

## ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ОТВЕТНЫХ МЕР COVID-19 НА ТУБЕРКУЛЕЗ В СТРАНАХ С ВЫСОКИМ БРЕМЕНЕМ: МОДЕЛИРУЮЩИЙ АНАЛИЗ

### ПРЕДПОСЫЛКИ И ЦЕЛЬ

Глобальная реакция на COVID-19 на данный момент привела к замедлению распространения вируса, но продолжает вызывать серьезные, кратковременные и долгосрочные перебои в программах по другим социально значимым болезням. Что касается туберкулеза (ТБ), в частности, строгая изоляция сообщества уже свидетельствует о серьезном сокращении объемов диагностики и регистрации случаев (1), а также потенциальной доступности препаратов (2). Поэтому был разработан тип модельного исследования для решения следующих вопросов:

- ▶ каково потенциальное воздействие краткосрочной изоляции на уровень заболеваемости и смертности от ТБ в течение следующих 5 лет в странах высокой уязвимости?
- ▶ как страны после изоляции могут оптимально ускорить восстановление контроля над ТБ, чтобы вернуть контроль над уязвимостью?

Продолжая работу Комиссии Lancet (Lancet Commission) по ТБ от 2019 г. (3), моделирование сфокусировано на трех условиях с высокой уязвимостью: **Индия**, **Кения** и **Украина**. Расчетные показатели из этих стран также были экстраполированы для создания глобальной оценки воздействия COVID-19 на ТБ.

### ПОДХОД

Подход моделирования включает в себя детерминистические, частевые модели, отражающие динамику передачи ТБ согласно описанию ранее в ссыл. (4) и адаптированные отдельно под каждую из трех стран. Посредством консультаций с экспертами из Партнерства «Остановить туберкулез» и ЮСАЙД был подготовлен ряд сценариев, отражающих потенциальные последствия самоизоляции на различных этапах последовательного лечения ТБ (дополнительная таблица 1). Предполагалось, что эти перебои будут наблюдаться в течение 2-месячного периода изоляции, после которого будет происходить постепенное восстановление нормального режима работы противотуберкулезных служб в течение 2-месячного «периода восстановления». Был также смоделирован наихудший сценарий: 3-месячная изоляция с последующим 10-месячным периодом восстановления. Были созданы модельные прогнозы кумулятивной заболеваемости и уровня смертности за период с 2020 по 2025 год. Был проведен анализ чувствительности к продолжительности изоляции и периоду восстановления.

В то время как моделирующий анализ в основном нацелен на Индию, Кению и Украину, результаты из этих стран были экстраполированы до глобальных масштабов следующим образом. Информативные прогнозы по модели для Индии в

странах высокой уязвимости к ТБ и участием частного сектора; информативные прогнозы по модели для Кении в странах, где эпидемия ТБ обусловлена ВИЧ-инфекцией; и информативные прогнозы по модели Украины в странах с высокой долей лекарственно-устойчивого ТБ и стационарных больничных систем оказания медицинской помощи. Странам, не входящим в эти группы, был присвоен средний уровень воздействия моделей по трем странам. Оценочные показатели воздействия были применены к кубическим сплайновым прогнозам случаев ТБ и уровня смертности, зарегистрированных ВОЗ.

