

**SORT IT SUPPLEMENT: TB IN EASTERN EUROPE, 2012–2014****Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: challenges and ways forward**C. D. Acosta,¹ A. Dadu,¹ A. Ramsay,^{2,3} M. Dara¹<http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0087>

Encouragingly, global rates of new tuberculosis (TB) cases have been falling since 2005, in line with the Millennium Development Goal targets; however, cases of multi-drug-resistant (MDR-) and extensively drug-resistant TB (XDR-TB) have been increasing. Fifteen of the world's 27 high MDR- and XDR-TB burden countries are in the World Health Organization (WHO) European Region, of which 10 are in Eastern Europe (including Baltic and Caucasus countries). To address the MDR- and XDR-TB situation in the WHO European Region, a Consolidated Action Plan to Prevent and Combat M/XDR-TB (2011–2015) was developed for all 53 Member States and implemented in 2011. Since the implementation of the Action Plan, the proportion of MDR-TB appears largely to have levelled off among bacteriologically confirmed TB cases in high-burden countries with universal or near universal (>95%) first-line drug susceptibility testing (DST). The treatment success rate, however, continues to decrease. A contributing factor is the substantial proportion of MDR-TB cases that are additionally resistant to either a fluoroquinolone, a second-line injectable agent or both (XDR-TB); high-burden country proportions range from 12.6% to 80.4%. Proportions of XDR-TB range from 5% to 24.8%. Despite much progress in Eastern Europe, critical challenges remain as regards access to appropriate treatment regimens; patient hospitalisation; scale-up of laboratory capacity, including the use of rapid diagnostics and second-line DST; vulnerable populations; human resources; and financing. Solutions to these challenges are aligned with the Post-2015 Global TB strategy. As a first step, the global strategy should be adapted at regional and country levels to serve as a framework for immediate actions as well as longer-term ways forward.

More than 50 years after the first anti-tuberculosis chemotherapeutic drugs were introduced, tuberculosis (TB) remains a leading cause of death and life-threatening illness, disproportionately affecting low- and middle-income countries. In 2012, there were approximately 8.6 million new cases of TB worldwide, and 1.3 million people died from the disease.¹ In addition, treatment success rates have been severely compromised in recent years due to the increasing prevalence of multidrug-resistant (MDR-) and extensively drug-resistant TB (XDR-TB).^{1,2} Although, encouragingly, global rates of new TB cases have been falling since 2005, in line with Millennium Development Goal (MDG) targets,³ MDR- and XDR-TB cases

have been increasing, with an estimated 450 000 new cases in 2012.¹ This review will focus on drug-resistant TB in the eastern European sub-region (including Baltic and Caucasus countries), which has one of the highest rates of MDR- and XDR-TB in the world; the challenges to MDR- and XDR-TB control; and potential ways forward.

COUNTRIES INCLUDED IN THIS REVIEW

The high MDR-TB burden countries in Eastern Europe (including Baltic and Caucasus countries) that have been included in this review and which are within the World Health Organization (WHO) European Region, are Armenia, Azerbaijan, Belarus, Estonia, Georgia, Latvia, Lithuania, the Republic of Moldova, the Russian Federation and Ukraine.¹ We limited the scope of this review geographically to countries from this sub-region, as they were eligible to participate in the Structured Operational Research and Training Initiative (SORT IT) Eastern European Programme 2012–2014,⁴ through which the research presented in this supplement of *Public Health Action* was conducted.

BACKGROUND TO THE MDR- AND XDR-TB SITUATION IN THE WHO EUROPEAN REGION

MDR-TB is caused by *Mycobacterium tuberculosis* that is resistant to at least isoniazid (INH) and rifampicin (RMP), the two most potent anti-tuberculosis drugs. XDR-TB is defined as MDR-TB plus any fluoroquinolone and at least one injectable second-line drug (i.e., amikacin, kanamycin or capreomycin). Drug-resistant TB can occur due either to transmission of already resistant strains of *M. tuberculosis*⁵ or to suboptimal treatment of susceptible strains, which can develop resistance.⁶ The duration of treatment is longer for MDR-TB (up to 2 years) than for drug-susceptible TB (6–9 months), with a significantly higher risk of adverse drug reactions^{7,8} and unsuccessful treatment outcomes, particularly death.^{9–12} These risks are even higher for XDR-TB.^{13,14}

Fifteen of the world's 27 countries with a high MDR- and XDR-TB burden are in the WHO European Region (Figure 1).^{15,16} With the dissolution of the Union of Soviet Socialist Republics in the early 1990s, TB and MDR-TB case rates began to increase in the newly independent states, largely due to the ensuing

AFFILIATIONS

- 1 Tuberculosis & M/XDR-TB Control Programme, Division of Communicable Diseases, Health Security, and Environment, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark
- 2 Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), Geneva, Switzerland
- 3 University of St Andrews School of Medicine, Fife, Scotland, United Kingdom

CORRESPONDENCE

Colleen Acosta
TB & M/XDR-TB Control Programme
Division of Communicable Diseases
Health Security, and Environment
World Health Organization Regional Office for Europe
UN City
Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen, Denmark
Tel: (+45) 4533 6925
Fax: (+45) 4533 7001
e-mail: caa@euro.who.int

KEY WORDS

MDR-TB; XDR-TB; epidemiology; review; European Region; WHO

Received 23 August 2014
Accepted 12 September 2014

PHA 2014; 4(3): S3–S12
© 2014 The Union

socio-economic crisis and deterioration of the health care system (Figure 2).^{17,18} Currently, all high-burden MDR-TB countries in the WHO European Region are in the east, and 99% of the region's MDR-TB cases occur in these countries.^{15,16}

In 2010, to address the MDR- and XDR-TB situation in the Region, a Consolidated Action Plan to Prevent and Combat M/XDR-TB (2011–2015) was developed for all 53 member states.¹⁶ The goal of the plan is to contain the spread of drug-resistant TB by achieving universal access to prevention, diagnosis and treatment of MDR- and XDR-TB in all member states in the Region by 2015.¹⁶ The plan, which has six strategic directions and seven areas of intervention, is aligned with the Global Plan to Stop TB 2011–2015,¹⁹ with the following specific targets to be met by the end of 2015: reduce by 20% the proportion of MDR-TB among retreatment patients, diagnose at least 85% of all estimated MDR-TB patients, and successfully treat at least 75% of all patients notified as having MDR-TB. The plan is also designed to address causal determinants of and barriers to TB control, including the use of operational research to inform policy guidance and models of care to reach the targets set forth. Endorsement and implementation of the plan began in 2011.

THE BURDEN OF MDR- AND XDR-TB IN THE WHO EUROPEAN REGION

Currently, while only approximately 4% of the global burden of TB is found in the WHO European Region, a total of 25% of the world's burden of MDR-TB is also found here, indicating the crucial importance of MDR-TB for this region.¹ The current estimated annual incidence and proportion of MDR-TB among new and previously treated TB cases in the high-burden MDR-TB countries by subregion are shown in Table 1. MDR-TB rates among new and previously treated cases are significantly higher in these countries than in the top three high MDR-TB burden countries in other WHO regions. In 2012, the highest rates were in Belarus, where respectively 35% and 69% of new and previously treated cases were estimated to have MDR-TB.¹⁵ A drug resistance survey conducted in 2010–2011 in Belarus found that respectively 32.3% and 75.6% of new and previously treated patients had MDR-TB, of which 12% had XDR-TB.²⁰

XDR-TB accounts for approximately 9% of drug-resistant cases, with the majority also occurring in the region's 15 high-burden countries.¹⁵ However, the added burden of pre-XDR-TB, defined as MDR-TB plus resistance to either a fluoroquinolone or a second-line

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors alone are responsible for the content of this paper, which may not necessarily represent the policies, decisions or views of the World Health Organization (WHO). In accordance with the WHO's open-access publication policy for all work funded by the WHO or authored/co-authored by WHO staff members, the WHO retains the copyright of this publication through a Creative Commons Attribution intergovernmental organisation licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/legalcode>) which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium provided the original work is properly cited. The analysis of WHO surveillance data and writing of this review paper was led by the WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark. The authors thank AD Harries, R Zachariah and AMV Kumar for their valuable review of the manuscript. Conflict of interest: none declared.

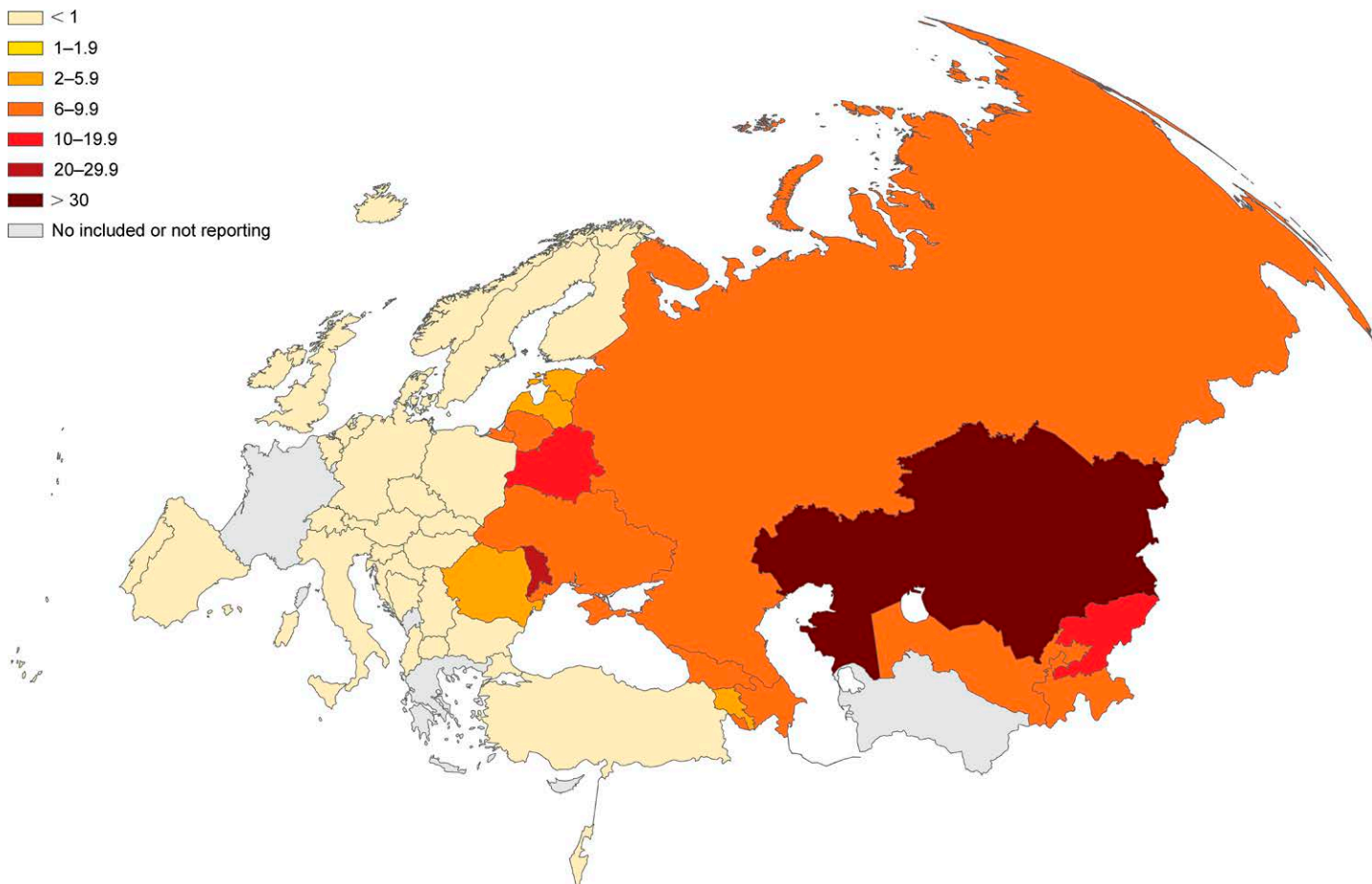


FIGURE 1 Notification rates of MDR-TB cases/100 000 population, European Region, 2012 (reproduced with permission from Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2014¹¹). MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis.

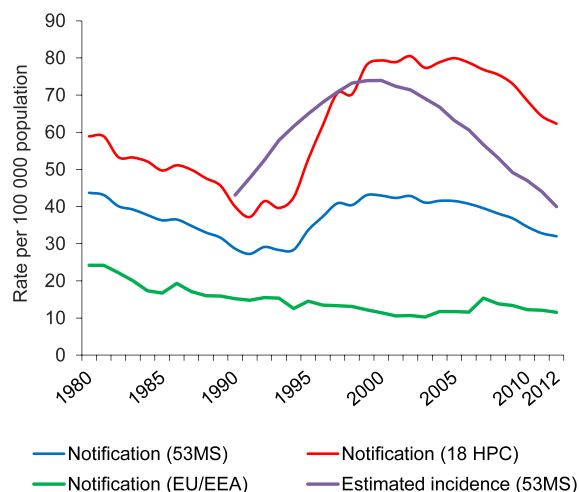


FIGURE 2 TB notification rate and estimated incidence in the WHO European Region, 1980–2012. MS = Member States (53 in the WHO European Region); HPC = high-priority countries (i.e., high MDR- and XDR-TB burden countries in the WHO European Region, plus Bulgaria, Romania, Turkey and Turkmenistan); EU = European Union; EEA = European Economic Area; MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; XDR-TB = extensively drug-resistant TB.

injectable, is much higher. A recent study utilising regional data found that of those MDR-TB patients who underwent second-line drug susceptibility testing (DST), a total of 41.1% (95% confidence interval [CI] 32.3–50.0) had resistance to either a fluoroquinolone or a second-line injectable agent or both (i.e., either pre-XDR or XDR-TB).²¹ Concurrently, among new and previously treated cases, MDR-TB treatment success rates have decreased from respectively 72.5% and 50% in 2005 to 66.1% and 46.5% in 2012.^{15,22} In total, only 49% of people diagnosed with MDR-TB had a successful treatment outcome, well below the 75% target.^{15,16} Despite these trends in treatment success, there has been a steady decline in mortality rates from TB since 2002, also in line with the MDG targets. The estimated mortality for 2012 was 3.9 per 100 000 population (95%CI 3.8–4.0) in the region, corresponding to approximately 35 000 deaths.¹⁵

THE BURDEN OF MDR- AND XDR-TB IN EASTERN EUROPEAN COUNTRIES

Ten of the European Region's high MDR-TB burden countries are in Eastern Europe (Figure 1, Table 1). The TB incidence rate has been falling in most Eastern European countries, except for Azerbaijan and Ukraine.¹⁵ Utilising national data routinely reported to the WHO,¹⁵ trends in the proportion of MDR-TB among all notified TB cases (new and previously treated) with first-line DST plot-

TABLE 1 Estimated annual incidence of MDR-TB and estimated proportion of new and previously treated TB cases with MDR-TB among all notified TB cases in the 15 high MDR- and XDR-TB burden countries and high-priority countries in the WHO European Region, compared to the top three high MDR- and XDR-TB burden countries in other WHO Regions in 2012

