

Получена: 20 ноября 2023/ Принята: 22 ноября 2023/ Опубликовано online: 28 декабря 2023

УДК 616-002.5:579.252.55-08

DOI: [10.26212/2227-1937.2023.75.16.015](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.75.16.015)

**Г.П. Рыскулов<sup>1,2</sup>**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-2224>  
**М.М. Аденов<sup>1</sup>**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0994-2569>  
**Б.С. Турдалиева<sup>2,3</sup>**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9884-0777>  
**А.О. Марьяндышев<sup>4,5</sup>**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8485-5625>

<sup>1</sup> РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup> Казахский Медицинский Университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Казахстан

<sup>3</sup> РГП на ПХВ «Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний» МЗ РК, Алматы, Казахстан

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, РФ

<sup>5</sup> ФГАУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова», Архангельск, РФ

#### КРАТКОСРОЧНЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

**Резюме:** Лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза (ЛУ ТБ) длительное и многокомпонентное, что ложится бременем не только на систему здравоохранения, но и на людей, затронутых туберкулезом ввиду снижения мотивации к лечению, возникающих нежелательных явлений, длительно сохраняющейся нетрудоспособности. Начиная с 2016 года в мире и в Казахстане стали внедряться новые и репрофилированные лекарственные препараты для лечения ЛУ ТБ, призванные сократить длительность лечения ЛУ ТБ, повысить клиническую эффективность лечения и снизить экономическое бремя от заболевания. В обзоре проанализировано 25 источников литературы за последние 7 лет в базе данных Pubmed, представляющих актуальные данные об эффективности коротких режимов лечения ЛУ ТБ в мире и в Казахстане, а также их экономичность.

**Ключевые слова:** лекарственно-устойчивый туберкулез, короткие режимы лечения, лечение туберкулеза, новые и репрофилированные лекарственные препараты, эффективность лечения, экономическая эффективность

**Г.П. Рыскулов<sup>1,2</sup>, М.М. Аденов<sup>1</sup>, Б.С. Турдалиева<sup>2,3</sup>, А.О. Марьяндышев<sup>4,5</sup>**

<sup>1</sup> ҚР ДСМ «ҚР Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы» ШЖҚ РМҚ, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup> «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақ Медициналық Университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>3</sup> ҚР ДСМ «Қазақ дерматология және инфекциялық аурулар ғылыми орталығы» ШЖҚ РМҚ, Алматы, Қазақстан

<sup>4</sup> «Солтүстік мемлекеттік медициналық университеті» ФМББМ ЖМ, Архангельск, РФ

<sup>5</sup> «М.В. Ломоносов атындағы Солтүстік (Арктикалық) федеральдық университет» ЖБ ФМАБМ, Архангельск, РФ

#### ДӘРІГЕ ТӨЗІМДІ ТУБЕРКУЛЕЗДІ ҚЫСҚА МЕРЗІМДІ ЕМДЕУ СХЕМАСЫ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ЭКОНОМИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІНЕ ШОЛУ

**Түйін:** Туберкулездің дәріге төзімді түрлерін (ДТ ТБ) емдеу ұзақ және көп компонентті болып табылады, бұл денсаулық сақтау жүйесіне ғана емес, сонымен қатар емделуге деген ынтаның төмендеуіне, туындайтын жағымсыз құбылыстарға, ұзақ мерзімді еңбекке жарамсыздыққа байланысты туберкулезден зардап шеккен адамдарға да ауыртпалық түсіреді. 2016 жылдан бастап әлемде және Қазақстанда ДТ ТБ емдеу ұзақтығын қысқартуға, емдеудің клиникалық тиімділігін арттыруға және аурудан болатын экономикалық ауыртпалықты азайтуға арналған жаңа және қайта бейінді дәрілік препараттар енгізіле бастады. Шолуда әлемде және Қазақстанда ДТ ТБ қысқа емдеу режимдерінің тиімділігі, сондай-ақ олардың үнемділігі туралы деректерді ұсынатын Pubmed деректер базасында соңғы 7 жылдағы 25 әдебиет көзі талданды.

**Түйінді сөздер:** дәріге төзімді туберкулез, қысқа емдеу режимі, туберкулезді емдеу, жаңа және қайта бейінделген дәрілік препараттар, емдеу тиімділігі, экономикалық тиімділігі.

