
Проблемные статьи и обзоры

УДК 616-002.5-084:314.015] (476)

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ МЕРОПРИЯТИЙ ПО НАУЧНОМУ ОБЕСПЕЧЕНИЮ ПОДПРОГРАММЫ «ТУБЕРКУЛЕЗ» ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРОГРАММЫ «ЗДОРОВЬЕ НАРОДА И ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ» (2016–2020)

Г.Л.Гуревич, Е.М.Скрягина, Т.Н.Глинская, Л.К.Суркова, Д.А.Климук

Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск, Республика Беларусь

Республика Беларусь – страна высокого приоритета по туберкулезу в Европейском регионе, относящаяся к тридцати странам с высоким бременем рифампицин-устойчивого, то есть лекарственно-устойчивого, туберкулеза в мире. Социально-экономическая значимость проблемы туберкулеза обусловила разработку одноименной подпрограммы государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» с выбором в качестве приоритетных задач предотвращения смертности, предупреждения заболеваемости и обеспечения качественным лечением пациентов с множественными лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. В рамках мероприятий по научному обеспечению подпрограммы обоснованы с использованием методологии доказательной медицины и проведены разноплановые исследования, направленные на решение поставленных задач. Основным результатом реализации подпрограммы в 2016–2020 гг. явились разработка и внедрение в практику отечественной противотуберкулезной службы новых методов оказания медицинской помощи пациентам, больным туберкулезом, прежде всего, вызванным лекарственно-устойчивыми микобактериями. В статье систематизирована информация об основных результатах выполнения завершённых мероприятий по научному обеспечению подпрограммы «Туберкулез», включая оценку их медицинской и социально-экономической эффективности.

Ключевые слова: государственная программа; подпрограмма; мероприятие по научному обеспечению; туберкулез; медицинская помощь; новые методы; медицинская, социальная, экономическая эффективность.

Введение. Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» (далее – ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии») – ведущее научно-практическое учреждение Республики Беларусь, одним из приоритетных направлений научной деятельности которого является разработка новых методов оказания медицинской помощи пациентам с туберкулезом. Результатом являются создание инновационных методов диагностики заболевания и определения лекарственной чувствительности/устойчивости возбудителя; разра-

ботка и адаптация схем и режимов химиотерапии противотуберкулезными лекарственными средствами; обоснование научных подходов к персонализации химиотерапии на основе мониторинга переносимости и наличия нежелательных явлений; разработка эффективных малоинвазивных вмешательств для целей фтизиатрии и пульмонологии; обоснование новых организационных форм противотуберкулезной работы. Особое внимание уделяется решению проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза, поскольку Республика Беларусь является страной высокого приоритета по тубер-

кулезу в Европейском регионе и относится к тридцати странам с высоким бременем рифампицин-устойчивого, то есть лекарственно-устойчивого, туберкулеза в мире [1].

Проведению столь ответственного блока мероприятий по научному обеспечению подпрограммы «Туберкулез» предшествовал накопленный опыт выполнения ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» целого ряда фундаментальных и прикладных исследований в области фтизиатрии, в частности;

по изучению особенностей накопления мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину и изониазиду, с использованием молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности;

направленных на создание тест-системы для молекулярно-генетической диагностики туберкулеза и установление молекулярных механизмов формирования резистентности возбудителя туберкулеза в условиях Республики Беларусь;

обосновывающих подходы к мониторингованию лекарственно-устойчивого туберкулеза в Республике Беларусь с созданием национальной коллекции лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза;

по вопросам иммунотерапии, применения клеточной и регенеративной медицины во фтизиатрической практике (способ иммунотерапии пациентов с мультирезистентным туберкулезом с использованием аутологичных культур дендритных клеток, выделенных из костного мозга, праймированных антигенами микобактерий);

направленных на выявление и анализ причин и механизмов возникновения и коррекции нежелательных явлений химиотерапии пациентов с туберкулезом (разработка и внедрение методов диагностики, лечения и профилактики неврологических осложнений) и тактики инвазивных торакальных вмешательств при лекарственно-устойчивом туберкулезе (изучение сравнительной эффективности резекции легкого и экстраплевральной торакопластики у пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью);

посвященных сложным аспектам коморбидной патологии (научное обоснование организационно-методических форм профилактики, диагностики и лечения пневмоний и множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза).

В рамках оригинальных исследований 2006–2015 гг. получены значимые научные и практические результаты, прежде всего, направленные на удовлетворение потребностей практического здравоохранения. Предшествующий опыт и результаты научных изысканий, анализ эпидемиологиче-

ских тенденций и закономерностей основных медико-демографических показателей при туберкулезе в Республике Беларусь, изучение мировых достижений в данной области позволили обосновать основные задачи подпрограммы «Туберкулез» на 2016–2020 годы и сформулировать направления научных исследований в рамках мероприятий по научному обеспечению.

Оценка и анализ полученных результатов с доказательной точки зрения, обоснование медицинской и социально-экономической эффективности реализации мероприятий подпрограммы направлены на популяризацию научных достижений и будут способствовать распространению передового опыта.

Цель работы – провести анализ результативности выполнения раздела по научному обеспечению подпрограммы «Туберкулез» Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» за период 2016–2020 гг. [2].

Материалы и методы. Материалом для исследования служили данные заключительных отчетов о НИОК(Т)Р отдельных мероприятий по научному обеспечению (всего – 7 мероприятий), сведения об освоении научно-технической продукции, материалы отчета по научно-организационному сопровождению подпрограммы [3]. Использовались методы системного и медико-социологического анализа, расчета и анализа экономической эффективности.

Результаты и их обсуждение. Основными результатами выполнения подпрограммы являются разработанные методы диагностики туберкулеза и его дифференциальной диагностики с другими заболеваниями; методы лечения пациентов с туберкулезом и медицинской профилактики, используемые в фтизиатрии и смежных дисциплинах.

Далее представлены итоги выполнения наиболее значимых заданий.

В рамках мероприятия 12 «Разработать и внедрить комплексный метод диагностики мультирезистентного туберкулеза с использованием ускоренных бактериологических и молекулярно-генетических исследований» (2016–2017) проведена сравнительная оценка эффективности диагностики туберкулеза (в том числе, рифампицин-устойчивого туберкулеза и множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза) по критериям специфичности и чувствительности, своевременности и длительности с использованием:

бактериоскопического метода (исследование мокроты и другого клинического материала с окраской по Цилю-Нильсену);

бактериологического метода (рутинного традиционного – культивирование на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена и ускоренного метода с использованием автоматизированной бактериологической системы Bactec MGIT 960);

молекулярно-генетических методов исследования клинического материала (тест Xpert MTB/Rif, амплификация и гибридизация с линейными зондами (LPA)), направленных на обнаружение ДНК возбудителя;

совокупности используемых методов.