	Estimated annual incidence of MDR-TB	Estimated % of TB cases with MDR-TB of total notified	
	Cases <i>n</i> (95%CI)	Newly treated % (95%CI)	Previously treated % (95%CI)
High MDR-TB burden and high-priority countries in the WHO European Region			
High MDR-TB burden countries in Eastern Europe			
Armenia	250 (220–280)	9.4 (7.0–12)	43 (38–49)
Azerbaijan	2 800 (2 600–3 000)	22 (19–27)	56 (50–62)
Belarus	2 200 (2 100–2 200)	35 (33–37)	69 (66–71)
Estonia	70 (56–85)	20 (14–26)	50 (35–65)
Georgia	630 (570–690)	9.2 (7.9–11.0)	31 (27–35)
Latvia	120 (100–140)	11 (8.8–14)	32 (23–42)
Lithuania	300 (270–330)	11 (9.5–14)	44 (39–49)
Republic of Moldova	1 700 (1 600–1 800)	24 (21–26)	62 (59–65)
Russian Federation	46 000 (43 000–49 000)	23 (21–25)	49 (44–53)
Ukraine	6 800 (6 500–7 000)	14 (14–15)	32 (31–33)
High MDR-TB burden countries in Central Asia			
Kazakhstan	7 000 (6 900–7 200)	23 (22–24)	55 (54–56)
Kyrgyzstan	1 800 (1 600–2 000)	26 (23–30)	68 (65–72)
Tajikistan	910 (800–1 000)	13 (9.8–16)	56 (52–60)
Uzbekistan	4 000 (3 700–4 300)	23 (18–29)	62 (52–71)
High-priority countries in the WHO European Region			
Bulgaria	100 (78–130)	2.3 (1.3–3.8)	23 (17–31)
Romania	800 (610–980)	2.8 (1.8–4.2)	11 (8.0–15)
Turkey	520 (460–580)	3.2 (2.7–3.7)	22 (19–25)
Turkmenistan*		3.8 (1.1–9.5)	18 (11–27)
High MDR-TB burden countries in other WHO regions (top 3)			
India	64 000 (49 000–79 000)	2.2 (1.9–2.6)	15 (11–19)
China	59 000 (52 000–66 000)	5.7 (4.5–7.0)	26 (22–30)
Philippines	12 000 (9 300–15 000)	4.0 (2.9–5.5)	21 (14–29)

*No data reported for the estimated annual incidence of MDR-TB.

MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; XDR-TB = extensively drug-resistant TB; WHO = World Health Organization; CI = confidence interval.

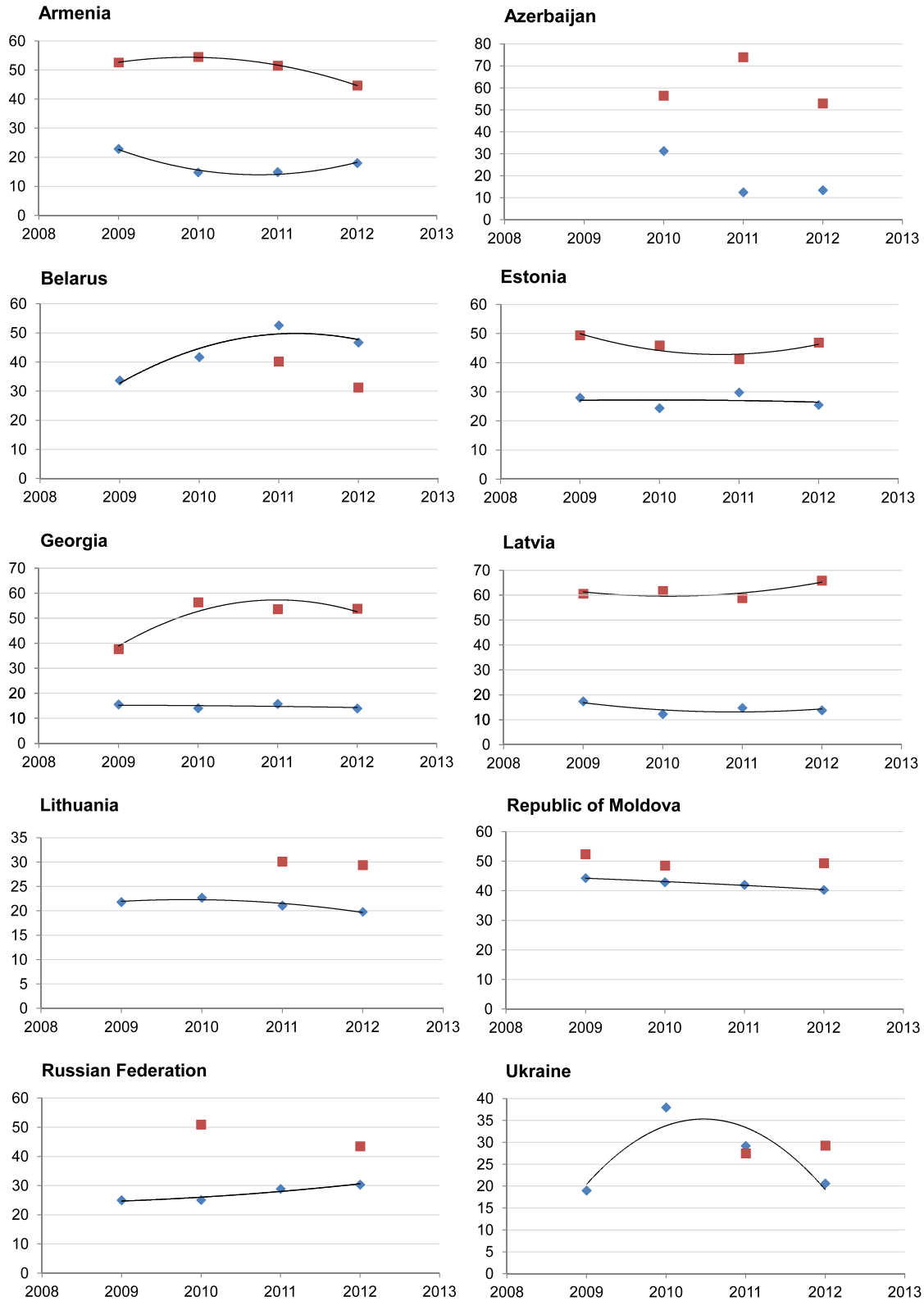


FIGURE 3 Proportion of MDR-TB among all notified TB cases with first-line DST and treatment success rates in countries in Eastern Europe, 2009–2012. Note: Trend-line not drawn where fewer than 4 data points are available. x-axis = year; y-axis = proportion; ◆ = proportion of MDR-TB among all notified TB cases with first-line DST; ■ = proportion of all notified MDR-TB cases with a successful treatment outcome for that year. MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; DST = drug susceptibility testing.

TABLE 2 Proportions of pre-XDR-TB and XDR-TB among countries in Eastern Europe¹⁷

Country*	Year	MDR-TB cases with second-line DST results	Resistance to a fluoroquinolone n (%)	Resistance to a second-line injectable agent n (%)	XDR-TB n (%)
Armenia	2007	199	25 (12.6)	—	10 (5.0)
Azerbaijan (Baku City)	2007	431	125 (29.0)	—	55 (12.8)
Belarus	2011	612	128 (20.9)	235 (38.4)	73 (11.9)
Estonia	2012	55	12 (21.8)	10 (18.2)	4 (7.3)
Georgia	2012	341	51 (15.0)	149 (43.7)	30 (8.8)
Latvia	2012	106	21 (19.8)	61 (57.5)	17 (16.0)
Lithuania	2012	210	68 (32.4)	90 (42.9)	52 (24.8)
Russian Federation (Tomsk Oblast)	2005	201	—	—	11 (5.5)

*No data available for the Republic of Moldova or Ukraine.

XDR-TB = extensively drug-resistant tuberculosis; MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; DST = drug susceptibility testing; — = none reported.

ted against treatment success rates for each of these countries are shown in Figure 3. It should be noted that year-to-year trend assessments may not be reliable in some cases, given overlapping CIs; however, observations from reported surveillance data are nonetheless described.

Of the countries that have universal or near universal (>95%) first-line DST coverage among bacteriologically confirmed TB cases (Armenia, Belarus, Estonia, Georgia, Latvia, Lithuania and the Russian Federation), the proportion of MDR-TB appears to have largely levelled off, with the exception of Belarus. The Russian Federation has also experienced a slight but steady increase in MDR-TB since 2009. However, given the large population size of the country, and therefore the number of TB cases (Table 1), even a slight increase in the proportion of MDR-TB represents a large absolute number of cases. Data from the country are, however, only available and reported on a subnational level from certain geographic areas; the currently known burden of MDR-TB may therefore not be representative of the entire country.²¹

In some countries, as the absolute number of TB cases continues to decrease, so too has the number of MDR-TB cases. Countries that have experienced a levelling-off or a reduction in the proportion of MDR-TB (Armenia, Estonia, Georgia, Latvia and Lithuania) may represent a success in the control of MDR-TB, given the decreasing TB incidence rate and universal DST coverage in these countries; however, data on early deaths that may occur before notification are not available. While the proportion of MDR-TB in the Republic of Moldova and Ukraine also appears to have decreased, first-line DST coverage in these countries is below 80%; the true rates of MDR-TB may therefore be greater than currently reported. Trends in Azerbaijan are also difficult to interpret, as DST coverage is below 80% in the country and no data were reported for 2009.

The decreasing treatment success in MDR-TB patients is a continuing problem. Georgia experienced an increase in treatment success rates from 2009 to 2010, which has since levelled off. The rate in Latvia has remained relatively stable, with an increase in 2012 over the previous year. Estonia also experienced an increase in 2012 over the previous year; however, this is after a downward trend since 2009. Critically, apart from a few subsettings, including penitentiary services in Azerbaijan, none of the 10 Eastern European countries have reached the WHO target of a 75% treatment success rate. Contributing to this problem are substantial levels of additional drug resistance and XDR-TB (Table 2).^{21,23,24}

The countries with the highest mortality rates due to TB in the WHO European Region (and the eastern European subregion) are the Republic of Moldova (18 cases/100 000), the Russian Federation (13/100 000) and Ukraine (also 13/100 000).¹⁵ These rates are well above both the estimated mortality rate for the region and the mortality rate for the European Union/European Economic Area, which is below 1 case/100 000.

PROGRESS IN MDR-TB CONTROL IN EASTERN EUROPE

Much progress has been achieved in efforts to control TB in Eastern Europe since the implementation of the Action Plan in 2011. A complete review of national programmatic advances as a result of the Action Plan is beyond the scope of this review. However, several large initiatives have been implemented at regional level, including in Eastern Europe, in response to the MDR- and XDR-TB crisis.

All countries in Eastern Europe have developed national MDR- and XDR-TB response plans in consultation with the WHO. These plans are based on country TB drug resistance surveys, resource availability, human immunodeficiency virus (HIV) burden and other national contexts.²⁵ Several technical advisory mechanisms have also been established in the region to achieve the comprehensive goals of the Action Plan and national MDR- and XDR-TB response plans. These mechanisms include the Green Light Committee/Europe (GLC/Europe), an independent technical advisory body to support countries with state-of-the-art clinical advice and to scale up programme management of MDR- and XDR-TB;²⁶ the European Respiratory Society-WHO Electronic Consilium (consilia are multidisciplinary teams of specialists organised to give expert clinical consultation for MDR- and XDR-TB and other difficult-to-treat TB cases, such as TB-HIV and paediatric cases);²⁷ the European Tuberculosis Laboratory Initiative (ELI) to improve and expand second-line DST and scale up diagnostic capacity, including the use of rapid molecular tests such as Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA);²⁸ and the Regional Interagency Collaborating Committee on TB Control (RCC-TB), to improve partnerships and strengthen coordination among partners.²⁹

Ongoing monitoring and evaluation will reveal the full impact of the Action Plan including these initiatives and others on the control of MDR-TB in the Region. However, several indicators of overall progress are already evident, such as the reduc-

tion in TB incidence rates and stabilisation of MDR-TB rates in many of the countries in the Eastern European subregion. In addition, treatment coverage for MDR-TB patients increased from 63% of estimated MDR-TB patients in 2011 to 96% in 2013.²⁵ Extensive progress has also been made in the coverage and quality of TB surveillance. Since 2010, nationwide representative data on levels of MDR-TB in Belarus, and now Azerbaijan (in addition to other countries in the WHO European Region), have been made available through nationwide drug resistance surveys.^{20,21,30}

CHALLENGES REMAINING

Despite progress and good impetus in efforts to control MDR-TB rates in Eastern Europe in recent years, critical challenges remain. These challenges are most often interconnected and multifaceted; in addition, some are highly specific to the country context, while others are apparent throughout Eastern Europe and all high-burden countries in the WHO European Region. While not intending to be an exhaustive list, some of the most critical of these latter challenges are discussed below.

MDR-TB with additional resistance

The high levels of pre-XDR-TB and XDR-TB in Eastern Europe (Table 2) are of great concern. Despite widespread coverage of second-line drugs, there is still inadequate treatment and insufficient patient support mechanisms in some Eastern European countries, including some member states of the European Union.²⁵ Evidence of this is seen in projects that are not supported internationally by technical agencies such as the WHO or the GLC, where treatment success among MDR-TB patients is extremely low (28% in some settings).³¹ This is mainly due to incomplete treatment regimens and lack of full access to all necessary second-line anti-tuberculosis drugs. Adverse drug events leading to poor treatment adherence during the long course of MDR- and XDR-TB treatment also severely compromise treatment success.³² Despite the recent conditional approval of two new medicines (bedaquiline and delamanid) by the international drug regulatory authorities, their full-scale use is not in place, as there is a need for the establishment of strong pharmacovigilance systems.

Patient hospitalisation

Contributing to the spread of drug-resistant forms of TB, some countries hospitalise patients unnecessarily while awaiting DST results or during the intensive phase of drug-susceptible anti-tuberculosis treatment.^{33–38} Ambulatory services and other models of care, including home-based treatment, are not fully functional in these countries.²⁵ In the absence of adequate airborne infection control, hospitalisation can lead to nosocomial transmission to health care workers, ancillary staff and other patients, and secondary infection with MDR- or XDR-TB strains.³⁹ A recent meta-analysis found no difference in treatment outcomes of patients treated in ambulatory vs. hospitalised settings, and the WHO currently recommends minimising unnecessary hospitalisations and using ambulatory rather than hospital-based models of care for MDR-TB treatment.¹¹ This is also likely to be much more acceptable to patients in the longer term.

