



**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро



Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью в Туркменистане:

**результаты общенационального
исследования, 2012 – 2013 гг.**



**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро



Туберкулез с множественной лекарственной
устойчивостью
в Туркменистане:
результаты общенационального исследования,
2012 – 2013 гг.

РЕЗЮМЕ

Первое общенациональное исследование лекарственной устойчивости (август 2012 г. – февраль 2013 г.) в Туркменистане было проведено с целью оценки бремени ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и изучения факторов риска передачи и заражения МЛУ-ТБ. Исследование было спланировано как одномоментное поперечное исследование со 100% выборкой всех учреждений, занимающихся диагностикой ТБ. В установленные сроки во всех диагностических центрах проводился последовательный набор пациентов, отвечающих критериям включения. Образцы мокроты доставлялись в Национальную референс-лабораторию для проведения культуральных исследований и тестов на лекарственную чувствительность к препаратам первого ряда. МЛУ-ТБ был обнаружен у 13,9% (95% ДИ: 11,1–17,0) впервые выявленных больных и у 37,6% (95% ДИ: 30,3–45,4) ранее леченных больных. Предыдущее лечение являлось фактором риска МЛУ-ТБ (ОШ: 3,66; 95% ДИ: 2,45–5,46). Связи между социально-поведенческими, демографическими факторами и МЛУ-ТБ установлено не было. Исследование предоставляет ценные данные для планирования программного ведения случаев МЛУ-ТБ в стране.

Ключевые слова

PUBLIC HEALTH
SURVEYS
TUBERCULOSIS
TUBERCULOSIS, MULTIDRUG-RESISTANT
TURKMENISTAN

ISBN 978 92 890 5106 4

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:
Publications
WHO Regional Office for Europe
UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро:
<http://www.euro.who.int/pubrequest>.

© Всемирная организация здравоохранения, 2015 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

СОДЕРЖАНИЕ

	<i>Страница</i>
Выражение благодарности	iiv
Список сокращений	i
Введение.....	1
Материалы и методы.....	2
Дизайн исследования, логистика и мониторинг	2
Участники, критерии включения и исключения	2
Лабораторные методы	3
Размер выборки	4
Возможные факторы риска	4
Статистические методы.....	4
Результаты.....	5
Характеристики участников исследования	5
Модель устойчивости по данным истории лечения.....	6
Факторы риска, ассоциированные с МЛУ-ТБ	9
Обсуждение.....	11
Сильные стороны и ограничения исследования.....	11
Вывод и рекомендации	12
Список литературы	13

Выражение благодарности

Авторы выражают благодарность д-ру Нурмухаммету Аманнепесову, Министру здравоохранения и медицинской промышленности, за инициирование и поддержку на протяжении всего исследования.

Ниже перечислены организации и специалисты, которые поделились своим временем, ценными знаниями и опытом в этом исследовании:

- Rustam Alutov, представитель Программы развития ООН, отдел реализации программ Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, Ашхабад, Туркменистан;
- Айсолтан Чарыева, и.о. директора Центра профилактики и лечения туберкулеза, Национальный центр инфекционных заболеваний, Ашхабад, Туркменистан;
- Lale Chorapova, представитель Программы развития ООН, отдел реализации программ Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, Ашхабад, Туркменистан;
- Айна Гашимова, главный специалист, Департамент лечения и профилактики, Министерство здравоохранения и медицинской промышленности, Ашхабад, Туркменистан;
- Enegul Jumaeva, страновой офис ВОЗ, Ашхабад, Туркменистан;
- Kristin Kremer, Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания;
- Мурад Маммедов, директор, Национальный центр инфекционных заболеваний, Ашхабад, Туркменистан;
- Jahan Nurmuhamedova, страновой офис ВОЗ, Ашхабад, Туркменистан;
- Mahriban Seytliyeva, страновой офис ВОЗ, Ашхабад, Туркменистан;
- Дженнет Шаммыева, администратор базы данных, Национальный центр инфекционных заболеваний, Ашхабад, Туркменистан;
- Disk Van Solengen, Национальная микобактериологическая референс-лаборатория, Национальный институт общественного здравоохранения и окружающей среды, Билтховен, Нидерланды; Руководители всех региональных департаментов здравоохранения и координаторы мероприятий по ТБ.

Авторы: Andrei Dadu, Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания; Агах Новханнесуан, консультант; Мяхри Дурдыева, кафедра туберкулеза, Медицинский университет Туркменистана; Светлана Томасова, Национальная ТБ референс-лаборатория, Национальный центр инфекционных заболеваний, Ашхабад, Туркменистан.

Соавторы: Pierpaolo de Colombani, Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания; Masoud Dara, Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания; Anna Dean, Глобальная программа по борьбе с туберкулезом, штаб-квартира ВОЗ, Женева, Швейцария; Harald Hoffmann, Наднациональная ТБ референс-лаборатория, Институт микробиологии и лабораторной медицины, Гаутинг, Германия; Matteo Zignol, Глобальная программа по борьбе с туберкулезом, штаб-квартира ВОЗ, Женева, Швейцария.

Редакторы: Andrei Dadu, Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания; Masoud Dara, Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания; Bahtygul Karriyeva, страновой офис ВОЗ, Ашхабад, Туркменистан.

Список сокращений

БЦЖ	бацилла Кальметта-Герена
ДИ	доверительный интервал
КОП	критерий отношения правдоподобия
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
НПТ	национальная программа борьбы с ТБ
НРЛ	национальная референс-лаборатория
ОШ	отношение шансов
СО	стандартное отклонение
ТБ	туберкулез
ТЛЧ	тест на лекарственную чувствительность
DOTS	стратегия ВОЗ по борьбе с туберкулезом с учётом лечения под непосредственным наблюдением за приемом противотуберкулёзных препаратов
LPA	анализ молекулярной гибридизации с типоспецифическими зондами
MGIT	система идентификации роста микобактерий

Введение

Туркменистан, расчетная численность населения которого в 2013 г. составляла 5,2 млн. человек, входит в число 18 стран высокого приоритета по ТБ среди 53 государств-членов Европейского региона ВОЗ. По расчетам ВОЗ, заболеваемость ТБ (новые случаи и рецидивы) в 2013 г. составляла 75 (59–87) на 100 000 населения (1). Официальной стратегией борьбы с ТБ в Туркменистане является DOTS (краткосрочная химиотерапия под непосредственным наблюдением), - такое название получила стратегия ВОЗ по борьбе с ТБ. После ее внедрения в 1999 г., которое проходило при поддержке ВОЗ, к 2007 г. охват DOTS в гражданском секторе достиг 100%.