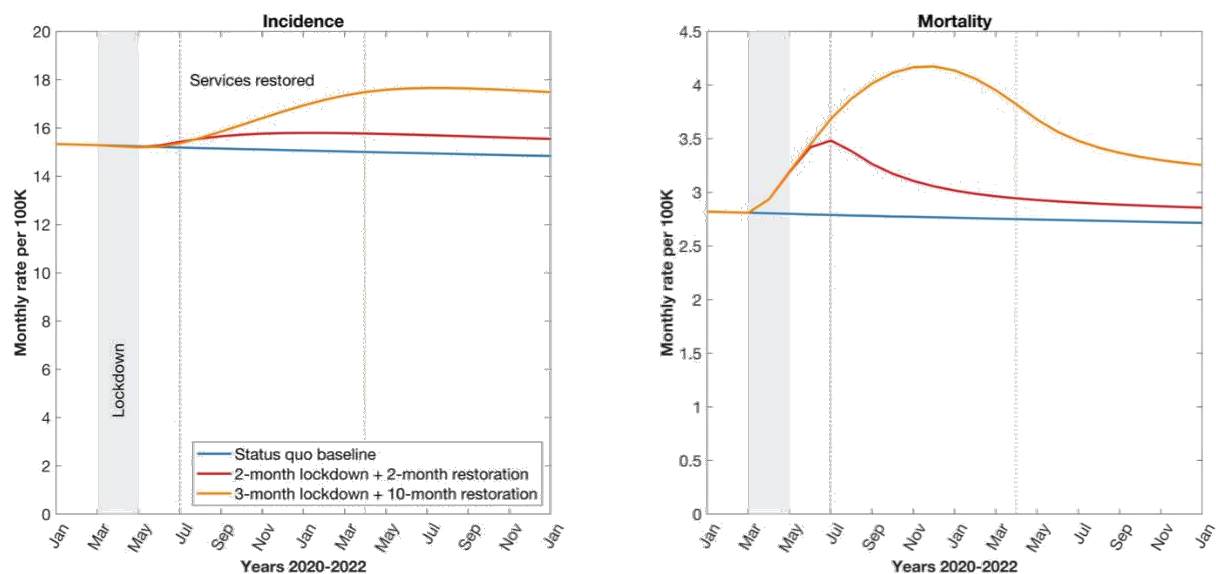
Хотя в этих прогнозах есть несколько элементов неопределенности, смоделированное воздействие по трем основным странам может быть недооценено по следующим причинам. Во-первых, предполагается, что при отсутствии изоляции существующие противотуберкулезные службы будут работать без изменений. Таким образом, модель не учитывает основные расширенные мероприятия по обслуживанию – например, участие частного сектора в Индии, которое могло бы беспрепятственно произойти в отсутствие самоизоляции в рамках планов страны по противодействию ТБ и достижению целей ГА ООН 2018 (5). Во-вторых, в Кении модель отражает роль тенденций ВИЧ в эпидемиологии ТБ, но не потенциальные последствия реакции COVID на ВИЧ. Следовательно, в нем не учтено совокупное воздействие, которое, вероятно, будет наблюдаться в таких условиях в результате перебоев с медицинским обслуживанием инфицированных ВИЧ и ТБ.

Этот анализ не касается прямой связи между ТБ и SARS-CoV-2, хотя ранее обнаруженные данные свидетельствуют о том, что туберкулезная инфекция в анамнезе может быть большим фактором риска появления тяжелых последствий (6). Более того, больные, у которых ТБ был в анамнезе, могут вследствие нарушения функций легких (7) быть подвержены более тяжелым последствиям при заражении SARS-CoV-2. Дальнейшие исследования внесут неоценимый вклад в изучение этих потенциальных межпатогенных связей и их последствий при уровне заболевания и смертности от ТБ. Модель также не учитывает потенциальное повышение уровня уязвимости к ТБ из-за социально-экономических изменений, например из-за растущего уровня обеднения вследствие экономической дезорганизации. Несмотря на это, модель учитывает потенциальное влияние мер физического дистанцирования на передачу ТБ.

## **УСТАНОВЛЕННЫЕ ФАКТЫ**

### **Каково потенциальное воздействие краткосрочной изоляции на уровень заболеваемости и смертности от ТБ в течение следующих 5 лет?**

Для наглядности на рис. 1 показана динамика заболеваемости и смертности от ТБ в результате двухмесячной изоляции, за которой следует двухмесячный период восстановления (красная кривая), а также наихудшего сценария трехмесячной изоляции, за которой следует десятимесячный период восстановления. В таблице 1 приведены оценочные значения повышенного бремени ТБ по каждой стране. Эти результаты свидетельствуют о том, что могут потребоваться годы, чтобы уровень бремени ТБ вернулся к показателям до изоляции: возникающее дополнительное количество случаев заболеваемости ТБ и смертности может представлять существенный регресс в контроле над ТБ в каждой стране.



**Рисунок 1. Динамика заболеваемости и смертности от ТБ после изоляции вследствие COVID-19 на наглядном примере Индии.** Заштрихованная серая область показывает продолжительность самоизоляции, в то время как вертикальная пунктирная линия показывает точку, в которой восстановлен нормальный режим работы противотуберкулезных служб. Общий уровень воздействия на совокупное бремя ТБ в период с 2020 по 2025 годы обобщен в таблице 1 по каждой стране.