Rapid diagnostics for first-line DST

New rapid molecular tests for MDR-TB, such as Xpert, play a vital role in the rapid identification and control of drug-resistant TB;⁴⁰ in theory, the quicker the detection of drug-resistant strains, the faster patients can be initiated on appropriate treatment regimens, thereby minimising the window of transmis-

sion, although this also depends on good linkages and referral systems to care. Rapid diagnostic technologies, however, are not yet universally available in all Eastern European countries.^{16,32,41} Reduced funding due to the financial crisis in some countries has also exacerbated the difficulties in scaling up diagnostic capacities, including the use of molecular tests and improving biosafety.

Second-line DST and surveillance

Data on second-line DST are still limited, and electronic data management is lacking in many countries in Eastern Europe, adding to difficulties in analysing programme performance.²⁵ Some countries in Eastern Europe collect second-line anti-tuberculosis drug resistance data only during subnational surveys, which are not repeated, while other countries have limited or no data.²¹ Rapid second-line DST is essential so that treatment can be adapted to resistance patterns in a timely manner. However, only Armenia, Georgia and Latvia currently have universal or near universal coverage of second-line DST.¹⁵

Vulnerable populations

Another serious challenge to MDR- and XDR-TB control is reaching vulnerable populations such as children, migrants, prisoners and people living with HIV, who are at greater risk for contracting and developing MDR- or XDR-TB.⁴² Considerable efforts have been made on this front since 2011, with the development of a minimum package for cross-border TB control and care in 2012,⁴³ and in 2013 the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (Paris, France), the WHO and other international stakeholders issued an official statement of 12 action points to improve TB prevention and control in prisons.⁴⁴ However, many countries in Eastern Europe have yet to implement the recommendations put forth in these statements.

Children

Children are often a neglected and vulnerable group with regard to MDR- and XDR-TB. This is due to the low number of bacilli in sputum among children,⁴⁵ which makes TB, MDR- and XDR-TB harder to diagnose with sputum smear microscopy, culture and molecular tests.⁴⁶ In 2011, only approximately 4% of the estimated cases of childhood TB in the 10 high-burden Eastern European countries were detected and reported,⁴⁵ and reporting on paediatric MDR- and XDR-TB is currently very limited. WHO guidelines on childhood TB, including paediatric diagnostics and drug formulations, have recently been updated;⁴⁷ however, these need to be adopted into national strategic TB plans and practice in Eastern Europe.

Migrants

Migrants often face a myriad of challenges such as discrimination, economic adversity, language barriers, stigma and fear of deportation.⁴⁸ These challenges, combined with the migratory nature of the population, pose enormous barriers and difficulties in accessing diagnosis and continuous anti-tuberculosis treatment services.⁴⁸ Both internal and cross-border migration enhance TB transmission. Many migrants also live in close proximity with family members or other individuals, as is the case with refugees and seasonal migratory workers living in temporary housing. All of these factors increase the risk of developing, contracting and transmitting drug-resistant forms of TB. Complicating the situation, some countries in both Eastern and Western Europe deport migrants with TB without considering the public health and human rights issues involved, or without taking adequate infection control measures, thereby increasing the risk of cross-border

transmission.^{43,49} Levels of migration vary substantially across Eastern Europe, as do reported rates of TB among migrants; in 2010, 2.4% of notified TB cases in Lithuania were foreign-born, compared to 17.6% in Estonia.⁵⁰ In the Russian Federation in 2011, less than 5% of notified cases were reported as foreign-born through routine surveillance; however, an earlier study from 2005 found that 26.9% of detected TB cases in Moscow were among migrants.⁵¹

Prisoners

Similar to migrants, incarcerated patients have a much higher risk for developing or contracting drug-resistant TB compared to the general population. In 2011, the pooled rate of TB in prisons (from all reporting sites) in the Russian Federation was 14 times that of the general population. Rates in Azerbaijan and Georgia were respectively 23 and 26 times higher in prisons than in the general population.¹⁵ Prisons in Eastern Europe are often poorly ventilated and crowded, and incarcerated patients spend long periods of time in these environments.⁵² Other determinants are high rates of HIV infection, injecting drug use and poor nutritional status.⁴⁴ Human and financial resources for TB and MDR-TB prevention and control in prison are often scarce in Eastern Europe, and there are still gaps in coordination between civilian and penitentiary TB services.²⁵ There are, however, recent best practice examples of TB and MDR- and XDR-TB control in the Azerbaijan prison sector, and effective continuity of TB care for released prisoners in Azerbaijan and the Republic of Moldova,⁵³ which should be scaled up in the region.

Persons living with HIV

Individuals living with HIV are highly susceptible to TB,⁵⁴ and Eastern Europe has one of the fastest growing HIV epidemics in the world.⁵⁵ Approximately 65% of new HIV infections in the region in 2010 occurred in the Russian Federation and Ukraine.⁵⁶ These countries also had the highest rates in the region in 2011, with respectively 44 and 36 cases per 100 000 population.⁵⁶ Most countries, however, lack a functioning TB-HIV coordinating mechanism to facilitate the delivery of integrated TB and HIV services, including those related to narcology services for those with drug or alcohol dependency.²⁵

Human resources

Lack of human resources is an important challenge that affects all levels of MDR- and XDR-TB prevention control and care in Eastern Europe. There is particular need for specialised human resources to manage cases of drug-resistant TB in both children and adults, deliver adequate services for case detection and scale up diagnostic and laboratory capacity.^{25,57}

Funding

In 2011, there was a considerable projected funding gap of over 60% to fully implement the Action Plan for M/XDR-TB in the European Region.¹⁶ This funding gap has still not been met. In countries financially supported by the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (The Global Fund, Geneva, Switzerland), the treatment success rate among MDR- and XDR-TB patients is 78% compared to 20% in other settings without Global Fund support.⁵⁸ This is strong evidence of the need for funding from The Global Fund and other international donor agencies to address the current challenges to MDR- and XDR-TB control. A critical challenge in Eastern Europe will be the gradual shift in funding to national mechanisms, which is a requirement under The Global Fund's New Funding Model, and to ensure that progress is not lost due to financial gaps.

WAYS FORWARD

The 2015 MDG deadline is fast approaching, as are the deadlines for the Global Plan to Stop TB and the Consolidated Action Plan for M/XDR-TB in the European Region. In response to this, and the continuing challenges facing the control of TB and MDR- and XDR-TB, an ambitious Post-2015 Global TB Strategy has recently been developed by the WHO and approved by the World Health Assembly.⁵⁹ The strategy, which has several milestones for 2025 and 2035, comprises three main pillars summarised in Table 3. It is imperative that the Post-2015 Global TB Strategy be adapted to regional and country-specific contexts so that there is a framework for continued efforts to prevent and combat TB and MDR- and XDR-TB, and that there is a seamless transition between pre- and post-2015 plans. This is particularly the case in Eastern Europe and the WHO European Region as a whole, which has the world's largest proportion of high MDR- and XDR-TB burden countries.

In Eastern Europe, as *M. tuberculosis* strains resistant to first- and second-line drugs increasingly replace drug-susceptible strains, TB cases will become increasingly difficult to treat. This may already explain the falling treatment success rates seen across the region. In line with the current regional Action Plan and the post-2015 Global Strategy, several immediate actions are needed to address the challenges to MDR- and XDR-TB control in Eastern Europe. First, to address the spread of primary infection with drug-resistant strains of *M. tuberculosis*, improved infection control is needed. In line with this, it is essential that hospital financing mechanisms be revised to promote free ambulatory care instead of a 'fee-per-bed' policy, which promotes hospitalisation and ongoing transmission of drug-resistant TB.^{60,61} A new vaccine is also needed. Second, to address acquired resistance, prompt and improved treatment is necessary. Full access to all necessary second-line anti-tuberculosis drugs needs to be ensured. In addition, emphasis should be placed on shorter and more effective treatment regimens and psychosocial support mechanisms to improve adherence in the face of adverse side effects. Countries should make particular effort to address populations and projects that are not supported by technical agencies such as the WHO and GLC. Bedaquiline and other new TB medicines also need to continue to be developed urgently and introduced under specific conditions, such as compassionate use and with special attention to pharmacovigilance. To guard against resistance to these new drugs, it is critical that international regulations on their use be strengthened, and that availability of drug regimens be ensured so that drug stockouts and subsequent misuse of new drugs be prevented. Third, and vital to curbing both routes of infection with drug-resistant TB, is early and rapid detection. Central to this is strengthening laboratory capacity to improve the use of current rapid diagnostics and second-line DST. In addition, there is a need for improved, easily applicable and affordable molecular tests in high-burden areas. Fourth, vulnerable populations are at highest risk for contracting or developing MDR- and XDR-TB, and also pose a risk for transmitting and sustaining disease transmission if not properly treated. If an end to the TB epidemic is to be realised, MDR- and XDR-TB among vulnerable populations should be addressed urgently.

A longer-term approach to addressing MDR- and XDR-TB among vulnerable populations, and in line with Pillars 1 and 2 of the Post-15 Global TB Plan, is strengthening the health systems.⁶² This implies a move away from vertical TB service delivery mechanisms, which are often difficult for vulnerable populations such

TABLE 3 Post-2015 global tuberculosis strategy framework (reproduced with permission from the draft global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 (A67/11)⁵⁹

Vision	A world free of TB – Zero deaths, disease and suffering due to TB
Goal	End the global TB epidemic
Milestones for 2025	75% reduction in TB deaths (compared with 2015) 50% reduction in TB incidence rate (<55 TB cases/100 000) – No affected families facing catastrophic costs due to TB
Targets for 2035	95% reduction in TB deaths (compared with 2015) 90% reduction in TB incidence rate (<10 TB cases/100 000) – No affected families facing catastrophic costs due to TB
Principles	<ol style="list-style-type: none"> 1 Government stewardship and accountability, with monitoring and evaluation 2 Strong coalition with civil society organisations and communities 3 Protection and promotion of human rights, ethics and equity 4 Adaptation of the strategy and targets at country level, with global collaboration
Pillars and components	<ol style="list-style-type: none"> 1 Integrated, patient-centred care and prevention <ol style="list-style-type: none"> A Early diagnosis of TB, including universal drug susceptibility testing; and systematic screening of contacts and high-risk groups B Treatment of all people with TB, including drug-resistant TB, and patient support C Collaborative TB-HIV activities and management of comorbidities D Preventive treatment of persons at high risk, and vaccination against TB 2 Bold policies and supportive systems <ol style="list-style-type: none"> A Political commitment with adequate resources for TB care and prevention B Engagement of communities, civil society organisations, and public and private care providers C Universal health coverage policy, and regulatory frameworks for case notification, vital registration, quality and rational use of medicines, and infection control D Social protection, poverty alleviation and actions on other determinants of TB 3 Intensified research and innovation <ol style="list-style-type: none"> A Discovery, development and rapid uptake of new tools, interventions and strategies B Research to optimise implementation and impact, and promote innovations

as migrants and persons living with HIV to access or to receive appropriate care, to a coordinated/integrated health care system adapted to client needs. This approach would need intensified collaboration and joint action by HIV and TB control programmes. In addition, such a model would enable greater emphasis to be placed on social determinants of health, such as poor living and working conditions, HIV infection, malnutrition, smoking, diabetes and drug and alcohol use disorders, which are major drivers of the TB and MDR- and XDR-TB epidemic.^{42,63,64} A health systems approach could also alleviate the challenge of specific human resources and financing currently needed for TB services. Great care must be taken, however, for health systems strengthening to be implemented cautiously, systematically and with appropriate financial backing to avoid suboptimal hastily introduced health care reforms, which could have a negative effect on TB programmes.⁵⁷

Pillar 3 of the Post-15 Global TB Plan will also play a critical role in the future of MDR- and XDR-TB control. One third of the population is estimated to be latently infected with TB; as long as there is latent tuberculous infection, there is the possibility of the development and transmission of TB disease. If the vision of the Post-15 Global TB Strategy is to be met, there is an urgent need for research and development on vaccines and new medicines for TB, MDR- and XDR-TB. In addition to basic sciences research, there is also a need for operational research. The role of operational research has been successfully and extensively demonstrated in numerous settings.^{4,65–67} Through surveillance and routine data collection, it is currently possible to understand the burden and trends in TB and MDR- and XDR-TB, although improvements in reporting are needed. It is envisaged that the operational research agenda will be greatly strengthened and expanded under Pillar 3; this should have an enormous impact on

improving programme performance and serve as an evidence base for policy and practice.

CONCLUSION

The burden of MDR- and XDR-TB in Eastern Europe is high. While much progress has been made in controlling drug-resistant TB since the launch of the Consolidated Action Plan in 2011, the prevalence of second-line drug resistance has severely threatened treatment success and continued progress in controlling MDR- and XDR-TB in Eastern Europe. While mortality rates do not appear to have been affected yet, vigilance and intensified efforts are needed as we head into 2015 if decreasing mortality rates are to be kept on track. There are several current challenges in MDR- and XDR-TB control in Eastern Europe as regards access to appropriate treatment regimens, patient hospitalisation, scale-up of laboratory capacity, including the use of rapid diagnostics and second-line DST, vulnerable populations, human resources and TB financing.

Solutions to these challenges are aligned with the Post-2015 Global TB strategy. As a first step, the global TB strategy must be adapted at regional and country levels to serve as a framework for immediate actions as well as ways forward in the longer term. Longer-term solutions include strengthening health systems as a way to ensure adequate TB care for vulnerable populations and to address social determinants of health, which are drivers of the TB epidemic.⁴² In addition to initiatives and continued efforts under Pillars 1 and 2 of the Post-2015 Global TB Strategy, Pillar 3, research, will play a critical role in achieving a vaccine and new medicines for MDR- and XDR-TB, improving TB programme performance and creating an evidence base for effective policy as we head into a new era of TB control.