Настоящее исследование – первое национальное исследование лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам в Туркменистане, проведенное в соответствии с рекомендациями ВОЗ (3). Целью проведения исследования являлась оценка распространенности и изучение моделей лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам первого ряда у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом, а также определение возможных факторов риска развития множественной лекарственной устойчивости.

Национальная референс-лаборатория (НРЛ) располагает хорошими возможностями для проведения культуральных исследований на ТБ и тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Национальная программа борьбы с ТБ/НРЛ тесно сотрудничает с Наднациональной референс-лабораторией в Нидерландах (Национальная референс-лаборатория микобактерий, Институт общественного здравоохранения и окружающей среды, Билтховен, Нидерланды). В 2009 году НРЛ успешно прошла проверку квалификации для постановки ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам первого ряда.

По имеющимся данным, в течение ряда лет показатель успешности лечения впервые выявленных больных с положительным результатом микроскопии мазка мокроты (ММ+) остается стабильно высоким (около 85%). Мероприятия по борьбе с ТБ осуществляются через сеть специализированных учреждений противотуберкулезной службы и первичную медико-санитарную службу. На уровне области (веляята) они координируются областными подразделениями НПТ.

Общенациональные данные о распространенности лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам в Туркменистане отсутствовали. По данным исследования, проведенного организацией «Врачи без границ» (Médecins Sans Frontières) в 2003 г. в Дашогузском веляяте, расчетная доля больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) составляла 3,8% среди впервые выявленных больных с положительным результатом микроскопии мазка мокроты и 18% среди ранее леченных больных (2). В 2009 г., по данным НРЛ, МЛУ-ТБ был зарегистрирован у 21,8% новых и 30% хронических случаев ТБ. Это результаты лабораторного обследования больных, госпитализированных в Центр профилактики ТБ в Ашхабаде.

Материалы и методы

Протокол исследования разрабатывался совместно с ключевыми партнерами внутри страны при технической поддержке Европейского регионального бюро ВОЗ. Он был одобрен Министерством здравоохранения и медицинских технологий Туркменистана. Перед началом осуществления исследования в масштабах всей страны в Марыйском велаяте проводился двухмесячный пилотный проект для апробации инструментария, форм сбора данных и логистики. В Ашхабаде была создана группа специалистов для координации и мониторинга исследования. До реализации исследовательских мероприятий назначенные специалисты из каждого диагностического центра были обучены проведению опроса больных, сбору данных, процедурам и логистике исследования. Набор больных осуществлялся в течение семи месяцев. Критериям включения соответствовали все впервые выявленные и ранее леченные больные с положительным результатом микроскопии мазка мокроты, выразившие согласие на участие в исследовании. В ходе проекта назначенные районные кураторы проводили периодические мониторинговые визиты в учреждения на периферии с целью обеспечения включения в исследование всех больных, отвечающих установленным критериям, и проверки качества сбора данных. Для проведения внешнего контроля качества результатов лабораторных исследований выборка изолятов культур, полученных в ходе реализации проекта, отправлялась в Институт микробиологии и лабораторной медицины в г. Гаутинг. Лаборатория этого института, как член сети наднациональных референс-лабораторий, была выбрана для обеспечения внешнего лабораторного контроля качества в рамках настоящего исследования.

Дизайн исследования, логистика и мониторинг

Для включения пациентов в исследование использовался подход 100% выборки. В отведенный период времени во всех диагностических центрах проводился набор пациентов, отвечающих установленным критериям включения в исследование. В мае-июне 2012 г. проводилась пилотная апробация инструментария, а само общенациональное исследование проходило в период с августа 2012 г. по март 2013 г.

В исследование были включены больные, представлявшие исключительно гражданское население. Больные с положительным мазком мокроты опрашивались специально обученными медицинскими работниками, а образцы мокроты с положительными результатами прямой микроскопии направлялись сначала в противотуберкулезные диспансеры велаятов, а оттуда клинический материал и формы сбора данных дважды в неделю доставлялись в НРЛ и аналитический центр в Ашхабаде.

Участники, критерии включения и исключения

Критериям включения в исследование соответствовали все впервые выявленные и ранее леченные больные ТБ легких с положительным результатом микроскопии мазка мокроты в возрасте 15 лет и старше, выразившие согласие на участие. Больные, которые в прошлом лечились от туберкулеза более одного раза, те, кто уже начал лечение, а также больные внелегочным туберкулезом и с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты не отвечали критериям включения.

В исследовании использовались рекомендованные ВОЗ определения МЛУ-ТБ, впервые выявленных и ранее леченных случаев ТБ. (4). МЛУ-ТБ был выбран в качестве основного исхода, представляющего интерес в рамках настоящего исследования.

Предыдущее лечение было выбрано в качестве основного исследуемого фактора воздействия.

В качестве возможных факторов риска и вмешивающихся факторов рассматривали следующие переменные: пол, возраст, место жительства, место рождения, наличие рубца от вакцинации БЦЖ (бацилла Кальметта-Герена), а также работа за рубежом, наличие жилья в собственности, уровень образования, субъективное восприятие своего социального статуса, употребление алкоголя и наркотиков.

Для сбора демографических данных и информации о социально-поведенческих характеристиках использовались стандартные вопросники. По мере возможности проводилась проверка медицинской документацией с целью подтверждения полученной информации. Специально обученные медработники проверяли наличие рубца от вакцинации БЦЖ во время клинического осмотра пациентов.

