

Министерство здравоохранения Республики Казахстан
Высшая школа общественного здравоохранения

УДК:616-002.5

На правах рукописи

МАЙМАКОВ ТАЛГАТ АНУАРБЕКОВИЧ

**МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЛЕКАРСТВЕННО-
УСТОЙЧИВЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА**

6D110200 «Общественное здравоохранение»

Диссертация на соискание ученой степени доктора философии (PhD)

Научный руководитель: профессор К.К. Куракбаев
Научные консультанты: профессор М.А. Булешов
MD, PhD, профессор Ж. Падайга

Республика Казахстан
Алматы-2014

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	6
ВВЕДЕНИЕ	7
1 АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ. РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Распространенность и заболеваемость туберкулезом в мире. Современные проблемы лечения чувствительного и устойчивого туберкулеза.....	11
1.2 Обзор современного состояния заболеваемости туберкулезом в Казахстане и актуальные проблемы организация противотуберкулезной помощи в стране.....	18
1.3 Основы противотуберкулезных мероприятий и организация лечения среди социально-дезадаптивных групп.....	24
1.4 Принудительное лечение туберкулеза, как организационная форма оказания медицинской помощи.....	30
2 ПРОГРАММА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Характеристика объектов исследования и программа исследования.....	37
2.2 Материалы и методы исследования.....	45
2.2.1 Метод оценки затрат на лекарственные препараты.....	46
2.2.2 Методы экспресс – диагностики лекарственной устойчивости.....	46
2.2.3 Методы статистической обработки.....	47
3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ И ТУБЕРКУЛЕЗУ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН.....	51
3.1 Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу и МЛУ ТБ в Казахстане (2002 – 2012 гг.).....	51
3.2 Оценка и прогноз эпидемиологической ситуации по туберкулезу и МЛУ ТБ в зонах с высокими и низкими показателями. Характеристика работы областных противотуберкулезных служб (на примере Атырауской и Южно-Казахстанской областей).....	57
4 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА УРОВНЕ ОБЛАСТЕЙ. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В КАТЕГОРИИ IV (НА ПРИМЕРЕ АТЫРАУСКОЙ И ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТЕЙ).....	65
4.1 Сравнительные социально-демографические характеристики больных IV категории исследуемых областей.....	65
4.2 Клинические характеристики больных IV категории исследуемых областей.....	69
4.3 Оценка влияния социально-демографических характеристик и факторов риска на исходы заболевания больных категории IV исследуемых областей.....	80
5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО КОНЕЧНЫМ ИСХОДАМ ЗАБОЛЕВАНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ)	85
5.1 Комплексная характеристика больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью, получавших лечение в специализированных учреждениях ЮКО.....	85
5.2 Оценка затрат на противотуберкулезные препараты, используемые при лечении больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью	92

5.3 Оценка эффективности применения принудительного при лечении туберкулеза по конечным исходам заболевания	94
6 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПОЛИТИКА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН И ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СТРАНЕ (НА ПРИМЕРЕ ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ).....	101
6.1. Обеспечение жизненно-важными лекарственными в Республике Казахстан.....	101
6.2 Фармакологический надзор, логистика, механизм планирования, закупа, хранения и распределения противотуберкулезных препаратов в Республике Казахстан.....	104
6.3 Лекарственное обеспечение противотуберкулезными препаратами в Южно-Казахстанской области.....	111
7 РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА УРОВНЕ ОБЛАСТЕЙ	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	133
ПРИЛОЖЕНИЯ	143

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В диссертации использованы ссылки на следующие стандарты и нормативные правовые акты:

ГОСТ 2.105-95 Межгосударственный стандарт. Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.

ГОСТ 7.1-2003 Наименование на русском языке: «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения».

Закон Республики Казахстан от 10 декабря 1999 года «О принудительном лечении граждан, больных заразной формой туберкулеза». № 496-1

Приказ МЗ РК №131 от 14.03.2011 г. «Положения о деятельности противотуберкулезных организаций».

Приказ МЗ РК №218 от 25.04.11 г. «О некоторых вопросах по борьбе с туберкулезом».

Приказ МЗ РК №404 от 17.06.2011 г. «О мерах совершенствования мероприятий по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан».

Приказ № 452 от 27 июля 2007г. «Об утверждении Положений о деятельности противотуберкулезных организации и государственных органов санитарно-эпидемиологической службы по борьбе с туберкулезом».

Приказ № 466 от 3 августа 2007г. «Об утверждении некоторых Инструкций по борьбе с туберкулезом».

Приказ 245 от 23.04.2007г. «О совершенствовании мероприятий по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан туберкулеза».

Приказ 129 от 10.03.2009г. «Об усилении мер по предупреждению формирования резистентных форм туберкулеза».

Приказ МЗ РК от 17.11.2009 №729 (МЮ 03.12.2009 №5959) Об организации принудительного лечения, а также режима пребывания больных в специализированных противотуберкулезных организациях.

Приказ № 677 от 10 ноября 2009 года зарегистрирован в Реестре от 24 ноября 2009 года № 5878. Об утверждении Правил организации и проведения внутренней и внешней экспертиз качества медицинских услуг.

Постановлению Правительства Республики Казахстан от 30 марта 2000 года N 468 "Об утверждении перечня социально-значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих".

Приказ №323 от 10.04.2001г. «О мерах по совершенствованию противотуберкулезной помощи населению Республики Казахстан».

Приказ №471 от 05.2001г. «О состоянии и мерах усиления борьбы с туберкулезом в Республике Казахстан».

Указ Президента Республики Казахстан № 1438 от 13.09.2004г. «Государственная Программа реформирования и развития здравоохранения РК на 2005-2010 годы».

Приказ № 452 от 27 июля 2007г. «Об утверждении Положений о деятельности противотуберкулезных организации и государственных органов санитарно-эпидемиологической службы по борьбе с туберкулезом».

Приказ № 466 от 3 августа 2007г. «Об утверждении некоторых Инструкций по борьбе с туберкулезом».

Постановление Правительства № 1263 от 21 декабря 2007г. «Об утверждении мер по защите населения от туберкулеза, направленные на предупреждение и распространение туберкулеза».

Приказ 129 от 10.03.2009г. «Об усилении мер по предупреждению формирования резистентных форм туберкулеза».