Продемонстрировано, что дополнение традиционного спектра диагностических исследований (бактериоскопия и культивирование микобактерий на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена с последующим определением лекарственной чувствительности возбудителя) блоком ускоренных исследований позволяет сократить сроки выделения культуры микобактерий туберкулеза в 1,68 раза (с 32 до 19 дней), сроки проведения теста лекарственной чувствительности культуральным методом в 1,67 раза (с 57 до 34 дней); дополнение блока диагностики на момент проведения научного исследования молекулярно-генетическими методами позволило поставить диагноз туберкулеза в 62,0% случаев (выявление кислотоустойчивых микобактерий методом бактериоскопии по Цилю-Нильсену было отмечено в 32,44% случаев); сроки получения результатов теста на лекарственную устойчивость микобактерий к противотуберкулезным лекарственным средствам при использовании молекулярно-генетических методов сокращались на 42–44 дня.

В результате, разработаны комплексный метод диагностики мультирезистентного туберкулеза на основе одновременного использования молекулярно-генетических и ускоренного бактериологического исследований и алгоритм проведения диагностики мультирезистентного туберкулеза на основе данного метода.

Метод заключается в одновременном проведении на одном образце клинического материала микроскопического исследования мазка по Цилю-Нильсену, молекулярно-генетического теста, позволяющего обнаружить ДНК *M.tuberculosis* и определить устойчивость возбудителя туберкулеза к рифампицину, молекулярно-генетического метода гибридизации с ДНК-зондами, позволяющего выявить устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным лекарственным средствам первого и второго ряда, посева и теста лекарственной чувствительности с использованием автоматизированной бактериологической системы. Подготовлена и утверждена инструкция по при-

менению «Комплексный метод и алгоритм диагностики мультирезистентного туберкулеза на основе одновременного использования молекулярно-генетических и ускоренного бактериологического исследований» (регистрационный №105-1117, утверждена 01.12.2017).

Алгоритм ускоренной лабораторной диагностики представлен на рис. 1.

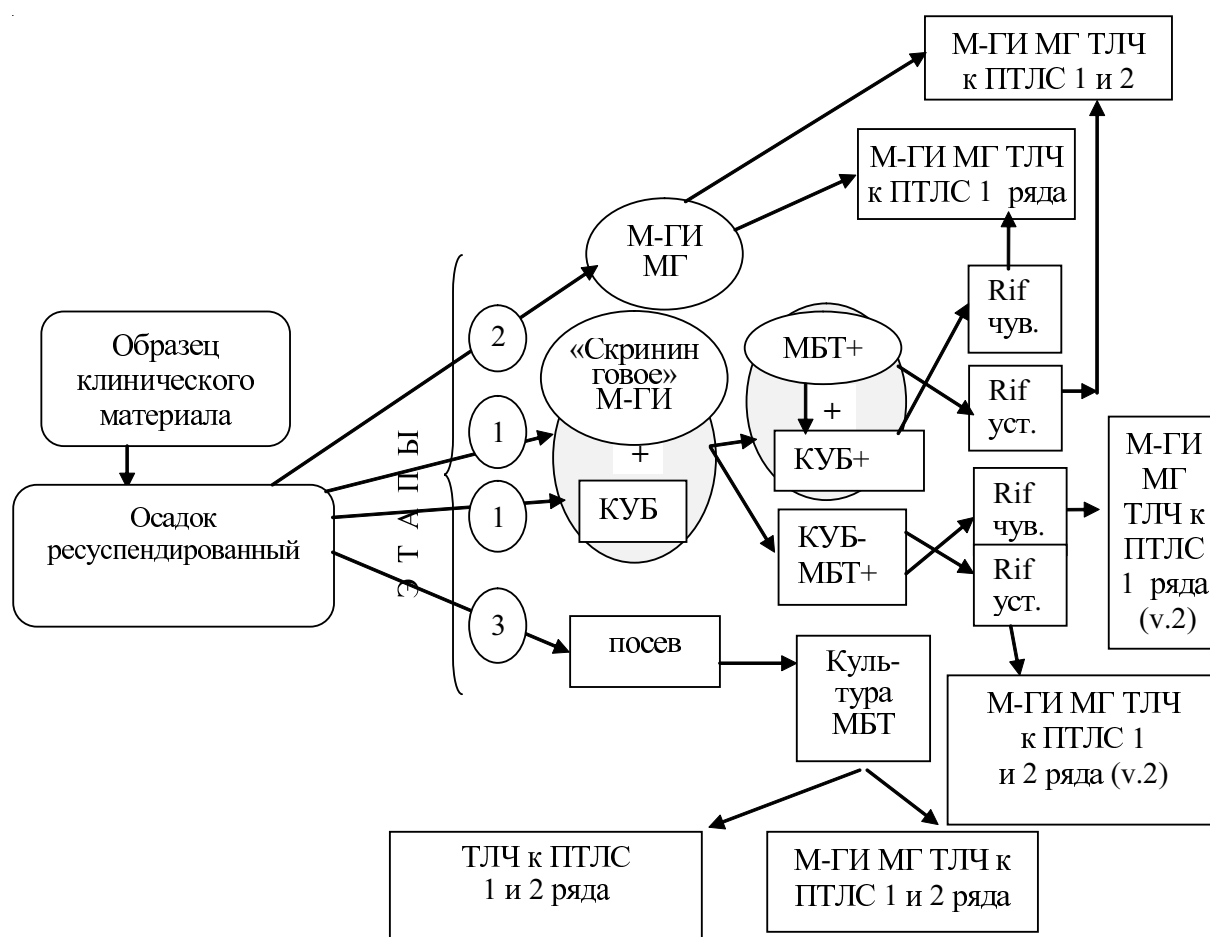
Внедрение разработки позволяет за счет ускоренной диагностики своевременно поставить диагноз туберкулеза легких и осуществить проведение теста лекарственной чувствительности молекулярно-генетическими методами. Особое значение это имеет в случае туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. При наличии предикторов лекарственно-устойчивого туберкулеза пациенту до окончания полного цикла диагностических мероприятий обоснованно назначается показанная химиотерапия. При этом исключается этап проведения лечения туберкулеза как лекарственно-чувствительного, продолжительность которого составляет до 3 месяцев. Именно такой интервал времени необходим для получения результатов посева с использованием культурального метода в рамках рутинного бактериологического исследования. Данный подход позволяет повысить эффективность лечения туберкулеза и обеспечивает медицинский эффект.

Экономический эффект достигается за счет сокращения сроков лечения в стационарных условиях, социальный – за счет улучшения качества жизни пациента, минимизации эпидемиологических рисков.

В рамках мероприятия 17 «Разработать и внедрить алгоритм диагностики заболеваний органов дыхания с использованием малоинвазивных видеоассистированных оперативных вмешательств» в ходе ретроспективного и проспективного исследований оценена диагностическая значимость в дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний легких комплекса лабораторных, инструментальных и хирургических методов.

