



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.017>  
УДК 616-002.5:579873.21:615.281.873.21(476)



Скрягина Е.М., Калечиц О.М., Журкин Д.М., Глинская Т.Н., Дюсьмикеева М.И. ✉,  
Климук Д.А., Сапрыкина Ж.А., Ветушко Д.А., Бобрукевич Е.Л., Белько А.Ф.  
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,  
Минск, Беларусь

## Множественно лекарственно-устойчивый туберкулез в Беларуси: заболеваемость, риски развития, прогноз

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования – Скрягина Е.М.; концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста – Калечиц О.М., Ветушко Д.А.; анализ данных, обработка материала – Климук Д.А., Сапрыкина Ж.А., Бобрукевич Е.Л., Белько А.Ф.; редактирование – Журкин Д.М., Глинская Т.Н., Дюсьмикеева М.И.

Подана: 20.11.2023

Принята: 27.11.2023

Контакты: trimige@inbox.ru

### Резюме

Представлены результаты анализа эпидемиологических данных распространенности множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза в Беларуси за 2013–2022 гг. и прогноз заболеваемости на 2023–2025 гг. На фоне ежегодного снижения общей заболеваемости туберкулезом с 47,6 до 18,2 на 100 тыс. населения удельный вес МЛУ-ТБ остается высоким как среди впервые диагностированных случаев (35,7%), так и среди ранее леченных пациентов (60,0%). Установлен риск развития и распространенности МЛУ-ТБ при наличии у пациентов с туберкулезом коморбидных заболеваний. Показана целесообразность лечения пациентов с МЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом С в специализированных центрах туберкулеза. Прогнозные данные свидетельствуют о дальнейшем улучшении эпидемической ситуации с туберкулезом и МЛУ-ТБ в ближайшие 3 года: общая заболеваемость туберкулезом составит от 16,7 до 13,9 на 100 тыс. населения, МЛУ-ТБ – от 6,4 до 5,6 на 100 тыс. населения.

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственная устойчивость, прогноз

Skryagina E., Kalechits O., Zhurkin D., Glinskaya T., Dyusmikeeva M. ✉, Klimuk D., Saprykina Zh., Vetushko D., Bobrukevich E., Belko A.  
Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,  
Minsk, Belarus

## Multidrug-Resistant Tuberculosis in Belarus: Incidence, Development Risks, Prognosis

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and design of the study – Skryagina E.; concept and design of the study, collection and processing of material, data analysis, text writing – Kalechits O., Vetushko D.; data analysis, material processing – Klimuk D., Saprykina Zh., Bobrukevich E., Belko A.; editing – Zhurkin D., Glinskaya T., Dyusmikeeva M.

Submitted: 20.11.2023

Accepted: 27.11.2023

Contacts: trimige@inbox.ru

### Abstract

---

The results of an analysis of epidemiological data on the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in Belarus for 2013–2022 are presented and incidence forecast for 2023–2025. Against the background of an annual decrease in the overall incidence of tuberculosis from 47.6 to 18.2 per 100 thousand population, the proportion of MDR-TB remains high, both among newly diagnosed cases (35.7%) and among previously treated patients (60.0%). The risk of development and prevalence of MDR-TB has been established in the presence of comorbid diseases in patients with tuberculosis. The feasibility of treating patients with MDR-TB in combination with HIV infection and chronic viral hepatitis C in specialized tuberculosis centers has been demonstrated. Forecast data indicate a further improvement in the epidemic situation with tuberculosis and MDR-TB in the next 3 years: the overall incidence of tuberculosis will be from 16.7 to 13.9 per 100 thousand population, MDR-TB – from 6.4 to 5.6 per 100 thousand population.

**Keywords:** tuberculosis, drug resistance, prognosis

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Современная эпидемическая ситуация по туберкулезу (ТБ) характеризуется в значительной степени уровнем заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) возбудителя. МЛУ-ТБ определяется как ТБ, вызываемый микобактериями туберкулеза (МБТ), которые устойчивы как минимум к рифампицину и изониазиду, т. е. двум основным противотуберкулезным лекарственным препаратам (ПТЛП) первого ряда. По данным ВОЗ, Европейский регион насчитывает 3% общемирового уровня заболеваемости туберкулезом, однако этот регион является одним из лидеров, где наблюдается туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: у одной трети впервые диагностируемых и двух третей ранее леченных пациентов с бактериовыделением определяется множественная лекарственная устойчивость МБТ. Республика Беларусь входит в список из 30 стран с высоким бременем МЛУ-ТБ в мире [4]. Устойчивость к ПТЛП значительно снижает

эффективность лечения, часто приводит к прогрессированию туберкулезного процесса и летальному исходу.