Страна	Дополнительные случаи в период 2020-2025 гг. (повышение, %)		Дополнительные случаи смертности в период 2020-2025 гг. (повышение, %)	
	2 месяца изоляции + 2 месяца восстановления	3 месяца изоляции + 10 месяцев восстановления	2 месяца изоляции + 2 месяца восстановления	3 месяца изоляции + 10 месяцев восстановления
Индия	514 370 (3,55%)	1 788 100 (12,32%)	151 120 (5,70%)	511 930 (19,31%)
Кения	12 154 (1,51%)	40 992 (5,08%)	4 873 (2,15%)	15 800 (6,99%)
Украина	2 348 (1,19%)	7 589 (3,86%)	455 (2,40%)	1 578 (8,31%)
<b>Глобальный уровень</b>	<b>1 826 400 (3,1%)</b>	<b>6 331 100 (10,7%)</b>	<b>342 500 (4,0%)</b>	<b>1 367 300 (16,0%)</b>

**Таблица 1. Оцененное с помощью модели воздействие по дополнительным случаям ТБ и смертности, которые могут наблюдаться в каждой стране, в результате реагирования на COVID-19.** Как отмечено в тексте, оценочные значения относятся к схеме сравнения «статус-кво» исходя из предположения, что противотуберкулезные службы продолжают работу в неопределенном режиме на уровнях до изоляции. Обратите внимание на то, что, хотя глобальные оценочные значения воздействия попадают в диапазон оценочных значений по стране, они основаны на конкретных для страны тенденциях и статусе-кво, отличных от используемых в моделируемых странах (т.е. статистические прогнозы статус-кво в отличие от прогнозов, полученных в динамическом анализе).

Более того, темпы восстановления сильно влияют на уязвимость к ТБ в среднесрочной перспективе (т.е. в период 2020–2025 гг.). В таблице 2 представлены оценочные показатели среднесрочных последствий по каждому месяцу изоляции и восстановления. В таблице подчеркивается тот факт, что любой дополнительный случай уязвимости к ТБ, допущенный во время реагирования на COVID-19, может препятствовать борьбе с туберкулезом, по крайней мере, в течение следующих пяти

лет: быстрое восстановление работы противотуберкулезных служб играет решающую роль в минимизации этих неблагоприятных воздействий.

Страна	Дополнительные случаи ТБ в период 2020–2025 гг.		Смертность от ТБ в период 2020–2025 гг.	
	За каждый месяц изоляции	За каждый месяц восстановления	За каждый месяц изоляции	За каждый месяц восстановления
Индия	232 665	144 795	71 290	40 685
Кения	3 980	3 133	1 747	1 157
Украина	1 058	625	270	137
<b>Глобальный уровень</b>	<b>608 400</b>	<b>420 400</b>	<b>126 100</b>	<b>83 200</b>

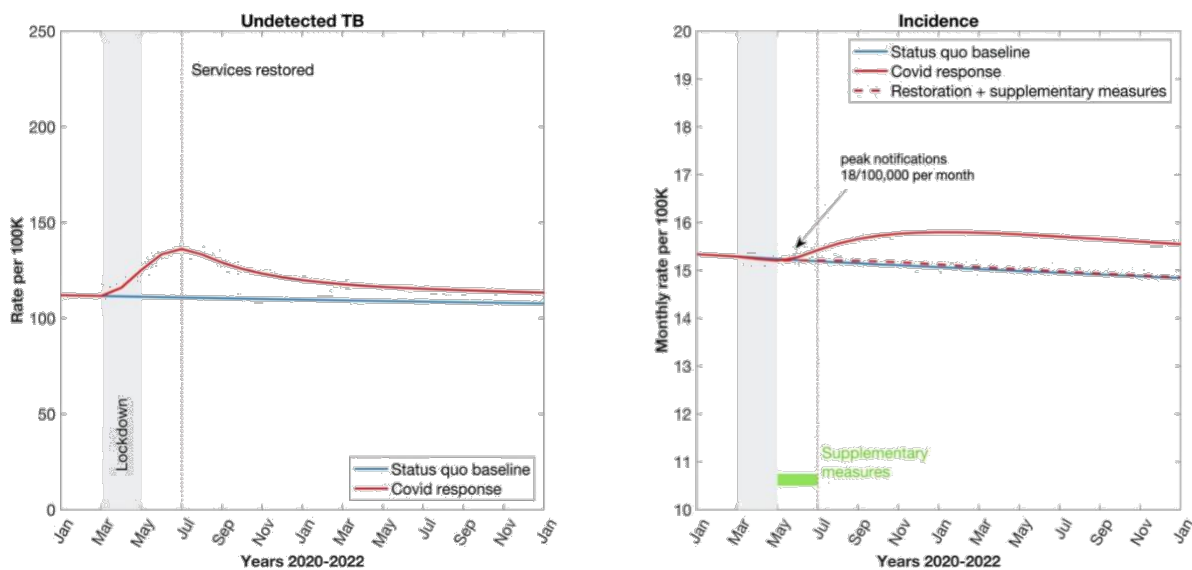
Таблица 2. Оценочные показатели дополнительного воздействия на уязвимость к ТБ за каждый дополнительный месяц изоляции или восстановления