Установлена высокая диагностическая значимость сочетания определенных методов при следующих вариантах клинико-рентгенологических проявлений заболеваний органов дыхания:

при диссеминированных процессах в легких с целью выявления в мокроте микобактерий туберкулеза культуральным методом эффективно использование Bactec MGIT; для обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза и определения чувствительности/устойчивости возбудителя к рифампицину – тест Xpert MTB/Rif, предпочти-



ДНК МБТ – дезоксирибонуклеиновая кислота туберкулезных микобактерий; Rif чув. – рифампицин чувствительный; Rif уст. – рифампицин устойчивый; 1 – «Скрининговое» М-ГИ – молекулярно-генетическое исследование для одновременного обнаружения ДНК МБТ и определения устойчивости МБТ к рифампицину; 2 – М-ГИ МГ – молекулярно-генетический метод гибридизации с ДНК-зондами для определения устойчивости МБТ к ПТЛС 1-го и 2-го ряда; ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности; 3 – культуральный метод; КУБ – кислотоустойчивые микобактерии; ПТЛС – противотуберкулезные лекарственные средства

Рис. 1. Алгоритм ускоренной лабораторной диагностики рифампицин-устойчивого/мультирезистентного туберкулеза с использованием комплексного метода

тельный метод лучевой диагностики – мультиспиральная компьютерная томография, для иммунологической диагностики (определения клеточного ответа на пептидные микобактериальные антигены) – проведение квантиферонового теста;

при округлых образованиях в легких с целью выявления в мокроте микобактерий туберкулеза культуральным методом эффективно использование Bactec MGIT, предпочтительный метод лучевой диагностики – мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением (Йогексол, 350 мг/кг), информативны также иммунодиагностика (диаскинтест, квантифероновый тест), оценка уровня аденозиндезаминазы в сыворотке крови, других биологических средах для подтверждения специфичности инфекционного процесса;

при инфильтративно-пневмонических процессах с целью выявления в мокроте микобактерий туберкулеза культуральным методом эффективно использование Bactec MGIT, для обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза и определения чувствительности/устойчивости возбудителя к рифампицину – тест Xpert MTB/Rif, предпочтительный метод лучевой диагностики – мультиспиральная компьютерная томография, инструментальной – фибробронхоскопия; информативны также иммунодиагностика (диаскинтест, квантифероновый тест), оценка уровня аденозиндезаминазы в сыворотке крови, других биологических средах для подтверждения специфичности инфекционного процесса.

Продемонстрировано, что проведение видеоассистированной торакоскопии (ВАТС) с целью

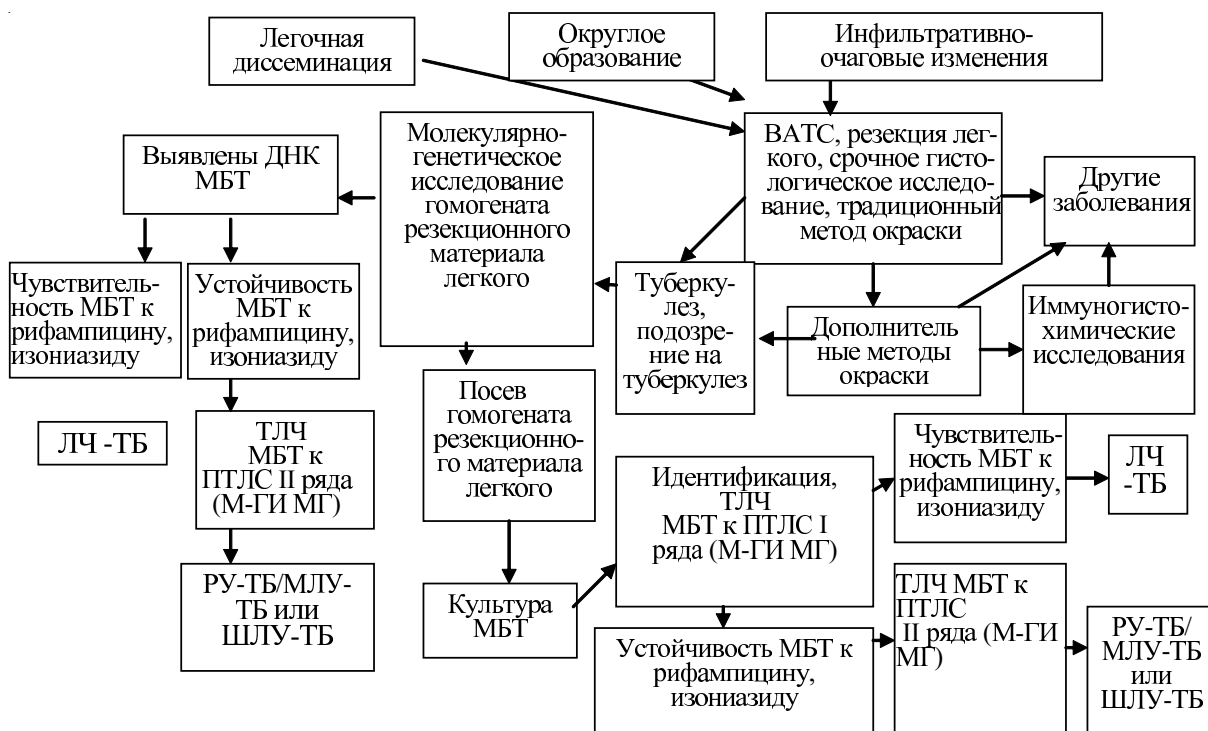
морфологической верификации диагноза в сложных случаях существенно увеличивает диагностические возможности комплексного подхода при условии микробиологического и молекулярно-генетического исследования резекционного материала легочной ткани, полученной при проведении VATC, и гистологического исследования биоптата.

Разработан алгоритм диагностики заболеваний легких с использованием малоинвазивных видеоассистированных оперативных вмешательств. Эффективность разработанного алгоритма диагностики заболеваний легких составила 95,50% (традиционных методов исследования при проведении дифференциальной диагностики заболеваний органов дыхания – 80,0%). Подготовлена и утверждена инструкция по применению «Алгоритм диагностики заболеваний легких с использованием малоинвазивных видеоассистированных оперативных вмешательств» (регистрационный №106-1117, утверждена 01.12.2017).

Алгоритм представлен на рис. 2.

Социально-экономический эффект применения разработанного алгоритма обусловлен сокраще-

нием сроков диагностики, в том числе, дифференциальной диагностики, и своевременным назначением адекватной терапии, что способствует улучшению результатов лечения и уменьшению сроков госпитализации. Исключение вероятности повторных госпитализаций из-за неудачи в лечении позволяет сократить до 180 койко-дней госпитализации для одного пациента с туберкулезом легких (при длительности случая до 20–24 месяцев). В случае постановки диагноза заболевания не микобактериальной, а иной природы, своевременно назначается правильное лечение, сокращаются сроки госпитализации за счет сокращения сроков лечения в стационаре и пребывания в отделении анестезиологии и реанимации. При отсутствии бактериовыделения видеоторакоскопия выступает в качестве метода по получению биопсийного материала для проведения молекулярно-генетической, бактериологической и морфологической диагностики. Использование малоинвазивных видеоассистированных оперативных вмешательств минимизирует риски осложнений, развития тяжелых состояний, требующих пребывания в отделении анестезиологии и реанимации. Эконо-



М-ГИ МГ – молекулярно-генетический метод гибридизации с ДНК зондами для определения устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) первого и второго ряда; ЛЧ-ТБ – лекарственно-чувствительный туберкулез; ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности; РУ-ТБ – рифампицин-устойчивый туберкулез; МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя; ШЛУ-ТБ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

Рис. 2. Алгоритм диагностики заболеваний органов дыхания с использованием малоинвазивных видеоассистированных оперативных вмешательств

мический эффект достигается за счет сокращения сроков лечения, исключения или минимизации случаев возникновения осложнений и расходов на их коррекции, расходов на пребывание в отделении анестезиологии и реанимации. Социальный эффект достигается за счет улучшения качества жизни пациента, улучшения результатов лечения. Область применения разработки: фтизиатрия, медицинская микробиология, клиническая лабораторная диагностика, иммунология.