**G.P. Ryskulov<sup>1,2</sup>, M. Adenov<sup>1</sup>, B. Turdaliyeva<sup>2,3</sup>, A.O. Maryandyshv<sup>4,5</sup>**

<sup>1</sup> National Scientific Center of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup> Kazakh Medical University «Higher School of Public Health», Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup> Kazakh Scientific Center of Dermatology and Infectious Diseases, Almaty, Kazakhstan

<sup>4</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>5</sup> Northern Arctic Federal University, Arkhangelsk, Russia

#### SHORT-TERM REGIMENS FOR DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS: A REVIEW OF CLINICAL EFFECTIVENESS AND COST-EFFECTIVENESS

**Resume:** Treatment of drug-resistant forms of tuberculosis (DR-TB) is long-term and multicomponent, which places a burden not only on the healthcare system, but also on people affected by tuberculosis due to decreased motivation for treatment, adverse events, and long-term disability. Since 2016, new and repurposed drugs for the treatment of DR-TB have been introduced around the world and in Kazakhstan, designed to reduce the duration of DR-TB treatment, increase the clinical effectiveness of treatment and reduce the economic burden of the disease. The review analyzed 25 literature sources over the past 7 years in the Pubmed database, presenting current data on the effectiveness of short treatment regimens for DR-TB in the world and in Kazakhstan, as well as their cost-effectiveness.

**Keywords:** drug-resistant tuberculosis, short-course regimens, tuberculosis treatment, new and repurposed drugs, effectiveness of treatment, cost-effectiveness

**Введение.** Туберкулез, вызванный лекарственно-устойчивыми штаммами, продолжает представлять серьезную проблему для общественного здравоохранения в мире и в Казахстане, а также является главным препятствием на пути к достижению Целей ООН в области устойчивого развития (ЦУР) и Стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ликвидации ТБ. Одной из основных задач в рамках Целей устойчивого развития на период до 2030 года, является ликвидация глобальной эпидемии туберкулеза [1]. Стратегия ВОЗ по ликвидации ТБ направлена на достижение ЦУР путем снижения уровня заболеваемости на 80%, уровня смертности от ТБ в год на 90% к 2030 по сравнению с 2015 годом, и достижением того, чтобы к 2020 г. ни одна из затронутых семей не несла катастрофических расходов в связи с ТБ [2].

Ситуацию с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ ТБ) в мире ухудшила пандемия COVID-19, повернув вспять прогресс, достигнутый до 2019 г. По оценкам, в 2021 году туберкулезом заболели 10,6 миллиона человек, что на 5,5% больше, чем в 2020 году. На этом фоне в период с 2020 по 2021 гг. бремя ЛУ ТБ возросло: в 2021 г. было зарегистрировано 450 тыс. новых случаев ЛУ ТБ. Кроме этого, с 2019 по 2020 гг. наблюдается уменьшение числа людей, получающих лечение в связи с ЛУ ТБ, лечение получает 1 человек из 3 нуждающихся [3].

В Казахстане регистрируется ежегодное снижение заболеваемости ЛУ ТБ в среднем на 7%, с 32,9 на 100 тыс. населения в 2016 году до 10,5 на 100 тыс. населения в 2022 году. Распространенность ЛУ ТБ в среднем остается на уровне 45-49% от всех зарегистрированных случаев ТБ, что является причиной включения республики Казахстан в число стран Восточной Европы и Центральной Азии с высоким бременем ЛУ ТБ [4].

Согласно докладу ВОЗ, около половины пациентов с ТБ и их семей сталкиваются с катастрофическими затратами в связи с заболеванием [3]. Финансовые барьеры ограничивают доступ к диагностике ТБ и получению курса лечения [5].

Режимы лечения ЛУ ТБ, рекомендованные ВОЗ в 2011 году, являются длительными, с включением противотуберкулезных препаратов первого, второго ряда и нередко приводят к возникновению нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты [6]. Длительные сроки лечения являются причиной повышения рисков прерывания лечения более 2-х месяцев (результат лечения - потеря для последующего наблюдения [10]), и возникновения неблагоприятных исходов, которые приводят к росту туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью [7, 8, 9].

Результаты исследования причин прерванного лечения больных с ЛУ ТБ в Кыргызстане показали, что люди 30-39 лет ( $R=0,021$ ) чаще нарушают режим лечения, чем пациенты других возрастных групп. Большая часть больных (73,9%) прерывают лечение в первые 9 месяцев лечения. При этом основной причиной нарушения режима терапии является злоупотребление алкоголем (27,3%,  $R = 0,001$ ) [9].

В Эквадоре исследование показало, что 43% пациентов, имеющих исход лечения ЛУ ТБ - потерян для последующего наблюдения, прерывали лечение

после 9 месяцев лечения при применении длительных (18-24 мес.) схем терапии [10]. Острая необходимость разработки более эффективных, пациент-ориентированных подходов к лечению ЛУ ТБ стала стимулом для ряда исследований и инициатив, посвященных поискам новых эффективных режимов терапии ЛУ ТБ.