References

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf. Accessed September 2014.
- Abubakar I, Zignol M, Falzon D, et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 529–539.
- Murray C J L, Ortblad K F, Guinovart C, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 1005–1070.
- Ramsay A, Harries A D, Zachariah R, Bissell K. The Structured Operational Research and Training Initiative for public health programmes. *Public Health Action* 2014; 4: 79–84.
- World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). WHO/HTM/TB/2010.3 Geneva, Switzerland: WHO, 2010 http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf. Accessed September 2014.
- Zalutskaya A, Wijkander M, Jureen P. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* caused by the Beijing genotype and a specific T1 genotype clone (SIT No. 266) is widely transmitted in Minsk. *Int J Mycobacteriol* 2013; 2: 194–198.
- Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1382–1384.
- Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472–1477.
- Coninx R, Mathieu C, Debacker M, et al. First-line tuberculosis therapy and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in prisons. *Lancet* 1999; 353: 969–973.
- Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119–128.
- Falzon D, Jaramillo E, Schünemann H J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J* 2011; 38: 516–528.
- Falzon D, Jaramillo E, Wares F, Zignol M. Universal access to care for multidrug-resistant tuberculosis: an analysis of surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2013; 3: 690–697.
- Shean K, Streicher E, Pieterse E, et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLOS ONE* 2013; 8: e63057.
- Pieterse E, Ignatius E, Streicher E M, et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2014; 383: 1230–1239.
- European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm, Sweden: ECDC, 2014.
- WHO Regional Office for Europe. Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis. Copenhagen, Denmark: WHO, 2011 http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0014/152015/e95786.pdf. Accessed September 2014.
- Raviglione M C. The TB epidemic from 1992 to 2002. *Tuberculosis (Edinb)* 2003; 83: 4–14.
- Shilova M V, Dye C. The resurgence of tuberculosis in Russia. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2001; 356: 1069–1075.
- World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO/HTM/TB 2010.7. Geneva, Switzerland: WHO, 2010. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/ Accessed September 2014.
- Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 36–45.
- Zignol M, Dara M, Dean A S, et al. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: an analysis of surveillance data. *Drug Resist Updat* 2014.
- World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing, WHO report 2002. WHO/CDS/TB/2002.295. Geneva, Switzerland: WHO, 2002.
- Falzon D, Gandhi N, Migliori G B, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J* 2013; 42: 156–168.
- Stoffels K, Allix-Béguec C, Groenen G, Wanlin M. From multidrug-to extensively drug-resistant tuberculosis: upward trends as seen from a 15-year nationwide study. *PLOS ONE* 2013; 8: e63128.
- WHO Regional Office for Europe. Regional Committee for Europe: Progress Reports. Copenhagen, Denmark: WHO, 2013.
- Green Light Committee of the Working Group on MDR-TB STOP TB PARTNERSHIP. Green Light Committee Initiative, Annual Report 2009. WHO/HTM/TB/2010.14. Geneva, Switzerland: WHO, 2010 http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_TB_2010.14_eng.pdf. Accessed September 2014.
- Blasi F, Dara M, van der Werf M J, Migliori G B. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. *Eur Respir J* 2013; 41: 491–494.
- WHO Regional Office for Europe. European Tuberculosis Laboratory Initiative. Copenhagen, Denmark: WHO, 2014. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/activities/european-tuberculosis-laboratory-initiative> Accessed September 2014.
- WHO Regional Office for Europe. WHO Regional Office for Europe. Terms of reference for RCC-TB. Copenhagen, Denmark: WHO, 2014. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/activities/regional-collaborating-committee-on-tuberculosis-control-and-care-rcc-tb/terms-of-reference-for-rcc-tb> Accessed September 2014.
- World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. Geneva, Switzerland: WHO, 2010 http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf. Accessed September 2014.
- Cegielski J P, Dalton T, Yagui M, et al. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2014 Jul 23. pii: ciu572. [Epub ahead of print].
- Lange C, Abubakar I, Alffenaar J-W C, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TB-NET consensus statement. *Eur Respir J* 2014; 44: 23–63.
- Dara M, Mkrtchyan Z, Ghukasyan G. Extensive review of TB prevention, care and control services in Armenia. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2012. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/160864/e96506.pdf. Accessed September 2014.
- Dara M, Gozalov O, Javadli O, Tuzubekova N. Review of tuberculosis prevention, control and care in Azerbaijan. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe, 2012 http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/193703/NTP-AZE_review_report_ENG_final-4.pdf?ua=1. Accessed September 2014.
- de Colombani P. Review of the National Tuberculosis Programme in Belarus. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2012 http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/170337/Review-of-the-National-Tuberculosis-Programme-in-Belarus.pdf. Accessed September 2014.
- de Colombani P, Ahmedov S, Blöndal K, Ciobanu S. Review of the National Tuberculosis Programme in the Republic of Moldova, 4–15 February 2013. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe, 2013.
- World Health Organization. Regional Office for Europe. Review of the National Tuberculosis Programme in Ukraine. Copenhagen, Denmark: WHO, 2011.
- Nodieva A, Jansone I, Broka L, Pole I, Skenders G, Baumanis V. Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 427–433.
- Bassili A, Fitzpatrick C, Qadeer E, Fatima R, Floyd K, Jaramillo E. A systematic review of the effectiveness of hospital- and ambulatory-based management of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89: 271–280.
- Evans C A C. GeneXpert—a game-changer for tuberculosis control? *PLOS MED* 2011; 8: e1001064.
- Drobniński F A, Hoffner S, Rüscher-Gerdes S, Skenders G, Thomsen V, WHO European Laboratory Strengthening Task Force. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. *Eur Respir J* 2006; 28: 903–909.
- Lönnroth K, Jaramillo E, Williams B G, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med* 2009; 68: 2240–2246.
- Dara M, de Colombani P, Petrova-Benedict R, et al. The minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European Region: a Wolfheze Consensus Statement. *Eur Respir J* 2012; 40: 1081–1090.
- Dara M, Chadha S S, Melchers N V, et al. Time to act to prevent and control tuberculosis among inmates. [Official Statement of The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 4–5.
- Acosta C D, Rusovich V, Harries A D, Ahmedov S, van den Boom M, Dara M. A new roadmap for childhood tuberculosis. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e15–17.
- Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup, World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1205–1211.
- World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. WHO/HTM/TB/2014.03. Geneva, Switzerland: WHO, 2014.
- Bone A. A Human Rights Approach to tuberculosis. WHO/CDS/STB/2001.9. Geneva, Switzerland: WHO, 2001. <http://www.who.int/hhr/information/A%20Human%20Rights%20Approach%20to%20Tuberculosis.pdf>. Accessed September 2014.
- Heldal E, Kuyvenhoven J V, Wares F, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. [Workshop report]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 878–888.

- 50 van der Werf M J, Hollo V, Noori T. Is tuberculosis crossing borders at the Eastern boundary of the European Union? *Eur J Public Health* 2013; 23: 1058–1063.
- 51 Gorbunov A V, Kochetkova E I. [Organization of detection of patients with tuberculosis in Moscow]. *Probl Tuberc Bolezn Legk* 2005; (8): 18–22. [Russian].
- 52 Dara M, Acosta C D. Tuberculosis prevention and control in prisons: do we know enough? *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 758–759.
- 53 Dara M, Acosta C D. Best practices in prevention, control and care for drug-resistant tuberculosis. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2013 http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/216650/Best-practices-in-prevention-control-and-care-for-drugresistant-tuberculosis-Eng.pdf?ua=1. Accessed September 2014.
- 54 Corbett E L, Watt C J, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1009–1021.
- 55 Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Report on the global AIDS epidemic 2013. UNAIDS/JC2209E. Geneva, Switzerland: UNAIDS/WHO, 2013. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0015/240045/Progress-report-2011,-HIV-AIDS-in-Europe-and-central-Asia.pdf?ua=1. Accessed September 2014.
- 56 European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2012. Stockholm, Sweden: ECDC, 2013. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/235440/e96953.pdf?ua=1. Accessed September 2014.
- 57 Atun R, Weil D E C, Eang M T, Mwakyusa D. Health-system strengthening and tuberculosis control. *Lancet* 2010; 375: 2169–2178.
- 58 World Health Organization. Regional Office for Europe. Regional GLC (rGLC) report for the WHO European Region for 2012. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe, 2013.
- 59 World Health Organization. Draft global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. A67/11. Geneva, Switzerland: WHO, 2014 http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_11-en.pdf?ua=1. Accessed September 2014.
- 60 Migliori G B, Khomenko A G, Punga V V, et al. Cost-effectiveness analysis of tuberculosis control policies in Ivanovo Oblast, Russian Federation. Ivanovo Tuberculosis Project Study Group. *Bull World Health Organ* 1998; 76: 475–483.
- 61 Gillini L, Davtyan K, Davtyan H, et al. TB financing in East Europe promotes unnecessary hospital admissions: the case of Armenia. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7: 289–292.
- 62 World Health Organization. Stop TB policy paper: contributing to health system strengthening: guiding principles for national tuberculosis programmes. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- 63 Lönnroth K, Castro K G, Chakaya J M, et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *Lancet* 2010; 375: 1814–1829.
- 64 Rasanathan K, Kurup A S, Jaramillo E, Lönnroth K. The social determinants of health: key to global tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15 (Suppl 2): S30–S36.
- 65 Zachariah R, Harries A D, Ishikawa N, et al. Operational research in low-income countries: what, why, and how? *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 711–717.
- 66 Zachariah R, Ford N, Maher D, et al. Is operational research delivering the goods? The journey to success in low-income countries. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 415–421.
- 67 Raviglione M M, Ben B Marais, Floyd K K, et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *Lancet* 2012; 379: 1902–1913.

Public Health Action (PHA) The voice for operational research.

Published by The Union (www.theunion.org), PHA provides a platform to fulfil its mission, 'Health solutions for the poor'. PHA publishes high-quality scientific research that provides new knowledge to improve the accessibility, equity, quality and efficiency of health systems and services.

e-ISSN 2220-8372

Editor-in-Chief: Donald A Enarson, MD, Canada

Contact: pha@theunion.org

PHA website: <http://www.theunion.org/index.php/en/journals/pha>

Article submission: <http://mc.manuscriptcentral.com/pha>



ДОПОЛНЕНИЕ К SORT IT: ТБ В ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЕ, 2012–2014 ГГ.

Туберкулез с лекарственной устойчивостью в Восточной Европе: трудности и пути вперед

C. D. Acosta,¹ A. Dadu,¹ A. Ramsay,^{2,3} M. Dara¹

<http://dx.doi.org/10.5588/pha.14.0087>

Обнадеживает то, что с 2005 г. глобальные показатели впервые выявленных случаев туберкулеза (ТБ) снижаются, что соответствует целевым показателям Целей развития тысячелетия; однако одновременно растет число случаев туберкулеза с множественной (МЛУ-ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). Пятнадцать из 27 стран мира с высоким бременем МЛУ- и ШЛУ-ТБ находятся в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 10 из них в Восточной Европе (включая страны Балтии и Кавказа). С целью принятия мер в отношении ситуации с МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Европейском регионе ВОЗ для всех 53 государств-членов был разработан Комплексный план действий по профилактике и борьбе с М/ШЛУ-ТБ (2011–2015 гг.), который был введен в действие в 2011 г. С момента реализации Плана действий доля МЛУ-ТБ среди больных с бактериологически подтвержденным ТБ в странах с высоким бременем, обеспечивших всеобщий или близкий к всеобщему (>95%) охват тестами лекарственной чувствительности (ТЛЧ), стабилизировалась. Показатель эффективности лечения, однако, продолжает снижаться. Этому способствует большой процент больных МЛУ-ТБ, имеющих дополнительную устойчивость либо к фторхинолону, либо к инъекционному препарату второго ряда, либо к обоим (ШЛУ-ТБ); процент таких больных в странах с высоким бременем варьируется от 12,6% до 80,4%. Доля случаев ШЛУ-ТБ варьируется от 5% до 24,8%. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в Восточной Европе, нерешенными остаются критические вопросы, связанные с доступом к надлежащим схемам лечения, госпитализацией больных, укреплением лабораторного потенциала, включая наращивание масштабов использования быстрых методов диагностики и ТЛЧ к препаратам второго ряда, уязвимыми группами населения, кадровыми ресурсами и финансированием. Решение всех этих вопросов соответствует Глобальной стратегии по ТБ на период после 2015 г. Первым шагом должна стать адаптация Глобальной стратегии на региональном и национальном уровне и ее использование в качестве рамочной программы неотложных мер, а также долгосрочного планирования дальнейших действий.

Спустя более 50 лет с момента появления первых противотуберкулезных препаратов, туберкулез (ТБ) остается одной из основных причин смерти и угрожающим жизни заболеванием, сильнее всего поражая страны с низким и средним уровнем дохода. В 2012 г. в мире на-

считывалось около 8,6 миллионов новых случаев ТБ; 1,3 миллиона человек умерли от этого заболевания.¹ Кроме того, показатель эффективности лечения за последние годы существенно уменьшился в связи с растущей распространенностью туберкулеза с множественной (МЛУ-ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ).^{1,2} Несмотря на обнадеживающее снижение показателей числа новых случаев ТБ в мире с 2005 г., что соответствует целевым показателям Целей развития тысячелетия (ЦРТ),³ расчетное число случаев МЛУ- и ШЛУ-ТБ неуклонно растет, достигнув 450 000 новых случаев в 2012 г.¹ Предметом данного обзора является лекарственно устойчивый ТБ в восточном субрегионе Европы (включая Кавказские страны и страны Балтии), в котором отмечаются самые высокие показатели МЛУ- и ШЛУ-ТБ в мире, трудности контроля МЛУ- и ШЛУ-ТБ и возможные пути вперед.

СТРАНЫ, ВОШЕДШИЕ В ЭТОТ ОБЗОР

В данный обзор вошли следующие страны Восточной Европы (включая страны Балтии и Кавказа) с высоким бременем МЛУ-ТБ, находящиеся в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): Азербайджан, Армения, Беларусь, Грузия, Латвия, Литва, Республика Молдова, Российская Федерация, Украина и Эстония.¹ Географический охват стран, вошедших в обзор, был ограничен данным субрегионом, т.к. эти страны соответствовали критериям для участия в Восточно-европейской программе Инициативы по подготовке и проведению структурированного операционного исследования (SORT IT) 2012–2014 гг.,⁴ в рамках которой проводилось исследование, результаты которого представлены в данном приложении к «Public Health Action».

ПРЕДЫСТОРИЯ СИТУАЦИИ С МЛУ- И ШЛУ-ТБ В ЕВРОПЕЙСКОМ РЕГИОНЕ ВОЗ

МЛУ-ТБ вызывается *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивой минимум к изониазиду (INH) и рифампицину (RMP) – двум самым эффективным противотуберкулезным препаратам. ШЛУ-ТБ определяется как МЛУ-ТБ плюс устойчивость к любому фторхинолону и как минимум одному инъекционному препарату второго ряда (а именно: амикацину, канамицину или капреомицину). Лекарственно устойчивый ТБ может возникать вследствие трансмиссии уже устойчивых штаммов *M. tuberculosis*⁵ или в результате некачественного лечения ТБ, вызванного чувствительными штаммами, которые приобретают лекарственную устойчивость.⁶ Продолжительность лечения МЛУ-ТБ дольше (до 2-х лет), чем лекарственно чувствительных

УЧРЕЖДЕНИЯ

- 1 Программа по контролю туберкулеза и М/ШЛУ-ТБ, Отдел инфекционных заболеваний, безопасности здоровья и окружающей среды, Европейское бюро Всемирной организации здравоохранения, Копенгаген, Дания;
- 2 Специальная программа научных исследований и подготовки специалистов в области тропических заболеваний (TDR), Женева, Швейцария;
- 3 Школа медицины Сент-Эндрюского университета, Файф, Шотландия, Соединенное Королевство

Контактное лицо для переписки:

Colleen Acosta, Программа контроля ТБ и М/ШЛУ-ТБ, Отдел инфекционных заболеваний, безопасности здоровья и окружающей среды, Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро ВОЗ, UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen, Denmark.
Тел: (+45) 4533 6925.
Факс: (+45) 4533 7001.
e-mail: caa@euro.who.int

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

МЛУ-ТБ; ШЛУ-ТБ; эпидемиология; обзор; Европейский регион; ВОЗ

Статья подана
23 августа 2014.
Окончательный
вариант принят
12 сентября 2014.