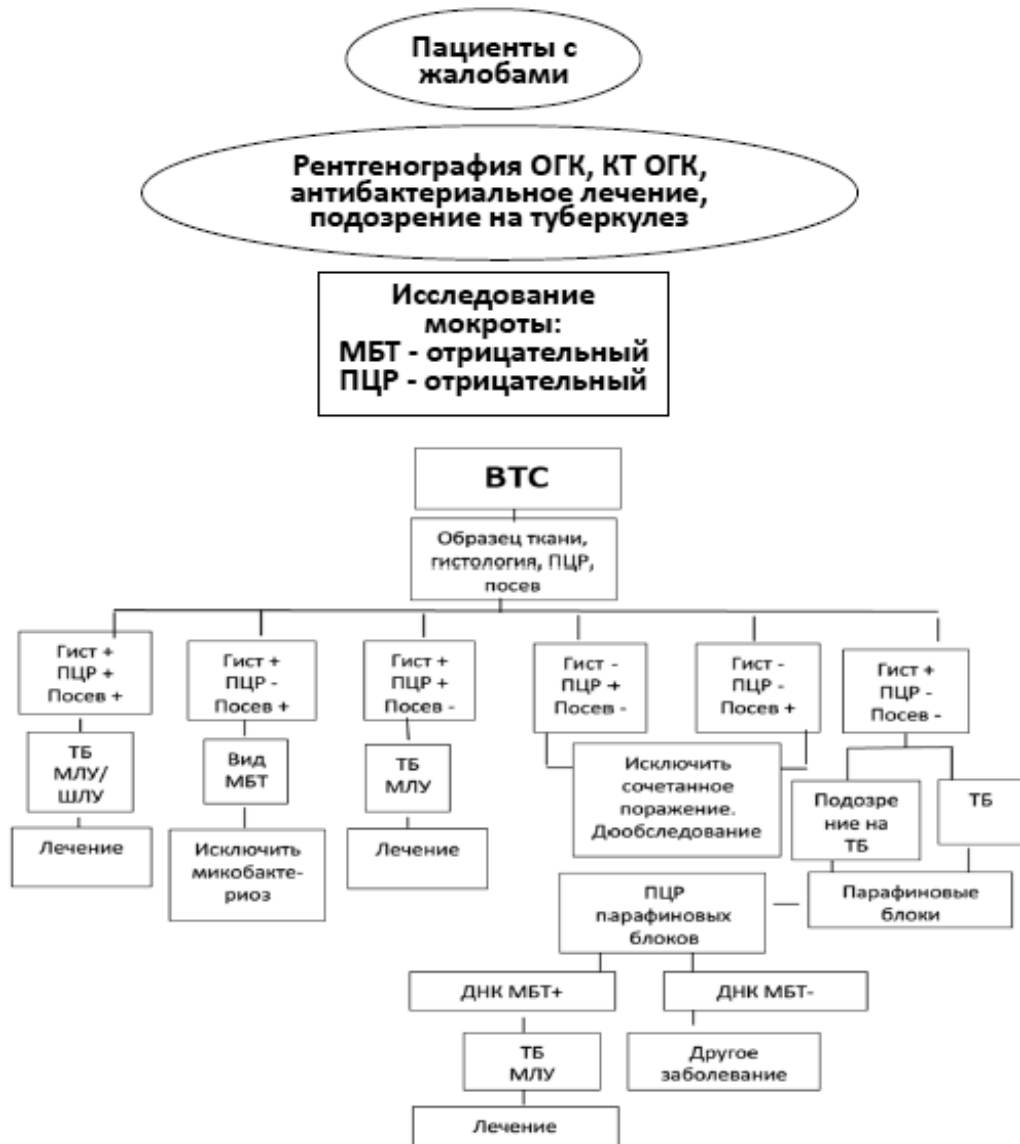
В рамках мероприятия 22 «Разработать и внедрить алгоритмы дифференциальной диагностики и лечения различных категорий пациентов с туберкулезом без бактериовыделения» установлено, что в диагностике туберкулеза без бактериовыделения высока диагностическая значимость молекулярно-генетических исследований парафиновых блоков гистологического материала. Методы представлены тестом Xpert MTB/Rif (с использованием автоматизированной системы для проведения быстрой одновременной детекции ДНК МБТ и устойчивости МБТ к рифампицину) и методом гибридизации с ДНК-зондами и одновременным определением лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину, изониазиду, аминогликозидам/циклопептидам, фторхинолонам (LPA). Доказана эффективность данного подхода при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза без бактериовыделения с другими заболеваниями, имеющими сходный морфологический субстрат. Исследование парафиновых блоков гистологического биоматериала с наличием туберкулезного воспаления методом гибридизации с ДНК-зондами позволило значительно расширить спектр определяемой лекарственной устойчивости МБТ по сравнению с тестом Xpert MTB/Rif, что способствовало своевременному назначению адекватной схемы лечения и снижению в 10 раз ($p < 0,05$) риска рецидива туберкулеза.

Сделан важный вывод о том, что морфологическая диагностика туберкулеза на современном этапе должна дополняться молекулярно-генетическими исследованиями тканевых образцов, в том числе, гистологического биоматериала парафиновых блоков, полученного при диагностической видеоторакоскопии и/или торакотомии, с одновременным определением возбудителя туберкулеза и его лекарственной чувствительности к противотуберкулезным лекарственным средствам. Проведение на этапе гистологической диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза молекулярно-генетических исследований гистологического биоматериала с определением ДНК *M. tuberculosis* и определением их лекарственной

чувствительности в парафиновых блоках расширяет возможности морфологической диагностики туберкулеза и повышает ее достоверность на 31,74%. Особенно важен данный подход для своевременного начала эффективного лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания. Сокращение сроков установления диагноза туберкулеза до 7 календарных дней от момента получения гистологического материала, включая определение чувствительности/устойчивости к рифампицину (устойчивость к рифампицину – предиктор множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза) позволяет своевременно назначить адекватную схему химиотерапии туберкулеза. Сокращение сроков лечения в стационаре в случае лекарственно-устойчивого туберкулеза обусловлено, прежде всего, обоснованной возможностью избежать лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (курс – 3 месяца, стоимость для 1 пациента около 9,0 тыс. бел. руб. в ценах 2020 г.), что повышает эффективность лечения и экономит материальные ресурсы. Разработана и утверждена инструкция по применению «Алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза легких без бактериовыделения на основе определения лекарственной чувствительности возбудителя в гистологическом биоматериале парафиновых блоков» (регистрационный №052-0620, утверждена 26.08.2020). Алгоритм направлен на дифференциальную диагностику туберкулеза, микобактериозов, поствакцинального БЦЖита, заболеваний со сходными клиническими и морфологическими проявлениями иной природы (рис. 3).