С 2018 г. ВОЗ рекомендует использование коротких режимов лечения (КРЛ) (9-12 мес.) для больных ЛУ ТБ при условии строгого соответствия пациента установленным критериям [11]. Короткий режим лечения ЛУ ТБ – это стандартизованный курс лечения ЛУ ТБ продолжительностью менее 12 месяцев [12].

Начиная с 2016 года в мире стали активно внедряться новые и перепрофилированные препараты для лечения туберкулеза в коротких режимах лечения. В Казахстане, как в ряде других стран, внедрение коротких режимов лечения было начато Национальной противотуберкулезной программой в рамках операционного исследования “End TB”. Вопрос клинической, экономической эффективности и безопасности КРЛ активно изучается в настоящее время ввиду его высокой актуальности для здравоохранения.

Целью данной статьи является изучение имеющихся публикаций зарубежных и казахстанских исследователей об эффективности и безопасности КРЛ.

#### **Клиническая эффективность режимов терапии МЛУ туберкулеза.**

В 2018 г. ВОЗ представила результаты 1-го этапа клинического исследования STREAM. Этот этап представлял собой многоцентровое, международное, параллельное, открытое, рандомизированное, клиническое исследование III фазы, где сравнивался короткий режим лечения МЛУ ТБ продолжительностью 9-11 мес. с длительным режимом, сформированным в соответствии с рекомендациями ВОЗ [10,11]. В исследовании, в две группы было рандомизировано распределены 424 пациента, из которых 369 оказались бактериовыделителями, при этом 124 были из группы, получающих лечение по стандартным, длительным схемам и 245 из группы, получающих лечение по КРЛ. При первичном анализе эффективности по критерию «негативация посева мокроты на 132-й неделе лечения» успешный результат зарегистрирован у 79,8% (99/124), получающих лечение по длительной схеме и у 80,8% (193/245) получающих лечение по короткому режиму лечения. Полученные данные позволили сделать вывод, что КРЛ не уступали по клинической эффективности длительным режимам лечения [12].

Результаты 2-го этапа клинического исследования STREAM было направлено на исследование двух основных вопросов: 1) возможно ли иметь эффективный полностью пероральный 9 месячный режим лечения ЛУ ТБ (где канамицин заменен на бедаквилин, а моксифлоксацин заменен на левофлоксацин ) и 2) может ли режим в будущем быть сокращен до 6 месяцев (бедаквилин, клоfazемин, пипразинамид и левофлоксацин назначается на 28 недель в дополнение к изониазиду и канамицину в течение первых 8 недель). Так, из 588 человек с ЛУ ТБ, включенных в исследование имели

благоприятный исход лечения на 76 неделе лечения 82,7% (162 человека из 196 оцениваемых), получающих лечение по 9 месячному, полностью пероральному режиму лечения, 91% (122 из 134 оцениваемых). Отдаленные результаты лечения, оцениваемые с 96 по 132 неделю показали, что благоприятного терапевтического эффекта достигли 80% (152 из 190 оцениваемых человек), получающих 9 месячный курс лечения и 89,8% (115 из 128), получающих 6 месячный курс лечения [13]. Полученные результаты позволяют сделать выводы о высокой терапевтической эффективности лечения ТБ короткими схемами лечения.

Согласно результатам метаанализа данных лечения ЛУ ТБ у 2625 пациентов из 9 исследований с КРЛ (9-12 мес.) и у 2717 пациентов из 53 исследований с длительными схемами (18-20 мес.), показано, что успех лечения был выше при КРЛ- 80,0% против 75,3%. Это было связано с уменьшением случаев - потерян для дальнейшего наблюдения [14].

Среди 1006 пациентов с МЛУ-ТБ, из которых 200 (19,9%) были инфицированы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), включенных в исследование КРЛ, проведенное в девяти странах Африки, показало что, 728 (72,4%) были успешно излечены, 93 (9,2%) завершили лечение (81,6% успешно), 59 (5,9%) потерпели неудачу, 78 (7,8%) умерли и 48 (4,8%) были потеряны для последующего наблюдения. Доля смертей была значительно выше среди ВИЧ-инфицированных пациентов (19,0% против 5,0%). При этом успешность лечения среди выживших не зависела от ВИЧ-статуса. Резистентность к фторхинолонам была основной причиной неудачи, в то время как резистентность к пиперазину, этионамиду или этамбутолу не влияла на благоприятный исход. Наиболее важным побочным эффектом приема препарата было нарушение слуха (тяжелое ухудшение в 11,4% случаев через 4 месяца) при использовании инъекционного препарата. Данные результатов исследований позволяют сделать вывод об эффективности использования короткой схемы лечения, в том числе среди ВИЧ-позитивных пациентов [15].