Приказ МЗ РК от 17.11.2009 №729 (МЮ 03.12.2009 №5959) Об организации принудительного лечения, а также режима пребывания больных в специализированных противотуберкулезных организациях.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ТБ	Туберкулез
ЛУ	Лекарственная устойчивость
ЛП	Лекарственные препараты
ЛС	Лекарственные средства
МЛУ ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
ШЛУ ТБ	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
МЗ РК	Министерство здравоохранения Республики Казахстан
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГФ	Глобальный Фонд борьбы со СПИДом, туберкулезом, малярией
БОМЖ	Лица без определенного места жительства
МТ, МБТ	микобактерии туберкулеза
ЛУФТ	лекарственно устойчивые формы туберкулеза
ГУ «ОПТЬ»	ГУ «Областная противотуберкулезная больница»
ЮКО	Южно-Казахстанская область
ПТП	Противотуберкулезные препараты
ПВР	Противотуберкулезные препараты второго ряда
ПТР	Противотуберкулезные препараты третьего ряда
НЦПТ МЗ РК	Национальный Центр проблем туберкулеза Министерства здравоохранения Республики Казахстан
ПМСП	Первичная медико санитарная помощь
ПД	Побочное действие
ТБ 13	Учетная документация
ТБ 01	Учетная документация
ТБ 12	Учетная документация
ГФСТМ	Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией
Р10 ГФСТМ	Программа финансирования 10 Раунд Глобального Фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией
СКК ГФСТМ	Страновой координационный комитет Глобального Фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией
РБ	Республиканский бюджет
РГП «НЦЭЛС, ИМН и МТ»).	РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»
ТЛЧ	Тест на лекарственную чувствительность
КУИС МЮ	Комитет уголовно-исполнительной системы Министерства юстиции РК

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. По данным Всемирной организации здравоохранения туберкулез (ТБ) остается второй по значимости причиной смерти от какого-либо одного инфекционного агента, уступая лишь ВИЧ/СПИДу. В 2011 году 8,7 миллионов человек заболели ТБ и 1,4 миллиона человек умерли от этой болезни [1].

Обзор литературы показывает, что широкое распространение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза является одной из основных причин низкой эффективности лечения и высокой смертности от туберкулеза [2,3,4].

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Казахстане остается напряженной, несмотря на улучшение в течение последних лет показателей заболеваемости, распространенности и наметившуюся тенденцию к их улучшению. В то же время в ряде областей Казахстана имеет место снижение эффективности лечения, одной из причин которого является увеличение в структуре заболеваемости лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, социально-дезадаптивного контингента, уклоняющегося от лечения. Это определяет совершенствование лечения лекарственно-резистентного туберкулеза легких, как одно из приоритетных направлений современной медицинской науки и общественного здравоохранения нашей страны [5].

Учитывая актуальность проблемы заболеваемости лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза и роста их удельного веса в общей заболеваемости и смертности, в нашей стране усилена работа по снижению распространения мультирезистентных форм туберкулеза [6].

Президент Республики Казахстан Н.А. Назарбаев в своих ежегодных Посланиях народу Казахстана неизменно подчеркивает необходимость совершенствования организации и повышения качества медицинской помощи больным, страдающими социально значимыми патологиями и внедрения научно обоснованных мер профилактики, лечения и реабилитации в практику здравоохранения [7].

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) имеет не только клиническое и эпидемиологическое, но и экономическое значение, так как терапия таких пациентов обходится намного дороже, чем лечение больных, выделяющих МБТ, чувствительных к основным химиопрепаратам. Ожидание результатов исследования лекарственной устойчивости приводят к затягиванию сроков начала адекватной химиотерапии, и естественным образом приводит к увеличению расходов на противотуберкулезные препараты [8]. В современных условиях требуется разработка мер по оптимизации лекарственной помощи и обеспечению ранней диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза, повышение приверженности пациентов к лечению на всех уровнях фтизиатрической службы.

Также актуальными современными проблемами лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью являются сложность и длительность схем

химиотерапии, потребность в интенсивном мониторинге клинико-рентгенологических параметров и результатов лечения, своевременная постановка диагноза и раннее определение лекарственной устойчивости. Неблагоприятные исходы терапии, нозокомиальное распространение МЛУ ТБ в стационарах, частое прерывание лечения, низкая приверженность пациентов к лечению являются основой для увеличения резервуара резистентной туберкулезной инфекции. [9,10].

Как одна из мер локализации туберкулезной инфекции, в пост – советских странах широко используется принудительное лечение больных заразными формами туберкулеза, уклоняющихся от лечения. Принято считать, что только принудительное лечение в закрытом стационаре может решить проблему пропуска приема препаратов и досрочного прерывания лечения. Однако мировая практика показывает, что бóльшая эффективность лечения достигается при применении альтернативного, так называемого «пациент-ориентированного» подхода к проблемным больным. При этом фтизиатрическая служба подстраивает график и место выдачи препаратов под сложный ритм жизни пациентов, оказывает им помощь в решении ряда социальных проблем [11]. Однако необходимо отметить, что в Казахстане и других пост-советских государствах, не проводилось углубленного изучения принудительной формы оказания медицинской помощи, также и нет данных по эффективности принудительного лечения туберкулеза.

Все вышесказанное, заслуживает особого внимания и требует глубокого изучения со стороны исследователей и организаторов здравоохранения, а также открывает новые возможности для поиска и разработки нового научно-обоснованного комплекса противотуберкулезных мероприятий и подходов к лечению.

Указанные проблемы оказания медицинской помощи больным туберкулезом с лекарственной устойчивостью и явились основой для настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования:

Изучить особенности заболеваемости туберкулезом и его лекарственно-устойчивыми формами, разработать рекомендации, направленные на совершенствование организации медицинской помощи больным туберкулезом с лекарственной устойчивостью.

Для реализации цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу и МЛУ ТБ в различных областях Казахстана, определить ее региональные особенности;
2. Дать социально-демографическую характеристику больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, пролеченных в категории IV;
3. Определить основные факторы, влияющие на исходы заболевания лечения больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, пролеченных в категории IV;

4. Изучить эффективность применения принудительного противотуберкулезного лечения по конечным исходам заболевания;
5. Изучить особенности лекарственного менеджмента противотуберкулезных препаратов и оценить затраты на ПТП при лечении больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза пролеченных, в категории IV;
6. Разработать рекомендаций по усовершенствованию оказания противотуберкулезной помощи больным лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза.

Материалы и методы исследования:

Диссертационная работа построена на ретроспективном эпидемиологическом когортном анализе медицинских карт ТБ 01 больных туберкулезом категории IV в Атырауской области - 2516 больных, в ЮКО – 2866 больных. А также 502 историй болезни больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, и 233 медицинских карт ТБ 01 больных, пролеченных в специализированном учреждении для принудительного лечения туберкулеза ЮКО.

Исследования проводились на базе ГУ «Областная противотуберкулезная диспансер» Атырауской области и ГУ «Областная противотуберкулезная больница» Южно-Казахстанской области.

Методы: историко-аналитический, эпидемиологический когортный, клинический (выкопировка данных из медицинских документов), экономический, статистический (программа SPSS 20).

Научная новизна

В рамках исследования:

1. Определены основные причины и факторы риска возникновения неблагоприятных исходов у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью в категории IV.
2. Установлено неблагоприятное влияние низкой приверженности к противотуберкулезному лечению и принадлежности к социально-дезадаптивному контингенту больных туберкулезом категории IV на исходы заболевания.
3. Доказано, что при наличии факторов риска «нерегулярный прием ПТП», злоупотребление алкоголем у больных туберкулезом категории IV риск возникновения неблагоприятного исхода заболевания возрастает в 1,5 раза.
4. Выявлено, что лечение больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью с позитивной микроскопией мокроты МБТ при поступлении обходиться в 3 раза дороже, чем лечение пациентов с негативным анализом.
5. Впервые изучена эффективность применения принудительного лечения при туберкулезе по конечным исходам заболевания.