После принятия решения о соответствии больного критериям включения в исследование и получения его письменного информированного согласия, образец мокроты с положительным результатом микроскопии помещался в холодильник на хранение при температуре 4° С. До начала лечения от каждого больного собирали по одному образцу мокроты. В течение не более 7 дней после сбора образцы мокроты отправляли в НРЛ в транспортировочном контейнере-холодильнике. К образцам мокроты прилагался бланк с клинической информацией и транспортная накладная.

Для проверки точности собранных данных районные кураторы исследования при помощи нового вопросника повторно опрашивали около 10% больных (случайно выбранных) и всех больных МЛУ-ТБ. Набор больных регулярно контролировался путем перекрестной сверки журнала учета регистрации больных ТБ с регистром исследования для гарантии включения в исследование всех больных, соответствующих установленным критериям.

Показатель согласия на участие в исследовании был очень высоким – большинство больных, отвечавших критериям включения, приняли участие в исследовании.

Лабораторные методы

В НРЛ проводилась деконтаминация и обработка образцов мокроты методом Петрова с использованием гидроксида натрия (NaOH) с последующим посевом на плотную среду Левенштейна-Йенсена (Л-Й) и на жидкую среду автоматизированной системы определения роста микобактерий ВАСТЕС (MGIT) 960 (Becton, Dickinson, Франклин Лейкс, Нью-Джерси, США). Идентификация комплекса *M. Tuberculosis* проводилась методом молекулярной гибридизации с типоспецифическими зондами (Genotype MTBC; Hain Life Science, Нерен, Германия). Определение лекарственной устойчивости проводилось параллельно тремя методами: при помощи анализа гибридизации с типоспецифическими зондами (GenoType MTBDR_{plus}; Hain Lifescience, Нерен, Германия) деконтаминированных образцов мокроты, фенотипических ТЛЧ изолятов культур мокроты методом пропорций на среде Левенштейна-Йенсена и с помощью ВАСТЕС MGIT 960 SIRE AST (BD, Спаркс, Мэриленд, США).

Устойчивость изолятов к рифампицину, изониазиду, этамбутолу и стрептомицину определялась методом пропорций на среде Левенштейна-Йенсена в следующих концентрациях: 40 мкг/мл для рифампицина, 0,2 мкг/мл для изониазида, 2,0 мкг/мл для этамбутола и 4,0 мкг/мл для стрептомицина. Для постановки ТЛЧ с помощью ВАСТЕС использовались следующие концентрации: 1 мкг/мл для стрептомицина, 0,1 мкг/мл для

изониазида, 1,0 мкг/мл для рифампина, 5,0 мкг/мл для этамбутола и 100,0 мкг/мл для пипразинамида.

Выборка из 200 изолятов исследовалась в наднациональной референс-лаборатории в Гаутинге. Всего с помощью MGIT и метода гибридизации с типоспецифическими зондами было повторно исследовано 39 штаммов, устойчивых к изониазиду и рифампицину, 59 штаммов, устойчивых к рифампицину, и 102 случайно выбранных полностью чувствительных штамма. Внешний контроль качества выявил 28/200 (15,1%) случаев неправильного определения устойчивости к изониазиду, 5/200 (2,5%) - к рифампицину, 15/145 (10,3%) - к этамбутолу, 8/200 (4,0%) - к стрептомицину и 13/170 (7,6%) - к пипразинамиду.

Размер выборки

Расчет размера целевой выборки впервые выявленных больных ТБ был основан на числе новых случаев ТБ с положительным мазком, зарегистрированных в Туркменистане в 2010 году ($n=1153$), и предназначался для выявления предполагаемой 12% распространенности МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных ТБ с 2% абсолютной точностью для 95% доверительного интервала (ДИ) (3). После этого размер выборки был увеличен с учетом ожидаемой потери 20% образцов из-за контаминации посева, отсутствия роста или роста микобактерий, отличных от туберкулеза. Таким образом, окончательный размер целевой выборки впервые выявленных больных ТБ легких с положительным результатом микроскопии мазка мокроты составил 675 человек. По расчетам, для набора целевого числа впервые выявленных больных требовалось семь месяцев. Набор ранее леченных больных осуществлялся в течение этого же периода, однако размер целевой выборки для данной категории больных не устанавливался.

Возможные факторы риска

Переменная «возраст» классифицировалась по шести категориям. Размер семьи оценивался по трем подгруппам: «2 и менее», «от 3 до 5» и «свыше 5» членов. Субъективное восприятие своего социального статуса классифицировалось по трем категориям: «Ниже среднего», «Средний» и «Выше среднего» из-за очень небольшого числа участников исследования в наивысшей категории («Гораздо выше среднего») и самой низкой категории («Гораздо ниже среднего»).

Статистические методы

Ввод данных в программное обеспечение SPSS, версия 20.0 (IBM corporation, Нью-Йорк, США), осуществлялся специально обученным специалистом. После очистки и валидации база данных экспортировалась и анализировалась с помощью комплекса программного обеспечения STATA, версия 11.0 (Stata Corporation, Техас, США). Проверялась однородность данных и их дублирование. Если проверка диапазонов категориальных и непрерывных переменных выявляла невозможные значения, для их исправления проводилась сверка с бумажной формой вопросника. Как уже говорилось ранее, МЛУ-ТБ был выбран в качестве главного исследуемого исхода. Предыдущее лечение было признано основным фактором риска МЛУ-ТБ.

Был проведен описательный анализ характеристик популяции исследования. Для проверки связи между характеристиками больных с МЛУ-ТБ проводилось вычисление отношений шансов по значениям переменных и проверка с помощью критерия хи-квадрат статистической значимости отклонения отношения шансов от единицы. Для порядковых

переменных (субъективного восприятия своего социального статуса и образования) использовался критерий линейной зависимости. Кроме того, критерий хи-квадрат использовался для оценки корреляции между возможными факторами воздействия и ключевым фактором воздействия (предыдущее лечение).