Одной из причин возникновения лекарственно-устойчивого туберкулеза явилось в течение достаточно продолжительного времени (последняя четверть XX века – начало XXI века) использование неменяющихся ПТЛП первого ряда (рифампицин, препараты ГИНК, ПАСК), к которым развилась лекарственная устойчивость МБТ. Последний противотуберкулезный препарат рифампицин был синтезирован более 50 лет назад.

Несоблюдение мер инфекционного контроля может служить фактором трансмиссии туберкулеза и перекрестного инфицирования МЛУ штаммами пациентов противотуберкулезных стационаров. При этом высокий риск заражения окружающих лиц тяжелыми формами туберкулеза представляют пациенты, находящиеся на паллиативном лечении, так как у них сохраняется бактериовыделение с моделью широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) возбудителя и они являются постоянным источником распространения туберкулезной инфекции.

Начало XXI века в Беларуси ознаменовалось значительным прогрессом в деле борьбы с туберкулезом, и в частности с лекарственно-устойчивыми формами заболевания. С 2000 года в республике действуют государственные программы по туберкулезу, которые обновляются каждые 5 лет. Правительством республики на 2021–2025 годы утверждена подпрограмма «Противодействие распространению туберкулеза» государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность». Важный вклад в обеспечение выполнения госпрограмм по туберкулезу внесли проекты международной технической помощи ПРООН в рамках грантов глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, в частности стратегии СТОП-ТБ в Беларуси, направленной на меры борьбы с МЛУ-ТБ.

Многообразие факторов развития МЛУ-ТБ потребовало перестройки фтизиатрической службы, внедрения новых медицинских технологий в направлении диагностики и лечения пациентов с этой патологией. Целенаправленное наступление на туберкулез началось после открывшейся возможности определять спектр лекарственной чувствительности МБТ и назначать реальные схемы лечения пациентов с МЛУ-ТБ. Создана национальная референс-лаборатория для обеспечения контроля качества бактериологических исследований и мониторинга лекарственной резистентности МБТ. Оснащение бактериологических лабораторий современной аппаратурой позволило повсеместно внедрить «быстрые» методы бактериологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза [2]. В сложных диагностических случаях возможно использование компьютерной томографии органов грудной полости и видеоассистированной торакоскопии с срочным гистологическим и бактериологическим исследованием ткани биопсийного или резекционного материала легкого.

Прорывным этапом во фтизиатрии явилось использование с 2015 года в лечении пациентов с МЛУ-ТБ новых эффективных ПТЛП – бедаквилина и деламаида. Клиническая апробация бедаквилина по методике ВОЗ была проведена в Беларуси в 2014 г. на базе РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, и с 2015 г. началось его практическое применение в терапии М/ШЛУ-ТБ. С 1 января 2019 года в республике организована работа по новой модели пациент-ориентированного контролируемого лечения туберкулеза в амбулаторных условиях и финансирования противотуберкулезных

мероприятий по клинико-затратным группам туберкулеза в направлении более широкого смещения медицинских услуг со стационарного на менее затратный амбулаторный этап лечения.

Несмотря на достигнутые в последнее время успехи в диагностике и лечении туберкулеза, по-прежнему сохраняется высокий уровень распространенности МЛУ-ТБ. На учете противотуберкулезных организаций состоит 855 пациентов с МЛУ-ТБ (9,3 на 100 тыс. населения), что составляет 55,6% от общей численности диспансерного контингента.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить динамику заболеваемости МЛУ-ТБ в Республике Беларусь за период 2013–2023 гг. и определить реальные пути решения проблемы мультирезистентного туберкулеза.