Исследование в России показало, что количество случаев «прерванного лечения» было сокращено с 13,3% до 9,5% при использовании 12-месячных КРЛ вместо стандартных 24 месячных схем лечения [16]. В Узбекистане использование КРЛ продемонстрировало умеренную эффективность и безопасность, хотя частота неэффективного лечения была высокой. Из 95 пациентов 66,3% были успешно излечены, 17,9% зарегистрированы с неудачным лечением, 7,4% умерли, 5,3% были потеряны для последующего наблюдения и 3,2% не были оценены. После 12 месяцев наблюдения успешного лечения 54 пациентов рецидивов болезни не было диагностировано [17].

Обзор литературы показал, что исследования в разных странах мира, изучающие клиническую эффективность КРЛ, обнаружили высокую, или не отличающуюся от стандартных режимов лечения эффективность по промежуточным результатам лечения в виде одинаковой доли негативизации микроскопических и культуральных исследований, а также в виде сокращения случаев с исходом - потерян для дальнейшего наблюдения. Сокращение длительности приема препаратов благотворно

влияет на приверженность лечению и, как следствие, способствуют снижению случаев, когда пациенты прекращают лечение. Перерывы или отказ от лечения – проблема, которая негативно влияет на эффективность лечения, а также является основной причиной развития лекарственной устойчивости. Многоцентровые, клинические исследования доказали высокую эффективность КРЛ, в том числе отдаленных результатов, оцениваемых с 96 по 132 неделю. В контексте лечения ЛУ ТБ это имеет высокую значимость, ввиду нарастающего бремени ЛУ ТБ и смертей, с ним связанных. Доказанная клиническая эффективность КРЛ в лечении МЛУ-ТБ стала основанием для внедрения их во всех странах мира, в виде операционных исследований, клинических исследований, а также утвержденных в клинических рекомендациях на основании рекомендаций ВОЗ.

В контексте коротких схем лечения и их эффективности особый интерес представляют нежелательные явления (НЯ). Нарушение слуха – самое распространенное серьезное НЯ, которое наиболее часто встречалось у пациентов пожилого возраста при приеме инъекционных препаратов. Из 491 пациентов с нормальными результатами аудиометрии до начала лечения (или минимальными изменениями, у 56 (11,4%) наблюдалось тяжелое ухудшение слуха на четвертом месяце лечения [18].

Исследование в Нигерии КРЛ показало, что рвота и диспепсические расстройства явились самыми распространенными НЯ (40% у взрослых и 30% у детей), далее ототоксичность (18% у взрослых и 10% у детей) и гепатотоксичность (5% у взрослых и 10% у детей). У большинства пациентов наблюдаемые НЯ были легкой или средней степени тяжести и не приводили к прерыванию лечения [19,20].

В ранее упомянутом исследовании, проведенном в Узбекистане, было зарегистрировано 47 случаев нежелательных явлений, показатель выявляемости составил 6,2 нежелательных явлений на 100 человеко-месяцев лечения. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были желудочно-кишечные расстройства, за которыми следовали гепатотоксичность и ототоксичность. Наиболее распространенным препаратом вызывающим НЯ был протионамид. Прием дозы был временно прекращен у 55,3% пациентов с НЯ, снижен у 8,5% пациентов с НЯ и окончательно отменен еще у 8,5% пациентов с НЯ. ВИЧ-статус был единственным фактором риска, связанным с повышенным риском развития НЯ [18].

В мультицентровом исследовании, куда вошли данные 16 стран, в том числе из Казахстана, было выявлено, что среди 2296 пациентов наиболее часто возникающими клинически значимыми НЯ были периферическая невропатия (26,4%), дефицит электролитов (26,0%) и потеря слуха (13,2%). Интервал QT был увеличен у 2,7% или 1,8 (95% ДИ:1,4-2,3) на 1000 человеко-месяцев лечения. Пациенты, получавшие инъекционные препараты (N = 925) и линезолид (N = 1826), с наибольшей вероятностью испытывали нежелательные явления [21].