Практическая значимость

1. Предложена схема факторов риска, влияющих на возникновение неблагоприятных исходов заболевания у больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза.

2. Разработаны рекомендации по совершенствованию оказания противотуберкулезной помощи не приверженным и уклоняющимся от лечения больным лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза на уровне областей.

Положения, выносимые на защиту:

1. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Казахстане с 2002 года характеризуется постоянным снижением, существенными различиями в уровнях между областями. Важным обстоятельством является то, что на фоне снижения заболеваемости, имеет место рост в ее структуре удельного веса лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

2. Основными причинами неблагоприятных исходов лечения больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза являются: низкая приверженность к лечению, перерывы в лечении, злоупотребление алкоголем, преобладание социально-дезадаптивного контингента.

3. Принудительное лечение больных заразными формами туберкулеза, применяемое, как правило, к социально-дезадаптивному контингенту, малоэффективно в связи с особенностями поведения больных. Данный вид помощи должен быть применен преимущественно для обеспечения противоэпидемических мер.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 15 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Республики Казахстан; 9 тезисов в сборниках конференций, в том числе - 5 в зарубежных конференциях; 1 статья в зарубежном журнале *Medicina Journal of Lithuanian University of Health Sciences, Lithuania* с импакт-фактором 0,55.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов и рекомендаций. Объем диссертации – 143 страницы, 25 таблиц и 33 рисунков. Проанализировано 138 источников отечественной и 87 источников зарубежной литературы.

1 АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ. РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1 Распространенность и заболеваемость туберкулезом в мире. Современные проблемы лечения чувствительного и устойчивого туберкулеза.

Туберкулез занимает в настоящее время первое место в структуре причин смертности от инфекционных заболеваний, также высока инвалидность от него. По данным ВОЗ ежегодно туберкулезом заболевают 10 млн. человек бациллярными и 10 млн. не бациллярными формами туберкулеза и более 3 млн. умирают от этой болезни. 2/3 заболевших приходится на развивающиеся страны. Эпидемия туберкулеза затронула не только страны с низким уровнем социально-экономического развития, что было традиционно в прошлом, но и вполне благополучные государства [12].

Период длительного снижения и стабилизации показателя заболеваемости туберкулезом в мире в последние десятилетия сменился повсеместным увеличением заболеваемости, появлением остро прогрессирующих и мультирезистентных форм заболевания [13]. Также резкий рост заболеваемости туберкулезом зарегистрирован среди социально-дезадаптированных контингентов.

Стратегия "Остановить туберкулез" является рекомендованным ВОЗ подходом к уменьшению бремени ТБ в соответствии с глобальными задачами. Шестью основными компонентами этой стратегии являются: расширение и укрепление высококачественных программ ДOTS; борьба с ТБ/ВИЧ, ТБ-МЛУ и удовлетворение потребностей бедных и уязвимых групп населения; содействие укреплению систем здравоохранения на основе первичной медико-санитарной помощи; привлечение всех участников оказания помощи; расширение полномочий людей с ТБ и общин посредством партнерств; и создание условий для проведения исследований и содействие исследованиям [14].

В большинстве стран службы диагностики и лечения ТБ включены в первичную медико-санитарную помощь. Национальные планы по борьбе с ТБ (НПТБ) приведены в соответствии с национальными стратегиями в области здравоохранения более чем в половине из 22 стран с высоким бременем болезни (СВБ) [15].

Распространенность туберкулеза на континентах неравномерна, т.к. неодинаковы социально-экономические условия жизни, различны возможности государств по обеспечению лечебно-профилактической помощи населению. В Европе выделяют 3 группы стран – с высокой, средней и низкой

заболеваемостью. Высокая заболеваемость регистрируется в Югославии – 68,44 на 100 тыс. населения, Португалии – 61,0, Румынии – 46,0. Средние показатели зафиксированы в Финляндии – 29,0, Франции – 16,0. К странам с низкой заболеваемостью относятся Великобритания – 8,9, Дания - 5,6, Исландия - 5,2, Нидерланды – 5,2, Норвегия - 4,1 [16].

В странах СНГ ухудшение социально-экономических условий жизни, чрезмерно затянувшийся экономический кризис 90-х годов привел к ухудшению здоровья населения. Одновременно вырос и резервуар туберкулезной инфекции. Только за последнее десятилетие XX века число больных, выделяющих микобактерии туберкулеза, увеличилось в 2 раза. Социальные и экологические потрясения, межрегиональные военные конфликты увеличили группы мигрирующего населения, среди которых находилось значительное количество больных заразными формами туберкулеза. Высокая заболеваемость этой группы населения туберкулезом создала угрозу распространения туберкулезной инфекции среди здорового населения [17].

Заболеваемость туберкулезом в России на 2011 год составляет 73,9 на 100 тыс. населения и в разных регионах варьирует от 36,7 в г.Москва и 42,9 в г.Санкт-Петербург до 123,0 в Новосибирской области, 150,6 в Бурятии и 289,0 в Тыве. Отмечено, что наиболее высока заболеваемость туберкулезом городских жителей (73,9 на 100 тыс.) по сравнению с сельским населением (38,3 на 100 тыс.). Растет заболеваемость туберкулезом среди лиц, имеющих контакт с бацилловыделителями (63,4 на 100 тыс.) [18].

Специалисты считают, что из всех показателей смертность от туберкулеза является наиболее достоверным показателем, отражающим истинную эпидемиологическую ситуацию. Основной причиной прогрессирования туберкулеза и, как следствие, летального исхода является отказ пациента от лечения или нерегулярное его проведение. Летальному исходу часто способствуют поливалентная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (в 70% случаев), реже – плохая переносимость препаратов и злокачественное течение процесса (по 4,4%) [19,20].

Удельный вес больных активным туберкулезом легких, страдающих хроническим алкоголизмом, за последние 10 лет вырос до 30%. Более чем у половины этих больных установлена вторая стадия алкоголизма. При этом для них характерно несистематическое прием фтизиопрепаратов и прерывание лечения, которое часто ведет к прогрессированию туберкулеза и формированию хронических форм [21].

Выделяют 5 групп риска возникновения и развития туберкулеза: неработающее население, больные алкоголизмом, хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), сахарным диабетом, контактные лица с больным туберкулезом, дающие суммарно 64,8% новых случаев заболевания [21].

В настоящее время лекарственно-устойчивый туберкулёз, является актуальной проблемой фтизиатрии. Это связано с небольшим количеством

противотуберкулезных препаратов, развитием резистентности к микобактериям туберкулеза, которые существенно снижает эффективность химиотерапии.