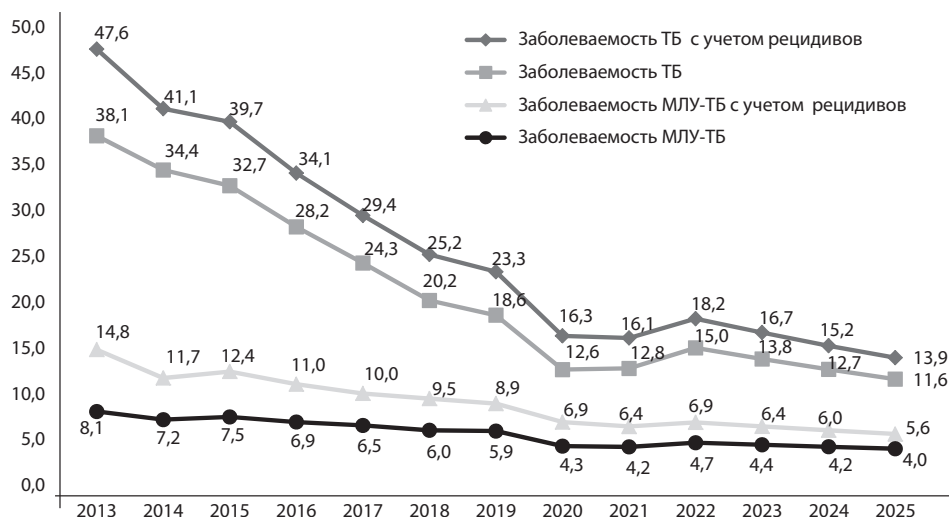
## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе официальных статистических данных ведомственных отчетов, мониторинга и оценки республиканского регистра «Туберкулез» изучена эпидемиологическая ситуация по МЛУ-ТБ в республике за 2013–2022 годы, когда в клиническую практику были широко внедрены современные методы молекулярно-генетической диагностики туберкулеза и определения лекарственной чувствительности возбудителя, а также режимы лечения пациентов с МЛУ-ТБ с включением новых ПТЛП (бедаквилин, деламаид). Для построения прогноза заболеваемости туберкулезом и МЛУ-ТБ нами использовался временной ряд показателей с однородной убывающей трендовой компоненты за 2013–2022 годы. Надежность линии тренда измерялась величиной достоверности аппроксимации коэффициента детерминации  $R^2$ . Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Беларуси туберкулез в период 1994–2012 гг. имел волнообразное течение с наиболее высокими пиковыми значениями заболеваемости в 1998 г. (54,9 на 100 тыс. населения) и в 2005 г. (51,1) и наиболее низким пиковым значением в 2002 г. (45,0 на 100 тыс. населения). Как видно из рисунка, в течение последних 10 лет наблюдается положительная тенденция к снижению показателей заболеваемости туберкулезом.

Резкое снижение заболеваемости туберкулезом имело место в 2020–2021 гг., т. е. в годы пандемии COVID-19, из-за сокращения медицинских осмотров населения. Если с 2013 г. по 2019 г. заболеваемость туберкулезом снизилась на 51,1% с 47,6 до 23,3 на 100 тыс. населения, то в 2021 г. – на 66,2% и составила 16,1 на 100 тыс. населения. После выхода из пандемии (2022 г.) отмечается рост заболеваемости туберкулезом на 11,5% (18,2 на 100 тыс. населения) по отношению к ковидному периоду, что обусловлено восстановлением потенциала противотуберкулезной службы в лабораторной диагностике туберкулеза. В целом, тренд на снижение заболеваемости в ближайшие годы сохранится, что подтверждается данными прогноза на 2023–2025 гг. (см. рисунок).



**Заболееваемость туберкулезом и МЛУ-ТБ в Беларуси в 2013–2022 гг. и прогноз на 2023–2025 гг. (на 100 000 населения)**

**Incidence of tuberculosis and MDR-TB in Belarus in 2013–2022 and forecast for 2023–2025 (per 100,000 population)**

Одним из факторов риска развития МЛУ-ТБ являются рецидивы заболевания, т. е. реактивация процесса у клинически излеченных лиц, ранее перенесших активный туберкулез. Пациенты с рецидивами туберкулеза относятся к категории бактериовыделителей, причем в 65% случаев с МЛУ возбудителем, что повышает эпидемиологическую опасность и создает определенные трудности в подборе и использовании полноценных режимов химиотерапии. Заболееваемость рецидивным туберкулезом за последние 10 лет снизилась в 3 раза: с 9,5 до 3,2 на 100 тыс. населения. Тем не менее, доля пациентов с рецидивами в общей структуре заболевших туберкулезом остается достаточно высокой (2013 г. – 24,8%, 2022 г. – 21,2%) и прогнозируется на уровне 20,1–20,9% в ближайшие три года.

