Нигер, Руанда, Таджикистан, Южная Африка и Узбекистан). В анализ вошло не более 2 625 историй болезни пациентов, участвовавших в исследованиях укороченной схемы лечения, и 2 717 историй болезни пациентов, получавших лечение по длительной схеме и участвовавших в общей сложности в 39 исследованиях, из отдельного комплекта данных, который лег в основу ответа на вопросы 2-7 по РICO (описание этого комплекта данных приводится в соответствующем обосновании решений). В ходе подготовки обновленного издания рекомендаций ВОЗ 2018 года не поступало информации, касающейся разновидности укороченной схемы лечения с заменой инъекционного препарата на бедаквилин.

Отдельные группы пациентов

Когда ВОЗ опубликовала первое издание рекомендаций в отношении укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ в 2016 году, в документе содержались критерии включения (6). Анамнез лечения препаратами второй линии на протяжении более одного месяца, выявленная устойчивость возбудителя к препаратам, входящим в схему лечения, внелегочная локализация туберкулезного процесса, а также беременность входили в число критериев исключения. Была вынесена рекомендация в отношении пациентов, возбудитель заболевания которых *in vitro* имел устойчивость по меньшей мере к фторхинолонам и инъекционному препарату в составе схемы до начала лечения. В ряде случаев, когда у пациентов не имелось лабораторного подтверждения чувствительности возбудителя, а клинические данные или данные недавних репрезентативных эпидемиологических наблюдений указывали на крайне низкую вероятность инфицированности устойчивыми штаммами, такие пациенты рассматривались как подходящие кандидаты для лечения по укороченной схеме.

Согласно фактическим данным, изученным при подготовке рекомендаций 2018 года, результаты лечения у пациентов с лабораторно подтвержденной устойчивостью к пиперазину и этионамиду/протионамиду были хуже, чем у лиц без дополнительной устойчивости. Таким образом, в рекомендации 2018 года подчеркивается важность исключения устойчи-

¹⁵Характеристика применявшихся ранее длительных схем лечения («обычный» режим) описаны в рекомендациях ВОЗ по лечению туберкулеза с лекарственной устойчивостью от 2011 и 2016 гг. (2), (6).

ности к фторхинолонам и инъекционным препаратам второй линии до начала лечения МЛУ-ТБ по укороченной схеме.

Другие пробы, такие как ТЛЧ к пиперазину и генотипирование для выявления устойчивости к изониазиду, представляются не менее важными, и по возможности их следует выполнять.

Решение о начале лечения МЛУ-ТБ по стандартизированной укороченной схеме у пациентов со впервые установленным диагнозом следует принимать с учетом предпочтений самого пациента и клинической целесообразности в отношении тех пациентов, у которых исключено следующее (также см. Рисунок 1):

1. Устойчивость или предполагаемая неэффективность компонента укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ (за исключением устойчивости к изониазиду);
2. Анамнез лечения одним и более препаратами второй линии на протяжении свыше одного месяца (за исключением случаев подтвержденной чувствительности к этим препаратам второй линии);
3. Непереносимость любого препарата, входящего в состав укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ, или риск токсичности при приеме какого-либо из препаратов укороченной схемы (например, лекарственные взаимодействия);
4. Беременность;
5. Диссеминированный ТБ, туберкулезный менингит или ТБ центральной нервной системы;
6. Любая внелегочная локализация туберкулезного процесса у ЛЖВ.

Ниже приведены данные в отношении отдельных групп пациентов, подобранные на основании обзора Группы по подготовке Рекомендаций.

Люди, живущие с ВИЧ: В одной трети случаев участники исследования STREAM были ВИЧ-положительными, при этом участие в исследовании не зависело от числа CD4 клеток. Большая часть летальных исходов среди ЛЖВ была отмечена в двух исследовательских центрах в Южной Африке (19/24 случаев летальных исходов из общей численности 151 участника). Причины высоких показателей смертности в группе исследования среди ЛЖВ до конца не ясны, однако это может иметь клиническую значимость. Подробное изучение экспертной группой причин смерти 33 участников исследования (9 из которых были ВИЧ-негативными), умерших в ходе лечения или в период последующего наблюдения, не выявило связи с укороченной схемой лечения ТБ у ЛЖВ в части дополнительного отрицательного воздействия избыточного количества таблетированных препаратов, низкой приверженности лечению или лекарственных взаимодействий с препаратами для АРТ. Среди ЛЖВ, сведения о которых изучались в рамках мета-анализа данных пациентов, получающих лечение по укороченной схеме (90% получали АРТ), вероятность неэффективного лечения и летального исхода была схожей с таковыми у ВИЧ-негативных пациентов. В соответствии с рекомендациями ВОЗ у

ЛЖВ возможно применение укороченной схемы лечения ТБ на фоне своевременного начала АРТ и тщательного контроля за эффективностью АРТ и за НЛР. ЛЖВ, получающим лечение ТБ по укороченной схеме, также может требоваться профилактическое назначение препаратов для борьбы с оппортунистическими инфекциями, а также поддержка в целях укрепления приверженности лечению и тщательный мониторинг с последующим наблюдением, – обычные компоненты помощи при ВИЧ.

PP-ТБ в отсутствие МЛУ-ТБ: Чувствительность возбудителя к изониазиду в исследовании STREAM была зарегистрирована лишь в 5,8% случаев. Допускается назначение укороченной схемы лечения ТБ всем пациентам – как детского возраста, так и взрослым – с PP-ТБ, у которых устойчивость возбудителя к изониазиду не подтверждена, при условии, что такое лечение подходит этим пациентам по остальным критериям.

Дополнительная устойчивость, помимо устойчивости к изониазиду и рифампицину: в исследовании STREAM была показана эффективность этой схемы лечения у пациентов, не имеющих устойчивости к препаратам фторхинолонового ряда и инъекционным препаратам второй линии. В исследовании STREAM были выявлены более высокие показатели нескорректированного отношения рисков для повторного появления положительных результатов посева, рецидива или отсутствия конверсии культуры у пациентов с исходным наличием устойчивости возбудителя к пиперазину и этионамиду (хотя различие статистически не значимо и выявлено при большом ДИ). Кроме того, мета-анализ индивидуальных данных участника (IPD-МА) выявил более высокий риск неэффективности лечения и рецидива у пациентов с устойчивостью к пиперазину и этионамиду/протионамиду, показанный для случаев устойчивости возбудителя, по сравнению со случаями чувствительности возбудителя. У пациентов, заболевание которых вызвано штаммами с лабораторно подтвержденной устойчивостью к компонентам укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ, а также при наличии веских оснований полагать, что такие компоненты окажутся неэффективными (например, анамнез контакта с пациентом, заболевание которого вызвано штаммом с подтвержденной устойчивостью), укороченную схему применять не следует.

При отсутствии достоверных результатов тестов в отношении компонентов схемы лечения для конкретного пациента в принятии решения о допустимости назначения укороченной схемы лечения могут помочь репрезентативные сведения о распространенности устойчивости на конкретной территории. На территориях со значительно распространенной устойчивостью к пиперазину или этионамиду рекомендуется применять альтернативные схемы лечения. По причине, в том числе, этой неопределенности рекомендации в отношении назначения укороченной схемы лечения продолжают носить условный

характер. В исследованиях был показан более высокий риск наступления перерыва в лечении при назначении длительных схем в сравнении с укороченными, что еще раз подчеркивает важность поддержки пациентов, с тем чтобы они полностью прошли рекомендованный им курс лечения и могли воспользоваться более высокими шансами на безрецидивное выздоровление (см. Разделы 1 и 2 выше).

Дети: Пациенты детского возраста исключались из исследования STREAM. Однако в мета-анализе индивидуальных данных 2018 года содержатся сведения о 78 пациентах детского и подросткового возраста, получавших лечение по укороченной схеме. Влияние укороченной схемы на результаты лечения ввиду небольшого числа тех или иных результатов было трудно определить. И хотя отсутствует убедительное биологическое обоснование причин, в силу которых эти схемы могли бы оказаться менее эффективными у детей или хуже ими переноситься, тем не менее, признано, что потребуются дополнительные сведения о применении этих схем у детей. Крайне желательно избегать схем лечения с назначением инъекционных препаратов у детей, в особенности, в раннем возрасте, ввиду отрицательного воздействия возможной потери слуха на развитие ребенка. Применение инъекционных препаратов у детей должно сопровождаться регулярным выполнением аудиометрии. В остальном в отношении назначения укороченных схем лечения детям с МЛУ-ТБ/РР-ТБ легочной локализации рекомендуется принимать во внимание

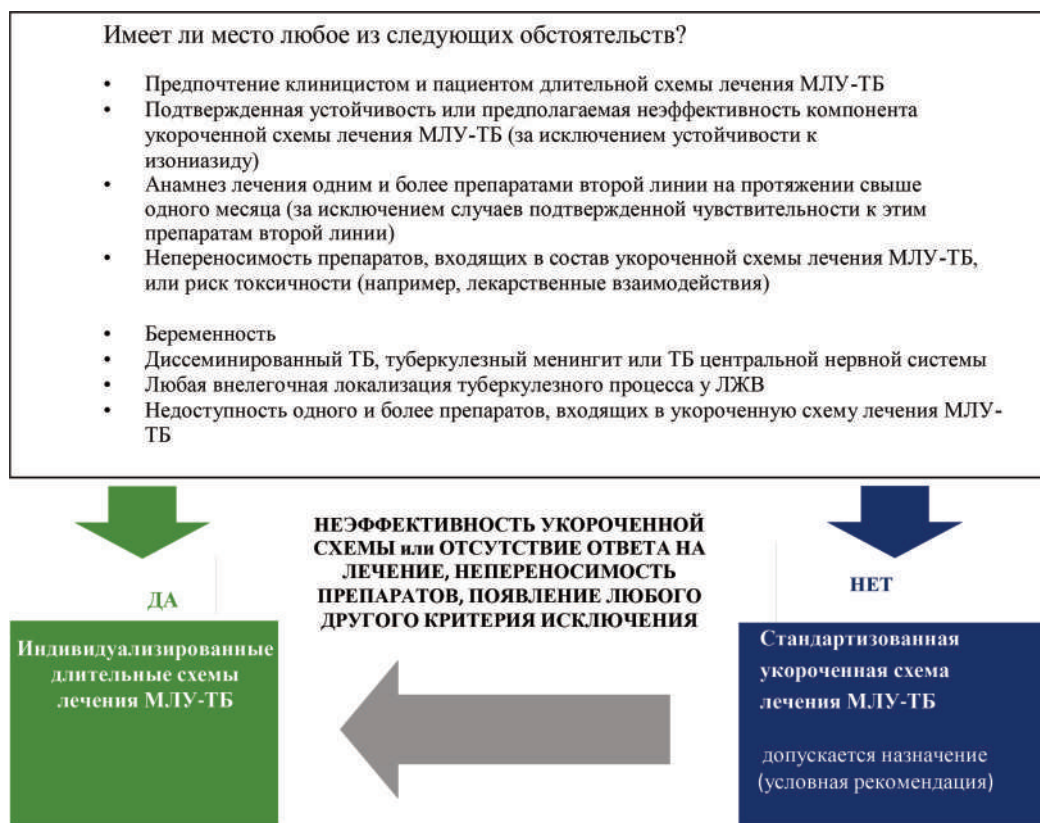
те же соображения, что и в случае взрослых.

Беременные: В исследовании STREAM беременность являлась критерием исключения. Два компонента укороченных схем лечения МЛУ-ТБ – инъекционный препарат и этионамид (или протионамид) – как правило, противопоказаны при беременности. Выведение этих препаратов из укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ может серьезно снизить ее эффективность. Таким образом, у беременных рекомендовано применение индивидуализированной длительной схемы, которая позволит выбрать четыре и более эффективных препарата с более низким тераготенным риском.

Исключительно внелегочная локализация туберкулезного процесса: Результаты исследования STREAM ограничивались пациентами с ТБ легочной локализации, и их нельзя непосредственно экстраполировать на все формы внелегочного туберкулеза. Предлагается избегать назначения укороченной схемы лечения ТБ пациентам с диссеминированным ТБ или ТБ центральной нервной системы, а также всем ЛЖВ, страдающим ТБ внелегочной локализации.

Лица, страдающие диабетом: Данных о применении укороченных схем лечения у лиц с сахарным диабетом нет. В отношении назначения укороченных схем лечения лицам с диабетом, страдающим МЛУ-ТБ/РР-ТБ легочной локализации, рекомендуется принимать во внимание те же соображения, что и в прочих случаях.

Рисунок 1. Критерии принятия решения о назначении укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ



Вопросы практического осуществления

Укороченная схема лечения МЛУ-ТБ снижала широкую известность во фтизиатрии. В Бангладеш вот уже два десятилетия предпринимаются попытки постепенно сократить длительность курса лечения, что недавно привело к созданию схемы длительностью 9 месяцев, которая предусматривает 4-месячную интенсивную фазу лечения, включающую 7 препаратов, и 5-месячную фазу продолжения, включающую 4 препарата (38). Впоследствии данную схему лечения с небольшими изменениями приняли в регионах с ограниченным объемом ресурсов, преимущественно в Африке, а также в регионах широкого распространения МЛУ-ТБ (например, Кыргызстан, Таджикистан, Узбекистан). Аналогичная схема лечения – 4-6Km-Mfx-Cfz-Eto-Z-E-Nh / 5Mfx-Cfz-Z-E – была изучена в ходе Этапа 1 исследования STREAM, для которого в 2012 – 2015 гг. проводился набор пациентов.

В 2016 году ВОЗ рекомендовала применять укороченную схему лечения МЛУ-ТБ в зависимости от наличия или отсутствия ряда критериев включения/исключения; после этого указанная схема лечения была принята еще рядом стран. Ввиду стандартизованного компонентного состава и продолжительности курса лечения данная схема проста в осуществлении.

С целью достижения аналогичных исследований STREAM высокие показатели излечения надлежит приложить всемерные усилия для профилактики появления дополнительной устойчивости посредством тщательного отбора пациентов и действенных мер поддержки, направленных на полную приверженность пациентов лечению. Прежде чем начинать лечение МЛУ-ТБ по укороченной схеме, крайне важно проводить определение чувствительности или устойчивости возбудителя к препаратам фторхинолонового ряда и инъекционным препаратам второй линии, входящим в схему лечения, а при выявлении штаммов, устойчивых к препаратам любой из двух групп, надлежит переводить таких пациентов на длительную схему лечения МЛУ-ТБ. При наличии возможности определения чувствительности или устойчивости к пиразинамиду или другим препаратам, применяемым в схеме лечения, крайне желательно выполнять такое определение в исходный момент времени.

Доступность надежных и быстрых тестов на определение устойчивости к изониазиду, фторхинолонам и инъекционным препаратам позволяют в течение нескольких дней принять решение о применимости в рамках программы укороченных схем лечения МЛУ-ТБ, либо о том, каких изменений в длительной схеме лечения МЛУ-ТБ потребует выявленная устойчивость. В случае пациентов с подтвержденным диагнозом МЛУ-ТБ/РР-ТБ в качестве исходного теста следует отдать предпочтение МТВ-DRsl, а не бактериологическому посеву или фенотипическим ТЛЧ, с тем чтобы определить устойчивость

к фторхинолонам и инъекционным препаратам второй линии (условные рекомендации, степень определенности в отношении прямого исследования мокроты от низкой до средней (43)). Данное положение применимо к выполнению проб как у детей, так и у взрослых. Тогда как мутации, вызывающие возникновение устойчивости к фторхинолонам и выявляемые при помощи теста МТВDRsl хорошо коррелируют с фенотипической устойчивостью к офлоксацину и левофлоксацину, корреляция с устойчивостью к моксифлоксацину (и гатифлоксацину) менее очевидна, и включать моксифлоксацин в схему лечения МЛУ-ТБ лучше всего на основании результатов фенотипических ТЛЧ (то же касается гатифлоксацина, в случае если в будущем появится препарат гарантированного качества). В случае если возможности лабораторного звена не позволяют выполнить ТЛЧ в отношении фторхинолонов и инъекционных препаратов, клиницисту, а также лицу, ответственному за ведение программы по борьбе против ТБ, надлежит принять соответствующее решение, опираясь на представления о том, насколько устойчивость к этим препаратам вероятна по данным клинического анамнеза пациента и данным недавних репрезентативных эпидемиологических наблюдений. Быстрая диагностическая методика МТВDRplus позволяет определить наличие мутаций *inhA* и *katG*, – при выявлении которых изониазид и этионамид, скорее всего, окажутся неэффективными, и, таким образом, укороченная схема лечения ТБ не будет показана. Поскольку быстрые методики определения ТЛЧ существуют не для всех препаратов, применяемых в укороченной схеме лечения МЛУ-ТБ (например, пиразинамид, требующий выполнения фенотипических тестов), лечение ТБ по укороченной схеме можно начинать еще до появления окончательных результатов тестирования, и при необходимости – перевести пациента на лечение по длительной схеме в случае выявления дополнительной лекарственной устойчивости.

Сегодня источниками сведений об эффективности и безопасности укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ являются данные исследовательских центров и обсервационных исследований, где такое лечение проводится в почти полностью стандартизованных условиях, при которых различия компонентного состава и продолжительности курса минимальны. Рекомендация о допустимости лечения по укороченной схеме вынесена при том понимании, что состав и продолжительность курса лечения будут соответствовать таковым в исследованиях. Осуществление схемы лечения может быть затруднено в странах, где один и более компонентов недоступны. Замена препаратов, а также увеличение/уменьшение продолжительности курса допустимо только в тех рамках в которых это делалось в исследованиях (напр., замена гатифлоксацина на моксифлоксацин; протионамида – на этионамид; продление интенсивной фазы лечения до 6 месяцев при отсутствии

конверсии культуры). В ходе подготовки обновленного издания рекомендаций ВОЗ 2018 года не поступало информации, касающейся разновидности укороченной схемы лечения с заменой инъекционного препарата на бедаквилин. Схемы лечения, компоненты и продолжительность которых значимо отличаются от рекомендованных (например, стандартизованная укороченная схема лечения МЛУ-ТБ, в которой вместо инъекционного препарата применяется бедаквилин) могут быть изучены в рамках оперативных исследований.

Препараты гатифлоксацина гарантированного качества в настоящее время недоступны. Два основополагающих компонента схемы лечения – клофазимин и изониазид в форме для однократного применения – могут быть недоступны в ряде стран. Кроме того, существующие препараты клофазимина не подходят для детей младшего возраста, а разделение содержимого капсулы в целях уменьшения дозы невозможно, в связи с чем точное дозирование у детей затруднено. В связи с обострившейся в последние годы в мировом масштабе проблемой недостатка качественных препаратов гатифлоксацина, в исследовании STREAM, наблюдательных исследованиях и программах имелась необходимость его замены на моксифлоксацин. По этой причине полная стоимость схемы лечения возросла, при этом на долю моксифлоксацина приходится порядка половины общих издержек на препараты, несмотря на то, что их стоимость, в свою очередь, снизилась, благодаря доступности воспроизведенных лекарственных средств.

При внедрении данных рекомендаций на национальном уровне необходимо убедиться в доступности необходимого объема этих препаратов для удовлетворения спроса и во избежание дефицита. Режим дозирования всех препаратов в составе укороченной схемы лечения должен соответствовать такому в рекомендациях исследования STREAM (36). Наряду с внесением изменений в рекомендации 2018 года, Группа по подготовке Рекомендаций также провела пересмотр дозировок для детей и взрослых.

В ходе исследования STREAM проводилось лечение под непосредственным наблюдением (DOT) персонала ЛПУ, членов семьи или других представителей местного сообщества, в зависимости от конкретных обстоятельств. Имеются основания полагать, что в случаях с летальным исходом приверженность пациентов лечению была ниже, чем у других участников исследования. Предлагается проводить лечение под непосредственным наблюдением, а также оказывать пациентам поддержку в целях достижения завершенности курса лечения МЛУ-ТБ по укороченной схеме. Таким образом, применение подходов, в центре которых находится пациент (13), в том числе применение цифровых

технологий для поддержки приверженности лечению (например, применение видеосвязи в ходе курса лечения) имеет известный потенциал, поскольку появляется все больше свидетельств эффективности такой формы поддержки (13). Кроме того, в странах, где внедряется укороченная схема лечения ТБ, должны быть введены в практику меры активного мониторинга и управления безопасностью применения противотуберкулезных лекарственных средств, с целью выявления, контроля и учета случаев предположительного или подтвержденного возникновения НЛР или токсичности препаратов (7),(32). ВОЗ опубликовала механизм осуществления активного мониторинга и управления безопасностью применения противотуберкулезных лекарственных средств, в котором изложены дополнительные сведения об аспектах практического осуществления. Помимо тех компонентов, за которыми ведется контроль в рамках мероприятий по активному мониторингу лечения МЛУ-ТБ по укороченной схеме, требуется проведение аудиометрии с целью определения уровня слуха, любых нарушений слуха, имеющихся в исходный момент времени, а также для исключения развития потери слуха.

При использовании укороченной схемы лечения Группа по подготовке Рекомендаций рекомендует:

1. При выборе укороченной или длительной схемы лечения уделять внимание процессу совместного принятия решений клиницистом и пациентом
2. Уделять внимание определению лекарственной чувствительности к фторхинолонам и инъекционным препаратам второй линии до начала курса лечения, равно как и к другим компонентам схемы лечения, по возможности (например, пиперазидин, выявление мутаций, связанных с устойчивостью к изониазиду и этионамиду)
3. Производить замену канамицина на амикацин (согласно сравнительным данным по эффективности этих двух инъекционных препаратов – см. вопрос 2 по РИСО.в Разделе 1)
4. Обеспечивать соблюдение остальных критериев исключения

Меньшая продолжительность 9-12-месячной схемы лечения является очевидным преимуществом для пациента, что увеличивает вероятность завершенности курса и более раннего возвращения пациента к труду и общественной жизни. Меньшие издержки пациента и учреждения при использовании укороченной схемы лечения, как ожидается, будут содействовать соблюдению принципов справедливости в здравоохранении, поскольку высвободятся дополнительные ресурсы для обеспечения нужд большего числа пациентов.

Мониторинг и оценка

Необходимо проводить мониторинг состояния

¹⁶В случае если отсутствует возможность выявления мутаций у возбудителя в конкретном случае, возможно прогнозирование эффективности лечения по укороченной схеме при соответствующей эпидемиологической обстановке на основании данных о встречаемости сочетания этих двух мутаций.

пациентов, получающих лечение МЛУ-ТБ по укороченной схеме, согласно режимам выполнения соответствующих клинических и лабораторных исследований, которые успешно применялись в ходе испытаний. Важно, по возможности, проводить последующее наблюдение за пациентами после завершения ими курса лечения на предмет возможных рецидивов. Результаты исследования STREAM (промежуточные) указывают, что рецидив отмечался в 3,3% случаев в группе исследования, что выше показателя, рассчитанного по данным обсервационных исследований. Однако заключительные выводы исследования STREAM не выявили достоверного увеличения показателей повторного появления положительных результатов посева, рецидива или отсутствия конверсии культуры у пациентов, получающих лечение по укороченной схеме.

В целях оперативного принятия соответствующих мер реагирования на НЛР и установления надлежащего уровня контроля за НЛР наряду с мониторингом результатов лечения надлежит применять механизм ВОЗ по осуществлению активного мониторинга и управления безопасностью применения противотуберкулезных лекарственных средств. По-прежнему рекомендуется выполнять электрокардиографию пациентам, которые получают моксифлоксацин в дозировке 800 мг/день. Кроме того, необходимо обеспечить доступность аудиометрии.

При выявлении методом MDRTbI мутаций, вызывающих устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам второй линии лечения, пациенту противопоказано назначение укороченной схемы лечения ТБ. Сходным образом, одновременное наличие мутаций *inhA* и *katG* является противопоказанием к назначению укороченной схемы лечения ТБ. При выявлении устойчивости к пиперазину (или любому другому компоненту укороченной схемы лечения) надежным методом ТЛЧ назначение укороченной схемы лечения ТБ также противопоказано. Однако в настоящее время отсутствуют одобренные методики быстрого определения чувствительности к пиперазину; поскольку получение результата при помощи фенотипических ТЛЧ занимает несколько недель, результаты данного теста при его доступности не следует считать обязательным необходимым условием начала лечения. Допускается начало лечения по укороченной схеме до появления результатов ТЛЧ в отношении пиперазида. В случае выявления устойчивости к препарату в ходе лечения по укороченной схеме клиницисту надлежит принять решение о возможности перевода пациента на длительную схему лечения МЛУ-ТБ в зависимости от ответа пациента на лечение и других аспектов лечения.

Раздел 4. Контроль за ответом пациента на лечение МЛУ-ТБ с применением бактериологического посева

Рекомендация

В целях мониторинга реакции на лечение у пациентов с МЛУ/РР-ТБ, получающих длительные

схемы лечения, помимо микроскопического исследования мазков мокроты рекомендуется исследовать посевы мокроты (сильная рекомендация, средняя степень определенности в отношении оценки эффекта). Желательно повторять исследования посевов мокроты ежемесячно.

Обоснование и фактические данные

Рекомендация данного раздела касается следующего вопроса по РИСО (см. Приложение 3):

Вопрос по РИСО 7: Повышает ли мониторинг на основе ежемесячного исследования методом посева, в дополнение к микроскопическому исследованию мазков мокроты, вероятность выявления отсутствия реакции на лечение у пациентов с МЛУ/РР-ТБ, получающих длительные или укороченные схемы лечения?

В предшествующих исследованиях было выявлено, что ежемесячное исследование методом посева является оптимальной стратегией скорейшего выявления отсутствия реакции на лечение, поэтому в 2011 году оно было условно рекомендовано ВОЗ в качестве предпочтительного подхода. (2),(44),(45). Предполагается, что результаты пересмотра и анализа фактических данных, проведенных в связи с данным вопросом, окажут влияние на дальнейшую значимость этой рекомендации ВОЗ 2011 года в ее нынешней форме (2). С указанного момента на глобальном уровне произошли существенные изменения в практике лечения МЛУ-ТБ, а именно: расширение применения препаратов нового поколения, например фторхинолонов, бедаквилина и линезолида; тенденция к более длительной интенсивной фазе; и широкое распространение укороченной схемы химиотерапии, что может влиять на скорость и устойчивость конверсии во время поддерживающей фазы лечения, для которой указанный вопрос по РИСО особенно актуален.

Достижение устойчивой конверсии (изменения результата анализа на бактериовыделение с положительного на отрицательный) широко используется в целях оценки реакции на лечение как лекарственно-чувствительного, так и лекарственно-устойчивого туберкулеза. Для бактериологического подтверждения туберкулеза метод посева более чувствителен, чем прямое микроскопическое исследование мазков мокроты и других биологических образцов. Метод посева также облегчает фенотипирование при определении лекарственной чувствительности микробактерий — ключевого аспекта в диагностике туберкулеза. При этом, в целях ограничения перекрёстного заражения, обеспечения надлежащего бактериального роста и соответствия прочим стандартам качества, для метода посева требуется надлежащая логистическая организация и хорошо оснащённые лаборатории. Помимо требований в отношении ресурсов, результаты исследования посевов поступают с существенной задержкой до нескольких недель или месяцев, что контрастирует с практически мгновенными результатами прямой микроскопии (хотя

микроскопический анализ и не может подтвердить жизнеспособность микобактерий). Быструю и надёжную диагностику на данный момент могут обеспечить молекулярные методы исследования, однако для целей бактериологического мониторинга в ходе лечения они не могут заменить метод посевов или микроскопии.

Фактические данные, используемые для выявления дополнительных преимуществ метода посевов по сравнению с проведением только микроскопии мазков мокроты, а также для определения оптимальной периодичности мониторинга, были получены из индивидуальных данных пациентов, направленных в ВОЗ Южной Африкой в рамках процесса обновления данных 2018 года. База данных Южной Африки охватывала 26 522 пациента. 22 760 записей были исключены из базы данных по следующим причинам: у 11 236 пациентов исходом лечения стала смерть или утрата контакта для дальнейшего наблюдения; у 698 исход лечения был благоприятным, однако длительность лечения составляла менее 17,5 месяцев; у 1 357 пациентов зарегистрировано менее шести исследований посева; 1 632 пациентам исследование по методу посева не проводилось до лечения; 2 502 пациента имели отрицательные результаты посева на исходном уровне; у 2 920 до лечения микроскопия мазка была отрицательной или не проводилась; а у 2 415 было недостаточно данных по мазкам для сопоставления с данными по посевам. Таким образом, для обоснования вопроса 7 по РИСО осталось 3 762 пациента с МЛУ/РР-ТБ (в том числе 1,8% детей младше 15 лет), которые получали длительные схемы лечения МЛУ-ТБ за период с 2010 по 2015 гг. и ежемесячно проходили исследование как мазков мокроты, так и посевов на протяжении всего лечения. Около 60% этих пациентов имели ВИЧ-положительный статус. Анализ был сосредоточен на вопросе, необходимо ли ежемесячно проводить исследование методом посева либо проводить одно из исследований на выбор (ежемесячная микроскопия мазков мокроты или исследование методом посева раз в два месяца), чтобы не пропустить признаки неэффективного лечения пациентов с МЛУ/РР-ТБ. Также рассматривалась вероятность неэффективности лечения пациентов, у которых конверсия не наступала к 6 месяцу или позже (см. Вопросы практического осуществления и Таблицу 4). Эти данные не были связаны с исходом в форме развития (усиления) лекарственной устойчивости и не позволяли осуществить прямую оценку того, аналогичны ли способствующие неэффективности факторы у пациентов, получающих лечение МЛУ-ТБ по укороченной схеме длительностью 9-12 месяцев, в соответствии с исходным вопросом 7 по РИСО.

В ходе мета-анализа индивидуальных данных пациентов (IPD-МА) сравнивались (i) показатели чувствительности/специфичности двух данных методов и (ii) периодичность анализа посевов раз в

месяц и раз в два месяца — с целью выявить минимальную периодичность исследований, необходимую для предотвращения необоснованных задержек в пересмотре тактики лечения. В центре анализа было сравнение характеристик двух исследований с точки зрения прогнозирования неэффективного лечения или рецидива.

Согласно основным выводам анализа, ежемесячное исследование по методу посева показало более высокую чувствительность, чем ежемесячная микроскопия мазков мокроты (0,93 против 0,51), но несколько более низкую специфичность (0,97 против 0,99). Аналогичным образом, ежемесячное исследование по методу посева показало значительно более высокую чувствительность (0,93 против 0,73), но несколько более низкую специфичность (0,97 против 0,98), чем исследование посева раз в два месяца. Практика ежемесячного исследования посева увеличивает уровень выявления пациентов с истинно положительным бактериовыделением на 13 случаев из 1 000 и сокращает число ложноотрицательных результатов на 13 случаев из 1 000 в сравнении с изолированной микроскопией мазка мокроты. С другой стороны, ежемесячное исследование посевов приводит к уменьшению числа истинно отрицательных результатов, связанных с неэффективностью лечения, на 17 случаев из 1 000 и увеличению числа ложноположительных результатов на 17 случаев из 1 000, что подразумевает, что лечение может быть продлено в случае ложноположительного результата или пропуска истинно отрицательного результата. Дополнительные неудобства для пациента и программы расцениваются как относительно небольшие, поскольку во многих программах забор мокроты и многих других биологических образцов, как правило, является неинвазивной и рутинной практикой. В ситуации ежемесячного проведения исследования единичный ложноположительный результат вряд ли окажется пагубным для пациента, поскольку решения о тактике лечения базируются как минимум на двух последовательных положительных результатах (позволяющих выявить длительную конверсию или реверсию), соответственно, эффект от одного неверного результата будет длиться лишь до получения данных следующего исследования месяц спустя.

Относительная вероятность неэффективности лечения стабильно увеличивались с каждым последующим месяцем отсутствия конверсии бактериовыделения, составляя от 3,6 в конце первого месяца до 45 на восьмом месяце исследования посевов (таблица 5). При этом в ходе мониторинга как на основании микроскопии мазка, так и на основании исследования посева, не удалось выявить каких бы то ни было дискретных пороговых точек, связанных с резким ростом вероятности неэффективного лечения и способных стать достоверными маркерами неэффективности схемы. Таким образом, порог для смены тактики лечения остается на усмотрение врача и зависит от его стремления минимизировать риск

Таблица 5. Относительная вероятность (уровень достоверности 95%) неэффективности лечения у пациентов с МЛУ/РР-ТБ без конверсии мокроты к концу полных месяцев последовательного лечения, по сравнению с пациентами с конверсией, в разбивке по методам исследования; мета-анализ индивидуальных данных пациента (IPD-MA) для вопроса 1 по РИСО (Южная Африка, N=3 762).

Метод	Месяц							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Посев	3,6	4,1	5,2	7,4	10,3	16,4	24,7	44,5
	(2,11, 5,97)	(2,76, 6,09)	(3,55, 7,55)	(5,00, 10,8)	(6,88, 15,38)	(10,72, 25)	(15,53, 39,20)	(26,53, 74,46)
Микроскопия мазка	1,9	2,7	3,2	4,2	6,8	10,4	16,5	28,9
	(1,27, 2,73)	(1,82, 3,88)	(2,11, 4,73)	(2,69, 6,48)	(4,19, 10,97)	(6,00, 17,92)	(9,15, 29,77)	(14,87, 56,14)

дальнейшего применения неэффективной схемы.

При оценке точности исследований уровень достоверности был умеренным, поэтому Группа по подготовке Рекомендаций (GDG) сочла, что при нормальных условиях чувствительность метода посева на положительный статус бактериовыделения всегда выше, чем чувствительность микроскопии мазка мокроты. Однако общее качество фактических данных было сочтено низким. Наблюдаемые факторы могут отличаться пациентов или когорт, характеристики которых существенно отличаются от включённых в анализ, например в местностях с низкой распространённостью ВИЧ, у детей, пациентов с внелёгочными формами заболевания или пациентов, получающих лечение МЛУ-ТБ по укороченной схеме. Клинические характеристики 3 762 пациентов, включённых в анализ, были очень сходны с характеристиками 22 760 исключённых пациентов, хотя у первых была более низкая вероятность сопутствующей ВИЧ-инфекции, предшествующего лечения или устойчивости к препаратам второй линии. С другой стороны, уровень неэффективности лечения у включённых в анализ пациентов составил всего 3% по сравнению с 12,7% у исключённых из анализа.

Отдельные группы пациентов

Рекомендация применима к любой длительной схеме лечения независимо от числа используемых препаратов групп А, В или С, а также от того, имеет ли место инъекционная (интенсивная) фаза. Группа по подготовке рекомендаций заключила, что результаты анализа могут быть применимы к прочим основным подгруппам пациентов.

Пациенты младше 15 лет с МЛУ/РР-ТБ составили менее 2% в мета-анализе индивидуальных данных пациентов, изученных в свете вопроса 7 по РИСО. Дети младшего возраста, как правило, не способны спонтанно продуцировать достаточное количество мокроты для постановки бактериологического диагноза (у многих из них результаты микроскопии мазка мокроты являются отрицательными). Для данных пациентов метод посева может быть более чувствительным для выявления жизнеспособных туберкулёзных микобактерий — даже если в мокроте или других биологических образцах присутствует слишком малое количество микроорганизмов, не достигающее до порога обнаружения методом прямой

микроскопии. У детей, не способных к отхаркиванию мокроты, можно проводить забор желудочного аспирата или индуцировать мокроту, однако ежемесячное повторение подобных исследований не является приемлемым подходом.

Внелёгочная форма туберкулеза, как правило, является олигобациллярной, при которой биологические образцы содержат небольшое количество микобактерий или не содержат их вовсе. В подобных случаях, несмотря на то, что забор образцов нередко бывает затруднен, метод посева повышает вероятность выявления персистирующего заболевания. Также целесообразно предпринять попытку прямой микроскопии, поскольку положительный результат она может показать значительно быстрее, чем метод посева.

ВИЧ-негативные пациенты с ТБ, как правило, выделяют большее количество бактерий с мокротой, следовательно, болезнь с большей вероятностью может быть выявлена методом микроскопии мазка мокроты. В подобной ситуации можно ожидать, что различие в чувствительности методов с использованием мазков и посевов будет менее значительным, поскольку подпороговые значения бактериовыделения будут наблюдаться у меньшего числа пациентов. Тем не менее, по результатам предшествующих анализов баз данных, полученных из многочисленных центров с более низким процентом ВИЧ-инфицированных, уже в 2011 году были сформулированы рекомендации ВОЗ о комбинированном использовании метода микроскопии и метода посевов, предпочтительно на ежемесячной основе.

У пациентов, получающих укороченные схемы лечения МЛУ-ТБ, длительность интенсивной фазы и общая продолжительность лечения существенно сокращены. На начальной фазе им назначается 7 препаратов, и прогноз такого лечения, с учетом ряда критериев включения/исключения, как правило, более благоприятен, чем прогноз при стандартной схеме лечения МЛУ-ТБ. В текущий анализ не включались пациенты, получавшие данные схемы лечения. Можно возразить, что в случае назначения пациентам укороченных схем лечения МЛУ-ТБ оснований для поддержки рекомендаций о ежемесячном исследовании посева в целях мониторинга лечения будет меньше. Тем не менее Группа по

подготовке Рекомендаций предлагает программам, реализующим данную схему, стремиться к более регулярному проведению исследований методом посева, в особенности после интенсивной фазы, в целях подтверждения бактериологического выздоровления у пациентов, завершивших лечение без признаков неэффективности. Любой признак рецидива после прекращения лечения должен подлежать изучению с использованием микроскопии мокроты, метода посевов и Диаскинтеста.

Вопросы практического осуществления

Для корректной диагностики туберкулёза в лабораториях необходимы образцы мокроты хорошего качества. Кроме того лаборатории должны иметь достаточную площадь для обеспечения качества, безопасности и эффективности услуг, которые оказываются предоставившим образцы пациентам, и обеспечения безопасности сотрудников лаборатории, пациентов и посетителей (46). Наблюдающиеся в некоторых странах трудности в сфере выполнения исследований мокроты методом посева и обеспечения их качества оказывают влияние на данную рекомендацию, поскольку она зависит от возможности доступа к лабораториям, проводящим посев микобактерий ТБ и гарантирующим качество исследования. Кроме того, исследования мазков мокроты и посевов зависят также и от качества продуцируемой мокроты, поэтому следует стремиться к получению адекватных образцов и их надлежащей транспортировке в лабораторию в соответствии со стандартными процедурами, поскольку от поддержания жизнеспособности микобактерий зависит получение достоверного результата по посевам.

В рамках программного ведения болезни лечащие врачи пациентов с МЛУ-ТБ, как правило, руководствуются не только бактериологическими исследованиями, но и маркерами реакции на лечение либо прогрессирования заболевания, такими, как общее состояние пациента, прибавка массы тела со временем, исчезновение проявлений заболевания, гематологические показатели или результаты медицинской визуализации (например рентгенограмма органов грудной клетки). Решение о потенциальном применении теста Xpert MTB/RIF при мониторинге реакции на лечение еще не принято (47),(48).

Для введения более регулярного исследования посевов необходимо обеспечение доступа к соответствующим ресурсам — как для лабораторий, проводящих исследования, так и для пациентов, которые будут проводить больше времени в медицинских учреждениях и порою самостоятельно оплачивать исследования. Для предоставления более приемлемых и ориентированных на пациента медицинских услуг необходимо учитывать интересы и предпочтения пациента. Усиленный мониторинг не следует осуществлять за счёт перегрузки лаборатории либо за счёт нарушения равенства в вопросах здравоохранения путем перемещения ресурсов из других основополагающих элементов программы.

Мониторинг и оценка

Результаты микроскопии и посева мокроты пациентов, лечащихся от МЛУ-ТБ, должны отражаться в Журнале противотуберкулёзной терапии препаратами второго ряда, а также в соответствующих лабораторных журналах (11). В некоторых случаях эти журналы могут относиться к электронной лаборатории или системе учета пациентов, что существенно упрощает многопользовательский доступ к данным в режиме реального времени и ограничивает возможность ошибки. Руководителю программы следует оценивать записи в Журнале противотуберкулёзной терапии препаратами второго ряда на предмет полноты исследований методом посева и микроскопии мазка, любого несоответствия между ними, а также целесообразности решений об изменении схемы либо об установлении исхода (например, достаточно ли число отрицательных результатов посева, чтобы классифицировать пациента как выздоровевшего?). Качество медицинской помощи помогают улучшить такие показатели эффективности, как уровни заражения, интервал времени между постановкой первичного диагноза и началом лечения, доля исследований посева, результаты которых не внесены в систему учета пациентов. При получении неоднократных положительных результатов исследования посева целесообразно повторить анализ лекарственной чувствительности либо устойчивости.

Приоритетные направления исследований

Помимо обобщения существующих фактических данных, в ходе проведения пересмотров, связанных с настоящим обновленным изданием, был выявлен ряд пробелов в имеющихся знаниях о критически важных аспектах лечения МЛУ/РР-ТБ. Оценкам эффективности в исследованиях данных о пациентах, как правило, присваивался рейтинг достоверности от «низкого» до «очень низкого», что стало одной из основных причин условного характера большинства рекомендаций в настоящих Рекомендациях ВОЗ. Некоторые пробелы не удалось ликвидировать с момента публикации предшествующих Рекомендаций по лечению туберкулёза (6). При переносе результатов анализа GRADE в сферу принятия решений было выявлено отсутствие исследований отношения пациентов, медико-санитарных работников и других участников к различным вариантам и исходам лечения, например времени до регистрации конверсии мокроты, выздоровлению, неэффективности лечения и рецидивам, смерти и серьёзным побочным эффектам. В результате этого членам Группы по подготовке рекомендаций пришлось вынести собственные суждения от имени адресатов рекомендаций. Для многих приоритетных вопросов в области программного ведения лекарственно-устойчивого туберкулёза актуальными будут изучение практического осуществления, исследование использования ресурсов, роста затрат, приемлемости, выполнимости, равенства, ценностей и предпочтений пациентов и работников сферы здравоохранения, а также приме-

не ние показателей качества жизни.

Хотя некоторые приоритетные направления исследования взаимосвязаны, они были разделены в соответствии с разделами Рекомендаций.

Раздел 1. Компоненты длительных схем лечения МЛУ-ТБ

- Оптимальное сочетание препаратов и оптимальный подход к составлению схемы лечения МЛУ/РР-ТБ с дополнительной устойчивостью или без дополнительной устойчивости к ключевым препаратам у взрослых и детей;

- Рандомизированные контролируемые исследования, в особенности в отношении новых препаратов и схем лечения, остаются редким явлением. Публикация результатов первых исследований МЛУ-ТБ III фазы вызвала многочисленные дискуссии о клинической значимости выбранного дизайна и конечных точек данных исследований, которые временами требуют дополнительного вне протокольного анализа данных для выявления потенциальной добавочной ценности экспериментальных вмешательств;

- Включение в рандомизированные контролируемые исследования данных об исходах и отдельной отчетности по исходам для ключевых подгрупп, в особенности получающих лечение детей и ВИЧ-инфицированных;

- Исследования фармакокинетики и безопасности для определения оптимального дозирования препаратов (особенно при беременности) и последствий индивидуальных манипуляций с существующими формами дозирования;

- Полная отчетность в отношении побочных эффектов и стандартизированная регистрация данных по органному классу, степени серьезности, тяжести и достоверности корреляций для обоснованного сравнения корреляций между нежелательными явлениями и приемом различных лекарственных препаратов в рамках разных исследований, подгрупп пациентов и различными схем лечения;

- Определение минимального числа лекарственных препаратов и длительности лечения (в особенности для пациентов, ранее проходивших лечение в связи с МЛУ-ТБ).

- Совершенствование диагностики и методов тестирования лекарственной чувствительности (например, тест на чувствительность к пиразинамиду), особенно в отношении препаратов, для которых в настоящее время не разработаны быстрые молекулярные методы.

- Дальнейшие исследования и разработки, которые будут особенно актуальны для следующих препаратов:

- Левофлоксацин: оптимизация дозирования (новая информация ожидается по итогам исследования Opti-Q (49));

- Бедаквилин: применение у детей; определение оптимальных фармакокинетических свойств; пересмотр стоимостного анализа на основе мета-анализа индивидуальных данных пациентов (IPD);

- Линеволид: оптимизация дозирования и продолжительности применения у взрослых и детей; предикторы побочных эффектов у пациентов;

- Клофазимин: оптимизация дозирования, особенно у детей; любая добавленная ценность использования нагрузочной дозы; наличие диаскинтестов;

- Циклосерин / Теризидон: различия в эффективности двух препаратов; методы проверки лекарственной чувствительности к ним; наилучшие практики психиатрической помощи для лиц, принимающих данные препараты;

- Деламаид: углубление понимания его роли в схемах лечения МЛУ-ТБ, в том числе у детей (ФК/ФД), ВИЧ-инфицированных и беременных женщин; механизмы развития лекарственной устойчивости;

- Пиразинамид: молекулярное исследование резистентности (с помощью анализа олигонуклеотидными зондами или других подходов);

- Карбапенемы: с учётом их эффективности, согласно пересмотру фактических данных, целесообразно продолжать изучение их роли в схемах лечения МЛУ-ТБ, включая потенциальную роль и экономичность эртапенема (который может вводиться внутримышечно) как препарата, замещающего Mрт и Imp-Cln;

- Амикацин: безопасность и эффективность режима применения высоких доз (около 25мг/кг/день) три раза в неделю (31).

Раздел 2. Продолжительность лечения ТБ по длительным схемам

- Выявление факторов, определяющих оптимальную продолжительность лечения (например, предшествующее лечение, исходные схемы резистентности, очаг заболевания, возраст);

- Изучение стратегий оптимизации баланса пользы и вреда от продолжительности таких схем с использованием метода стратификации риска.

Раздел 3. Применение стандартизированной укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ

- Эффективность/безопасность вариантов укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ, при которой инъекционный препарат заменяется пероральным препаратом (например, бедаквилином), а общая продолжительность лечения сокращается до 6 месяцев или менее;

- Целесообразно сравнить эффективность вариантов укороченной схемы в следующих случаях:

- подгруппы пациентов, которые систематически исключались из исследований или когорт страновых программ, например дети, пациенты с дополнительной резистентностью, внелёгочной формой туберкулёза, беременные/кормящие женщины;

- ситуации, в которых высока фоновая резистентность к препаратам помимо фторхинолонов и к инъекционным препаратам второго ряда (например, пиразинамиду, либо высокая резистентность к изо니아зиду).

Раздел 4. Мониторинг реакции пациентов на лечение МЛУ-ТБ с использованием метода посева

Перспективный анализ предикторов и биомаркеров неэффективности лечения (в отношении штамма, схемы лечения и хозяина), в дополнение к анализу бактериологической реакции, был бы целесообразен с точки зрения определения методов экономии ресурсов и сокращения времени на принятие решения для следующих значимых подгрупп:

- Пациенты моложе 15 лет;
- Внелёгочное заболевание (различные формы);
- Пациенты, получающие укороченные схемы лечения МЛУ-ТБ (стандартизированные или исключительно пероральными препаратами).
- Также целесообразно продолжать оценку потенциальной роли быстрого молекулярного тестирования следующего поколения не только для диагностических исследований, но и для мониторинга реакции на лечение;

- Оценка технологических трудностей в процессе повышения доступности жидких культуральных систем

Выражение признательности

Рекомендации и замечания, содержащиеся в данном документе, стали результатом деятельности Группы по подготовке рекомендаций (GDG), совещание которой состоялось в рамках Глобальной программы по борьбе с туберкулёзом (ГТБ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Версуа (Швейцария) 16–20 июля 2018 года (Приложение 1). ВОЗ выражает признательность многочисленным пациентам с МЛУ/РР-ТБ, данные о которых позволили разрабатывать новые рекомендации. ВОЗ с благодарностью отмечает работу Группы, проведенную до, во время и после совещания, под руководством Хольгера Шюнеманна (председателя и методиста системы GRADE) и Герайнта (Риса) Дэвиса (сопредседателя) при участии следующих членов GDG: Эден Абадьяно Марьяно, Сьюзен Абдель Рахман, Эндрю Вернон, Фернанда Докхорн Коста Йохансен, Александр Кей, Рафаэль Ланиадо-Лаборин, Лоуренс Мбуагбау, Пайам Нахид, Остин Аринсе Обьефуна, Кристина Попа, Випа Ричайпичиткул, Мария Родригес, Даниэла Сирильо, Сабира Тахсин, Кэрри Тюдор, Зарир Удвадиа, Бернар Фурье, Аюко Хираи, Сарабджит С. Чадха, Адман Скирри Шабангу и Эдвин Эррера-Флорес, (Приложение 2). Также ВОЗ выражает благодарность следующим сотрудникам Университета Макгилла (Монреаль, Канада), проводивших систематические пересмотры и осуществляли сбор и анализ индивидуальных данных о пациентах: Саид Абиди, Джонатон Кэмпбелл, Чжи Лиань, Дик Мензис и Фаиз А. Хан.