МБТ с множественной лекарственной устойчивостью согласно классификации степени потенциальной угрозы инфекционных агентов относятся к категории С. В эту категорию включены, возбудители инфекционных заболеваний, обладающие высокой трансмиссией и способностью к воспроизводству. В связи с этим, особую значимость приобретают вопросы биологической безопасности нации как необходимого условия устойчивого развития страны [22].

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных является общемировой проблемой. По предварительным данным, около 20% всех впервые выявленных бациллярных больных имеют лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам. В 2008 г. в мире было зарегистрировано 440 тыс. случаев МЛУ ТБ. По данным ВОЗ, первичная МЛУ МБТ составляет около 4%, а в странах СНГ данный показатель выше в 3-6 раз. Так, самый высокий в мире показатель первичной МЛУ МБТ был зарегистрирован в России (в Мурманске – (28%), а также в Казахстане (25%), Молдове (25%), Таджикистане (17%), Латвии (15%), Эстонии (12%) [23].

Настоящий период также характеризуется и ростом числа вторичных больных туберкулезом, выделяющих МБТ, имеющих устойчивость к противотуберкулезным препаратам. Лечение таких больных крайне затруднительно и недостаточно эффективно [24].

Наличие у больного туберкулезом лёгких лекарственно-устойчивых МБТ имеет не только клиническое и эпидемиологическое, но и большое экономическое значение, так как лечение таких больных обходится намного дороже, чем больных с МБТ чувствительными к противотуберкулезным препаратам.

Ранняя диагностика мультирезистентного туберкулёза лёгких в реальной клинической практике затруднена в связи с тем, что традиционный метод абсолютных концентраций на плотных питательных средах Левенштейна-Иенсена для определения лекарственной чувствительности МБТ длителен по времени и занимает не менее 45-90 дней. Проблема поиска новых высоко информативных, несложных в техническом исполнении и с малыми экономическими затратами методов прогнозирования развития МЛУ ТБ лёгких и оценки эффективности лечения является актуальной для современной клинической фтизиатрии [25, 26].

Проблема распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза является актуальной еще по нескольким причинам:

1. Инфицирование лекарственно устойчивыми МБТ представляет собой реальную угрозу здоровью населения и прямую угрозу развития неизлечимого заболевания.

2. Арсенал средств, предназначенных для лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью, ограничен. Проблема может

быть разрешена при использовании имеющихся и разработке новых противотуберкулезных препаратов второго ряда. Известно, что используемые препараты второго ряда являются менее эффективными, имеют выраженные побочные действия и токсические эффекты и требуют больших экономических вложений.

3. Изменения в генетическом аппарате микобактерий туберкулеза (МБТ) и появление новых генотипов возбудителя. МБТ, принадлежащие к семейству W-Beijing, являются хорошим примером, они обладают повышенной вирулентностью и рядом других преимуществ, которые позволяют сохранить вид МБТ в условиях эффективной химиотерапии [27].

Резистентность МБТ одновременно к основным (изониазид и рифампицин) и ряду резервных противотуберкулезных препаратов (ППП) обуславливает низкую эффективность противотуберкулезной химиотерапии [25].

Клиническое излечение больных с МЛУ туберкулеза в 3 раза ниже, чем при туберкулезе с чувствительностью возбудителя к противотуберкулезным препаратам. При этом, частота прекращения выделения чувствительных к ПТП МБТ у больных достигает 92,5%, а при ТБ, вызванном устойчивыми штаммами возбудителя, только 58,1%. В связи с этим, мультирезистентные к ПТП микобактерии туберкулеза становятся основной составляющей заболеваемости туберкулеза и смертности от этого заболевания, что создает серьезную угрозу всему человечеству [28].

На сегодняшний день одной из главных причин эпидемии МЛУ туберкулеза являются благоприятные условия для селекции лекарственно-устойчивых МБТ: отсутствие полноценного контролируемого лечения, отрывы от лечения, некачественные ПТП, плохая изоляция больных (госпитальный туберкулез). Вместе с этим, существуют и специфические условия, которые повышают уязвимость пациентов к резистентным штаммам возбудителя туберкулеза. Зарубежные исследователи подчеркивают, что именно биологические (медицинские) факторы риска мешают определить тенденции глобального распространения МЛУ микобактерий туберкулеза. [27].

Рост числа больных с запущенным туберкулезом ведет к значительному экономическому ущербу государству, т.к. требует дополнительных затрат на их лечение и реабилитацию. Посчитано, что на полный курс лечения одного больного с распространенной формой заболевания в среднем расходуется в 3,2 раза больше средств, чем на лечение больного с ограниченным процессом [29].

Снижение показателей эффективности излечения туберкулеза также приводит к значительному увеличению стоимости излечения случая туберкулеза. Стоимость излечения случая туберкулеза (при показателе излечения 85%) при госпитализации только в период проведения интенсивной фазы лечения (2-3 месяца) и проведения фазы продолжения лечения интермитирующим методом на амбулаторном этапе (2-4 месяца) - составила с питанием 2415 \$, без питания -2142 \$. Увеличение продолжительности

стационарного этапа лечения ведет к резкому увеличению дополнительных расходов на излечение случаев туберкулеза при равной эффективности [30].

В связи с ростом числа ТБ МЛУ, в последнее время актуальным направлением научных исследований во фтизиатрии является быстрое выявление, идентификация и определение резистентности микобактерий к химиопрепаратам. Классические методы, применяемые для обнаружения наличия в организме микобактерий туберкулеза, такие как бактериоскопия, культуральный, иммуноферментный, цитологический эффективны, но недостаточно чувствительны или имеют длительный срок выявления МБТ. Определенные перспективы имеют молекулярно-генетические технологии диагностики туберкулеза, в т.ч. изучение генетических механизмов устойчивости и генотипирование штаммов [26].

В исследовании Гагариной С.Е. (2008 г.) установлено, что лекарственно-устойчивый туберкулез легких чаще выявлялся среди не работающих мужчин 40-42 лет, имеющих вредные привычки и страдающих хронической соматической патологией. Среди впервые выявленных больных преобладал распространенный деструктивный инфильтративный, среди хронических - фиброзно-кавернозный туберкулез легких с массивным бактериовыделением. Первичная ЛУ была ассоциирована с монорезистентностью возбудителя, вторичная — с множественной лекарственной устойчивостью [31].

Доказано, что эффективность лечения больных (по показателям исчезновения клинических признаков туберкулезного воспаления, прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада) находится в зависимости от наличия МЛУ ТБ и ее типа. Для абациллирования больных МЛУ ТБЛ необходима более длительная интенсивная фаза химиотерапии, чем для больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких устойчивостью [32].

На сегодняшний день группа противотуберкулезных препаратов насчитывает 42 международных названия препаратов, на основе которых выпускается более 210 торговых марок лекарств. Группа противотуберкулезных препаратов за последние 5 лет обновилась в значительной мере (примерно на 25%): тиокарлид, теризидон, моринамид, феназид, глутоксим, капреомицин, флуренизид.