Сдерживающими факторами улучшения эпидемической ситуации в стране остается высокая распространенность лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, в первую очередь мультирезистентного туберкулеза. За последнее 10-летие первичная заболееваемость МЛУ-ТБ снизилась с 8,1 до 4,0 на 100 тыс. населения (на 50,6%), среди ранее леченных пациентов с туберкулезом – с 14,8 до 5,6 на 100 тыс. населения (62,2%). Установившаяся тенденция к снижению заболееваемости МЛУ-ТБ сохранится, согласно прогнозным данным, в ближайшие три года (см. рисунок). Согласно эпидемиологическому прогнозу на 2023–2025 годы, в Беларуси следует ожидать 606–523 новых случая МЛУ-ТБ ежегодно, в том числе 408–368 человек среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом и 198–155 человек среди ранее леченных пациентов.

По данным регистра, доля первичных случаев МЛУ-ТБ за последние годы уменьшилась с 37,3% до 35,7%, а среди ранее леченных пациентов – с 67,2% до 60,0%, но остается по-прежнему высокой, что свидетельствует о значительном резервуаре в стране мультирезистентной туберкулезной инфекции. Недостаточный контроль за регулярным приемом пациентами ПТЛП, особенно в амбулаторных условиях, приводит к развитию лекарственной резистентности МБТ, их нозокомиальной трансмиссии и опасности заражения окружающих лиц, особенно детей. Молекулярно-генетические исследования подтверждают случаи перекрестного заражения новыми штаммами МБТ пациентов в противотуберкулезных отделениях, в том числе в отделениях высокого риска инфицирования, к которым относится отделение МЛУ-ТБ. С целью строгого соблюдения норм и требований инфекционного контроля в противотуберкулезных стационарах необходимо исключить контакт пациентов с МЛУ-ТБ с другими пациентами.

Одними из факторов распространенности мультирезистентного туберкулеза являются потеря пациентов для последующего наблюдения («отрывы от лечения») и неудачи в лечении из-за длительного курса терапии (18–20 месяцев) и возникновения нежелательных явлений, которые свойственны препаратам второго ряда, включая фторхинолоны и инъекционные лекарственные средства. Новую эру в химиотерапии мультирезистентного туберкулеза открывает применение новых ПТЛП – бедаквилина и деламанида. После лабораторных исследований и клинических испытаний ВОЗ опубликовала временное руководство по применению бедаквилина и деламанида в дополнение к стандартной схеме лечения МЛУ-ТБ. В свою очередь, белорусские ученые (Е.М. Скрыгина, Н.В. Яцкевич и др.) разработали и внедрили в практику короткие режимы лечения пациентов с МЛУ-ТБ (39–43 недели), включающие бедаквилин или деламанид при доказанной чувствительности МБТ к фторхинолонам и с учетом результата теста лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к ПТЛП при проведении молекулярно-генетических и бактериологических исследований.

Показатель успешного лечения пациентов с МЛУ-ТБ бедаквилин-содержащими курсами химиотерапии достигает 92,2%, в отличие от 57,4% при стандартных режимах лечения. Частота рецидивов туберкулеза в когорте пациентов, получавших бедаквилин, составляет 4,8% и 27,1% при стандартной терапии [3]. Короткие бедаквилин-содержащие режимы лечения пациентов с МЛУ-ТБ включены в клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое, детское население)», утвержденный Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 16.12.2022 № 118.

Актуальной проблемой предупреждения, диагностики и лечения МЛУ-ТБ остается туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ ТБ) и хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС). Число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в Беларуси в 2021–2022 гг. увеличилось с 1496 до 1644 (16,0 и 17,8 на 100 тыс. населения). Показатели заболеваемости ВИЧ ТБ после периода снижения в 2021–2022 гг. продемонстрировали стабилизацию и составили 1,5 на 100 тыс. населения. Доля пациентов, впервые зарегистрированных в 2022 г. с ВИЧ ТБ, в структуре впервые выявленных пациентов с туберкулезом увеличилась с 9,97% до 11,54%, а в структуре пациентов, живущих с ВИЧ, уменьшилась с 10,25% до 8,39%. По нашим данным, среди пациентов с МЛУ-ТБ сочетание с ВИЧ-инфекцией встречается в 13,5% случаев.