Внедрение инструкции позволило устранить ряд проблем лабораторной диагностики, влияющих на длительность и эффективность получения результата (оптимизация временных и трудовых затрат в процессе диагностики), избежать дублирования исследований, способствовало повышению точности и качества исследований, сокращению сроков установления диагноза туберкулеза, а также объемов культуральных исследований и затрат на их проведение.

Разработан алгоритм выбора схемы лечения различных категорий пациентов с туберкулезом без бактериовыделения, подготовлена и утверждена инструкция по применению «Алгоритм выбора схемы лечения различных категорий пациентов с туберкулезом легких без бактериовыделения» (регистрационный №053-0620, утверждена 26.08.2020). Выбор схемы лечения для конкретного пациента проводится в полном соответствии с моделью лекарственной устойчивости



ОГК – органы грудной клетки; КТ – компьютерная томография; ТБ – туберкулез; МБТ – *M. tuberculosis*; ПЦР – метод Xpert MTB/Rif, метод LPA; VTC – видеоторакоскопия; Гист+ – гистологическое подтверждение туберкулеза; посев+ – выявление МБТ посевом (плотная среда), ПЦР+ – выявление ДНК МБТ методом ПЦР; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

Рис. 3. Алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза легких без бактериовыделения на основе определения лекарственной чувствительности возбудителя в гистологическом биоматериале парафиновых блоков

микобактерий туберкулеза, распространенностью специфического процесса, с учетом индивидуальной переносимости химиотерапии и наличия/отсутствия факта лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза ранее сроком более 1 месяца. В результате использования данного алгоритма уменьшена длительность лечения туберкулеза (18 месяцев) и предотвращены неблагоприятные исходы заболевания (неудача в лечении, рецидив) в связи с назначением адекватной химиотерапии пациентам с туберкулезом без бактериовыделения. Предотвращение неблагоприятных исходов обус-

ловлено своевременностью адекватного лечения, что способствует снижению риска прогрессирования, повышает эффективность лечения, уменьшает эпидемиологические риски.

В рамках мероприятия 18 «Разработать и внедрить методы комплексного лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, хронической обструктивной болезнью легких с использованием повторного введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток» обоснованы методы лечения пациентов с данными нозологиями с использованием повторного

введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК). Разработчиками (ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» и ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии») подготовлены инструкции по применению метода клеточной терапии для каждой из нозологий: «Метод комплексного лечения пациентов с ХОБЛ с использованием двукратного введения аутологичных ММСК» (утверждена 14.12.2018, регистрационный №159-1118); «Метод комплексного лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом с использованием двукратного введения аутологичных ММСК» (утверждена 14.12.2018, регистрационный №173-1218). С использованием доказательной базы у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом в результате применения данного метода лечения продемонстрированы оптимизация иммунологических параметров, скорейшее наступление абациллирования и ускоренная положительная рентгенологическая динамика. Экономический и социальный эффект наблюдается за счет сокращения сроков лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и снижения эпидемиологических рисков. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких применение данного метода лечения (повторное введение ММСК) приводит к снижению активности воспалительного процесса и улучшению лабораторных и клинических показателей, что способствует уменьшению частоты обострений в течение года (с 4-х до 2-х эпизодов в год). Экономический и социальный эффект достигается за счет снижения тяжести проявлений хронической обструктивной болезни легких, включая частоту обострений, уменьшение частоты обострений в течение года и нуждемости в госпитализации, повышении качества жизни.

В рамках мероприятия 19 «Разработать и внедрить алгоритм лечения нарушений репродуктивной функции у женщин с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом (МЛУ-ТБ)» разработан алгоритм лечения нарушений репродуктивной функции у женщин с М/ШЛУ-ТБ. Алгоритм включает обследование с целью определения типа репродуктивных нарушений, с учетом результатов диагностики осуществляются гормональная коррекция, при необходимости консультирование и лечение у смежных специалистов (врач-эндокринолог, врач-терапевт, др.). Реализация алгоритма позволяет при выявлении у женщин с туберкулезом нарушения менструальной функции (олигоаменорея, аменорея) исключить беременность, провести дифференциальную диаг-

ностику с учетом причин возникновения нарушений менструального цикла, исключить такие причины, как новообразования женских половых органов, надпочечников; болезни эндокринной системы (синдром поликистоза яичников, гипопитуитаризм, синдром Иценко-Кушинга, другая эндокринная патология) и своевременно назначить пациенту с МЛУ-ТБ персонализированное лечение коморбидных олиго- или аменореи.

Мониторинг и своевременная коррекция нарушений овариально-менструального цикла (применение алгоритма лечения на фоне проводимой терапии противотуберкулезными лекарственными средствами) способствуют повышению приверженности к лечению (отсутствие перерывов в лечении) у всех пациенток, восстановлению нормального гормонального статуса и контролю менструального цикла у 91,7% женщин, предупреждению нежелательной беременности во время лечения в 100% случаев, что в результате позволило провести полный курс химиотерапии и повысить эффективность лечения М/ШЛУ-ТБ. Подготовлена и утверждена инструкция по применению: «Алгоритм выбора лечения нарушений менструальной функции (олигоаменорея, аменорея) у женщин с лекарственно-устойчивым туберкулезом» (регистрационный №137-1220, утверждена 16.12.2020).

Алгоритм представлен на рис. 4.

Предотвращенный экономический ущерб связан с отсутствием у пациентов-женщин перерывов в лечении туберкулеза и, соответственно, с отсутствием необходимости в повторных дорогостоящих курсах химиотерапии в стационарных условиях, с повышением эффективности лечения туберкулеза; социальный эффект определяется аспектом планирования беременности (после излечения), повышением качества жизни, восстановлением репродуктивного здоровья, снижением эпидемиологических рисков.