Признательность также выражается следующим экспертам Группы внешних рецензентов (ERG), представившим комментарии по проекту документа до окончания работы над ним: Анна-Мари-Селина Гарфин, Баренд (Бен) Маре, Андрей Марьяндышев, Альберто Маттеэлли, Джованни Баттиста Мильори, Тхато Мосиди, Нгуен Вьет Нхунг, Рохит Сарин, Велле Сихондзе, Иван Солович, Педро Суарес, Карлос Торрес, Милдред Фернандо-Панчо и Эссам Эльмо-

гази,

Координаторы составления настоящих Рекомендаций — Деннис Фальсон (ВОЗ/ГТБ) и Керри Вини (докладчик ВОЗ), под руководством и наблюдением Эрнесто Джарамильо и Карин Вайер, и общим руководством Терезы Касаевой, директора ВОЗ/ГТБ. Авторы выражают признательность следующим специалистам ВОЗ, работающим в Координационном комитете по рекомендациям, в связи с разработкой данных Рекомендаций: Джулиано Гарджони, Малгожата Гжемска, Кристофер Гилпин, Лисе Гонсалес-Ангуло, Маттео Зиньоль, Никола Кокко, Алексей Коробицын, Коринн Мерль, Фуад Мирзаев, Лоренцо Мойя, Пьеро Луиджи Ольяро, Андреас Алоис Реис и Сатвиндер Сингх. Окончательная редакция документа была составлена после представления комментариев членами Группы по подготовке рекомендаций, Комитета по внешнему обзору и Координационного комитета по рекомендациям ВОЗ, а затем передана на рассмотрение в Комитет ВОЗ по обзору руководящих принципов (GRC) в ноябре 2018 года в соответствии с процедурой внутренних согласований ВОЗ.

ВОЗ благодарит лиц, участвовавших в предоставлении материалов о результатах исследований в ответ на открытый призыв к представлению данных (19), в том числе сотрудников различных национальных программ по борьбе с туберкулёзом, а именно: Challenge TB (Юлия Алешкина, Гунта Дрависиене, Мавлюда Махмудова), проект «Остановить ТБ» (Франсис Варен, Кэррол Митник), Johnson & Johnson Services, Inc. (Тине Де Марес, Кристин Камбили), Otsuka (Лоуренс Гейтер, Раджеш Гупта, Марк Дестито, Джеффри Хафкин, Кейсо Ямасаки), исследование STREAM (Сара Мередит, Эндрю Нанн, Ира Д. Русен, Патрик Филлипс) и UNION (Альберто Пьюбелло, Арно Требюк, Валери Швобель) (см. также Приложение 10). Иньинь Ся и Андрей Марьяндышев оказали помощь в обработке исследований на китайском и русском языках, соответственно. ВОЗ выражает благодарность Американскому торакальному обществу, Центрам контроля и профилактики заболеваний США, Американскому обществу инфекционных болезней, Европейскому респираторному обществу и Канадским институтам исследований в сфере здравоохранения за поддержку, оказанную Университету Макгилла, в сфере консолидации предшествующих данных о длительных схемах лечения из индивидуальных баз данных пациента, которые используются в Рекомендациях ВОЗ по лечению туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину, обновлённое издание 2018 года. (16).

Финансирование обновленного издания Рекомендаций осуществлялось на основе грантов Российского правительства «Ускорение межведомственного взаимодействия в сфере предотвращения глобальной эпидемии туберкулёза в 2018–2020 гг.» (WCCPR-D6702601) и гранта ЮНИТЭЙД №. 2016-10-WHO

Приложение 1. *Совещания Группы по подготовке Рекомендаций, проведенные в 2018 году и посвященные разработке Рекомендаций ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (обновленное издание 2018 года)*

Вебинары (перед очными совещаниями)	24 апреля
	15 мая
	30 мая
	14 июня
	26 июня
Очные совещания	10 июля
	16–20 июля
Вебинары (после очных совещаний)	15 августа
	13 сентября
	18 октября
	2 ноября
	12 ноября

Tuberculosis 19-2017-e.

Приложение 2. Эксперты, участвовавшие в разработке Рекомендаций ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (обновленное издание 2018 года)

ЧЛЕНЫ ГРУППЫ ПО ПОДГОТОВКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Хольгер Шюнеманн (председатель)
Cochrane, Канада; Университет Макмастера, Канада (методист системы GRADE)

Эден Абадьано Марьяно
Группа активистов по борьбе с туберкулезом SLB, Филиппины (ранее перенес МЛУ-ТБ)

Сьюзен Абдель Рахман
Детская больница «Мерси», штат Канзас, США (врач, фармаколог (в педиатрии))

Эндрю Вернон
Центр контроля и профилактики заболеваний США (специалист по клиническим исследованиям, сотрудник технического ведомства)

Фернанда Докхорн Коста Йохансен
Министерство здравоохранения Бразилии (Специализированный центр по МЛУ-ТБ) (конечный адресат государственной противотуберкулезной программы, врач)

Герайнт (Джерри) Рис Дэвис
Ливерпульский университет Великобритании (Специалист по клиническим исследованиям, фармаколог)

Александр Кей
Глобальная противотуберкулезная программа клиники Байлор, г. Мбабане, Эсваини (педиатр)

Рафаэль Ланьядо-Лаборин
Государственная противотуберкулезная программа / Региональный комитет зеленого света, Мексика (врач, конечный адресат государственной противотуберкулезной программы)

Лоуренс Мбуагбау
Университет Макмастера, Канада (эпидемиолог, спе-

циалист по медико-санитарной статистике)

Пайам Нахид
Университет Сан-Франциско (Калифорния), Американское торакальное общество (ATS), США (врач, специалист по клиническим исследованиям)

Остин Аринсе Обьефуна
Африканский глобальный альянс, Гана (гражданское общество)

Кристина Попа
Институт изучения туберкулеза им. Мариуса Насты (Специализированный центр по МЛУ-ТБ), Бухарест, Румыния (врач)

Випа Ричайпичиткул
Университет Кхонкэна (Специализированный центр по МЛУ-ТБ), Тайланд (врач)

Мария Родригес
Министерство здравоохранения (Специализированный центр по МЛУ-ТБ), Доминиканская Республика (врач, конечный адресат государственной противотуберкулезной программы)

Даниэла Сирильо
Межгосударственная референс-лаборатория диагностики туберкулеза Сан-Рафаэле, Италия (специалист лабораторной диагностики)

Сабира Тахсин Государственная референс-лаборатория, Исламабад, Пакистан (специалист лабораторной диагностики)

Кэрри Тюдор
Международный совет медицинских сестёр (ICN), США (специалист по сестринскому делу, конечный адресат технического ведомства)

Зарир Удвадия Больница Хиндуя (Специализированный центр по МЛУ-ТБ), больницы Брич-Кэнди и Парси, Мумбаи, Индия (врач)

Бернар Фурье Университет Претории, Южная Африка (специалист по клиническим исследованиям) (врач, конечный адресат государственной противотуберкулезной программы)

Сарабжит С. Чадха UNION / Региональный комитет зеленого света, Индия (конечный адресат технического ведомства)

Аюко Хираи Врачи без границ Папуа – Новая Гвинея (конечный адресат технического ведомства, врач)
Адман Скирри Шабангу Государственная программа по сдерживанию туберкулеза, Министерство здравоохранения, Эсватини (конечный адресат государственной противотуберкулезной программы)
Эдвин Эррера-Флорес Государственная больница им. архиепископа Лоайсы (Специализированный центр по МЛУ-ТБ), г. Лима, Перу (врач)

**СПЕЦИАЛИСТЫ ПО ПЕРЕСМОТРУ
ФАКТИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

Университет Макгилла, Монреаль, Канада
Саид Абиди
Джонатон Кэмпбелл
Чжи Лань
Дик Мензис
Фаиз А. Хан

**СПЕЦИАЛИСТЫ ПО ТЕХНИЧЕСКИМ
РЕСУРСАМ**

Китти Ван Везенбек Фонд борьбы с туберкулезом KNCV, Гаага, Нидерланды (конечный адресат технического ведомства)
Франсис Варен «Врачи без границ – Франция», Париж, Франция (Конечный адресат технического ведомства)
Ирина Васильева Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва Российская Федерация (конечный адресат государственной противотуберкулезной программы; врач)
Керри Вини Докладчик на совещании, Швеция (Консультант ВОЗ)
Чарлз Дэли Национальный еврейский центр здравоохранения (Специализированный центр по МЛУ-ТБ), Денвер, США (врач, руководитель Глобальной инициативы по борьбе с лекарственно устойчивым туберкулезом)
Келли Дули Университет Джонса Хопкинса, Балтимор, США (специалист по клиническим исследованиям, врач, фармаколог)
Грегори Кернс Научно-исследовательский институт при детской больнице штата Арканзас, США (фармаколог (в педиатрии))
Гэри Маартенс Университет Кейптауна, Южная Африка (врач; специалист по ТБ/ВИЧ, фармаколог)
Норберт Нджека Департамент здравоохранения, Претория, Южная Африка (конечный адресат государственной противотуберкулезной программы, врач)
Майкл Рич Организация Partners in Health, Бостон, США (конечный адресат технического ведомства, врач)
Шэньцзе Тан Пекинская пульмонологическая больница (Специализированный центр по МЛУ-ТБ), Пекин, Китай (врач)
Е Тунь Национальный комитет экспертов по ЛУ-ТБ;

Больница Тингунъюн-Сан-Пья (Специализированный центр по МЛУ-ТБ) / Янгонский медицинский университет, Мьянма (врач)
Аннеке Хесселинг Стелленбосский университет, Кейптаун, Южная Африка (педиатр, специалист по клиническим исследованиям)
Х. Симон Шааф Стелленбосский университет, Кейптаун, Южная Африка (педиатр; Специалист по клиническим исследованиям)
Валери Швобель The UNION, Франция (Конечный адресат технического ведомства)

**СПЕЦИАЛИСТЫ ПО КЛИНИЧЕСКИМ
ИССЛЕДОВАНИЯМ (участвовали в совеща-
ниях в форме вебинаров)**

Лоуренс Гейтер Otsuka С Ш А
Криспин Камбили, Johnson & Johnson С Ш А
Кэрол Митник Partners in Health, Бостон С Ш А
Эндрю Нанн Совет по медицинским исследованиям Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии

ГРУППА ВНЕШНИХ РЕЦЕНЗЕНТОВ

Анна-Мари-Селина Гарфин Министерство здравоохранения, Филиппины (Конечный адресат технического ведомства)
Баренд (Бен) Маре Сиднейский университет, Австралия (педиатр)
Андрей Марьяндышев Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация (врач)
Альберто Маттеэлли Университет Брешии, Италия (врач)
Джованни-Баттиста Мильори Институт им. С. Мауджери, Италия (Конечный адресат технического ведомства)
Тхато Мосиди Гражданское общество, Южная Африка (врач; перенес МЛУ-ТБ)
Нгуен Вьет Нхунг Министерство здравоохранения, Вьетнам (Конечный адресат государственной противотуберкулезной программы)
Рохит Сарин Национальный институт изучения туберкулеза и респираторных заболеваний (NITRD), Индия (конечный адресат технического ведомства)
Велиле Сихондзе Национальная программа по сдерживанию туберкулеза, Министерство здравоохранения, Эсватини (конечный адресат государственной противотуберкулезной программы)
Иван Солович Национальная противотуберкулезная программа Словакия (врач; конечный адресат государственной противотуберкулезной программы)
Педро Суарес Менеджмент в здравоохранении Соединенные Штаты Америки (Врач; конечный адресат технического ведомства)
Карлос Торрес Латиноамериканское торакальное общество, Колумбия (врач; конечный адресат технического ведомства)

Милдред Фернандо-Панчо гражданское общество, Филиппины (перенесла МЛУ-ТБ)
Эссам Эльмогази Региональный комитет зеленого света, Каир Ассоциация по борьбе с курением, туберкулезом и болезнями легких, Египет (Конечный адресат технического ведомства)

ПРОЧИЕ НАБЛЮДАТЕЛИ

Драуриу Баррейра Краву Нету ЮНИТЭЙД, Женева, Швейцария

Эдвард М. Кокс Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, г. Вашингтон, Соединенные Штаты Америки

Брайан Кайзер Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами, Партнерство «Остановить туберкулез», Женева, Швейцария

Линдси Маккенна Группа активистов в сфере лечения ВИЧ/СПИД (TAG), Нью-Йорк Соединенные Штаты Америки

Ядьюл Мукади Агентство международного развития США, г. Вашингтон, Соединенные Штаты Америки

Эрик Пелфрин Европейское агентство по лекарственным средствам, Лондон, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии

Анна Скардиљи Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией, Женева, Швейцария

Дженнифер Фьюрин Проект «Сентинел» С Ш А

КООРДИНАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ ПО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ВОЗ

Глобальная программа по борьбе с туберкулезом

Приложение 3. Декларация о финансовых интересах

Группа по подготовке Рекомендаций (GDG)

Сфера охвата обновлений Рекомендаций и состав Группы по подготовке рекомендаций, включая биографии её членов, были обнародованы перед заседанием в соответствии с требованиями ВОЗ (<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/gdg-meeting-mdr-rt-tb-treatment-2018-update/en/>). Все члены Группы заполнили форму Декларации о финансовых интересах и выразили согласие с условиями конфиденциальности. Координационный комитет по рекомендациям ВОЗ проанализировал заполненные формы.

Следующие члены Группы заявили об отсутствии интересов, противоречащих задачам разработки Рекомендаций:

Эден Абадьано-Марьяно, Фернанда Докхорн Коста Йохансен, Александр Кей, Рафаэль Ланиадо-Лаборин, Лоуренс Мбуагбау, Остин Аринсе Обьефуна, Кристина Попа, Випа Ричайпичиткул, Мария Родригес, Сабира Тахсин, Кэрри Тюдор, Аюко Хираи, Сарабджит С. Чадха, Хольгер Шюнеманн, Адман Скирри Шабангу и Эдвин Эррера-Флорес.

Следующие члены Группы заявили о финан-

Карин Вайер
Маттео Зиньоль
Джулиано Гарджони
Кристофер Гилпин
Лисе Гонсалес-Ангуло
Мальгожата Гжемска
Эрнесто Джарамильо
Никола Кокко
Алексей Коробицын
Фуад Мирзаев
Деннис Фальсон

Программа научных исследований в области тропических болезней

Пьеро Лоллиаро

Коринн Мерль

Департамент ВИЧ

Сатвиндер Сингх

Программа по основным медикаментам

Лоренцо Мойя

Научные исследования, этика и управление знаниями **Андреас А. Реис**

ПРОЧИЕ СОТРУДНИКИ, ПРИСУТСТВОВАВШИЕ НА СОВЕЩАНИЯХ

Заместитель генерального директора по программам **Сумия Свамтитатхан**

Глобальная программа по борьбе с туберкулезом

Тереза Касаева

Регионы ВОЗ

Европа: **Огтай Газалов**

ЮВА: **Винеет Бхатиа**

совых интересах, которые не были сочтены противоречащими задачам разработки Рекомендаций:

Сьюзен Абдель Рахман заявила, что ее учреждением был получен грант на исследование (196 356 долл. США) от Фонда «Трэшер Фаундейшн» в сентябре 2017 года, поскольку она выступает руководителем исследования, посвященного возможности точного подсчета дозы противотуберкулезных препаратов второго ряда на основе метода сухой капли крови (финансирование продолжается).

Даниэла Сирильо заявила, что ее исследовательскому подразделению был выделен грант (26 000 долл. США) организацией FIND с целью оценки новых методов диагностики туберкулеза (финансирование продолжается). В 2014 году она получила финансирование от Janssen (10 000 долл. США) и Otsuka (25 000 долл. США) на проведение исследования нового препарата для диаскинтеста. В 2014 году компания Janssen (Италия) оплатила ее участие в экспертной рабочей группе по применению бедаквилина в Италии (1000 долл. США).

Герайнт (Рис) Дэвис заявил, что до ноября 2017 года работал академическим координатором консорциума PreDiCT-TB — государственно-частного партнерства, финансируемого Инициативой Европейс-

кого союза в сфере инновационных медицинских препаратов и Европейской федерацией фармацевтической промышленности и ассоциаций (EFPIA). Хотя эта должность подразумевала взаимодействие с производителями-партнёрами (GSK, Sanofi, Janssen) в доконкурентных областях разработок противотуберкулёзных препаратов, данная деятельность полностью финансировалась Европейским союзом, поэтому ни он сам, ни его исследовательское учреждение не получали никакого финансирования от EFPIA или других отдельных производителей-партнёров. Заявитель получил запрос и намеревается предоставлять консультации группе исследователей STREAM по возможным будущим исследованиям ФК с использованием существующих или полученных в будущем образцов (для данной деятельности не предлагалось какое-либо финансирование или исследовательская поддержка). В 2017 году заявителю был выплачен гонорар от ВОЗ за проведение экспертных консультаций (5 000 долл. США). Он является членом координационной группы, образованной по инициативе партнёрства Critical Path to TB Regimens с целью предоставлять консультации по дальнейшим разработкам биомаркера LAM, который был создан компанией Otsuka в рамках адаптивных клинических исследований (заявитель не получает вознаграждения за данную деятельность).

Бернар Фурье заявляет о получении суммы 16 000 долл. США в год (финансирование продолжается) за свою деятельность в качестве независимого директора и члена Совета директоров Национального института биопрепаратов Южной Африки, имеющего исключительные права на производство и продажу препаратов крови и плазмы.

Пайам Нахид заявляет о действующем договоре Федерального центра контроля и профилактики заболеваний США с Университетом Калифорнии (Сан-Франциско) в области поддержки подразделений клинических исследований в Сан-Франциско и Вьетнаме (общая сумма договора не указана).

Кэрри Тюдор заявляет, что её работодатель получает финансирование из фонда «Эли Лилли Фаундейшн» (~1 000 000 долл. США за 2013-2017 гг.; в 2018 году сумма по действующему договору составила 243 000 долл. США) за руководство проектом Международного совета медицинских сестёр в области ТБ/МЛУ-ТБ. Проект направлен на создании потенциала для медицинских сестёр и представителей смежных профессий в сфере ухода за больными ТБ и ЛУ-ТБ на основе обучения. В настоящее время проект осуществляется в Замбии, Китае, Лесото, Малави, Российской Федерации, Уганде, Эсватини и Эфиопии. Заявитель также получила 20 000 долл. США от Института исследований туберкулёза и ВИЧ Квазулу-Наталь (Южная Африка) и Международного центра Фогарти/НИЗ (США) за свою диссертацию и дальнейшие исследования в сфере туберкулёза до 2014 года.

Зарир Удвадиа заявляет, что оказал примерно

40 пациентам помощь в получении бедаквилина и 3 пациентам в получении деламаида в рамках программ благотворительно-испытательного использования Janssen и Otsuka, соответственно. Он заявляет, что не брал плату с участвующих пациентов и не проводил никаких финансовых операций с производителями.

Эндрю Вернон заявляет, что возглавляет группу клинических исследований в Центре контроля и профилактики заболеваний США (Центре клинических исследований туберкулёза, ТВТС) и ведёт клинические исследования туберкулёза. Центр ТВТС нередко сотрудничает с фармацевтическими компаниями, которые могут предоставлять небольшую поддержку, например в форме выделения медикаментов или финансирования подисследований ФК. В 2007-2015 гг. компания Sanofi Aventis выделила Фонду Центра контроля и профилактики заболеваний США ~2,8 млн. долл. США в форме шести неограниченных грантов для поддержки деятельности Центра ТВТС по исследованию рифапентина (изучение ФК, договоры с сотрудниками, путевые расходы приглашённых докладчиков, подготовка данных для поддержания регулярного документооборота). Данные средства не расходовались на какие-либо другие нужды исследовательской группы. Центр ТВТС ведёт исследования рифапентина (Исследование 31 ТВТС) и левофлоксацина (Орти-Q, Исследование 32 ТВТС). Заявитель сообщает, что его подразделение поддерживало исследования в сфере лекарственно-чувствительного ТБ с использованием моксифлоксацина (Исследование 27, Исследование 28 и Исследование 31 ТВТС). Его подразделение также оказывало поддержку в наборе пациентов для 2 из 3 центров, участвующих в исследовании Орти-Q. Данное исследование направлено на оценку различных дозировок левофлоксацина в лечении ЛУ-ТБ и не имеет группы сравнения. Вопросами закупок препаратов данное подразделение не занимается. Деятельность руководителя исследования и само ведение исследования, включая работу с данными, анализ и закупку препаратов, осуществляется в Бостонском Университете. Результаты исследования Орти-Q на данный момент неизвестны, а окончательный анализ еще не начался. Основная часть исследования была профинансирована Национальным институтом здравоохранения США (Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний – NIAID).

Следующий член Группы по подготовке рекомендаций заявил об интересах, которые были сочтены противоречащими задачам разработки рекомендаций (финансирование новых препаратов для применения в схемах лечения МЛУ-ТБ). Вследствие этого он не участвовал в экспертных заседаниях GDG и ограничился предоставлением технических ресурсов.

Гэри Маартенс заявил, что его лаборатория получит 2 184 608 долл. США от Национального института здравоохранения США (Национального инсти-

тута аллергии и инфекционных заболеваний) для проведения анализов безопасности, переносимости и фармакокинетики препаратов «Бедаквилин» и «Деламанид», изолированно и в комбинации, среди пациентов, лечащихся от МЛУ-ТБ (Группа клинических исследований AIDS, исследование A5343). Он не будет получать вознаграждение в виде заработной платы.

Группа внешних рецензентов (ERG)

Следующие члены Группы внешних рецензентов заявили об отсутствии интересов, противоречащих задачам пересмотра Рекомендаций: Анна-Мари-Селина Гарфин, Баренд (Бен) Маре, Андрей Марьяндышев, Альберто Маттеэлли, Джованни-Баттиста Мильори, Нгуен Вьет Нхунг, Рохит Сарин, Велиле Сихондзе, Иван Солович, Педро Суарес, Карлос Торрес, Милдред Фернандо-Панчо и Эссам Эльмогази

Следующий член Группы внешних рецензентов заявил о финансовых интересах, которые были сочтены не противоречащими задачам разработки Рекомендаций:

Тхато Мосиди заявляет, что она представляет лиц, больных туберкулезом и живущих с ним, на уровне Национального координационного механизма Южной Африки под эгидой Глобального фонда. Она также является действующим членом некоммерче-

ской организации TB Proof, которая выступает за предоставление пациентам доступа к противотуберкулезным препаратам.

Специалисты по пересмотру фактических данных

Следующие специалисты по пересмотру фактических данных из Университета Макгилла (Монреаль, Канада) – Саид Абида, Джонатон Кэмпбелл, Чжи Лань и Дик Мензис – заявили об отсутствии интересов, противоречащих задачам пересмотра Рекомендаций.

Следующий специалист по пересмотру фактических данных заявил о финансовых интересах, которые были сочтены не противоречащими задачам разработки Рекомендаций:

Фаиз Ахмад Хан заявил о получении финансирования от ВОЗ, направленного на сбор данных и проведение мета-анализа укороченных схем лечения МЛУ-ТБ для рекомендаций 2016 года (4 080 канадских долларов), а также возмещения путевых расходов на представление его результатов Группе по подготовке рекомендаций в 2015 году. Он также заявляет о намерении осуществить обновление данного анализа в 2016–2018 гг. для включения его в рекомендации Американского торакального общества, за которое он не получит никакого вознаграждения.

Приложение 4. Вопросы по RICO

Вопрос 1. Позволяет ли применение укороченной схемы (9-12 месяцев) улучшить результаты лечения по сравнению с применением длительных схем, составленных согласно рекомендациям ВОЗ17 или нет?

Популяция	Вмешательство	Сравнение	Исход
<p>Пациенты с МЛУ/РР-ТБ</p> <p>a. ранее лечившиеся / не лечившиеся препаратами второго ряда</p> <p>b. с тяжелой стадией заболевания (каверны на рентгенограмме)</p> <p>c. с дополнительными схемами лекарственной устойчивости (к препаратам первого и второго ряда; специфические мутации резистентности к препаратам H, Z, ETO, фторхинолонам, инъекционным препаратам и т.д.);</p> <p>d. ранее принимавшие этambutол, этрионамид или пипразинамид</p> <p>e. дети (0–14 лет) / взрослые (подростки 10–19 лет при наличии);</p> <p>f. ВИЧ-инфицированные (+/-АРТ);</p> <p>g. беременные женщины;</p> <p>h. больные диабетом;</p> <p>i. висцеральная форма</p> <p>j. нарушения питания</p>	<p>- продолжительность: 9–12 месяцев</p> <p>- инъекционные препараты: 4–6 месяцев</p> <p>- комбинированная терапия (обычно 7 препаратов в интенсивной фазе и 4–5 в поддерживающей фазе)</p>	<p>- Примем не менее 4 эффективных препаратов второй линии плюс пипразинамида</p> <p>- Назначение инъекционных препаратов не менее чем на 8 месяцев, в том числе не менее, чем на 4 месяца после конверсии посева</p> <p>- Общая продолжительность лечения: около 20 месяцев, в том числе не менее 18 месяцев со дня конверсии посева (первого отрицательного результата)</p> <p>- Примененные инъекционного препарата вплоть до конверсии мазка; общая продолжительность лечения не менее 12 месяцев после конверсии мазка</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Конверсия посева к 6-му месяцу • Успешно завершенное лечение (или отсутствие успешного завершения) • Бактериологическое выздоровление к окончанию лечения • Приверженность к лечению (или прекращение лечения ввиду отсутствия приверженности) • Неэффективность лечения или рецидив • Выживание (или смерть) • Побочные реакции на противотуберкулезные препараты • Приобретенные (усиленные) лекарственной устойчивости

17 Актуальные характеристики длительных и укороченных схем лечения приводятся в документе «Рекомендации ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (обновленное издание 2016 года)» (apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf). Предшествующие рекомендации ВОЗ по длительным курсам лечения содержатся в «Рекомендациях» 2011 года ([whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf](https://publications.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf)). Продолжительность указанных в настоящем Приложении длительных схем лечения, согласно рекомендациям ВОЗ, составляет от 1,5 лет.

Вопрос 2. Какие именно препараты при их включении в длительную схему, которая соответствует рекомендациям ВОЗ,¹⁸ с большей вероятностью могут улучшить результаты лечения?

Популяция	Вмешательство	Сравнение	Исход
а. МЛУ/РР-ТБ без устойчивости к препаратам второго ряда или тяжелой непереносимости таких препаратов б. МЛУ/РР-ТБ с устойчивостью или тяжелой непереносимостью следующих препаратов: • фторхинолоны, в т.ч. Офх и Срх (в зависимости от мутаций) • оба классов инъекционных препаратов второго ряда • фторхинолоны + инъекционные препараты второго ряда (т.е. ШЛУ-ТБ +/- дополнительная устойчивость) • Пиразинамид • Препараты группы С (этионамид, протинамид, циклосерин, теризидон, линезолид and клофазимин) с. дети (0–14 лет) / взрослые (подростки 10–19 лет, при наличии) д. ВИЧ-инфицированные (+/- АРТ) е. беременные женщины ф. большие диабетом г. внелегочная форма h. нарушения питания	Схема химиотерапии препаратами второго ряда, согласно рекомендациям ВОЗ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ¹⁹ : - фторхинолоны (Мфх/Лфх/Гфх) - инъекционные препараты (Км/Ам/См) ²⁰ - протинамид или этионамид - циклосерин или теризидон - линезолид - клофазимин - пиразинамид - высокие дозы изониазида - этамбутол - бсдаквилин - дсламанид - изолированный препарат группы D3 ²¹ - сутезолид ²² - интерферон-γ ²² - перхлорон ²²	НЕ ВКЛЮЧАЮЩАЯ - фторхинолоны, или включающая FQ другого поколения (Офх/Мфх/Лфх/Гфх) - инъекционные препараты, или включающая другой инъекционный препарат (Км/Ам/См) - протинамид или этионамид - циклосерин или теризидон - линезолид - клофазимин - пиразинамид - высокие дозы изониазида - этамбутол - бсдаквилин - дсламанид - изолированный препарат группы D3 ²¹ - сутезолид - интерферон-γ	<ul style="list-style-type: none"> • Конверсия посева к 6-му месяцу • Успешное завершение лечения (или отсутствие успешного завершения) • Бактериологическое выздоровление к моменту завершения лечения • Приверженность к лечению (или прекращение лечения ввиду отсутствия приверженности) • Неэффективное лечение или рецидив • Выживание (или смерть) • Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов • Развитие (усиление) лекарственной устойчивости

¹⁸ Фактические данные по данному вопросу РИСО будут использованы для пересмотра рекомендуемой на данный момент последовательности вмешательств в рамках длительной схемы лечения (см. таблицу 6 из (6)). В частности, будут рассмотрены наилучшие схемы применения бедаквиллина, дсламанида и комбинации этих препаратов.

¹⁹ По имеющимся данным, прямое сравнение разных дозировок препаратов для лечения МЛУ-ТБ проводилось в крайне малом числе исследований. Если такие данные появятся, они будут служить ориентиром для систематического обзора и описания воздействия.

²⁰ Целесообразен сбор дополнительных данных об эффективности и безопасности инъекционных препаратов при введении их три раза в неделю (из расчета 15мг или 25мг /кг /день) по сравнению с ежедневным введением.

²¹ Препараты группы D3: пара-аминосалициловая кислота (ПАСК), имипенем-циластатин, меропенем, амоксициллин/клавуланат (изолированно или в комбинации с карбапенемами), тиацетазон.

²² На данный момент не разрешен к использованию Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA), Европейским агентством лекарственных средств (EMA) и другими регулирующими организациями со строгими критериями.

Вопрос 3. Влияет ли назначаемое в интенсивной фазе лечения общее число препаратов – большее или меньшее пяти – на возможность улучшения результатов лечения без ущерба для профиля безопасности у пациентов, которые получают лечение МЛУ-ТБ/РР-ТБ по длительной схеме, составленной согласно рекомендациям ВОЗ²³?

Популяция	Вмешательство ¹⁹	Сравнение (актуальная рекомендация ВОЗ)	Исход
а. пациенты с МЛУ/РР-ТБ а. с ШЛУ-ТБ vs. без ШЛУ-ТБ б. Косвенные показатели запущенной стадии заболевания (кавернозная форма на рентгенограмме или положительный анализ микроскопии мазка (SS+)) с. Лечение бедаквиллином, дсламанидом и другими изолированными препаратами на протяжении более 6 месяцев д. Дети (до 14 лет) / взрослые (подростки 10–19 лет при наличии) е. ВИЧ-инфицированные (+/- АРТ) ф. беременные женщины г. большие диабетом h. внелегочная форма i. недосланид	- Большее число препаратов: в интенсивной фазе эффективными с большей вероятностью являются >5 противотуберкулезных препаратов; в поддерживающей фазе эффективными с большей вероятностью являются 4 или более противотуберкулезных препарата - Меньшее число препаратов: 4 препарата в интенсивной фазе, 3 препарата в поддерживающей фазе Уточнить группу, к которой относятся препараты (А, В, С, D1, D2, D3), и их предполагаемую эффективность	На интенсивной фазе эффективной с большей вероятностью является комбинация 5 препаратов; на поддерживающей фазе эффективной с большей вероятностью является комбинация 4 препаратов	<ul style="list-style-type: none"> • Конверсия посева к 6-му месяцу • Успешное завершение лечения (или отсутствие успешного завершения) • Бактериологическое выздоровление к моменту завершения лечения • Приверженность к лечению (или прекращение лечения ввиду отсутствия приверженности) • Неэффективное лечение или рецидив • Выживание (или смерть) • Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов • Развитие (усиление) лекарственной устойчивости

²³ Определение «эффективных препаратов» см. в пункте «Вопросы практического осуществления» раздела 1. Фактические данные по данному вопросу РИСО будут использованы для пересмотра рекомендуемой в настоящее время последовательности вмешательств в рамках длительной схемы лечения (см. таблицу 6 из (6))

Вопрос 4. При назначении длительных схем лечения ТБ с устойчивостью к рифампицину или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РР-ТБ), составленных в соответствии с рекомендациями ВОЗ, улучшится ли безопасным образом исход у пациентов при продолжительности интенсивной фазы менее или более восьми месяцев?

Популяция	Вмешательство	Сравнение	Исход
<p>Пациенты с МЛУ/РР-ТБ</p> <p>a. ранее лечившиеся препаратами первого ряда (первоначальный или повторный курс лечения)</p> <p>b. ранее лечившиеся от МЛУ-ТБ</p> <p>c. с ШЛУ-ТБ vs. без ШЛУ-ТБ</p> <p>d. косвенные показатели запущенной стадии заболевания (кавернозная форма на рентгенограмме или положительный анализ микроскопии мазка (SS+))</p> <p>e. лечение безаквалином, дельтаманидом и другими изолированными препаратами на протяжении более 6 месяцев</p> <p>f. дети (0–14 лет) / взрослые (подростки 10–19 лет при наличии)</p> <p>g. ВИЧ-инфицированные (+/- АРТ)</p> <p>h. внелегочная форма</p>	<p>Вмешательство</p> <p>- продолжительность интенсивной фазы 8 или более месяцев или более (в других скобках)</p> <p>В сопоставлении со следующими данными:</p> <p>- число предположительно эффективных препаратов</p>	<p>Сравнение</p> <p>- продолжительность интенсивной фазы <8 месяцев (в других скобках)</p>	<p>Исход</p> <ul style="list-style-type: none"> • Конверсия посева к 6-му месяцу • Успешное завершение лечения (или отсутствие успешного завершения) • Бактериологическое выздоровление к моменту завершения лечения • Приверженность к химиотерапии (или прекращение лечения ввиду отсутствия приверженности) • Неэффективное лечение или рецидив • Выживание (или смерть) • Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов • Развитие (усиление) лекарственной устойчивости

Вопрос 5. При назначении длительных схем лечения ТБ с устойчивостью к рифампицину или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РР-ТБ), составленных в соответствии с рекомендациями ВОЗ, улучшится ли безопасным образом исход у пациентов при общей продолжительности лечения менее или более 20 месяцев?

Популяция	Вмешательство	Сравнение	Исход
<p>Пациенты с МЛУ/РР-ТБ</p> <p>a. ранее лечившиеся препаратами первого ряда (первоначальный или повторный курс лечения)</p> <p>b. ранее лечившиеся от МЛУ-ТБ</p> <p>c. с ШЛУ-ТБ vs. без ШЛУ-ТБ</p> <p>d. косвенные показатели запущенной стадии заболевания (кавернозная форма на рентгенограмме или положительный анализ микроскопии мазка (SS+))</p> <p>e. лечение безаквалином, дельтаманидом и другими изолированными препаратами на протяжении более 6 месяцев</p> <p>f. дети (0–14 лет) / взрослые (подростки 10–19 лет при наличии)</p> <p>g. ВИЧ-инфицированные (+/- АРТ)</p> <p>h. внелегочная форма</p>	<p>Вмешательство</p> <p>- общая продолжительность лечения до 20 месяцев</p> <p>В сопоставлении со следующими данными:</p> <p>- число предположительно эффективных препаратов</p>	<p>Сравнение</p> <p>- общая продолжительность лечения более 20 месяцев (в других скобках)</p>	<p>Исход</p> <ul style="list-style-type: none"> • Конверсия посева к 6-му месяцу • Успешное завершение терапии (или отсутствие успешного завершения) • Бактериологическое выздоровление к моменту завершения терапии • Приверженность к лечению (или прекращение лечения ввиду отсутствия приверженности) • Неэффективное лечение или рецидив • Выживание (или смерть) • Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов • Развитие (усиление) лекарственной устойчивости

Вопрос 6. При назначении длительных схем лечения ТБ с устойчивостью к рифампицину или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РР-ТБ), составленных в соответствии с рекомендациями ВОЗ, какова наименьшая продолжительность лечения после конверсии мазка с большей вероятностью приведет к улучшению исхода у пациентов?

Популяция	Вмешательство	Сравнение	Исход
<p>Пациенты с МЛУ/РР-ТБ</p> <p>a. с конверсией vs. без конверсии посева мокроты к 6-му месяцу лечения</p> <p>b. ранее лечившиеся препаратами первого ряда (первоначальный или повторный курс лечения)</p> <p>c. ранее лечившиеся от МЛУ-ТБ</p> <p>d. с ШЛУ-ТБ vs. без ШЛУ-ТБ</p> <p>e. косвенные показатели запущенной стадии заболевания (кавернозная форма на рентгенограмме или положительный анализ микроскопии мазка (SS+))</p> <p>f. лечение безаквалином, дельтаманидом и другими изолированными препаратами на протяжении более 6 месяцев</p> <p>g. дети (0–14 лет) / взрослые (подростки 10–19 лет при наличии)</p> <p>h. ВИЧ-инфицированные (+/- АРТ)</p> <p>i. внелегочная форма</p>	<p>Вмешательство</p> <p>Продолжительность лечения после конверсии посева – до 12 месяцев (в других скобках)</p> <p>В сопоставлении со следующими данными:</p> <p>- продолжительность интенсивной фазы</p> <p>- число предположительно эффективных препаратов</p>	<p>Сравнение</p> <p>Продолжительность лечения после конверсии посева – более 12 месяцев (в других скобках)</p>	<p>Исход</p> <ul style="list-style-type: none"> • Конверсия посева к 6-му месяцу • Успешное завершение терапии (или отсутствие успешного завершения) • Бактериологическое выздоровление к моменту завершения терапии • Приверженность к лечению (или прекращение лечения ввиду отсутствия приверженности) • Неэффективное лечение или рецидив • Выживание (или смерть) • Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов • Развитие (усиление) лекарственной устойчивости

Вопрос 7. *Повышает ли мониторинг на основе ежемесячного исследования методом посева, в дополнение к микроскопическому исследованию мазков мокроты, вероятность выявления отсутствия реакции на лечение у пациентов с МЛУ/РР-ТБ, получающих длительные или укороченные схемы лечения?*

<p>Популяция пациенты с МЛУ/РР-ТБ а. проходящие курс лечения по длительной схеме vs. по укороченной схеме б. ранее лечившиеся препаратами первого ряда (первоначальный или повторный курс лечения) в. ранее лечившиеся от МЛУ-ТБ д. с ШЛУ-ТБ vs. без ШЛУ-ТБ е. косвенные показатели запущенной стадии заболевания (кавернозная форма на рентгенограмме или положительный анализ микроскопии мазка (SS+)) г. число предположительно эффективных препаратов е. ВИЧ-инфицированные (+/- ARTs)</p>	<p>Вмешательство Различается: - срок конверсии посева / число месяцев с отрицательными результатами посева - сочетание конверсии посева и других показателей реакции на лечение (напр., изменение рентгенограммы, необходимость сменить схему лечения)</p>	<p>Сравнение (актуальные рекомендации ВОЗ) Ежемесячная микроскопия мазков мокроты и посев мокроты²⁴</p>	<p>Исход</p> <ul style="list-style-type: none"> • Конверсия посева к 6-му месяцу • Неэффективное лечение или рецидив • Развитие (усиление) лекарственной устойчивости
---	---	---	---

²⁴ Данная рекомендация содержится в Рекомендациях ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ 2011 года и основана на моделировании данных пациентов, получавших лечение по длительным схемам, в результате которого была установлена корреляция между уменьшением периодичности проведения анализов в поддерживающей фазе и повышением риска неэффективности лечения (45).

Приложение 5. Основные методы

Подготовка к пересмотру

Координационный комитет по рекомендациям ВОЗ регулярно проводил заседания с января по июль 2018 года в целях подготовки сферы охвата новых рекомендаций, пересмотр фактических данных и подготовки вебинаров и очной встречи Группы по подготовке рекомендаций. Заявка на пересмотр Рекомендаций была представлена Комитету ВОЗ по обзору руководящих принципов (GRC) в феврале 2018 года и окончательно утверждена после внесения корректив в апреле 2018 года. С апреля по июль 2018 года было проведено шесть вебинаров (с использованием платформы WebEx) для членов Группы по подготовке рекомендаций, специалистов по систематическому пересмотру и членов Координационного комитета по рекомендациям ВОЗ. На вебинарах обсуждался охват рекомендаций, вопросы по PICO (Популяция, Вмешательство, Сравнение, Исход) (Приложение 3), балльная система для исходов (Приложение 5, Таблица 1), сбор данных и планы анализа данных, полученных в результате исследований (деламанида и укороченных схем), и индивидуальных данных пациентов, получающих краткосрочные и долгосрочные схемы лечения. Параллельно с Группой проводились обсуждения обновления данных о режимах дозирования для детей и взрослых (Приложение 6). В промежутках между вебинарами обсуждения продолжались по электронной почте. Между июльским заседанием и серединой октября, когда были приняты окончательные решения, Группа по подготовке рекомендаций и специалисты по систематическому пересмотру провели ещё три заседания в формате вебинара.

Обоснование, сфера охвата и цели

Последние основанные на фактических данных Рекомендации по лечению МЛУ/РР-ТБ были изданы ВОЗ в октябре 2016 года в соответствии с требованиями Комитета по обзору руководящих принципов

и с использованием качественного анализа GRADE (1). С момента издания указанных Рекомендаций произошли определенные значимые изменения, обусловившие проведение пересмотра, с тем чтобы руководители противотуберкулезных программ, политики и медицинские работники, ведущие деятельность в различных географических, экономических и социальных условиях, смогли получить наилучшие рекомендации, а пациенты с МЛУ/РР-ТБ — получить лечение, основанное на принципах наилучших возможных фактических данных и наилучших возможных препаратов. В новое издание входят следующие данные:

- 1) собраны дополнительные данные обсервационных исследований, содержащие оценку длительных схем лечения МЛУ/РР-ТБ, которые заменят предшествующий мета-анализ сводных индивидуальных данных пациентов из разных стран (16);
- 2) кроме того, в октябре 2017 года были опубликованы окончательные результаты РКИ III фазы в отношении нового медицинского препарата «Деламанид» для лечения МЛУ-ТБ (50);
- 3) в октябре 2017 года были опубликованы предварительные результаты первого в истории рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) укороченной на 9 месяцев схемы лечения МЛУ-ТБ (в том числе промежуточные результаты изучения экономических последствий для системы здравоохранения) (37);
- 4) в декабре 2017 года были опубликованы окончательные результаты многоцентрового исследования укороченной на 9 месяцев схемы лечения МЛУ-ТБ в условиях Африки (41); и
- 5) к апрелю 2018 года, по итогам открытого призыва к представлению соответствующих данных, направленного в феврале 2018 года, ВОЗ должны быть представлены новые данные о программном использовании бедаквилина, деламанида и новых схемах лечения (19).

Целью обновленного издания 2018 года является пересмотр всех предыдущих, действующих на данный момент, фактологически обоснованных стратегических рекомендаций ВОЗ по лечению МЛУ/РР-ТБ как старыми, так и новыми препаратами. Определяя сферу охвата обновленного издания 2018 года, Группа по подготовке рекомендаций рассмотрела результаты проведенной в середине 2018 года дискуссии о приоритетах в лечении пациентов с МЛУ/РР-ТБ и уходе за ними. Члены Группы внимательно отнеслись к растущему недовольству пациентов и медико-санитарных работников тем фактом, что инъекционные препараты по-прежнему остаются приоритетными лекарственными средствами в схемах лечения МЛУ-ТБ. Инъекционные препараты требуют специальных условий применения, обеспечить которые могут только квалифицированные специалисты. Кроме того, их применение вызывает боль и часто приводят к серьезным неблагоприятным реакциям, например потере слуха и нарушениям функции почек. Кроме того, Группа по подготовке рекомендаций полностью осознала важность приверженности к лечению и трудности, связанные с удержанием пациента в рамках схем лечения продолжительностью два года или более, особенно в случаях, когда одновременно назначается несколько препаратов, оказывающих тяжелое токсическое воздействие.

В сферу охвата обновленного издания не вошли аспекты программного ведения лекарственно-устойчивого туберкулеза, поскольку не было получено новых данных, которые могли бы поставить под вопрос состоятельность последних рекомендаций ВОЗ. Среди этих аспектов — рекомендации по быстрой диагностике, сроку начала проведения антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных, модели ухода и предоставления лечения, проведению операций, времени начала лечения и лечению туберкулеза, устойчивого к изониазиду. В отношении данных областей, согласно мнению Группы по подготовке рекомендаций, продолжают действовать существующие рекомендации, которые без изменений воспроизводятся в настоящем обновленном издании (Таблица 1).

Сфера охвата обновленного издания Рекомендаций 2018 года включала четыре приоритетные сферы:

1. Компоненты длительных схем лечения МЛУ-ТБ: оптимальная комбинация препаратов и подход к разработке схем лечения пациентов с МЛУ/РР-ТБ и ШЛУ-ТБ.
2. Продолжительность лечения ТБ по длительным схемам: определение оптимального диапазона общей продолжительности лечения, продолжительность интенсивной фазы и периода после конверсии посева.
3. Применение стандартизированной укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ: роль стандартизированной схемы, рассчитанной на период 9–12 месяцев и рекомендуемой ВОЗ начиная с 2016 года.
4. Мониторинг реакции пациента на лечение МЛУ-

ТБ с использованием метода посева: дополнительная ценность метода посевов по сравнению с изолированной микроскопией мазков мокроты и предпочтительная периодичность проведения исследований в целях выявления неэффективной схемы.

По мере возможности и при условии наличия фактических данных в Рекомендациях также ставится задача вынесения рекомендаций, актуальных для пациентов всех возрастов, а также для лиц с основными сопутствующими заболеваниями (например ВИЧ или диабетом).

Целевая аудитория Рекомендаций включает медицинских работников и других сотрудников, работающих в сфере профилактики туберкулеза и ухода за больными; руководителей, внедряющих программное ведение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью в своих центрах и на уровне национальных программ; и организации, оказывающие техническую и финансовую поддержку в сфере ЛУ-ТБ. Несмотря на первоначальное намерение применять рекомендации в странах с ограниченными ресурсами, они также применимы и в других условиях. Ожидается, что после издания рекомендации станут официальным инструментом политики, подкрепленным наилучшими доступными фактическими данными о применении современных схем лечения как в условиях исследований, так и в условиях программ. Таким образом, в программах, разработанных в соответствии с новыми Рекомендациями, будет усилено потенциальное воздействие лечения по укороченным и длительным схемам, при этом упор будет делаться на общие задачи, например закупку наиболее эффективных компонентов схем лечения, усиление приверженности к медикаментозному лечению и доступность лечения.

Ключевые вопросы

Было сформулировано семь вопросов по РИСО, относящихся к четырем приоритетным направлениям, определившим сферу охвата Рекомендаций (см. выше). Вопросы №№ 2 и 3 по РИСО относились к первому направлению сферы охвата Рекомендаций (см. выше); вопросы № 4, 5 и 6 по РИСО — ко второму направлению; вопрос № 1 по РИСО — к третьему направлению, вопрос №7 по РИСО — к четвертому.

В обновленном издании 2018 года затрагивались ключевые вопросы тематических прений, в отношении которых органы по борьбе с туберкулезом в государствах-членах и другие ведомства, занимающиеся практическим осуществлением, могут запросить руководящие указания у ВОЗ. В сферу охвата новых Рекомендаций вошли ключевые вопросы, содержащиеся в изданиях Рекомендаций по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза 2011 и 2016 годов (2),(6), а также другие формирующиеся тематические области, касающиеся новых препаратов. Вопросы в формате РИСО (Популяция, Вмешательство, Сравнение, Исход) были доработаны Группой по подготовке рекомендаций и звучат следу-

ющим образом (разбивку вопросов по RICO на отдельные элементы см. в Приложении 3)

В1. Позволяет ли применение укороченной схемы (9-12 месяцев) улучшить результаты лечения по сравнению с применением длительных схем, составленных согласно рекомендациям ВОЗ или нет?