В литературе встречается несколько классификаций ПТП:

1. Классификация по происхождению: синтетические (изониазид, этамбутол, этоинамид, пиразанамид, натрия парааминосалицилат, бепаск, протионамид), антибиотики (рифампицин, циклосерин, канамицин, форимицин, стрептомицин) и фторхинолоны (лемефлоксацин).

2. Классификация по клинической эффективности и переносимости: основные ЛП - препараты I ряда (изиниазид, пиразинамид, этамбутол, рифампицин, стрептомицин), резервные ЛП - препараты III ряда (фтивазид, метазид, канамицин, этоинамид, стрептосалицид, тиациетазон, циклосерин, лемефлоксацин, протионамид, ПАСК, каприомицин, рифабутин).

3. Классификация по эффекту, оказываемому на бактериальную клетку: бактерицидные ЛС (стрептомицин, стрептосалицид, ломефлоксацин), бактериостатические (изониазид, пиразинамид, этамбутол, рифампицин, фтивазид, метаизид, этионамид, тиациетазон, салицид, ПАСК) [33].

В основе лечебного действия противотуберкулезных препаратов лежит их непосредственное бактериостатическое и бактерицидное влияние на микробную клетку. Наиболее существенным для эффективного лечения является бактерицидное действие некоторых противотуберкулезных препаратов, в частности, изониазида и рифампицина, способных быстро убивать большое количество активно размножающихся МБТ [34].

Следует также иметь в виду, что химиопрепараты оказывают разное влияние на внутриклеточно и внеклеточно расположенные МБТ. Так, при прогрессировании процесса происходит интенсивное размножение МБТ в организме человека, их выход в ткани пораженных органов, распространение лимфобронхогенным и гематогенным путем, в результате чего появляются новые участки воспаления, развивается казеозный некроз. Большинство микобактерий в этот период находится внеклеточно, а та часть бактериальной популяции, которая оказалась фагоцитированной макрофагами в процессе воспалительной реакции, вследствие интенсивного внутриклеточного размножения обуславливает разрушение фагоцитов и вновь оказывается расположенной внеклеточно. Таким образом, внутриклеточная локализация МБТ на этом этапе является сравнительно кратковременной. На активно размножающуюся бактериальную популяцию выраженное антибактериальное действие оказывают практически все противотуберкулезные препараты [35].

Клинические формы туберкулеза мало влияют на методику химиотерапии, большее значение имеет величина бактериальной популяции. Исходя из этого, все больные могут быть разделены на четыре группы:

I. Пациенты с впервые выявленным легочным туберкулезом (новые случаи) с положительными результатами исследования мазков, тяжелым абацилярным туберкулезом легких и тяжелыми формами внелегочного туберкулеза.

II. К этой категории относятся лица с рецидивом болезни и пациенты, лечение которых не дало ожидаемого эффекта (положительный мазок мокроты) или было прервано. По окончании начальной фазы химиотерапии и при отрицательном мазке мокроты приступают к фазе продолжения. Однако при обнаружении микобактерий в мокроте начальную фазу следует продлить еще на 4 недели.

III. Пациенты, страдающие туберкулезом легких с ограниченным поражением паренхимы и имеющие отрицательные мазки мокроты, а также пациенты с нетяжелым внелегочным туберкулезом. Значительную часть этой категории составляют дети, у которых легочный туберкулез почти всегда протекает на фоне отрицательных мазков мокроты. Другую часть составляют пациенты, инфицированные в подростковом возрасте, у которых развился первичный туберкулез.

IV. Больные хроническим туберкулезом. Эффективность химиотерапии больных этой категории даже в настоящее время низкая. Необходимо использование резервных препаратов, возрастает продолжительность лечения, требуется высокое напряжение от самого пациента [36].

Эффективность проводимой химиотерапии оценивается по нескольким параметрам:

- *клиническим*: уменьшение или исчезновение симптомов интоксикации и грудных жалоб;

- *микробиологическим*: уменьшение массивности бактериовыделения по данным количественной ее оценки;

- *рентгенологическим*: уменьшение инфильтративно-воспалительных изменений в легких и заживление каверн [36].

При недостаточном эффекте химиотерапии целесообразнее всего менять режим химиотерапии не позже, чем через 2–3 месяца лечения [36].

При проведении химиотерапии важной задачей является обеспечение регулярного приема больным назначенных химиопрепаратов в течение всего периода лечения. Нерегулярный прием может привести к развитию лекарственной устойчивости МБТ и прогрессированию процесса. Методы, обеспечивающие регулярность химиотерапии, тесно связаны с организационными формами лечения в больничных, санаторных и амбулаторных условиях [37].

Для повышения эффективности лечения больных с полирезистентными МБТ необходимо: во-первых, химиотерапию до получения результатов исследования мокроты или другого патологического материала начинать с четырех или пяти (при рецидивах) противотуберкулезных препаратов: даже при наличии в популяции микобактерий, устойчивых к 1–2 препаратам, бактериостатическое действие окажут 2 или 3 химиопрепарата, к которым чувствительность сохранена.

Во-вторых, необходимо изыскивать ускоренные бактериологические методы обнаружения лекарственной устойчивости МБТ, что позволит своевременно изменить режим химиотерапии, отменив препараты, к которым выявлена устойчивость, и назначить те, к которым чувствительность сохранена.

В-третьих, применение препаратов резерва больным, в мокроте которых обнаружены лекарственно-устойчивые МБТ, позволяет добиться более быстрого прекращения бактериовыделения. Наконец, у больных с полирезистентностью необходимо шире применять искусственный пневмоторакс и хирургические методы лечения [38].

Таким образом, в мире до сих пор остро стоит проблема лечения туберкулеза. Придиримается большие усилия со стороны государств, ВОЗ, различных неправительственных международных организаций, однако, не смотря на это, во многих странах нарастает большое количество больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, который представляет особую опасность для общества, трудно и длительно лечится, а также требует больших затрат и вложений при лечении как от государства, так и от самого

больного. При этом, перед организаторами здравоохранения и представителями научного мира открывается новое поле деятельности, т.к. остается нерешенным ряд проблем, а именно проблема ранней диагностики лекарственной устойчивости, обеспечение больных качественными ПТП, бесперебойное оснащение ПВР и ПТР, повышение приверженности к лечению больных, повышение эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, поиск новых организационных форм противотуберкулезной помощи, ориентированных на пациента, организация и оказание социальной помощи больным, а также социальная адаптация больных после окончания лечения.

1.2 Обзор современного состояния заболеваемости туберкулезом в Казахстане и актуальные проблемы организации противотуберкулезной помощи в стране

Туберкулез в Республике Казахстан до настоящего времени является важнейшей медико-социальной проблемой. Большинство впервые заболевших туберкулезом - это лица трудоспособного возраста 20-39 лет (36-37%) и 40-59 лет (41-45%) [39].