Для определения взаимосвязи между предыдущим лечением ТБ и МЛУ-ТБ использовался критерий Мантеля-Хензеля с поправкой на все возможные факторы риска (включая возраст, пол, место жительства, социальный статус, образование, пребывание в местах лишения свободы, курение, употребление алкоголя), также оценивалось изменение эффекта и степени влияния возможного взаимодействия. Совокупный эффект всех факторов определялся с помощью многомерной модели логистической регрессии. Для построения многомерной модели использовался принцип прогрессивной подгонки. Факторы воздействия, связь которых с МЛУ-ТБ была определена с помощью одномерного анализа при величине p выше 0,1, включались в многомерную модель поэтапно, начиная с предыдущего лечения (как ключевой переменной воздействия), затем пол, возраст (которые *a priori* являются вмешивающимися факторами), далее включались все остальные возможные факторы воздействия. Каждая полная модель испытывалась с учетом вложенной модели с использованием критерия отношения правдоподобия (КОП). В окончательной модели проверялась возможная взаимосвязь между факторами риска. Окончательная множественная модель логистической регрессии использовалась для расчета отношений шансов, доверительных интервалов и значений p КОП.

Модели устойчивости к препаратам первого ряда описывались в виде долей для впервые выявленных и ранее леченных больных. Доли затем взвешивались по числу случаев ТБ, зарегистрированных в каждой административной области в течение периода исследования (август 2012 г. – февраль 2013 г.). Ввиду отсутствия разницы между взвешенными и невзвешенными данными, результаты были признаны репрезентативными, а взвешивание признано необязательным.

Результаты

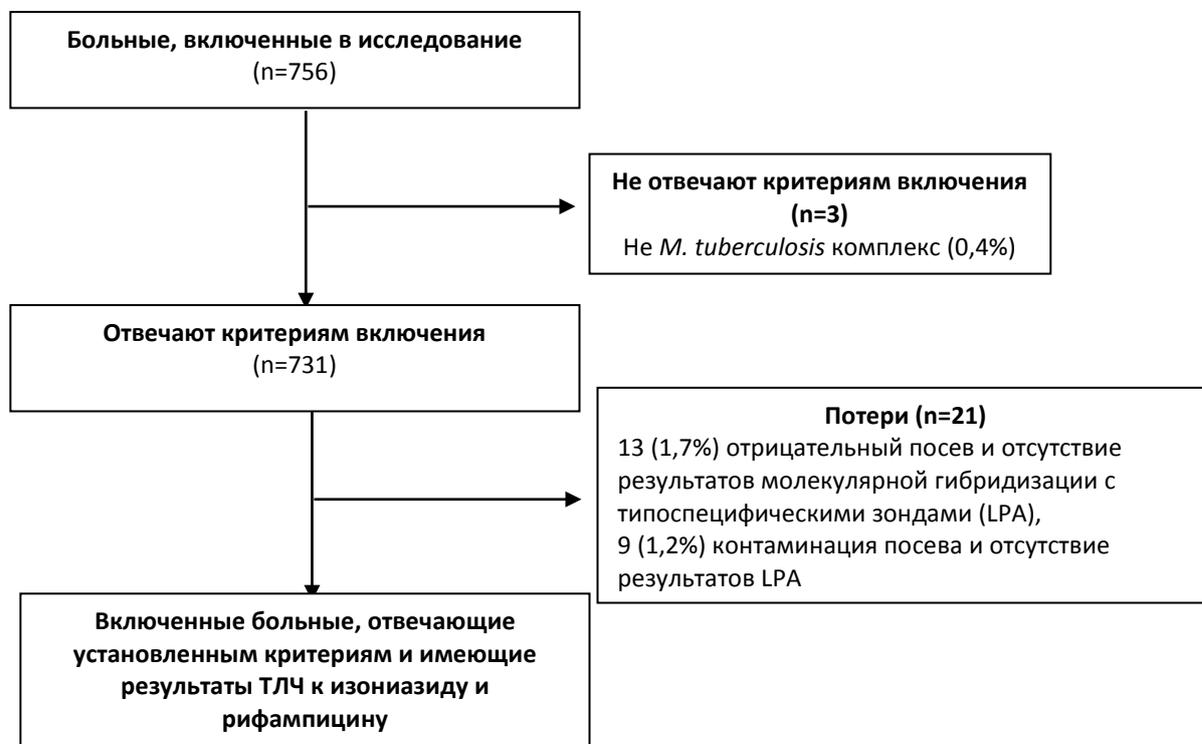
В период с августа 2012 г. по март 2013 г. в общей сложности 756 больных (578 впервые выявленных и 178 ранее леченных) из 57 учреждений здравоохранения по всей стране были включены в исследование. Из 756 включенных больных 9 были исключены (1,2%) из-за контаминации посева, 13 (1,7%) – по причине получения отрицательного результата посева, 3 (0,4%) – вследствие отсутствия роста или наличия роста микобактерий отличных от ТБ. В результате осталось 727 больных (96,2% от включенных в исследование) с имеющимися результатами ТЛЧ к изониазиду и рифампицину (см. рис. 1).

Характеристики участников исследования

Из 731 больного с результатами ТЛЧ к изониазиду и рифампицину, 561 (76,7%) были впервые выявленными больными, а 170 (23,3%) – ранее лечеными. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 37,6 (стандартное отклонение (СО)=13,7) лет, в диапазоне от 14 до 88. Пятьсот пять больных (69,1%) были мужчины; 716 (97,9 %) родились в Туркменистане. Рубец БЦЖ был обнаружен у 508 (69,5%) больных. Подавляющее большинство больных (79,9%) имели среднее образование; 669 (91,5%) имели жилье в собственности; 313 (42,8%) имели работу, были студентами или домашними работниками. Двадцать восемь человек (3,8%) за последние два года работали за пределами родины; 149 человек (20,4%) были курильщиками на момент проведения исследования или на протяжении предыдущих пяти лет; 121 больной (16,6%) сообщил об

употреблении алкоголя в течение предыдущих месяцев, и 13 человек (1,8%) употребляли наркотики за месяц до проведения интервью (Таблица 1).

Рис. 1. Алгоритм включения больных в общенациональное исследование ТБ с лекарственной устойчивостью, Туркменистан, 2012–2013



По семи переменным отсутствовал ряд данных. Наиболее часто отсутствовали данные об употреблении алкоголя (157 случаев), о наличии рубца БЦЖ (44 случая) и о курении (28 случаев).