Анализ литературных источников показал, что наиболее часто встречающимися НЯ при КРЛ являются диспепсические расстройства, ототоксичность, гепатотоксичность, периферическая невропатия и нарушения со стороны сердечно-

сосудистой системы. Менеджмент НЯ при КРЛ является важным составляющим для эффективности лечения ЛУ ТБ, т.к. НЯ также являются причиной прерывания лечения или вынужденной коррекции схемы лечения. ВОЗ разработала методы предупреждения, своевременного выявления и купирования НЯ без ущерба, или с минимальным ущербом для процесса специфического лечения [21]. В Казахстане начиная с 2016 года для лечения ЛУ ТБ стали использоваться новые схемы лечения, содержащие такие препараты, как бедаквилин (Bdq) и деламанид (Dlm). С 2018 года в рамках гранта Глобального фонда (ГФ) были внедрены по всей стране индивидуальные и стандартные короткие режимы лечения ЛУ ТБ. В октябре 2020 года в рамках операционного исследования «Партнеров во имя здоровья» (ПВИЗ) и при поддержке гранта ГФ по компоненту Туберкулез на 2020-2022 годы в пилотных регионах внедрены модифицированные, полностью пероральные, короткие режимы лечения РУ-ТБ (мКРЛ). Расширение мКРЛ на всю страну начато в рамках нового гранта ГФ на 2023-2025 годы. С 2019г. закупки новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) начали проводить за счет средств республиканского бюджета.

Анализ результатов внедрения в Казахстане коротких схем лечения ЛУ ТБ представлен в небольшом количестве публикаций, с ограниченными данными об эффективности КРЛ. В одном из исследований представлены результаты эффективности лечения КРЛ на основании негативизации культуры микобактерий туберкулеза. Среди 220 больных, у которых исходно был положительный посев мокроты, и которые начали лечение Bdq или Dlm, в период с 1 февраля 2016 года по 31 марта 2018 года, конверсия культуры наступила в течение шести месяцев у 195 (89%) пациентов. Однако следует отметить, что 25 пациентов (11%) не достигли конверсии культуры на шестом месяце лечения [22].

Другое исследование показало, что эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ ТБ в Казахстане новыми схемами терапии с использованием бедаквилина и деламанида, также оказалась достаточно высокой. Излечение было достигнуто у 74% пациентов (при ранее рекомендуемом индикаторе эффективности МЛУ-ТБ лечения ВОЗ - 75%). Однако, согласно мнению исследователей, уровень неблагоприятных исходов и значительное количество побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ требуют проведения дальнейших исследований с целью получения информации в отношении оптимальной длительности приема Bdq и Dlm, как по отдельности, так и при их сочетанном применении [23].

Изучение экономической эффективности показало, что применение КРЛ в лечении ЛУ ТБ оправдано с экономической точки зрения, что имеет высокое значение для общественного здравоохранения в глобальном и страновом масштабе. Так, согласно результатам исследований, финансовые ограничения пациента являются основным экономическим фактором, влияющим на несоблюдение режима приема противотуберкулезных препаратов. Экономические ограничения ограничивают способность пациента получать достаточное питание, что влияет на несоблюдение режима [24, 25, 26].

Анализ затрат при применении КРЛ для лечения МЛУ-ТБ указывает на сокращение расходов системы здравоохранения и возможность уменьшения финансового бремени для пациентов. Экономический анализ КРЛ, проведенной в США, показал, что расходы на лечение сократились на 37-46% при назначении коротких режимов [27]. Анализ затрат, понесенных поставщиком медицинских услуг, домохозяйством и обществом в целом показал, что лечение одного случая туберкулеза по стандартной схеме составила 2295 долларов США против 1901 доллара США при использовании КРЛ. Затраты на год спасенной жизни составили соответственно 123 и 103 доллара США. Стоимость лечения одного случая составила 1457 долларов США при КРЛ с двухмесячной госпитализацией и 556 долларов США при КРЛ с двухнедельной госпитализацией, при этом затраты на год спасенной жизни составили 79 и 30 долларов соответственно [28].

Кроме экономической эффективности, ожидается, что использование КРЛ положительно повлияет на ситуацию по распространенности МЛУ ТБ в мире [28, 29]. Ожидается, что применение КРЛ увеличит вдвое доступность к лечению для заболевших и заболеваемость МЛУ ТБ в 2024 г. и может стать на 23% ниже прогнозируемой, в сравнении с продолжением использования длительных схем [30]. В Российской Федерации изучение экономической эффективности длительной схемы лечения МЛУ-ТБ в сравнении с КРЛ выявило существенную финансовую экономичность лечения больных КРЛ [31].

Публикаций по оценке экономической эффективности применения КРЛ для лечения ЛУ ТБ в странах Центральной Азии и в Казахстане не было найдено в литературе.