В2. Какие именно препараты при их включении в длительную схему, которая соответствует рекомендациям ВОЗ, с большей вероятностью могут улучшить результаты лечения?

В3. Влияет ли назначаемое в интенсивной фазе лечения общее число препаратов – большее или

меньшее пяти – на возможность улучшения результатов лечения без ущерба для профиля безопасности у пациентов, которые получают лечение МЛУ-ТБ/РР-ТБ по длительной схеме, составленной согласно рекомендациям ВОЗ?

В4. При назначении длительных схем лечения ТБ с устойчивостью к рифампицину или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РР-ТБ), составленных в соответствии с рекомендациями ВОЗ, улучшится ли безопасным образом исход у пациентов при продолжительности интенсивной фазы менее или более восьми месяцев?

Приложение 5. Таблица 1. Балльная оценка исходов, которые Группа по подготовке рекомендаций сочла значимыми в свете пересмотра фактических данных для составления Рекомендаций ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (обновленное издание 2018 года)^a

RICO	Исходы							
	Конверсия посева к 6 месяцу	Успешное завершение лечения	Выздоровление	Приверженность к лечению	Неэффективность. либо рецидив	Смерть	Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов	Развитие лекарственной устойчивости
1 Укороченная схема	7	7	8	7	8	9	7	7
2 Длительная схема, применяемые препараты	7	7	8	6	8	8	7	7
3 Длительная схема, число применяемых препаратов	7	7	8	7	8	8	7	7
4 Продолжительность интенсивной фазы	7	7	8	7	8	8	7	7
5 Общая продолжительность лечения	6	8	8	8	8	9	7	7
6 Продолжительность лечения после конверсии	6	7	8	8	9	8	7	7
7 Мониторинг на основе метода посевов	7				9			8

Относительная важность отражена в баллах по нарастающей шкале:

1–3 балла: неважно для составления рекомендаций по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза.

4–6 баллов: важно, но не критически важно для составления рекомендаций по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза.

7–9 баллов: критически важно для составления рекомендаций по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза.

В5. При назначении длительных схем лечения ТБ с устойчивостью к рифампицину или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РР-ТБ), составленных в соответствии с рекомендациями ВОЗ, улучшится ли безопасным образом исход у пациентов при общей продолжительности лечения менее или более 20 месяцев

В6. При назначении длительных схем лечения ТБ с устойчивостью к рифампицину или множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РР-ТБ), состав-

ленных в соответствии с рекомендациями ВОЗ, какова наименьшая продолжительность лечения после конверсии мазка с большей вероятностью приведет к улучшению исхода у пациентов?

В7. Повышает ли мониторинг на основе ежемесячного исследования методом посева, в дополнение к микроскопическому исследованию мазков мокроты, вероятность выявления отсутствия реакции на лечение у пациентов с МЛУ/РР-ТБ, получающих длительные или укороченные схемы лечения?

⁴¹Характеристики предыдущих длительных («традиционных») схем описаны в Рекомендациях ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза 2011 и 2016 годов (2),(6).

⁴²Поскольку прямое сравнение разных дозировок препаратов для лечения МЛУ-ТБ проводилось в крайне малом числе исследований, по итогам систематического пересмотра не ожидается появления руководящих указаний по корректировке дозы.

Члены Группы по подготовке рекомендаций составили список исходов и оценили наиболее значимые из них в баллах по шкале увеличения важности (от 1 до 9 баллов) (1). Исходы, предложенные для балльной оценки Группой по подготовке рекомендаций, были аналогичны использовавшимся ранее, а именно:

- Конверсия посева к 6-му месяцу
- Успешное завершение лечения (либо отсутствие успешного завершения)
- Бактериологическое выздоровление на момент завершения лечения
- Приверженность к лечению (либо прекращение лечения вследствие отсутствия приверженности)
- Неэффективность лечения или рецидив
- Смерть (либо выживание)
- Побочные эффекты противотуберкулёзных препаратов
- Развитие (усиление) лекарственной устойчивости

Каждый член Группы по подготовке Рекомендаций (GDG) на анонимной основе определял состав списка исходов и присваивал им баллы. Исход, указанный каждым членом GDG, получал оценку «критически важный» при балльной оценке в диапазоне 7–9, «важный» – в диапазоне 4–6 и «неважный» при оценке ниже. Баллы, присвоенные членами, имеющими право голоса, усреднялись по принципу среднего арифметического. Все усреднённые баллы по девяти полученным ответам были в диапазоне «критически важный» (7–9 баллов, см. Приложение 5. Таблица 1).

Достоверность данных и сила рекомендаций

Рекомендациям в данном документе присваивается уровень силы, а фактическим данным в их основе – уровень достоверности. Сам текст рекомендаций следует читать вместе с сопроводительными комментариями, в которых обобщаются фактические данные, лежащие в основе рекомендаций, а также приводятся ожидаемые желательные и нежелательные последствия вмешательства в целях оценки баланса ожидаемой пользы и рисков, и содержатся другие аспекты, важные для осуществления политической стратегии и мониторинга её воздействия. Группа по подготовке рекомендаций также сделала заявление о приоритетных направлениях исследований в различных областях, охваченных вопросами по PICO.

Достоверность данных делится на четыре уровня (Приложение 5. Таблица 2). Критерии, примененные специалистами по пересмотру фактических данных в целях классификации качества доступных фактических данных, обобщаются на основе таблиц градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций (GRADE), доступных в качестве приложения к данным рекомендациям (онлайн Приложение 8). Ряд факторов могут повышать или понижать достоверность данных (см. рис. 9.1 из (1)). Самый высокий рейтинг обычно присуждается данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), тогда как данные наблюдательных исследований изначально получают низкий либо очень низкий рейтинг качества.

Приложение 5. Таблица 2. Достоверность данных и определения (51)

ДОСТОВЕРНОСТЬ ДАННЫХ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
Высокая	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят нашу уверенность в предварительной оценке эффекта.
Умеренная	Вероятно, дальнейшие исследования окажут значительное влияние на нашу уверенность в эффекте и смогут изменить предварительную оценку.
Низкая	Очень вероятно, что дальнейшие исследования окажут значительное влияние на нашу уверенность в эффекте и, скорее всего, смогут изменить предварительную оценку.
Очень низкая	Любая оценка эффекта крайне недостоверна

Рекомендация может быть «сильной» и условной. Помимо качества данных, сила и направление рекомендации определяются балансом между желательными и нежелательными последствиями, ценностями, вопросами равенства, использования ресурсов, приемлемости и выполнимости (52). В отношении «сильных» рекомендаций Группа по подготовке рекомендаций выражает уверенность в том, что желательные последствия приверженности к рекомендациям перевешивают нежелательные. В отношении условных рекомендаций Группа по подготовке рекомендаций считает, что желательные последствия, вероятно, перевешивают нежелательные. Сила рекомендаций приводит к различным последствиям для лиц, подпадающих под действие настоящих Рекомен-

даций (Приложение 5. Таблица 3).

Оценка фактических данных и их градация

Двум группам экспертов (список см. в Приложении 2) было поручено осуществить оценку фактических данных для семи вопросов по PICO и их результатов. Основывались на мета-анализа индивидуальных данных пациентов, использованных в научных и клинических исследованиях, посвященных применению укороченных и длительных схем лечения МЛУ-ТБ. Исследования были обнаружены путем регулярного библиографического обзора опубликованных статей с использованием стандартной методологии (53). Они дополнялись неопубликованными данными, направляемыми в ВОЗ в ответ на открытый призыв к представлению данных, направленный в

Приложение 5. Таблица 3. Последствия силы рекомендаций для различных адресатов (адаптировано из (51))

Целевая аудитория	Сильная рекомендация	Условная рекомендация
Пациенты	Большинство приветствовало бы вмешательство; лишь небольшая часть была бы против. Помощь в принятии решений, по всей вероятности, не нужна	Большинство приветствовало бы вмешательство, однако многие были бы против
Врачи	Большинству лиц следует получить вмешательство	Для разных пациентов будут уместны разные варианты выбора. Помощь в принятии решений, вероятно, необходима
Политики	В большинстве ситуаций рекомендация может быть принята в качестве политической стратегии	Разработка политических стратегий потребует масштабных обсуждений и привлечения различных участников.

феврале 2018 года (19). Членам Группы по подготовке рекомендаций поручили выявить отсутствующие исследования либо продолжающиеся исследования.

Относительные последствия (относительные риски или вероятность наступления события) рассчитывались на основании сводных данных из включенных в обзор исследований, в изолированном или агрегированном формате. Абсолютные последствия и различия степени риска использовались для выражения масштаба последствий или различий между экспериментальной и контрольной группой. В целях уменьшения риска погрешностей и искажений по возможности выполнялись корректировки (включая подбор по показателю предрасположенности). Более подробная информация о методах обработки неопубликованных исследований представлена в Приложении 10 (доступном онлайн) и опубликованных результатах исследования более ранних версий указанного мета-анализа индивидуальных данных пациента (15),(16),(54).

Для обобщения структуры фактических данных использовалась онлайн-компьютерная программа GRADEPro, предназначенная для подготовки материалов Рекомендаций (55). Оценка достоверности фактических данных была проведена на основании следующих критериев: дизайн исследования, ограничения в исследованиях (риск погрешности), неточность, непоследовательность, косвенный подход, необъективность публикаций, масштаб последствий, соотношение дозировки и последствий и остаточные искажения (1).

Члены Группы по подготовке рекомендаций представляли собой широкий срез будущих адресатов рекомендаций и лиц, на которых эти рекомендации распространяются (в том числе пациентов). Биографии экспертов, кандидатуры которых были выдвинуты для включения в состав Группы, были опубликованы на веб-сайте ВОЗ в июне 2018 года (<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/gdgmeeting-mdr-rr-tb-treatment-2018-update/en/>). За период с апреля по июль 2018 года было проведено шесть вебинаров, которые предшество-

вали очному совещанию членов Группы по подготовке рекомендаций, состоявшегося с 16 по 20 июля 2018 года в Версуа (Швейцария). Вебинары проходили под руководством председателя и сопредседателя Группы по подготовке рекомендаций и были посвящены информированию её членов об использованных методах анализа данных и разработке рекомендаций в соответствии с критериями GRADE. Перед очным совещанием на одном из вебинаров были представлены и обсуждены фактические данные некоторых анализов. До начала совещания на рассмотрение Группы по подготовке рекомендаций были представлены проекты докладов о пересмотре данных и обобщённый анализ структуры фактических данных GRADE (Приложения 8 и 9). В ходе совещания и в последующие недели Группе по ее запросу были представлены дополнительные данные анализов. Обсуждения вопросов мониторинга с использованием метода посевов (PICO 7) и применения деламанида (часть PICO 2) – включающие анализ отдельных данных Исследования 213, представленный компанией Otsuka – завершились на вебинарах, которые проходили до 12 ноября 2018 года (Приложение 1). Обобщённая информация о структуре фактических данных GRADE обсуждалась с Группой по подготовке рекомендаций перед составлением рекомендаций. Помимо обсуждения качества фактических данных, по итогам рассмотрения относительного масштаба желательных или нежелательных последствий, общей достоверности фактических данных о последствиях, вопросов ценностей и предпочтений, последствий в отношении ресурсов, возрастания затрат, влияния на равенство в вопросах здравоохранения, приемлемости и выполнимости, были приняты решения о формулировках, направлении и силе рекомендаций. Для отображения содержания обсуждений, вынесения суждений, голосования (в том числе с использованием функции PanelVoice), комментирования различных доводов, составления и добавления примечаний к каждой рекомендации, касающейся обоснования, практического осуществления, подгрупп, мониторинга и оценки и пробелов в научных исследованиях, Группа использовала рамоч-

ный подход «от фактических данных к решениям» (EtD), включенный в интерфейс программы GRADE-Pro (Приложение 9).

При подготовке вопросов по PICO и списка исходов, а также при обсуждении фактических данных до, во время и после совещания, члены Группы по подготовке рекомендаций уделяли внимание спектру ценностей и предпочтений, которые различные адресаты связывали с теми или иными рекомендациями. По мнению членов Группы, одним из важных факторов, понизивших силу всех рекомендаций настоящего издания, стала вариативность ценностей и предпочтений лиц, подпадающих под соответствующие политические стратегии. При обсуждении использования ресурсов время от времени привлекались данные о цене медицинских препаратов, предоставленные Глобальным механизмом по обеспечению лекарственными средствами (вопросы по PICO 1, 2 и 3) или промежуточные данные одного конкретного исследования (PICO 1; 1 этап исследования STREAM). Прочие официальные исследования роста затрат, влияния на равенство в вопросах здравоохранения, приемлемости и выполнимости Группой не рассматривались. Таким образом, Решения о достоверности фактических данных, формулировках рекомендаций и их силе в основном принимались в ходе обсуждений под руководством модератора. Любые разногласия разрешались на основе группового решения с принятием приемлемого компромисса. Для незначительного числа постановлений, окончательных формулировок и значений силы рекомендаций решение принималось на основе голосования.

Внешнее рецензирование

За комментариями, представленными к началу ноября 2018 года Группой по подготовке рекоменда-

ций, последовали комментарии Группы внешних рецензентов (ERG) в отношении текста проекта Рекомендаций, включая непосредственно вынесенные рекомендации.

Публикация, практическое осуществление, оценка и истечение срока.

Предварительная редакция настоящих Рекомендаций была впервые опубликована на веб-сайте Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом (ВОЗ/ГТБ) (<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>) 21 декабря 2018 года в форме доступных для загрузки pdf файлов. Основной текст Рекомендаций (без Приложений 8-10) будет также доступен в печатном виде в начале 2019 года и переведён на все официальные языки ВОЗ. Результаты пересмотра фактических данных и рекомендации издаются отдельно, в коллегиально рецензируемых журналах, с целью расширить распространение основных идей. Изменения в руководящих указаниях по вопросам политики будут также отражены в следующей редакции инструкции по осуществлению стратегии ВОЗ — Карманного справочника к Рекомендациям ВОЗ по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза (издание запланировано на начало 2019 года (7)).

ВОЗ намеревается тесно сотрудничать со своими региональными и национальными бюро, а также техническими и финансовыми ведомствами и партнёрами для обеспечения широкого информирования об обновленных рекомендациях на технических совещаниях и учебных мероприятиях. ВОЗ/ГТБ осуществит пересмотр и обновление настоящих Рекомендаций в течение четырёх-пяти лет после их публикации, либо ранее, если станут доступны новые фактические данные.

Приложение 6: Дозировка препаратов, применяющихся в схемах химиотерапии МЛУ-ТБ у взрослых и детей, в зависимости от массы тела
 Дозировка препаратов, применяющихся в схемах лечения МЛУ-ТБ препаратами второго ряда у пациентов старше 14 лет, в зависимости от массы тела

Группа	Препарат	Суточная доза в пересчете на массу тела	Лекарственная форма	Значения массы тела пациентов в возрасте старше 14 лет ^a	Обычная максимальная суточная доза ^b	Примечания		
А	Фторхинолоны Левифлоксацин	- ^c	250 мг, таблетки	30-35 кг	3	1,5 г	Применяется в стандартизированных укороченных схемах лечения МЛУ-ТБ	
		3	36-45 кг	4	4			
	Моксифлоксацин	500 мг, таблетки	1,5	1,5	2	2		400 мг
		750 мг, таблетки	1	1,5	1,5	1,5		
		400 мг, таблетки	1	1	1	1		
		400 мг, таблетки	1 или 1,5	1,5 или 2	2	2		
		100 мг, таблетки	По 4 таблетки 1 р./д. первые 2 недели, затем по 2 таблетки по пн, ср, пт на протяжении 22 недель			400 мг		
		600 мг, таблетки	(<15 лет)	1	1	1,2 г		
		50 мг, капсулы	2	2	2	100 мг		
		100 мг, капсулы	1	1	1	100 мг		
В	Циклосерин или теризидон	10-15 мг/кг	250 мг, капсулы	2	2	1 г		
		10-25 мг/кг	400 мг, таблетки	2	2	-		
	Делamanид	20-30 мг/кг	50 мг, таблетки	2 x 2 р./д.	2 x 2 р./д.	2 x 2 р./д.	200 мг	
		400 мг, таблетки	3	4	4	5		
		500 мг, таблетки	2	3	3	4		
		0,5 г + 0,5 г, ампулы	2 ампулы (1 г + 1 г) x 2 р./д.			-		
		1 г, ампулы (20 мл)	1 ампула 3 р./д. или 2 ампулы 2 р./д.			-		
		500 мг/2 мл, ампулы ^e	2,5 мл	3 мл	3-4 мл	4 мл	1 г	
		1 г, ампулы ^e	Расчитать в зависимости от используемого раствора			1 г		
		250 мг, таблетки	2	2	3	3	1 г	
С	Парваминосальциловая кислота	8-12 г/день за 2-3 приема	ПАСК натриевая соль (4 г), саше	1 x 2 р./д.	1 x 2 р./д.	1-1,5 x 2 р./д.	Применение изониазида в таблетках дозировкой 100 мг может облегчить назначение назначения некоторых доз у пациентов из группы риска (например, ВГЧ-инфицированных или пациентов с нарушениями питания) вместе с изониазидом назначается пиридоксиин.	
		10-15 мг/кг (высокая доза) ^d	ПАСК кислота (4 г), саше	1 x 2 р./д.	1 x 2 р./д.	1-1,5 x 2 р./д.		
	Изониазид	4-6 мг/кг	300 мг, таблетки	2/3	1	1	1	
		10-15 мг/кг (высокая доза) ^d	300 мг, таблетки	1,5	1,5	2	2	
		125 мг, таблетки ^e	1 x 2 р./д.	1 x 2 р./д.	1 x 2 р./д.	1 x 2 р./д.	-	
		500 мг/2 мл, ампулы ^e	2-2,5 мл	2,5-3 мл	3-4 мл	4 мл	1 г	
		500 мг/2 мл, ампулы ^e	2,5 мл	3 мл	3-4 мл	4 мл	1 г	
		400 мг, таблетки	2	2	2	2	800 мг	
		150 мг, таблетки	1	1	1	1	-	
		Тиацетазон	- ^c	150 мг, таблетки	1	1	1	-

Прочие препараты^f

(<15 лет): см. отдельную схему дозировки для пациентов младше 15 лет; в/в = внутривенно; в/м = внутримышечно; г = грамм, кг = килограмм; мг = миллиграмм; мл = миллилитр; пн, ср, пт = понедельник, среда, пятница; р/д. = раз в день; р-р = раствор, сусп. = суспензия

Сноски

а. Дозировки были установлены Группой по подготовке рекомендаций для публикации «Рекомендаций ВОЗ по лечению туберкулеза с устойчивостью к рифампицину и множественной лекарственной устойчивостью, обновленное издание 2018 года», а также Глобальной целевой группой по фармакокинетике и фармакодинамике (ПК/PD) противотуберкулезных препаратов и другими специалистами. Они основаны на актуальных обзорах и оптимальных видах практики в сфере лечения МЛУ/РР-ТБ. Для некоторых препаратов дозировки были рассчитаны на основании результатов фармакокинетического моделирования по принципу аллометрического масштабирования (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303-32). Учитывая фармакокинетические свойства некоторых препаратов, предложенные дозировки могут превысить указанные в таблице диапазоны значений мг/кг/день, поскольку целью является достижение концентраций в крови, сходных с целевыми уровнями у среднего взрослого пациента. У пациентов с массой тела <30 кг придерживаться дозировок для детей до 15 лет, если не указано иное. Если для одного диапазона массы тела предлагается несколько вариантов дозировки, выбрать самую низкую или самую высокую в зависимости от того, приближена ли масса пациента к верхней или нижней границе диапазона массы. Стремиться следует к максимально возможному приближению дозировки к целевому значению мг/кг/день, что проще обеспечить в случае назначения жидких препаратов перорально или парентерально, а также в случаях, когда твердые лекарственные формы доступны в различных дозировках. По возможности следует избегать деления таблеток на две или более частей. В случае назначения доз на верхней или нижней границе диапазона, в целях минимизации нежелательных последствий лечения, а также, соответственно, исключения избыточного или недостаточного химиотерапевтического воздействия, рекомендовано проводить учет и оценку побочных действий лекарственных средств (особенно инъекционных средств, линезолида и фторхинолонов).

б. В особых случаях врачи могут принять решение о превышении этих значений в целях усиления лечебного воздействия.

с. Дозировка в расчете на массу тела не предлагается.

д. При отсутствии риска токсического воздействия можно применять более высокую дозу, если уровень антимикробного воздействия снижается за счет фармакокинетических взаимодействий, нарушения всасывания и других причин метаболического характера, или в случае низкой лекарственной устойчивости данного штамма.

е. Рассчитанная по массе тела суточная доза назначается на 6 или 7 дней (неделю) (схема приема по пн, ср и пт может предполагать более высокую дозу). Указанные объемы могут различаться в зависимости от метода подготовки препарата. Стремтомицин применяется тремя способами. Для четвертого способа может понадобиться больший объем.

ф. В Рекомендациях ВОЗ по лечению 2018 года эти препараты больше не рекомендуются (канамицин, капреомицин), рекомендованы только как вспомогательные средства (амоксициллин/клавулановая кислота) или не включены в Рекомендации в связи с недостаточностью данных последнего анализа применения длительных схем лечения МЛУ-ТБ у взрослых (гатифлоксацин, изониазид и тиацетазон).

г. Доступен только в комбинации с амоксициллином под названием «ко-амоксиклав» (из расчета 500 мг амоксициллина/125 мг клавулановой кислоты, комбинация с фиксированной дозировкой). Принимается с каждой дозой карбопенема, либо из расчета 125 мг 2 р./д., либо 125 мг 3 р./д..

Дополнительную информацию о применении лекарственных препаратов см. в тексте Рекомендаций.

Дозировка препаратов, применяющихся в схемах лечения МЛУ-ТБ препаратами второго ряда у пациентов младше 15 лет, в зависимости от массы тела

Группа	Препарат	Суточная доза в пересчете на массу тела	Лекарственная форма	Значения массы тела пациента в возрасте младше 15 лет*						Общая максимальная суточная доза	Примечания																																																																																																																																																																												
				5-6 кг	7-9 кг	10-15 кг	16-23 кг	24-30 кг	31-34 кг			>34 кг																																																																																																																																																																											
А	Фторхинолоны Левифлоксацин	15-20 мг/кг	100 мг, л.т., 250 мг, таблетки	1	1,5	2 или 3	3 или 4	(14 л.)	(14 л.)	(14 л.)	1,5 г	У детей младше 6 месяцев применять по расчету 10 мг/кг																																																																																																																																																																											
		10-15 мг/кг	100 мг, л.т., 400 мг, таблетки	0,8	1,5	2	3	4	(14 л.)	(14 л.)	(14 л.)		400 мг																																																																																																																																																																										
	Беджакин	-	100 мг, таблетки	-	-	-	2 г 1 р./д, 2 нед., 2 г 1 р./д, 1 р./д, затем 1 г 1 р./д, затем 2 г 1 р./д, период: 22 нед.	4 г 1 р./д, 2 нед., 4 г 1 р./д, 1 р./д, затем 2 г 1 р./д, период: 22 нед.	-	-	-	Только у пациентов старше 5 лет (более высокая доза при весе 15-26 кг, более высокая при весе более 29 кг)																																																																																																																																																																											
		Липезоид	15 мг/кг р/д, если <16 кг 10-12 мг/кг р/д, если >15 кг	20 мг, л.т., суш 600 мг, таблетки	4 мг	6 мг	8 мг	11 мг	14 мг	15 мг	20 мг ^д	600 мг																																																																																																																																																																											
	В	Клоfazим	2-5 мг/кг	50 мг, капсулы 100 мг, капсулы	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,75 г	Применять через день, если доза в мг/кг/день слишком высокая																																																																																																																																																																											
			15-20 мг/кг	125 мг, капсулы (циклосерин) 250 мг, капсулы	1	1	2	3	4	(14 л.)	(14 л.)	1 г																																																																																																																																																																											
		С	Этамбутол	15-25 мг/кг	100 мг, л.т., 400 мг, таблетки	1	2	3	4	2	2	(14 л.)	1 г																																																																																																																																																																										
				-с	50 мг, таблетки	-с	-с	-с	1	1 или 1,5	2	(14 л.)	200 мг	Только у пациентов старше 2 лет (25 мг х 2 р./д, в возрасте 3-5 лет; 50 мг х 2 р./д, в возрасте 6-11 лет; 100 мг х 2 р./д, в возрасте 12-17 лет.																																																																																																																																																																									
	Прочие препараты	Изониазид	30-40 мг/кг	150 мг, л.т., 400 мг, таблетки	1	2	3	4 или 5	-	-	(14 л.)	-																																																																																																																																																																											
			-с	500 мг, таблетки	0,5	0,75	1	1,5 или 2	2,5	3	(14 л.)	-																																																																																																																																																																											
Этионамид или протиамаид		20-40 мг/кг в/в каждые 8 часов	0,5 г + 0,5 г, ампулы 1 г, ампулы (20 мл)	2 мл	4 мл	6 мл	8-9 мл	11 мл	(14 л.)	(14 л.)	1 г	Не назначать пациентам младше 15 лет (прямых данных)																																																																																																																																																																											
		15-20 мг/кг	500 мг/2 мл, ампулы	0,4 мл	0,6 мл	0,8-1,0 мл	1,2-1,5 мл	2,0 мл	(14 л.)	(14 л.)	1 г	Применяется с клавулоновой кислотой																																																																																																																																																																											
Параминосалицилов ая кислота		20-40 мг/кг	1 г, ампулы	1	2	3	4	4	(14 л.)	(14 л.)	1 г																																																																																																																																																																												
		15-20 мг/кг	125 мг, л.т., (отрицаид)	1	1	2	3	4	4	(14 л.)	(14 л.)	1 г																																																																																																																																																																											
		200-300 мг/кг за 2 приема	250 мг, таблетки	0,5	0,5	1	2	2	2	(14 л.)	(14 л.)	1 г																																																																																																																																																																											
		200-300 мг/кг за 2 приема	ПАСК кислота (4 г), саше ПАСК натриевая соль (4 г), саше ПАСК натриевая соль 60% (9,2 г), саше	0,5 0,75 г х 2 р./д. 0,5-0,75 г х 2 р./д. 1,5 г х 2 р./д.	1 2 г х 2 р./д. 1 2 г х 2 р./д. 3-4 г х 2 р./д.	2 3 г х 2 р./д. 2 3 г х 2 р./д. 4 или 6 г х 2 р./д.	3 3,5 г х р./д. 2 3 г х 2 р./д. 6 или 8 г х 2 р./д.	4 4 г х 2 р./д. 5 5 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	5 5 г х 2 р./д. 6 6 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	6 6 г х 2 р./д. 7 7 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	7 7 г х 2 р./д. 8 8 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	8 8 г х 2 р./д. 9 9 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	9 9 г х 2 р./д. 10 10 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	10 10 г х 2 р./д. 10 10 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	11 11 г х 2 р./д. 11 11 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	12 12 г х 2 р./д. 12 12 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	13 13 г х 2 р./д. 13 13 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	14 14 г х 2 р./д. 14 14 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	15 15 г х 2 р./д. 15 15 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	16 16 г х 2 р./д. 16 16 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	17 17 г х 2 р./д. 17 17 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	18 18 г х 2 р./д. 18 18 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	19 19 г х 2 р./д. 19 19 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	20 20 г х 2 р./д. 20 20 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	21 21 г х 2 р./д. 21 21 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	22 22 г х 2 р./д. 22 22 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	23 23 г х 2 р./д. 23 23 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	24 24 г х 2 р./д. 24 24 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	25 25 г х 2 р./д. 25 25 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	26 26 г х 2 р./д. 26 26 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	27 27 г х 2 р./д. 27 27 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	28 28 г х 2 р./д. 28 28 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	29 29 г х 2 р./д. 29 29 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	30 30 г х 2 р./д. 30 30 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	31 31 г х 2 р./д. 31 31 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	32 32 г х 2 р./д. 32 32 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	33 33 г х 2 р./д. 33 33 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	34 34 г х 2 р./д. 34 34 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	35 35 г х 2 р./д. 35 35 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	36 36 г х 2 р./д. 36 36 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	37 37 г х 2 р./д. 37 37 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	38 38 г х 2 р./д. 38 38 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	39 39 г х 2 р./д. 39 39 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	40 40 г х 2 р./д. 40 40 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	41 41 г х 2 р./д. 41 41 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	42 42 г х 2 р./д. 42 42 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	43 43 г х 2 р./д. 43 43 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	44 44 г х 2 р./д. 44 44 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	45 45 г х 2 р./д. 45 45 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	46 46 г х 2 р./д. 46 46 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	47 47 г х 2 р./д. 47 47 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	48 48 г х 2 р./д. 48 48 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	49 49 г х 2 р./д. 49 49 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	50 50 г х 2 р./д. 50 50 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	51 51 г х 2 р./д. 51 51 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	52 52 г х 2 р./д. 52 52 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	53 53 г х 2 р./д. 53 53 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	54 54 г х 2 р./д. 54 54 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	55 55 г х 2 р./д. 55 55 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	56 56 г х 2 р./д. 56 56 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	57 57 г х 2 р./д. 57 57 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	58 58 г х 2 р./д. 58 58 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	59 59 г х 2 р./д. 59 59 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	60 60 г х 2 р./д. 60 60 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	61 61 г х 2 р./д. 61 61 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	62 62 г х 2 р./д. 62 62 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	63 63 г х 2 р./д. 63 63 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	64 64 г х 2 р./д. 64 64 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	65 65 г х 2 р./д. 65 65 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	66 66 г х 2 р./д. 66 66 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	67 67 г х 2 р./д. 67 67 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	68 68 г х 2 р./д. 68 68 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	69 69 г х 2 р./д. 69 69 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	70 70 г х 2 р./д. 70 70 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	71 71 г х 2 р./д. 71 71 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	72 72 г х 2 р./д. 72 72 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	73 73 г х 2 р./д. 73 73 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	74 74 г х 2 р./д. 74 74 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	75 75 г х 2 р./д. 75 75 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	76 76 г х 2 р./д. 76 76 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	77 77 г х 2 р./д. 77 77 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	78 78 г х 2 р./д. 78 78 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	79 79 г х 2 р./д. 79 79 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	80 80 г х 2 р./д. 80 80 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	81 81 г х 2 р./д. 81 81 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	82 82 г х 2 р./д. 82 82 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	83 83 г х 2 р./д. 83 83 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	84 84 г х 2 р./д. 84 84 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	85 85 г х 2 р./д. 85 85 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	86 86 г х 2 р./д. 86 86 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	87 87 г х 2 р./д. 87 87 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	88 88 г х 2 р./д. 88 88 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	89 89 г х 2 р./д. 89 89 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	90 90 г х 2 р./д. 90 90 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	91 91 г х 2 р./д. 91 91 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	92 92 г х 2 р./д. 92 92 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	93 93 г х 2 р./д. 93 93 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	94 94 г х 2 р./д. 94 94 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	95 95 г х 2 р./д. 95 95 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	96 96 г х 2 р./д. 96 96 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	97 97 г х 2 р./д. 97 97 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	98 98 г х 2 р./д. 98 98 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	99 99 г х 2 р./д. 99 99 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	100 100 г х 2 р./д. 100 100 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	101 101 г х 2 р./д. 101 101 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	102 102 г х 2 р./д. 102 102 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	103 103 г х 2 р./д. 103 103 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	104 104 г х 2 р./д. 104 104 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	105 105 г х 2 р./д. 105 105 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	106 106 г х 2 р./д. 106 106 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	107 107 г х 2 р./д. 107 107 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	108 108 г х 2 р./д. 108 108 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	109 109 г х 2 р./д. 109 109 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	110 110 г х 2 р./д. 110 110 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	111 111 г х 2 р./д. 111 111 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	112 112 г х 2 р./д. 112 112 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	113 113 г х 2 р./д. 113 113 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	114 114 г х 2 р./д. 114 114 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	115 115 г х 2 р./д. 115 115 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	116 116 г х 2 р./д. 116 116 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	117 117 г х 2 р./д. 117 117 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	118 118 г х 2 р./д. 118 118 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	119 119 г х 2 р./д. 119 119 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	120 120 г х 2 р./д. 120 120 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	121 121 г х 2 р./д. 121 121 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	122 122 г х 2 р./д. 122 122 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	123 123 г х 2 р./д. 123 123 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	124 124 г х 2 р./д. 124 124 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	125 125 г х 2 р./д. 125 125 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	126 126 г х 2 р./д. 126 126 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	127 127 г х 2 р./д. 127 127 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	128 128 г х 2 р./д. 128 128 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	129 129 г х 2 р./д. 129 129 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	130 130 г х 2 р./д. 130 130 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	131 131 г х 2 р./д. 131 131 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	132 132 г х 2 р./д. 132 132 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	133 133 г х 2 р./д. 133 133 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	134 134 г х 2 р./д. 134 134 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	135 135 г х 2 р./д. 135 135 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	136 136 г х 2 р./д. 136 136 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	137 137 г х 2 р./д. 137 137 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	138 138 г х 2 р./д. 138 138 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	139 139 г х 2 р./д. 139 139 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	140 140 г х 2 р./д. 140 140 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	141 141 г х 2 р./д. 141 141 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	142 142 г х 2 р./д. 142 142 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	143 143 г х 2 р./д. 143 143 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	144 144 г х 2 р./д. 144 144 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	145 145 г х 2 р./д. 145 145 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	146 146 г х 2 р./д. 146 146 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	147 147 г х 2 р./д. 147 147 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	148 148 г х 2 р./д. 148 148 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	149 149 г х 2 р./д. 149 149 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	150 150 г х 2 р./д. 150 150 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	151 151 г х 2 р./д. 151 151 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	152 152 г х 2 р./д. 152 152 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	153 153 г х 2 р./д. 153 153 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	154 154 г х 2 р./д. 154 154 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	155 155 г х 2 р./д. 155 155 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	156 156 г х 2 р./д. 156 156 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	157 157 г х 2 р./д. 157 157 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	158 158 г х 2 р./д. 158 158 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	159 159 г х 2 р./д. 159 159 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	160 160 г х 2 р./д. 160 160 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	161 161 г х 2 р./д. 161 161 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	162 162 г х 2 р./д. 162 162 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	163 163 г х 2 р./д. 163 163 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	164 164 г х 2 р./д. 164 164 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	165 165 г х 2 р./д. 165 165 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	166 166 г х 2 р./д. 166 166 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	167 167 г х 2 р./д. 167 167 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	168 168 г х 2 р./д. 168 168 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	169 169 г х 2 р./д. 169 169 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	170 170 г х 2 р./д. 170 170 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	171 171 г х 2 р./д. 171 171 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	172 172 г х 2 р./д. 172 172 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	173 173 г х 2 р./д. 173 173 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	174 174 г х 2 р./д. 174 174 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	175 175 г х 2 р./д. 175 175 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	176 176 г х 2 р./д. 176 176 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	177 177 г х 2 р./д. 177 177 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	178 178 г х 2 р./д. 178 178 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.	179 179 г х 2 р./д. 179 179 г х 2 р./д. 8-12 г х 2 р./д.

(>14 л.): см. отдельную схему дозировки для пациентов старше 14 лет; в/в = внутривенно; в/м = внутримышечно; г = грамм; д.т. = делимая таблетка; кг = килограмм; мг = миллиграмм; мл = миллилитр; пн, ср, пт = понедельник, среда, пятница; р./д. = раз в день, р-р = раствор, сусп. = суспензия; ч/з д. = через день

Сноски

а. Дозировки были установлены Группой по подготовке рекомендаций в публикации «Рекомендации ВОЗ по лечению туберкулеза с устойчивостью к рифампицину и множественной лекарственной устойчивостью, обновленное издание 2018 года», а также Глобальной целевой группой по фармакокинетике и фармакодинамике (ПК/PD) противотуберкулезных препаратов и другими специалистами. Они основаны на актуальных обзорах и оптимальных видах практики в сфере лечения МЛУ/РР-ТБ. Для некоторых препаратов дозировки были рассчитаны на основании результатов фармакокинетического моделирования по принципу аллометрического масштабирования (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303-32). Учитывая фармакокинетические свойства некоторых препаратов, предложенные дозировки могут превысить указанные в таблице диапазоны значений мг/кг/день, поскольку целью является достижение концентраций в крови, близких к целевым уровням у среднего взрослого пациента. У пациентов с массой тела >30 кг придерживаться дозировок для пациентов старше 14 лет, если не указано иное. Если для одного диапазона массы тела предлагается несколько вариантов дозировки, выбрать самую низкую или самую высокую в зависимости от того, приближена ли масса пациента к верхней или нижней границе диапазона массы. Стремиться следует к максимально возможному приближению дозировки к целевому значению мг/кг/день, что проще обеспечить в случае назначения жидких препаратов перорально или парентерально, а также в случаях, когда твердые лекарственные формы доступны в различных дозировках. По возможности следует избегать деления таблеток на две или более частей. В случаях назначения доз на верхней или нижней границе диапазона, в целях минимизации нежелательных последствий лечения, а также, соответственно, исключения избыточного или недостаточного химиотерапевтического воздействия, рекомендовано проводить учет и оценку побочных действий лекарственных средств (особенно инъекционных средств, линезолида и фторхинолонов).

б. В особых случаях врачи могут принять решение о превышении этих значений в целях усиления лечебного воздействия.
с. Растворение в 10 мл воды позволит упростить прием препарата пациентами с низкой массой тела и избежать применения твердых лекарственных форм; при этом точные данные о биодоступности отсутствуют (при наличии предпочтительны делимые таблетки).

д. Для пациентов массой >44 кг предлагается дозировка 600 мг 1 р./д.

е. Можно применять у детей в возрасте 3–5 лет. После приема половины таблетки для взрослых (50 мг) концентрация в крови отличается от концентрации, зафиксированной в клинических исследованиях после приема специальной детской таблетки 25 мг. Биодоступность может снизиться еще сильнее, если таблетку 50 мг поделить, растолочь или растворить.

ф. Суточная дозировка в пересчете на массу тела предлагается для приема 6 или 7 дней в неделю (при назначении по схеме пн/ср/пт возможны более высокие дозы). Указанные объемы могут различаться в зависимости от метода подготовки препарата. Стрептомицин можно растворять тремя способами. Более желательна дозировка, близкая к верхнему пределу значения мг/кг/день. Для четвертого способа растворения может понадобиться больший объем.

г. В Рекомендациях ВОЗ по лечению 2018 года эти препараты больше не рекомендуются (канамицин, капреомицин), рекомендованы только как вспомогательные средства (амоксциллин/клавулановая кислота) или не включены в Рекомендации в связи с недостаточностью данных последнего анализа применения длительных схем лечения МЛУ-ТБ у взрослых (гатифлоксацин, изониазид и тиоацетазон).

х. Доступен только в комбинации с амоксициллином с наименованием "ко-амоксиклав". Применяется только с карбапенемами. В этом случае они принимаются вместе, напр. 125 мг 2 р./д. или 125 мг 3 р./д. для пациентов массой 24–30 кг. Дополнительную информацию о применении лекарственных препаратов см. в тексте Рекомендаций.

Приложение 7. Библиография

1. WHO handbook for guideline development [Internet]. 2nd ed. Geneva, World Health Organization; 2014. Available from: http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 Update. (WHO/HTM/TB/2011.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2011. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf
3. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf
4. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23) [Internet]. Geneva, World

Health Organization. 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf

5. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.14) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250614/1/9789241549899-eng.pdf>

6. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.4) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>

7. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/HTM/TB/2014.11) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2015. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/97892>

- 41548809_eng.pdf
8. Implementing tuberculosis diagnostics: A policy framework (WHO/HTM/TB/2015.11) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf
 9. Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF, et al. A Proposed Comprehensive Classification of Tuberculosis Disease Severity in Children: *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Apr;31(4):347–52.
 10. National Institutes of Health (National Cancer Institute). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0 [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services; 2009. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
 11. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (WHO/HTM/TB/2013.2) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf
 12. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2005 Jun;9(6):640–5.
 13. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. (WHO/HTM/TB/2017.05) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf>
 14. Global tuberculosis report 2018 (WHO/HTM/TB/2018.20) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2018. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf>
 15. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001300.
 16. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2018 Sep;392(10150):821–34.
 17. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredon T, Seddon JA, et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. Metcalfe JZ, editor. *PLOS Med*. 2018 Jul 11;15(7):e1002591.
 18. Seddon JA, Hesselting AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*. 2014 May 1;69(5):458–64.
 19. WHO | Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis [Internet]. WHO. [cited 2018 Feb 27]. Available from: http://www.who.int/tb/features_archive/public_call_treatment_RR_MDR_TB/en/
 20. Harausz E. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLOS Med*. 2017;under review.
 21. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2016 Nov 17]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>
 22. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.20) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258941/1/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf>
 23. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J*. 2015 Jan;45(1):161–70.
 24. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel JP, Torok ME, Van Wart SA, et al. Randomized Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Fluoroquinolones for Tuberculous Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jul 1;55(7):3244–53.
 25. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis*. 2010 Nov;90(6):375–92.
 26. Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L, et al. Linezolid Manifests a Rapid and Dramatic Therapeutic Effect for Patients with Life-Threatening Tuberculous Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Oct 1;58(10):6297–301.
 27. University of Liverpool. HIV Drug Interactions [Internet]. Available from: <https://www.hivdruginteractions.org/checker>
 28. Frequently Asked Questions on the WHO Rapid Communication: key changes to the treatment of multidrug- and rifampicin-resistant TB [Internet]. 2018. Available from: http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistanttb/treatment/MDR_RR-TB-Task-Force-FAQs-v1.pdf
 29. Ibrahim M, Andries K, Lounis N, Chauffour A, Truffot-Pernot C, Jarlier V, et al. Synergistic Activity of R207910 Combined with Pyrazinamide against Murine Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Mar 1;51(3):1011–5.
 30. Veziris N, Ibrahim M, Lounis N, Chauffour A, Truffot-Pernot C, Andries K, et al. A Once-Weekly R207910-containing Regimen Exceeds Activity of the Standard Daily Regimen in Murine Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jan;179(1):75–9.
 31. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2018. Available from: <http://apps.who.int/iris>

- /bitstream/10665/260440/1/WHO-CDS-TB-2018.6-eng.pdf
32. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation (WHO/HTM/TB/2015.28) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf
33. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide (WHO/CDS/TB/2018.19). [Internet]. Geneva, World Health Organization / FIND; 2018. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf>
34. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 5th ed. (WHO/TB/2015.13) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174897/1/9789241549134_eng.pdf
35. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2012. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564465_eng.pdf
36. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang C-Y, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:353.
37. Preliminary results from STREAM trial provide insight into shorter treatment for multidrug-resistant tuberculosis [Internet]. [cited 2017 Oct 17]. Available from: http://www.ctu.mrc.ac.uk/news/2017/preliminary_results_from_stream_trial_provide_insight_into_shorter_treatment_for_multidrug_resistant_tuberculosis
38. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):684–92.
39. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 May;19(5):517–24.
40. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardized short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2014 Oct;18(10):1188–94.
41. Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J, et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018 Jan 1;22(1):17–25.
42. WHO position statement on the use of the shorter MDR-TB regimen (WHO/CDS/TB/2018.2) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2018. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/2018/>
43. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. (WHO/HTM/TB/2016.07) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/lpa-mdr-diagnostics/en/>
44. Kurbatova EV, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, Falzon D, et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Nov;15(11):1553–5, i.
45. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*. 2016 Oct;48(4):1160–70.
46. Tuberculosis laboratory biosafety manual (WHO/HTM/ TB/2012.11) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2012. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77949/1/9789241504638_eng.pdf
47. Friedrich SO, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu CD, Dawson R, et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. *Lancet Respir Med*. 2013 Aug;1(6):462–70.
48. Jayakumar A, Savic RM, Everett CK, Benator D, Alland D, Heilig CM, et al. Xpert MTB/RIF Assay Shows Faster Clearance of *Mycobacterium tuberculosis* DNA with Higher Levels of Rifapentine Exposure. Land GA, editor. *J Clin Microbiol*. 2016 Dec;54(12):3028–33.
49. Efficacy and Safety of Levofloxacin for the Treatment of MDR-TB (Opti-Q) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397> 65
50. iPlanner [Internet]. [cited 2017 Oct 17]. Available from: <http://www.professionalabstracts.com/theunion2017/iplanner/#/search>
51. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1303–10.
52. for the GRADE Working Group, Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Res Policy Syst* [Internet]. 2018 Dec [cited 2018 Oct 18];16(1). Available from: <https://healthpolicysystems.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12961-018-0320-2>
53. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. 2011 [cited 2016 Jan 11]. (Version 5.1.0). Available from: <http://handbook.cochrane.org/>
54. Ahmad Khan F, Salim MAH, du Cros P, Casas EC, Khamraev A, Sikhondze W, et al. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data metaanalyses. *Eur Respir J*. 2017 Jul;50(1):1700061.
55. GRADEpro – Guideline Development Tool [Internet]. [cited 2015 Nov 17]. Available from: <http://www.guidelinedevelopment.org/>

Comprehensive patient support as part of the Programmatic implementation of new drugs and regimens in Kyrgyz Republic.

Kadyrov Abdullaat (National TB Program, Kyrgyz Republic), Chynara Kamarli (USAID, Kyrgyz Republic), Bakyt Myrzaliev (KNCV in the Kyrgyz Republic), Muratbek Ahmatov (KNCV in the Kyrgyz Republic), Yulia Aleshkina (KNCV in the Kyrgyz Republic), Aisalkyn Torobekova (KNCV in the Kyrgyz Republic), Ainur Sooronbaeva (KNCV in the Kyrgyz Republic), Ieva Leimane (KNCV, The Hague).

Background and challenges to implementation: One of the main reasons of poor outcomes of drug resistant tuberculosis (DR-TB) treatment is the high number of patients who are lost to follow up (LTFU). Socio-economic challenges, low patient education and awareness of TB, history of unsuccessful treatment of TB in the past, adverse drug reactions, stigma and discrimination are factors which significantly reduce adherence to treatment of DR-TB patients.

Intervention: The USAID Challenge TB Project (CTB) implemented by KNCV introduced a novel patient-friendly support model as part of the programmatic implementation of new drugs and regimens (ND&R) for DR-TB. It starts with patients' needs assessment, evaluation of risk factors for poor adherence, counselling and education backed up with TB information files, peer support, patient friendly treatment delivery by treatment supporters and video observed treatment when needed. To ensure sustainability of the model, the capacity of health care workers is developed through on-job trainings and joint active case finding activities, local non-governmental organizations are involved in routine care.

Results: From January to June 2017, 156 DR-TB patients were enrolled on ND&Rs. The preliminary results show a decrease in LTFU from 14% (41/286) in six months of 2016 (standard regimen) to 7 % (11/156) in six months of 2017 (ND&R). Four out of 11 patients LTFU in this period restarted DR-TB treatment as a result of counselling by case managers.

Conclusions: The patient-centered approach was appreciated by patients and professionals and helped to reduce LTFU in pilot sites, and therefore, it began to be applied throughout the country for patients on ND&R. The patient-friendly support model will be recommended for implementation for all TB patients by the national TB program.