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Казахстане остается сложной, несмотря на стабилизацию положения за последние несколько лет. В рейтинге Глобального индекса конкурентоспособности Казахстан занимает 94 место по заболеваемости (за 2007 г. – 130 место) и 111 позицию по влиянию туберкулеза на бизнес. Ухудшение ситуации связывают с ростом резистентных форм туберкулеза [39].

Социально-экономическая нестабильность повлияла на усиление миграционных процессов, способствовала увеличению социопатических семей. Социально-экономические проблемы отрицательно отразились на системе профилактических противотуберкулезных мероприятий (иммунизации вакциной БЦЖ, туберкулино-диагностики, флюорографии). [40].

По сравнению с началом 90-х годов в начале 2000-х годов заболеваемость туберкулезом в Казахстане выросла в 2,5 раза (с 65,8 до 165,1 на 100 тыс. в 2002 году). Распространенность туберкулеза среди сельских жителей республики превышала таковую городских в 1,4 раза. Смертность населения от туберкулеза за это десятилетие увеличилась на 57% (с 10,1 до 26,4 на 100 тыс. 2000 году) [41].

В данный период в стране происходили активные социально-политические и социально-экономические преобразования, в результате чего уменьшилось финансирование системы здравоохранения, что в свою очередь, отразилось на заболеваемости населения социально-значимыми болезнями. Установлены основные причины резкого ухудшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в этот период:

- увеличение миграционных процессов;
- снижение жизненного уровня большей группы населения, в частности, ухудшение питания с резким ограничением количества потребляемых белковых продуктов;

- увеличение распространенности факторов и числа лиц из групп риска. Так, возросло количества лиц, без определённого места жительства, употребляющих ПАВ, злоупотребляющих алкоголь, больных с тяжелыми хроническими заболеваниями, принимающих кортикостероиды, лучевую терапию, больных с иммуносупрессией, в т.ч. со СПИД;

- ухудшение раннего выявления туберкулеза среди всех групп населения, особенно среди социально-дезадаптированных и групп высокого риска заболевания туберкулезом, удельный вес которых значительно возрос;

- ухудшение снабжения лекарственными, диагностическими и дезинфицирующими средствами, рентгенологической и другой аппаратурой, рентгеновской пленкой из-за неудовлетворительного финансирования учреждений здравоохранения [42, 43].

Все это привело к увеличению числа больных туберкулезом с тяжелыми формами заболевания, особенно вызванных лекарственно-устойчивыми микобактериями, что затрудняет проведение эффективного лечения и способствует развитию необратимых хронических форм туберкулеза с высокой летальностью [43].

В 2000-х годах в заболеваемости туберкулезом наметилась устойчивая тенденция постепенного среднего уменьшения уровня этого показателя (со 165,1 в 2002 г. до 86,6 на 100 тыс. в 2011 г.). Снижаются показатели смертности от туберкулеза (с 26,4 в 2000 г. до 8,4 на 100 тыс. в 2011 г.). Уменьшается удельный вес деструктивных (с 55% до 45%) и запущенных форм туберкулеза (на 48%). Данные изменения специалисты связывают с увеличением охвата населения профилактическими осмотрами (с 24% в 2000 г. до 60,2% в 2011 г.) [44].

В настоящее время в Казахстане реализуется Государственная программа «Саламатты Казахстан» на 2011-2015 годы, которая уже дает свои положительные результаты. При планировании программы в 2010 году были заданы основные целевые индикаторы, среди которых одним из приоритетным было снижение заболеваемости туберкулезом к 2013 году до 98,1, к 2015 году – до 94,7 на 100 тыс. населения. Необходимо отметить заданные целевые индикаторы программы были досрочно достигнуты и перевыполнены. Т.к. заболеваемость туберкулезом населения за 2011 год составила 86,6 на 100 тыс. населения, а 2012 году – 72,8 на 100 тыс. населения [45,47].

Но, несмотря на проводимое масштабное строительство, реализацию программы лечения туберкулеза «DOTS-плюс», актуальными остаются вопросы эпидемиологического надзора за распространением, развитием лекарственной устойчивости и смертности от туберкулеза. Также актуальным является рост частоты обратного возврата заболевания (рецидив). Так, интенсивный показатель возникновения рецидивов в 2005 г. на 100 тыс. населения составил 28,3 [46].

Ухудшение эпидемиологической ситуации связано с комплексом причин, среди которых велико значение социально-экономических факторов и рост лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Следствием этого, является

повышение заболеваемости, болезненности и смертности от туберкулеза, а также повышение удельного веса больных с обильным бактериовыделением и деструкцией, увеличение случаев выявления казеозной пневмонии и других запущенных форм [48].

Казахстан характеризуется одним из самых высоких показателей заболеваемости туберкулезом (123 на 100 тыс. в 2009 г.) и МЛУ ТБ (4-8 тыс. случаев в год). В настоящее время лечение получают 6 тысяч больных с МЛУ ТБ. По данным, Третьего Отчета ВОЗ и Международного Союза борьбы с туберкулезом и легочными болезнями, первичный ТБ МЛУ в Казахстане составляет 14,2% , а приобретенный - 39,1%. В 2012 г. уровень первичной множественной лекарственной устойчивости возрос и составил 20,8%, а приобретенной – 53,3%. В пенитенциарной системе эти показатели в 1,2-2,0 и более раз выше. Всего в настоящее время в Казахстане насчитывается около 8 тыс. больных ТБ МЛУ [49].

В 2013 г. заболеваемость МЛУ ТБ составила 2,2 на 100 тыс. населения и была аналогичной уровню 2012 г., число впервые выявленных больных составило 367 человек. Высокий уровень этого показателя отмечается в Атырауской, Кызылординской, Акмолинской областях и в г.Астана (3,1-3,6 на 100 тыс.) [50].

Выявление больных МЛУ ТБ связано с улучшением диагностики и внедрением в стране ускоренных высокоспецифичных молекулярно-генетических методов ВАСТЕК MGIT-960, Hain-test, G-Xpert. Последний метод внедряется в 4 пилотных (г.г.Усть-Каменегорск, Кокчетав, Алматы, НЦПТ) областях республики и его внедрение позволит своевременно диагностировать лекарственно-устойчивые формы туберкулеза и назначать адекватное лечение[50].

По данным НЦПТ, процент совпадения двух тестов при МЛУ ТБ (G-Xpert MBT/RIF и ВАСТЕК MGIT- 960) составил 90%, что свидетельствует о высокой чувствительности этих методов [50].

В настоящее время во всех областных, городских и региональных противотуберкулезных диспансерах выполняются мероприятия по охвату больных культуральными исследованиями и постановкой теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к противотуберкулезным препаратам I и II ряда. По стране ТЛЧ охвачено 98,2% впервые выявленных и 98,9% повторных больных [51].