Помимо этого, в 199 (27,2%) случаях отсутствовали результаты ТЛЧ к пиразинамиду; результаты ТЛЧ к стрептомицину и этамбутолу отсутствовали в 33 (4,5%) случаях, поскольку по этим 33 штаммам имелись только результаты LPA.

Модель устойчивости по данным истории лечения

Из 561 впервые выявленного больного 406 имели результаты ТЛЧ ко всем пяти препаратам первого ряда. У 128 больных имелись данные ТЛЧ к четырем препаратам первого ряда (за исключением пиразинамида); у 27 больных были известны результаты ТЛЧ только к изониазиду и рифампицину. У впервые выявленных больных ТБ, имеющих все результаты ТЛЧ, устойчивость к одному или более препаратам наблюдалась в 64,3% случаев (95% ДИ: 59,4–69,0). Чаще всего отмечалась устойчивость к стрептомицину - 48,9% (95% ДИ: 44,6–53,2); на втором месте шла устойчивость к изониазиду - 39,6% (95% ДИ: 35,5–43,8). Устойчивость к рифампицину была выявлена у 14,4% (95% ДИ: 11,6–17,6) изолятов. Из всех (561) впервые выявленных больных 13,9% (95% ДИ: 11,1–17,0) имели МЛУ-ТБ. Случаев монорезистентности к рифампицину выявлено не было.

Результаты ТЛЧ ко всем пяти препаратам первого ряда были известны у 125 из 170 ранее леченных больных. В 39 случаях были известны результаты ТЛЧ к четырем препаратам первого ряда (за исключением пиразинамида), в 6 случаях имелись результаты ТЛЧ

только к изониазиду и рифампицину. Из 125 ранее леченных больных с полностью известными результатами ТЛЧ 85,0% (95% ДИ; 67,4– 93,9) имели устойчивость минимум к одному препарату. Любая устойчивость к изониазиду наблюдалась в 69,2% (95% ДИ: 55,3–80,3) случаев, а к рифампицину в 36,5% (95% ДИ: 26,8–47,5) (Таблица 2).

Таблица 1. Характеристики популяции исследования

Характеристика	Новые (n=561)		Ранее леченные (n=170)		Всего (n=731)	
	N	%	N	%	N	%
Пол						
Женский	187	33	39	23	226	30,9
Мужской	374	67	131	77	505	69,1
Возраст (лет)						
15–24	127	23	21	12	148	20,2
25–34	158	28	45	26	203	27,8
35–44	129	23	55	32	184	25,2
45–54	81	14	27	16	108	14,8
55–64	43	8	15	9	58	7,9
65+	23	4	6	4	29	4,0
Неизвестно	0	0	1	1	1	0,1
Велаят						
Ашхабад	54	9,6	9	5,3	63	8,6
Ахалский	39	7,0	3	1,8	42	5,7
Балканский	75	13,4	31	18,2	106	14,5
Дашогузский	112	20,0	30	17,6	142	19,4
Лебапский	159	28,3	79	46,5	238	32,6
Марыйский	122	21,7	18	10,6	140	19,2
Населенный пункт						
Небольшой город	237	42,2	88	51,8	325	44,5
Поселок городского типа	53	9,4	13	7,6	66	9,0
Село	271	48,3	69	40,6	340	46,5
Страна рождения						
Туркменистан	547	97,5	169	99,4	716	97,9
Другое	14	2,5	1	0,6	15	2,1
Рубец БЦЖ						
Отрицательный	129	23,0	50	29,4	179	24,5
Положительный	401	71,5	107	62,9	508	69,5
Сомнительный или отсутствует	31	5,5	13	7,6	44	6,0
Образование						
Начальное	32	5,7	8	4,7	40	5,5
Среднее	447	79,7	137	80,6	584	79,9
Колледж	46	8,2	18	10,6	64	8,8
Незаконченное высшее	9	1,6	2	1,2	11	1,5
Высшее	27	4,8	5	2,9	32	4,4
Собственник жилья						
Да	514	91,6	155	91,2	669	91,5
Нет	47	8,4	15	8,8	62	8,5
Размер семьи (Количество членов)						
2 или менее	135	24,1	52	30,6	187	25,6
3–5	273	48,7	80	47,1	353	48,3
Более 5	153	27,3	38	22,4	191	26,1
Занятость						
Работающий/студент/домохозяйка	262	46,7	51	30,0	313	42,8
Без рабочей занятости	299	53,3	119	70,0	418	57,2

Таблица 1 продолжение

Характеристика	Новые (n=561)		Ранее леченные (n=170)		Всего (n=731)	
	N	%	N	%	N	%
Субъективное восприятие социального статуса						
Ниже среднего	49	8,7	23	13,5	72	9,8
Средний	463	82,5	138	81,2	601	82,2
Выше среднего	39	7,0	7	4,1	46	6,3
Значение отсутствует	10	1,8	2	1,2	12	1,6
Работа за границей более 2-х лет						
Нет	528	94,1	157	92,4	685	93,7
Да	20	3,6	8	4,7	28	3,8
Данные отсутствуют	13	2,3	0	0,0	13	1,8
Курение когда-либо						
Нет	427	76,1	127	74,7	554	75,8
Да	109	19,4	40	23,5	149	20,4
Данные отсутствуют	25	4,5	3	1,8	28	3,8
Употребление алкоголя: 5 и более раз за предыдущий месяц						
Никогда	350	62,4	103	60,6	453	62,0
Да	84	15,0	37	21,8	121	16,6
Неизвестно	127	22,6	30	17,6	157	21,5
Употребление наркотиков за последний месяц						
Нет	541	96,4	165	97,1	706	96,6
Да	8	1,4	5	2,9	13	1,8
Данные отсутствуют	12	2,1	3	1,8	15	2,1

Таблица 2. Результаты тестов на лекарственную чувствительность к препаратам первого ряда^a