Title: Shorter treatment regimen (STR) for multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) - first outcomes in the Kyrgyz Republic

Author(s): E Zdanova¹, I Gubankova¹, A Duishekeeva², Y Aleshkina², A Soorombaeva², G Dravniece³, Svanden Hof³, A Mirzoyan⁴

Institute(s): 1National Centre of Phthisiology, Bishkek, Kyrgyz Republic, 2Challenge TB Project, KNCV Tuberculosis Foundation, Bishkek, Kyrgyz Republic, 3KNCV Tuberculosis Foundation, The Hague, Netherlands, 4The Global Fund to fight HIV, TB and Malaria, Geneva, Switzerland. e-mail: aimgul.duishekeeva@kncvtbc.org

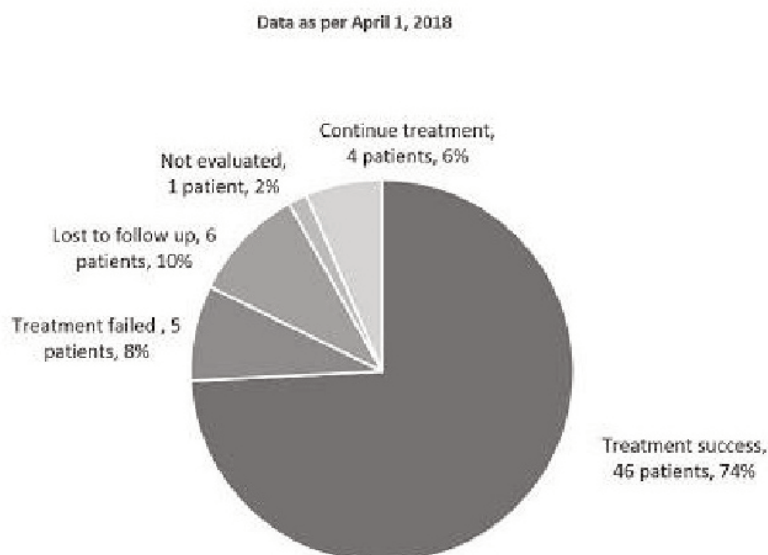
Text: Background: Many countries in the World Health Organization (WHO) Euro region were hesitating to introduce the shorter treatment regimen (STR) for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) as WHO recommendations were based on data from settings with lower levels of resistance to second line drugs (SLD). The Kyrgyz Republic (KR) is one of 25 high MDR-TB burden countries; 25% of new and 60% of retreatment cases have MDR-TB (2016). From the 2014 MDR-TB cohort, only 55% were successfully treated, 22% patients were lost to follow-up (LTFU). The objective of this analysis was to evaluate treatment outcomes for MDR-TB patients enrolled on treatment with STR in KR.

Methods: MDR-TB treatment with STR in KR was initiated in January 2017 in two pilot sites - Bishkek city and Chui oblast. MDR-TB patients with confirmed baseline susceptibility or considered at low risk of resistance to fluoroquinolones (FQ) and second line injectables (SLI) according to pre-set criteria were enrolled on STR. We describe treatment outcomes of MDR-TB patients started on STR in 2017.

Results: In 2017, 129 patients, including 20 children and 8 adolescents, started treatment with STR.

Among the 62 patients who started treatment in January-June 2017, 46 (74%) were treated successfully (see Figure). After two months of treatment, 60% of patients had negative culture results, and 84% patients after six months. For 37 patients (60%), the intensive phase was extended, mainly because culture results were not known on time to fulfill requirements.

Conclusions: Although these are just preliminary results, the experience in KR shows that with the proper evaluation of eligibility criteria, the efficiency of STR is good under programmatic conditions, even in a country with a high level of resistance to SLDs. Based on these experiences, STR will be introduced in all regions of KR in 2018.



[Treatment outcome of MDR-TB patients initiated on the STR in KR in January-June 2017]

«Данный перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и ВОЗ не несет ответственность за его содержание или точность. Аутентичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке».

Часто задаваемые вопросы по внедрению новой рекомендации ВОЗ по использованию более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ в рамках программы

Версия: 11 июня 2016 года

Эти часто задаваемые вопросы следует рассматривать в контексте Рекомендаций ВОЗ по лечению туберкулеза с лекарственной устойчивостью, в редакции 2016 года (WHO/HTM/TB/2016.04), опубликованных Глобальной программой борьбы с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мае 2016 года (1). В рекомендациях 2016 года и их онлайн-приложениях приводятся дополнительные сведения о пересмотренной рекомендации ВОЗ в отношении более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ в сравнении с предыдущими руководящими принципами 2011 года (2).

Почему существует потребность в более коротких схемах лечения МЛУ-ТБ?

Около полумиллиона новых случаев устойчивости к рифампицину (РУ-ТБ) и множественной лекарственной устойчивости (МЛУ-ТБ, РУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к изониазиду) регистрируются каждый год во всем мире (3). РУ- / МЛУ-ТБ нельзя лечить стандартным 6-месячным курсом лечения, который очень эффективен для большинства больных туберкулезом (4). Пациентов с МЛУ-ТБ обычно лечат с использованием большего количества лекарств и намного дольше (обычно 20 месяцев или более (2)). Несмотря на это, эти схемы не так эффективны, как стандартные схемы первого ряда для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза. Из-за большей продолжительности схем лечения МЛУ-ТБ и токсичности некоторых веществ в составе таких схем многие пациенты не завершают лечение надлежащим образом, а высокая стоимость лечения представляет собой серьезную проблему для пациентов и системы здравоохранения. Попытки сократить продолжительность лечения и использовать комбинацию лекарств, которые лучше переносятся и более эффективны, предпринимаются уже в течение нескольких лет (5). Согласно недавним данным, довольно стандартизированная схема лечения длительностью 9-12 месяцев позволяет излечить без рецидива более 85% пациентов с МЛУ-ТБ, при этом нежелательные реакции типичны тем, что возникают при использовании противотуберкулезных препаратов второго ряда ТБ (1), (6), (7), (8).

Какую более короткую схему лечения МЛУ-ТБ рекомендует ВОЗ?

Схема лечения, рекомендуемая ВОЗ, была использована в последнее время в разных географических местностях; она содержит канамицин (для инъекций), высокую дозу моксифлоксацина, протионамид, клоfazимин, высокую дозу изониазида, пиразинамид и этамбутол, которые используются все вместе на интенсивной фазе в течении 4 месяцев (с возможностью продления до 6 месяцев в случае положительного результата анализа мазка мокроты в конце 4 месяца), после чего следует 5-месячное лечение четырьмя лекарствами (моксифлоксацин, клоfazимин, пиразинамид и этамбутол). Более ранние когорты вместо моксифлоксацина использовали гатифлоксацин, когда это лекарство все еще имелось на рынке. Схема лечения выглядит следующим образом:

4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-H_{высокие дозы}-E / 5 Mfx-Cfz-Z-E

Какова дозировка лекарств в рекомендуемой ВОЗ более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ?

Рекомендуемая дозировка по весу - та, которая была опубликована ранее Глобальной инициативой по борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ГИ) в 2015 году (см. ниже (9), многоцентровые африканские когорты, поддерживаемые UNION, использовали другую схему с более низкой дозировкой моксифлоксацина (10), информация о дозировках, используемых в педиатрии указаны в Приложении 3 (4)).

Лекарство	Весовая группа		
	Менее 30 кг	От 30 до 50 кг	Более 50 кг
Гатифлоксацин	400 мг	600 мг	800 мг
Моксифлоксацин	400 мг	600 мг	800 мг
Клоfazимин	50 мг	100 мг	100 мг
Этамбутол	800 мг	800 мг	1200 мг
Пиразинамид	1000 мг	1500 мг	2000 мг
Изониазид	300 мг	400 мг	600 мг
Протионамид	250 мг	500 мг	750 мг
Канамицин†	15 мг на килограмм веса (максимум 1 г)		

† Для взрослых пациентов старше 59 лет доза будет снижена до 10 мг/кг (максимальная доза 750 мг).

***Гатифлоксацин в настоящее время
недоступен в большинстве стран.***

Каков показатель успешности лечения среди пациентов, получающих лечение от МЛУ-ТБ по укороченной схеме?

В обзоре фактических данных в целях пересмотра рекомендаций ВОЗ за 2016 год были рассмотрены данные исследований, проведенных методом наблюдения, над 1205 пациентами, проходивших лечение МЛУ-ТБ с использованием укороченных схем в Африке и Азии (Бангладеш, Бенин, Буркина-Фасо, Бурунди, Камерун, Центральная Африканская Республика, ДР Конго, Нигер, Свазиленд и Узбекистан) (см. Онлайн-приложение 4, Раздел I (1)). Успешность лечения по сравнению со всеми другими исходами лечения составила 84% пациентов (при уровне достоверности 95%: 79%-87%) [в сопоставимой группе пациентов с МЛУ-ТБ, получавших различные индивидуальные схемы лечения с более длительной продолжительностью, успешность лечения составила 62% (при уровне достоверности 95%: 53%-70%)]. Из пациентов, не завершивших лечение, 7% умерли, 6% выпали из наблюдения невозможным, а в 3% случаев лечение не дало результата.

Прошли ли все пациенты, пролечившиеся от МЛУ-ТБ с использованием более короткой схемы, контроль на предмет рецидива?

В исследованиях, включенных в обзор фактических данных в целях пересмотра рекомендаций ВОЗ от 2016 году, уровень рецидивов среди пациентов с успешными результатами лечения был оценен не полностью и с учетом различной продолжительности проектов: в двух из стран он оценивался через 24 месяца после лечения, а в другом - через 12 месяцев. Среди более чем 600 пациентов с успешным результатом лечения, рецидивы были выявлены в ходе контроля менее чем в 1% случаев. Несмотря на низкий уровень рецидивов, важно осуществлять тщательный контроль за пациентами, прошедшими лечение с использованием укороченной схемы лечения МЛУ-ТБ, на предмет рецидивов, и дожидаться результатов исследования STREAM по данным результатам (11)

Почему ВОЗ опубликовала свои рекомендации по более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ только сейчас?

При формулировании рекомендаций по лечению ВОЗ следует строгому процессу, в соответствии с которым до изменения политики фактические данные систематически анализируются с использованием подхода GRADE (12), (13). Свидетельства об использовании более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ накапливаются постепенно, и только недавно стали доступны данные наблюдательных исследований об эффективности и безопасности данного лечения в

разных условиях. В мае 2016 года после проведения обзора опубликованных и неопубликованных данных группой экспертов, учрежденной для этой цели, ВОЗ пересмотрела свои рекомендации по лечению МЛУ-ТБ и включила рекомендацию об использовании более короткой стандартизированной схемы лечения МЛУ-ТБ (1). До включения данной рекомендации позиция ВОЗ по более коротким схемам лечения МЛУ-ТБ, начиная с 2012 года, основывалась на имеющихся ограниченных фактических данных и требовала, чтобы лечение проводилось в условиях операционных исследований для оценки безопасности и эффективности и чтобы такие проекты утверждались национальным комитетом по этике.

Почему ВОЗ рекомендует использовать более короткую схему лечения МЛУ-ТБ при очень низком уровне достоверности доказательств?

Данная схема имеет значительные преимущества как для пациентов, так и для систем здравоохранения в сравнении с более длительными вариантами лечения. Несмотря на то, что качество данных об эффективности более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ по-прежнему считается очень низким, результаты проведенных методом наблюдения исследований на сегодняшний день показывают высокий уровень успешности лечения отдельных пациентов в разных условиях. Таким образом, ВОЗ рекомендует национальным программам по борьбе с туберкулезом вводить более короткую схему лечения МЛУ-ТБ при определенных условиях (см. рекомендации для получения более подробной информации (1)). Рекомендация может быть пересмотрена после получения результатов исследования STREAM (ожидается в 2018 году) (11).

Можно ли лечить всех пациентов с МЛУ-ТБ с помощью рекомендованной ВОЗ более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ?

Нет. Более короткая схема лечения МЛУ-ТБ может применяться для лечения пациентов с МЛУ-ТБ, у которых не наблюдается каких-либо из следующих состояний:

- Подтвержденная устойчивость или подозрение на неэффективность лекарственного средства, используемого в более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ (исключая устойчивость к изониазиду)
- Лечение в прошлом более 1 месяца препаратом второго ряда, включенным в более короткую схему лечения МЛУ-ТБ
- Непереносимость одного или нескольких лекарств в более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ или повышенный риск токсичности (например, взаимодействия лекарственных средств, кардиотоксичность)
- Беременность
- Внелегочное заболевание ТБ

¹STREAM - это клиническое исследование, в котором сравниваются результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ с использованием девятимесячной схемы лечения и пациентов с более длительной схемой лечения. В рамках первого этапа исследования в середине 2015 года завершена регистрация участников (424 пациента в 4 странах); результаты ожидаются в 2018 году

Предыдущее лечение в течение более 1 месяца фторхинолоном или инъекционным препаратом второго ряда, не включенным в более короткую схему лечения, который может вызвать перекрестную устойчивость, считается критерием исключения. Критерием исключения является также устойчивость к пипразинамиду, установленная путем проведения надежного теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Не рекомендуется основывать решения о лечении на ТЛЧ к этамбутолу или любому другому препарату в схеме, отличному от указанных, из-за ненадежности исследований (14). В дополнение к этим критериям клиницист может решить использовать более длительную схему на основе индивидуальных обстоятельств (например, при недоступности анализа ЛРА на препараты второго ряда в случаях, когда состояние пациента требует немедленного начала лечения). Если более короткая схема лечения МЛУ-ТБ не может быть использована, необходимо провести обследование пациента повторно с целью назначения более длительной терапии МЛУ-ТБ; аналогично ситуации, когда в рамках программы недоступно одно или несколько лекарств, используемых в более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ.

Более короткая схема лечения МЛУ-ТБ рекомендуется для пациентов, у которых диагноз РУ- / МЛУ-ТБ достоверно подтвержден утвержденным молекулярным (например, Xpert MTB / RIF) или фенотипическим методом ТЛЧ. Все пациенты с подтвержденным рифампицином устойчивым заболеванием проходят лечение как от МЛУ-ТБ, и таким пациентам может быть назначена более короткая схема лечения МЛУ-ТБ. Дети и люди с ВИЧ-инфекцией, получающие антиретровирусную терапию, могут также проходить лечение по более короткой схеме, даже если пока схема назначается ограниченному числу пациентов из ограниченного числа групп.

Можно ли использовать рекомендованную ВОЗ более короткую схему лечения МЛУ-ТБ во всем мире?

Да. В Африке и Азии насчитывается более 20 стран, где используются более короткие схемы лечения МЛУ-ТБ, и такой опыт продолжает накапливаться. В африканских странах несколько пациентов, проходивших лечение, были больны ВИЧ-инфекцией и хорошо переносили более короткую схему лечения МЛУ-ТБ. При использовании более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ в условиях высокой устойчивости к лекарствам второго ряда, необходима тщательная оценка (в дополнение к экспресс-исследованию на фторхинолоны и инъекционные препараты второго ряда), чтобы избежать лечения пациентов с устойчивостью с использованием схем, применительно к которым не существует надежного ТЛЧ. Тем не менее, более короткая схема демонстрирует хорошие результаты среди пациентов, которые соответствуют критериям назначения такой схемы в Узбекистане, стране

Центральной Азии, где очень распространены туберкулезные штаммы с продвинутыми формами устойчивости.

Можно ли использовать рекомендованную ВОЗ более короткую схему лечения МЛУ-ТБ у людей с ВИЧ?

Да. Более короткая схема лечения МЛУ-ТБ может назначаться людям, живущим с ВИЧ, включая тех, кто получает антиретровирусное лечение. Людям, живущим с ВИЧ, можно назначать лечение с использованием более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ на равных с неинфицированными людьми. Может возникнуть дублирующий эффект, дополнительная токсичность или взаимодействие между некоторыми антиретровирусными препаратами и инъекционными лекарствами, моксифлоксацином и клофазимином : однако не было проведено никаких исследований для обоснования изменения схемы лечения. Рекомендуется внимательно следить за клинической реакцией таких пациентов, учитывая ограниченность имеющихся в этой области данных.

Можно ли назначать более короткую схему лечения МЛУ-ТБ детям?

Более короткие схемы лечения МЛУ-ТБ в основном используются для лечения пациентов старше 14 лет. Однако лекарства, входящие в состав таких схем, в течение многих лет являются частью схем лечения МЛУ-ТБ в аналогичных комбинациях как у взрослых, так и у детей. Связанные с этим побочные реакции на лекарственное средство были широко описаны и установлены дозы лекарственных средств (4). Рекомендация ВОЗ заключается в том, что такая схема лечения может использоваться для лечения детей в возрасте до 15 лет. Однако, учитывая неполноту информации о безопасности схемы в целом, во время ее использования как у детей, так и у взрослых рекомендуется пристальное наблюдение, включая активный контроль за безопасностью противотуберкулезных лекарств и принятие соответствующих мер (АКБМ).

Должны ли все пациенты, которым назначена рекомендованная ВОЗ более короткая схема лечения МЛУ-ТБ, пройти исследование на устойчивость к препаратам второго ряда? Могут ли пациенты быть переведены на более короткую схему лечения МЛУ-ТБ без прохождения исследования на устойчивость к препаратам второго ряда?

В идеале, все пациенты с МЛУ-ТБ должны пройти исследование на устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда перед началом лечения МЛУ-ТБ по любой схеме. Это особенно актуально для более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ. Не рекомендуется назначать эту схему пациентам с устойчивостью к любому из этих двух классов лекарств или пациентам с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ, МЛУ-ТБ плюс

² liverpool-web-production.s3.amazonaws.com/treatment_selectors/pdfs/000/000/012/original/TS_TB_2016_Mar.pdf

дополнительной устойчивостью к фторхинолону и инъекциям препаратов второго ряда). У этих пациентов более короткая схема лечения МЛУ-ТБ может не обеспечивать надлежащую защиту от развития дополнительной устойчивости.

Ожидается, что в ближайшем будущем потенциал программ по части проведения исследований на устойчивость к фторхинолонам и препаратам для инъекций второго ряда будет расширен, поскольку страны внедряют экспресс молекулярное исследование с использованием метода LPA. Все усилия должны быть направлены на то, чтобы пациенты могли получить доступ к этим исследованиям, которые уже были одобрены для использования ВОЗ (15). До тех пор, пока отсутствуют возможности ТЛЧ второго ряда, при принятии решений о лечении необходимо руководствоваться вероятностью устойчивости к этим лекарствам в соответствии с клинической историей пациента и недавними репрезентативными данными надзора по соответствующим районам.

Должны ли все пациенты также пройти исследование на чувствительность к пипразинамиду и этамбутолу перед началом лечения? Что, если была выявлена устойчивость?

Устойчивость к пипразинамиду, обнаруженная с использованием надежного ТЛЧ, считается критерием исключения для более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ, учитывая ограничения данных, доступных на данном этапе, по эффективности схемы в таких условиях. Не рекомендуется основывать решения о лечении на ТЛЧ к этамбутолу из-за ненадежности данного исследования (14). На этом этапе не существует надежных методов ТЛЧ к клофазимину или протионамиду.

Будут ли исследования с бактериальным посевом для определения чувствительности к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда актуальны, когда станет доступен LPA на препараты второго ряда, рекомендованный ВОЗ?

Потребность в методах, основанных на бактериальном посеве (на твердой или жидкой среде), для проведения ТЛЧ к препаратам второго ряда может снизиться по мере того, как молекулярные исследования, такие как LPA на ПВР будут становиться более доступными для клиницистов (15). Тем не менее, они сохраняют свою роль при наблюдении за пациентами, получающими лечение от МЛУ-ТБ. Вполне вероятно, что эти исследования будут по-прежнему нужны в ближайшие годы во многих странах, где LPA на ПВР еще недоступен или в качестве запасного варианта в случаях временной недоступности LPA на ПВР. Результаты исследования бактериального посева для выявления чувствительности к фторхинолонам и препаратам второго ряда имеют такое же диагностическое значение, как и LPA на ПВР применительно к данным препаратам.

Могут ли быть внесены изменения в продолжительность и состав более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ?

В отличие от более длительной схемы лечения МЛУ-ТБ более короткая схема была изучена в качестве довольно стандартизированного вмешательства. Не рекомендуется сокращать продолжительность интенсивной фазы и фазы продолжения лечения или продлевать их в случае отсутствия реакции. Аналогичным образом, изменения в составе схемы, отличные от тех, которые были допущены в ходе исследований, могут иметь непредсказуемое влияние на ее эффективность и, следовательно, не рекомендуются. Таким образом, допускаются следующие изменения:

- Если микроскопия мазка мокроты не становится отрицательной на четвертый месяц, начальная фаза продлевается до тех пор, пока этого не произойдет; при этом начальная фаза не может быть продлена на период более шести месяцев (длительность фазы продолжения остается фиксированной - 5 месяцев)
- Моксифлоксацин можно заменить гатифлоксацином (но не левофлоксацином). Тем не менее, ни один из качественных брендов гатифлоксацина - фторхинолона в более ранних схемах лечения МЛУ-ТБ - в настоящее время не доступен.

- Этионамид можно использовать вместо протионамида

- Амикацин можно использовать вместо канамицина. В двух исследованиях при выявлении устойчивости канамицин был заменен капреомицином.

Что делать, если у поставщика медицинских услуг нет какого-либо из лекарств, или оно заканчивается во время лечения? Можно ли заменить некоторые лекарства в отсутствие других вариантов (например, клофазимин линезолидом)?

При выборе любой схемы лечения ТБ (препаратами первого или второго ряда) поставщик медицинских услуг должен обеспечить наличие и доступность всех лекарственных средств в момент начала лечения. При несоблюдении этого принципа существует реальный риск прерывания лечения на определенном этапе до закупа необходимых препаратов. Это ставит под угрозу здоровье пациента и общественное здоровье и может привести к развитию дополнительной устойчивости. Не существует опыта замены лекарственных средств при использовании более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ, кроме опыта, описанного в ответе на предыдущий вопрос выше.

Можно ли использовать данную схему с новыми лекарствами (бедаквилин или деламаид)?

Данных об опыте использования бедаквилина или деламаида в более коротких схемах лечения МЛУ-ТБ в данный момент нет, однако в рамках одного из направлений исследования STREAM будет изучен эффект замещения канамицина бедаквилином. До появления дополнительных данных не рекомендуется добавлять или удалять какие-либо компоненты из более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ или заменять их бедаквилином или деламаидом. Несколько лет назад ВОЗ опубликовала политику в отношении

использования этих новых лекарств, которая к моменту выпуска настоящего документа, не претерпела каких-либо изменений (16), (17).

В каких случаях следует рассматривать вопрос о переводе пациента с более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ на более длительную?

Необходимо позаботиться о том, чтобы более короткая схема лечения МЛУ-ТБ была назначена подходящим пациентам. Вместе с тем свежая информация или разработки, полученные в момент лечения, может потребовать прекращения лечения с использованием более короткой схемы и перевода пациента на индивидуальную схему лечения МЛУ-ТБ или другое лечение. Такой сценарий наиболее вероятен в следующих случаях:

- Результаты ТЛЧ, полученные после начала лечения, не подтверждают устойчивость к рифампицину или даже само наличие туберкулеза (т.е. исходные результаты оказываются недействительными);
- Результаты ТЛЧ показывают устойчивость к лекарствам, входящим в более короткую схему лечения МЛУ-ТБ: это может отражать фактическую ситуацию в начале лечения, которая была неизвестна в то время, или же развитие дополнительной устойчивости во время лечения;
- Отсутствие реакции на лечение (например, отсутствие конверсии мазка мокроты к 6 месяцу или ухудшение клинического состояния, несмотря на лечение);
- Пациент лечится более одного месяца, прерывает лечение и продолжает лечение после интервала более 2 месяцев (т. е. соответствует другому критерию исключения);
- Появление другого критерия исключения (например, внелегочное заболевание, беременность, непереносимость препарата, входящего в схему лечения).

Если рассматривается возможность назначения пациенту более длительной схемы лечения МЛУ-ТБ, такое лечение должно быть разработано на основе установленных алгоритмов (4).

Что следует предложить пациентам с МЛУ-ТБ, которые не реагируют на более короткую схему лечения МЛУ-ТБ или прерывают лечение?

Пациенты, проходящие лечение с использованием более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ, не реагирующие на нее, нуждаются в оценке для принятия решения о том, нужно ли переводить их на более длительную схему лечения МЛУ-ТБ. Не следует вносить изменений в более короткую схему лечения МЛУ-ТБ при наличии признаков неуспешности лечения (например, в отсутствии конверсии мазка мокроты к 6 месяцу или при ухудшении клинического состояния, несмотря на лечение). Если пациенты пропустили два последовательных месяца лечения или более с использованием более короткой схемы, то этот эпизод классифицируется как «Потеря для наблюдения», и если они возвращаются к лечению, то они не должны продолжать лечение по короткой схеме, а должны быть переведены на более длитель-

ную схему лечения МЛУ-ТБ, которая, возможно, должна быть индивидуализирована и включать препараты с высокой вероятностью эффективности. Если в лечении происходит прерывание продолжительностью до двух месяцев (например, по медицинским показаниям в случае побочного действия, по решению пациента), то пациент продолжает лечение по более короткой схеме и пропущенные дозы приравниваются к оставшейся части лечения.

Может ли поставщик медицинских услуг начать использовать более короткую схему лечения МЛУ-ТБ немедленно?

Да, национальные программы борьбы с туберкулезом могут незамедлительно ввести более короткую схему лечения МЛУ-ТБ. Для получения информации о соответствующих условиях см. Критерии исключения в руководстве и в других разделах настоящего документа. Это условия должны соблюдаться и быть отражены в национальных документах по лечению туберкулеза.

Каковы основные шаги для поставщика медицинских услуг при внедрении более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ, рекомендованной ВОЗ?

Введение более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ влечет за собой ряд шагов, которые совпадают с теми, которые необходимо предпринять при введении нового компонента лечения МЛУ-ТБ в программу борьбы с туберкулезом.

i. Необходимо будет пересмотреть основные документы политики и операционные документы, регулирующие основные компоненты программы, такие как национальный стратегический план борьбы с туберкулезом, руководства и алгоритмы лечения, правила (например, импорт клофазимины), заявки на лекарственные препараты и учебные материалы, а также алгоритм диагностики, если для определения чувствительности к препаратам второго ряда был внедрен метод LPA НА ПВР;

ii. Совет экспертов по МЛУ-ТБ (консилиум или эквивалентная структура в рамках национальной программы борьбы с туберкулезом (НПБТ)) поможет программе координировать изменения политики и мероприятия, связанные с внедрением более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ, обучением, коммуникациями, установлением показаний для назначения пациенту более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ; обучить сотрудников клиническим аспектам активного контроля за безопасностью противотуберкулезных лекарств и принятием соответствующих мер (АКБМ); и предоставит технические и клинические рекомендации. Это должно учитывать поэтапность процесса реализации, в частности внедрение в одном или нескольких центрах, даже если внедрение схемы производится в частном секторе;

iii. НПБТ и другие поставщики медицинских услуг должны оценить количество пациентов с МЛУ-ТБ, имеющих показания к назначению более короткой схемы лечения, спланировать бюджет соответствующим образом и подать соответствующую заявку на

на лекарственные препараты после инвентаризации существующего запаса лекарственных средств. Следует отметить, что сокращение стоимости в связи с использованием более короткой схемы лечения может позволить программе ускорить увеличение масштаба лечения. Вместе с этим необходимо заранее учесть предполагаемые затраты на лечение большего числа пациентов и выделение достаточных ресурсов, как людских, так и финансовых.

iv. Как и в случае более длительной схемы лечения МЛУ-ТБ, необходимо пересмотреть управление цепочками поставок, чтобы обеспечить своевременное получение заявок на лекарства с правильным расчетом потребности, чтобы предотвратить переизбыток или нехватку запасов. Аналогичным образом, для обеспечения соответствия лечения международным стандартам, потребуются другие средства (например, лекарства для облегчения симптомов и побочных реакций, шприцы, наборы для ЛРА НА ПВР, лекарства для лечения побочных эффектов, маски, респираторы N95);

v. Как правило, не требуется вносить никаких изменений в Реестр лечения ТБ препаратами второго ряда или Годовой отчет о результатах лечения для РУ-ТБ / МЛУ-ТБ. Карту лечения туберкулеза можно изменить, чтобы можно было провести табуляцию результатов периодического исследования на реакцию и неблагоприятное действие (это, возможно, уже было сделано для целей АНБМ (19)); а также

vi. Электронный учет и отчетность: если ее еще не существует, важно, чтобы руководство рассмотрело возможность ее внедрения (20). Если она уже существует, может потребоваться внести изменения в электронную систему учета и отчетности, чтобы можно было идентифицировать лиц, входящих в когорту получателей лечения по более короткой схеме и чтобы в рамках наблюдения за ними можно было включать определенные варианты (например, добавление клофазимина, регистрация результатов ЭКГ).

Сколько стоит лечение с использованием рекомендованной ВОЗ более короткой схемой лечения МЛУ-ТБ?

При текущих ценах на лекарства Глобального механизма по обеспечению лекарственными средствами (ГМЛ) с гарантированным качеством, стоимость лекарственных препаратов, необходимых для более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ, составляет приблизительно от 500 до 700 долларов США (отпускная цена). В районах, поддержку которым в 2015 году оказывала организация «Врачи без границ», стоимость лекарственных препаратов для лечения по более короткой схеме обычно составляла около 450 долларов США на одного пациента, проходящего лечение в рамках программы, одна третья часть которой приходилась на клофазимин. Лекарства, необходимые для прохождения полного курса лечения с использованием более длительных схем, обычно стоят как минимум в четыре раза больше (21). Ожидается, что с учетом более короткой продолжитель-

ности лечения также сократятся связанные с ним расходы, не относящиеся к самому лечению, как для программы, так и для пациента.

Каковы важнейшие статьи бюджета, которые следует учитывать при внедрении более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ, рекомендованной ВОЗ?

Ожидается, что масштабное внедрение более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ позволит сэкономить средства, которые могут быть возвращены в программу для поддержки других функций. Глобальная программа борьбы с туберкулезом ВОЗ пересматривает свой инструмент бюджетирования, чтобы обеспечить более систематический подход для исполнителей по количественной оценке их основных затрат (22). Расходы, которые поставщики медицинских услуг должны учитывать при внедрении более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ, включают следующие: пересмотр нормативных и регулирующих документов, модернизация лабораторных диагностических служб (ЛРА НА ПВР, исследование на наличие нежелательных явлений), совершенствование информационной системы (бумажной или электронной), переподготовка персонала, компонент АКБМ, который включает затраты на функциональные исследования (например, ЭКГ). Другие текущие расходы на уход и поддержку, ориентированные на пациента, не отличаются от тех, что присущи более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ (например, лечение нежелательных явлений, госпитализация, диагностические расходные материалы, другое клиническое обслуживание и социальная поддержка). Эти затраты могут в несколько раз превышать затраты на сами лекарственные средства, как в случае с более длительными схемами лечения МЛУ-ТБ, хотя ожидается, что они будут ниже, учитывая более короткую продолжительность лечения.

Может ли рекомендованная ВОЗ более короткая схема лечения использоваться всеми поставщиками медицинских услуг?

Да, всем поставщикам медицинских услуг, которые лечат туберкулез, предлагается следовать рекомендациям ВОЗ по лечению туберкулеза, в том числе по более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ. ВОЗ также подготовила руководство для участия всех поставщиков медицинских услуг в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза (23).

Как поставщик медицинских услуг может оценить количество пациентов, которые должны получать лечение по рекомендованной ВОЗ более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ?

Оценка числа случаев РУ-/ МЛУ-ТБ, которым показано лечение с использованием более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ, является частью общего планирования лечения МЛУ-ТБ. Вначале программа устанавливает количество ожидаемых в ближайшие годы числа случаев заболевания МЛУ-ТБ в зависимости от будущего увеличения потенциала программы (например, в рамках проекта, поддерживаемого

Глобальным фондом). Затем, основываясь на данных надзора и других данных, выделяется две группы пациентов: те, кому показана более короткая схема лечения МЛУ-ТБ, и те, кому она не показана, и те, которым потребуется более длительная схема лечения МЛУ-ТБ (критерии исключения перечислены в ответе один из предыдущих вопросов выше, а также в информационном листе в (24)). При оценке нагрузки на лечение, в дополнении к соображениям показаний, необходимо учитывать результаты, которых можно было бы возможно достичь в течение определенного времени, чтобы обеспечить наличие всех элементов для начала и завершения лечения пациентов, таких как обучение созданию надлежащих условий для наблюдения и поддержки пациентов.

Каким образом можно рассчитать объемы лекарств, необходимых для лечения пациентов, которые, как ожидается, начнут лечение с использованием рекомендуемой ВОЗ более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ?

Принципы расчета идентичны любой другой количественной оценке лекарств в программе лечения туберкулеза. Поставщик медицинских услуг должен иметь некоторые основные сведения о том, сколько пациентов будет проходить лечение и когда они его начнут; каков ожидаемый прирост нагрузки в течение последующих лет; какова средняя масса тела пациентов; будут ли получать лечение их дети; каковы ожидаемые потери (от перерывов, смертей и перехода к другой схеме лечения); текущий запас лекарственных средств на складе, включая даты истечения срока действия и заявки на лекарства, уже находящиеся в стадии обработки, но еще не поставленные; а также будет ли производиться замена каких-либо лекарств в течение периода лечения (например, Eto на Pto, Am на Km). Лучше всего разделить заявки на лекарства, включив в первую заявку пациентов, которые, как ожидается, начнут лечение в течение 6 месяцев, а вторую заявку скорректировать на основе фактического участия пациентов.

Расчет объемов лекарственных препаратов можно произвести автоматически с помощью приложения QuanTB, которое можно загрузить бесплатно (siar-sprogram.org/tools-and-guidance/quantb/). Приложение QuanTB было создано Программой USAID по улучшению доступа к фармацевтической продукции и услугам (SIAPS) для поддержки количественной оценки, планирования заказов и бюджета / затрат и раннего предупреждения. Кроме того, этот инструмент позволяет генерировать предупреждения о потенциальном истощении запасов, избытках и риске истечения срока годности лекарств. Более подробную информацию о технической помощи и тренингах, связанных с QuanTB, можно получить в Глобальном механизме по обеспечению лекарственными средствами (электронная почта gdfprs@stoptb.org).

Как поставщик медицинских услуг может получить доступ к клоfazимину и другим лекарствам, необходимым для лечения с использованием

более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ, рекомендованной ВОЗ?

Глобальной механизм по обеспечению лекарственными средствами (ГМЛ) и Партнерство «Остановим туберкулез» поставляют полный спектр рекомендованных ВОЗ лекарственных средств с гарантией качества, включая те, которые требуются для более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ (www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp). Поставщики медицинской помощи, планирующие заказать данные лекарственные средства, должны сначала связаться с ГМЛ, чтобы обсудить детали, такие как количественная оценка, планирование заказа, предпочтительные сроки доставки и требуемое финансирование. Форма запроса на закупку со всей необходимой информацией доступна на сайте www.stoptb.org/gdf/drugsupply/procurement_forms.asp, а дополнительные вопросы можно направить ГМЛ по электронной почте (gdfprs@stoptb.org).

Как поставщики медицинских услуг могут получить доступ к клоfazимину, если данный препарат не прошел регистрацию в стране?

В новой рекомендации ВОЗ содержится авторитетная позиция о роли клоfazимина в лечении МЛУ-ТБ. В 2017 году будет сделана заявка на включение клоfazимина в Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств. Ожидается, что эти меры облегчат задачу для властей стран по внесению необходимых изменений в свои правила, чтобы облегчить импорт данного препарата. В некоторых странах применяется процедура привоза препарата, как гуманитарного груза, позволяющая импортировать лекарства на индивидуальной основе конкретным пациентам.

Должен ли поставщик медицинских услуг сообщать о нежелательных явлениях на клоfazимин в ГМЛ?

Любые нежелательные явления, в том числе и на клоfazимин, должны быть доведены до сведения национального агентства, отвечающего за фармакологический надзор, в рамках АКБМ, описанного в других разделах данного документа (25). На данный момент ведется разработка механизма для представления данных о АКБМ для глобальной базы данных ВОЗ. Специальной формы или требования о предоставлении информации о побочных эффектах в ГМЛ нет.

Следует ли поставщику медицинских услуг вводить более короткую схему лечения МЛУ-ТБ только в случае исчерпания существующего запаса лекарств для лечения по более длительной схеме?

Это важное соображение с точки зрения программных ресурсов. Однако оно не должно препятствовать тому, чтобы поставщик медицинских услуг начал планировать введение более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ. Большинство лекарств, составляющих более короткую схему лечения МЛУ-ТБ, также используются для лечения по более длительным

схемам, и поэтому имеющиеся запасы могут фактически способствовать внедрению более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ, при дополнении ее клофазиминим. Важно также иметь в виду, что значительная часть пациентов по-прежнему будет нуждаться в более длительной схеме лечения МЛУ-ТБ, разработанной с учетом их индивидуальных особенностей. Поэтому при планировании заказов на медикаменты необходимо проводить тщательную количественную оценку требующихся препаратов для обоих типов схем с учетом конкретного периода прогнозирования (рекомендуется брать в расчет период в 1 год), чтобы избежать порчи лекарств, которые используются только в более длительных схемах лечения (например, линезолид, циклосерин, левофлоксацин). QuanTB (siapsprogram.org/tools-and-guidance/quantb/) позволяет провести количественную оценку потребности в лекарственных средствах для обеих схем.

Поддерживается ли рекомендуемая ВОЗ более короткая схема лечения МЛУ-ТБ, грантом Глобального фонда?

Да, грант Глобального фонда может быть использован для покупки лекарств для более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ. Страновая группа Глобального фонда может проконсультировать относительно того, как это сделать и осуществить план перехода. Кроме того, поставщики медицинских услуг могут запросить техническую помощь от других местных и международных финансовых учреждений, которые имеют опыт в лечении МЛУ-ТБ.

Кто может оказать техническую помощь национальным программам по введению более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ?

Ряд технических агентств в настоящее время приобрели непосредственный опыт работы с более короткой схемой лечения МЛУ-ТБ в рамках поддерживаемых ими программ. К ним относятся Action Damien, «Врачи без границ» и UNION. Программы могут обратиться в Глобальную программу борьбы с туберкулезом ВОЗ или региональный комитет «Зеленый свет» для получения помощи в этом отношении.

Должен ли Глобальный фонд поддерживать проекты по более коротким схемам лечения МЛУ-ТБ в условиях оперативных исследований и пациентов, получающих лечение с использованием более короткой схемы в обычных условиях программы?

Пациенты, проходящие лечение в условиях оперативных исследований, должны проходить наблюдение в соответствии с их планом лечения. Вместе с тем, пациенты, недавно включенные в программу лечения по более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ, лечатся в обычных программных условиях. Тем не менее, даже при обычных условиях необходимо регулярный контроль для обеспечения требуемого уровня обслуживания и АКБМ (25). Это важно для обеспечения наилучших результатов для пациентов и для обеспечения их здоровья. Прямое наблюдение за лече-

нием (ПНЛ) и другая поддержка в развитии приверженности рекомендуется пациентам, проходящим лечение по более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ. Необходимы дополнительные доказательства эффективности и безопасности более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ в разных условиях, а также о наилучшей практике решения проблем, возникающих при осуществлении данной схемы.

Как осуществляется контроль пациентов, получающих лечение с использованием более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ?

Определения результатов лечения и рамки отчетности для пациентов, получающих лечение по более короткой схеме те же, что и для более длительных схем лечения МЛУ-ТБ. Реакция на лечение контролируется посредством ежемесячной микроскопии мазка мокроты, а также, в идеале, анализа бактериального посева, проводимого с той же частотой. Это похоже на график, используемый для пациентов, проходящих лечение по более продолжительной схеме. Исходы лечения по когорте, получающей лечение по более короткой схеме, можно направить в ВОЗ вместе с исходами лечения пациентов, получающих лечение по более длительным схемам лечения МЛУ-ТБ, хотя национальная программа борьбы с туберкулезом может пожелать проанализировать две когорты отдельно. Активный контроль за безопасностью противотуберкулезных лекарств и принятие соответствующих мер (АКБМ) рекомендуется проводить при лечении пациентов с использованием более коротких схем. Таким образом, график контроля пациента рекомендуется распространить на весь период лечения, а также включить в него контроль на наличие рецидива после окончания лечения. Для этой цели заинтересованные стороны (например, «Врачи без границ» [MSF] (26), UNION, Глобальная инициатива по борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом [GDI] (9)) разработали соответствующие графики.

На сегодняшний день наиболее частыми видами токсичности, отмечаемыми у пациентов, получающих лечение по более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ, являются те, которые хорошо известны при использовании данных лекарственных средств; это - нарушение слуха, связанное с инъекционными веществами и желудочно-кишечные нарушения, связанные с протионамидом. Даже с учетом более короткой продолжительности профиль безопасности этой схемы может отличаться от профиля безопасности более длительных схем лечения МЛУ-ТБ и представлять свои собственные проблемы. Так, например, одновременное использование клофазимина и моксифлоксацина - оба из которых продлевают интервал QT - может, в сравнении с другими схемами, сделать более важным прохождение электрокардиографии.

При использовании более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ могут использоваться те же самые промежуточные результаты и определения конечного исхода лечения, что и при использова-

вании более длительных схем? Должен ли поставщик медицинских услуг изменять формы сбора данных для передачи сведений о исходах лечения при использовании более короткой схемы?

В пересмотренных в 2013 году определениях и отчетности по ТБ были учтены случаи, когда более короткие схемы лечения МЛУ-ТБ будут использоваться более широко, и поэтому они также применимы к пациентам, получающим лечение с использованием таких схем (4), (27). Определения «излеченный» и «лечение безуспешно» могут быть одинаково применимы к лечению, которое длится менее 18 месяцев. Доля зарегистрированных подтвержденных случаев РУ- / МЛУ-ТБ легких, зарегистрированных для прохождения и проходящих лечение по более короткой схеме с отрицательными результатами бактериального посева на 6 месяце лечения, также может указывать на раннюю реакцию для целей «промежуточных результатов», хотя этот показатель имеет в данном случае меньшую ценность, чем в случае более длительных схем. Не существует необходимости в изменении Реестра лечения туберкулеза препаратами второго ряда или Ежегодного отчета о результатах лечения РУ-ТБ / МЛУ-ТБ при наблюдении за пациентами, получающими лечение по более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ. Карта лечения ТБ может быть изменена, чтобы можно было использовать табуляцию результатов периодического исследования на реакцию и побочные эффекты (это, возможно, уже было сделано для целей АКБМ (17)). Кроме того, программам рекомендуется организовать электронное управление данными для пациентов, получающих лечение от МЛУ-ТБ (20), чтобы обеспечить более тщательный контроль.

Должна ли национальная программа борьбы с туберкулезом иметь функциональный АКБМ (Активный контроль за безопасностью противотуберкулезных лекарств и принятие соответствующих мер) до того, как пациенты начнут получать лечение по рекомендованной ВОЗ более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ?

Нет, полностью функциональный АКБМ не требуется во время заказа лекарств или начала лечения пациентов по более короткой схеме (19). Тем не менее, необходимо наличие двух ключевых элементов, чтобы основные данные по безопасности собирались по всем пациентам с момента начала лечения: подготовка к сбору данных (например, бумажные или электронные формы) и персонал, прошедший надлежащую подготовку для сбора этих данных. НПБТ должна в самом начале назначить лицо, ответственное за координацию процесса, чтобы обеспечить наличие этих двух минимальных элементов.

Требуется ли этическое разрешение или письменное информированное согласие до введения рекомендованной ВОЗ более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ?

Нет. Более короткая схема лечения МЛУ-ТБ в настоящее время рекомендуется для использования в качестве стандартного ухода, а не как часть оперативных исследований. Поэтому этического разрешения не требуется. Если пациент проходит лечение в рамках национальной программы борьбы с туберкулезом в обычных условиях, нет необходимости в принятии мер в дополнение к тем, что принимаются в отношении других пациентов, полу-

чающих лечение от МЛУ-ТБ. Пациентам, получающим лечение по более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ, следует знать, что если они прекратят лечение на 2 месяца и более, они не смогут продолжить лечение по более короткой схеме и могут перейти только на более продолжительное лечение МЛУ-ТБ.

Какие новые навыки необходимы работникам здравоохранения для работы с более короткой схемой лечения МЛУ-ТБ?

На самом деле очень для работы с более короткой схемой лечения МЛУ-ТБ требуется очень мало новых навыков. Важно знание компонентов лекарственных препаратов: клофазимин, вероятно, является одним из лекарств, которые не очень хорошо известны работникам, занимающимся лечением туберкулеза. Работники здравоохранения как в государственном, так и в частном секторах должны быть ознакомлены с дозировками и побочными эффектами, связанными с этим лекарством и принципами АКБМ (сбор данных и отчетность о серьезных побочных эффектах, управление вредным воздействием, связанным со схемой) (4), (25). Прямое наблюдение за лечением (ПНЛ) и другая поддержка развитию приверженности рекомендуется пациентам, получающим лечение по более короткой схеме.

Принимая во внимание высокие показатели излечения, низкую смертность и низкий уровень потерян- ных для наблюдения в странах, которые ввели более короткие схемы лечения МЛУ-ТБ, могут ли НПБТ прекратить инвестировать в социальную поддержку и средства обеспечения соблюдения режима лечения?

Более короткая схема лечения МЛУ-ТБ по-прежнему продолжительна и требует наличия семи препаратов, включая препарат для инъекций, которые необходимо принимать вместе в течение 6 месяцев, и еще четырех препаратов, которые необходимо принимать в течение дополнительных пяти месяцев. Все страны, сообщающие об удовлетворительных результатах лечения с использованием более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ, опирались на некоторые формы социальной поддержки в рамках подхода, ориентированного на пациента, для обеспечения прямого наблюдения за лечением. Когорты также, как правило, были малы и лечение проходило в условиях оперативных исследований с высоким уровнем индивидуального подхода, который может быть сложно уделить при расширении и децентрализации.

пациентам потребуется социальная поддержка в преодолении трудностей, связанных с туберкулезом и его лечением, включая ежедневную приверженность лечению, нежелательные реакции на препараты, косвенные издержки, стигму и дискриминацию.

Выражение благодарности

Глобальная программа борьбы с туберкулезом ВОЗ выражает благодарность техническим и финансирующим учреждениям за их вклад в подготовку этого документа, в том числе Action Damien, Инициативе по доступу к здравоохранению Клинтона; DR-STAT; Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией; Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами; Фонд по борьбе с туберкулезом Нидерландской Королевской Ассоциации (KNCV); «Врачи без границ»; UNION и USAID.

Источники:

1. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 Update. (WHO/HTM/TB/2011.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2011. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf
3. Global tuberculosis report 2015 (WHO/HTM/TB/2015.22) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf
4. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/HTM/TB/2014.11) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf
5. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 1;182(5):684–92.
6. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Oct;18(10):1188–94.
7. Aung K, van Deun A, Declercq E, Sarker M, Das P, Hos-sain M, et al. Successful ‘9-month Bangladesh regimen’ for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(10):1180–7.
8. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 May;19(5):517–24.
9. Global Drug-resistant TB Initiative (GDI). The evaluation of effectiveness and safety of a shorter standardized treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis [Internet]. Geneva, Stop TB Partnership; 2015. Available from: http://www.stoptb.org/wg/mdrtb/assets/documents/Generic%20protocol%20shorter%20treatment_%202015.pdf
10. Study protocol for the evaluation of the tolerance and effectiveness of a short 9 months treatment for multi-drug resistant tuberculosis patients. 2012.
11. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, ToPYea G, Phillips PPJ, Chiang C-Y, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:353.
12. GRADE home [Internet]. [cited 2016 May 24]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
13. WHO handbook for guideline development [Internet]. 2nd ed. Geneva, World Health Organization; 2014. Available from: http://www.who.int/kms/handbook_2nd_ed.pdf
14. Implementing tuberculosis diagnostics: A policy framework (WHO/HTM/TB/2015.11) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf
15. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from: http://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_statements/en/
16. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf
17. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf
18. TB CARE 1. International standards for tuberculosis care [Internet]. 3rd ed. The Hague, The Netherlands; 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf
19. WHO | Active TB drug-safety monitoring and management (aDSM) [Internet]. WHO. [cited 2016 Jan 27]. Available from: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/pharmacovigilance/en/>
20. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2012. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564465_eng.pdf
21. Stop TB Partnership | Global Drug Facility (GDF) - GDF Products List [Internet]. [cited 2016 Apr 26]. Available from: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp
22. WHO | Planning and Budgeting for TB control activities [Internet]. [cited 2015 Jul 2]. Available from: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/monitoring-evaluation/financing/planning-tool/en/>
23. Framework for the engagement of all health care providers in the management of drug resistant tuberculosis [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176152/1/9789241508919_eng.pdf
24. WHO Global TB Programme. Factsheet. The shorter MDR-TB regimen [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2016. Available from: http://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf
25. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. (WHO/HTM/TB/2015.28) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf
26. Research Protocol - Effectiveness of a simplified short regimen for Multidrug Resistant Tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan - MSF Field Research [Internet]. Available from: <http://fieldresearch.msf.org/msf/handle/10144/322296>
27. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (WHO/HTM/TB/2013.2) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2013. Available from: www.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf

Часто задаваемые вопросы

Обновленные и сводные руководства для управления ЛТИ на уровне программы: критическое действие для достижения целевых задач Стратегии ВОЗ по борьбе с ТБ

«Данный перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и ВОЗ не несет ответственность за его содержание или точность. Аутентичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке».

1) Что такое латентный ТБ?