форм ТБ (6–9 месяцев), при этом оно сопровождается существенно более высоким риском развития неблагоприятных лекарственных реакций^{7,8} и неблагоприятного исхода лечения, в частности, смерти.^{9–12} Все эти риски еще выше при лечении ШЛУ-ТБ.^{13,14}

Пятнадцать из 27 стран мира с высоким бременем МЛУ- и ШЛУ-ТБ находятся в Европейском регионе ВОЗ (рис. 1).^{15,16} С распадом Союза Советских Социалистических Республик в начале 1990х в получивших независимость странах начался рост показателей ТБ и МЛУ-ТБ главным образом из-за обрушившегося на них социально-экономического кризиса и ухудшения качества систем здравоохранения (рис. 2).^{17,18} В настоящее время все страны с высоким бременем МЛУ-ТБ Европейского региона ВОЗ находятся на востоке, и 99% всех случаев МЛУ-ТБ в Регионе приходится именно на эти страны.^{15,16}

В 2010г. с целью решения проблемы МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Регионе для всех 53 государств-членов был разработан Комплексный план действий по профилактике и борьбе с М/ШЛУ-ТБ (2011–2015гг.).¹⁶ Цель плана заключается в сдерживании распространения ТБ с лекарственной устойчивостью за счет обеспечения всеобщего доступа к профилактике, диагностике и лечению МЛУ- и ШЛУ-ТБ во всех государствах-членах Региона к 2015г.¹⁶ План, содержащий шесть стратегических направлений и семь областей вмешательства, соответствует Глобальному плану

«Остановить ТБ» на 2011–2015гг.,¹⁹ и предусматривает достижение определенных целевых показателей к концу 2015г: уменьшение доли МЛУ-ТБ среди повторных случаев ТБ на 20%, выявление минимум 85% от общего расчетного числа больных МЛУ-ТБ, успешное лечение минимум 75% всех зарегистрированных больных МЛУ-ТБ. План также призван принять меры в отношении детерминант заболевания и барьеров на пути контроля ТБ, включая использование данных операционных исследований для разработки стратегических рекомендаций и моделей оказания помощи для достижения выше указанных целевых показателей. План был утвержден, его реализация была начата в 2011г.

ВРЕМЯ МЛУ- И ШЛУ-ТБ В ЕВРОПЕЙСКОМ РЕГИОНЕ ВОЗ

Несмотря на то, что в настоящее время лишь около 4% глобального бремени ТБ приходится на Европейский регион ВОЗ, на его долю приходится 25% мирового бремени МЛУ-ТБ, что говорит о чрезвычайной важности проблемы МЛУ-ТБ для данного Региона.¹ Текущая расчетная ежегодная заболеваемость и доля МЛУ-ТБ среди новых и ранее леченных случаев ТБ в странах с высоким бременем МЛУ-ТБ в субрегионе представлена в таблице 1. Показатели МЛУ-ТБ среди новых и ранее леченных случаев в этих странах существенно выше, чем в трех основных странах

Выражение благодарности

Только авторы несут ответственность за точку зрения, выраженную в данной публикации, которая не обязательно отражает политику, решения или точку зрения ВОЗ. В соответствии с политикой ВОЗ в отношении публикации для открытого доступа всех работ, финансируемых ВОЗ или авторами/соавторами которых выступают сотрудники ВОЗ, ВОЗ сохраняет авторское право на данную публикацию на основании лицензии международной некоммерческой организации Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/legalcode>), разрешающей неограниченное использование материала, его распространение и воспроизведение на любых ресурсах с указанием ссылки на ВОЗ в качестве источника информации.

Анализ данных эпиднадзора ВОЗ и написание данного обзора велось под руководством Европейского регионального бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания.

Авторы выражают благодарность A D Harries, R Zachariah и A MV Kumar за их ценный вклад в подготовку рукописи.

Конфликт интересов: не сообщается.

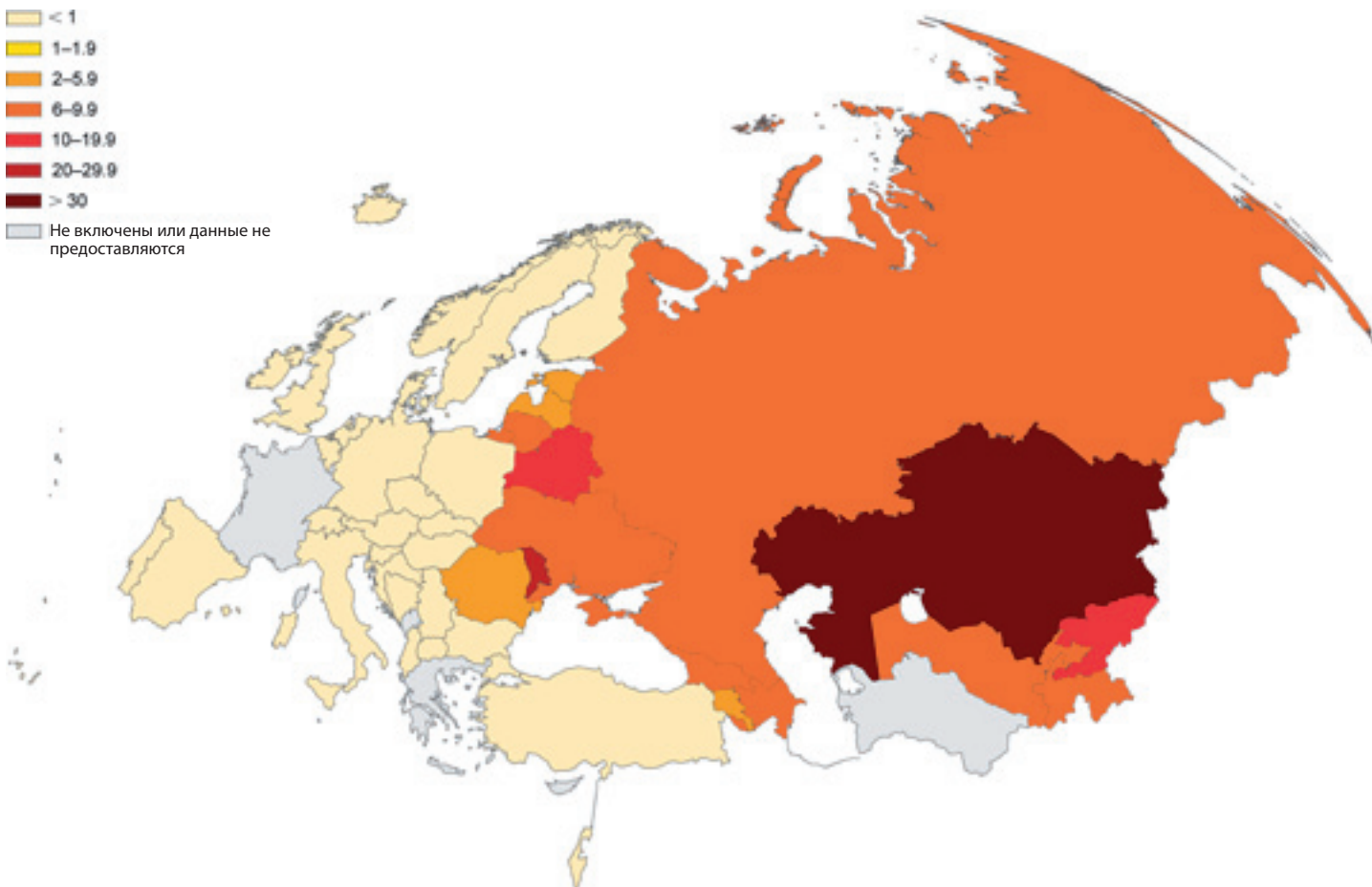


РИС. 1 Показатель регистрации случаев МЛУ-ТБ/100 000 населения, Европейский регион, 2012г. (приведено с разрешения отдела Эпиднадзора и мониторинга туберкулеза в Европе 2014г.¹¹). МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.

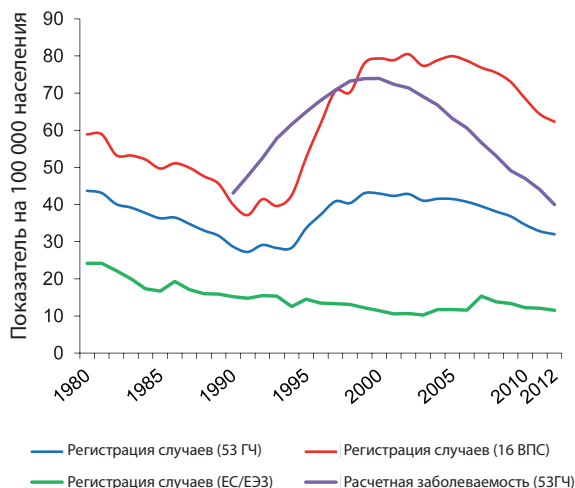


РИС. 2 Показатель регистрации ТБ и расчетная заболеваемость в Европейском регионе ВОЗ, 1980–2012гг. ГЧ = государства-члены (53 в Европейском регионе ВОЗ); ВПС = высоко приоритетные страны (т.е., страны с высоким бременем МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Европейском регионе ВОЗ, плюс Болгария, Румыния, Турция и Туркменистан); ЕС = Европейский Союз; ЕЭЗ = Европейская экономическая зона; МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью.

ТАБЛИЦА 1 Расчетная ежегодная заболеваемость МЛУ-ТБ и расчетная доля новых и ранее леченных случаев ТБ с МЛУ-ТБ среди всех зарегистрированных случаев ТБ в 15 странах с высоким бременем МЛУ- и ШЛУ-ТБ и странах высокого приоритета в Европейском регионе ВОЗ, по сравнению с тремя основными странами с высоким бременем МЛУ- и ШЛУ-ТБ в других регионах ВОЗ в 2012г.

	Расчетная ежегодная заболеваемость МЛУ-ТБ		Расчетный % случаев ТБ с МЛУ-ТБ из общего числа зарегистрированных случаев	
	Случаи n (95%ДИ)	Новые % (95%ДИ)	Ранее леченные % (95%ДИ)	
Страны с высоким бременем МЛУ-ТБ и высоко приоритетные страны Европейского региона ВОЗ				
Страны с высоким бременем МЛУ-ТБ в Восточной Европе				
Азербайджан	2 800 (2 600–3 000)	22 (19–27)	56 (50–62)	
Армения	250 (220–280)	9.4 (7.0–12)	43 (38–49)	
Беларусь	2 200 (2 100–2 200)	35 (33–37)	69 (66–71)	
Эстония	70 (56–85)	20 (14–26)	50 (35–65)	
Грузия	630 (570–690)	9.2 (7.9–11.0)	31 (27–35)	
Латвия	120 (100–140)	11 (8.8–14)	32 (23–42)	
Литва	300 (270–330)	11 (9.5–14)	44 (39–49)	
Республика Молдова	1 700 (1 600–1 800)	24 (21–26)	62 (59–65)	
Российская Федерация	46 000 (43 000–49 000)	23 (21–25)	49 (44–53)	
Украина	6 800 (6 500–7 000)	14 (14–15)	32 (31–33)	
Страны с высоким бременем МЛУ-ТБ в Центральной Азии				
Казахстан	7 000 (6 900–7 200)	23 (22–24)	55 (54–56)	
Киргизстан	1 800 (1 600–2 000)	26 (23–30)	68 (65–72)	
Таджикистан	910 (800–1 000)	13 (9.8–16)	56 (52–60)	
Узбекистан	4 000 (3 700–4 300)	23 (18–29)	62 (52–71)	
высоко приоритетные страны в Европейском регионе ВОЗ				
Болгария	100 (78–130)	2.3 (1.3–3.8)	23 (17–31)	
Румыния	800 (610–980)	2.8 (1.8–4.2)	11 (8.0–15)	
Турция	520 (460–580)	3.2 (2.7–3.7)	22 (19–25)	
Туркменистан*		3.8 (1.1–9.5)	18 (11–27)	
Страны с высоким бременем МЛУ-ТБ в других регионах ВОЗ (3 основных)				
Индия	64 000 (49 000–79 000)	2.2 (1.9–2.6)	15 (11–19)	
Китай	59 000 (52 000–66 000)	5.7 (4.5–7.0)	26 (22–30)	
Филиппины	12 000 (9 300–15 000)	4.0 (2.9–5.5)	21 (14–29)	

* Данных о расчетной ежегодной заболеваемости МЛУ-ТБ не сообщалось.

МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью ШЛУ-ТБ = ТБ с широкой лекарственной устойчивостью; ВОЗ = Всемирная организация здравоохранения; ДИ = доверительный интервал.

с высоким бременем МЛУ-ТБ в других регионах ВОЗ. В 2012г. самые высокие показатели отмечались в Беларуси, где по расчетам, соответственно, 35% и 69% новых и ранее леченных больных имели МЛУ-ТБ.¹⁵ Исследование лекарственной устойчивости, проведенное в 2010–2011гг. в Беларуси, показало, что соответственно 32,3% и 75,6% новых и ранее леченных больных имели МЛУ-ТБ, 12% из которых имели ШЛУ-ТБ.²⁰

На долю ШЛУ-ТБ приходится около 9% случаев с лекарственной устойчивостью, большинство случаев также наблюдается в 15 странах региона с высоким бременем.¹⁵ Однако дополнительное бремя пре-ШЛУ-ТБ, определяемого как МЛУ-ТБ плюс устойчивость либо к фторхинолону, либо к инъекционному препарату второго ряда, существенно выше. Проведенное недавно исследование региональных данных показало, что из всех больных МЛУ-ТБ, которым проводились тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к препаратам второго ряда, 41,1% (95% доверительный интервал [ДИ] 32,3–50,0) имели устойчивость либо к фторхинолону, либо к инъекционному препарату второго ряда, либо к обоим (т.е. пре-ШЛУ или ШЛУ-ТБ).²¹ Одновременно с этим, показатель эффективности лечения МЛУ-ТБ новых и ранее леченных случаев снизился с 72,5% и 50% в 2005 до 66,1% и 46,5% в 2012г., соответственно.^{15,22} В целом, только 49% лиц, которым был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, имели успешный исход лечения, что существенно ниже целевого показателя – 75%.^{15,16} Несмотря на эти тенденции эффективности лечения, с 2002г. отмечается стойкое снижение