Согласно принятой в Казахстане стратегии контроля над МЛУ ТБ, ежегодно увеличивается охват адекватным лечением больных МЛУ ТБ в режиме DOTS-plus. Охват лечением больных МЛУ ТБ противотуберкулезными препаратами второго ряда в I квартале 2013 г. составил 93,8% против 73% за аналогичный период 2012 г. В 2013г., в республике лечение препаратами II ряда получают 8843 больных МЛУ ТБ, III ряда - 240 больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) [51].

В НЦПТ внедрена новая технология хирургического лечения больных МЛУ/ШЛУ ТБ с помощью бронхоблокации и селективного коллапса легкого силиконовым имплантом [51].

Но, несмотря на достижения в диагностике и лечении больных туберкулезом, специалисты прогнозируют увеличение больных МЛУ ТБ, обусловленное расширением использования ускоренных методов диагностики МЛУ ТБ и 100%-ного охвата культуральными исследованиями впервые выявленных больных туберкулезом.

Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением при сохраненной лекарственной чувствительности в 2013 г. составила 80,3%. Менее благополучная ситуация отмечается в Южно-Казахстанской (69,4%), Павлодарской (71,9%), Акмолинской (74,3%), Атырауской (75,8%), Костанайской (75%) и Кызылординской (76,9%) областях [51].

Меняющиеся эпидемиологические характеристики туберкулеза и МЛУ ТБ требуют совершенствования существующих и обоснования новых форм противотуберкулезной помощи населению Республики Казахстан, что подразумевает и улучшение ранней диагностики, повышение эффективности лечения туберкулеза. Появившийся интерес исследователей к изучению эпидемиологии туберкулеза МЛУ ТБ в зависимости от эффективности лечения - актуальное и перспективное направление, которое только формируется. Комплексное и одновременное решение эпидемиологических, экономических, клинических, терапевтических, реабилитационных, социальных, превентивных аспектов заболеваемости туберкулезом и МЛУ ТБ является одной из приоритетных проблем фтизиатрии, пожалуй, всей современной медицины.

В Южно-Казахстанской области с 2008 г. функционирует дневной стационар при областном клиническом противотуберкулезном диспансере. Были разработаны дифференцированные показания для направления больных туберкулезом в дневной стационар с учетом клинических и эпидемиологических данных. Детализированы показания и противопоказания для лечения различных категорий больных туберкулезом легких в условиях дневного стационара, определены дифференцированные сроки такого лечения для больных с различными формами туберкулеза легких. Определена тактика слежения за детьми, подростками и взрослыми из контакта с больными, находящимися на лечении в дневном стационаре [52, 53].

К моменту организации дневного стационара госпитализация больных с впервые диагностированным туберкулезом легких составляла, в результате отказа от госпитализации - 90,9%. Преждевременная выписка из стационара наблюдалась в 22,4 % случаев. Из причин досрочной выписки преобладали пьянство (54,8%) и сложный комплекс семейно – бытовых причин (24,6%), самовольный уход составил – 15,0%, наркомания – 5,6% [52].

Использование дневных стационаров в организации медицинской помощи больным туберкулезом, отобранных по социально-медицинских и клиническим критериям, позволяет сократить средние сроки лечения на 9,6%;

улучшить частоту благоприятных исходов лечения на 11,8%; уменьшить частоту рецидивов заболеваний на 13,7%; нарушений лечебно-охранительного режима – в 1,4 раза. При этом средние расходы на одного пролеченного больного туберкулезом сокращаются на 7,8%. Эти результаты показывают, что использование полустационарного метода лечения больных туберкулезом, позволяет добиваться лучшего социального, медицинского и экономического эффекта. В целом, организация дневных стационаров при противотуберкулезных учреждениях позволит обеспечить доступность и качество лечения больных туберкулезом и снизить число прервавших лечение [52,54].

Комплекс противотуберкулезных мероприятий реализуется в стране на основании послания Президента Республики Казахстан Н.Назарбаева народу Казахстана от 28 января 2011 года, Постановления Правительства Республики Казахстан от 21 декабря 2007 года №1263 «О мерах защиты населения от туберкулеза в Республике Казахстан», Межведомственного Рабочего Плана по координации реализации противотуберкулезных мероприятий на 2008-2012 гг. и нормативно-правовых актов по туберкулезу.

В настоящее время в Казахстане внедряется Национальная Программа профилактики туберкулеза, нацеленная на снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от туберкулеза. В соответствии с Глобальным Планом «Остановить туберкулез» на 2006-2015 гг. намечен новый план действий по борьбе с туберкулезом на межведомственном уровне. В 2007-2011 гг. предусмотрена поэтапная реконструкция противотуберкулезных учреждений, создание системы инфекционного контроля и мониторинга. Приказом МЗ РК утверждены клинические протоколы выявления, диагностики и лечения, а также разработана система мониторинга за контролем лечения больных с ТБ МЛУ [49, 55].

Эффективность Национальной Программы борьбы с туберкулезом в Казахстане зависит от функционирования различных элементов DOTS-стратегии, одним из которых является непрерывное обеспечение противотуберкулезными препаратами [56]. Выявлены проблемы обеспечения населения противотуберкулезными препаратами на всех этапах цикла лекарственного менеджмента, это превышение прогнозируемых цен, отсутствие конкурсной среды, несвоевременность подачи заявок от и проведения тендерных конкурсов, планирование заниженных объемов препаратов. Данные проблемы являются актуальными современного здравоохранения и фтизиатрии, и послужили основой для дальнейшего исследования [56, 57].

Наиболее уязвимыми для заболеваемости туберкулезом являются социально-незащищенные группы населения, (заключенные в пенитенциарных учреждениях, безработные, пенсионеры, лица без определенного места жительства) [58].

По данным, Третьего Отчета ВОЗ и Международного Союза борьбы с туберкулезом и легочными болезнями по лекарственной устойчивости в мире,

первичный туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью составляет 14,2%, а приобретенный – 39,1%. В настоящее время туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ МЛУ) является глобальной проблемой современности, и в том числе, Казахстане. В пенитенциарной системе эти показатели в 1,2-2,0 и более раз выше [59].

Анализ основных эпидпоказателей по туберкулезу в республике за 2008-2009гг. показывает их снижение и намечающуюся тенденцию к стабилизации эпидситуации по туберкулезу. Это касается и пенитенциарной системы. В течение указанного периода заболеваемость туберкулезом снизилась в гражданском обществе с 125,5 (2008г.) до 105,3 (2009г.) на 100000 населения. В пенитенциарном секторе здравоохранения заболеваемость снизилась с 767,6 (2008г.) до 643,9 (2009г.) на 100000 тюремного населения.