Устойчивость	Новые случаи (N=561)			Ранее леченные случаи (N=170)			
	№.	%	95% ДИ	№.	%	95% ДИ	
I Любая устойчивость к H ^b	Любая устойчивость к H ^b	222	39,6	(35,5–43,8)	113	66,5	(58,8–73,5)
	Любая устойчивость к R ^b	81	14,4	(11,6–17,6)	65	38,2	(30,9–46,0)
	Любая устойчивость к E ^b	128	24,0	(20,4–27,8)	64	39,0	(31,5–46,9)
	Любая устойчивость к S ^b	261	48,9	(44,6–53,2)	117	71,3	(63,4–78,1)
	Любая устойчивость к Z ^b	48	11,8	(8,8–15,3)	28	22,4	(15,4–30,7)
Всего, любая устойчивость		261	64,3	(59,4–69,0)	102	81,6	(73,7–88,0)
II Только к H	Только к H	27	6,7	(4,4–9,5)	3	2,4	(0,5–6,9)
	Только к R	0	0,0	(0,0–0,9)	0	0,0	(0–2,9)
	Только к E	7	1,7	(0,7–3,5)	1	0,8	(0,0–4,4)
	Только к S	68	16,7	(13,2–20,7)	11	8,8	(4,5–15,2)
	Только к Z	6	1,5	(0,5–3,2)	2	1,6	(0,2–5,7)
Всего, монорезистентность		108	26,6	(22,4–31,2)	17	13,6	(8,1–20,9)
III H + R	H + R	2	0,5	(0,1–1,8)	0	0,0	(0–2,9)
	H + R + E	0	0,0	(0,0–0,9)	0	0,0	(0–2,9)
	H + R + S	15	3,7	(2,1–6,0)	9	7,2	(3,3–13,2)
	H + R + Z	0	0,0	(0,0–0,9)	0	0,0	(0–2,9)
	H + R + E + S	16	3,9	(2,3–6,3)	17	13,6	(8,1–20,9)
	H + R + E + Z	0	0,0	(0,0–0,9)	0	0,0	(0–2,9)
	H + R + S + Z	3	0,7	(0,2–2,1)	2	1,6	(0,2–5,7)
	H + R + E + S + Z	21	5,2	(3,2–7,8)	20	16,0	(10,1–23,6)
	Всего, M.IV		78	13,9	(11,1–17,0)	64	37,6
IV H + E	H + E	5	1,2	(0,4–2,9)	2	1,6	(0,2–5,7)
	H + S	47	11,6	(8,6–15,1)	20	16,0	(10,1–23,6)
	H + Z	1	0,2	(0,0–1,4)	0	0,0	(0–2,9)
	H + E + S	13	3,2	(3,2–7,1)	8	6,4	(2,8–12,2)
	H + E + Z	1	0,2	(0,0–1,4)	0	0,0	(0–2,9)
	H + S + Z	4	1,0	(0,3–2,5)	1	0,8	(0,0–4,4)
	H + E + S + Z	8	2,0	(0,9–3,8)	2	1,6	(0,2–5,7)
	R + E	0	0,0	(0,0–0,9)	0	0,0	(0–2,9)

Таблица 2 продолжение

Устойчивость	Новые случаи (N=561)			Ранее леченные случаи (N=170)		
	№.	%	95% ДИ	№.	%	95% ДИ
R + S	1	0,2	(0,0–1,4)	1	0,8	(0,0–4,4)
R + Z	0	0,0	(0,0–0,9)	0	0,0	(0–2,9)
R + E + S	0	0,0	(0,0–0,9)	0	0,0	(0–2,9)
R + E + Z	0	0,0	(0,0–0,9)	0	0,0	(0–2,9)
R + S + Z	1	0,2	(0,0–1,4)	0	0,0	(0–2,9)
R + E + S + Z	0	0,0	(0,0–0,9)	0	0,0	(0–2,9)
E + S	12	3,0	(1,5–5,1)	1	0,8	(0,0–4,4)
E + Z	0	0,0	(0,0–0,9)	0	0,0	(0–2,9)
E + S + Z	0	0,0	(0,0–0,9)	0	0,0	(0–2,9)
S + Z	3	0,7	(0,2–2,1)	1	0,8	(0,0–4,4)
Всего, полирезистентность кроме МЛУ	96	23,6	(19,6–28,1)	37	29,6	(21,8–38,4)
Всего, чувствительные	145	35,7	(31,0–40,6)	23	18,4	(12,0–26,3)

^a Модель устойчивости рассчитывалась среди участников исследования с известными результатами ТЛЧ ко всем пяти препаратам первого ряда. Только МЛУ рассчитывалась среди всех участников исследования с известными результатами ТЛЧ минимум к изониазиду и рифампицину.

^b Н=изониазид; R=рифампицин; E=этамбутол; S=стрептомицин; Z=пиразинамид.

Факторы риска, ассоциированные с МЛУ-ТБ

В одномерном анализе предыдущее лечение было самым значимым фактором риска МЛУ-ТБ (отношение шансов (ОШ)=3,74, 95% ДИ: 2,53–5,53, $p=0,000$) (Таблица 3). Отношение шансов МЛУ-ТБ для семей, насчитывающих от трех до пяти человек, было на 32% ниже по сравнению с семьями, состоящими из двух и менее членов (ОШ=0,68, 95% ДИ 0,43–1,05, $p=0,081$). Связи других переменных с МЛУ-ТБ установлено не было. Но использование критерия хи-квадрат для оценки взаимосвязи показало тесную связь числа факторов риска с предыдущим лечением ТБ, включая возраст ($p=0,007$), пол ($p=0,010$), занятость ($p=0,000$), курение ($p=0,000$) и употребление алкоголя ($p=0,074$) на пограничном уровне.

При проведении стратифицированного анализа для оценки возможного эффекта модификации или влияния вмешивающихся факторов ни одна из выше перечисленных переменных не изменила связи между МЛУ-ТБ и предыдущим лечением. Критерий Мантеля-Хензеля для оценки однородности отношений шансов показал отсутствие изменения связи между МЛУ-ТБ и предыдущим лечением в зависимости от других переменных прогноза, что говорит об отсутствии смещения эффекта факторов влияния.