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) определяется как состояние стойкой иммунной реакции на антигены *Mycobacterium tuberculosis* при отсутствии доказательств клинически проявленной активной формы туберкулеза. У некоторых лиц, инфицированных бактериями ТБ, развивается латентный ТБ без признаков активной формы. Однако в будущем существует риск перехода латентного ТБ в активную форму.

2) **Почему я должен (-на) принимать лекарства для лечения латентного туберкулеза, если я не чувствую себя больным (-ой)?** Вам рекомендовали пройти курс лечения против латентного ТБ, потому что медицинский работник или ваш врач-клиницист полагает, что у вас подвержены повышенному риску развития активной формы ТБ на фоне имеющейся инфекции. Для лечения латентного ТБ имеется ряд препаратов, и прохождение полного курса лечения может предотвратить переход инфекции в активную форму.

3) **Нужно ли мне проходить профилактическое лечение ТБ, если я живу с ВИЧ и получаю АРТ, и у меня повышен уровень лимфоцитов CD4?**

Все взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, должны пройти профилактическое лечение ТБ в рамках комплексного пакета услуг по уходу и лечению ВИЧ-инфицированных пациентов, независимо от уровня клеток CD4. Несмотря на то, что регулярная АРТ снижает общий риск развития ТБ среди ЛЖВ, риск остается очень высоким по сравнению с ВИЧ-отрицательными лицами. Комбинированное использование профилактического лечения ТБ и АРТ значительно снижает риск заболевания ТБ.

4) **Нужно ли мне получать профилактическое лечение ТБ, если кто-то из членов моей семьи болен ТБ с множественной лекарственной устойчивостью?** Проконсультируйтесь с медицинским врачом или вашим врачом-клиницистом. Медицинский работник или клиницист принимает решение о необходимости профилактического лечения лиц, контактирующих с больными ТБ с множественной лекарственной устойчивостью на уровне домохозяйства, если они подвержены высокому риску заболевания лекарственно-устойчивым ТБ.

5) **Что делать, если у меня разовьются нежелательные явления в связи с приемом препаратов?**

Если вы получаете лечение против латентного ТБ и у вас развиваются симптомы, такие как анорексия, тошнота, рвота, дискомфорт в области живота, посто-

янная усталость или слабость, темный цвет мочи, бледный стул или желтуха, вы должны немедленно связаться со своим медицинским работником. Если в момент появления таких симптомов вы не можете получить консультацию у своего медицинского работника, вы должны немедленно прекратить лечение и в последующем все же обратиться за помощью к своему медицинскому работнику.

6) **Кто должен проходить обследование и лечение латентного ТБ?**

Взрослые, подростки, дети и младенцы, живущие с ВИЧ, младенцы и дети <5 лет, контактирующие с пациентами с ТБ, и ВИЧ-отрицательные клинические группы риска, такие пациенты как, начинающие лечение ОФН (противоопухолевое лечение), получающие диализ, проходящие подготовку к пересадки органов или переливанию крови, подвержены наиболее высокому риску развития активной формы ТБ и должны в приоритетном порядке проходить систематическое обследование и лечение ЛТИ, независимо от условий или фоновой эпидемиологии ТБ. Дополнительные группы, которым следует прийти обследование и лечение ЛТИ: ВИЧ-отрицательные дети > 5 лет, подростки и взрослые, контактирующие с больными ТБ легких и ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Систематическое исследование и лечение ЛТИ может назначаться для ВИЧ-отрицательных заключенных, медицинских работников, иммигрантов из стран с высоким уровнем туберкулеза, бездомных и людей, употребляющих запрещенные наркотики, при проживании в условиях низкого бремени ТБ.

7) **Следует ли беременным женщинам, живущим с ВИЧ, проходить профилактическое лечение ТБ?**

Беременные женщины, живущие с ВИЧ, подвержены риску заболевания ТБ, что может иметь серьезные последствия как для матери, так и для будущего ребенка. Беременность не должна становиться фактором, сдерживающим их от получения профилактического лечения. Для определения наилучшего времени для лечения требуется обоснованное клиническое заключение.

8) **Как можно исключить наличие активной формы ТБ у ЛЖВ перед профилактической терапией?**

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, должны пройти скрининг на наличие ТБ в соответствии с клиническим алгоритмом, а лица, сообщающие об одном из симптомов, таких как кашель, лихорадка, потеря веса или ночная потливость, могут болеть активной формой туберкулеза и должны

должны пройти оценку на наличие туберкулеза. Лица с отсутствием симптомов, вряд ли больны активной формой ТБ, и им следует предложить профилактическое лечение независимо от их статуса АРТ. Лицам, живущим с ВИЧ, получающим АРТ, может быть предложено сделать рентгенограмму грудной клетки. При отсутствии отклонений в рентгенологических данных, можно провести профилактическое лечение. При этом рентгенография грудной клетки не должна считаться обязательным требованием или быть барьером в иницировании профилактического лечения ТБ у людей, живущих с ВИЧ.

9) Какие тесты можно использовать для выявления ЛТИ? Для выявления ЛТИ можно использовать либо кожный туберкулиновый тест (КТТ), либо тест на высвобождение интерферона-гамма (ТВИГ). Убедительные доказательства предпочтительности одного теста в сравнении с другим, по части предсказания перехода ТБ в активную форму, отсутствуют. Выбор будет зависеть от доступности, стоимости и инфраструктуры здравоохранения. Однако ни КТТ, ни ТВИГ не могут использоваться для диагностики активной формы ТБ, а также для диагностики взрослых, у которых подозревается наличие активной формы ТБ. Диагностика ЛТИ с проведением КТТ или ТВИГ не является обязательным условием для начала профилактического лечения людей, живущих с ВИЧ, или детей в возрасте <5 лет, контактирующих на уровне домохозяйства с больными ТБ легких.

Доказательства и рекомендации, содержащиеся в сводных руководящих принципах 2018 года применимы только к использованию QuantiFERON®-TB Gold In-Tube и T-SPOT®.TB. Любой новый или генерический тест должен быть подвергнут надлежащей валидации в соответствии с руководящими принципами ВОЗ.

10) Какие существуют варианты профилактики ТБ?

Изониазид или INH является стандартным препаратом, используемым для лечения ЛТИ. Он очень эффективен в предотвращении ТБ, но принимать его нужно ежедневно в течение 6-9 месяцев. Обычно он дается с витамином В6 или пиридоксином. Рифапентин в сочетании с изониазидом, также известные как ЗНР, представляет собой другую схему лечения, рекомендуемую в качестве альтернативы монотерапии INH для взрослых и детей. ЗНР принимается один раз в неделю в течение 12 недель. Изониазид в сочетании с рифампицином в течение 3 месяцев (3RH) рекомендуется детям и подросткам в возрасте <15 лет.

11) Следует ли лицам, живущим с ВИЧ, получающим АРТ, получать рифапентин?

Схемы лечения, содержащие рифампицин и рифапентин, следует назначать с осторожностью людям, живущим с ВИЧ, получающим АРТ из-за потенциального взаимодействия препаратов. Эти схемы не следует назначать людям, получающим ингибиторы протеазы или невирапин. 3-месячное лечение еженедельного рифапентина в сочетании с изониазидом

можно назначать пациентам, получающим антиретровирусное лечение на основе эфавиренца без корректировки дозы. Было установлено, что лечение рифапентином в сочетании с ралтегравиром безопасно и хорошо переносится. Рифапентинсодержащие схемы не следует применять в сочетании с долутегравиром, пока не будет получена дополнительная информация на основе текущих исследований.

12) Следует ли проводить профилактическое лечение ТБ с прямым наблюдением за лечением (ПНЛ)?

Все варианты профилактического лечения ТБ можно осуществлять самостоятельно. Выбор вариантов лечения программами и клиницистами должен учитывать наилучший способ лечения и мониторинга лечения с учетом предпочтений клиентов и гарантировать, что лечение не только иницируется, но и завершается.

13) Следует ли повторять курс профилактического лечения ТБ?

Не имеется никаких данных о повторных курсах профилактического лечения, и, следовательно, настоящие руководящие принципы не содержат рекомендаций на этот счет. Однако в условиях высокого уровня передачи ТБ (как это определено местными органами власти) ЛЖВ рекомендуется лечение изониазидом в течение 36 месяцев (в качестве альтернативы пожизненной терапии)

14) Что можно сделать, чтобы стимулировать приверженность лечению и поддержать завершение профилактического лечения ТБ?

Вмешательства должны быть адаптированы к конкретным потребностям групп риска и местному контексту для обеспечения приверженности и завершения лечения. Такие вмешательства могут включать поддержку со стороны сверстников, коучинг и образовательные мероприятия. Дальнейшие мероприятия по поддержке приверженности упоминаются в Руководствах ВОЗ по лечению чувствительного туберкулеза, которое может быть применено и к лечению ЛТИ. Менее продолжительные схемы лечения латентного ТБ ассоциируются с более высокой приверженностью и более высоким уровнем завершением лечения. При этом озабоченность по поводу приверженности не должна быть препятствием для расширения профилактического лечения ТБ на общенациональном уровне.

15) Нужно ли проводить исследование базовых функций печени? Данных в пользу обязательного или планового исследования базовых функций печени недостаточно. Однако, когда это возможно, проведение такого исследования настоятельно рекомендуется лицам со следующими факторами риска: заболевание печени в прошлом, регулярное употребление алкоголя, хроническая болезнь печени, ВИЧ-инфекция, возраст > 35 лет, беременность или ранний послеродовой период (в течение 3 месяцев после родов). Лицам с отклонениями в результатах исследова-

вания требуется обоснованное клиническое заключение, обеспечивающее пользу профилактического лечения ТБ, которое превышает риски. Более того, эти люди должны на регулярной основе проходить исследование при последующих посещениях. Соответствующие лабораторные исследования также должны проводиться для пациентов, у которых во время лечения развиваются симптомы (например, тесты функции печени для пациентов с симптомами гепатотоксичности).

16) Ухудшит ли внедрение профилактического лечения ТБ проблему лекарственной устойчивости ТБ?

Доказательства существенной связи между лекарственной устойчивостью ТБ и использованием ИНН или рифампицинов для лечения ЛТИ отсутствуют. Тем не менее, до назначения профилактического лечения ТБ необходимо исключить активную форму ТБ, также необходимо регулярное наблюдение для обеспечения своевременного выявления лиц, у которых во время получения профилактического лечения ТБ развивается активная форма ТБ. Было бы желательно, чтобы страны, осуществляющие управление ЛТИ на уровне программы, создавали национальные системы надзора за резистентностью к противотуберкулезным препаратам.

Латентная туберкулезная инфекция

«Данный перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и ВОЗ не несет ответственность за его содержание или точность. Аутентичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке».

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) определяется как состояние стойкой иммунной реакции на антигены *Mycobacterium tuberculosis* при отсутствии доказательств клинически проявленной активной формы туберкулеза. Не существует золотого стандарта исследования для выявления ЛТИ. В Руководствах ВОЗ по ЛТИ рассматривается возможность перехода ЛТИ в активную форму ТБ в определенной группе риска, в зависимости эпидемиологической ситуации и бремени ТБ, наличия соответствующих ресурсов и вероятности широкого воздействия на здоровье населения. В области борьбы с ЛТИ были сделаны две фрагментарные рекомендации, которые легли в основу ряда руководящих документов, что осложняет осуществление таких рекомендаций. В этой связи несколько государств-членов ВОЗ запросили разработку и предоставление руководств по лечению ЛТИ.

Обновленные сводные рекомендации, содержащиеся в этом документе отвечают на данный запрос. Они обеспечивают всесторонний набор рекомендаций ВОЗ по управлению с ЛТИ в рамках программ, а также основу и обоснование для разработки национальных руководств. Эти руководства замещают собой выпущенные ранее документы политики ВОЗ по лечению ЛТИ среди людей, живущих с ВИЧ, лиц, контактирующих с больными ТБ на уровне домохозяйства, и лиц из других групп риска. Руководства были подготовлены в соответствии с требованиями и рекомендованным процессом Комитета по обзору руководств ВОЗ. Для обновления существующих рекомендаций и разработки новых было проведено семь систематических обзоров. При формулировании рекомендаций и определении их важности Группа по Разработке Руководств (ГРР) рассмотрела такие составляющие, как качество доказательств, польза и вред, ценности и предпочтения, фактор справедливости, затраты, приемлемость и осуществимость реализации.

Рекомендации представлены в логической последовательности в соответствии с каскадом мер, принимаемых при лечении ЛТИ: выявление групп риска (взрослых и детей, живущих с ВИЧ, ВИЧ-отрицательных лиц среди детей и взрослых, контактирующих с лицами, инфицированными ВИЧ, и других групп, подверженных риску ВИЧ-инфекции), исключение активной формы туберкулеза, проведение теста на ЛТИ, лечение, мониторинг нежелательных явлений, приверженность и завершение лечения, а также проведение мониторинга и оценки. Рекоменда-

ции делятся на: существующие, ранее одобренные Комитетом по обзору и опубликованные, которые по-прежнему имеют силу; обновленные рекомендации, ранее одобренные Комитетом по обзору, по которым была проведена проверка данных, обсуждение с Группой по разработке руководств (ГРР) и внесены обновления (в том числе для ясности); и новые рекомендации. Всего имеется 10 существующих, 7 обновленных и 7 новых рекомендаций.

В целом ГРР рассмотрела данные систематических обзоров и провела обсуждение каждой группы риска среди населения, подробным образом описанной по части распространения ЛТИ, риска перехода в активную форму и заболеваемости активной формой ТБ в сравнении с заболеваемостью среди населения в целом. ГРР использовала руководящий принцип, согласно которому индивидуальная выгода перевешивает риск, в качестве основы рекомендаций по проведению тестов и лечению ЛТИ. ГРР обнаружила четкие доказательства в пользу систематического обследования и лечения ЛТИ применительно к людям, живущим с ВИЧ, грудным детям и детям в возрасте до 5 лет, контактирующим с больными ТБ легких на уровне домохозяйства, во всех учреждениях, независимо от фоновой эпидемиологии туберкулеза. Аналогичным образом, они пришли к выводу, что ВИЧ-отрицательные группы клинического риска, такие как пациенты, начинающие лечение ФНО, получающие диализ, проходящие подготовку по пересадке органов или переливанию крови, а также пациенты с силикозом могут получить пользу от обследования и лечения ЛТИ, независимо от фоновой эпидемиологии ТБ, из-за повышенного риска перехода ЛТИ таких лиц в активную форму.

Конкретные рекомендации приведены ниже.

А. Выявление групп риска для проведения обследования и лечения ЛТИ ***Взрослые, подростки, младенцы и дети, живущие с ВИЧ***

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, с неизвестным или положительным результатом кожного туберкулинового теста (КТТ), вероятность наличия у которых активной формы туберкулеза низкая, должны получить профилактическое лечение ТБ в рамках комплексного пакета услуг по уходу и лечению ВИЧ-инфицированных пациентов. Лечение показано этим группам лиц независимо от степени иммуносупрессии, а также лицам, получающим антиретровирусную терапию (АРТ), тем, кто ранее получал противотуберкулезное лечение, и беремен-

ным женщинам. *(Сильная рекомендация, высокий уровень доказательности. Существующая рекомендация)*

■ Младенцы в возрасте <12 месяцев, живущие с ВИЧ, находящиеся в контакте с лицом, больным ТБ и прошедшими обследование на ТБ, должны получить 6-месячное профилактическое лечение изониазидом (ПЛИ), если по результатам обследования заболевания туберкулезом не выявлено. *(Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности. Обновленная рекомендация)*

■ Детям в возрасте ≥ 12 месяцев, живущим с ВИЧ, вероятность наличия ТБ у которых считается низкой на основании изучения симптомов, не имеющим контакта с лицами, больными ТБ, следует предложить 6-месячное ПЛИ в рамках комплексного пакета профилактики ВИЧ и ухода за инфицированными пациентами, если они живут в условиях высокого уровня распространенности ТБ. *(Сильная рекомендация, данные низкого уровня доказательности. Существующая рекомендация)*

■ Все дети, живущие с ВИЧ, успешно завершившие лечение против ТБ, могут получать изониазид в течение дополнительных 6 месяцев. *(Условная рекомендация, данные низкого уровня доказательности. Существующая рекомендация)*

ВИЧ-отрицательные лица, контактирующие с больными ТБ дома

■ ВИЧ-отрицательные дети в возрасте <5 лет, контактирующие с больными ТБ легких, подтвержденными данными бактериологического исследования, у которых в соответствии с клинической оценкой или национальными руководящими принципами не выявлено активной формы ТБ, должны пройти профилактическое лечение ТБ. *(Сильная рекомендация, данные высокого уровня доказательности. Обновленная рекомендация)*

■ В странах с низкой заболеваемостью туберкулезом взрослые, подростки и дети, контактирующие с лицами с ТБ легких дома, подтвержденным данными бактериологического исследования, должны систематически проходить обследование и лечение ЛТИ. *(Сильная рекомендация, данные умеренно-высокого уровня доказательности. Существующая рекомендация)*

■ В странах с высокой заболеваемостью туберкулезом дети в возрасте ≥ 5 лет, подростки и взрослые, контактирующие с лицами с ТБ легких, подтвержденным данными бактериологического исследования, у которых в соответствии с клинической оценкой или национальными руководящими принципами не выявлено активной формы ТБ, могут получить профилактическое противотуберкулезное лечение. *(Условная рекомендация, низкий уровень доказательности. Новая рекомендация)*

Прочие ВИЧ-отрицательные лица из группы риска

■ Пациентам, начинающим лечение ФНО (противоопухолевое лечение), пациентам, находящимся на диализе, пациентам, проходящим подготовку к пересадке органов или переливанию крови, и пациентам с

силикозом следует на систематической основе проходить обследование и лечение ЛТИ. *(Сильная рекомендация, низкий уровень доказательности. Обновленная рекомендация)*

■ В странах с низкой заболеваемостью туберкулезом для пациентов, медицинских работников, иммигрантов из стран с тяжелым бременем туберкулеза, лиц без определенного места жительства и людей, употребляющих запрещенные наркотики, можно рассмотреть возможность систематического обследования и лечения ЛТИ. *(Условная рекомендация, низкий уровень доказательности. Существующая рекомендация)*

■ Систематическое обследование на ЛТИ не рекомендуется лицам с диабетом, лицам, злоупотребляющим алкоголем, курильщикам табака и лицам с пониженным весом, если они уже не охвачены вышеуказанными рекомендациями. *(Условная рекомендация, низкий уровень доказательности. Существующая рекомендация)*

В. Алгоритм исключения активной формы ТБ

■ Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, должны пройти диагностику ТБ согласно клиническому алгоритму. Лица, не имеющие любой из следующих симптомов, таких как кашель, лихорадка, потеря веса или ночная потливость, вряд ли болеют активной формой ТБ, и им следует предложить профилактическое лечение независимо от получения ими АРТ. *(Сильная рекомендация, средний уровень доказательности. Обновленная рекомендация)*

■ Лицам, живущим с ВИЧ и получающим АРТ, может быть предложена рентгенограмма грудной клетки, и пациентам с отсутствием отклонений в данных рентгенограммы – профилактическое лечение. *(Условная рекомендация, данные низкого качества. Новая рекомендация)* Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, проходящие диагностику ТБ в соответствии с клиническим алгоритмом, сообщающие о любых симптомах, таких как кашель, лихорадка, потеря веса или ночная потливость, могут болеть активной формой ТБ и должны пройти оценку на предмет наличия ТБ и других заболеваний, вызывающих такие симптомы. *(Сильная рекомендация, средний уровень доказательности. Обновленная рекомендация)*

■ Младенцы и дети, живущие с ВИЧ, с плохой прибавкой в весе, лихорадкой или кашлем, а также имеющие контакты с лицами больными ТБ в прошлом, должны пройти оценку на предмет наличия ТБ и других заболеваний, вызывающих такие симптомы. Если оценка не показывает наличия туберкулеза, этим детям независимо от их возраста следует предложить профилактическое лечение, не зависимо от возраста. *(Сильная рекомендация, данные низкого качества. Обновленная рекомендация)*

■ Отсутствие каких-либо симптомов ТБ и отсутствие отклонений в данных рентгенограммы грудной клетки могут быть использованы для исключения активной формы ТБ среди ВИЧ-отрицательных лиц, в возрасте ≥ 5 лет, контактирующих с больными ТБ на уровне домохозяйства, и других групп риска перед профилактическим лечением. *(Условная рекоменда-*

ция, данные низкого качества. Новая рекомендация)

С. Обследование на ЛТИ

■ Для проведения обследования на ЛТИ можно использовать либо кожный туберкулиновый тест (КТТ), либо тест на высвобождение интерферона-гамма (ТВИГ). (Сильная рекомендация, низкий уровень доказательности Новая рекомендация)

■ Люди, живущие с ВИЧ с положительным результатом теста на ЛТИ, получают больше пользы от профилактического лечения, чем лица с отрицательным результатом; Тесты на выявление ЛТИ могут использоваться, когда это возможно, для идентификации таких лиц. (Сильная рекомендация, данные высокого качества. Существующая рекомендация)

■ Обследование на ЛТИ путем проведения КТТ или ТВИГ не является обязательным условием для начала профилактического лечения людей, живущих с ВИЧ, или детей в возрасте < 5 лет, контактирующих с больными ТБ на уровне домохозяйства. (Сильная рекомендация, средний уровень доказательности. Обновленная рекомендация)

Д. Варианты лечения ЛТИ

■ 6-месячная монотерапия изониазидом рекомендуется для лечения ЛТИ у взрослых и детей в странах с высоким и низким уровнем распространенности ТБ. (Сильная рекомендация, данные высокого качества. Существующая рекомендация)

■ 3-месячное ежедневное лечение рифампицином с изониазидом следует предлагать в качестве альтернативы 6-месячной монотерапии изониазидом для профилактического лечения детей и подростков в возрасте < 15 лет в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом. (Сильная рекомендация, данные низкого качества. Новая рекомендация)

■ 3-месячное 1 раз в неделю лечение рифапентином и изониазидом следует предлагать в качестве альтернативы 6-месячной монотерапии изониазидом для профилактического лечения как взрослых, так и для детей в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом. (Условная рекомендация, средний уровень доказательности. Новая рекомендация)

■ Для лечения ЛТИ в странах с низкой заболеваемостью туберкулезом рекомендуется использовать следующие варианты в качестве альтернативы 6-месячной монотерапии изониазидом: 9-месячное лечение изониазидом или 3-месячный еженедельный прием рифапентина + изониазида или 3-4-месячное лечение изониазид+ рифампицин или 3-4-месячное лечение одним рифампицином. (Сильная рекомендация, данные умеренно-высокого качества. Существующая рекомендация)

■ В условиях высокой заболеваемости и передачи ТБ взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, с неизвестным или положительным статусом ТБ по результатам КТТ, вероятность наличия активной формы ТБ у которых низка, должны получить по меньшей мере 36 месяцев ПЛИ, независимо от того, получают ли они АРТ. ПЛИ также показано независимо от степени иммуносупрессии, истории лечения ТБ и беременности.

(Условная рекомендация, данные низкого качества. Существующая рекомендация).

Е. Профилактическое лечение лиц, контактирующих с больными ТБ с множественной лекарственной устойчивостью

■ При выборе лиц, контактирующих на уровне домохозяйства с больными ТБ с множественной лекарственной устойчивостью, из группы высокого риска назначение профилактического лечения может рассматриваться на основе индивидуальной оценки риска и надежного клинического обоснования. (Условная рекомендация, низкий уровень доказательности (Новая рекомендация)

Дополнительные важные аспекты

Мониторинг неблагоприятных явлений

Риск нежелательных явлений во время профилактического лечения должен быть сведен к минимуму. Лица, получающие лечение от ЛТИ, должны в плановом порядке проходить регулярный контроль при ежемесячных посещениях медицинских работников. Медицинский работник, рекомендуя лечение, должен объяснить процесс заболевания, обосновать необходимость лечения и подчеркнуть важность его завершения. Лицам, получающим лечение, следует обратиться к медицинскому работнику, если в период между посещениями у них появляются симптомы, такие как анорексия, тошнота, рвота, дискомфорт в области живота, постоянная усталость или слабость, темный цвет мочи, бледный стул или желтуха. Если на момент появления таких симптомов консультация с медицинским работником невозможна, пациент должен немедленно прекратить лечение.

Приверженность и завершение профилактического лечения

Соблюдение полного курса и завершение лечения являются важными факторами, определяющими клиническую пользу как для пациента, так и для успеха программы. Вмешательства должны быть адаптированы к конкретным потребностям групп риска и местному контексту для обеспечения приверженности и завершения лечения.

Управление, мониторинг и оценка на уровне программы

В рамках национальной программы необходимо подготовить национальный план по лечению ЛТИ в рамках программы, в том числе определить приоритетность групп, которые, подвергаются высокому риску на основе местной эпидемиологии и системы здравоохранения. Они должны создать благоприятные условия для политики и программы, включая национальную и местную политику и стандартные операционные процедуры для содействия выполнению рекомендаций, содержащихся в настоящих руководящих принципах. Лечение ЛТИ в рамках программы должно охватывать системы мониторинга и оценки, которые согласованы с национальными системами мониторинга и наблюдения пациентов. Необходимо разработать соответствующие инструменты учета и отчетности со стандартизованными индикаторами.

УДК 614.2:327.7

БМСЖ БОЮНЧА АСТАНА ДЕКЛАРАЦИЯСЫ - XXI КЫЛЫМДА ДҮЙНӨЛҮК САЛАМАТТЫКТЫ САКТООНУН КӨРҮНҮҮСҮ

Бримкулов Н.Н.¹, Касымов О.Т.²

1 И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы, Бишкек, Кыргызстан.

2 “Алдын Алуучу медицина” илимий өндүрүштүк бирикмеси, Бишкек, Кыргызстан.

Кортунду: Макалада 1978-жылдагы баштапкы медициналык-санитардык жардам көрсөтүү (БМСЖ) боюнча Алма-Аталык Декларациясын киргизүүдөгү коюлган максаттары, жыйынтыктары менен принциптери жана анын дүйнөлүк саламаттыкты сактоо үчүн маанилүүлүгү кыскача көрсөтүлгөн. Кыргызстанда саламаттыкты сактоону реформалоодо жана үй-бүлөлүк медицинаны уюштурууда Алма-Аталык Декларациянын кээ бир жоболору бурмаланган. Мунун баары, айрыкча, айыл жергесиндеги үй-бүлөлүк даарыгерлерди колдоонун жана БМСЖнын системасынын эффективдүүлүгүнүн төмөндөшүнө алып келген. Даярдыктардын алгачкы маалыматтары, 2018-жылдын БМСЖсы боюнча Астана Декларациясынын негизги жоболору жана анын келечектеги саламаттыкты сактоо үчүн мааниси сүрөттөлгөн. 2019-2030-жылдарга “Ден-соолугу чың адам - өнүккөн өлкө” саламаттыкты сактоо системасын өнүктүрүү жана калктын ден соолугун сактоо боюнча Кыргыз Республикасынын Өкмөтүнүн Программасын эффективдүү ишке ашыруу үчүн, Астана Декларациясын эсепке алуу зор мааниге ээ болот.

Негизги сөздөр: 1978-жылдын БМСЖ боюнча Алма-Ата Декларациясы, 2018-жылдын БМСЖ боюнча Астана Декларациясы, Кыргыз Республикасынын Өкмөтүнүн 2019-2030-жылга “Ден-соолугу чың адам- өнүккөн өлкө” Программасы.

АСТАНИНСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ ПО ПМСП – ВИДЕНИЕ МИРОВОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В XXI ВЕКЕ

Бримкулов Н.Н.¹, Касымов О.Т.²

1 Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К.Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

2 НПО «Профилактическая медицина», Бишкек, Кыргызстан.

Резюме: В статье представлены цели, принципы и результаты внедрения Алма-Атинской Декларации по первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) 1978 года; предпосылки подготовки и основные положения Астанинской Декларации по ПМСП 2018 года. В Кыргызстане при реформировании здравоохранения и при организации семейной медицины некоторые положения Алма-Атинской Декларации были внедрены с искажениями. Это привело к недостаточно эффективной системе ПМСП, снижению обеспечения семейными врачами, особенно в сельской местности. Учет главных принципов Астанинской Декларации будет иметь важное значение для эффективной реализации Программы Правительства Кыргызской Республики по охране здоровья населения и развитию системы здравоохранения на 2019-2030 годы «Здоровый человек – процветающая страна».

Ключевые слова: Алма-Атинская Декларация по ПМСП 1978 года, Астанинская Декларация по ПМСП 2018 года, Программа Правительства Кыргызской Республики на 2019-2030 годы «Здоровый человек – процветающая страна».

ASTANA PRIMARY HEALTH CARE DECLARATION – GLOBAL HEALTHCARE VIEW IN XXI CENTURY

Brimkulov N. N.¹, Kasymov O. T.²

1 Kyrgyz State Medical Academy named after I.K.Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

2 NGO “Preventive medicine”, Bishkek, Kyrgyzstan

Resume: The review article shortly presents the aim, principles and results of implementation of the Alma-Ata Declaration on primary healthcare (PHC) in 1978, its meaning and value for the global healthcare. In Kyrgyzstan some positions of Alma-Ata Declaration were distorted while being implemented during the healthcare reform and organization of family medicine. It led to reduction of PHC effectiveness, decreased supply of family doctors, especially in rural area. The article describes key preconditions of training, main positions of Astana Declaration on PHC in 2018 and its value for the healthcare in future. Consideration of the main principles of Astana Declaration will have great importance for the effective realization of the Program of the Government of Kyrgyz Republic on protection of population health and development of healthcare system in 2019-2030 “Healthy individual – prosperous country”.

Key words: Alma-Ata PHC Declaration 1978, Astana PHC Declaration 2018, Program of the Government of Kyrgyz Republic on protection of population health and development of healthcare system in 2019-2030.

25 октября 2018 года в городе Астана все страны-члены ВОЗ единогласно одобрили Астанинскую Декларацию по первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) [1], которая будет определять будущий курс развития в XXI веке не только первичного звена, но всей системы здравоохранения во всем мире. Сегодня важно понимание причин, которые привели к подготовке и подписанию сначала Алма-Атинской (1978г), а спустя 40 лет – Астанинской Декларации по ПМСП.

1. Алма-Атинская Декларация 1978 года
С 6 по 13 сентября 1978 в Алма-Ате проходила Международная конференции ВОЗ и ЮНИСЕФ по ПМСП, участники которой приняли историческую Алма-Атинскую Декларацию [2], названную ООН «Великой хартией мирового здравоохранения». Непреходящее значение этой Декларации состоит в том, что впервые за всю историю человечества всеми государствами здоровье было признано основным правом человека, для достижения которого необходимы усилия не только сектора здравоохранения, а в дополнение к нему - совместные усилия многих социальных и экономических секторов общества, включая гражданский и само население. Декларация подчеркнула ответственность правительств за здоровье своих народов, устанавливая при этом важнейшим условием достижение справедливости, доступности и эффективности оказания медицинских услуг. Алма-Атинская Декларация особо выделила центральную роль первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), как необходимого фундамента всей комплексной всеобъемлющей системы здравоохранения. У ПМСП особый статус - она

является первым уровнем контакта отдельных лиц, семьи и общины с национальной системой здравоохранения, максимально приближает медико-санитарную помощь к месту жительства и работы людей и представляет собой первый этап непрерывного процесса охраны здоровья народа, при этом играя важную функцию интеграции со всеми другими уровнями и секторами системы здравоохранения.

К этому моменту накопилось достаточно фактов о важном фундаментальном значении ПМСП. В одной из работ 1961 года под интригующим названием «Экология медицинской помощи» [3] было показано, что из 1000 человек популяции в течение месяца только около 15 (или 1,5%) госпитализируются, а остальные 985 (98,5%) обращаются или должны находиться под наблюдением медработника ПМСП. Повторение этого исследования во многих странах подтвердило фундаментальную роль ПМСП, что в свою очередь обязывало обеспечить соответствующие материально-техническую базу, кадровую поддержку и финансирование, что и провозглашалось в Декларации.

2. От Алма-Аты до Астаны...

Историческая Алма-Атинская конференция по ПМСП оказала существенное влияние на развитие всего мирового здравоохранения [4]. Изменения в состоянии здоровья населения в различных регионах мира в период после Алма-Аты свидетельствуют о том, что реформы в области здравоохранения, сфокусированные на ПМСП, привели к лучшим результатам. Не подлежит сомнению, что увеличилась продолжительность жизни, что

медицина стала ближе к человеку, что многие государства стали больше уделять внимания вопросам охраны здоровья и даже включили принципы Алма-Атинской конференции в свои конституции.

В то же время стали наблюдаться и негативные явления. Так, на юбилейной конференции в Алматы в 2008 году, посвященной 30-летию Декларации, генеральный директор ВОЗ Маргарет Чен отметила [5]: «...за прошедшие три десятка лет здравоохранение во всем мире заметно продвинулось вперед, продолжительность жизни землян в целом увеличилась на семь лет, тем не менее разница в средней продолжительности жизни между самыми богатыми и самыми бедными странами превышает 40 лет. Ежегодные затраты правительств на здравоохранение колеблются от 20 долларов на одного человека в одних странах до более чем 6 тысяч долларов – в других. Никогда раньше мир не обладал таким изысканным арсеналом инструментов и технологий для лечения заболеваний и продления жизни, но до сих пор ежегодно жизнь почти 10 миллионов детей младшего возраста и беременных женщин сокращается по причинам, которых можно было избежать. ...мир, в котором нет равенства в вопросах здоровья, не является больше ни стабильным, ни безопасным...».

Хотя многие развитые государства добились прогресса после 1978 года, но в то же время усилия ряда стран из-за доминирующего политического и экономического климата понемногу сошли на нет, и развитие первичной помощи пошло не тем путем, какой был определен декларацией. В условиях глобального кризиса даже развитые страны стали сокращать социальные программы, в том числе в области здравоохранения. Вместо программ фундаментальной реорганизации медико-санитарной помощи использовались выборочные подходы с использованием ограниченных пакетов мер защиты здоровья. Была искажена сама философия ПМСП, содержащаяся в Алма-Атинской декларации. Некоторые воспринимали ее как призыв к снижению роли стационаров, другие понимали суть ПМСП как примитивную помощь для бедных людей, как решение для развивающихся стран [6].

Для дальнейшего продвижения философии ПМСП, именно в Казахстане по решению исполнительного комитета ВОЗ и при поддержке правительства Казахстана в 2015 году был открыт Европейский центр ВОЗ по первичной медико-санитарной помощи, который сегодня является центром передового опыта в области ПМСП и организации здравоохранения. В 2016 году учреждена Консультативная группа по ПМСП, начавшая активные обсуждения роли ПМСП в современных условиях и перспективах ее развития до 2030 года [7]. Предложения Консультативной группы и легли в основу проекта Астанинской Декларации, отражающей меняющиеся ожидания медицинской общественности, потребности пациентов и проблемы, поставленные в рамках целей устойчивого развития до 2030 года. Проект Астанинской Декларации много месяцев проходил глобальные консультации, а 25-26 октября 2018 года обсуждался и был принят в Астане на конференции, посвященной 40-летию Алма-Атинской Декларации [8].

В Астанинской Декларации подтверждены основные ценности и принципы Алма-Атинской декларации 1978 года, в то же время усилен акцент на первичной медико-санитарной помощи, как основном факторе ориентированных на людей систем здравоохранения [8]. В Декларации подчеркивается, что необходимо перейти от систем здравоохранения, разработанных вокруг болезней и медицинских учреждений, к системам здравоохранения, разработанным вокруг и для людей. В Астанинской Декларации четко прописана ответственность и обязательства государств в лице глав государств, министров здравоохранения и руководителей других секторов. Наряду с важной ролью медицинского сообщества особое внимание уделено ответственности граждан за свое здоровье, как на индивидуальном уровне, так и на уровне общества. В современных условиях люди должны знать больше о своем здоровье, действовать его укреплению и, в идеальном случае, управлять им. Полный текст Астанинской Декларации приводится в приложении.

3. Астанинская Декларация и проблемы организации здравоохранения в Кыргызстане.

Начиная с 1996 года в Кыргызстане начался процесс реформирования здравоохра-

нения, ключевым моментом которого стало развитие ПМСП и внедрение принципов семейной медицины, что полностью соответствовало основным принципам Алматинской Декларации [9]. На начальном этапе (1996-2004) были достигнуты определенные успехи: был внедрен институт семейной медицины, проведено переобучение врачей, начата подготовка семейных врачей в ординатуре. Вместе с этим, с самого начала принципы семейной медицины не были реализованы полностью [10, 11].

В последующем, недостаточное внимание к ПМСП, неудовлетворительные условия труда, неадекватное понимание роли семейного врача, недостаточное финансирование, не позволяющее обеспечить достойный уровень заработной платы, и другие факторы, привели к значительному снижению имиджа семейного врача и оттоку кадров [12]. Искажение философии ПМСП и основных принципов Алматинской Декларации привело к кризисным явлениям со значительным снижением качества и дефицитом первичной медицинской помощи, особенно в регионах [13].

Это подтвердил аналитический обзор организации предоставления услуг здравоохранения в Кыргызской Республике, подготовленный при поддержке Европейского центра ВОЗ по ПМСП в 2017 году [14]. Эксперты ВОЗ выделили следующие основные проблемы, с которыми сегодня сталкивается система предоставления услуг здравоохранения в нашей стране:

- отсутствие в процессе предоставления услуг подхода, ориентированного на человека;
- отсутствие четкой модели оказания первичной медико-санитарной помощи;
- отсутствие оптимальной организации услуг, которая обеспечивала бы регулярное и своевременное обращение за медико-санитарной помощью;
- отсутствие полномочий и стимулов для повышения эффективности и качества услуг;
- низкая мотивация и престиж семейной медицины обуславливают низкое качество медицинских услуг и нежелание населения обращаться на уровень ПМСП.

Чтобы ускорить реализацию программы совершенствования организации предостав-

ления медицинских услуг, экспертами предлагается принять во внимание следующие направления политики здравоохранения [14]:

1. Пересмотр содержания Программы государственных гарантий.
2. Определение принципов приоритетности услуг.
3. Пересмотр потенциала семейных врачей и медсестер.
4. Повышение привлекательности семейной медицины посредством финансовых и институциональных стимулов.
5. Повышение привлекательности первичной медико-санитарной помощи для пациентов с акцентом на удовлетворенность пациентов услугами.
6. Национальный план оптимизации системы предоставления услуг здравоохранения в Кыргызской Республике.
7. Определение и повышение приоритетности ключевых направлений совершенствования текущей практики стратегических закупок.
8. Расширение применения существующих данных.
9. Разработка национальной системы качественного управления.
10. Укрепление автономии руководства.
11. Пересмотр программ медицинского образования в целях создания компетентного кадрового ресурса семейной медицины.

Дополнительно, одной из ведущих причин слабого развития ПМСП и семейной медицины в Кыргызстане, является отсутствие научной специальности «Семейная медицина/Общая врачебная практика», что не позволяет готовить высококвалифицированные кадры кандидатов и докторов наук по этой специальности, проводить изучение многочисленных проблем деятельности первичного звена здравоохранения. Несмотря на то, что международная дефиниция определяет семейную медицину и общую врачебную практику в первую очередь как академическую и научную специальность [15], в Кыргызстане (впрочем, как и в остальных странах СНГ) она является только клинической дисциплиной. Парадокс состоит и в том, что это наибольшая по численности врачей специальность, с деятельностью которой связано решение 90-95% проблем пациента и всего

здравоохранения. Между тем, Астанинская Декларация подчеркивает необходимость научных исследований, обмена знаниями и опытом, укрепление потенциала ПМСП [1].

4. Астанинская Декларация и Программа Правительства Кыргызской Республики «Здоровый человек – процветающая страна».

Следует подчеркнуть, что внимание к вопросам поддержки ПМСП и развития семейной медицины, наряду с реформированием медицинского образования и проблемами подготовки семейных врачей, было значительно усилено с 2008 года, когда начался Кыргызско-Швейцарский проект по медицинскому образованию.

За прошедшее десятилетие (2008-2018) была проведена большая работа по внедрению в Кыргызстане международных стандартов медицинского образования, включая следующие направления:

1. Разработаны новая учебная программа, ориентированная на подготовку семейного врача, а также Каталог компетенций выпускника ВУЗа.
2. В Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К.Ахунбаева (КГМА) организованы новые подразделения, в том числе Центр клинических навыков, Центр тестирования и других.
3. Начато регулярное переобучение профессорско-преподавательского состава по новым технологиям преподавания, мониторинга и оценки образовательного процесса.
4. Разработаны требования и учебная программа последипломного образования (клинической ординатуры), Каталог компетенций по специальности ВОП.
5. В 2017 году в КГМА восстановлена кафедра семейной медицины, а в 2018 году она реформирована и образованы две кафедры семейной медицины – додипломного и постдипломного образования. Работа по организации кафедр семейной медицины ведется и в других медицинских ВУЗах и факультетах.

Наряду с этим, Министерством здравоохранения в 2016 году утверждена «Стратегия реформирования последипломного и непрерывного образования на 2016-2020гг.», а 11 декабря 2017 г. принято Постановление Правительства КР от № 798 «О внесении измене-

ний в ПП КР «О медицинском последипломном образовании в Кыргызской Республике» от 31 июля 2007 года № 303».

Деятельность по реформированию медицинского образования закономерно привела к осознанию системных проблем в развитии ПМСМ и семейной медицины. Были инициированы разнообразные мероприятия по восстановлению ведущей роли ПМСП и семейной медицины, в частности, в 2015 году в Бишкеке был проведен 1-й съезд врачей общей практики и семейных врачей Кыргызстана [16]. 2-й съезд с успехом прошел в 2017 году в г.Ош, а в 2019 году планируется проведение 3-го съезда (Бишкек, 16-17 мая 2019г). Положено начало организации Республиканских конференций, посвященных Всемирному дню семейного врача [17] и других мероприятий, направленных на развитие ПМСП и семейной медицины.

В свете Астанинской Декларации исключительно важным для здравоохранения страны стало принятие Программы Правительства Кыргызской Республики по охране здоровья населения и развитию системы здравоохранения на 2019-2030 годы «Здоровый человек – процветающая страна» [18], которая разработана в целях реализации Программы развития Кыргызской Республики на период 2018-2022 годы «Единство. Доверие. Созидание», утвержденной постановлением Жогорку Кенеша Кыргызской Республики от 20 апреля 2018 года № 2377-VI и направлена во исполнение Национальной стратегии развития Кыргызской Республики на 2018-2040 годы, утвержденной Указом Президента Кыргызской Республики от 31 октября № 221. Ключевым элементом Программы является разработка обновленной высококачественной системы первичной медико-санитарной помощи, направленной на обеспечение интегрированного, комплексного пациент-ориентированного подхода в предоставлении услуг, с ориентиром на улучшение показателей здоровья на принципе справедливого, равного доступа для всего населения. По основным целям и задачам данная Программа соответствует главным идеям и философии Астанинской Декларации и наша общая задача добиваться ее полной реализации.

К настоящему времени совместным

приказом [19] Министерства здравоохранения и Фонда обязательного медицинского страхования страны утвержден План мероприятий на 2019 год [20] по реализации Программы «Здоровый человек – процветающая страна». С утверждением данной Программы совпало решение Правительства Кыргызстана о существенном повышении зарплаты семейным врачам, которое вызвало большой энтузиазм и укрепило надежды на истинное возрожде-

ние эффективной системы ПМСП.

Медицинская общественность верит, если Правительство, общественность и народ Кыргызстана и дальше будут эффективно поддерживать семейных врачей и ПМСП как фундамент здравоохранения, Программа достигнет успеха. А это будет соответствовать главным принципам Астанинской Декларации.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Астанинская Декларация по первичной медико-санитарной помощи. Глобальная конференция ВОЗ по ПМСП. Астана, 25 октября 2018. [Электронный ресурс]. Доступно на Интернет-сайте: <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration-ru.pdf>
2. Алма-Атинская Декларация. Международная конференция по ПМСП. Алма-Ата, 6-12 сентября 1978. [Электронный ресурс]. Доступно на Интернет-сайте: http://www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf
3. White K.L. et al. The Ecology of Medical Care. - N Engl J Med 1961; 265:885-892.
4. Первичная медико-санитарная помощь – Сегодня актуальнее, чем когда-либо. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2008 г. // Женева: ВОЗ. – 2008. - 152с.
5. Margaret Chan. Return to Alma-Ata. - Lancet 2008, 372: 865-866.
6. Editorial. The Astana Declaration: the future of primary health care? - Lancet 2018, 392: 1369.
7. Доклад по результатам первого совещания Консультативной группы по первичной медико-санитарной помощи (20–21 июня 2017 г. Алматы, Казахстан) - ЕвроВОЗ: Центр по ПМСП. – 2017. – 68с. Доступно на сайте: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/370655/phcag-report-2017-rus.pdf?ua=1
8. Kluge H., Kelley E., Swaminathan S. et al. After Astana: building the economic case for increased investment in primary health care. - Lancet 2018, 392: 2147-2152.
9. Мейманалиев Т.С., Касиев Н.К., Исакова А.У. Актуальные аспекты реформы первичной медико-санитарной помощи в Кыргызской Республике. Здравоохранение Кыргызстана 1999, 3: 3-5.
10. Обзор опыта семейной медицины в Европе и Центральной Азии. Том IV. Практическое исследование по Кыргызской Республике. Отчет №32354-ЕЦА. Всемирный Банк, май 2005г. – 116с.
11. Смит Б.Е. Семейная медицина - правильный ли выбор для Кыргызстана? - Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, 2011, - № 3. - с.62-70.
12. Мукеева С.Т. Проблемы семейной медицины в Кыргызстане. - Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, 2012, № 1. – с.135-143.
13. Шамшиев А.А. Как нам преодолеть «стеклянный потолок»? – Проблемы ПМСП г.Ош и Ошской области. // Материалы II-го съезда врачей общей практики и семейных врачей Кыргызстана (г.Ош, 18-19 мая 2017г). – Вестник КГМА имени И.К.Ахунбаева, 2017, №2, Приложение 1. – с.69-71.
14. Аналитический обзор организации предоставления услуг здравоохранения в Кыргызской Республике: о чем говорят факты (2018 г.). – ЕвроВОЗ: Центр по ПМСП. – 2018. – 82с. Доступно на сайте: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/378843/RUS_07_Kyrgyzstan-HSD_final-web.pdf?ua=1
15. The European Definition of GP/FM [Электронный ресурс]. – Режим доступа <http://wopcaeuropa.org/gp-definitions> (дата обращения: 28.02.2019).
16. Бримкулов Н.Н. Прошлое, настоящее и будущее семейной медицины в Кыргызстане (по материалам 1-го съезда врачей общей практики и семейных врачей Кыргызстана, Бишкек, 29-30 октября 2015 года). - Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, 2015, № 3. – с.115-118.
17. Бримкулов Н.Н., Сыдыкова С.Ж., Жайлобаева А.Т. и др. Семейные врачи – лидеры на пути к лучшему здоровью. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, 2018, № 1. – с.31-36.

18. Постановление Правительства Кыргызской Республики от 20 декабря 2018 года №600 "О Программе Правительства Кыргызской Республики по охране здоровья населения и развитию системы здравоохранения на 2019-2030 годы «Здоровый человек – процветающая страна». [Электронный ресурс]. – Режим доступа http://zdrav2030.med.kg/images/myFile/2019/PPKR_600_20122018.pdf (дата обращения: 28.02.2019).

19. Совместный Приказ МЗ КР №58 и ФОМС №36 от 06.02.2019 года "О реализации Постановления Правительства Кыргызской Республики от 20 декабря 2018 года №600 "О Программе Правительства Кыргызской Республики по охране здоровья населения и развитию системы здравоохранения на 2019-2030 годы «Здоровый человек – процветаю-

щая страна». [Электронный ресурс]. – Режим доступа http://zdrav2030.med.kg/images/myFile/2019/Prikaz_MZ_FOMS_58_06022019.pdf (дата обращения: 28.02.2019).

20. План мероприятий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и Фонда обязательного медицинского страхования при Правительстве Кыргызской Республики на 2019 год по реализации Программы Правительства Кыргызской Республики по охране здоровья населения и развитию системы здравоохранения на 2019-2030 годы «Здоровый человек – процветающая страна» [Электронный ресурс]. – Режим доступа http://zdrav2030.med.kg/images/myFile/2019/Prikaz_MZ_FOMS_58_06022019.pdf (дата обращения: 28.02.2019).