**Заключение.** В мире широко используются новые и перепрофилированные лекарственные препараты для лечения ЛУ ТБ в виде коротких режимов лечения в связи с доказанной клинической, экономической эффективностью и безопасностью коротких схем лечения ЛУ ТБ с новыми лекарственными препаратами. Так, клиническая эффективность КРЛ при лечении ЛУ достигается быстрее в виде укорочения времени наступления негативизации мокроты, высокой доли благоприятных исходов лечения ЛУ ТБ в том числе за счет сокращения случаев прерывания лечения. Однако при КРЛ некую значимость приобретают случаи возникновения нежелательных явлений, которые требуют своевременной профилактики и выявления, а также надлежащего лечения. Но, даже при возникновении НЯ и затратах, связанных с их контролем, короткие сроки лечения показывают их высокую экономичность. В Казахстане внедрены различные схемы лечения ЛУ ТБ, рекомендованные ВОЗ. Однако, обзор литературы показал, что несмотря на большое количество исследований по теме эффективности коротких схем лечения ЛУ ТБ в мире, в Казахстане не проводился сравнительный анализ эффективности стандартных и коротких схем лечения ЛУ ТБ с применением новых и перепрофилированных препаратов с учетом различных детерминант, влияющих на конечный результат лечения. Это позволяет сделать вывод, что тема клинической, экономической эффективности и безопасности лечения ЛУ ТБ короткими схемами актуальна и требует дальнейшего изучения.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1 Цели в области устойчивого развития — Устойчивое развитие (un.org)

2 Global tuberculosis report 2020: executive summary 9789240017009-rus.pdf (who.int)

3 Основные выводы и главные послы доклада ВОЗ 2022г. top-findings-and-messages-in-the-2022-report-rus.pdf (who.int)

4 Национальная программа борьбы с туберкулезом, Казахстан, 2022

5 Global tuberculosis report 2022 9789240061729-eng.pdf (who.int)

6 Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза: обновление 2011 г. (WHO/HTM/. TB/2011.6). Женева: Всемирная организация

7 МК. Gebremariam, GA. BJune, JC. Frich. Barriers and facilitators of adherence to TB treatment in patients on concomitant TB and HIV treatment: A qualitative study. BMC Public Health. 2010;10:651. doi: 10.1186/1471-2458-10-651. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

8 CG. Boru, T. Shimels, AI. Bilal. Factors contributing to non-adherence with treatment among TB patients in Sodo Woreda, Gurage Zone, Southern Ethiopia: A qualitative study. J. Infect. Public Health. 2017;10:527-533. doi: 10.1016/j.jiph.2016.11.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

9 AA. Toktogonova. Sauses of treatment defaults in those suffering from multiple drug resistance tuberculosis in Kyrgyzstan republic. Tuberculosis and Lung Diseases. 2016;94(12):38-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-12-38-42>.

10 N. Tatés-Ortega et al. Loss to follow-up in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Ecuador. Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am. J. Public Heal. 2019;43:1-8. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.91>

11 WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, World Health Organization, 2018.

12 WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, World Health Organization, 2019.

13 AJ. Nunn et al. A Trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society. 2019;380(13):1201-1213.

14 Results Posted | The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB | ClinicalTrials.gov

15 S. Abidi et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. Eur. Respir. J. European Respiratory Society. 2020;55(3):11

16 Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J, Hassane S, Souleymane B, Piubello A, Ciza F, Fikouma V, Gasana M, Ouedraogo M, Gninafon M, Van Deun A, Cirillo DM, Koura KG, Rieder HL. 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. doi: 10.5588/ijtld.17.0498. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29149917.

17 AO. Maryandyshev et al. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod regions. Tuberc.Lung Dis. 2019;97(7):5-10.

18 A. Trubnikov, A. Hovhannesyan, K. Akopyan, A. Ciobanu, D. Sadirova, L. Kalandarova, N. Parpieva, J.

Gadoev. Effectiveness and Safety of a Shorter Treatment Regimen in a Setting with a High Burden of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Int J Environ Res Public Health. 2021 Apr; 18(8): 4121

19 SH. Harouna et al. Short-course treatment outcomes and adverse events in adults and children-adolescents with MDR-TB in Niger. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2019;23(5):625-630

20 A. Trebucq et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2018;22(1):17-25

21 C. Hewison, U. Khan, M. Bastard et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort. Clin Infect Dis. 2022 Sep 29;75(6):1006-1013. doi: 10.1093/cid/ciac019. Erratum in: Clin Infect Dis. 2023 Feb 18;76(4):779. PMID: 35028659; PMCID: PMC9522425