Из 170 ранее леченных пациентов: 62 (36,5%) имели рецидивы заболевания, 20 (11,8%) были потеряны для дальнейшего врачебного наблюдения, лечение 25 (14,7%) было неэффективным. Исходы лечения 63 (37,1%) больных были неизвестны. Самый высокий показатель распространённости МЛУ-ТБ среди ранее леченных больных наблюдался среди тех, чье лечение оказалось неэффективным (48,0%); доля МЛУ-ТБ среди больных с рецидивами и потерянных для дальнейшего врачебного наблюдения была несколько ниже (40,3% и 40,0%, соответственно).

Таблица 3. Факторы риска МЛУ-ТБ

Характеристика	Исслед	МЛУ (n=142)		Одномерный			Многомерный		
	овано	N	%	ОШ	95% ДИ	Р-значение	ОШ	95% ДИ	Р-значение (КОП)
Пол									
Женский	226	42	18,6	КГ ^a					
Мужской	505	100	19,8	1,08	(0,72–1,61)	0,701	0,92	(0,60–1,40)	0,684
Возраст (лет)									
15–24	148	22	14,9	КГ					0,664
25–34	203	44	21,7	1,58	(0,90–2,79)	0,107	1,43	(0,80–2,55)	
35–44	184	38	20,7	1,49	(0,84–2,67)	1,174	1,21	(0,66–2,21)	
45–54	108	22	20,4	1,46	(0,76–2,82)	0,25	1,27	(0,65–2,50)	
55–64	58	12	20,7	1,49	(0,68–3,27)	0,312	1,26	(0,56–2,82)	
65+	29	3	10,3	0,66	(0,18–2,38)	0,524	0,58	(0,16–1,13)	
Неизвестно	1	1	100,0						
Велаят									
Ашхабад	63	10	15,9	КГ					
Ахалский	42	6	14,3	0,88	(0,29–2,66)	0,825			
Балканский	106	23	21,7	1,47	(0,64–3,34)	0,357			
Дашогузский	142	25	17,6	1,13	(0,51–2,53)	0,762			
Лебапский	238	57	23,9	1,67	(0,79–3,51)	0,171			
Марыйский	140	21	15,0	0,94	(0,41–2,13)	0,873			
Населенный пункт									
Небольшой город	325	61	18,8	КГ					
Поселок городского типа	66	15	22,7	1,28	(0,67–2,42)	0,459			
Село	340	66	19,4	1,04	(0,71–1,54)	0,833			
Страна рождения									
Туркменистан	715	140	19,6	КГ					
Другое	15	2	13,3	0,64	(0,14–2,84)	0,550			
Рубец БЦЖ									
Отрицательный	179	37	20,7	КГ					
Положительный	508	93	18,3	0,86	(0,56–1,32)	0,488			
Сомнительный или отсутствует	44	12	27,3						
Образование									
Начальное	40	7	17,5	КГ					
Среднее	584	111	19,0	1,11	(0,48–2,57)	0,814			
Колледж	64	15	23,4	1,44	(0,53–3,95)	0,473			
Неполное высшее	11	2	18,2	1,05	(0,18–6,05)	0,956			
Высшее	32	7	21,9	1,32	(0,41–4,29)	0,643			
Жилье в собственности									
Да	669	132	19,7	КГ					
Нет	62	10	16,1	0,78	(0,39–1,58)	0,494			
Количество членом семьи									
2 или менее	187	44	23,5	КГ					
3–5	353	61	17,3	0,68	(0,43–1,05)	0,081			
Более 5	191	37	19,4	0,78	(0,48–1,28)	0,325			
Статус занятости									
Работающий/студент/домохозяйка	313	56	17,9	КГ					
Без рабочей занятости	418	86	20,6	1,19	(0,82–1,73)	0,365			
Субъективное восприятие социального статуса									
Ниже среднего	72	19	26,4	0,73	(0,46–1,14)	0,166			
Средний	601	113	18,8						
Выше среднего	46	8	17,4						
Данные отсутствуют,	12	2	16,7						
Работа за границей за прошедшие два года									
Нет	685	135	19,7	КГ					
Да	28	6	21,4	0,90	(0,36–2,26)	0,823			
Данные отсутствуют	18	1	5,6						

Таблица 3 (продолжение)

Характеристика	Исслед	МЛУ (n=142)		Одномерный			Многомерный		
	овано	N	%	ОШ	95% ДИ	Р-значение	ОШ	95% ДИ	Р-значение (КОП)
Курение когда-либо									
Нет	554	103	18,6	КГ					
Да	149	32	21,5	1,20	(0,77–1,87)	0,428			
Данные отсутствуют	28	7	25,0						
Употребление алкоголя: 5 и более раз за последние месяцы									
Никогда	453	97	21,4	КГ					
Да	121	27	22,3	1,05	(0,65–1,71)	0,831			
Неизвестно	157	18	11,5						
Употребление наркотиков за последний месяц									
Нет	703	135	19,2	КГ					
Да	13	3	23,1	1,26	(0,34–4,65)	0,726			
Данные отсутствуют	15	4	26,7						
Предыдущее лечение ТБ									
Нет	561	78	13,9	КГ					
Да	170	64	37,6	3,74	(2,53–5,53)	0,000	3,66	(2,45–5,46)	0,000

^a Контрольная группа, с которой сравниваются все другие категории.

Обсуждение

Согласно результатам исследования, процент МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных ТБ составил 13,9% (95% ДИ: 11,1–17,0) и 37,6% (95% ДИ: 30,3,8–45,4) – среди ранее леченных больных.

Других независимых факторов риска МЛУ-ТБ, кроме предыдущего лечения ТБ, в ходе исследования выявлено не было. Однако результаты многих исследований, проведенных в Европейском регионе ВОЗ, наглядно демонстрируют увеличение бремени МЛУ, связанное с нахождением в местах лишения свободы (5), отсутствием постоянного места жительства (5), полом (6), возрастом (7) и употреблением наркотических средств (8).

В абсолютных числах более половины случаев МЛУ-ТБ, выявленных в рамках настоящего исследования (55%), были больными, ранее не получавшими противотуберкулезных препаратов.

Стоит отметить, что около 70% больных с МЛУ-ТБ также имели устойчивость к этамбутолу, 44% - к пипразинамиду. Определенные модели лекарственной устойчивости могут быть использованы для разработки схем лечения препаратами второго ряда в Туркменистане.