Для корреспонденции:

Нурлан Нургазиевич Бримкулов, заведующий кафедрой семейной
медицины постдипломного образования,

КГМА имени И.К.Ахунбаева, д-р мед. наук, профессор, e-mail: brimkulov@list.ru

Омор Тилегенович Касымов,

директор НПО «Профилактическая медицина», д-р мед наук, профессор.

Приложение. Текст Астанинской Декларации.

АСТАНИНСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ

Глобальная конференция по первичной медико-санитарной помощи:
от Алма-Атинской декларации к всеобщему охвату услугами здравоохранения
и Целям в области устойчивого развития
Астана, Казахстан, 25 и 26 октября 2018 г.

Мы, главы государств и правительств, министры и представители государств и правительств, принимающие участие в Глобальной конференции по первичной медико-санитарной помощи: от Алма-Атинской декларации к всеобщему охвату услугами здравоохранения и Целям в области устойчивого развития, собравшиеся в Астане 25 и 26 октября 2018 г., вновь подтверждая обязательства, выраженные в смелой и дальновидной Алма-Атинской декларации 1978 г. и Повестке дня в области устойчивого развития на период до 2030 г., в стремлении к здоровью для всех настоящим принимаем следующую Декларацию.

МЫ СТРЕМИМСЯ К МИРУ, В КОТОРОМ:

Правительства и общества считают приоритетным вопросом, укрепляют и защищают здоровье и благополучие людей как на коллективном, так и на индивидуальном уровнях посредством надежных систем здравоохранения; Первичная медико-санитарная помощь и услуги здравоохранения являются высококачественными, безопасными, всеобъемлющими, комплексными, доступными, имеющимися в наличии и приемлемыми по стоимости для каждого человека, где бы он ни находился, и предоставляются с состраданием, уважением и достоинством хорошо подготовленными, квалифицированными, мотивированными и приверженными своему делу специалистами здравоохранения;

Созданы благоприятные и способствующие здоровью условия, в которых люди и сообщества имеют права и возможности и участвуют в сохранении и укреплении своего здоровья и благополучия;

Партнеры и заинтересованные стороны действуют согласованно, оказывая эффективную поддержку национальным мерам политики, стратегиям и планам в области здравоохранения.

I

Мы решительно подтверждаем нашу приверженность фундаментальному праву каждого человека на обладание наивысшим достижимым уровнем здоровья без каких-либо различий. Собравшись в сороковую годовщину провозглашения Алма-Атинской декларации, мы вновь заявляем о нашей приверженности всем ее ценностям и принципам, в частности, принципам справедливости и солидарности, и подчеркиваем важное значение здоровья для мира, безопасности и социально-экономического развития, а также их взаимозависимость

II

Мы убеждены, что укрепление первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) представляет собой наиболее всеохватный, эффективный и результативный подход к повышению уровня физического и психического здоровья людей, а также социального благополучия и что ПМСП является краеугольным камнем устойчивой системы здравоохранения, необходимой для достижения всеобщего охвата услугами здравоохранения (ВОУЗ) и связанных со здоровьем Целей в области устойчивого развития. Мы приветствуем созыв в 2019 г. заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по вопросам ВОУЗ, чему настоящая Декларация будет способствовать. Каждый из нас будет продолжать работу для достижения ВОУЗ, с тем чтобы все люди имели равный доступ к качественной и эффективной медико-санитарной помощи, в которой они нуждаются, обеспечивая, чтобы пользование этими услугами не создавало для них финансовых трудностей.

III

Мы признаем, что несмотря на заметные успехи, достигнутые за последние 40 лет, у людей во всех регионах мира остаются неудовлетворенные потребности в сфере здравоохранения. Сохранение здоровья для многих является трудной задачей, особенно для людей, проживающих в условиях бедности и уязвимости. Мы считаем неприемлемым с этической, политической, социальной и экономической точек зрения сохранение несправедливости в здравоохранении и неравенства в показателях здоровья.

Мы будем продолжать бороться с растущим бременем неинфекционных заболеваний, которые ведут к ухудшению здоровья людей и преждевременной смертности в связи с употреблением табака, вредным употреблением алкоголя, нездоровыми формами поведения и образом жизни, а также с недостаточным уровнем физической активности и нездоровым рационом питания. Если мы не примем неотложные меры, мы по-прежнему будем терять жизни людей в результате войн, насилия, эпидемий, стихийных бедствий, воздействия изменения климата, экстремальных погодных явлений и других факторов окружающей среды на здоровье. Мы не должны упускать возможностей остановить вспышки заболеваний и глобальные угрозы здоровью, такие как устойчивость к противомикробным препаратам, которые распространяются за пределы государственных границ.

Услуги по укреплению здоровья, профилактике, лечению, реабилитации и паллиативной помощи должны быть доступны для всех. Мы обязаны спасти миллионы людей от бедности, особенно крайней бедности, вызванной непропорционально высокими расходами на услуги здравоохранения из собственных средств. Мы не можем более недооценивать важность укрепления здоровья и профилактики заболеваний и терпимо относиться к оказанию фрагментированной, небезопасной или низкокачественной

медико-санитарной помощи. Мы должны решить проблему нехватки и неравномерного распределения кадров здравоохранения. Мы должны принять меры для решения проблемы растущей стоимости услуг здравоохранения, лекарственных средств и вакцин. Мы не можем допускать неэффективного расходования средств на здравоохранение.

МЫ ОБЯЗУЕМСЯ:

IV

Принимать смелые политические решения в интересах здоровья во всех секторах

Мы вновь подтверждаем, что государства на всех уровнях играют главную роль и несут первоочередную ответственность за поощрение и защиту права каждого человека на обладание наивысшим достижимым уровнем здоровья. Мы будем способствовать многосекторальной деятельности и достижению ВОУЗ, взаимодействуя с соответствующими заинтересованными сторонами и наделяя сообщества правами и возможностями в интересах укрепления ПМСП. Мы будем принимать меры в отношении экономических, социальных и экологических детерминантов здоровья и стремиться к сокращению воздействия факторов риска посредством систематической реализации подхода, основанного на учете компонента здравоохранения во всех направлениях политики. Мы будем привлекать больше заинтересованных сторон к работе по достижению здоровья для всех, никого не оставляя без внимания, при этом регулируя и принимая меры в отношении конфликтов интересов, поощряя транспарентность и реализовывая принцип управления, основанный на широком участии. Мы будем стремиться предупреждать или смягчать конфликты, которые подрывают системы здравоохранения и сводят на нет успехи, достигнутые в сфере здравоохранения. Мы должны применять последовательные и всеохватные подходы к расширению ПМСП в качестве основополагающего элемента ВОУЗ в условиях чрезвычайных ситуаций, обеспечивая непрерывность оказания помощи и предоставления основных услуг здравоохранения в соответствии с гуманитарными принципами. Мы будем в надлежащем объеме предоставлять и выделять кадровые и прочие ресурсы для укрепления ПМСП. Мы приветствуем руководящую роль и пример правительств, которые продемонстрировали решительную поддержку ПМСП.

V

Выстраивать устойчивую первичную медико-санитарную помощь

ПМСП будет организована в соответствии с национальными законами, условиями и приоритетами. Мы будем укреплять системы здравоохранения посредством инвестиций в ПМСП. Мы будем расширять потенциал и инфраструктуру, необходимые для первичной медико-санитарной помощи, которая представляет собой точку первого контакта со службами здравоохранения, придавая при этом приоритетное значение важнейшим функциям в сфере общественного здравоохранения. Мы будем придавать приоритетное значение профилактике заболеваний и укреплению здоровья и стремиться к удовлетворению медико-санитарных потребностей всех людей на всем протяжении их жизни посредством организации комплексного оказания услуг по профилактике, укреплению здоровья, лечению, реабилитации и паллиативной помощи. В рамках ПМСП будет обеспечено предоставление широкого спектра услуг и видов помощи, включая, но не ограничиваясь перечисленным, вакцинацию, скрининг; профилактику, контроль и ведение неинфекционных и инфекционных заболеваний; помощь и услуги, направленные на укрепление, сохранение и улучшение здоровья матерей, новорожденных, детей и подростков и психического, сексуального и репродуктивного здоровья. ПМСП также будет доступной, равноправной, безопасной, качественной, всеобъемлющей, эффективной, приемлемой, имеющейся в наличии и доступной по стоимости, позволяющей обеспечить непрерывное оказание комплексных услуг, ориентированных на потребности людей, с учетом гендерных различий. Мы будем стремиться избегать фрагментации и обеспечим наличие функциональной системы

направления пациентов между первичным звеном и другими уровнями оказания помощи. Мы воспользуемся преимуществами устойчивой ПМСП, которая укрепит жизнестойкость системы здравоохранения и ее способность предупреждать и выявлять инфекционные болезни и вспышки и реагировать на них.

УСПЕХУ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО- САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ БУДУТ СПОСОБСТВОВАТЬ: Знания и создание потенциала. Мы будем применять знания, в том числе научные и традиционные, для усиления ПМСП, улучшения показателей здоровья и обеспечения доступа всех людей к надлежащей медико- санитарной помощи, оказываемой своевременно и на наиболее подходящем уровне, на основе уважения их прав, потребностей, достоинства и самостоятельности. Мы будем продолжать проводить научные исследования и обмениваться знаниями и опытом, укреплять потенциал и улучшать оказание услуг здравоохранения и медико-санитарной помощи. Кадровые ресурсы здравоохранения. Мы обеспечим достойную работу и надлежащее вознаграждение для специалистов здравоохранения и других работников здравоохранения, работающих на уровне первичной медико- санитарной помощи, с тем чтобы они могли эффективно реагировать на медико-санитарные потребности людей в многопрофильном контексте. Мы будем продолжать инвестировать средства в образование, специальную подготовку, комплектование, развитие, стимулирование и удержание трудовых ресурсов ПМСП с надлежащим сочетанием профессиональных навыков. Мы будем стремиться к удержанию и обеспечению наличия трудовых ресурсов ПМСП в сельских, удаленных и менее развитых районах. Мы заявляем, что международная миграция работников здравоохранения не должна негативно сказываться на возможности стран, особенно развивающихся стран, удовлетворять медико-санитарные потребности их населения.

Технология. Мы поддерживаем расширение и распространение доступа к различным услугам здравоохранения на основе использования качественных, безопасных, эффективных и доступных по стоимости лекарственных средств, в том числе, в соответствующих случаях, лекарственных средств народной медицины, вакцин, диагностических средств и других технологий. Мы будем способствовать обеспечению их доступности и их рациональному и безопасному использованию, а также защите личной информации. Благодаря прогрессу в области информационных систем мы сможем лучше собирать надлежащим образом дезагрегированные высококачественные данные и улучшать стабильность сбора и предоставления информации, эпиднадзор за болезнями, транспарентность, подотчетность и мониторинг эффективности систем здравоохранения. Мы будем использовать различные технологии для расширения доступа к медико-санитарной помощи, совершенствования услуг здравоохранения, повышения качества обслуживания и безопасности пациентов, а также для наращивания эффективности и улучшения координации медико-санитарной помощи. С помощью цифровых и других технологий мы обеспечим людям и сообществам возможность определять свои потребности в области здравоохранения, участвовать в планировании и предоставлении услуг и играть активную роль в поддержании своего собственного здоровья и благополучия.

Финансирование. Мы призываем все страны продолжать инвестировать средства в ПМСП для улучшения показателей здоровья. Мы будем устранять проявления неэффективности и несправедливости, из- за которых люди испытывают финансовые трудности в результате пользования услугами здравоохранения, путем лучшего распределения ресурсов для здравоохранения, адекватного финансирования первичной медико-санитарной помощи и обеспечения надлежащих систем возмещения расходов в целях расширения доступа и улучшения показателей здоровья. Мы будем прилагать усилия для обеспечения финансовой устойчивости, эффективности и жизнестойкости национальных систем здравоохранения путем надлежащего распределения ресурсов для ПМСП с учетом национальных условий. Мы никого не оставим без внимания, включая тех, кто находится в нестабильных ситуациях и районах, затронутых конфликтами,

путем обеспечения доступа к качественным услугам на уровне ПМСП в рамках непрерывного оказания медицинской помощи.

VI

Расширять права и возможности отдельных людей и сообществ

Мы поддерживаем привлечение отдельных людей, семей, сообществ и гражданского общества посредством обеспечения их участия в разработке и осуществлении мер политики и планов, оказывающих воздействие на здоровье. Мы будем способствовать обеспечению грамотности в вопросах здоровья и прилагать усилия для удовлетворения ожиданий отдельных людей и сообществ в отношении надежной информации по вопросам здоровья. Мы будем оказывать поддержку людям в приобретении знаний, навыков и ресурсов, необходимых для поддержания их здоровья или здоровья тех, о ком они заботятся, под руководством специалистов здравоохранения. Мы будем защищать и укреплять солидарность, этические принципы и права человека. Мы будем расширять участие сообществ и усиливать подотчетность государственного и частного секторов, с тем чтобы все больше людей могло жить более здоровой жизнью в благоприятных и способствующих укреплению здоровья условиях.

VII

Ориентировать поддержку, оказываемую заинтересованными сторонами, на национальные меры политики, стратегии и планы

Мы призываем все заинтересованные стороны – специалистов здравоохранения, научное сообщество, пациентов, гражданское общество, местных и международных партнеров, учреждения и фонды, частный сектор, конфессиональные организации и другие структуры – учитывать национальные меры политики, стратегии и планы в рамках всех секторов, в том числе путем применения подходов, ориентированных на потребности людей и учитывающих гендерные различия, и осуществлять совместные действия, направленные на формирование более надежной и устойчивой ПМСП на пути достижения ВОУЗ. Благодаря поддержке заинтересованных сторон страны смогут выделить для ПМСП достаточно кадровых, технологических, финансовых и информационных ресурсов. Претворяя в жизнь настоящую Декларацию, страны и заинтересованные стороны будут работать вместе в духе партнерства и эффективного сотрудничества в целях развития, обмениваясь знаниями и передовой практикой, на основе полного уважения национального суверенитета и прав человека.

- **Мы будем действовать в соответствии с настоящей Декларацией в духе солидарности и сотрудничества между правительствами, Всемирной организацией здравоохранения, Детским фондом Организации Объединенных Наций и всеми другими заинтересованными сторонами.**
- **Мы призываем всех людей, страны и организации поддержать это движение.**
- **Страны будут проводить периодический обзор осуществления настоящей Декларации в сотрудничестве с заинтересованными сторонами.**
- **Вместе мы сможем обеспечить здоровье и благополучие для всех, никого не оставляя без внимания.**

УДК 616.72-002.77:615.2

ООРУНУН УЗАКТЫГЫНА ЖАРАША РЕВМАТОИДДИК АРТРИТ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДА ИНФЛИКСИМАБДЫН ЭФФЕКТИВДҮҮЛҮГҮ

Ногаева М.Г., Бримкулов Н.Н.

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,
Бишкек ш, Кыргыз Республикасы

Корутунду: Макалада оорунун узактыгына жараша ревматоиддик артрити (РА) менен ооруган бейтаптарга инфлюксимабдын эффективдүүлүгүнө (ИНФ) баа берилет. Айкалыштырылган терапиянын алкагында ооруган муундардын саны, шишик тарткан муундардын саны, эритроциттердин чөгүү ылдамдыгы, С-реактивдүү белогунун деңгээли жана ревматоиддик факторунун оң динамикасы чагылдырган. Disease activity score 28 (DAS28) индексинин олуттуу кыскаруусу ($p < 0,05$, $p < 0,01$) дарылоонун 12-жумасынан тартып байкалган. Баштапкы РА менен ооруган бейтаптарда Инфлюксимабдын клиникалык эффекти көбүрөөк айкын болгон.

Негизги сөздөр: Ревматоиддик артрит, оорунун узактыгы, инфлюксимаб.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ БОЛЕЗНИ

Ногаева М.Г., Бримкулов Н.Н.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызская Республика.

Резюме: В статье представлена оценка эффективности инфликсимаба (ИНФ) у больных ревматоидным артритом (РА) в зависимости от длительности заболевания. На фоне комбинированной терапии отмечалась выраженная положительная динамика показателей, отражающих активность воспаления суставов, таких как число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора (РФ). Достоверное снижение индекса Disease activity score 28 (DAS28) было отмечено, начиная с 12-й недели лечения ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Клинический эффект инфликсимаба был более выраженным у пациентов с ранним РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, длительность заболевания, инфликсимаб.

THE EFFICACY OF INFLIXIMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON THE DURATION OF ILLNESS

Nogaeva M. G., Brimkulov N.N.

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev,
Bishkek c., Kyrgyz Republic.

Abstract: The article presents an assessment of the effectiveness of infliximab (INF) in patients with rheumatoid arthritis (RA), depending on the duration of the disease. Against the background of combination therapy, there was a pronounced positive dynamics of indicators reflecting the activity of joint inflammation, such as the number of painful joints (NPJ) and the number of swollen joints (NSJ), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and rheumatoid factor (RF). A significant decrease in the index Disease activity score 28 (DAS28) was observed starting from the 12th week of treatment ($p < 0.05$, $p < 0.01$). According to our study, the clinical effect of infliximab depending on the duration of the disease showed that a more pronounced effect was observed in patients with early RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, disease duration, infliximab.

В последнее время подходы к лечению ревматоидного артрита (РА) претерпели значительные изменения. Существенно расширились возможности оказания эффективной помощи больным РА благодаря

появлению новых противоревматических препаратов. Результаты исследований, проведенных за последние два десятилетия, стали основой для разработки рекомендаций EULAR по лечению РА, обновленный вариант

которых был опубликован в 2014 году [12]. В соответствии с этими рекомендациями тактика ведения больного в каждом конкретном случае зависит в первую очередь от имеющегося у него уровня активности болезни. Этот показатель определяет частоту осмотров пациента, выбор противоревматического препарата и необходимость коррекции противоревматической терапии. В настоящее время принято выделять четыре уровня активности РА: высокую, умеренную, низкую и ремиссию. Эксперты EULAR считают, что больного с активным РА необходимо осматривать каждые 1-3 мес. В данном случае под активным РА понимают высокую или умеренную активность заболевания. Пациентов, у которых стабильно сохраняется низкая активность или ремиссия, можно осматривать 1 раз в 6-12 мес.

Современная концепция лечения РА (TreattoTarget – «лечение до достижения цели») предполагает раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), достижение ремиссии или низкой активности РА и дальнейшую постоянную базисную терапию. Лечение РА представляет сложную задачу. У части пациентов наблюдаются тяжелое течение заболевания и неуклонное его прогрессирование, поэтому они нуждаются в комбинированной терапии стандартными БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [5], которые оказывают селективное ингибирующее действие на отдельные противовоспалительные цитокины [8]. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) доказано, что применение ГИБП позволяет снизить активность иммунопатологического процесса и добиться клинического эффекта и длительной ремиссии [10]. Анализ применения ГИБП в России, выполненный в НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой, показал, что в реальной клинической практике ГИБП получали очень небольшое количество (2,8%) больных РА, и чаще всего использовали инфликсимаб (ИНФ) и ритуксимаб. В Казахстане имеются единичные описания применения ГИБП [9]. В Кыргызстане также разрабатываются проблемы ревматоидного артрита [3], в том числе опубликовано единичное исследование эффективности ри-

туксимаба [4]. Введение ГИБП предпочтительно в условиях специализированного кабинета ревматологического отделения, оснащенного медицинским оборудованием [6].

ИНФ представляет собой химерное моноклональное антитело к фактору некроза опухоли α (ФНО α), состоящее на 75% из человеческого белка и на 25% - из мышинового. ФНО α - один из наиболее важных цитокинов в патогенезе РА и других воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Повышение его продукции приводит к увеличению уровня других провоспалительных цитокинов (интерлейкина – ИЛ 1, 6 и др.), прохождение которых через печень вызывает повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и других протеинов, отражающих интенсивность воспалительного процесса, и снижение уровня альбумина, трансферрина. ИНФ способен существенно снижать содержание ИЛ 6 при РА. Кроме того, препарат снижает содержание «наивных» В-лимфоцитов в циркулирующей крови при РА [11].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности инфликсимаба (ремикейда) у больных РА в зависимости от длительности заболевания.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 36 пациентов с диагнозом РА (по критериям Европейской антиревматической лиги/Американской коллегии ревматологов - EULAR/ACR, 2010 г.) в возрасте от 20 до 77 лет (средний возраст – 53,4 \pm 3,87 лет), находившихся на лечении в городском ревматологическом центре г. Алматы. Всем пациентам был проведен комплекс клинических исследований с целью определения степени тяжести заболевания, включающий физикальный осмотр, рентгенологическое исследование грудной клетки, кистей с захватом лучезапястных суставов и дистальных отделов стоп, ЭКГ и Эхо-КГ (по показаниям) и лабораторные данные.

Активность заболевания оценивалась с помощью индекса DAS 28 (Disease Activity Score 28), для расчета которого использовались следующие параметры: число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) из 28, уровень СОЭ и общее состояние здоровья

пациента (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм), оцененного самим пациентом.

Индекс DAS28 вычисляют по формуле [7]: $DAS28 = 0,56 \times \sqrt{ЧБС28} + 0,28 \times \sqrt{ЧПС28} + 0,7 \times \ln(СОЭ) + 0,014 \times ОСЗП$; где ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов из 28: плечевых, локтевых, лучезапястных, пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, коленных, \ln – натуральный логарифм, СОЭ – скорость оседания эритроцитов по методу Вестергрена, ОСЗП – общее состояние здоровья пациента, оцениваемая по 100 миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм).

Значения $DAS28 > 5,1$ баллов соответствует высокой, $3,2 < DAS28 \leq 5,1$ баллов – умеренной, $DAS28 \leq 3,2$ баллов – низкой активности РА. $DAS28 < 2,6$ баллов соответствует ремиссии заболевания [7].

Лабораторные исследования включали общий анализ крови (число лейкоцитов, эритроцитов, концентрацию гемоглобина, скорость оседания эритроцитов - СОЭ); показатели активности процесса (ревматоидный фактор (РФ), СРБ, антитела к циклическому цитрулированному пептиду (АЦЦП). Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ, IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе Cobas c311 (Roche/Hitachi, Швейцария). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas c501 (Roche, Швейцария). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял менее 5,0 мг/л, РФ 0-14 МЕ/мл, АЦЦП 0-5 Ед/мл.

От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании (протокол № 11 от 31.05.2016г.). Все пациенты получали лечение в соответствии с протоколом и показаниями, включавшее БПВП, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) и ГИБП. В основном пациенты в течение многих месяцев принимали метотрексат (МТ) в еженедельной дозе 15 мг, а также НПВП ацеклофенак в суточной дозе 200 мг, или нимесулид в суточной дозе 200 мг,

метилпреднизолон в суточной дозе 4-8 мг. На фоне указанной терапии больные с высокой активностью и недостаточным эффектом от БПВП получали инфузии ИНФ из расчета 3 мг/кг массы тела больного. Препарат вводили внутривенно, капельно в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида на протяжении 2 ч на 0, 2, 6-й неделе и далее каждые 8 нед.

В зависимости от длительности заболевания больные были распределены на две группы: первая (n=19) с ранним (длительность болезни в среднем 9 мес.), вторая (n=17) с поздним РА (продолжительность болезни составила от 2 до 16 лет, средняя длительность болезни более 7 лет). В таблице 1 представлена клиническая характеристика и терапия обследованных больных РА.

Как следует из таблицы 1, преобладали женщины среднего возраста, серопозитивные по РФ, с длительным течением заболевания, преимущественно имевшие II или III рентгенологическую стадию, а также II и III функциональный класс.

Для оценки эффективности терапии определяли динамику ЧБС, ЧПС, СОЭ, СРБ, РФ и индекса DAS28, через 0, 12, 24, 48 недель.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Microsoft Excel XP с вычислением средней арифметической (M) и ее ошибки (m), среднего квадратического отклонения (δ), степени достоверности с использованием критерия Стьюдента (t), установлением по ряду параметров наличия корреляции. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У одной пациентки 2-й группы после первой инфузии ИНФ развился отек Квинке, в связи с чем препарат был отменен, а результаты лечения анализировали у 35 больных. Побочные реакции, которые не потребовали отмены ИНФ, наблюдались у 6 пациентов, в 1-й группе на 12 неделе у 2 (10,5%) пациенток развился аллергический дерматит, во 2-й группе на 24 неделе у 4 (25%) больных отмечалась тахикардия. Явления аллергического дерматита были купированы антигистаминным препаратом (супрастин), а тахикардия прекратилась при назначении 10 дневного курса верапамила.

Таблица 1 - Клиническая характеристика обследованных больных РА

Показатель	1 группа (n=19), n/%	2 группа (n=17), n/%
N	19 (53%)	17 (47%)
Мужчины	4 (21%)	3 (18%)
Женщины	15 (79%)	14 (82%)
Возраст, лет	50,4±11,7	51,3±14,2
Длительность заболевания, мес	9,05±2,5	92,4±28,8
Рентгенологическая стадия:		
I	2 (10,5%)	1 (5,9%)
II	7 (36,9%)	6 (35,3%)
III	8 (42,1%)	8 (47%)
IV	2 (10,5%)	2 (11,8%)
Функциональный класс		
I	2 (10,5%)	2 (11,8%)
II	8 (42,1)	8 (47%)
III	9 (47,4)	7 (41,2%)
Терапия		
БПВП:		
метотрексат	19 (53%)	13 (36%)
лефлуномид	-	2 (5,5%)
сульфасалазин	-	2 (5,5%)
НПВП	19 (100%)	17 (100%)
ГК	17 (47%)	16 (44%)
ГИБП (ИНФ)	19 (53%)	17 (47%)

Примечание: БПВП - базисные противовоспалительные препараты, НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, ГИБП - генно-инженерные биологические препараты, ИНФ – инфликсимаб/

На фоне комбинированной терапии ИНФ, в обеих группах отмечается достоверное снижение ЧБС и ЧПС ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

В результате 48-недельного лечения у больных ранним РА СОЭ уменьшилась с 34,3 до 10,6 мм/ч ($p < 0,01$), уровень СРБ снизился с 14,5 до 3,1 мг/л ($p < 0,01$), РФ – с 68,5 до 19,0

ед/л ($p < 0,05$). У пациентов с поздним РА СОЭ снизилась с 30,8 до 12,1 мм/ч ($p < 0,01$), уровень СРБ снизился с 15,6 до 5,8 мг/л ($p < 0,01$), РФ – с 44,7 до 24,9 ед/л ($p < 0,01$). Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии ИНФ приведена в таблице 2.

Таблица 2 - Динамика клинико-лабораторных показателей у больных РА

Показатель	Исходно		Через 12 нед		Через 48 нед	
	1 группа (n-19)	2 группа (n-16)	1 группа (n-19)	2 группа (n-16)	1 группа (n-19)	2 группа (n-16)
ЧБС	12,5±0,92	10,7±2,7	7,4±1,4**	6,3±2,8*	2,2±2,5**	2,7±5,1*
ЧПС	9,4±0,3	8,8±5,7	5,3±1,5*	4,9±2,1	1,7±1,1**	2,0±0,9*
СОЭ, мм/ч	34,3±2,6	30,8±0,7	23,0±3,5*	21,6±1,8*	10,6±3,4**	12,1±1,9**
СРБ мг/л	14,5±1,5	15,6±2,1	8,3±2,1*	10,6±0,7*	3,1±1,8**	5,8±0,8**
РФ ед/л	68,5±6,8	44,7±1,6	40,2±9,4*	34,6±2,1**	19,0±2,4**	24,9±2,8**

Примечание: здесь и в табл.3 * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными

Терапевтический эффект ИНФ в течение всего периода наблюдения наиболее отчетливо демонстрируется положительной динамикой индекса DAS28. Исходно, как у пациентов с ранним, так и поздним РА среднее значение индекса DAS 28 было высоким, составив 5,1 и 5,4 баллов соответственно. Достоверное снижение индекса DAS28 было отмечено, начиная с 12-й недели лечения ($p < 0,05$), а через 48 недель он снизился на 52% (с 5,1 до 2,4) у больных с ранним РА и на 41% (с 5,4 до 3,2) у пациентов с поздним РА. Из таблицы 3 следует, что лечебный эффект

ИНФ повышался в течение всего периода терапии.

У больных с ранним РА, низкая активность заболевания достигнута у 10 (53%), клиническая ремиссия по DAS28развилась у 4 (21%), по критериям АКР 70% улучшение достигнуто у 5 (26%) больных. У пациентов с поздним РА, низкая активность заболевания достигнута у 9 (56,2%), клиническая ремиссия по DAS28 - у 3 (18,8%), а по критериям АКР 70% улучшение выявлено у 4 (25%) пациентов.

Терапия ИНФ в стандартной дозе 3 мг/кг

Таблица 3 - Динамика индекса DAS28 на фоне лечения ИНФ в зависимости от длительности РА

Показатель	Исходно		Через 12 нед		Через 48 нед	
	1 группа (n-19)	2 группа (n-16)	1 группа (n-19)	2 группа (n-16)	1 группа (n-19)	2 группа (n-16)
DAS28, баллы	5,1±0,2	5,4±0,3	4,2±0,4*	4,3±0,9*	2,4±0,9*	3,2±0,6**

в комбинации с МТ в дозе 15 мг/нед у больных РА, в обеих группах привела к достоверному снижению индекса DAS28. Ремиссия и низкая активность РА в целом были достигнуты у 74,2% больных. На 12-й неделе терапии отмечалась выраженная положительная динамика показателей, отражающих активность воспаления суставов, таких как ЧБС и ЧПС, СОЭ, СРБ и РФ. По данным нашего исследования клинический эффект ИНФ в зависимости от длительности заболевания показал, что более выраженный эффект был отмечен у пациентов с ранним РА.

В ряде РКИ подтверждается преимущество раннего назначения комбинации ИНФ + МТ перед монотерапией МТ. При лечении больных с ранней стадией РА (исследование ATTRACT - Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis patients on Concomitant Therapy) [11] показано достоверно большее подавление активности РА при добавлении ИНФ к МТ по

сравнению с монотерапией МТ. На сегодняшний день доказано, что биологическая терапия позволила существенно улучшить результаты лечения РА и близких заболеваний, в т. ч. их наиболее тяжелых вариантов. Большинство пациентов, считавшихся ранее резистентными к максимально активной противоревматической терапии, не только обнаружили выраженное клиническое улучшение, но и смогли достичь ремиссии.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают высокую эффективность и достаточно хорошую переносимость ИНФ в сочетании с МТ у пациентов РА, особенно ранним.

Выводы:

1. У больных РА на фоне терапии ИНФ отмечено значительное клиническое улучшение.
2. Более выраженный терапевтический эффект ИНФ достигнут у больных ранним РА.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аронова Е.С., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Эффективность инфликсимаба при ревматоидном артрите - зависимость от суммарной дозы препарата. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(5):506-11.
2. Комаров В.Т., Девина О.В., Никишина А.Ю., Носанова М.Н., Хичина Н.С., Фадеева С.С. Эффективность и безопасность терапии инфликсимабом у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике. Клиническая фармакология. 2018; 27(1):35-38.
3. Мамасаидов А.Т., Салиева Р.Ш., Маматова С.М., Сакибаев К.Ш., Мамасаидова Г.М. Частота встречаемости клинических симптомов бронхолита у больных ревматоидным артритом. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева 2018, 4: 24-30.
4. Мамасаидов А.Т., Салиева Р.Ш., Маматова С.М., Сакибаев К.Ш., Мамасаидова Г.М. Базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты в терапии бронхолита при ревматоидном артрите. Здравоохранение Кыргызстана 2018, 4: 4-8.
5. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л., Ильина А.Е. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: моноклональные антитела. Научно-практическая ревматология 2012; 3:75-82.
6. Об утверждении Положения об организациях, оказывающих ревматологическую помощь населению Республики Казахстан. Приказ Минздрава РК от 14.03.2011 года № 132. [Электронный ресурс] <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1100006869>.
7. Олюнин Ю.А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. Современная ревматология 2014, 2: 4-9.
8. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. Москва: Практическая медицина; 2007, 303с.
9. Тогизбаев Г.А. Эффективность биологической терапии инфликсимабом при ревматоидном артрите. Медицина 2008; 7: 36-40.
10. Чичасова Н.В. Инфликсимаб (Ремикейд):

возможности в лечении ревматоидного артрита. Современная ревматология 2011; 1: 67-75.

11. Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. Et al. Infliximab inactievearly rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2004; 63:149-55. doi:10.1136/ard.2003.013961

12. SmolenJ. S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014 Mar 1; 73(3):492-509.

Для корреспонденции:

Ногаева Марал Газизовна - к.м.н, докторант кафедры семейной медицины последипломного обучения КГМА им. И.К. Ахунбаева.

E-mail: maral.nogaeva@mail.ru

Бримкулов Нурлан Нургазиевич - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины последипломного обучения КГМА им. И.К. Ахунбаева. E-mail: brimkulov@list.ru

УДК 616.61-002.27:612.146.3

ӨНӨКӨТ БӨЙРӨК ООРУЛАРЫНЫН ПРОГРЕССИЯСЫНЫН ГЕМОДИНАМИКАЛЫК ЖАГДАЙЛАРЫ

Джайлобаева К.А., Арыкова А., Абдурахманов И.У., Каюмов К.Ж., Исмарова Г.С. Габова А.А.
Б.Ельцин атындагы Кыргыз-Орус-Славян университети, Бишкек ш. Кыргыз Республикасы

Корутунду: Өнөкөт бөйрөк оорусу (ӨБО) жүрөк-кан тамыр ооруларынын өнүгүшүнө жана анын күчөп кетишине өз алдынча фактор болуп саналат, ошондуктан, бөйрөк милдетинин төмөндөсүн алгачкы этаптарында аныктоо абдан маанилүү. Бул макалада кыскартылган түрдө диагностика жана ӨБО салым кошкон жагдайлары камтылган. Бөйрөк бузулушунун жана жүрөк-кан тамыр ооруларынын пайда болууга артериалдык гипертензиянын жана артериалдык ийкетсиздиктин мааниси талкууланат.

Негизги создөр: өнөкөт бөйрөк оорулары, артериалдык гипертензия, артериалдык ийкетсиздик, прогрессия.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Джайлобаева К.А., Арыкова А., Абдурахманов И.У., Каюмов К.Ж., Исмарова Г.С. Габова А.А.
Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой самостоятельный фактор развития сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, именно поэтому так важно на ранних этапах выявить снижение функции почек. В данном обзоре в сжатом виде рассматривается вопрос диагностики и факторы способствующие ХБП. Обсуждается роль артериальной гипертензии и артериальной жесткости в возникновении почечной дисфункции и ССЗ.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, сосудистая жесткость, прогрессирование.

HEMODYNAMIC PROGRESSION FACTORS OF CHRONIC DISEASE KIDNEY

Jailobaeva K.A., Arykova A., Abdurakhmanov I.U., Kayumov K.J., Ismarova G.S., Gabova A.A.
Kyrgyz-Russian Slavic University named after the B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) is an independent factor in the development of cardiovascular diseases (CVD) and their complications, which is why it is so important to detect a decrease in kidney function in the early stages. This review summarizes the issue of diagnosis and factors contributing to CKD. The role of arterial hypertension and arterial stiffness in the occurrence of renal dysfunction and CVD is discussed.

Key words: chronic kidney disease, arterial hypertension, vascular stiffness, progression.

Хроническая болезнь почек (ХБП) - это надпочечное состояние, характеризующееся нарушением структуры и/или функции почек, которое наблюдается на протяжении трех и более месяцев и негативно сказывается на здоровье и качестве жизни человека [1]. По современным данным, для уточнения диагноза ХБП предложены диагностические критерии, т.е. наличие маркеров почечного повреждения [2,3]. А именно, альбуминурия (суточная экскреция альбумина с мочой более или равное 10 мг), изменения мочевого осадка, канальцевая дисфункция, гистологи-

ческие изменения, структурные изменения при визуализирующих методах исследования и трансплантация почки в анамнезе [1,2,3,4]. Стоит отметить, что при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² ХБП диагностируется даже при отсутствии маркеров повреждения почек [1]. Если СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м, следует повторить исследование через три месяца или ранее. Как сказано выше, при сохранении результата трех и более месяцев диагностируется ХБП [1].

Итак, ХБП является одним из самых

распространенных в мире заболеваний с системным характером течения [2], составляя 10-12 % в популяции. По данным крупных популяционных регистров (NHANTS III, Okinawa Study), распространенность ХБП составляет не менее 10%, достигая более 20% у отдельных категорий лиц (пожилые лица и люди, страдающие сахарным диабетом (СД) 2-го типа). ХБП уже входит в список 20 основных причин смерти во всем мире и является кандидатом на пятую строку «болезней убийц» [5]. Длительное время ХБП протекает в тени неинфекционных заболеваний XXI века, такие как артериальная гипертензия (АГ), СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ожирение, распространенность которых приобрел характер «пандемии» [6]. Также к факторам риска ХБП относятся ряд аутоиммунных и инфекционных заболеваний, новообразования, курение и другие вредные привычки, мужской пол, наличие ХБП у прямых родственников и др. [4]. Необходимо отметить тот факт, что особое значение имеют факторы, приводящие к развитию олигонефронии, т.е. несоответствия числа действующих нефронов потребностям организма: операции на почках, аплазия и гипоплазия почки – с одной стороны, ожирение – с другой [1]. Очень важным фактором риска поражения почек является злоупотребление анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами [2].

Исходя из вышеизложенного очевидно, что в ближайшее время число пациентов с ХБП будет расти. Прогнозирование характера течения ХБП и определение наиболее оптимальной тактики лечения у каждого конкретного пациента до настоящего времени остается сложной проблемой [1,2]. При этом знание клиницистам актуальных предикторов риска ускоренного течения заболевания имеет существенное значение для выбора тактики ведения больного [1,2]. Понимание важности своевременного прогнозирования отдаленных результатов лечения определяет высокий спрос на исследования, выявляющие возможные подходы для решения этой насущной проблемы [1,4].

Известно, что в прогрессировании ХБП участвуют иммунные, метаболические и гемодинамические факторы. Изменения микро-

циркуляторного русла при длительном влиянии распространенного фактора сердечно-сосудистого риска как АГ, приводят к стойкому спазму артериол, утолщению стенок резистивных сосудов, редукции микрососудов [7]. Сформировавшаяся в ходе длительной АГ разреженность микроциркуляторного русла увеличивает диффузионное расстояние между капилляром и клеткой, обуславливая появление ишемии в органах и тканях, в том числе и в почках [8]. Диагноз поражения почек, обусловленного АГ, основывается на обнаружении сниженной функции почек и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [1]. Связь между значением артериального давления (АД), почечными осложнениями и смертностью изучалась в большом числе исследований. Их результаты, подробно описаны в рекомендациях ESH/ESC 2013 и 2018 гг. [9,10]. У лиц старше 50 лет систолическое АД оказывается лучшим предиктором клинических событий, чем диастолическое АД. По имеющимся сообщениям, у лиц пожилого и старческого возраста возможную дополнительную прогностическую роль в прогрессировании почечной дисфункции играет пульсовое давление [11].

Во многих клинико-эпидемиологических исследованиях установлена связь между тяжестью и длительностью АГ, а также частотой развития ХБП [12]. Особенно пристальное внимание привлекает АГ у лиц моложе 40 лет и старше 60 лет [1,2]. Так, повышение систолического АД на 10 мм рт. ст. уже сопровождается с увеличением риска развития ХБП на 6%. Таким образом, АГ становится важнейшим фактором риска (ФР) развития и прогрессирования ХБП, адекватный контроль АД замедляет ее развитие [1,4]. Даже небольшое снижение СКФ [3] или появление протеинурии ассоциируется с увеличением суммарного сердечно-сосудистого риска и общей смертности [1]. Необходимо отметить, что пациенты с множественными ФР, в том числе снижением СКФ, составляют большую часть популяции больных АГ [13,14]. В ряде исследований показано, что вариабельность АД типа non-dipper или night-riser тесно связана с поражением органов-мишеней: увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), снижением

функционального состояния почек, высокой частотой развития цереброваскулярных осложнений в сравнении с пациентами с нормальным снижением АД во время сна [15,16]. Патогенетические механизмы возникновения почечной дисфункции при АГ объясняется ремоделированием сосудистой стенки, приводящее к повышению ее жесткости [13,14]. С другой стороны, при АГ структурная перестройка артерий также связана с возрастом, наличием курения, гиперхолестеринемией, гиперурикемией, нарушениями углеводного обмена и др. [17,18]. В патогенезе ремоделирования сосудистой стенки, развития артериосклероза с повышением артериальной жесткости (АЖ) хорошо известна механически повреждающая роль высокого АД [13,14]. Кроме того, при ХБП воспаление, гипоксия (в том числе и анемическая) и окислительный стресс через нарушение метаболических процессов могут приводить к повышению АД и «сосудистому старению» [19]. Наиболее изученными биохимическими ФР в этом процессе являются гиперхолестеринемия и гипергликемия [17,18]. Под влиянием указанных факторов также может развиваться повышение ригидности (жесткости) артерий, усугубляющее сосудистые нарушения и способствующее формированию сосудистой дисфункции. Установлена взаимосвязь показателей жёсткости аорты, общих сонных артерий с показателями функционального состояния почек (альбуминурией и снижением СКФ) у больных с ХБП диабетической этиологией [20,21].

Избыточная ригидность, с одной стороны, отражает далеко зашедшие изменения геометрии и функции артерий, а с другой - существенно влияет на гемодинамику, увеличивая пост нагрузку на миокард и ухудшая коронарную перфузию [8]. Очевидно, ухудшение условий коронарной перфузии, является функциональной либо структурной перестройкой мелких артерий, имеющих низкое системное сопротивление, особенно в почках и в головном мозге, обуславливается увеличением кардио-нефро-и цереброваскулярными событиями [22,23]. Примерами могут служить результаты недавно проведенных исследований [24,25]. В частности, гистологическое исследование интимы сосу-

дов с повышенным АД выявило поврежденные эндотелиальные клетки, увеличенное содержание коллагена, изменения молекулы эластина [26]. Повышение АД у пациентов с ренальной дисфункцией является сильным независимым предиктором смертности [24,25]. Предполагают, что избыточная ригидность способствует увеличению систолического АД, снижению диастолического АД и диастолического перфузионного давления в коронарных артериях, что вызывает появление ишемии миокарда и развитие диастолической дисфункции ЛЖ [8]. С другой стороны, при наличии более жесткой аорты высокое систолическое АД повышает нагрузку на сердце, вызывая его гипертрофию и дилатацию [26,27]. В свою очередь, нарушение диастолической функции ЛЖ и расширение полостей сердце приводит к снижению почечного кровотока и появлением альбуминурии. Высокое центральное АД, обусловленное изменениями эластических свойств аорты, приводит к утолщению комплекса интимамедиа почечных артерий, появлению атеросклеротических бляшек и их разрыву, что связано с развитием ишемического компонента ХБП [28,29,8]. Основными показателями для оценки эластических свойств артерий и аорты являются скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации (ИА) [28]. В недавно опубликованных работах указывается на наличие взаимосвязи между снижением почечной функции и повышением жесткости сосудов [30,31]. Жесткость артерий проявляется у больных с ХБП на ранней стадии и усугубляется по мере нарастания тяжести заболевания [30,31]. Избыточная ригидность артерий и ускоренное отражение пульсовой волны (повышение ИА-ЧТО ЭТО???) оказывают существенное влияние на повышение центрального АД [28]. Повышение давления в восходящей аорте увеличивает нагрузку на ЛЖ и способствует формированию его гипертрофии, ухудшает диастолическое расслабление и, в конечном счете, снижает насосную функцию сердца [29]. Учитывая установленное повышение АД у больных с ХБП и выявленные взаимосвязи с прогрессированием заболевания, можно предполагать увеличение у них кардиоваскулярного риска еще на ранней, додиализной

стадии заболевания, что требует проведения уже перспективных наблюдений.

Оценка артериальной жесткости рекомендуется зарубежными и отечественными исследователями при ХБП без и с наличием АГ для выявления бессимптомного поражения органов-мишеней, а также в целом для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как дополнительная информация при уточнении риска их развития [29,32]. Эксперты подчеркивают, что повышение показателя АД является не только независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО), но и наиболее надежным их прогностическим маркером среди других ФР при ХБП [18,17]. Таким образом, АД по признанию многих исследователей и клиницистов, является интегральным показателем риска развития ССЗ при ХБП [33]. В некоторых клинических исследованиях, изучались взаимосвязи различных параметров АД, центральной и периферической гемодинамики с показателями почечной дисфункции при ХБП (в основном с цистатином С) [31]. Целесообразно отметить то, что повышение жесткости сосудов является системным проявлением при ХБП, и это связывают с распространенной кальцификацией сосудов [34]. В патогенезе, которой особое значение имеют гиперфосфатемия и воспалительный процесс с эндотелиальной дисфункцией, накоплением окисленных липидов. Доказано, увеличение жесткости артерий коррелирует с выраженностью воспаления, оцениваемого с помощью измерения С-реактивного белка, что свидетельствует о роли воспаления как важного фактора формирования АД [35]. Следует отметить, что увеличенная жесткость и атеросклероз могут сосуществовать или быть двумя независимыми маркерами субклинического сосудистого повреждения у пациентов молодого возраста с ХБП [36]. Курение – известный фактор риска развития атеросклероза и ХБП, он может способствовать повышению АД. Курение вызывает острое повышение АД и увеличение частоты сердечных сокращений, которые сохраняются более 15 минут после выкуривания одной сигареты [37] и являются следствием стимуляции симпатической нервной системы на центральном уровне и на уровне нервных окончаний [38]. Параллельно при курении

изменяются концентрации катехоламинов в плазме крови, и увеличивается АД, а также нарушается барорефлекторное звено регуляции АД [38,39]. Исследования с применением суточного мониторинга АД показали, что как у курящих лиц с нормальным АД, так и у нелеченых больных АГ дневное АД оказывается более высоким, чем у некурящих [40,41]. Следовательно, при наличии АГ курение увеличивает АД и ускоряет темпы снижение функции почек. Накопленные данные свидетельствуют о том, что АГ и центральное АД являются важными независимыми предикторами ухудшение почечной функции. Обсуждая вопросы прогрессирования ХБП связанные с гемодинамическими факторами, следует выделить роль трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β). Увеличение ТФР- β является маркером прогрессирования ХБП и предиктором ССЗ [42]. ТФР- β принимает участие в дифференцировке, пролиферации, апоптозе клеток, стимулирует хемотаксис макрофагов, синтез коллагена, участвует в процессах репарации, ремоделирования и воспаления при ХБП. ТФР- β – медиатор, относящийся к группе цитокинов. В свою очередь, ТФР- β способствует формированию повышенной жесткости сосудистой стенки [43], обладающей независимым прогностическим значением в предсказании ССЗ [44]. Повышенная экспрессия ТФР- β способствует увеличению продукции коллагена, ламинина и фибронектина в стенке сосудов, изменению их свойств с повышением их жесткости, что играет важную роль в патогенезе нефросклероза [45].