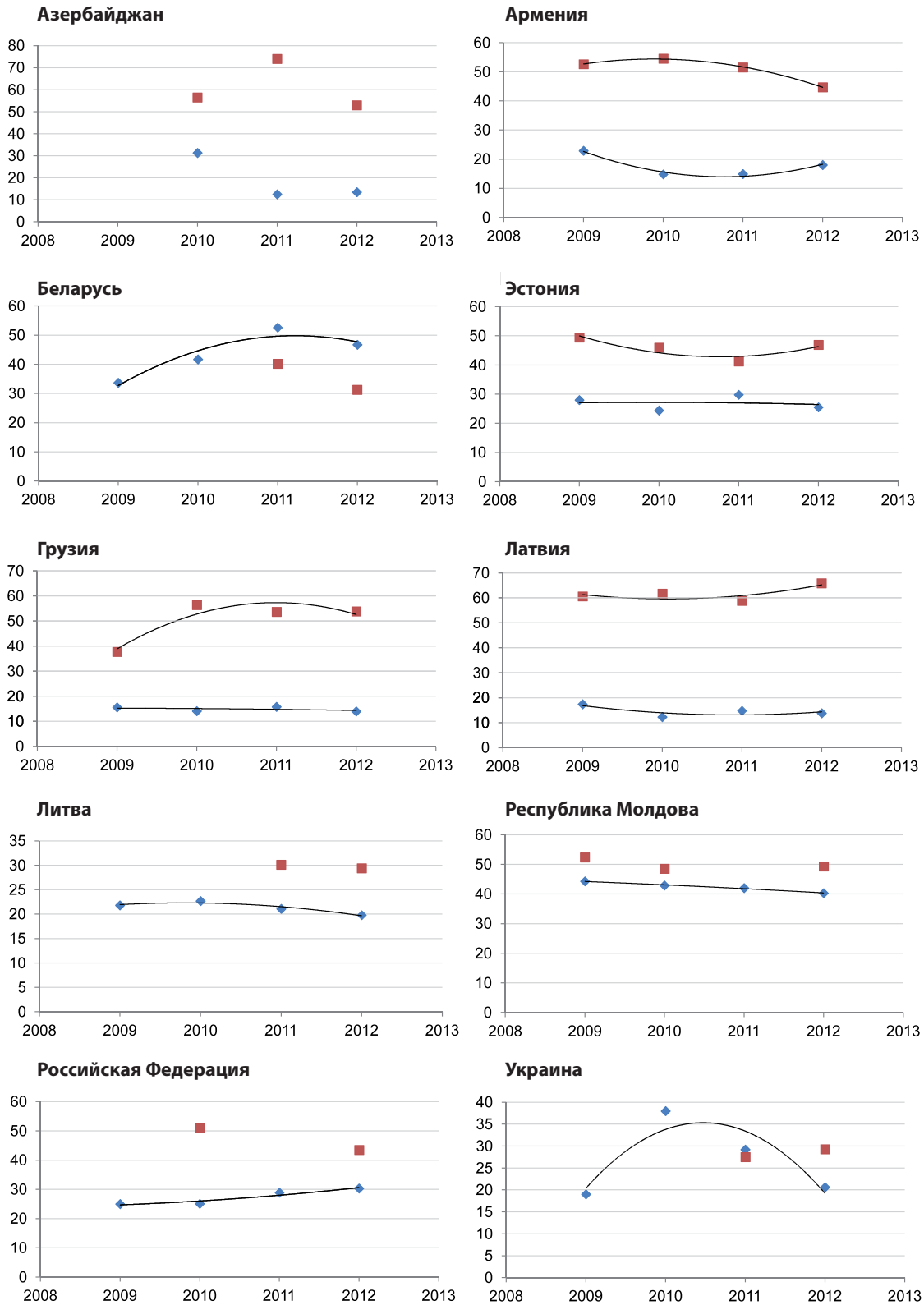


РИС. 3 Доля МЛУ-ТБ среди зарегистрированных случаев ТБ с результатами ТЛЧ к препаратам первого ряда и показатель успеха лечения в странах Восточной Европы, 2009–2012гг. Обратите внимание: Линия тренда не проведена, если имелось менее 4-х точек данных. Ось -x = год; ось -y = процент; u= процент МЛУ-ТБ среди всех зарегистрированных случаев ТБ с ТЛЧ к препаратам первого ряда; p = доля от всех зарегистрированных случаев МЛУ-ТБ с успешным результатом лечения за тот год. МЛУ-ТБ = туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; ТЛЧ = тесты лекарственной чувствительности.

ТАБЛИЦА 2 Доли пре-ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в странах Восточной Европы¹⁷

Страна*	Год	Случаи МЛУ-ТБ с результатами ТЛЧ к препаратам второго ряда	Устойчивость к фторхинолону n (%)	Устойчивость к инъекционным препаратам второго ряда		ШЛУ-ТБ n (%)
				ряда	n (%)	
Азербайджан (Баку)	2007	431	125 (29.0)	—	—	55 (12.8)
Армения	2007	199	25 (12.6)	—	—	10 (5.0)
Беларусь	2011	612	128 (20.9)	235 (38.4)	—	73 (11.9)
Эстония	2012	55	12 (21.8)	10 (18.2)	—	4 (7.3)
Грузия	2012	341	51 (15.0)	149 (43.7)	—	30 (8.8)
Латвия	2012	106	21 (19.8)	61 (57.5)	—	17 (16.0)
Литва	2012	210	68 (32.4)	90 (42.9)	—	52 (24.8)
Российская Федерация (Томская область)	2005	201	—	—	—	11 (5.5)

* Нет данных из Республики Молдова или Украины.

ШЛУ-ТБ = туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью; МЛУ-ТБ = ТБ с множественной лекарственной устойчивостью; ТЛЧ = тесты лекарственной чувствительности; — = нет данных.

смертности от ТБ, что также соответствует целевым показателям ЦРТ. Расчетная смертность на 2012г. в регионе составила 3,9 на 100 000 населения (95%ДИ 3,8–4,0), что соответствует приблизительно 35 000 смертей.¹⁵

БРЕМЯ МЛУ- И ШЛУ-ТБ В СТРАНАХ ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ

Десять стран Европейского региона ВОЗ с высоким бременем МЛУ-ТБ находятся в Восточной Европе (рис. 1, таблица 1). Расчетная заболеваемость ТБ снижается практически во всех странах Восточной Европы, за исключением Азербайджана и Украины.¹⁵ На основании данных, поступающих в ВОЗ,¹⁵ на рис. 3 представлены тенденции изменения доли МЛУ-ТБ среди всех зарегистрированных случаев ТБ (новых и ранее леченных), а также показана зависимость показателей успешности лечения от ТЛЧ к препаратам первого ряда.³ Следует отметить, что в ряде случаев, учитывая наложение ДИ, оценка изменения тенденции от года к году может быть ненадежной; тем не менее, были описаны наблюдения, сделанные на основании данных эпиднадзора.

В странах, обеспечивших всеобщий или близкий к всеобщему (>95%) охват ТЛЧ к препаратам первого ряда больных с бактериологически подтвержденным диагнозом ТБ (Армения, Беларусь, Грузия, Латвия, Литва, Российская Федерация и Эстония), за исключением Беларуси, процент МЛУ-ТБ существенно стабилизировался. В Российской Федерации также отмечался незначительный, но устойчивый рост показателей МЛУ-ТБ с 2009г. Однако, учитывая большую численность населения страны и тем самым число случаев ТБ (таблица 1), даже небольшое увеличение доли МЛУ-ТБ выражается большим абсолютным числом случаев. Однако на наднациональный уровень поступают данные только из определенных географических областей страны; таким образом, указанная величина бремени МЛУ-ТБ может быть не репрезентативной для страны в целом.²¹

В некоторых странах по мере уменьшения абсолютного числа случаев ТБ, уменьшается и число случаев МЛУ-ТБ. Страны, в которых отмечается стабилизация или уменьшение доли МЛУ-ТБ (Армения, Грузия, Латвия, Литва и Эстония) могут служить примерами успеха борьбы с МЛУ-ТБ, на основании снижения заболеваемости ТБ и всеобщего охвата ТЛЧ в этих странах; однако отсутствуют данные о числе ранних смертей, возникающих еще до регистрации случая заболевания. Несмотря на то, что доля МЛУ-ТБ в Республике Молдова и Украине похоже уменьшилась, охват ТЛЧ к препаратам первого ряда в этих странах ниже 80%; таким образом, истинные показатели МЛУ-ТБ могут быть выше, чем сообщаемые в настоящее время. Тенденции измене-

ния показателей в Азербайджане также сложно отследить в связи с тем, что охват ТЛЧ в стране находится на уровне ниже 80%, и данных за 2009г. не сообщалось.

Нерешенной остается проблема уменьшения показателей эффективности лечения больных МЛУ-ТБ. В Грузии наблюдался рост показателей эффективности лечения в период с 2009г. по 2010г., после чего показатели стабилизировались. Показатель в Латвии был относительно стабильным, 2012г. показал рост за предыдущий год. В Эстонии в 2012 г. также отмечался рост показателей за предыдущий год; однако, до этого с 2009г. наблюдалась тенденция к снижению. Немаловажно, что помимо нескольких территорий, включая пенитенциарную службу Азербайджана, ни одна из 10 стран Восточной Европы не достигла целевого показателя ВОЗ – успешного лечения 75% заболевших. Проблема усугубляется высокими уровнями дополнительной лекарственной устойчивости и ШЛУ-ТБ (таблица 2).^{21,23,24}

Странами с самой высокой смертностью от ТБ в Европейском регионе ВОЗ (и в восточном европейском субрегионе) являются Республика Молдова (18 случаев/100 000), Российская Федерация (13/100 000) и Украина (также 13/100 000).¹⁵ Эти показатели намного превышают и расчетный показатель смертности в Регионе и в Европейском Союзе/Европейской экономической зоне, который составляет менее 1 случая/100 000.

ПРОГРЕСС НА ПУТИ КОНТРОЛЯ МЛУ-ТБ В ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЕ

С начала реализации Плана действий в 2011г. был достигнут существенный прогресс в борьбе с ТБ в Восточной Европе. Полный обзор национальных программных достижений, явившихся результатом реализации Плана действий, не является целью данного обзора. Однако целый ряд крупных инициатив в ответ на кризисную ситуацию с МЛУ- и ШЛУ-ТБ был реализован на региональном уровне, в том числе в Восточной Европе.

Все страны Восточной Европы при консультации с ВОЗ разработали национальные планы ответных действий в отношении МЛУ- и ШЛУ-ТБ. Эти планы основаны на результатах национальных исследований лекарственной устойчивости, наличии ресурсов, бремени вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и других особенностях национального контекста.²⁵ В Регионе также был создан ряд технических консультативных механизмов для содействия достижению комплексных целей Плана действий и национальных ответных планов в отношении МЛУ- и ШЛУ-ТБ. Эти механизмы включают Комитет зеленого света/Европа (КЗС/Европа) – независимый технический консультатив-

ный орган для предоставления странам передовой клинической консультативной помощи и для наращивания масштабов программного ведения случаев МЛУ- и ШЛУ-ТБ;²⁶ Электронный консилиум Европейского респираторного общества-ВОЗ (консилиумы-многопрофильные группы специалистов, ведущие клиническое консультирование по вопросам ведения случаев МЛУ- и ШЛУ-ТБ и других сложных случаев ТБ, например, случаев сочетанной ТБ/ВИЧ инфекции у детей);²⁷ Европейскую туберкулезную лабораторную инициативу (ЕЛИ) для совершенствования и развертывания ТЛЧ к препаратам второго ряда, а также наращивания диагностического потенциала, включая использование методов быстрой диагностики таких, как Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Сан-Нивейл, Калифорния, США);²⁸ и Региональный межведомственный комитет по сотрудничеству в области контроля ТБ (RCC-ТБ), направленный на развитие партнерств и укрепления координации между партнерами.²⁹

Непрерывный мониторинг и оценка позволят в полной мере учесть влияние Плана действий, включая эти и другие инициативы, на контроль МЛУ-ТБ в Регионе. Однако налицо ряд индикаторов прогресса в целом, как то: снижение показателей заболеваемости ТБ и стабилизация показателей МЛУ-ТБ во многих странах восточно-европейского субрегиона. Кроме того, охват лечением больных МЛУ-ТБ вырос с 63% от расчетного числа больных МЛУ-ТБ в 2011г. до 96% в 2013г.²⁵ Был достигнут существенный прогресс в обеспечении качества и охвата ТБ эпиднадзором. С 2010г. стали доступными общенациональные репрезентативные данные об уровнях МЛУ-ТБ в Беларуси, а теперь и в Азербайджане (в дополнение к другим странам Европейского региона ВОЗ) благодаря проведению общенациональных исследований лекарственной устойчивости.^{20,21,30}

СОХРАНЯЮЩИЕСЯ ТРУДНОСТИ

Несмотря на прогресс и темпы усилий по контролю показателей МЛУ-ТБ в Восточной Европе, наблюдаемые в последние годы, остается ряд нерешенных проблем. Эти проблемы зачастую связаны между собой и многогранны; кроме того, некоторые из них, связаны с конкретным страновым контекстом, другие же наблюдаются повсеместно в Восточной Европе и во всех странах с высоким бременем в Европейском регионе ВОЗ. Представленный ниже список не призван быть исчерпывающим, однако он иллюстрирует наиболее острые из нерешенных проблем.

МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью

Высокие уровни пре-ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в Восточной Европе (таблица 2) вызывают большую озабоченность. Несмотря на широкий охват лечением препаратами второго ряда, в некоторых странах Восточной Европы по-прежнему сохраняется проблема качества лечения и нехватки механизмов помощи больным, в том числе в ряде стран государств-членов Европейского Союза.²⁵ Доказательством этому служат проекты, которые не поддерживаются международными техническими агентствами такими, как ВОЗ или КЗС, успешность лечения больных МЛУ-ТБ в которых чрезвычайно низкая (28% в некоторых регионах).³¹ Это главным образом обусловлено использованием неполных схем лечения и отсутствием полного доступа к необходимым противотуберкулезным препаратам второго ряда. Неблагоприятные побочные явления, ведущие к низкой приверженности лечению в течение длительного курса химиотерапии МЛУ- и ШЛУ-ТБ, также негативно сказываются на успехе лечения.³² Несмотря на условное одобрение двух новых препаратов (бедаквилина и деламаида) международными регуляторными органами, о полномасштабном их применении речь пока не идет, т.к. для этого необходимо создать сильные системы фармаконадзора.

Госпитализация больных

Некоторые страны практикуют необоснованную госпитализацию больных до получения результатов ТЛЧ или во время интенсивной фазы лечения лекарственно чувствительных форм ТБ, что способствует распространению лекарственно устойчивых форм заболевания.^{33–38} В этих странах в должной мере не функционирует амбулаторная служба и другие модели оказания медицинской помощи, включая лечение на дому.²⁵ При отсутствии надлежащего инфекционного контроля в отношении инфекций, передаваемых воздушным путем, госпитализация ведет к нозокомиальному инфицированию медицинских работников, вспомогательного персонала и других больных, а также вторичному инфицированию штаммами МЛУ- и ШЛУ-ТБ.³⁹ Проведенный недавно мета-анализ не показал разницы в исходах лечения больных, получавших лечение амбулаторно и в стационаре, в настоящее время ВОЗ рекомендует минимизировать необоснованную госпитализацию больных и использовать амбулаторные, а не стационарные модели оказания медицинской помощи больным МЛУ-ТБ.¹¹ Такая модель оказания помощи может быть более приемлемой для больных в долгосрочной перспективе.