В рамках мероприятия 20 «Разработать и внедрить новые схемы лечения пациентов с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью» проведена большая и кропотливая работа по научному обоснованию эффективности и переносимости лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью с использованием новых схем лечения, включающих новые и репрофилированные противотуберкулезные лекарственные средства. Доказательная база построена на сравнении двух проспективных когорт пациентов (пациенты, получающие лечение по новым схемам, в том числе пациенты, ранее получавшие лечение лекарственно-устойчивого тубер-

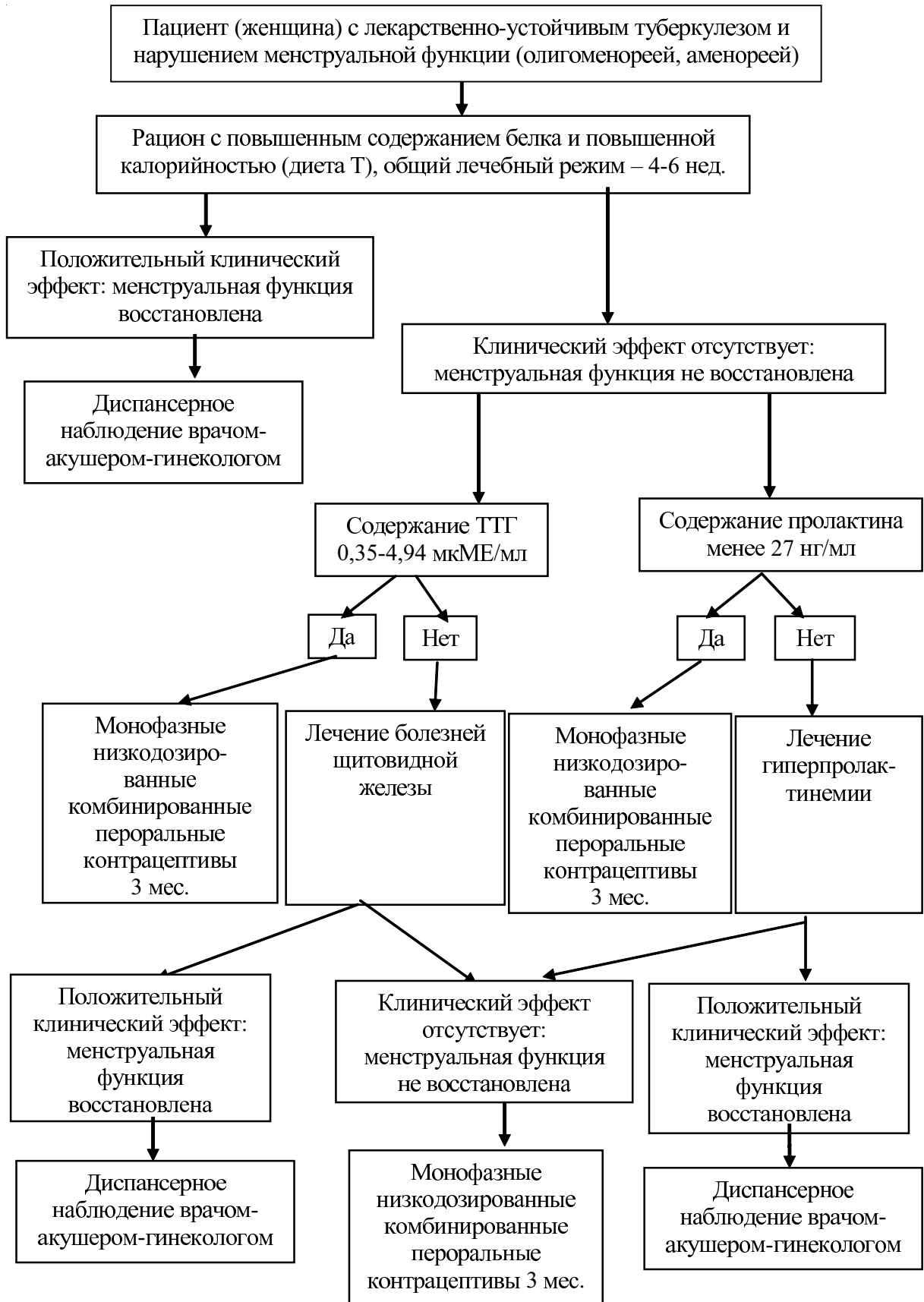


Рис. 4. Алгоритм выбора лечения нарушений менструальной функции (олигоаменорея, аменорея) у женщин с лекарственно-устойчивым туберкулезом

кулеза) и ретроспективной группы пациентов, завершивших лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза и получавших «старые» схемы химиотерапии (без использования новых и перепрофилированных лекарственных средств).

Преимущество новых схем было убедительно продемонстрировано по критериям: частота абацилляции; частота абацилляции после первого месяца лечения; положительная рентгенологическая динамика; показатель успешного лечения; удельный вес пациентов, досрочно прервавших курс лечения; показатель неудач в лечении; число смертельных исходов, показатель числа рецидивов туберкулеза.

Разработан алгоритм выбора схемы химиотерапии пациентов с туберкулезом с широкой и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, который заключается в выборе оптимальной схемы химиотерапии (с использованием новых лекарственных средств) на основе определения модели лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза. Алгоритм предусматривает изменение схемы лечения при индивидуальной непереносимости противотуберкулезных лекарственных средств, при сохранении установленной модели устойчивости. Утверждена инструкция по применению «Алгоритм выбора схемы химиотерапии пациентов с туберкулезом с широкой и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» (регистрационный №157-1219, утверждена 26.03.2020).

Собранная доказательная база позволила обосновать предложения для внесения изменений в клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое, детское население)».

Социально-экономический эффект от внедрения разработки обусловлен уменьшением сроков наступления абацилляции пациентов и, соответственно, меньшей длительностью нахождения пациентов с туберкулезом с широкой и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в стационаре, повышением эффективности лечения данной тяжелой категории пациентов, снижением инвалидизации пациентов.

В рамках мероприятия 20 и мероприятия 22 обоснован и апробирован перечень показаний использования имплантируемых венозных порт-систем у пациентов с широко лекарственно-устойчивым туберкулезом. Данный способ введения (через венозный порт) позволяет длительно (8–20 и более месяцев) проводить химиотерапию противотуберкулезными лекарственными средствами, не имеющими пероральных форм выпуска

(такими как имипенем или меропенем, имипенем/циластатин из числа перепрофилированных препаратов), в том числе, при отсутствии возможности катетеризации периферических вен. Имплантация венозных порт-систем центрального доступа проводится при необходимости применения альтернативного пероральному пути введения лекарственных средств, включая лечение сопутствующей патологии, требующей длительной инфузионной терапии, у пациентов с туберкулезом (потребность в длительном парентеральном питании при синдроме мальнутриции, например, при послеоперационном синдроме «короткого кишечника»; длительное химиотерапевтическое лечение опухолей; потребность в периодическом проведении курсов антибактериальной терапии, например, при инфекционном эндокардите, бронхоэктатической болезни, муковисцидозе; необходимость частых гемотрансфузий и переливания факторов свертывания крови, например, при гемофилии; терапия хронической боли; при прочих состояниях, требующих частых повторяющихся внутривенных инфузий). Разработан метод определения показаний использования имплантируемых венозных порт-систем у пациентов с широко лекарственно-устойчивым туберкулезом и одноименная инструкция по применению (регистрационный №143-1220, утверждена 14.12.2020).