### Как страны после изоляции могут оптимально ускорить восстановление работы противотуберкулезных служб, чтобы вернуть контроль над уязвимостью к ТБ?

На рисунке 2А показана основная причина того, что на уровень бремени ТБ неблагоприятно влияют перебои в обслуживании: в течение периода самоизоляции упущенные возможности диагностики и начала лечения приводят к быстрому росту группы невыявленных и незарегистрированных случаев заболевания ТБ. Поскольку обычные противотуберкулезные службы не могут быстро сократить эту расширенную группу до уровня, предшествующего изоляции, они продолжают вносить свой вклад в передачу заболеваемости в течение многих лет.

Следовательно, в дополнение к восстановлению нормального режима работы противотуберкулезных служб необходимы сопутствующие меры, направленные на сокращение доминантной группы больных ТБ. Такие меры могут заключаться в сочетании активного участия сообщества, поддержании осведомленности касательно важности работы противотуберкулезных служб в условиях реагирования на COVID-19 и ускоренном активном выявлении случаев, включая быстрое и расширенное отслеживание контактов для компенсации пропущенных диагнозов в период изоляции.

Мы называем комбинированную стратегию восстановления нормального режима работы противотуберкулезных служб (в течение определенного периода времени) наряду с дополнительными мерами (в течение двух месяцев) «усиленным восстановлением». На рисунке 2В показаны некоторые наглядные примеры усиленного восстановления в Индии. На рисунке показано пиковое значение зарегистрированных случаев, которое может возникнуть в случае принятия этих дополнительных мер. Такие показатели могут помочь в достижении важных результатов эффективности при усиленном восстановлении. Например, в сценарии, при котором для восстановления нормального режима работы противотуберкулезных служб требуется 2 месяца, сочетание этих усилий и дополнительных мер должно быть направлено на достижение пиковых ежемесячных зарегистрированных случаев 18 на 100 000 населения.



**Рисунок 2. Ускорение восстановления от регресса в контроле ТБ вследствие изоляции.** На левой панели показан механизм долгосрочного воздействия изоляции и восстановления на бремя ТБ: упущенные возможности диагностики порождают рост числа невыявленных инфицированных ТБ. Необходимы дополнительные меры, направленные на решение этой проблемы наряду с восстановлением нормального рабочего режима противотуберкулезных служб. На правой панели показано потенциальное влияние таких мер (пунктирная линия) с их потенциальной значимостью в быстром восстановлении уровня заболеваемости ТБ до значений, предшествующих самоизоляции, и, возможно, в дальнейшем.

## РЕЗЮМЕ

- ▶ Несмотря на то, что жесткое реагирование COVID-19 может продолжаться только несколько месяцев, оно будет оказывать длительное воздействие на ТБ в условиях высокого бремени из-за своего влияния на диагностику и лечение ТБ.
- ▶ В глобальном масштабе 3-месячная строгая изоляция и длительное 10-месячное восстановление служб могут привести к появлению **еще 6,3 миллионов случаев ТБ в период с 2020 по 2025 год**, а также к **еще 1,4 миллионам случаев смерти от ТБ** в течение этого периода.
- ▶ Таким образом, уровни заболеваемости и смертности от ТБ в 2021 году в глобальных масштабах увеличатся до показателей, которые в последний раз наблюдались в период между 2013 и 2016 годами соответственно, **с предположительным снижением по крайней мере на 5-8 лет в борьбе с ТБ**, что обусловлено пандемией COVID-19.
- ▶ Долгосрочные результаты могут сильно зависеть от темпов краткосрочного восстановления.
- ▶ Каждый месяц, необходимый для возврата к нормальному режиму работы противотуберкулезных служб, приведет к дополнительной смертности в Индии в период с 2020 по 2025 гг. в 40 685 человек; в Кении — в 1157 человек, а в Украине — 137 за этот период.