Заключение. Резюмируя вышеизложенные факты можно сделать заключение: 1) увеличение АД при ХБП ассоциировано с увеличением риска ССЗ; 2) при наличии АГ по сравнению с больными без АГ отмечается более выраженное снижение эластических свойств артерий (увеличение их жесткости), изменение показателей почечного кровотока и ухудшение функции почек; 3) изучение общности и потенциального негативного влияния механизмов, лежащих как в основе снижения эластических свойств артерий, так и в ухудшении почечного кровотока и функции почек при АГ является перспективным и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Мухин Н. А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. ГЭОТАР-МЕД. 2016. 608 с.
2. Томилина Н.А. Хроническая болезнь почек. Избранные главы нефрологии. 2017. 512 с.
3. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Suppl.* 2013;(1):163.
4. Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Шутов А.М. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клиническая нефрология.* 2012;4:4-26.
5. Подзолков В.И., Брагина А.Е. Хроническая болезнь почек как мультидисциплинарная проблема современной медицины. *Терапевтический архив.* 2018;6:121-129.
6. Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив.* 2016;88 (1):4-10. DOI:10.17116/terarkh20168814-10
7. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В. Микроциркуляция в кардиологии. Москва: “Визарт”, 2004. 135 с.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: “ГЭОТАР-Медиа”, 2009. 864 с.
9. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., ... & Galderisi M. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure.* 2013; 22: 4: 193 - 278. <https://doi.org/10.3109/08037051.2013.812549>
10. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., ... & Kahan T. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal.* 2018; 39: 33: 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
11. Муркамилов И.Т., Сабилов И.С., Айтбаев К.А. и др. Почечная дисфункция и показатели артериальной жесткости у лиц пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии.* 2018. Vol. 31. № 4. P. 549–555
12. Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии.* 2015; 12 (3): 19–24.
13. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Трубачева И.А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2014;54:10:4-12.
14. Миронова С.А., Звартау Н.Э., Конради А.О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам?. *Артериальная гипертензия.* 2016; 22:6.
15. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C. et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010;56:264.
16. Kuo C.F., See L.C., Yu K.H. et al. Significance of serum uric acid levels in the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Reumatology (Oxford)* 2013;52:127
17. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-1327.
18. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4-19.
19. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension.* 2005;45:1050-1055. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000164580.39991.3d>.
20. Taniwaki H., Nishizawa Y., Kawagishi T. et al. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes Care.* 1998;21 (11): 1848-1855.
21. Takegoshi T., Hirai J., Shimada T. et al. The correlation between pulse wave velocity and diabetic angiopathy // *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* - 1991. -Vol. 28(5). - P. 664-667.
22. Ao D.H., Zhai F.F., Han F. et al. Large vessel disease modifies the relationship between kid-

- ney injury and cerebral small vessel disease. *Frontiers in neurology* 2018;9:498. DOI:https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00498.
23. Lee W-H., Hsu P-C., Chu C-Y. et al. Association of renal systolic time intervals with brachial-ankle pulse wave velocity. *International Journal of Medical Sciences*. 2018;15(11):1235-1240. DOI:10.7150/ijms.24451.
24. Jankowski P. Value of arterial stiffness in predicting cardiovascular events and mortality. *Medicographia*. 2015;37:399-403.
25. Joo H.J., Cho S.A., Cho J.Y. et al. The Relationship between Pulse Wave Velocity and Coronary Artery Stenosis and Percutaneous Coronary Intervention: a retrospective observational study. *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17:1. 45. DOI:https://doi.org/10.1186/s12872-017-0476-7.
26. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25:5:932-943. DOI:https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.
27. Шевелев В.И., Канорский С.Г. Влияние различных способов антигипертензивной терапии на эластичность артериальной стенки у пациентов с гипертонической болезнью и неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста. *Кардиология* 2012; 8: 33-7
28. Ребров А.П., Никитина Н.М., Кароли Н.А. и др. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. архив*. 2009; 3: 54-58.
29. Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Центральное артериальное давление: необходимый показатель для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности антигипертензивной терапии? *Кардиология* 2007; 9: 15-23.
30. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Сабилов И.С. Содержание цистатина С плазмы крови и его взаимосвязь с аугментационным индексом и центральным артериальным давлением у пациентов терапевтического профиля. *Клиническая нефрология*. 2018;3:31-40.
31. Муркамилов И.Т., Сабилов И.С., Фомин В.В. и др. Оценка нефроцеребрального риска с использованием цистатина С у больных хронической болезнью почек. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(9): 10-16. <https://doi.org/https://doi.org/10.17116/jnevro201811809110>.
32. Муркамилов И.Т., Сабилов И.С., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Сабирова А.И., Айтбаев К.А., Иманов Б.Ж., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А. Стратификация нефроцеребрального и сердечно-сосудистого риска при хронических гломерулонефритах (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8(6): 418-423. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-418-423>
33. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Сабилов И.С. и др. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые осложнения: фокус на центральное артериальное давление. *Системные гипертензии*. 2017;14(1):58-60.
34. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Добронравов В.А., Рожинская Л.Я., Смирнов А.В., Томилиня Н.А., & Шостка Г.Д. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2011;13:1:33-51.
35. Mozos I., Malainer C., Horbańczuk J., Gug C., Stoian D., Luca C.T., & Atanasov A. G. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1058.
36. Oren A., Vos L.E., Uiterwaal C.S. et al. Aortic stiffness and carotid intimal-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults?. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:949-954.
37. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. Проблема хронической болезни почек в современной медицине. *Артериальная гипертензия*. 2006;12:3.
38. Остроумова О.Д., Извеков А.А., Воеводина Н.Ю. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13:6.
39. Драпкина О.М. Курение и ассоциированные с ним проблемы в практике кардиолога. *Артериальная гипертензия*. 2010;16:2.
40. Серов В.А., Шутов А.М., Серова Д.В., Мензоров М.В., & Кузнецова Ю.С. Суточное мониторирование артериального давления у

больных хронической сердечной недостаточностью и состояние функции почек. Клиническая медицина. 2013;91:4.

41. Morillo M.G., Amato M.C.M., Cendon Filha S.P. Twenty-four hour blood pressure record for smokers and nonsmokers. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2006;87:4:504-511.

42. Wong M.G., Perkovic V., Woodward M. et al. Circulating bone morphogenetic protein-7 and transforming growth factor- β 1 are better predictors of renal end points in patients with type 2 diabetes mellitus. Kidney Int. 2013; 83(2):278-284.

43. Fleenor B.S., Marshall K.D., Durrant J.R. et al. Arterial stiffening with ageing is associated

with transforming growth factor- β 1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise. J. Physiol. 2010;588 (20):3971-3982.

44. Willum - Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation. 2006;113 (5):664-670.

45. Huang K., Huang J., Xie X. et al. Sirt1 resists advanced glycation end products-induced expressions of fibronectin and TGF- β 1 by activating the Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells. Free Radic. Biol. Med. 2013;65:528-540.

Для корреспонденции:

Джайлобаева Клара Асановна - к.м.н., доцент кафедры терапии №2 по специальности «Лечебное дело», КРСУ им. Б.Н. Ельцина. 0(776) 92 59 93

Арыкова Айдана Таалайбековна – студентка 6-го курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» КРСУ им. Б.Н. Ельцина. arykova.aidana98@gmail.com 0(551) 90 10 65

Абдурахманов Исламбек Улугбекович – студент 5 курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» КРСУ им. Б.Н. Ельцина. " ali_islam95@mail.ru , 0(703) 00 07 57

Каюмов Канатбек Жаныбекович – студент 6 курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» КРСУ им. Б.Н. Ельцина. 0(501)861100.

Исмарова Галия Сулеймановна – студентка 6-го курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» КРСУ им. Б.Н. Ельцина. 0(557) 20 02 33

Габова Алаксандра Александровна студентка 6-го курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» КРСУ им. Б.Н. Ельцина 0(708)411 735.

УДК 616. 5-002.957

**КЕНЕНИН ЧАГУУСУНАН ЖАБЫРКАГАН АДАМДАРДЫН
ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫК МҮНӨЗДӨМӨСҮ ЖАНА КЕНЕ АРКАЛУУ
ЖУГУЧУУ ЖУГУШТУУ ООРУЛАРДЫН ӨЗГӨЧӨ КЫРДААЛДАГЫ
АЛДЫН АЛУУСУН ИЗИЛДӨӨ ЫКМАЛАРЫ**

Джумагулова А.А.¹, Муканбеткеримова Г.М.², Ашакеева Ж.К.³, Укуева Н.Ж.³

1. ИОБ «Алдын алуу медицинасы»

2. И.К. Ахунбаева атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы

3. Мамлекеттик санитардык-эпидемиологиялык көзөмөлдөө борбору

Бишкек шаары Кыргызстан Республикасы

Корутунду: Берилген макалада Бишкек шаарындагы борбордук СЭЖгө 2012-2018 – жылдар аралыгында кене чагып алганына байланыштуу алдын алуучу жардамга кайрылган 3183 адамдардын анализдери жүргүзүлгөн. Жапа чеккен адамдардан алынган 1657 кененин морфологиялык өзгөчөлүктөрүн изилдөө менен, курамын аныктоо. Кене чагып алган адамдардын саны стабилдүү өсүүдө, өзгөчө шаардык калктын арасында, ага кене аркалуу жугучуу жугуштуу оорулардын антропоургиялык очоктору пайда болушуна шарттар түзүлүүдө. 65,1% учурларда үй чарбасындагы жана жаны курулуштагы багбанчылык жумуштар менен алектенүүсүндө, а 17,5 % учурларда жергиликтүү калктын жаратылышта жана сейил аймактарда эс алуусунда, ал эми 53,2 % учурларда Ала-Арча капчыгайында кененин чагуусуна кабылганы далилденген. Негизинен жогорку саны жаш балдар арасында катталган (60,2%). Кене чагып алып адамдардын саны максималдуу апрель-июнь (87,5%) айларына туура келсе, а жогорку чокусу май айларына туура келгени катталат (кененин жалпы санынан 49,4% учурлар). Жапа чеккен адамдардан алынган кененин түрдүү курамынын арасында *Rhipicephalus turanicus* (67%) жана *Ixodes persulcatus* (19,1%) басымдуулук кылат. Жабыркаган адамдар 22,7 % учурларда алдын алуу максатында кене энцефалитине каршы иммундук глобулин алууга муктаж болушкан. Кене аркалуу жугуучу оорулардын эпидемиологиялык байкоосун жана алдын алуучу иш-чараларды жакшыртуу үчүн кенелердин курамын жана алардын жугуучулугун аныктоо, ошондой эле чагууга жабыркаган адамдар ар түрдүү кене аркалуу жугуучу жугуштуу ооруларды изилдөө менен көзөмөлдөө керек.

Негизги сөздөр: кененин чагып алуусу, жугуучулук, кене энцефалити, иммундук глобулин.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИЦ,
ПОСТРАДАВШИХ ОТ УКУСА КЛЕЩЕЙ, И ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ
К ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Джумагулова А.А.¹, Муканбеткеримова Г.М.², Ашакеева Ж.К.³ Укуева Н.Ж.³

1. Научно-производственное объединение «Профилактическая медицина» МЗКР

2. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

3. Центр санитарно-эпидемиологической службы г. Бишкек

г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: В статье проведён анализ 3183 лиц, обратившихся за профилактической помощью в связи с укусом клеща в Центр СЭС г. Бишкек в период с 2012 по 2018 гг. Для определения видового состава изучены морфологические признаки 1657 экземпляров клещей, снятых с пострадавших лиц. Анализ показал стабильный рост числа лиц, пострадавших от укусов клещей, особенно среди городского населения, то есть создаются условия для формирования антропоургических очагов клещевых трансмиссивных инфекций. В 65,1% случаев укус произошел в приусадебном садово-огородном участке частного сектора и новостроек, в 17,5 % - во время въезда горожан на отдых в активные природные очаги, при этом в 53,2% случаев - в ущелье Ала-Арча. Наибольшее количество случаев зарегистрировано среди детского населения (60,2%). Максимальная доля укусов регистрируется в апреле-июне – 87,5%, с пиком в мае (49,4% от общего числа клещей). Установлено, что среди видового состава клещей, снятых

с пострадавших лиц, в целом преобладает вид *Rhipicephalus turanicus* (67%) и вид *Ixodes persulcatus* (19,1%). В 22,7% случаев пострадавшие лица нуждались в введении иммуноглобулина против клещевого энцефалита с профилактической целью. Для совершенствования эпиднадзора и профилактических мероприятий при клещевых инфекциях, необходим мониторинг с определением состава клещей и их инфицированности, а также исследование лиц, подвергших укусу, на широкий спектр клещевых инфекций.

Ключевые слова: укус клеща, инфицированность, клещевой энцефалит, иммуноглобулин.

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PERSONS AFFECTED BY TICK BITES AND JUSTIFICATION OF APPROACHES TO EMERGENCY PREVENTION OF TICK-BORN INFECTIONS

Djumagulova A.S.¹, Mucanbetkerimova G.M.², Ashakeeva J.K.³, Ukueva N.J.³

1. Scientific and Production Centre for Preventive Medicine

2. Kyrgyz State Medical Academy named I.K. Akhunbaev

3. Center of Sanitary and Epidemiological Service of Bishkek
Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract: The article analyses 3183 persons who applied for preventive care in connection with tick bites at the Center of Sanitary and Epidemiological Service of Bishkek from 2012 to 2018. To determine the species composition, morphological signs of 1657 specimens of ticks taken from affected individuals were studied. The analysis showed a steady increase in the number of persons affected by tick bites, especially among the urban population, that is, conditions are created for the formation of anthropurgic foci of tick-borne vector-borne infections. In 65,1% of cases, the bite occurred in the backyard garden plots of the private sector and new buildings, in 17,5% - during the departure of citizens to rest in active natural foci, while in 53,2% of cases - in the Ala-Archa gorge. The largest number of cases registered among the child population (60.2%). The maximum share of bites is recorded in April-June – 87,5%, with a peak in May (49,4% of the total number of ticks). It has been established that among the species composition of ticks taken from the affected people, the species *Rhipicephalus turanicus* (67%) and *Ixodes persulcatus* (19.1%) dominate in general. In 22,7% of cases, affected individuals required prophylactic administration of immunoglobulin against tick-borne encephalitis. In order to improve epidemiological surveillance and preventive measures for tick-borne infections, monitoring is needed to determine the composition of ticks and their infection, as well as the study of people who have bitten for all of tick-borne infections.

Key words: tick bite, tick-borne encephalitis, immunoglobulin.

Введение

В ландшафтно-климатическом отношении территория Кыргызской Республики благоприятна для размножения и поддержания популяции клещей, которые являются переносчиками самых различных природно-очаговых трансмиссивных инфекций.

Современная эпидемиологическая ситуация характеризуется не только ростом известных клещевых инфекций, как клещевой энцефалит, клещевой риккетсиоз, но и выявлением новых нозологических форм и патогенов: боррелиоз, моноцитарный эрлихиоз, гранулоцитарный анаплазмоз человека. [2,6] Доказана также роль клещей в качестве переносчиков нескольких этих инфекций одновременно. [3]

В республике официально регистриру-

ется только клещевой энцефалит. По данным ДПЗ и ГСЭН, заболеваемость клещевым энцефалитом имеет волнообразный характер с показателем 0,3-0,7 на 100 тыс. населения. Заболеваемость остальными инфекциями до сих пор остается неизвестной.

Активное преобразование природных очагов и вмешательство человека в закрытую экосистему приводят к изменению распространения разных видов клещей, их инфицированности возбудителями клещевых инфекций. Так, данные Омуркуловой Б.И. показывают увеличение вирусформности иксодовых клещей в 3 раза в сравнении с данными 1970-1980 гг (от 5,9±1,3% до 15,2±4,0%). [5] Происходящие в настоящее время климатические изменения способствуют к более раннему началу периода нападения клещей на

людей и более высокой их активности. В республике за один эпидемический сезон ежегодно более тысячи человек обращаются в организации здравоохранения с укусами клещей.

Это предполагает необходимость углубленного изучения природных очагов с определением состава клещей и их инфицированности различными возбудителями клещевых инфекций для выявления риска распространения заболевания среди населения, а также разработки эффективных профилактических мероприятий при клещевых инфекциях.

Целью исследования является изучение эпидемиологических особенностей у лиц, подвергшихся укусам клещей, для эффективного осуществления профилактических мероприятий при клещевых инфекциях.

Материалы и методы исследования

Был проведен анализ 3183 лиц с укусами клещей, обратившихся в Центр СЭС г. Бишкек за период с 2012 по 2018 гг. У каждого пострадавшего выясняли обстоятельства, при которых произошел укус, сроки от момента укуса до обращения, возраст, пол, род деятельности, сведения о вакцинации

против клещевого энцефалита и другие данные в зависимости от состояния здоровья и предъявляемых жалоб. Для определения видового состава изучены морфологические признаки 1657 экземпляров клещей, снятых с пострадавших лиц, в период с 2013-2017 гг. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SSPS.

Результаты и обсуждение

В настоящее время в связи с общепризнанным глобальным потеплением, хозяйственными преобразованиями в природных очагах, а также наличием таких социальных факторов, как изменение условий отдыха населения, значительное увеличение количества автотранспорта, расширение парковых зон и др., расширяются границы природных очагов и формируются антропогенные очаги. В результате таких изменений увеличивается численность людей, подвергающихся укусу клещей и возрастает риск заболевания населения клещевыми инфекциями.

В период с 2012 по 2018 гг. обратилось за профилактической помощью в связи с укусом клеща в Центр СЭС г. Бишкек 3183 пострадавших.

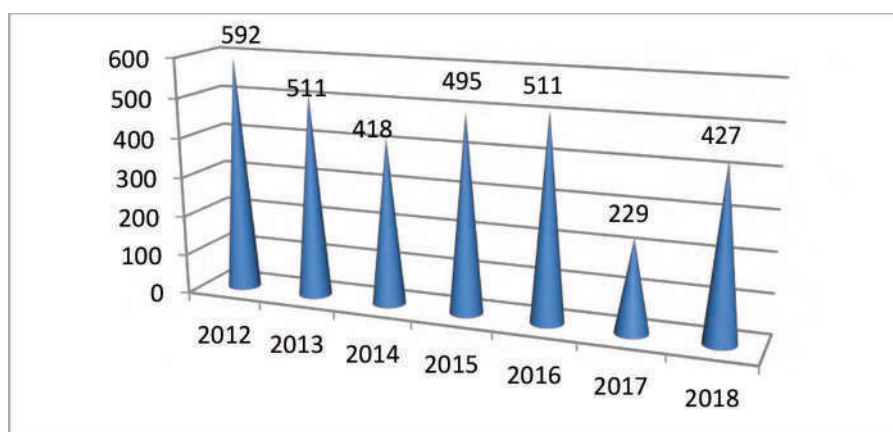


Рис. 1. Абсолютное число лиц, обратившихся с укусами клещей в Центр СЭС г. Бишкек, 2012-2018 гг.

Как показано на рис 1, в Центр СЭС г. Бишкек ежегодно обращаются более 400-500 человек, пострадавших от укусов клещей. Лишь в 2017 г численность людей, подвергшихся нападению клещей, была в 2 раза меньше и составила 229 случаев.

Абсолютное большинство лиц, подвергших укусу клещей, составили жители г. Бишкек (79,5%). Среди иногородних, 18,2%

случаев были жителями Чуйской области, с других областей -2%, из стран СНГ-0,3% (Россия, Казахстан, Белоруссия). Необходимо отметить, что 48,4% являлись жителями Аламундунского и 16,9% - Иссык-Атинского районов и 24,8% - жителями Сокулукского района Чуйской области. Это близлежащие к г. Бишкеку административные районы, территории которых располагаются в нескольких

природных ландшафтах, благоприятных для обитания разных видов клещей.

Как видно из рис. 2, в последние годы отмечается рост числа городского населения, пострадавших от укусов клещей, и складываются условия для формирования антропогенных очагов.

География нападений клещей, охваты-

вала как г. Бишкек, так и все районы Чуйской области, только незначительное количество укусов было зафиксировано в других регионах (Нарынской, Иссык-Кульской, Джалал-Абадской области). Установлено, что наибольшее количество нападений клещей происходило на территории г. Бишкек (82,5%). Так, в 65,1% случаев укус произошел

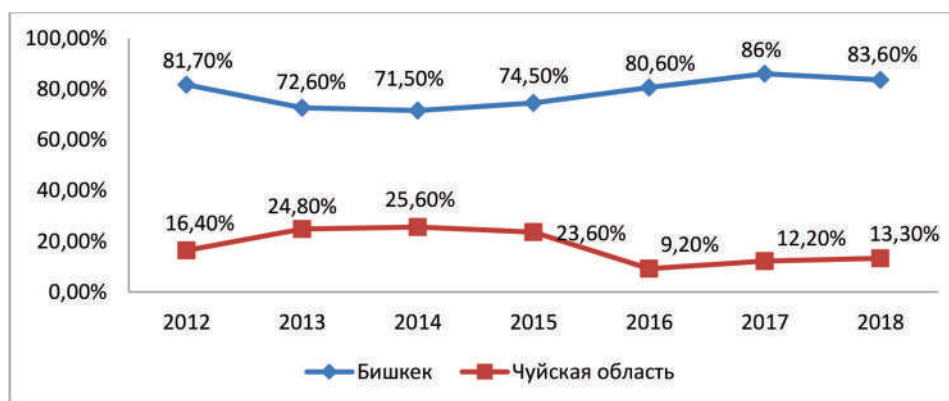


Рис.2. Процент жителей г. Бишкек и Чуйской области, обратившихся с укусами клещей в Центр СЭС г. Бишкек, 2012-2018 гг.

в приусадебном садово-огородном участках частного сектора и новостройках (Арча-Бешик, Ак-Орго, Ак-Босого), в 34,9% - зоне многоэтажной застройки и парковых зонах. Во время выезда горожан на отдых в активные природные очаги, подверглись укусу клещей 17,5 % лиц, при этом в 53,2% случаев укус произошел в ущелье Ала-Арча, 10,4% - в горах Кашка-Суу, 5,9% - Чон-Кемина, 4,8% - Иссык-Аты, 4,5%- Кегети. 1,2% лиц подверглись укусу во время работы в природных очагах, связанной с профессиональной деятельностью. Среди иногородних лиц, большинство случаев нападений клещей ограничивались ближайшими пригородами г. Бишкек (в 43,5% случаев - Аламудунском и 21,3% - в Сокулукском районах).

Для определения видового состава клещей, были изучены морфологические признаки 1657 экземпляров клещей, снятых с пострадавших. Видовой состав популяции клещей на территории г. Бишкек и Чуйской области был представлен 7 видами (таб.1). Установлено, что в целом преобладает вид *Rhipicephalus turanicus*, который составил 67% и показано, что численность клещей рода *Rhipicephalus* имеет тенденцию к увеличению.

Род *Ixodes* представлен видом *Ixodes persulcatus* (19,1%), однако доля его в последние

годы снизилась (с 26,4 до 11,8%). Хотя для *I. persulcatus*, как правило, характерна повышенная агрессивность, что предопределяет их высокую значимость в трансмиссивной передаче опасных для человека возбудителей.

Кроме клещей рода *Rhipicephalus* и *Ixodes*, население г. Бишкек и Чуйской области подвергается укусам клещей вида *Haemaphysalis punctate* (8,6%) и *Dermacentor marginatus* (3,2%).

Возможно, на территории г. Бишкек складываются особые природные условия, выдвигающие клещей рода *Rhipicephalus*, *Ixodes* в качестве основного резервуара клещевых инфекций.

Среди лиц, обратившихся за диагностической и профилактической помощью, число мужчин и женщин различалось несущественно. На долю мужчин приходится 47,3 %, на долю женщин – 52,7 %. Это соотношение мужчин и женщин сохранялось приблизительно на одном уровне в течение всего наблюдаемого периода.

Анализ возрастного состава пострадавших лиц свидетельствуют о том, что от нападения клещей страдают все возрастные группы населения от 1 года до 86 лет. Но наибольшее количество случаев зарегистрирова-

Таблица 1. - Видовой состав клещей, снятых с пострадавших лиц

Виды клещей	2013	2014	2015	2016	2017	Всего
Ixodes persulcatus	97 (23,5%)	68 (24%)	50 (26,4%)	50 (11,8%)	52 (14,5%)	317 (19,1%)
Rhipicephalus turanicus	256 (63,5%)	162 (57,2%)	103 (54,5%)	325 (77%)	265 (74%)	1111 (67%)
Haemaphysalis punctate	39 (9,6%)	29 (10,2%)	24 (12,7%)	30 (7,1%)	22 (6,1%)	144 (8,7%)
Dermcentor marginatus	10 (2,5%)	17 (6%)	3 (1,6%)	11 (2,6%)	13 (3,6%)	54 (3,2%)
Hyaloma anatolicum	2 (0,5%)	3 (1,1%)	2 (1%)	1 (0,2%)	-	8 (0,5%)
Аргасовый клещ	1 (0,2%)	3 (1,1%)	5 (2,6%)	5 (1,2%)	6 (1,7%)	20- 1,2%
Voophilus	-	1 (0,4%)	2 (1%)	-	-	3 (0,2%)

но среди детского населения (60,2%). Дети первых 3-х лет в среднем составили 26,1% от общего числа пострадавших, дети от 4 до 9 лет – 56,1%, от 10 до 14 лет – 17,7%. То есть в возрасте до 9 лет дети чаще выезжают в природные очаги в сопровождении родителей, или подвергаются укусу во время игры на приусадебных участках. Как показал анализ, дети более активного возраста (10–14 лет) меньше посещают неблагополучные очаги (таб.2).

Возрастной состав среди взрослого населения показал, что укусам клещей подвержена наиболее активная возрастная группа от 21 до 30 лет (26,4%), кто выезжает на отдых в природные очаги. Однако в последние годы среди взрослых увеличилось число пенсионеров, так как эта часть населения наиболее часто участвует в работах на дачных участках и огородах, а также чаще стали посещать природные очаги (таб.3).

Таблица 2. - Возрастной состав детей с укусами клещей

По возрастам	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Всего
1 – 3 года	55(17,6%)	72(24,4%)	72(29,2%)	70(25,7%)	97(33,6%)	37(27,2%)	75(26,8%)	478 (26,1%)
4 – 6 лет	92(28,5%)	107(36,3%)	87(35,4%)	91(33,4%)	96(33,2%)	57(41,9%)	115(41,1%)	645(35,2%)
7 – 9 лет	68(21,8%)	67(22,7%)	46(18,7%)	50(18,4%)	64(22,1%)	25(18,4%)	632(22,5%)	383 (20,9%)
10 – 12 лет	64(20,5%)	36(12,2%)	33(13,4%)	34(12,5%)	20(6,9%)	13(9,5%)	20(7,1%)	220(12,1%)
13 – 14 лет	33(10,6%)	13(4,4%)	8(3,2%)	27(9,9%)	12(4,1%)	4(2,9%)	7(2,5%)	104 (5,7%)

Среди детей преобладают неорганизованные и школьники младших классов, среди взрослых – неработающий контингент.

Эпидемический сезон активности клещей длительный и может продолжаться 6-7 месяцев, что обусловлено разнообразием ви-

Таблица 3. - Возрастной состав взрослых лиц с укусами клещей

По возрастам	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Всего
15 – 20 лет	65(23,2%)	36(16,7%)	16(9,3%)	38(17,7%)	42(18,9%)	14(15%)	20(13,6%)	231(17%)
21 – 30 лет	72(25,7%)	62(28,7%)	53(30,8%)	61(27,3%)	41(18,4%)	24(25,8%)	44(29,9%)	357(26,4%)
31 – 40 лет	40(14,3%)	22(10,2%)	35(20,3%)	38(17,7%)	45(20,3%)	22(23,6%)	29(19,7%)	231(17%)
41 – 50 лет	36(12,8%)	41(18,9%)	28(16,7%)	25(11,2%)	34(15,3%)	7(7,5%)	15(10,2%)	186(13,7%)
51-60 лет	43(7,3%)	33(15,5%)	13(7,3%)	35(15,7%)	34(15,3%)	9(9,6%)	12(8,1%)	179(13,2%)
Старше 61 года	24(8,4%)	22(10,2%)	27(15,6%)	26(11,8%)	26(11,8%)	17(18,2%)	27(18,1%)	169(12,5%)

дового состава клещей-переносчиков, встречаемых в г. Бишкек и Чуйской области. Случаи укусов клещей начинают регистрироваться со 2-3 декады марта. Максимальная доля укусов регистрируется в апреле-июне – 87,5%, с пиком в мае (49,4% от общего числа клещей).

Годовая динамика активности клещей показала, что в 2016 г. наблюдалась более ранняя весенняя активность клещей и самый длительный эпидемический сезон, чем в предыдущие годы, а в 2017 г. - самый короткий эпидемический сезон.



Рис.4. Сезонность активности клещей по данным Центра СЭС г. Бишкек, 2012-2018 гг

Абсолютное большинство пострадавших лиц (83,1%) удалили клеща самостоятельно, лишь в 13,1% случаев обратились за помощью в различные стационары г. Бишкек и в 3,8% - в ЦСМ.

Присасывание клеща происходит чаще всего в местах с тонкой кожей и обильным

кровоснабжением. Проведенный нами анализ локализации мест укусов на теле пострадавших показал, что излюбленными местами фиксации клещей являются голова и шея (53,2%), а также верхняя и нижняя часть туловища (22,6%). В 12,3% случаев наблюдался укус в нижние конечности и в 11,9% - в нижние

Таблица 4. - Годовая динамика активности клещей

Год	март	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь
2012	4 (0,7%)	106(17,9 %)	305(51,5 %)	128(21,6 %)	36(6,1 %)	6(1%)	7(1,2%)
2013	21(4,1 %)	131(25,6 %)	270(52,8 %)	89(17,4%)	-	-	-
2014	9(2,2%)	51(12,2%)	210(50,2 %)	88(21,1%)	26(6,2 %)	28(6,7 %)	6(1,4%)
2015	10(2%)	75(15,2%)	248(50,1 %)	95(19,2%)	37(7,5 %)	16(3,2 %)	14(2,8%)
2016	34(6,7 %)	109(21,3 %)	208(40,7 %)	92(18%)	38(7,0 %)	13(2,55 %)	19(3,7%)
2017	6(2,6%)	64(27,9%)	159(69,4 %)	-	-	-	-
2018	22(5,2 %)	94(22%)	172(40,3 %)	92(21,5%)	29(6,8 %)	18(4,2 %)	-

конечности. В возрастном аспекте у детей преобладали случаи укуса клещей в область головы и шеи (69,1%), у взрослых чаще туловище и нижние конечности (55%).

Таблица 5.- Локализация присасывания клеща

Локализация присасывания клеща	Кол-во лиц	дети	взрослые
Область головы и шеи	1694 (52,3%)	1324 (69,1%)	370 (29,2%)
Область туловища	719 (22,6%)	283 (14,8%)	429 (33,8%)
Верхние конечности	379 (11,9%)	183 (9,6%)	196 (15,5%)
Нижние конечности	391 (12,3%)	125 (6,7%)	269 (21,2%)
Всего	3183 (100%)	1915 (100%)	1268 (100%)

Согласно данным Центра СЭС г. Бишкек, 22,7% пострадавших лиц от укусов клещей, нуждались в введении иммуноглобулина против клещевого энцефалита с профилактической целью. Так, экстренную профилактику

осуществили 723 человек в период с 2012 по 2018 гг., при этом дети составили 37,3% (270) и взрослые - 62,7% (453).

Введение иммуноглобулина проводилась лицам только при определении вида снятого



Рис. 5. Количество пострадавших лиц, получивших иммунопрофилактику против клещевого энцефалита, 2012-2018 гг.

клеща и в случае укуса в природных очагах с высоким риском заражения клещевым энцефалитом (в 47,3% случаев в ущелье Ала-Арча, 21,9%- в горах Кегети, Чон–Кемина).

Иммуноглобулин был введен у абсолют-

ного большинства лиц в первые 2-3-ое суток после укуса (таб.6). Эффективность иммунопрофилактики была высокой, поскольку среди лиц, получивших иммуноглобулин, случаев клещевого энцефалита не зарегистрировано.

Таблица 6. - Количество лиц, получивших серопрфилактику против клещевого энцефалита в зависимости от срока укуса клеща

Годы	Иммуноглобулин введен			
	в 1 сутки	во 2 сутки	на 3 сутки	позднее 3-х суток
Итого	73 (10,1%)	297 (41,1%)	274 (37,9%)	79 (10,9%)

Таким образом, необходимо внедрение современных методов диагностики на широкий спектр трансмиссивных инфекций при исследовании как клещей, так и лиц, подвергших укусу, что позволит оценить риск заражения и развития заболевания. Это, в свою очередь, определяет необходимость более дифференцированного подхода к проведению экстренной иммуно- и химиопрфилактики, которая должна занять прочное место в системе мер защиты населения от клещевых инфекций, включающих также вакцинопрфилактику и неспецифическую профилактику.

Заключение

Проведенный нами эпидемиологический анализ показал, что растет число лиц, пострадавших от укусов клещей, среди го-

родского населения, преимущественно детей, с пиком в мае месяце. В определенной степени этот рост связан с активным выходом населения на природу, в парковые зоны, работой на приусадебных садово-огородных участках. Видовой состав снятых клещей представлен *Rhipicephalus turanicus* (67%) и *Ixodes persulcatus* (19,1%), которые составляют основной резервуар клещевых инфекций.

В 22,7 % случаев пострадавшие лица нуждались в введении иммуноглобулина против клещевого энцефалита с профилактической целью. Но для проведения эффективных профилактических мероприятий необходимо проводить исследования как переносчиков, так и лиц, подвергших укусу, на широкий спектр клещевых инфекций.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Яблонцева Ю.В. Некоторые особенности передающихся клещами инфекций в условиях мегаполиса /Ю.В. Яблонцева, А.А. Голубкова // Материалы IX съезда Всероссийского науч. — практ. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М., 2007. - С. 241.
2. А.Е. Гришечкин, О.В. Морозова Анализ инфекций, переносимых клещами, в Республике Алтай //Эпидемиология и вакцинопрофилактика.- 2011.-№2.- с.12-16
3. Воронок В.Н., Загней Е.В., Бурухина Е.Г. Мониторинг за инфекциями, передающимися клещами в Приморском крае / Здоровье. Медицинская экология. Наука.- 2016.- с.84-88
4. Ефимова А.Р., Рудакова С.А., Дроздова О.М.. Видовой состав переносчиков клещевых инфекций в Кемеровской области /Фун-

- даментальная и клиническая медицина. - 2017.-том 2, №2.- с.6-13
5. Омуркулова Б.И. Неблагополучный очаг по клещевому энцефалиту в Кыргызской Республике //Медицина Кыргызстана.-2014.-№4.-стр 69-72
6. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Рудакова С.А. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика клещевых трансмиссивных инфекций человека на территориях с различной степенью риска заражения населения //Эпидемиология и вакцинопрофилактика.-2014. - № 5 (78).- С. 30-35
7. Романенко В.Н. Многолетняя динамика численности и видового состава иксодовых клещей (*Ixodidae*) на антропогенно нарушенных и естественных территориях // Паразитология. -2011.- Т. 45, № 5. -С. 384-391

Для корреспонденции:

Джумагулова Анара Шамшидиновна - докторант НПО «Профилактическая медицина»,
к.м.н. 0552 330253, e-mail: djumagulova_anara@mail.ru

Муканбеткеримова Гульбарчин Муканбеткеримова - ассистент кафедры
инфекционных болезней КГМА им. И.К.Ахунбаева,

0552 221001, e-mail: gulbarchyn.mukanbetkerimova@mail.ru

Ашакеева Жыпаргуль Камчибековна - зав.отделом паразитологии Центра СЭС
г. Бишкек, 0554 34 18 88

Укуева Н.Ж. - врач-инфекционист Центра медико-консультативных
услуг и спортивной медицины, 0552 22 27 59

УДК: 615.33:618.15-009.611

«ФЛАГИЛ» - КОШ БОЙЛУУ АЯЛДАРДЫН ГАРДНЕРЕЛЛЕЗ
(БАКТЕРИАЛДЫК ВАГИНОЗ) ООРУСУ МЕНЕН
ООРУГАНДАРГА КОЛДОНУЛУУЧУ БИРИНЧИ ДААРЫ

Осмоналиев М.К., Шакирова А.Т., Койбагарова А.А., Мадрахимова А.

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медицина Академиясы,
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду: Бактериалдык вагиноз – бул оору жатындын чөйрөсү бузулгандан келип чыгат, жана анын ордун лактобактериялар менен анаэробдук микроорганизмдер толуктап калат, *Gardnerella vaginalis* жана *Mycoplasma hominis* сымал. 52 гарднереллез менен ооруган кош бойлуу аял көзөмөл астында болгон. Бул ооруга байланыштуу жатындын өз ара чөйрөсүн бузулушунун белгилери.

Негизги сөздөр: бактериалдык вагиноз, кош бойлуулар, өз ара чөйрө, чөйрөнүн бузулушу.

“ФЛАГИЛ” - ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА В ТЕРАПИИ
БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ГАРДНЕРЕЛЛЕЗОМ
(БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ)

Осмоналиев М.К., Шакирова А.Т., Койбагарова А.А., Мадрахимова А.

Кыргызская Государственная Медицинская Академия им И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: Бактериальный вагиноз - это заболевание, возникающее в результате резкого дисбаланса вагинальной микрофлоры и вызванное замещением нормальной микрофлоры влагалища, в которой преобладают лактобактерии, анаэробными микроорганизмами, *Gardnerella vaginalis* и *Mycoplasma hominis*. Под наблюдением находились 52 беременных женщин, страдающих гарднереллёзом, признаками нарушения микрофлоры влагалища, характерными для данного заболевания.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, беременные, микрофлора, дисбаланс.

“FLAGIL” - THE DRUG OF FIRST CHOICE IN THE TREATMENT
OF PREGNANT WOMEN WITH GARDNERELLOSIS
(BACTERIAL VAGINOSIS).

Osmonaliev M.K., Shakirova A.T., Koibagarova A.A., Madrachimova A.

Kyrgyz State Medical Academy after I.K. Akchunbaev,
Bishkek c., Kyrgyz Republic

Abstract: Bacterial vaginosis is a disease resulting from a sharp imbalance of the vaginal microflora and caused by the replacement of the normal microflora of the vagina, which is dominated by lactobacilli, anaerobic microorganisms, *Gardnerella vaginalis* and *Mycoplasma hominis*. Under the supervision there were 52 pregnant women suffering from Gardnerellosis, signs of violation of the vaginal microflora characteristic of this disease.

Key words: Bacterial vaginosis, pregnant women, microflora, disbalance.

Введение Бактериальный вагиноз (БВ) является одной из самых распространенных патологий у женщин детородного возраста. Ярким подтверждением этому является статистические данные по ИППП в КР (2013-2017 гг).

Из таблицы №1 видно, что среди всех ИППП, довольно таки высок удельный вес гарднереллёза, что уже само по себе обращает внимание на данный инфекционный агент.

В последние годы БВ все чаще привлекает внимание исследователей. Это связано с тем, что до настоящего времени не до конца выявлены причины и механизмы развития, столь нередко рецидивирующего и причиняющего помимо физического, значительно морально-эстетический дискомфорт заболевания.

Этиология и патогенез В 1954 г. Gardner H., DuKes C., дали сообщения, что ими вы-

Таблица №1. Заболеваемость ИППП в КР (2013-2017гг.)

	Число больных (абс. Число)					На 100 тыс. (показатель заболеваемости)				
	2013	2014	2015	2016	2017	2013	2014	2015	2016	2017
Заболевания										
Всего ИППП	43623	38688	35973	32266	32790	762,7	663,0	603,7	530,7	529,0
В том числе										
Сифилис	1054	1082	676	495	428	18,4	18,5	11,3	8,1	6,9
Гонорея	810	832	703	462	277	14,2	14,3	11,8	7,6	4,5
Хламидиоз	2875	2718	1736	1299	1299	50,3	46,6	29,1	21,4	21
Гарднереллез	12731	11621	11725	10005	9783	222,6	199,1	196,8	164,6	157,8
Уреаплазмоз	2082	1930	1552	1158	1328	36,4	33,1	26,1	19	21,4
Кандидоз уrogenитальный	18849	15019	15483	14895	16354	329,5	257,4	259,9	245	263,8
Герпес уrogenитальный	1303	1685	1087	1259	1308	22,8	28,9	18,2	20,7	21,1
Трихомониаз	3919	3801	3011	2693	2013	68,5	65,1	50,5	44,3	32,5

явлен новый возбудитель вагинитов, названный авторами *Gardnarella vaginalis*. Хотя, более поздние исследования показали, что более 50% женщин без признаков воспаления колонизированы гарднереллой. Хотя, правильно было бы трактовать, что развитие заболевания зависит не от факта присутствия гарднерелл, а от их концентрации, которая составляла бы не менее 10⁹-10¹¹ КОЕ/мл.

В норме влагалище – это динамическая экосистема, стерильная при рождении, которая начинает колонизироваться в течение нескольких дней, состоящей из анаэробных бактерий. Во время полового созревания под влиянием эстрогенов вагинальный эпителий увеличивается, возрастает уровень гликогена в эпителии и влагалищная микрофлора начинает меняться с преобладанием лактобацилл, а pH снижается до 4,5.

В свое время Дедерлейн Н., сформулировал гипотезу, согласно которой лактобациллы влагалища продуцируют молочную кислоту, преобразуют в гликоген и выполняют защитную роль в отношении патогенных бактерий. При этом понижается pH влагалища до уровня, несовместимого для существования других патогенных и условно – патогенных микроорганизмов, таких как гарднереллы, микоплазмы, стрептококки и др. Защитные свойства лактобацилл связаны с их антимикробной активностью, что позволяет лактобациллам включаться в микрофлору стенки и стать основной частью экологического барьера, блокирующего рецепторы клеток слизистой влагалища, необходимых для адгезии

болезнетворных микроорганизмов. Антимикробная активность лактобацилл связана с молочной кислотой, лактоцинами, лизоцимами, перекисью водорода.

Отличительной чертой БВ является резкий дисбаланс вагинальной флоры, в результате которого снижается или полностью исчезают лактобактерии и регистрируется чрезмерное разрастания анаэробов, в частности гарднерелл.

Доказано, что в процессе метаболизма гарднерелл образуются аминокислоты (летучие амины – путресцин, кадаверин, триэтиламин). Эти аминокислоты являются причиной неприятного запаха гнилой рыбы. Амины, повышают pH, что в свою очередь благоприятствует росту гарднерелл над лактобациллами.

Гарднереллы, интенсивно атакуют отслоившиеся клетки, приводя к формированию патологических для БВ «ключевых клеток».

Особенностью микрофлоры влагалища является ее изменчивость под воздействием различных экзо- и эндогенных факторов. На биоценоз оказывают влияния физиологические и гормональные изменения (пубертатный период, беременность, менопауза), фазы менструального цикла. Немаловажное значение имеют степень половой активности, использование различных химиопрепаратов и банальное несоблюдение правил личной гигиены, что в совокупности и в отдельности приводит к существенному снижению лактобацилл и массивной колонизации другой микрофлоры в частности гарднерелл.

Эпидемиология По данным различных авторов, частота, с которой встречается данная патология среди лиц, обратившихся в медицинские учреждения, варьируют от 6 до 33%. Чаще страдают сексуально активные женщины, имеющие беспорядочные половые

связи.

Вопрос о значении полового пути передачи БВ на сегодняшний день окончательно не решен, хотя заболевание в подавляющем большинстве случаев 67,2% возникает после полового контакта.

Таблица. №2. Заболеваемость ИППП в КР в разбивке по полу (2013-2017 гг.)

Заболевания	На 100 тыс. (показатель заболеваемости)									
	2013		2014		2015		2016		2017	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
Гарднереллёз	29,7	192,9	24,3	174,8	14,9	181,9	19,1	145,5	13,4	144,5

Клиника Инкубационный период заболевания в среднем составляет от 2 до 15 дней. Заболевание протекает чаще торпидно, незаметно. Первыми жалобами при БВ у женщин являются жалобы на появление неприятного запаха и наличие выделений. Выделения обильные, прилипают к стенкам влагалища. Цвет выделений варьирует от белого до серого или желтого. Выделения у большинства больных пенистого характера. Если процесс длительный, слизистые оболочки влагалища и вульвы гиперемированы. Большинство женщин с БВ обращают внимание на неприятный запах в области гениталий, который усиливается после полового контакта. Это связано с тем, что секрет спермы ощелачивает влагалище и приводит к увеличению летучих аминов. Субъективно - часть больных жалуются на зуд и жжение в области влагалища и вульвы. Нередко больных беспокоят продолжительное и более обильное менструальное кровотечение, боли внизу живота.

При БВ поражается не только слизистая влагалища, воспалительный процесс может приобретать восходящий характер с развитием эндоцервицита, эндометрита, сальпингита, цистита. БВ можно рассматривать как фактор риска в акушерской патологии.

У мужчин заболевание, вызываемое гарднереллой и другими анаэробными бактериями, носит торпидный, малосимптомный характер и может проявляться в виде вялотекущего уретрита. Также при смешанной инфекции влагалищная гарднерелла и анаэробные неспорообразующие бактерии

могут способствовать развитию простатита, орхоэпидидимита, цистита.

Диагностика В соответствии с европейским руководством, для диагностики БВ могут применяться следующие критерии:

1. Клинические критерии (Amsel)
 - Гомогенные серо-белые выделения
 - PH вагинальных выделений - 4,5
 - Запах тухлой рыбы (которая усиливается при добавлении 10% КОН)
 - Наличие «ключевых» клеток при микроскопии
2. Микроскопический метод с оценкой баллов (Nugent)
3. Микроскопический метод соответствия со шкалой Хэй-Айсон;
 - а) Уровень 0 – эпителиальные клетки, бактерии отсутствуют
 - б) Уровень 1 (норма) - нормальная вагинальная микрофлора (доминирует морфотип лактобацилл)
 - в) Уровень 2 (промежуточное состояние) – смешанная бактериальная флора, наличие лактобацилл совместно с морфотипом *Gardnarella vaginalis* или *Mobilincus*.
 - г) Уровень 3 - доминируют гарднереллы, лактобациллы отсутствуют
 - д) Уровень 4 - грамположительные кокки, лактобациллы отсутствуют.

Кроме того, в мировой практике широко применяют микроскопию нативного препарата.

В Кыргызстане широкое применение получили молекулярно-биологические исследования для определения ДНК БВ-ассоцииро-

ванных микроорганизмов (ПЦР).

Особую проблему представляет развитие гарднереллёза (бактериального вагиноза) у беременных женщин. Нарушения экосистемы влагалища у беременных в результате заболевания часто ведет к развитию клинических проявлений. Гарднереллёз у беременных женщин нередко является причиной развития послеродовых эндометритов, лихорадки, острой восходящей инфекции.

Течение беременности Бактериальный вагиноз на фоне беременности встречается у 10-20% всех беременных женщин, из них половина не имеет никаких симптомов. У беременных с бактериальным вагинозом высокая концентрация микроорганизмов во влагалище может приводить к проникновению этих бактерий в верхние отделы половых органов. У таких женщин в 2 раза чаще наблюдается инфицирование оболочек плаценты, развивается хориоамнионит - грозное осложнение беременности, угрожающее жизни матери и плода. Кроме того, воспаление оболочек может привести к их разрыву и излитию вод задолго до предполагаемого срока родов. При этом беременность прерывается или происходят преждевременные роды.

Инфекция у матери может привести к инфицированию ребенка. Дети с внутриутробной инфекцией рождаются ослабленными, с низкой массой тела, врожденными пневмониями, а после рождения у них могут развиваться инфекционные поражения кожи, воспаление пупочной раны. Длительное кислородное голодание, вследствие недостаточной функции инфицированной плаценты, может привести к неврологическим проблемам у ребенка.

Кроме того, бактериальный вагиноз увеличивает частоту послеродовых осложнений у матери, особенно, если роды были проведены путем операции кесарева сечения. В частности, увеличивается частота воспаления внутренней поверхности матки (эндометрит), гнойного воспаления молочной железы (мастит). Вероятность возникновения эндометрита при бактериальном вагинозе в 10 раз выше, чем у здоровых.

Таким образом, можно сделать вывод, что БВ - это скорее всего особое распределение вагинальной микробной экосистемы, чем

тканевая инфекция.

Доминирующее положение приходится на лактобактерии, имеющие историческое название «палочки Дедерлейна». Они занимают более 94% всей микрофлоры влагалища. В состав нормальной микрофлоры влагалища входят множество всевозможных микроорганизмов (гарднереллы, микоплазмы, клебсиеллы, пентострептококи и др.), их насчитывается более 100 микроорганизмов, которые составляют оставшиеся 5-6%.

Цель исследования – лечение гарднереллёза (бактериального вагиноза) у 52 беременных женщин препаратом “Флагил”.

Цели лечения

- клиническое выздоровление;
- нормализация лабораторных показателей;
- предотвращение развития осложнений, связанных с беременностью, патологией плода, послеродовым периодом, послеоперационном периодом и выполнением инвазивных гинекологических процедур.