ХВГС негативно влияет на течение туберкулезного процесса и затрудняет лечение из-за риска развития лекарственного гепатита. Частота ХВГС среди пациентов с туберкулезом в разных странах составляет от 2% до 30%. По нашим данным, среди 351 наблюдаемого пациента с МЛУ-ТБ у 69 (19,7%) человек диагностирован ХВГС [1]. Многолетний опыт оказания лечебно-диагностической помощи пациентам с туберкулезом в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией позволил нам сделать вывод о необходимости создания специализированных медицинских центров для этой категории пациентов. В Республике Беларусь на базе РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии создан и функционирует с сентября 2021 года Республиканский центр коморбидной (сочетанной) патологии для пациентов с туберкулезом (далее – центр), где проводится лечение взрослых пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией. В процессе лечения используются рациональные режимы химиотерапии пациентов с МЛУ-ТБ, включающие одновременно новые ПТЛП, антиретровирусные препараты при ВИЧ-инфекции и препараты прямого противовирусного действия при ХВГС. Лабораторный мониторинг и контроль эффективности противотуберкулезного лечения и антиретровирусной терапии пациентов с МЛУ-ТБ при его сочетании с ХВГС и ВИЧ-инфекцией осуществляется согласно действующим клиническим протоколам.

В течение двух лет в центре пролечено 288 пациентов с МЛУ-ТБ, из них у 91 (31,6%) человека имелось от двух и более других заболеваний. Результаты успешного лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) у пациентов с коморбидной патологией составили 88,9%, при сочетании ЛУ-ТБ/ХВГС/ВИЧ – 85,7%, при ЛУ-ТБ/ХВГС – 92,9%.

Таким образом, в Республике Беларусь за последние 10 лет выполнен значительный объем работы по снижению распространенности МЛУ туберкулеза. Однако на фоне ежегодного снижения общей заболеваемости туберкулезом удельный вес пациентов с МЛУ-ТБ в структуре впервые заболевших бактериовыделителей и ранее леченных пациентов остается значительным. Данные статистического прогноза на ближайшие три года также указывают на достаточно высокую заболеваемость МЛУ-ТБ, что требует актуализации противотуберкулезных мер.

## ■ ВЫВОДЫ

1. В Беларуси в период 2013–2022 гг. на фоне ежегодного снижения общей заболеваемости туберкулезом с 47,6 до 18,2 на 100 тыс. населения удельный вес МЛУ-ТБ остается высоким как среди впервые диагностированных случаев туберкулеза (35,7%), так и среди ранее леченных пациентов (60,0%).
2. По данным прогноза, в республике общая заболеваемость туберкулезом и МЛУ-ТБ в ближайшие годы (2023–2025 гг.) будет иметь устойчивую тенденцию к снижению и в 2025 г. составит 13,9 и 5,6 на 100 тыс. населения соответственно.
3. Необходимо актуализировать и усилить мероприятия, направленные на предотвращение риска развития МЛУ-ТБ.
4. Лечение пациентов с МЛУ-ТБ в сочетании с коморбидной патологией (ВИЧ-инфекция, ХВГС и др.) следует проводить в специализированных центрах туберкулеза.



## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vetushko D., Zhavoronok S. Treatment of patients with drug-resistant respiratory tuberculosis and chronic viral hepatitis C. *Journal of Infectology. Materials of the international Congress "Infectious diseases, microbiology and immunology*, September 13–14, 2023. Gomel, 2023;15(3):36. Available at: <http://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2023/09/ZHurnal-infectologii> (in Russian)
2. Gurevich G., Skryagina E., Surkova L. New methodology for laboratory diagnosis of drug-resistant tuberculosis in the republic. Problems of diagnosis and treatment of rifampicin-resistant tuberculosis at the present stage: collection. *Mater. international scientific-practical conf.* Minsk, 2017:76–81. (in Russian)
3. Zhurkin D., Gurbanova E., Campbell J.R. Safety assessment of long-term use of bedaquiline in the Republic of Belarus. *Healthcare*. 2023;10(1):55–59. (in Russian)
4. *Resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus dated January 19, 2021 No 28 "On the State Program "People's Health and Demographic Security" for 2021–2025" (as amended)*. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100028> (accessed 11.16.2023). (in Russian)
5. Acosta C.D., Dadu A., Ramsay A. Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: challenges and ways forward. *Public Health Action*. 2014;4(2):3–12. doi: 10.5588/pha.14.0087.