- ▶ Чтобы вернуть результаты, достигнутые за последние годы благодаря активным усилиям и инвестициям в борьбу с ТБ, важно предусмотреть дополнительные меры и ресурсы в целях сокращения образовавшегося числа невыявленных людей с ТБ. Такие меры могут включать в себя ускоренное активное выявление случаев наряду с активным участием сообщества и отслеживанием контактов в целях поддержания осведомленности касательно важности распознавания и учета симптомов, предполагающих заболевание ТБ, с использованием цифровых технологий и других инструментов. Важную роль сыграет обеспечение доступа к бесперебойному лечению и уходу гарантированного качества для каждого больного ТБ. Регистрация случаев гарантирует полезный подход к контролю за развитием таких дополнительных мероприятий.

Показатель	Причина воздействия	Индия	Кения	Украина
<b>С начала самоизоляции</b>				
Снижение передачи (DS- и DR-ТБ)	физическое дистанцирование	Снижение на 10%	Снижение на 10%	Снижение на 10%
Новый пациент (обратившийся за лечением) задержка	Ограничение передвижения	Увеличение на 50%	Увеличение на 50%	Увеличение на 30%
Вероятность постановки диагноза за одно посещение поставщика медицинских услуг	Сниженные ресурсы лаборатории и доступность медицинского персонала	Снижение на 70%	Снижение на 70%	Снижение на 50%
Степень завершенности терапии первой линии государственный сектор и любой частный	Медицинский персонал, не способный обеспечить отслеживание и поддержку обычной схемы лечения	Снижение на 70%	Снижение на 70%	Снижение на 50%
Степень завершенности терапии второй линии государственный сектор и любой частный		Снижение на 25%	Снижение на 25%	Снижение на 25%
<b>От месяца самоизоляции</b>				
Доля диагностированных случаев ТБ при Результат исследования лекарственной чувствительности	Машины Херт и другие лабораторные помещения, используемые для Реакция на COVID	Снижение на 5%	Снижение на 5%	Снижение на 25%
Начало лечения	Запасы и поставки перебои	Снижение на 25%	Снижение на 25%	Снижение на 50%
Доля ЛЖВ, получающих ПИТ	Сбои в лечении ВИЧ	--	Снижение на 10%	--

**Дополнительная таблица 1: Сводка предположений о влиянии изоляции по каждой стране.** Согласно описанию в основном тексте, предполагалось, что эти перебои в полной мере присутствуют в течение 2 месяцев самоизоляции в каждой стране, и что режим работы противотуберкулезной службы постепенно вернется к нормальному уровню в течение последующего 2-месячного «периода восстановления». При самом худшем сценарии мы предполагаем 3-месячную самоизоляцию с последующим 10-месячным восстановлением.

## Использованная литература

1. Stop TB Partnership (2020) Мы провели быструю оценку: реакция на ТБ сильно зависит от пандемии COVID-19. Доступно по адресу [http://stoptb.org/news/stories/2020/ns20\\_014.html](http://stoptb.org/news/stories/2020/ns20_014.html).
2. Программы по борьбе с туберкулезом Ravelo JL (2020), клинические исследования приостанавливаются по мере распространения COVID-19. Devex News. Доступно по адресу <https://www.devex.com/news/tb-programs-trials-pause-as-covid-19-spreads-97049>.
3. Реид МЖА и соавт. (2019) Мира, свободный от туберкулеза: Комиссия Lancet по туберкулезу. Lancet 393 (10178): 1331–1384.
4. Весга Дж. Ф. и соавт. (2019) Оценка приоритетов борьбы с туберкулезом в условиях высокой уязвимости: подход к моделированию. Lancet Glob Heal. Дата выпуска: 10.1016 / S2214-109X (19) 30037-3.
5. Лиу И. и соавт. (2020) Активный или латентный туберкулез увеличивает восприимчивость к COVID-19 и степень тяжести заболевания. medRxiv. Дата выпуска: 10.1101 / 2020.03.10.20033795.
6. Равимохан С., Корнфельд Г., Вайсман Д., Биссон Г. П. (2018) Туберкулез и нарушение функции легких: от эпидемиологии к патофизиологии. Eur Respir Rev. Дата выпуска: 10.1183 / 16000617.0077-2017.
7. Stop TB Partnership (2019) Сдвиг парадигмы 2018 - 2022. Доступно по адресу [http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GPR\\_2018-2022\\_Digital.pdf](http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GPR_2018-2022_Digital.pdf).