Методы быстрой диагностики лекарственной чувствительности к препаратам первого ряда

Новые быстрые молекулярные методы выявления МЛУ-ТБ такие, как Xpert играют важнейшую роль в быстрой идентификации и контроле ТБ с лекарственной устойчивостью:⁴⁰ в теории, чем быстрее выявляются лекарственно устойчивые штаммы, тем быстрее больной начинает соответствующее лечение, что сокращает окно трансмиссии, однако для этого также необходимо наличие тесных связей между службами и системы направления пациентов для получения специализированной помощи. Методы быстрой диагностики, однако, ещё не повсеместно доступны в странах Восточной Европы.^{16,32,41} Сокращение финансирования ввиду финансового кризиса в некоторых странах обострило трудности наращивания диагностического потенциала, включая использование молекулярных тестов и совершенствование биобезопасности.

ТЛЧ к препаратам второго ряда и надзор

Данные о ТЛЧ к препаратам второго ряда по-прежнему ограничены; во многих странах Восточной Европы отсутствуют системы электронного управления данными, что усугубляет сложности анализа качества работы программы.²⁵ Некоторые страны в Восточной Европе собирают данные об устойчивости к противотуберкулезным препаратам второго ряда только в рамках наднациональных исследований, которые проводятся нерегулярно, в других же данные ограничены или отсутствуют полностью.²¹ Быстрые ТЛЧ к препаратам второго ряда - залог возможности своевременной адаптации лечения в соответствии со спектрами лекарственной устойчивости. Однако только Армения, Грузия и Латвия в настоящее время имеют всеобщий или близкий к всеобщему охват ТЛЧ к препаратам второго ряда.¹⁵

Уязвимые группы населения

Другой серьезной проблемой контроля МЛУ- и ШЛУ-ТБ является охват уязвимых групп населения таких, как дети, мигранты, осужденные, лица, живущие с ВИЧ, подверженные большему риску инфицирования и развития МЛУ- и ШЛУ-ТБ.⁴² С 2011г. на этом фронте был достигнут существенный прогресс: в 2012г. был разработан минимальный пакет по трансграничному контролю и лечению ТБ,⁴³ в 2013г. Международный союз по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (Париж, Франция), ВОЗ и другие международные ключевые игроки выпустили официальное заявление из 12 пунктов – призывов к действию, направленных на улучшение профилактики и контроля ТБ в тюрьмах.⁴⁴ Однако многим странам еще предстоит реализовать рекомендации, представленные в этих заявлениях.

Дети

Дети – зачастую остающаяся без внимания, уязвимая в отношении МЛУ- и ШЛУ-ТБ группа населения. Это объясняется небольшим числом микобактерий в мокроте у детей,⁴⁵ что затрудняет диагностику ТБ, МЛУ- и ШЛУ-ТБ с помощью микроскопии мазка мокроты, культуральных методов и молекулярных тестов.⁴⁶ В 2011г. лишь около 4% от расчетного числа случаев ТБ у детей в 10 странах Восточной Европы с высоким бременем были выявлены и включены в отчетность,⁴⁵ отчетность о случаях МЛУ- и ШЛУ-ТБ у детей в настоящее время весьма ограничена. Рекомендации ВОЗ по ТБ у детей, включая диагностику и использование лекарственных форм, были недавно пересмотрены; однако они должны быть включены в национальные стратегические планы и введены в практику в Восточной Европе.

Мигранты

Мигранты часто сталкиваются с множеством проблем таких, как дискриминация, экономическая нужда, языковые барьеры, стигма и страх депортации.⁴⁸ Эти проблемы в сочетании с мигрирующей природой этой группы населения создают огромные барьеры и трудности для доступа к услугам по диагностике и непрерывному противотуберкулезному лечению.⁴⁸ И внутренняя и трансграничная миграция усиливают трансмиссию ТБ. Многие мигранты проживают в скученных условиях вместе с членами семьи и другими лицами как, например, беженцы в специальных лагерях или сезонные рабочие во временных строениях. Все эти факторы увеличивают риск инфицирования, развития и трансмиссии лекарственно устойчивых форм ТБ. Ситуация усугубляется тем, что некоторые страны Восточной и Западной Европы осуществляют депортацию мигрантов, больных ТБ, не задумываясь о проблеме общественного здоровья и соблюдения прав человека, не принимая надлежащих мер инфекционного контроля, увеличивая тем самым риск трансграничной трансмиссии.^{43,49} Уровни миграции в странах Восточной Европы существенно варьируются, также как и зарегистрированные показатели ТБ у мигрантов; в 2010г. 2,4% зарегистрированных больных ТБ в Литве были лица, рожденные за границей, по сравнению с 17,6% в Эстонии.⁵⁰ В 2011г. в Российской Федерации, по данным регулярного эпидемиологического надзора, менее 5% зарегистрированных случаев приходились на долю лиц, рожденных за границей; однако, исследование, проведенное в 2005г, показало, что 26,9% больных ТБ, выявленных в Москве, были мигрантами.⁵¹

Лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы

Аналогично мигрантам лица, находящиеся в местах лишения свободы, подвержены более высокому риску развития или инфицирования лекарственно устойчивым ТБ, по сравнению с общим населением. В 2011г. суммарный показатель ТБ в тюрьмах (по данным из всех объектов отчетности) в Российской Федерации был в 14 раз выше, чем среди общего населения. Показатели в Азербайджане и Грузии были соответственно в 23 и в 26 раз выше в тюрьмах, чем среди общего населения.¹⁵ Тюрьмы в Восточной Европе часто переполнены, не оборудованы надлежащей системой вентиляции; и осужденные проводят в таких условиях длительное время.⁵² Другими детерминантами являются высокие показатели ВИЧ инфекции, употребление инъекционных наркотиков и недостаток питания.⁴⁴ В странах Восточной Европы кадровые и финансовые ресурсы для контроля и профилактики ТБ и МЛУ-ТБ в тюрьмах зачастую ограничены; до сих пор имеют место проблемы в координации работы фтизиатрической службы гражданского и пенитенциарного секторов.²⁵ Есть однако и примеры лучшей практики, например, в пенитенциарном секторе Азербайджана, а также эффективные модели оказания фтизиатрической медицинской помощи на уровне сообществ вышедшим на свободу больным ТБ в Азербайджане и Республике Молдова,⁵³ масштаб применения передовых практик в Регионе должен расширяться.

Лица, живущие с ВИЧ

Лица, живущие с ВИЧ, чрезвычайно восприимчивы к ТБ;⁵⁴ в Восточной Европе отмечается одна из наиболее быстро растущих эпидемий ВИЧ в мире.⁵⁵ Приблизительно 65% новых случаев ВИЧ инфекции в регионе в 2010г. наблюдалось в Российской Федерации и Украине.⁵⁶ В 2011г. эти страны также имели самые высокие показатели в Регионе: 44 и 36 случаев на 100 000 населения, соответственно.⁵⁶ В большинстве стран однако отсутствует действенный механизм координации служб ТБ-ВИЧ, который бы содействовал предоставлению интегрированных услуг больным ТБ и ВИЧ, включая оказание наркологической помощи лицам с алкогольной и наркотической зависимостью.²⁵

Кадровые ресурсы

Нехватка кадровых ресурсов является серьезной проблемой, от которой страдают все уровни профилактики, контроля и лечения МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Восточной Европе. Отмечается особая потребность в специализированных кадрах для ведения случаев лекарственно устойчивого ТБ у детей и у взрослых, для предоставления надлежащего качества услуг по выявлению случаев и для наращивания диагностического и лабораторного потенциала.^{25,57}

Финансирование

В 2011г. прогнозируемый дефицит финансирования, необходимого для полной реализации Плана действий в отношении М/ШЛУ-ТБ в Восточной Европе, был существенным и составил более 60%.¹⁶ Этот пробел финансирования до сих пор не был ликвидирован. В странах, получающих финансовую поддержку со стороны Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией (Глобальный фонд, Женева, Швейцария) показатель успешности лечения больных МЛУ- и ШЛУ-ТБ составляет 78%, по сравнению с 20% в других странах, не получающих поддержку Глобального фонда.⁵⁸ Налицо убедительные доказательства необходимости финансовой помощи со стороны Глобального фонда и других международных агентств-доноров для решения текущих проблем контроля МЛУ- и ШЛУ-ТБ. Существенной проблемой в странах Восточной Европы будет постепенный переход на финансирование за счет национальных механизмов, что является обязательным условием в рамках Новой модели финансирования Глобального фонда, и обеспечение того, чтобы достигнутый прогресс не был потерян из-за финансовых пробелов.

ПУТИ ВПЕРЕД

Приближается срок реализации ЦРТ на 2015г., Глобального плана «Остановить ТБ» и Комплексного плана действий в отношении М/ШЛУ-ТБ в Европейском регионе. В ответ на это и с учетом нерешенных проблем, стоящих перед контролем ТБ, МЛУ- и ШЛУ-ТБ, недавно ВОЗ была разработана масштабная Глобальная стратегия в отношении ТБ на период после 2015г, которая была утверждена Всемирной ассамблеей здравоохранения.

Стратегия предусматривающая ряд целевых показателей на 2025г и 2035г., сочетает три основных направления, представленные в таблице 3. Крайне важно, чтобы Глобальная стратегия в отношении ТБ на период после 2015г. была адаптирована в соответствии с региональным и страновым контекстом с тем, чтобы служить надежной основой для продолжающихся усилий по профилактике и борьбе с ТБ, МЛУ- и ШЛУ-ТБ, и для осуществления плавного перехода от реализации планов до 2015г. на планы на период после 2015г. Это особенно важно для Восточной Европы и Европейского региона ВОЗ в целом, на который приходится самая большая в мире доля стран с высоким бременем МЛУ и ШЛУ-ТБ.

Лечение ТБ в Восточной Европе, по мере вытеснения лекарственно чувствительных штаммов *M. tuberculosis* штаммами, устойчивыми к препаратам первого и второго ряда, будет все сложнее. Это

ТАБЛИЦА 3 Глобальная стратегия в области борьбы с туберкулезом на период после 2015г. (приведено с разрешения и взято из проекта глобальной стратегии и целей в области профилактики, лечения и контроля ТБ на период после 2015г. (A67/11))⁵⁹

Видение	Мир без туберкулеза – Нулевой уровень смертности, заболеваемости и страданий от туберкулеза
Цель	Остановить глобальную эпидемию ТБ
Цели к 2025г.	Уменьшение смертности от ТБ на 75% (по сравнению с 2015г.) Уменьшение заболеваемости ТБ на 50% (<55 случаев ТБ/100 000) – Нет семей, разорившихся из-за туберкулеза
Цели к 2035г.	Уменьшение смертности от ТБ на 95% (по сравнению с 2015г.) Уменьшение заболеваемости ТБ на 90% (<10 случаев ТБ/100 000) – Нет семей, разорившихся из-за туберкулеза
Принципы	<ol style="list-style-type: none"> 1 Интегрированная, ориентированная на пациента медицинская помощь и профилактика. 2 Сильная коалиция с организациями гражданского общества и сообществами. 3 Защита и соблюдение прав человека, этики и равенства. 4 Адаптация стратегии и целевых показателей на уровне страны, обеспечение глобального сотрудничества.
Направления и компоненты	<ol style="list-style-type: none"> 1 Государственное управление и подотчетность, проведение мониторинга и оценки: <ol style="list-style-type: none"> A ранняя диагностика ТБ, включая всеобщий доступ к тестированию лекарственной чувствительности; а также систематический скрининг контактных лиц и групп риска; B лечение всех лиц, больных ТБ, включая случаи лекарственно устойчивого ТБ, оказание поддержки больным; C совместные мероприятия в области ТБ и ВИЧ, лечение сопутствующих патологий; D профилактическое лечение лиц из групп высокого риска, вакцинация от ТБ. 2 Смелая политика и системы поддержки: <ol style="list-style-type: none"> A политическая приверженность с выделением достаточных ресурсов на лечение и профилактику ТБ; B вовлечение организаций гражданского общества, налаживание государственно-частного партнерства в области оказания помощи; C политика всеобщего охвата медицинским обслуживанием, наличие регуляторной базы для выявления случаев, регистрации актов гражданского состояния, качественного и рационального использования лекарственных средств и инфекционного контроля; D социальная защита, ликвидация бедности и принятие мер в отношении других детерминант ТБ. 3 Более активные научные исследования и инновации: <ol style="list-style-type: none"> A открытие, разработка и быстрое развертывание использования новых инструментов, мероприятий и стратегий; B проведение исследований для оптимизации реализации и воздействия, а также продвижения инноваций.

может уже служить объяснением снижения показателей успешности лечения, отмечаемого в Регионе. В соответствии с действующим региональным Планом действий и Глобальной стратегией на период после 2015г. необходимо принятие ряда неотложных мер в отношении проблем, стоящих перед контролем МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Восточной Европе. Во-первых, с целью сдерживания распространения первичного инфицирования лекарственно устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*, необходимо совершенствование инфекционного контроля. Для этого необходимо пересмотреть механизмы финансирования больниц, отказаться от политики финансирования по койко-мест, способствующей необоснованной госпитализации больных и непрерывному распространению лекарственно устойчивого ТБ, и перейти на амбулаторную модель оказания помощи.^{60,61} Также необходима новая вакцина. Во-вторых, чтобы справиться с проблемой приобретенной лекарственной устойчивости, необходимы более короткие и совершенные схемы химиотерапии. Необходимо обеспечить полный доступ ко всем противотуберкулезным препаратам второго ряда. Кроме того, приоритетом должно стать создание коротких и эффективных схем лечения, а также механизмов психосоциальной помощи для улучшения приверженности лечению в виду развития неблагоприятных побочных явлений. Страны должны приложить особые усилия в отношении групп населения и проектов, не получающих помощи со стороны технических агентств таких, как ВОЗ и КЗС. Необходимо продолжать работу по разработке бедаквилина и других новых противотуберкулезных препаратов и их ограниченному использованию при соблюдении определенных условий, например, в рамках программы сострадательного использования, уделяя особое внимание фармаконадзору. Для предотвращения развития лекарственной устойчивости к этим новым препаратам, чрезвычайно важно

ужесточить международные правила в отношении их использования и предотвратить перебои в поставках, влекущие за собой неправильное использование схем химиотерапии на основе этих новых препаратов. В-третьих, залогом успешного сдерживания обоих путей распространения лекарственно-устойчивого ТБ является раннее и быстрое выявление. Для этого необходимо укрепление лабораторного потенциала с целью более совершенного использования современных методов с быстрой диагностики и ТЛЧ к препаратам второго ряда. Кроме того, необходимы более совершенные, простые в использовании и доступные по цене молекулярные тесты в странах с высоким бременем. В-четвертых, уязвимые группы населения подвержены наиболее высокому риску инфицирования и развития МЛУ- и ШЛУ-ТБ, без надлежащего лечения они также представляют угрозу распространения инфекции. Чтобы положить конец эпидемии ТБ, необходимо принятие неотложных мер в отношении МЛУ- и ШЛУ-ТБ у уязвимых групп населения.