22 WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: Treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>)

23 SM. Maretbayeva, AS. Rakisheva, MM. Adenov et al. Culture conversion at six months in patients receiving bedaquiline and delamanid-containing regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Int J Infect Dis. 2021 Dec;113 Suppl 1:S91-S95. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.075. Epub 2021 Apr 3. Erratum in: Int J Infect Dis. 2022 Aug;121:105. PMID: 33823277

24 NS. Syzdykova, BT. Kumisbaeva, ShK. Zhumabaeva, NR. Seitkhanova. The peculiarities of clinical course of destructive pulmonary tuberculosis in patients with drug resistance. Vestnik KazNMU. 2018;2:155-158.

25 JJ. Madan et al. Economic evaluation of short treatment for multidrug-resistant tuberculosis, Ethiopia and South Africa: The stream trial. Bull. World Health Organ., World Health Organization. 2020;98(5):306-314.

26 SD. Masuku et al. Managing multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: a budget impact analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2020;24(4):376-382.

27 Laura B. Nellums, Keiran Rustage, Sally Hargreaves, Jon S Friedland. Multidrug-resistant tuberculosis treatment adherence in migrants: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2018 Feb 22;16(1):27. doi: 10.1186/s12916-017-1001-7. PMID: 29466983; PMCID: PMC5822608

28 CA. Tsang et al. Eligibility for a shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in the United States, 2011-2016. Clin. Infect. Dis. Oxford University Press. 2020;70(5):907-916.

29 EA. Kendall, AT. Fojo, DW. Dowdy. Expected effects of adopting a 9 month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a population modelling analysis. Lancet Respir. Med. 2017;5(3):191-199.

30 G. Sotgiu, GB. Migliori. Effect of the short-course regimen on the global epidemic of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet Respir. Med. 2017;5(3):159-161

31 Jacobs B, Clowes C, Wares F, Polivakho V, Lyagoshina T, Peremitin G, Banatvala N. Cost-effectiveness analysis of the russian treatment scheme for tuberculosis versus short-course chemotherapy: results from Tomsk, Siberia. Int J Tuberc Lung Dis. 2002 May;6(5):396-405. PMID: 12019915