Общие замечания по терапии

Основным направлением в лечении БВ должна являться элиминация повышенного количества анаэробных микроорганизмов, что достигается с помощью применения этиотропных препаратов группы 5-нитроимидазола или клиндамицина. При переносимости перорального метронидазола его интравагинальное назначение также показано. Основными препаратами в терапии гарднереллёза являются производные 5-нитроимидозолового ряда (метронидазол, тинидазол, тенонитразол). Но, имеются противопоказания этой группы препаратов в первом триместре беременности, что ограничивает возможности их применения в эти сроки. По мнению отечественных акушеров-гинекологов, одним из этапов лечения БВ должно быть восстановление окислительно-восстановительного потенциала влагалища (pH < 4,5) с помощью препаратов молочной или аскорбиновой кислоты с последующей нормализацией микрофлоры влагалища с использованием живых лактобацилл (С). В нескольких зарубежных исследованиях также оценили клиническую и микробиологическую эффективность вагинального применения лактобацилл для восстановления нормальной микробиоты (D). Однако эти

методы лечения не входят в клинические рекомендации международных сообществ вследствие недостаточности доказательной базы. Частота рецидивов БВ у женщин не зависит от проведенного профилактического лечения половых партнеров (В). При наличии у половых партнеров клинических признаков баланопостита, уретрита и других заболеваний уrogenитальной системы целесообразно проведение их обследования и при необходимости — лечения.

Требования к результатам лечения

- клиническое выздоровление;
- нормализация лабораторных показателей.

Установление излеченности рекомендуется проводить через 14 дней после окончания лечения.

Материалы и методы исследования В связи с выше изложенным, под нашим наблюдением находились 52 беременных женщины, страдающих гарднереллёзом и признаками нарушения микрофлоры влагалища, характерными для данного заболевания.

В своем исследовании мы использовали «Флагил» (5-нитроимидазолового ряда) французского производства. Препарат назначали по 0,5 грамм х 2 раза в день после еды, в течение 7 дней.

Фармакологическое действие Метронидазол относится к нитро-5-имидазолам. Механизм действия метронидазола заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели микроорганизмов. Основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противопаразитарное и противомикробное действие. Метронидазол является эффективным противомикробным и противопаразитарным средством широкого спектра действия. Препарат проявляет высокую активность в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliia intestinalis*, а также в отношении облигатных анаэробов (споро- и неспорообразующих) - *Bacteroides* spp. (*B.fragilis*, *B.ovatus*, *B.distans*, *B.thetaiotaomicron*,

B.vulgatus), *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., чувствительные штаммы *Eubacterium*. К метронидазолу не чувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы.

Фармакокинетика При приеме внутрь Флагил быстро и почти полностью всасывается (примерно 80% за 1 ч). Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. Биодоступность составляет примерно 100%. После приема внутрь 500 мг препарата, плазменная концентрация составляет через 1 ч - 10 мкг/мл, а через 3 ч - 13.5 мкг/мл. T_{1/2} равен 8-10 ч, связь с белками крови незначительная и не превышает 10-20%. Препарат быстро проникает в ткани (легкие, почки, печень, кожу, желчь, спинномозговую жидкость, слюну, семенную жидкость, вагинальный секрет), в грудное молоко и проходит через плацентарный барьер. Метаболизируется около 30-60% метронидазола путем гидроксилирования, окисления и глюкуронирования. Основным метаболитом (2-оксиметронидазол) также оказывает противопаразитарное и противомикробное действие. Выведение препарата осуществляется на 40-70% через почки (в неизменной форме - около 35% от принятой дозы). У больных с нарушением функции почек после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови.

Результаты и их обсуждение Выделения пенистого характера прекращались на 4-5 день с момента начала лечения, в эти же сроки прекратился неприятный запах тухлой рыбы. У части больных, у которых отмечались зуд и жжение в области влагалища и вульвы, эти явления исчезали к концу лечения. Контрольный микроскопический анализ показал, что вагинальная микрофлора восстановилась - преобладают в основном лактобациллы, наличие гарднерелл (ключевые клетки) - в единичном порядке, что соответствует по шкале Хэй-Айсон - уровню 1 (норма).

Авторами предложен метод лечения гарднереллёза (бактериального вагиноза) у беременных женщин препаратом «Флагил». Клиническая излеченность - 100%. Отмечены хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов, что немаловажно для беремен-

ных женщин препаратом «Флагил». Клиническая излеченность - 100%. Отмечены хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов, что немаловажно для беременных женщин.

Выводы. Препарат «Флагил» относится к группе препаратов с высокой доказательной базой, что лишнее раз подтверждено нашими исследованиями.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Осмоналиев М.К. Болезни передающиеся половым путем (БППП) и ВИЧ/СПИД, руководство, том 1, стр. 60-66, 1999г.
2. CDE STD, 2015 (Руководство по лечению инфекций, передающихся половым путем) Центр по контролю и профилактики заболеваний США
3. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. Медицинское информационное агентство 2012, стр. 472.
4. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин // Клинические рекомендации / Под ред. В. Н. Прилепской и соавт. М., 2013. 50 с.
5. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge // Int. J. STD AIDS. 2011. N 22. P. 421-429.
6. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Календжян А. С. и др. Эффективная коррекция нарушений биоценоза влагалища вне и во время беременности: почему это важно и что нового? // Доктор.Ру. (Гинекология). 2010. № 7 (58). Ч. 1. С. 20-26.
7. Workowski K., Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // MMWR. 2010. Vol. 59 (RR12). P. 1-110. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr>.
8. Рахматулина М. Р. Опыт применения 5-нитроимидазолов в терапии бактериального вагиноза // Российский вестник акушера-гинеколога 2015. № 6. С. 92-97.
9. Рахматулина М. Р. Диагностические и терапевтические аспекты ведения пациенток с бактериальным вагинозом // Гинекология. 2012. Т. 14. № 4. С. 27-32.
10. Рахматулина М. Р., Плахова К. И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atorobium vaginae* // Акушерство и гинекология. 2012. № 3. С. 88-92.
11. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. Indian J Pharmacol 2012 Mar; 44 (2): 243—5.

Ссылки

- *Официальная инструкция для препарата Флагил (таблетки).*
- *Центр ВОЗ по сотрудничеству в методологии статистических исследований лекарственных средств (The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology).*

Для корреспонденции:

Осмоналиев М.К. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии КГМА им. И.К. Ахунбаева, тел. 0556 750375;

Шакирова А.Т. - ассистент кафедры дерматовенерологии КГМА им. И.К. Ахунбаева, тел. 0552 924582;

Койбагарова А.А. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии КГМА им. И.К. Ахунбаева, тел. 0550 105777;

Мадрахимова А. – студентка 5 курса лечебного факультета КГМА им. И.К. Ахунбаева.

УДК 340.69

**УКУК КОЛДОНУУ ПРАКТИКАСЫНДАГЫ “ДАЛИЛДӨӨ” СЫЯКТУУ
ЧЫГАРЫЛГАН ЭКСПЕРТИЗАНЫН КОРУТУНДУСУН ТААНЫБАЙ
КОЮУНУН МҮМКҮН БОЛГОН СЕБЕПТЕРИ.**

Мукамбет Мукашев¹, Альберт Колопов², Биймырза Айтмурзаев¹.

1. И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик медициналык академиясы.

2. Кыргыз Республикасынын Акыйкатчы (Омбудсмен) Аппараты.

Корутунду: *Адамдын өмүрүнө жана ден-соолугуна каршы жасалган кылмыштарды иликтөөдө ар түрдүү далилден-аныктоо иштери жүргүзүлөт, алардын арасында далилдөөнүн эң маанилүү делинген эксперттердин чыгарган корутундусу эсептелинет.*

Экспертизаны жүргүзүүдө процессуалдык нормалардын бузулушу экспертизанын корутундусун, анын ичинде соттук-медициналык экспертизаны укук колдонуучулук тараптан “жараксыз” экспертиза делип калышы ыктымал, мындай далилдөө укуктук мүмкүнчүлүгүнө, күчүнө ээ боло албайт.

Макалада буга окшогон мыйзамды бузган далилдөөлөрдүн мисал-тизмелери келтирилген, мисалдардын фактысы менен эксперттердин жарактуу деп көрсөткөн экспертизалары четке кагылып таанылбастыгы белгиленген.

Негизги сөздөр: *процессуалдык нормалар, корутунду, эксперт, далилдөө.*

**ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕПРИЗНАНИЯ ЗАКЛЮЧЕНИЯ ЭКСПЕРТА
КАК “ДОКАЗАТЕЛЬСТВО” В ПРАВОПРИМЕНИТЕЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ.**

Мукамбет Мукашев¹, Альберт Колопов², Биймырза Айтмурзаев¹.

1. Кыргызская Государственная медицинская Академия им. И.К.Ахунбаева.

2. Аппарат Омбудсмана (Акыйкатчы) Кыргызской Республики.

Резюме: *Расследование преступлений, совершенных в отношении жизни и здоровья человека, требуют различные доказательства, в том числе и заключения экспертов как одного из важных доказательств. При нарушении процессуальных норм производства экспертиз, заключения экспертиз, в том числе и судебно-медицинских, могут быть признаны правоприменителями как “ничтожный”, т.е. не имеющего доказательной силы. В статье приводится перечень возможных нарушений, служащих основанием для непризнания заключения эксперта как доказательство.*

Ключевые слова: *процессуальные нормы, заключения, эксперт, доказательство.*

**POSSIBLE REASONS FOR THE NON-RECOGNITION OF AN EXPERT
OPINION AS A “PROOF” IN LAW ENFORCEMENT.**

Mukambet Mukashev¹, Albert Kolopov², Biymyrza Aitmyrzaev³

1. I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

2. Institute Ombudsman of the Kyrgyz Republic

Abstract: *The investigation of crimes committed against human life and health requires a variety of evidence, including expert reports as one of the important evidence. In case of violation of procedural rules of examinations, expert reports, including forensic medical ones, may be recognized by law enforcers as “insignificant”, that is, lacking in probative value. The article provides a list of possible violations that serve as grounds for non-recognition of an expert reports as evidence.*

Keywords: *procedural rules, reports, expert, evidence.*

Значение специальных медицинских знаний и сфера их реализации в уголовном судопроизводстве распространяется на каждый этап процесса доказывания- при собирании, проводке, оценке и использовании доказательств. Особенно это приобретает актуаль-

ность при расследовании преступлений, совершенных в отношении жизни и здоровья человека, половой неприкосновенности личности. С помощью специальных медицинских знаний, в частности, судебно-медицинской экспертизы, могут устанавливаться: события

преступления, виновность лица в совершении преступления, обстоятельства, влияющие на степень и характер ответственности обвиняемого, обстоятельства, способствующие совершению преступления[1].

Увеличение количества комиссионных и комплексных экспертиз и повторных комиссионных судебно-медицинских экспертиз связано с нарушением нормативно-правовых актов при оформлении экспертных заключений, несмотря на то, что регламент и порядок производства экспертиз достаточно подробно прописан в действующих нормативно-правовых актах[2,3].

Судебно-медицинская экспертиза является одной из ответственных сторон объективной оценки медицинских и биологических данных, от которых коренным образом зависит исход следственного и судебного разбирательства и, в конечном итоге, дальнейшая судьба заинтересованных в судебном процессе сторон.

Судебно-медицинская экспертиза назначается в тех случаях, когда для установления фактических данных необходимы специальные познания в пределах его компетенции.

Рамки процессуальных действий судебно-медицинских экспертов и специалистов в области медицины указаны в Уголовно-процессуальном, Гражданско-процессуальном кодексах, Законе об охране здоровья граждан КР (2005), Законе о судебно-экспертной деятельности в Кыргызской Республике(2013), и также в правилах, утвержденных постановлением Правительства КР (№33 от 12.01.2012г.) и приказом МЗ КР (№59 от 09.02.2012г.). Уголовная ответственность экспертов за дачу ложного заключения или отказ от дачи заключения предусмотрена Уголовным кодексом КР (2015) [4, 5,6,7,8].

Статьей 200 УПК КР предусмотрено обязательное назначение и производство экспертизы для установления:

- причины смерти, характера и степени тяжести причиненного вреда здоровью;
- возраста подозреваемого, обвиняемого, потерпевшего, если это имеет значение для дела, а документов о возрасте отсутствуют или вызывают сомнение;
- психического состояния подозреваемого, обвиняемого, если возникает сомнение по по-

воду их вменяемости или способности самостоятельно защищать свои права и законные интересы в уголовном процессе;

-психические состояния потерпевшего, свидетеля в случаях, если возникает сомнение в их способности правильно воспринимать обстоятельства, имеющие значения для дела и давать о них показания.

Следователь, признав необходимость назначения судебной экспертизы, выносит постановление о назначении судебно-медицинской, судебно-психиатрической экспертиз.

В Кыргызской Республике одним из конституционных норм, призванных обеспечить принятие судами правосудных решений по уголовным делам, является запрет на использование доказательств, полученных с нарушением закона (ч.4 ст.26 Конституции КР (2010). Этой конституционной норме в полном объеме соответствуют содержание ч.3 ст.81 УПК КР (доказательства), которое гласит: Доказательства, полученные с нарушением требований настоящего кодекса, являются недопустимыми, признаются не имеющими юридической силы и не могут быть положены в основу решения по делу, а также использоваться для доказывания любого факта и обстоятельства, указанных в ч. 1 ст. 82 УПК КР (время, место, способ и другие обстоятельства совершения преступления и наступившие его вредные последствия). В Конституции КР, принятой референдумом 27 июня 2010 года вышеотмеченная мысль дается в ч 4 ст. 26, которая гласит : “бремя доказывания вины по уголовному делу возлагается на обвинителя. Доказательства, добытые с нарушением закона, не могут использоваться для обоснования обвинения и вынесения судебного акта” [9].

Согласно ч. 1 ст. 81 УПК КР (Доказательства) доказательствами по уголовному делу являются любые фактические данные, на основе которых следователь, прокурор, суд устанавливают наличие или отсутствие деяния, предусмотренного УК, совершение или не совершение этого деяния подозреваемым, обвиняемым, подсудимым и виновность либо невиновность подсудимого, а также иные обстоятельства, имеющие значение для правильного разрешения дела.

Заключение эксперта (ст. 84 УПК КР),

т.е. выводы эксперта в письменном виде по вопросам, поставленным следователем, судом перед экспертом, основанные на специальных знаниях эксперта, является доказательством (ч. 2.2 ст. 81 УПК КР), но оценивается как доказательство в соответствии со ст. 93 УПК КР: Следователь, прокурор, суд, присяжные заседатели оценивают доказательства по своему внутреннему убеждению, основанному на всестороннем, полном и объективном рассмотрении всех обстоятельств дела в их совокупности, при этом руководствуясь законом (в редакции Закона КР от 17 июля 2009 года №234) и проверяется как доказательство согласно ст. 92 УПК КР: Собранные по делу доказательства подлежат всесторонней и объективной проверке. Проверка состоит в анализе полученного доказательства, его сопоставлении с другими доказательствами, собирании новых доказательств, проверке источников их получения.

Заключение эксперта не является обязательным для следователя, прокурора, суда, однако их несогласие с заключением должно быть мотивировано соответственно в постановлении, приговоре или определении (ч.2.3 ст. 84 УПК КР).

Собирание доказательств в соответствии с ч. 2 ст. 91 УПК КР производится в процессе следствия и судебного разбирательства дела путем допросов, очных ставок, предъявления для опознания, выемок, обысков и осмотров, экспериментов, производства ревизий, экспертиз, истребованием документов и других следственных и судебных действий. Статьей 24 п. 2 Закона о судебно-экспертной деятельности КР (от 24 июня 2013 года) определено, что орган(лицо), назначивший судебную экспертизу, представляет объекты исследований и материалы дела, необходимые для проведения исследований и дачи заключения эксперта. Это касается медицинских документов (мед. карты, амбулаторные книжки, Р-снимки, явка под-экспертного на объективный осмотр, производство эксгумации и т. д.). Во втором абзаце этого же пункта указано, что в необходимых случаях получение образцов осуществляется с участием эксперта, которому поручено производство судебной экспертизы или специалиста.

В УПК КР в п.5 ст. 63 (права и обязан-

ности эксперта) четко определено, что эксперт не вправе самостоятельно собирать материалы для исследования. В общем положении Правил производства судебно-медицинских экспертиз в КР (п. 22), также указывается об отсутствии у эксперта права самостоятельно собирать материалы для исследования; проводить исследования, которое может повлечь полное или частичное уничтожение представленных объектов либо изменение их внешнего вида или основных свойств, если на это не было специального разрешения следователя, суда. Нарушение отдельных норм законов при производстве судебно-медицинских экспертиз может быть причиной признания “ничтожным” в уголовном судопроизводстве доказательством и заключением судебно-медицинского эксперта(экспертов), не имеющего юридической силы.

Таковыми нарушениями в государственной, так и в негосударственной судебно-медицинской деятельности могут быть:

- проведение судебно-медицинской экспертизы лицом, не обладающим необходимыми специальными познаниями в судебно-медицинской экспертизе и не прошедшим первичную специализацию по судебной медицине и не имеющим сертификата специалиста (например, любым врачом или принятым на работу в должности суд. мед. эксперта без первичной специализации);
- участие в проведении комиссионной или комплексной судебно-медицинской экспертизы специалистов (хирургов, травматологов и т. д.) не имеющих государственной аттестации (сертификата по соответствующей специальности) или с истекшим сроком действия сертификата специалиста;
- проведение судебно-медицинской экспертизы экспертом (экспертами) осуществлено без поручения руководителя экспертного учреждения или по непосредственному поручению от каких-либо органов или лиц, назначивших экспертиз. Этот пункт может вызвать споры, т.к. в правилах по производству судебно-медицинских экспертиз указано, что судебно-медицинская экспертиза производится по поручению руководителя экспертного учреждения, замов или заведующих отделами. Кроме того, постановления могут быть именными с указанием конкретного экс-

перта, экспертного учреждения с формальным поручением руководителя, зама или заведующих отделами на производство экспертиз;

-использование при проведении судебно-медицинской экспертизы объектов исследования (вещественные доказательства, документы, в том числе и медицинские, предметы, образцы для исследования, в том числе сравнительного и др.), собранных самостоятельно, а не предоставленных органом или лицом, назначившим экспертизу, т.к. ст. 63 УПК КР, п. 22 Правил (общие положения) производства судебно-медицинских экспертиз в КР, п. 2.5 ст. 21 Закона КР о судебно-экспертной деятельности запрещен самостоятельный сбор доказательств экспертом;

-фальсификация доказательств (ст.326 УК КР) по гражданскому (п. 1) и уголовному(п.2) делам. В данной статье идет речь о фальсификации доказательств лицами, участвующими в деле или его представителем, работником органа дознания, следователем, прокурором или защитником. Следует отметить, что в данной статье о возможности фальсификации доказательств экспертами не указывается;

-отсутствие в установленном порядке предупреждения эксперта (экспертов) об ответственности по статьям 330, 331 УК КР за дачу заведомо ложного заключения или отказ от дачи заключения (например, акт судебно-медицинского исследования);

-отсутствие заявления эксперта (экспертов) о своем отводе перед проведением судебно-медицинской экспертизы или в процессе его проведения в случаях, предусмотренных в ст. 78,79 УПК КР (отвод эксперта, отвод специалиста);

-нарушение требований, предъявляемых ч. 1 ст. 84 УПК КР (заключение эксперта), и п. 7 ст. 29 Закона КР о судебно-экспертной деятельности (заключение эксперта или комиссии экспертов и его содержание), в которых кроме всего прочего, требуется и описание методик, использованных при проведении экспертизы;

-нарушение требований, предъявляемых ч.4 ст. 29 (вводная, исследовательская часть, выводы, подпись о предупреждении по ст. 330 и 331 УК КР и т. д.) и п. 35,36 Правил производства судебно-медицинских экспертиз в

КР (2012);

-использование при проведении судебно-медицинской экспертизы не действующих нормативных документов, а также не утвержденных отраслевых (ведомственных) методик;

-при нарушении п.12 Правил производства судебно-медицинских экспертиз в КР (2012), требующего обязательного участия нескольких экспертов, при необходимости-различных специальностей в случаях в указанных подпунктах:

1. Экспертиза по делам о привлечении к уголовной ответственности медицинских работников за профессиональные правонарушения;

2. Повторные экспертизы по материалам уголовных и гражданских дел;

3. Экспертиза по определению стойкой утраты трудоспособности;

4. Первичная экспертиза в особо сложных случаях (например, экспертиза состояния здоровья, возраста ,беременности и половой производительной способности, пола и т. д.);

-выход эксперта (экспертов) в своих выводах за пределы специальных знаний;

-вынесение обвинительного приговора судебному эксперту по ст. 330 УК КР (заведомо ложные показания, заключения эксперта, специалиста и неправильный перевод);

-определение тяжести вреда здоровью при психическом расстройстве и его связи с полученной травмой судмедэкспертом без предварительного проведения судебно-психиатрической, судебно-наркологической экспертизы (нарушения п.37 Правил судебно-медицинского определения тяжести вреда здоровью (общие положения);

-завершение судебно-медицинских экспертиз при не исполнении письменных требований судмедэксперта (комиссии) лицом, назначившим экспертизу (об эксгумации, о предоставлении мед. документов, объективном осмотре, образцов для сравнительного исследования и т. д.) и отсутствие письменного ответа на требование эксперта;

-производство судебно-медицинской экспертизы негосударственным экспертным учреждением по исследованию некоторых объектов. Закон о судебно-экспертной деятельности (ст.13, ч. 3.2; 3.9; 10) запрещает производство экспертиз трупов, следов человека (кровь,

сперма, слюна, потожировые выделения, волосы и т. д.) и экспертизу по правонарушениям в профессиональной деятельности врачей;

-производство экспертизы лицом, не имеющим гражданства Кыргызской Республики (согласно Закона о судебно-экспертной деятельности в КР от 24.06.2013 года).

Итак, заключение эксперта при несо-

блюдении судмедэкспертами требований действующих нормативных документов при осуществлении профессиональной экспертной деятельности может повлечь за собой признания заключения эксперта не существующим доказательством, что в свою очередь может негативно повлиять на полноту, обоснованность уголовного и судебного разбирательства.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Качина Н.Н. Правовые основы новых форм использования судебно-медицинских знаний в судопроизводстве. Труды VII Всероссийского съезда судебных медиков. Том 1, Москва, 2013, с. 96-97.

2. Прохоров В.Ю. Нарушения нормативно-правовых актов как причина непризнания заключения экспертов (Вестник судебной медицины, 2017, №3. Том 6, с. 51-53).

3. Мукашев М.Ш. Процессуальные нормы и возможность признания в уголовном судопроизводстве не имеющим юридической силы доказательством заключения судебно-медицинского эксперта(экспертов). Вестник

КНУ им.Ж.Баласагына . Материалы Международной научно-практической конференции “ Юридическое образование в Кыргызстане: история, современное состояние и перспективы” посвященной 60 летию образования Юридического института КНУ им. Ж.Баласагына 2013, с. 317-321.

4. Уголовно-процессуальный кодекс КР (2015)

5. Гражданский процессуальный кодекс КР (2015)

6. Закон КР об охране здоровья граждан КР (2005)

7. Закон о судебно-экспертной деятельности в КР (2013)

8. Уголовный кодекс КР (2015)

Для корреспонденции:

Мукамбет Мукашев, Заведующий кафедрой судебной медицины и правоведения КГМА академии им. И.А. Ахунбаева, доктор медицинских наук, профессор. E-mail. kafsudmed@mail.ru

Альберт Колопов, Заведующий отделом за соблюдением прав человека правоохранительными органами и в местах лишения свободы Аппарата Омбудсмана (Акыйкатчы) КР, кандидат политических наук. E-mail. kolopovalbert@mail.ru

Биймырза Айтмырзаев, доцент кафедры судебной медицины и правоведения КГМА им. И.К.Ахунбаева, кандидат медицинских наук. E-mail. kafsudmed@mail.ru

МАЗМУНУ / СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

АЛДЫНКЫ БЕТИ / ПЕРЕДОВАЯ / EDITORIAL

5 Кадыров А.С., Жданова Е.В., Губанкова И.А., Мырзалиев Б.Б., Бейшенбиев Т.Б. *Санарип ден соолук - чакырыктар жана чечүү жолдору. / Цифровое здоровье – вызовы и решения. / Digital health - challenges and solutions.*

11 Дуденко Е.В., Сыдыкова С. *Өтө сезгичтиктин биринчи жана төртүнчү түрү менен дарт табуу ыкмасын колдонуп кургак учукка каршы дарылардын аллергиясын табуу. / Сочетания Методов Диагностики Гиперчувствительности Первого И Четвертого Типа. / Detection of drug allergy to anti-tuberculosis drugs using a combination of methods for diagnosing hypersensitivity i and iv types.*

16 Тешебаева А.К., Жданова Е.В., Губанкова И.А., Сооромбаева А.А. *Балдардагы кургак учукту аныктоонун өзгөчөлүктөрү. Кыргыз республикасындагы көп дарыга туруктуу кургак учук менен ооруган балдарды дарылоонун жаңы режимдери. / Особенности диагностики туберкулеза у детей и подростков. Новые режимы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей в кыргызской республике. / Children diagnostic features of tuberculosis. New regimens in treatment multidrug resistant tuberculosis in children in kyrgyz republic.*

ОРИГИНАЛДУУ ИЗИЛДӨӨЛӨР / ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL RESEARCH

21 Токтогонова А.А., Кожомкулов Д.К., Муканбаев К.М., Кожомкулов М.Д. *Дарыга туруктуу сөөк-муун кургак учугун аныктоодогу молекулярдык-генетикалык диагностикалык усулдардын ролу. / Роль молекулярно-генетических диагностических методов при диагностике костно-суставного туберкулеза с лекарственной устойчивостью. / The role of molecular genetic diagnostic methods for diagnostics of bone-justic tuberculosis with drug resistance.*

26 Искакова А.Т., Калмамбетова Г. И., Слизкий А., Мурзабекова Т.Б., Тилебердиева А., Сыдыкова М. *Кыргыз Республикасында кургак учуктун дарыга туруктуу түрлөрүн аныктоодогу Line Probe Assay колдонуу тажрыйбасы. / Опыт применения Line Probe Assay для выявления устойчивых форм ТБ в Кыргызской Республике. / Experience on the use of Line Probe Assay for the detection of drug resistant TB in the Kyrgyz Republic.*

КЛИНИКАЛЫК МЕДИЦИНА / КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА / CLINICAL MEDICINE

29 Жданова Е.В., Тешебаева А. К, Б.Б, Губанкова И.А., Сооромбаева А.А. *Кыргыз республикасындагы көп дарыга туруктуу кургак учук менен ооруган бейтаптардын клиникалык учурларын көрсөтүү. / Демонстрация клинических случаев больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в кыргызской республике. / Demonstration of clinical cases of patients with multi-drug resistant tuberculosis in kyrgyz republic.*

34 Кадыров А.С., Мырзалиев Б.Б., Жданова Е.В., Губанкова И.А., Сооромбаева А.А., Дуйшекеева А.Б. *Кыргыз республикасында кургак учукка каршы жаңы препараттарды жана көп дарыга туруктуу кургак учукту дарылоонун жаңы режимдерин жайылтуу. / Внедрение новых противотуберкулезных препаратов и новых режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в кыргызской республике. / Implementation of new anti-tuberculosis drugs and regimen in treatment of multi-drug resistant tuberculosis in kyrgyz republic*

40 Токтогонова А.А., Кожомкулов Д.К., Муканбаев К.М., Кожомкулов М.Д. *Көп дарыларга туруктуу кургак учук бейтаптарынын хирургиялык дарылоосунун натыйжалуулугу. / Результативность хирургического лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. / Efficiency of surgical treatment in patients with multi drug tuberculosis.*

45 Муканбаев К.М., Стамбекова К.Н., Кудайбердиев Т.Х. *Эркек жыныстык органдарынын кургак учугу. / Туберкулез мужских половых органов. / Tuberculosis of the male reproductive organs.*

52 Муканбаев К.М., Кожомкулов Дж.К., Кудайбердиев Т.Х., Дуденко Е.В., Сыдыкова С. *Заара-жыныс мучолору жана соок муун кургак учугунун цитокин балансы. / Цитокиновый баланс при мочеполовом и костно-суставном туберкулезе. / Cytokine balance in urogenital and osteoarticular tuberculosis.*

60 Сейилканов Б.К. *Туберкулез плевритинин диагностикасы. / Диагностика экссудативного плеврита туберкулезной этиологии. / Diagnostics of the exudative pleuritis of tuberculosis etiology.*

ПРОФИЛАКТИКАЛЫК МЕДИЦИНА / ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА / PREVENTATIVE MEDICINE

64 Кадыров А.С., Жданова Е.В., Губанкова И.А., Сагындыкова С., Мырзалиев Б.Б., Сулайманова М.И. *Кыргыз Республикасында кургак учукка каршы дары-дармектердин терс таасирлери. / Нежелательные явления противотуберкулезных препаратов в Кыргызской Республике. / Adverse events of TB drugs in Kyrgyz Republic.*

68 Кадыров А.С., Мырзалиев Б.Б., Ахматов М.Б., Сулайманова М.И. *Кыргыз Республикасындагы кургак учук менен ооруган бейтаптар үчүн пилоттук видео-көзөмөлдөп дарылоонун алдын ала жыйынтыктары. / Предварительные результаты пилотирования видео-контролируемого лечения для пациентов с туберкулезом в Кыргызской Республике. / Preliminary result of piloting video-observed treatment for patient with tuberculosis in Kyrgyz Republic.*

МААЛЫМАТ/ ИНФОРМАЦИЯ / INFORMATION

73 Международная Хартия Пациентов больных туберкулезом

ПРАКТИКАЛЫК САЛАМАТТЫК САКТОО / ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ / PRACTICAL HEALTHCARE

75 Рекомендации ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину

129 Title: Shorter treatment regimen (STR) for multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) - first outcomes in the Kyrgyz Republic

130 Часто задаваемые вопросы по внедрению новой рекомендации ВОЗ по использованию более короткой схемы лечения МЛУ-ТБ в рамках программы

140 Часто задаваемые вопросы Обновленные и сводные руководства для управления ЛТИ на уровне программы: критическое действие для достижения целевых задач Стратегии ВОЗ по борьбе с ТБ

143 Латентная туберкулезная инфекция

МААЛЫМАТ/ ИНФОРМАЦИЯ / INFORMATION

146 Бримкулов Н.Н., Касымов О.Т *Бмсж боюнча астана декларациясы - XXI кылымда дүйнөлүк саламаттыкты сактоонун көрүнүүсү. / Астанинская декларация по пмсн – видение мирового здравоохранения в XXI веке. / Astana primary health care declaration – global healthcare view in XXI century.*

152 Астанинская Декларация *Глобальная конференция по первичной медико-санитарной помощи: от Алма-Атинской декларации к всеобщему охвату услугами здравоохранения и Целям в области устойчивого развития Астана, Казахстан, 25 и 26 октября 2018 г.*

КЛИНИКАЛЫК МЕДИЦИНА / КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА / CLINICAL MEDICINE

157 Ногаева М.Г., Бримкулов Н.Н. *Оорунун узактыгына жараша ревматоиддик артрит менен ооруган бейтаптарда инфликсимабдын эффективдүүлүгү. / Эффективность инфликсимаба у больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности болезни. / The efficacy of infliximab in patients with rheumatoid arthritis depending on the duration of illness.*

163 Джайлобаева К.А., Арыкова А., Абдурахманов И.У., Каюмов К.Ж., Исмарова Г.С. Габова А.А. *Өнөкөт бөйрөк ооруларынын прогрессиясынын гемодинамикалык жагдайлары. / Гемодинамические факторы прогрессирования хронической болезни почек. / Hemodynamic progression factors of chronic disease kidney.*

ПРОФИЛАКТИКАЛЫК МЕДИЦИНА / ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА / PREVENTATIVE MEDICINE

170 Джумагулова А.А., Муканбеткеримова Г.М., Ашакеева Ж.К. Укуева Н.Ж. *Кененин чагуусунан жабыркаган адамдардын эпидемиологиялык мүнөздөмөсү жана кене аркалуу жугуучу жугуштуу оорулардын өзгөчө кырдаалдагы алдын алуусун изилдөө ыкмалары. / Эпидемиологическая характеристика лиц, пострадавших от укуса клещей, и обоснование подходов к экстренной профилактике клещевых инфекций. / Epidemiological characteristics of persons affected by tick bites and justification of approaches to emergency prevention of tick-born infections.*

ПРАКТИКАЛЫК ДАРЫГЕРГЕ ЖАРДАМ / ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ / HELP TO THE PRACTICAL DOCTOR

179 Осмоналиев М.К., Шакирова А.Т., Койбагарова А.А., Мадрахимова А. *«Флагил» - кош бойлуу аялдардын гарднереллез (бактериалдык вагиноз) оорусу менен ооругандарга колдонулуучу биринчи даары. / “Флагил” - препарат первого выбора в терапии беременных женщин, страдающих гарднереллезом (бактериальным вагинозом). / “Flagil” - the drug of first choice in the treatment of pregnant women with gardnerellosis (bacterial vaginosis).*

185 Мукамбет Мукашев, Альберт Колопов, Биймырза Айтмурзаев. *Укук колдонуу практикасындагы “Далилдоо” сыяктуу чыгарылган экспертанын корутундусун тааныбай коюунун мумкун болгон себептери. / Возможные причины непризнания заключения эксперта как “Доказательство” в правоприменительной практике. / Possible reasons for the non-recognition of an expert opinion as a “Proof” in law enforcement.*

“Кыргызстандын саламаттык сактоосу” илимий-практикалык журналы

Научно-практический журнал “Здравоохранение Кыргызстана” №1 2019-март 1938 ж/г

Чыгып баштады / Издается

Редакциянын дареги / Адрес редакции: 720005

Кыргыз Республикасы Бишкек ш. Байтик Баатыр көчөсү 34 / Кыргызская Республика г. Бишкек, ул. Байтик Баатыра 34 Чейрек саны /

Ежеквартальный тираж: 400экз. Заказ №3

Басылып чыгарылды / Отпечатано в типографии:

Кыргыз Республикасы Бишкек

Кыргызская Республика г. Бишкек ул. Орозбекова 44

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ СТАТЕЙ В НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ “ЗДРАВООХРАНЕНИЕ КЫРГЫЗСТАНА”

Учреждение Редакции научно-практического журнала зарегистрировано Министерством Юстиции Кыргызской Республики, признается Высшей аттестационной комиссией Кыргызской Республики. Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Учредителем учреждения редакции научно-практического журнала “Здравоохранение Кыргызстана”, является министерство здравоохранения Кыргызской Республики. Учредителем журнала является учреждение.

Статьи публикуются на кыргызском, русском, английском, языках.

Редакция журнала «Здравоохранение Кыргызстана» приглашает к сотрудничеству и информирует авторов, что принимает к публикации передовые и оригинальные статьи, предварительные сообщения о новых явлениях и достижениях, а также их подробное описание, дискуссионные статьи, обзоры и лекции, рецензии к статьям. Не принимаются материалы, ранее опубликованные или направленные в другие журналы и сборники. Тематика публикаций включает широкий круг вопросов химии, биологии, медицины, новых технологий, а также материалы социально-психологических наук. Редакция просит авторов руководствоваться приведенными ниже требованиями. Статьи, поступившие в редакцию, проходят экспертизу членов редакционного совета по отраслевым направлениям и по необходимости направляются на анонимное рецензирование.

К оформлению статей предъявляются следующие требования:

- I. Авторы должны определить раздел, в который следует поместить статью. Объем статьи, включая список литературы, таблицы и рисунки с подрисуночными надписями, аннотацией и ключевыми словами не должен превышать 15 страниц печатного текста, включая титульную страницу.
 1. УДК,
 2. фамилия и имя отчества каждого автора,
 3. название статьи, которое должно быть кратким и информационным,
 4. аннотацию,
 5. ключевые слова
 6. название статьи (обязательно должны быть на 3-х языках: кыргызском, русском и английском),
 7. основной текст,
 8. список литературы,
 9. таблицы и подписи под схемами, рисунками и графиками.Объем статьи не меньше – 15 страниц. Любые графические объекты допускаются (рисунки, графики, таблицы).
- II. 1. Текст должен быть набран в программе Word любой версии, представляется в твердом и электронном виде. - Шрифт текста – Times New Roman; - Формат бумаги А 4 (210 x 297 мм); - Размер шрифта – 14 кегль; - Интервал – 1,5 - Поля: верхнее – 20 мм, нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. - Красная строка – 10 мм, - Выравнивание по ширине; - Абзацный отступ – 1 см;
 2. Наличие УДК (Универсальной десятичной классификации).
 3. Рецензии на статью обязательны. Рецензию представить от ведущих специалистов по отрасли, но не от своего научного руководителя.
 4. Страницы статьи должны быть пронумерованы последовательно.
 5. Список литературы прилагается в конце статьи, ссылки в тексте на цитируемую литературу даются в квадратных скобках.
 6. К статье прилагаются краткие сведения об авторах по образцу.
 7. Рецензия (одна статья – одна рецензия).
 8. Рабочий и домашний телефоны.
 9. Электронный адрес.
 10. При комплектовании журнала будет действовать правило «один автор – одна статья» - один журнал.
 11. Таблицы, рисунки (иллюстрации) должны быть подписаны.

III. Аннотации и ключевые слова на кыргызском, русском и английском, где описывается предмет и выводы по статье, должны отвечать требованиям информативности, содержательности и качеству перевода. Аннотация не менее 200-300 слов, ключевые слова от 7 до 10 слов или словосочетаний. Формулы должны быть набраны в соответствующем редакторе. Таблицы должны быть озаглавлены, не допускается наличия в них пустых граф. Условные сокращения и символы следует пояснять в примечании. Иллюстративные материалы представляются в форматах: для фото, рисунков – jpeg; графики, диаграммы, схемы и т.п. – xls, cdr. На обороте рисунка или под ним указывается фамилия автора, название статьи и номер рисунка.

VI. Список литературы составляется в той последовательности, в какой она используется в статье.

а) для статей – фамилии и инициалы авторов, полное название статьи, название журнала, год издания,
б) для диссертаций – фамилию и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, место издания и год.

Авторы должны ссылаться на отечественных авторов и на журналы медицинского профиля КР.

V. Сведения об авторах К рукописи в конце статьи после списка литературы прилагаются сведения о каждом авторе на 3-х языках (кыргызском, русском и английском): справка о каждом из авторов статьи с указанием фамилии, имени, отчества; места работы (полностью указать учреждение, город, страну), ученой степени; ученого звания; домашнего, служебного или мобильного телефонов; электронного и почтового адресов (для связи с редакцией).

Все статьи, поступившие в редакцию рецензируются. При необходимости статья может быть возвращена автору на доработку. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией ее окончательного варианта. Редакция оставляет за собой право внесения в текст редакторских изменений, не искажающих смысла статьи. Статьи публикуются по мере поступления.

В редакцию необходимо представить электронную версию статьи в полном соответствии с распечаткой. В таблицах, рисунках, формулах не должно быть разночтений в обозначении символов, знаков. Рисунки должны быть четкими, чистыми. На рисунки и таблицы в тексте должны быть ссылки.

Иллюстративный материал: а) таблицы должны быть озаглавлены, содержать четко обозначенные графы; б) ссылки на рисунки и таблицы указываются в тексте в соответствующих местах г) каждый рисунок или график должен иметь комментарий;

Редколлегия оставляет за собой право на научное и литературное редактирование статьи. Рукописи не возвращаются. Публикация статей в журнале свидетельствуют о том, что редколлегия разделяет положения, излагаемые автором. В необходимых случаях редколлегия оставляет за собой право высказать свои взгляды на проблему в виде комментария. В научных публикациях должны строго соблюдаться авторские права.

Рукописи направлять в редакцию журнала по адресу: г.Бишкек, ул. Байтик-Баатыра, 34, кабинет 11.

Телефон для справок: (312) 54-45-75, (996)772-91-91-50, (996)700-73-72-41.

e-mail: zdrav.kg@mail.ru, info@zdrav.kg

сайт: www.zdrav.kg

Кургак учук менен күрөшүү: эрктүүлүктүн жана оорунун тары



2017-жылдын январь айында USAIDдин каржылык колдоосунун негизинде ишке ашырылып жаткан Challenge TB долбоорунун жардамы менен Адилетти дарылоонун жаңы жеке режими менен дарылай баштадык. Дарылануунун бул 20-24 айлык курсу терс таасирлери азыраак жаңы дары-дармектерди камтыйт. Бедаквиллин, Кыргызстанда КУ менен күрөшүүнүн жаңы жолу, ал эми стандарттык дарылануу Адилет сыяктуу ДКТ-КУ менен ооруп кыйналып жүргөн бейтаптардын болгону 11% гана жардам бере алат.

Адилет жаңы режим менен дарылана баштагандан 6 ай өткөн соң ооруканадан чыкты, ал кайрадан үй-бүлөсүнө кайтып барды, азыр айдоочу болуп иштеп жатат жана ал дарылануусун аяктап, толугу менен таптаза айыга турган күн дагы келерине ишенет.

“Мен жаңы дарыларды ичип баштаганда, айырмачылыгын дароо эле сездим” –деп айтты Адилет. “ мурунку дарылар боор менен ашказанды талкалайт”-дейт ал, өзүнүн кичинекей жүк ташуучу машинесинин терезесинен шыкаалай карап, - ошондой эле, моралдык жактан дагы абдан оор”.

Кандай гана болбосун, Адилет дарылануунун жаңы режиминде дарылардын тийгизген терс таасирлеринен кыйналган жок, жана ар бир күн үчүн дарылануунун күн тартибин түзүп алды. “Мен эртең мененки саат 9.00 дарыларымды ичүү үчүн үй-бүлөлүк медицина борборуна барам, андан кийин кечки 5 же 6 чейин иштейм”. Ал акырын жылмайып, “анан үйгө барганда дагы үй иштери менен алек болом” деп өз сөзүн улантты. Адилет акыркы бир нече жылдардын ичинде КУ ооругандан улам алсырап кеткен, бактыга жараша дарыланууну баштагандан бери ал кайрадан 10 кг кошту. Ал жөтөлбөй дагы, күн сайын эти ысып кыйналбай дагы калды. Ал үчүн кайрадан жумушуна барып иштегенди уланткандан башка эч нерсе маанилүү эмес. “Дарылоонун стандарттык схемасында, мен абдан алсырап кеткем, ал тургай иштей албай калгам. Жумушум жөнүндө кайдагы сөз! Мен таблеткаларды ичкенден кийин, ал тургай олтура дагы албай калгам. Мен күнү бою шалдырап гана жата берчүмүн, эч нерсе жасагым келчү эмес. Мен таблеткаларды үй-бүлөлүк медицина борборунда эмес, үйдө иче баштагам, анткени мен таблеткаларды ичкенден кийин абдан кыйналчумун, ал тургай 10 мүнөттө басып жете турган үйүмө чейин басып жете албай калгам”.

Нурбубу Батырбаева, Кара-Балта шаардык КУ менен күрөшүү ооруканасынын дарыгери жана жетекчинин орун басары, Адилет ушул жерден дарылоонун жаңы режими менен дарылана баштаган, Нурбубу бейтаптарда болуп жаткан өзгөрүүлөрдү байкагандыгын айтап. “Бул күн менен түн сыяктуу”, - дейт ал, - жеке схема боюнча биз жакшы өзгөрүү болуп жаткандыгын бир нече жумадан кийин дароо байкайбыз, себеби бейтаптар дарыларды ичкенде кыйналбай башташат. Биз мурда, дары-дармектерге туруктуу КУ менен ооруган бейтаптарды стандарттык схема менен дарылаганда, биз көп убакытка чейин жыйынтыгын байкай алчу эмеспиз. Кээде таптакыр жыйынтык болчу эмес”.

Адилет, 43 жашта, үй-бүлөлүү, үч баланын атасы, Бишкектин чыгыш тарабындагы айылда жашайт, акыркы алты жыл бою өмүр, жашоо үчүн күрөшүп келе жатат. Адилет, кургак учуктун татаал формасы болуп эсептелген дары-дармектерге кеңири туруктуу кургак учук (ДКТ-КУ) менен ооруп жатат, бул эң эле жок дегенде, кургак учуктун төрт негизги натыйжалуу дары-дармектерине туруктуу кургак учуктун (КУ) сейрек кездешүүчү формасы. Ал дарыланууну бир нече жолу баштап, кайрадан таштап койгон: Ал кээде өзүн абдан жакшы сезип калганда дары ичкенди токтотуп койчу, кайра абалы начарлай баштаган учурда дарыланууну улантчу. Дарылануу цикли, ичип жаткан дары-дармектердин тийгизген терс таасирлери менен коштолчу, бул ага ооруга караганда көбүрөөк азаптанууларды алып келген.

Кыргызстанда, 2014-жылы каттоого алынган дары-дармектерге туруктуу кургак учук менен ооруган төрт бейтаптын бирөөсү ооруга жеңдирип койду, төртөөнүн ичинен болгону экөө гана ийгиликтүү айыгып кетишти. “Дарылоонун стандарттык режими боюнча сен таблеткаларды күндө ичишиң керек, иче турган таблеткалар абдан көп – 20дан ашыкты бир ичүүгө туура келет. Сиз билесизби, Сиз абдан кыйналасыз жана Сиз аларды бир эле ай, же 12 ай дагы ичпейсиз, тескеринче 2 жыл ичесиз. Анан дагы эч кандай оңолуу болбойт, сен бул таблеткаларды эмне үчүн ичип жатканыңды түшүнбөгөндөн кийин, аны иче бергенди улантуу дагы абдан кыйын”. Адилеттин айтуусу боюнча, Кара-Балта ооруканасында дарыланып жатканда, көптөгөн жаш адамдар КУ көз жумгандарын көргөн, себеби алар дарыланууну таштап салышкан.

Дарыланууну аягына чыгарбай үзгүлтүккө учуратуу же токтотуп салуу бейтапты рецидивге айлантышы мүмкүн жана дарыларга туруктуулукта дагы күчөтүп жиберет. “Мен күн сайын эле дарыланууну токтоткум келчү” деп мойнуна алат Адилет. Бирок, жаңы дары-дармектер менен жаңы үмүт дагы пайда болду, ал бул айыгуунун акыркы жолу экендигин түшүнгөн соң, бардык күчүн жумшап дарыланууну уланта баштады. Адилет кант диабети менен ооруп жүргөндө КУ жуктуруп алган, анын ден соолугунун мындай абалы КУ өөрчүү коркунучун үч эсеге көбөйтөт. Ал анын жан дүйнөсүнүн абалы абдан оор болгондугун айтап, себеби Кыргызстанда КУ “коомдук оору” катары каралат жана бул ооруну абдан сын көз караш менен кабыл алышат. “Бирок, мен иликтеп көрдүм, КУ байлар дагы, билимдүүлөр деле жугузуп алышарын түшүндүм, ошондуктан, мындан уяла турган эч нерсе жок. Балким, КУ болгон сынчыл көз караштар жоюлуп деле кетсе керек”. Азырынча, ал өзүнүн ким экендигин ачыкка чыгарбай турууну, сүрөтүн көрсөтпөөнү туура көрөт, ал ооруну айланасындагылардан купуя сыр катары сактоону туура көрөт. КУ жөнүндө ачык айтылып жүргөн сынчыл көз караштар, ооруган адамдардын дарылануунун заманбап жолун издөөдөн жана дарылануусун аягына чыгаруудан дагы коркуусуна алып келүүдө. Адилет азыр дарылануусун аягына чыгарууга даяр, ал КУ менен ооруган башка бейтаптарды алардын дарылануусун улантууга жардам берүү аркылуу колдоо көрсөтө алат. Ал КУ менен күрөшүү кандай кыйын экендигин билет, ошол эле учурда ал дарылануунун жаңы режими аркылуу ооруну жеңе алгандыгын түшүнөт.

АКШнын Өкмөтү АКШнын Эл аралык Өнүктүрүү Агенттиги аркылуу 2016-2019-жылдар үчүн Challenge TB программасына 1.9 миллион доллар бөлдү.

USAID тарабынан каржыланып жаткан Challenge TB программасы Бүткүл Дүйнөлүк Саламаттыкты сактоо Уюму тарабынан сунушталып жаткан дарылануунун жаңы жолун жана жаңы дары-дармектерди Кыргыз Республикасындагы КУ менен ооруган ар бир бейтапка жеткирүү үчүн жергиликтүү өнөктөштөр менен кызматташып иштеп жатат.



**ПРИШЛО ВРЕМЯ ОСТАНОВИТЬ ТУБЕРКУЛЕЗ!
КУРГАК УЧУКТУ ТОКТОТУУГА УБАКЫТ КЕЛДИ!**