Долгосрочным подходом к решению проблемы МЛУ- и ШЛУ-ТБ у уязвимых групп населения, соответствующим направлению 1 и 2 Глобальной стратегии в отношении ТБ на период после 2015г., является укрепление систем здравоохранения.⁶² Это подразумевает переход от вертикальных механизмов предоставления фтизиатрических услуг, доступ к которым и получение качественной медицинской помощи в рамках которых зачастую ограничен для уязвимых групп населения, как то: мигранты и лица, живущие с ВИЧ, к координированной/интегрированной системе здравоохранения, адаптированной к нуждам пациентов. Этот подход потребует более активного сотрудничества и совместной работы программ по борьбе с ВИЧ и ТБ. Кроме того, подобная модель позволит уделить больше внимания социальным детерминантам здоровья, таким как плохие условия проживания и ра-

боты, ВИЧ инфекция, недостаток питания, курение, диабет и нарушения, вызванные употреблением алкоголя, которые являются основной движущей силой эпидемии ТБ, МЛУ- и ШЛУ-ТБ.^{42,63,64} Такой подход к системе здравоохранения также позволит облегчить проблему дефицита специализированных кадров и финансирования фтизиатрической службы. При этом необходимо соблюдать осторожность, чтобы укрепление систем здравоохранения проводилось последовательно, систематически с обеспечением надежной финансовой поддержки, чтобы избежать резких реформ, которые могут отрицательно сказаться на программах борьбы с ТБ.⁵⁷

Направление 3 Глобального плана в отношении ТБ на период после 2015г. сыграет важнейшую роль в будущем контроле МЛУ и ШЛУ-ТБ. По расчетам, треть населения имеет латентную ТБ инфекцию; до тех пор, пока есть латентная ТБ инфекция, существует риск развития и трансмиссии активного ТБ. Чтобы реализовать стратегическое видение Глобальной стратегии в отношении ТБ на период после 2015г., необходимо срочное проведение научных исследований и разработка новых вакцин и новых препаратов для лечения ТБ, МЛУ- и ШЛУ-ТБ. Помимо основных научных исследований необходимо проведение операционных исследований. Роль операционных исследований была эффективно доказана в целом ряде стран.^{4,65-67} В настоящее время оценить бремя и тенденции изменения показателей ТБ, МЛУ- и ШЛУ-ТБ можно с помощью системы эпиднадзора и рутинного сбора данных, однако система отчетности нуждается в совершенствовании. Ожидается, что повестка операционных исследований будет существенно расширена и укреплена в рамках направления 3 Глобальной стратегии, что позволит существенно улучшить качество работы программы и послужит обоснованием для принятия политических решений и практики.

Вывод

Бремя МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Восточной Европе остается высоким. Несмотря на существенный прогресс, достигнутый в контроле лекарственно устойчивого ТБ после запуска Комплексного плана действий в 2011г., распространенность лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда поставила под угрозу успех лечения и достигнутые результаты по контролю МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Восточной Европе. По мере приближения к 2015г, чтобы не допустить роста пока еще неизменных показателей смертности, необходим строгий надзор и активизация усилий в этом направлении. Контроль МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Восточной Европе сталкивается с целым рядом проблем, как то: доступ к надлежащим схемам лечения, госпитализация больных, наращивание лабораторного потенциала, включая использование быстрых методов диагностики и ТЛЧ к препаратам второго, уязвимые группы населения, кадровые ресурсы и финансирование фтизиатрической службы.

Решение этих проблем соответствует Глобальной стратегии в отношении ТБ на период после 2015г. В качестве первого шага, Глобальная стратегия должна быть адаптирована на региональном и страновом уровнях, чтобы служить платформой для немедленных действий и долгосрочного планирования путей вперед. Долгосрочные решения включают укрепление систем здравоохранения для предоставления адекватной медицинской помощи уязвимым группам населения и принятия мер в отношении социальных детерминант здоровья, являющихся движущей силой эпидемии ТБ.⁴² В дополнение к инициативам и мерам в рамках направлений 1 и 2 Глобальной стратегии в отношении ТБ на период после 2015г, ее третье направление – научные исследования будет играть важную роль в разработке новой вакцины и новых препаратов для лечения МЛУ- и ШЛУ-ТБ, в улучшении качества работы программы борьбы с ТБ и в создании доказательной базы для

разработки эффективной политики, по мере вхождения в новую эру контроля ТБ.

Список литературы

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf. Accessed September 2014.
- 2 Abubakar I, Zignol M, Falzon D, et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 529–539.
- 3 Murray C J L, Ortblad K F, Guinovart C, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 1005–1070.
- 4 Ramsay A, Harries A D, Zachariah R, Bissell K. The Structured Operational Research and Training Initiative for public health programmes. *Public Health Action* 2014; 4: 79–84.
- 5 World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). WHO/HTM/TB/2010.3 Geneva, Switzerland: WHO, 2010 http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf. Accessed September 2014.
- 6 Zalutskaya A, Wijkander M, Jureen P. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis caused by the Beijing genotype and a specific T1 genotype clone (SIT No. 266) is widely transmitted in Minsk. *Int J Mycobacteriol* 2013; 2: 194–198.
- 7 Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1382–1384.
- 8 Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472–1477.
- 9 Coninx R, Mathieu C, Debacker M, et al. First-line tuberculosis therapy and drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in prisons. *Lancet* 1999; 353: 969–973.
- 10 Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119–128.
- 11 Falzon D, Jaramillo E, Schünemann H J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J* 2011; 38: 516–528.
- 12 Falzon D, Jaramillo E, Wares F, Zignol M. Universal access to care for multidrug-resistant tuberculosis: an analysis of surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2013; 3: 690–697.
- 13 Shean K, Streicher E, Pieterse E, et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLOS ONE* 2013; 8: e63057.
- 14 Pieterse E, Ignatius E, Streicher E M, et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2014; 383: 1230–1239.
- 15 European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm, Sweden: ECDC, 2014.
- 16 WHO Regional Office for Europe. Roadmap to prevent and combat drug-resistant tuberculosis. Copenhagen, Denmark: WHO, 2011 http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0014/152015/e95786.pdf. Accessed September 2014.
- 17 Raviglione M C. The TB epidemic from 1992 to 2002. *Tuberculosis (Edinb)* 2003; 83: 4–14.
- 18 Shilova M V, Dye C. The resurgence of tuberculosis in Russia. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2001; 356: 1069–1075.
- 19 World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO/HTM/TB 2010.7. Geneva, Switzerland: WHO, 2010. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/. Accessed September 2014.
- 20 Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 36–45.
- 21 Zignol M, Dara M, Dean A S, et al. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: an analysis of surveillance data. *Drug Resist Updat* 2014.
- 22 World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing, WHO report 2002. WHO/CDS/TB/2002.295. Geneva, Switzerland: WHO, 2002.
- 23 Falzon D, Gandhi N, Migliori G B, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J* 2013; 42: 156–168.
- 24 Stoffels K, Allix-Béguec C, Groenen G, Wanlin M. From multidrug- to extensively drug-resistant tuberculosis: upward trends as seen from a 15-year nationwide study. *PLOS ONE* 2013; 8: e63128.
- 25 WHO Regional Office for Europe. Regional Committee for Europe: Progress Reports. Copenhagen, Denmark: WHO, 2013.
- 26 Green Light Committee of the Working Group on MDR-TB STOP TB PARTNERSHIP. Green Light Committee Initiative, Annual Report 2009. WHO/HTM/TB/2010.14. Geneva, Switzerland: WHO, 2010 http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_TB_2010.14_eng.pdf. Accessed September 2014.
- 27 Blasi F, Dara M, van der Werf M J, Migliori G B. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. *Eur Respir J* 2013; 41: 491–494.

- 28 WHO Regional Office for Europe. European Tuberculosis Laboratory Initiative. Copenhagen, Denmark: WHO, 2014. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/activities/european-tuberculosis-laboratory-initiative> Accessed September 2014.
- 29 WHO Regional Office for Europe. WHO Regional Office for Europe. Terms of reference for RCC-TB. Copenhagen, Denmark: WHO, 2014. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/activities/regional-collaborating-committee-on-tuberculosis-control-and-care-rcc-tb/terms-of-reference-for-rcc-tb> Accessed September 2014.
- 30 World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. Geneva, Switzerland: WHO, 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf. Accessed September 2014.
- 31 Cegielski J P, Dalton T, Yagui M, et al. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2014 Jul 23. pii: ciu572. [Epub ahead of print].
- 32 Lange C, Abubakar I, Alffenaar J-W C, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2014; 44: 23–63.
- 33 Dara M, Mkrtchyan Z, Ghukasyan G. Extensive review of TB prevention, care and control services in Armenia. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2012. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/160864/e96506.pdf. Accessed September 2014.
- 34 Dara M, Gozalov O, Javadli O, Turusbekova N. Review of tuberculosis prevention, control and care in Azerbaijan. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe, 2012. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/193703/NTP-AZE_review_report_ENG_final-4.pdf?ua=1. Accessed September 2014.
- 35 de Colombani P. Review of the National Tuberculosis Programme in Belarus. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2012. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/170337/Review-of-the-National-Tuberculosis-Programme-in-Belarus.pdf. Accessed September 2014.
- 36 de Colombani P, Ahmedov S, Blöndal K, Ciobanu S. Review of the National Tuberculosis Programme in the Republic of Moldova, 4–15 February 2013. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe, 2013.
- 37 World Health Organization. Regional Office for Europe. Review of the National Tuberculosis Programme in Ukraine. Copenhagen, Denmark: WHO, 2011.
- 38 Nodieva A, Jansone I, Broka L, Pole I, Skenders G, Baumanis V. Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 427–433.
- 39 Bassili A, Fitzpatrick C, Qadeer E, Fatima R, Floyd K, Jaramillo E. A systematic review of the effectiveness of hospital- and ambulatory-based management of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89: 271–280.
- 40 Evans C A C. GeneXpert—a game-changer for tuberculosis control? *PLOS MED* 2011; 8: e1001064.
- 41 Drobniewski F A, Hoffner S, Rüsç-Gerdes S, Skenders G, Thomsen V, WHO European Laboratory Strengthening Task Force. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. *Eur Respir J* 2006; 28: 903–909.
- 42 Lönnroth K, Jaramillo E, Williams B G, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med* 2009; 68: 2240–2246.
- 43 Dara M, de Colombani P, Petrova-Benedict R, et al. The minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European Region: a Wolfheze Consensus Statement. *Eur Respir J* 2012; 40: 1081–1090.
- 44 Dara M, Chadha S S, Melchers N V, et al. Time to act to prevent and control tuberculosis among inmates. [Official Statement of The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 4–5.
- 45 Acosta C D, Rusovich V, Harries A D, Ahmedov S, van den Boom M, Dara M. A new roadmap for childhood tuberculosis. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e15–17.
- 46 Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup, World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1205–1211.
- 47 World Health Organization. Guidance for national programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. WHO/HTM/TB 2014.03. Geneva, Switzerland: WHO, 2014.
- 48 Bone A. A Human Rights Approach to tuberculosis. WHO/CDS/STB/2001.9. Geneva, Switzerland: WHO, 2001. <http://www.who.int/hhr/information/A%20Human%20Rights%20Approach%20to%20Tuberculosis.pdf>. Accessed September 2014.
- 49 Heldal E, Kuyvenhoven J V, Wares F, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. [Workshop report]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 878–888.
- 50 van der Werf M J, Hollo V, Noori T. Is tuberculosis crossing borders at the Eastern boundary of the European Union? *Eur J Public Health* 2013; 23: 1058–1063.
- 51 Gorbunov A V, Kochetkova E I. [Organization of detection of patients with tuberculosis in Moscow]. *Probl Tuberc Bolezn Legk* 2005; (8): 18–22. [Russian].
- 52 Dara M, Acosta C D. Tuberculosis prevention and control in prisons: do we know enough? *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 758–759.
- 53 Dara M, Acosta C D. Best practices in prevention, control and care for drug-resistant tuberculosis. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2013. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/216650/Best-practices-in-prevention,control-and-care-for-drugresistant-tuberculosis-Eng.pdf?ua=1. Accessed September 2014.
- 54 Corbett E L, Watt C J, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1009–1021.
- 55 Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Report on the global AIDS epidemic 2013. UNAIDS/JC2209E. Geneva, Switzerland: UNAIDS/WHO, 2013. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0015/240045/Progress-report-2011,-HIV-AIDS-in-Europe-and-central-Asia.pdf?ua=1. Accessed September 2014.
- 56 European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2012. Stockholm, Sweden: ECDC, 2013. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/235440/e96953.pdf?ua=1. Accessed September 2014.
- 57 Atun R, Weil D E C, Eang M T, Mwakuya D. Health-system strengthening and tuberculosis control. *Lancet* 2010; 375: 2169–2178.
- 58 World Health Organization. Regional Office for Europe. Regional GLC (rGLC) report for the WHO European Region for 2012. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe, 2013.
- 59 World Health Organization. Draft global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. A67/11. Geneva, Switzerland: WHO, 2014. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_11-en.pdf?ua=1. Accessed September 2014.
- 60 Migliori G B, Khomenko A G, Punga V V, et al. Cost-effectiveness analysis of tuberculosis control policies in Ivanovo Oblast, Russian Federation. *Ivanovo Tuberculosis Project Study Group. Bull World Health Organ* 1998; 76: 475–483.
- 61 Gillini L, Davtyan K, Davtyan H, et al. TB financing in East Europe promotes unnecessary hospital admissions: the case of Armenia. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7: 289–292.
- 62 World Health Organization. Stop TB policy paper: contributing to health system strengthening: guiding principles for national tuberculosis programmes. Geneva, Switzerland: WHO, 2008.
- 63 Lönnroth K, Castro K G, Chakaya J M, et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *Lancet* 2010; 375: 1814–1829.
- 64 Rasanathan K, Kurup A S, Jaramillo E, Lönnroth K. The social determinants of health: key to global tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15 (Suppl 2): S30–S36.
- 65 Zachariah R, Harries A D, Ishikawa N, et al. Operational research in low-income countries: what, why, and how? *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 711–717.
- 66 Zachariah R, Ford N, Maher D, et al. Is operational research delivering the goods? The journey to success in low-income countries. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 415–421.
- 67 Raviglione M M, Ben B Marais, Floyd K K, et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *Lancet* 2012; 379: 1902–1913.

Public Health Action (PHA) - голос операционных исследований.

Издаваемый Союзом по борьбе с ТБ и болезнями легких (www.theunion.org) журнал является платформой для реализации его миссии - "Решения проблем здравоохранения для бедных". PHA публикует результаты высококачественных научных исследований, представляющих новые данные для решения вопросов равенства, улучшения доступности и эффективности систем здравоохранения и медицинской помощи.

e-ISSN 2220-8372

Главный редактор: Donald A Enarson, MD, Canada

Контактные данные: pha@theunion.org

Веб-сайт PHA: <http://www.theunion.org/index.php/en/journals/pha>

Статьи направлять по адресу: <http://mc.manuscriptcentral.com/pha>