**REFERENCES**

1 Celi v oblasti ustojchivogo razvitiya — Ustojchivoe razvitie (un.org)

- 2 Global tuberculosis report 2020: executive summary 9789240017009-rus.pdf (who.int)
- 3 Osnovnye vyvody i glavnye posyly doklada VOZ 2022g. top-findings-and-messages-in-the-2022-report-rus.pdf (who.int)
- 4 Nacional'naya programma bor'by s tuberkulezom, Kazahstan, 2022
- 5 Global tuberculosis report 2022 9789240061729-eng.pdf (who.int)
- 6 Rukovodstvo po programmnomu vedeniyu lekarstvenno-ustojchivogo tuberkuleza: obnovlenie 2011 g. (WHO/HTM/. TB/2011.6). Zheneva: Vsemirnaya organizaciya
- 7 MK. Gebremariam, GA. Bjune, JC. Frich. Barriers and facilitators of adherence to TB treatment in patients on concomitant TB and HIV treatment: A qualitative study. BMC Public Health. 2010;10:651. doi: 10.1186/1471-2458-10-651. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 8 CG. Boru, T. Shimels, AI. Bilal. Factors contributing to non-adherence with treatment among TB patients in Sodo Woreda, Gurage Zone, Southern Ethiopia: A qualitative study. J. Infect. Public Health. 2017;10:527-533. doi: 10.1016/j.jiph.2016.11.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 9 AA. Toktogonova. Sauses of treatment defaults in those suffering from multiple drug resistance tuberculosis in Kyrgyzstan republic. Tuberculosis and Lung Diseases. 2016;94(12):38-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-12-38-42>.
- 10 N. Tatés-Ortega et al. Loss to follow-up in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Ecuador. Rev. Panam. Salud Publica/Pan Am. J. Public Heal. 2019;43:1-8. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.91>
- 11 WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, World Health Organization, 2018.
- 12 WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, World Health Organization, 2019.
- 13 AJ. Nunn et al. A Trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society. 2019;380(13):1201-1213.
- 14 Results Posted | The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB | ClinicalTrials.gov
- 15 S. Abidi et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. Eur. Respir. J. European Respiratory Society. 2020;55(3):11
- 16 Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J, Hassane S, Souleymane B, Piubello A, Ciza F, Fikouma V, Gasana M, Ouedraogo M, Gninafon M, Van Deun A, Cirillo DM, Koura KG, Rieder HL. 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. doi: 10.5588/ijtld.17.0498. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29149917.
- 17 AO. Maryandyshv et al. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod regions. Tuberc.Lung Dis. 2019;97(7):5-10.
- 18 A. Trubnikov, A. Hovhannesian, K. Akopyan, A. Ciobanu, D. Sadirova, L. Kalendarova, N. Parpieva, J. Gadoev. Effectiveness and Safety of a Shorter Treatment Regimen in a Setting with a High Burden of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Int J Environ Res Public Health. 2021 Apr; 18(8): 4121
- 19 A. Trebucq et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2018;22(1):17-25
- 20 SH. Harouna et al. Short-course treatment outcomes and adverse events in adults and children-adolescents with MDR-TB in Niger. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2019;23(5):625-630
- 21 C. Hewison, U. Khan, M. Bastard et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort. Clin Infect Dis. 2022 Sep 29;75(6):1006-1013. doi: 10.1093/cid/ciac019. Erratum in: Clin Infect Dis. 2023 Feb 18;76(4):779. PMID: 35028659; PMCID: PMC9522425
- 22 WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: Treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>)
- 23 SM. Maretbayeva, AS. Rakisheva, MM. Adenov et al. Culture conversion at six months in patients receiving bedaquiline and delamanid-containing regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Int J Infect Dis. 2021 Dec;113 Suppl 1:S91-S95. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.075. Epub 2021 Apr 3. Erratum in: Int J Infect Dis. 2022 Aug;121:105. PMID: 33823277
- 24 NS. Syzdykova, BT. Kumisbaeva, ShK. Zhumabaeva, NR. Seitkhanova. The peculiarities of clinical course of destructive pulmonary tuberculosis in patients with drug resistance. Vestnik KazNMU. 2018;2:155-158.
- 25 JJ. Madan et al. Economic evaluation of short treatment for multidrug-resistant tuberculosis, Ethiopia and South Africa: The stream trial. Bull. World Health Organ., World Health Organization. 2020;98(5):306-314.
- 26 SD. Masuku et al. Managing multidrug-resistant tuberculosis in South Africa: a budget impact analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2020;24(4):376-382.
- 27 Laura B. Nellums, Keiran Rustage, Sally Hargreaves, Jon S Friedland. Multidrug-resistant tuberculosis treatment adherence in migrants: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2018 Feb 22;16(1):27. doi: 10.1186/s12916-017-1001-7. PMID: 29466983; PMCID: PMC5822608
- 28 CA. Tsang et al. Eligibility for a shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in the United States, 2011-2016. Clin. Infect. Dis. Oxford University Press. 2020;70(5):907-916.
- 29 EA. Kendall, AT. Fojo, DW. Dowdy. Expected effects of adopting a 9 month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a population modelling analysis. Lancet Respir. Med. 2017;5(3):191-199.
- 30 G. Sotgiu, GB. Migliori. Effect of the short-course regimen on the global epidemic of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet Respir. Med. 2017;5(3):159-161
- 31 Jacobs B, Clowes C, Wares F, Polivakho V, Lyagoshina T, Peremitin G, Banatvala N. Cost-effectiveness analysis of the russian treatment scheme for tuberculosis versus short-course chemotherapy: results from Tomsk, Siberia. Int J Tuberc Lung Dis. 2002 May;6(5):396-405. PMID: 12019915

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.  
**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Финансирование** – не проводилось.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

**Қаржыландыру** жүргізілмеді.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

**Funding** - no funding was provided.

#### Сведения об авторах

№	ФИО	Должность/место работы	Телефон	Эл.почта
1	Рыскулов Галымжан Пернебекович	Руководитель по клинической деятельности ННЦФ РК Докторант КМУ «ВШОЗ», Алматы, Казахстан	+77014888093	<a href="mailto:g0687@mail.ru">g0687@mail.ru</a>
2	Аденов Малик Молдабекович	Директор ННЦФ РК	+7(727)2411243	<a href="mailto:malikadenov@mail.ru">malikadenov@mail.ru</a>
3	Турдалиева Ботагоз Саитовна	Заместитель директора по организационно-методической и противозидемической работе КНЦДИЗ, Алматы, Казахстан	+7(727)3974223	<a href="mailto:info@kncdiz.kz">info@kncdiz.kz</a>
3	Марьяндышев Андрей Олегович	Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, ФГБОУ ВО "Северный государственный медицинский университет", Архангельск, РФ ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова», Архангельск, РФ	+7(818)2660564	<a href="mailto:maryandyshov@mail.ru">maryandyshov@mail.ru</a>