В рамках мероприятия 23 «Разработать и внедрить комплекс мероприятий по повышению эффективности лечения пациентов с туберкулезом легких, употребляющих психоактивные вещества» разработан алгоритм выявления употребления психоактивных веществ у пациентов, больных туберкулезом; предложены и апробированы критерии оценки приверженности лечению туберкулеза у пациентов, употребляющих психоактивные вещества; разработан и апробирован комплекс корригирующих мероприятий, направленных на повышение приверженности пациентов лечению туберкулеза, снижение употребления психоактивных веществ и минимизацию их негативного воздействия.

Алгоритм выявления употребления психоактивных веществ предусматривает несколько этапов, реализуемых в течение первой недели пребывания пациента в стационаре: на этапе поступления пациента в отделение (объективная оценка состояния, изучение медицинской документации, сбор анамнеза); в течение первых трех суток (структурированное интервью со сбором основной психосоциальной информации, базового скрининга на наличие признаков депрессии и тревоги, оценка мотивации на лечение туберкулеза и оцен-

ка вероятности неприверженности лечению туберкулеза); в течение последующих пяти суток (оценка вероятности развития расстройств, вызванных употреблением (РВУ) ПАВ (после установления доверительного контакта с пациентом)).

Критерии оценки приверженности лечению туберкулеза дифференцированы с учетом употребляемого психоактивного вещества (алкоголь; другие психоактивные вещества; алкоголь и другие психоактивные вещества), при этом каждый критерий был дифференцирован с учетом вероятности неблагоприятного влияния на приверженность лечению туберкулеза и имел балльное выражение. Результат – сумма совокупности баллов по всем критериям: минимальная оценка соответствует высокой приверженности (от 0 до 5 баллов), максимальная – низкой приверженности (25 баллов и выше).

На основе предложенных критериев разработан метод определения приверженности лечению туберкулеза у пациентов, употребляющих психоактивные вещества (инструкция по применению, регистрационный №136-1220, утверждена 14.12.2020). Метод представляет собой балльную оценку совокупности психосоциальных критериев, включая данные психосоциального интервью, психологических тестов и тестов AUDIT (на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя) и ASSIST («Проверочный тест на алкоголь, курение и психоактивные вещества»). Метод определения приверженности позволяет определить приверженность лечению туберкулеза у пациента, употребляющего психоактивные вещества, до начала проведения химиотерапии противотуберкулезными лекарственными средствами, выявить лиц с недостаточной (низкой и средней) приверженностью и, следовательно, своевременно применить комплекс мероприятий по повышению приверженности лечению туберкулеза.

По результатам апробации метода установлено, что без использования метода низкая приверженность выявлялась с большим опозданием в 26,0% случаев (по фактам перерывов или отказа в приеме противотуберкулезных лекарственных средств, самовольного ухода из стационара, потери для наблюдения). Особенно значимыми были различия в сроках выявления пациентов с низкой приверженностью в течение первых двух недель от момента госпитализации: в основной группе (с использованием разработанного метода) было выявлено 91,6% таких случаев (что позволило своевременно принять меры к повышению приверженности и получению пациентом полного курса лечения), а в группе сравнения – 59,6% ($p < 0,05$).

Социально-экономический эффект использования метода определения приверженности лечению туберкулеза обоснован своевременным выявлением пациентов с недостаточной приверженностью лечению, предотвращенным экономическим ущербом, связанным с неэффективными затратами на прерванный курс химиотерапии, а также с предупреждением случаев инфицирования и новых случаев заболевания среди лиц, контактирующих с пациентом, прервавшим лечение.

Комплекс корректирующих мероприятий интегрирован в лечебный процесс пациентов с туберкулезом, употребляющих психоактивные вещества, и включает следующие составляющие: информирование, мотивационное интервьюирование, психологическое консультирование и психологическую коррекцию, краткосрочное вмешательство, трениговую работу и социальную поддержку. Все мероприятия комплекса могут быть реализованы в стационарных условиях с участием группы специалистов (лечащий врач, консультант по приверженности, медицинский психолог, врач-психиатр-нарколог, социальный работник). Применение комплекса позволило повысить приверженность пациентов лечению туберкулеза, а также повысить уровень информированности и создать положительную мотивацию на изменение паттерна приема психоактивных веществ (снижение употребления, снижение вреда, минимизация негативного воздействия ПАВ) и, соответственно, уменьшить число случаев нарушений режима, потери для наблюдения, улучшить результаты лечения. На основе данного комплекса разработан метод повышения приверженности лечению туберкулеза у пациентов, употребляющих психоактивные вещества, подготовлена инструкция по применению (регистрационный №173-1220).

Социально-экономический эффект обусловлен своевременным повышением приверженности лечению туберкулеза в случае применения данного метода у пациентов (с туберкулезом и употребляющих ПАВ) с недостаточной приверженностью лечению туберкулеза. Предотвращение неблагоприятных исходов обусловлено приверженностью лечению и завершением полного курса противотуберкулезной химиотерапии, что способствует снижению риска прогрессирования заболевания, повышает конечную эффективность лечения, уменьшает эпидемиологические риски. Повышение приверженности позволяет провести полный курс лечения пациенту с туберкулезом (лечение завершено) и добиться лучшего результата (выздоровление). Благодаря использованию метода, снижается число пациентов с прерванными

ми курсами химиотерапии и предупреждаются экономические потери, связанные с затратами на неэффективные прерванные курсы лечения, требующие повторного проведения противотуберкулезной химиотерапии. Дополнительный эффект достигается за счет снижения эпидемиологических рисков.

Таким образом, в результате выполнения всех перечисленных заданий подпрограммы были подготовлены, апробированы и утверждены 11 инструкций по применению новых методов диагностики и лечения, подготовлены и представлены в Министерство здравоохранения Республики Беларусь предложения по внесению изменений в клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое, детское население)». Основным результатом реализации подпрограммы является внедрение в практику отечественного здравоохранения новых методов, позволяющих улучшить различные аспекты диагностики и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Для расчета экономического эффекта от внедрения научных разработок использовались данные о стоимости койко-дня в профильном стационаре (с учетом лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза – для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза и для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза) и отделения анестезиологии и реанимации; расчет экономии или предотвращенного ущерба, включая оценку предотвращенных случаев получения курса лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза до выявления предикторов туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя; данные об экономии средств за счет сокращения сроков госпитализации (более ранняя выписка из стационара), предупреждения повторных госпитализаций (кратность и длительность госпитализаций), сэкономленных расходах на социальные выплаты по временной утрате трудоспособности и инвалидности, показателях экономии в результате оптимизации медицинской помощи на амбулаторном этапе (число посещений), повышении эффективности диагностики (временные и трудозатраты, рациональная кратность и объем); учитывался внутренний валовой продукт на душу населения.

Важная составляющая социально-экономического эффекта внедрения разработок – уменьшение эпидемических рисков за счет повышения эффективности лечения пациентов с туберкулезом, прекращения бактериовыделения и предупреждения возможного инфицирования контактирующих с пациентом лиц.