Сильные стороны и ограничения исследования

Одной из сильных сторон настоящего исследования является высокий показатель роста культур образцов мокроты в НРЛ, несмотря на сложные условия внешней среды. Этому способствовала отлаженная система транспортировки образцов и строгое соблюдение инструкций и графиков, а также комбинация различных методов культуральных исследований и ТЛЧ. В целом, все важные переменные были внесены в вопросники.

Результаты других исследований, проведенных в странах бывшего СССР, предоставляют все больше данных о более высоком бремени МЛУ-ТБ в местах лишения свободы, по

сравнению с гражданским населением (9–11). Проведение исследований в пенитенциарном секторе в Туркменистане можно считать продолжением исследований для оценки бремени в этой подгруппе. Кроме того, доказано, что ВИЧ-инфекция является важным прогностическим фактором МЛУ-ТБ в странах Восточной Европы и Центральной Азии. В Туркменистане эта взаимосвязь может быть изучена более детально в дальнейшем.

Набор пациентов в Ашхабаде и Ахалском велаяте начался на месяц позже, чем в других велаятах, а в Дашогузском велаяте включение больных было завершено на два месяца раньше. В связи с этим, данные, собранные в рамках исследования, были взвешены по числу случаев ТБ, фактически зарегистрированных в велаятах в период с 1 июля 2012 г. по 30 марта 2013 г., для того, чтобы распределение популяции исследования соответствовало распределению общей популяции больных ТБ в стране. Учитывая, что взвешенные и невзвешенные расчеты не сильно различались, популяцию исследования можно считать репрезентативной для страны в целом.

Так как в наднациональной референс-лаборатории в Гаутинге оказалось невозможным получить субкультуру некоторых изолятов, повторно протестировано было меньше штаммов МЛУ-ТБ, чем планировалось. Однако учитывая удовлетворительные результаты НРЛ по определению лекарственной чувствительности к рифампицину и тот факт, что устойчивость к рифампицину является самым важным прогностическим фактором МЛУ-ТБ, лабораторные результаты можно считать надежными.

Вывод и рекомендации

Первое общенациональное исследование бремени лекарственно устойчивого туберкулеза в Туркменистане позволило собрать ценные данные для планирования программного ведения случаев МЛУ-ТБ в стране. Исследование укрепило потенциал НРЛ в проведении ТЛЧ, областные лечебно-профилактические учреждения приобрели опыт в получении и транспортировке клинического материала в соответствии с протоколами. Результаты исследования могут служить основой для расчета числа случаев МЛУ-ТБ, планирования потребности и закупки противотуберкулезных препаратов второго ряда, для выделения больничных коек и кадровых ресурсов. Выявленные спектры лекарственной устойчивости могут быть использованы для разработки схем лечения препаратами второго ряда, а также служить отправной точкой для оценки тенденций в будущем.

Список литературы

1. Доклад о глобальной борьбе с ТБ. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 г. (WHO/HTM/TB/ 2014.08; http://www.who.int/entity/tb/publications/global_report/gtbr14_execsummary_summary_ru.pdf?ua=1, по состоянию на 23 января 2015 г.).
2. Cox HS, Orozco JD, Male R, Ruesch-Gerdes S, Falzon D, Small I et al. Multidrug-resistant tuberculosis in central Asia. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(5):865–72 (<http://wwwnc.cdc.gov/eid/articles/issue/10/5/table-of-contents>, accessed 13 January 2015).
3. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, fourth edition. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598675_eng.pdf?ua=1, accessed 13 January 2015).
4. Лечение туберкулеза: рекомендации, четвертое издание. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2009 г. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/2/9789244547830_rus.pdf?ua=1, по состоянию на 23 января 2015 г.).
5. Ulmasova DJ, Uzakova G, Tillyashayhov MN, Turaev L, van Gemert W, Hoffmann H et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan: results of a nationwide survey, 2010 to 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(42). pii=20609.
6. Lomtadze NA, Aspindzelashvili R, Janjgava M, Mirtskhulava V, Wright A, Blumberg HM et al. Prevalence and risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in Republic of Georgia: a population based study; *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(1):68–73.
7. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, van Gemert W et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J.* 2012;39:1425–31.
8. Mdivani N, Zangaladze E, Volkova N, Kourbatova E, Jibuti T, Shubladze N et al. High prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. *Int J Infect Dis.* 2008;12(6):635–44 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2645041/>, accessed 13 January 2015). PMID:PMC2645041.
9. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, Hoffner S et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ.* 2013;91(1):36–45. (<http://www.who.int/bulletin/volumes/91/1/12-104588/en/>, accessed 14 January 2015). doi.org/10.2471/BLT.12.104588. PMID:23397349. PMID:PMC3537245.
10. Ruddy M, Balabanova Y, Graham C, Fedorin I, Malomanova N, Elisarova E et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. *Thorax* 2005;60:130–135 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1747303/>, accessed 13 January 2015). doi:10.1136/thx.2004.026922.
11. Dubrovina I, Miskinis K, Lyepshina S, Yann Y, Hoffmann H, Zaleskis R et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:756–62. PMID:18544200.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

Государства-члены

Австрия
Азербайджан
Албания
Андорра
Армения
Беларусь
Бельгия
Болгария
Босния и Герцеговина
Бывшая югославская
Республика Македония
Венгрия
Германия
Греция
Грузия
Дания
Израиль
Ирландия
Исландия
Испания
Италия
Казахстан
Кипр
Кыргызстан
Латвия
Литва
Люксембург
Мальта
Монако
Нидерланды
Норвегия
Польша
Португалия
Республика Молдова
Российская Федерация
Румыния
Сан-Марино
Сербия
Словакия
Словения
Соединенное Королевство
Таджикистан
Туркменистан
Турция
Узбекистан
Украина
Финляндия
Франция
Хорватия
Черногория
Чешская Республика
Швейцария
Швеция
Эстония

ISBN 978-92-890-5106-4



9 789289 051064 >

Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро

UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark
Тел.: +45 45 33 70 00 Факс: +45 45 33 70 01 Эл. адрес: contact@euro.who.int
Веб-сайт: www.euro.who.int