Наибольшая социально-экономическая эффективность от применения разработок достигнута за счет:

- повышения эффективности комплексной диагностики за счет дополнения бактериоскопии и культурального метода одновременным использованием молекулярно-генетических и ускоренного бактериологического исследований или молекулярно-генетических методов исследования тканевых образцов, в том числе, гистологического биоматериала парафиновых блоков при туберкулезе без бактериовыделения;

- сокращения затрат на лечение в стационарных условиях лекарственно-чувствительного туберкулеза – исключение назначения неэффективного курса лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза, назначаемого пациентам при активном туберкулезе и при отсутствии сведений о множественной лекарственной устойчивости возбудителя (до внедрения методов ускоренной диагностики курс занимал до 3 месяцев);

- сокращения сроков абациллирования и длительности стационарного курса лечения туберкулеза при использовании новых схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза с применением новых и перепрофилированных лекарственных средств. Следует отметить, что, по данным ВОЗ, один пациент с бактериовыделением заражает туберкулезом 50 человек в год, из которых 10% (5 человек) заболевают. Стоимость курсового лечения одного пациента с МЛУ/ШЛУ-ТБ составляет более 34,0 тыс. бел. руб. (в ценах на начало 2021 г.);

- повышения приверженности пациентов лечению и предупреждения случаев перерывов в лечении или потери для наблюдения, и, следовательно, уменьшения числа повторных курсов химиотерапии противотуберкулезными лекарственными средствами;

- снижения числа рецидивов туберкулеза;

- предупреждения случаев инвалидности (тяжелой инвалидности), снижения тяжести инвалидности и повышения качества жизни пациентов;

- продления активного трудоспособного периода жизни, возврата к труду, сокращения социальных выплат, связанных с оплатой длительных листов нетрудоспособности и выплатой пособий по инвалидности;

- предупреждения случаев перевода пациентов на симптоматическое лечение и летальных случаев.

Заключение. Проведенные в рамках мероприятий по научному обеспечению исследования и внедрение разработок внесли вклад в решение важных прикладных задач подпрограммы 4 «Ту-

беркулез» (включая предотвращение смертности от туберкулеза; предупреждение заболеваемости туберкулезом; обеспечение качественным лечением пациентов с множественными лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза), в обеспечение успешного достижения целевых показателей подпрограммы, в оптимизацию показателей деятельности фтизиатрической службы.

К моменту завершения реализации подпрограммы «Туберкулез» достигнуты следующие значения целевых показателей.

Показатель заболеваемости населения туберкулезом составил 12,6 на 100 тысяч человек (скорректированный целевой показатель подпрограммы – 20,0 случаев на 100 тыс. чел.), что на 37,0% ниже целевого показателя.

Показатель «смертность населения от туберкулеза» составил 1,2 на 100 тысяч человек (скорректированный целевой показатель подпрограммы – 2,45 на 100 тыс. чел.), или на 51,0% ниже целевого показателя.

Показатель доли пациентов с МЛУ-ТБ, успешно закончивших полный курс лечения (18–24 мес.), составил 73,8% (целевой показатель подпрограммы – 60,4%), то есть показатель превысил целевой результат на 13,4%.

Доля охвата пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом схемами химиотерапии на основе новых и перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств увеличилась по сравнению с 2015 г. с 12,0 до 97,0%, за годы реализации мероприятий подпрограммы эффективно пролечено 3009 пациентов с мультирезистентными формами туберкулеза.

Бактериологическое подтверждение диагноза «туберкулез» составляет при использовании видеоторакографии – 96,8%, при рецидивах – 99,6%.

Все перечисленные достижения, во многом, обусловлены своевременным проведением научных исследований и внедрением разработок в практику здравоохранения.

Анализ результатов выполнения отдельных мероприятий и подпрограммы в целом послужил основой для формулировки цели и задач новой подпрограммы «Противодействие распространению туберкулеза» (2021–2025 годы), логически продолжающей проведенные исследования в новых, более перспективных и актуальных направлениях [4].

Литература

1. Переход к модели противотуберкулезной помощи, ориентированной на потребности людей, в Беларуси [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – 2018. – Режим доступа:

https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/381950/brochure-tb-belarus-rus.pdf. – Дата доступа: 18.03.2021.

2. Об утверждении государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы: постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 14 марта 2016 г., №200 // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2021.
3. Обеспечить научно-организационное сопровождение подпрограммы «Туберкулез» ГП «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» [Электронный ресурс]: отчет о НИР (заключ.) / РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии; рук.: Е.М.Скрягина. – Минск, 2020. – 169 с. – Библиогр.: с.42–43. – №ГР 20164223.
4. О Государственной программе «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы [Электронный ресурс]: постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 19 янв. 2021 г., №28 // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2021.

MAIN RESULTS OF ACTIVITIES IMPLEMENTATION WITHIN THE FRAMEWORK OF SCIENTIFIC SUPPORT OF SUBPROGRAM «TUBERCULOSIS» OF GOVERNMENTAL PROGRAM “PUBLIC HEALTH AND DEMOGRAPHIC SECURITY OF THE REPUBLIC OF BELARUS” (2016–2020)

G.L.Gurevich, E.M.Skryagina, T.N.Glinskaya, L.K.Surkova, D.A.Klimuk

Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, 157, Dolginovsky tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus

The Republic of Belarus is country with high priority for tuberculosis in the European Region and it's related to the thirty countries with high burden of rifampicin-resistant, i.e. drug-resistant, tuberculosis in the world. Social and economic significance of the problem of tuberculosis were reasons for development of eponymous subprogram of governmental program “Public Health and Demographic Security of the Republic of Belarus” (2016–2020) with prioritizing of mortality and morbidity prevention and providing quality treatment for patients with multidrug-resistant tuberculosis. Diversified research, aimed at tasks' solving, was justified with evidence-based medicine methodology use and carried out as part of the subprogram scientific support event. Development and introduction in practice of domestic anti-tuberculosis service of new methods of medical care providing to patients with tuberculosis, primarily caused by

drug-resistant mycobacteria, are main results of implementation of subprogram in 2016–2020. Information has been processing in the article on main results of implementation of completed activities within the framework of scientific support of subprogram “Tuberculosis”, including assessment of their medical, social and economic effectiveness.

Keywords: governmental program; subprogram; activity within the framework of scientific support; tuberculosis; medical care; new methods; medical, social and economic effectiveness.

Сведения об авторах:

Гуревич Геннадий Львович, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», директор; тел.: (+37517) 2890795; e-mail: niipulm@tut.by.

Скрягина Елена Михайловна, д-р мед. наук, доцент; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», зам.

директора по научной работе; тел.: (+37529) 6799871; e-mail: alena.skrahina@gmail.com.

Глинская Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, доцент; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», ученый секретарь; тел.: (+37517) 2890361; e-mail: glinsky@tut.by.

Суркова Лариса Константиновна, д-р мед. наук, профессор; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», зав. отделом диагностики и лечения туберкулеза; тел.: (+37517) 2890361; e-mail: niipulm@tut.by.

Климук Дмитрий Александрович; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», зав. фтизиопульмонологическим отделом мониторинга и оценки; тел.: (+37529) 9823266; e-mail: dzklm99@yahoo.com.

Поступила 24.03.2021 г.