В структуре умерших от туберкулеза за 2009г. наибольший удельный вес составили больные 4 категории (1264 человек) – 61,5%; больные 1 категории (105 человек) – 5,1%; 2 категории (515 человек) – 25,1%. Умершие от туберкулеза на территории УИС МЮ РК составили (142 человека) – 6,9%. Из общего числа умерших больные с множественной лекарственной устойчивостью составили (1050 человек) – 51,1%. Гистологически диагноз туберкулеза был подтвержден (1374 человек) в 66,9% случаев, туберкулез на вскрытии был выявлен (29 человек) в 1,4 случаев [60]. Вместе с тем, проведенный рядом авторов анализ лекарственной устойчивости больных туберкулезом в республике за 2005-2007 годы демонстрирует высокий уровень множественной лекарственной устойчивости и высокий показатель «неудач лечения» среди новых случаев туберкулеза, в частности, легочного туберкулеза с положительным мазком мокроты [61, 62].

В тоже время, по данным Даирбекова О.Д., Хайдаровой Т.С., Сақыбаевой С.А. 2006г., исследование общего числа пациентов, обследованных на лекарственную устойчивость, показывает, что в группе пациентов, никогда не получавших лечение, уменьшился процент полностью чувствительных пациентов с 54,5% до 51,0%; количество устойчивых к лекарственной терапии возросло с 45,5% до 49,0%; остался без изменений процент пациентов с монорезистентностью (9,1% - 9,1%); увеличилось число пациентов с множественной резистентностью (с 14,2; до 20,0%) и несколько снизилось общее число пациентов с полирезистентностью (с 22,2% до 20,0%) за период 2005-2007 годы [63].

Среди прочих, в структуре смертности от туберкулеза в республике на прибывших из системы КУИС МЮ РК приходится 10,8%, что является важным с точки зрения организации помощи больным, находящимся в этой системе [64].

За 2009г. вновь взято на диспансерный учет тубучреждениями УИС 1287 больных активным туберкулезом (в 2008г. – 1361 больной), а состоит на учете с активным туберкулезом больных осужденных 2738 (в 2008г. – 3925 осужденных), в том числе больных с МЛУ ТБ – 916 человек.

В целом в системе КУИС сохраняется такая же тенденция, как и в гражданском секторе – заболеваемость осужденных туберкулезом в 2009г. в системе снизилась на 16, 1% и составила 643,9 против 767,6, а смертности на 7,1% со 115,9 до 107,7 на 100 тыс. тюремного населения.

Необходимо отметить, что в системе УИС ежегодно снижается контингент больных с активной формой туберкулеза, состоящих на диспансерном учете. Однако по сравнению с гражданским сектором здравоохранения величина показателей заболеваемости и смертности остается высокой и превышает в 6 и 8,3 раза соответственно [65].

Таким образом, Республика Казахстан, по официальным данным ВОЗ занимает одно из лидирующих положений по регистрируемой заболеваемости туберкулезом – 86,6 на 100 тыс. населения в 2011 году и входит в число 18 приоритетных стран по туберкулезу Европейского региона. Уровень распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ МЛУ) возбудителя является одним из самых высоких в мире. Он в Казахстане значительно выше, чем в Западной Европе (2,8), России (83), Украине – (79) [51].

Все это требует углубленного изучения и решения вопросов со стороны исследователей и организаторов здравоохранения, а также разработки адаптированных к региональным особенностям программ, внедрения новых технологий лечения и экспресс диагностики МЛУ ТБ, «пациент-ориентированных» стационар замещающих программ.

1.3 Основы противотуберкулезных мероприятий и организация лечения среди социально-дезадаптивных групп

Сегодня ВОЗ имеет убедительную доказательную базу, что проблема туберкулеза может быть решена только путем полноценной интеграции всех поставщиков медицинских и социальных услуг. Поэтому фтизиатрическая служба должна тесно интегрироваться со всеми структурами общественного здравоохранения. Основной целью борьбы с туберкулезом является кардинальное снижение показателей заболеваемости и смертности туберкулеза в стране. При этом считается, что реальное снижение заболеваемости может быть достигнуто только при снижении резервуара заразных форм туберкулеза. И поэтому, приоритетным направлением является своевременное выявление больных в сети ПМСП с определенными симптомами, правильный контролируемый сбор у таких больных мокроты и ее исследование микроскопическим методом на наличие микобактерий туберкулеза. Данная задача осуществима при полной интеграции противотуберкулезной службы с сетью ПМСП, т.к. абсолютное число больных с впервые выявленным туберкулезом обращаются к специалистам сети ПМСП. Основным международным стандартом по контролю за туберкулезом является повсеместное эффективное внедрение всего комплекса мероприятий, с обязательным включением всей пенитенциарной системы [66].

В последние годы сформировались проблемы в организации лечения больных туберкулезом. Требуется принятие мер по оценке результата основного курса лечения больных туберкулезом, выяснение причин его низкой эффективности, в т.ч. причин уклонения от лечения, разработка доказательной базы для профилактики уклонения от лечения; определение способов оперативного повышения знаний врачей-фтизиатров в условиях модернизации лечения больных туберкулезом; создание современной методологии определения потребности в противотуберкулезных препаратах для планирования закупок и выполнения стандартов лечения больных [67].

С целью предупреждения уклонения больных от лечения в нескольких территориях России была организована их социальная поддержка в виде материальных поощрений. Доказано, что эти мероприятия позволяют сократить частоту досрочного прекращения лечения больными [68].

Социальная поддержка является действенным стимулом, нивелирующим риск досрочного прекращения курса лечения у лиц, злоупотребляющих алкоголем, одиноких, не имеющих постоянного места работы и ранее пребывавших в местах лишения свободы. Эффективность основного курса лечения при этом повышается и составляет более 80% [68].

Основной проблемой, связанной в настоящее время с осуществлением лечебных противотуберкулезных программ, является недисциплинированность больных. В любой противотуберкулезной клинике практически не удается достигнуть того, чтобы число недисциплинированных больных, не соблюдающих лечебный режим, было менее 15%, обычно этот процент составляет 40-60% [69].

К несчастью, этот показатель оказывается наивысшим в тех регионах, где высокая распространенность туберкулеза сочетается с ограниченными ресурсами. Недисциплинированность ведет не только к неудачам лечения, но также и к развитию тяжелых форм заболевания и распространению лекарственно-устойчивых форм возбудителя. Эта ситуация обуславливает повышение роли краткосрочных лечебных режимов. Однако учитывая то обстоятельство, что большинство больных проявляют недисциплинированность и самовольно прекращают лечение в течение первых 6 месяцев лечения то, вероятно, краткосрочная терапия имеет значение только в том случае, если с ее помощью удастся достигнуть более тесного сотрудничества с больным [70].

Полностью контролируемые режимы рекомендуются больным, плохо сотрудничающим с врачом. Однако широкое распространение таких режимов требует больших денежных затрат.

В последние годы особое значение приобрела проблема самовольного прекращения лечения больными. Вместе с тем, причины уклонения больных от терапии всесторонне изучены не были, а имевшиеся единичные публикации по этому вопросу отражают только отдельные этапы наблюдения, без анализа социальных и медицинских причин уклонения от лечения на протяжении всего курса химиотерапии [69].

Длительность лечения больных с деструктивными формами туберкулеза легких составляет 9-12 и более месяцев. Такая длительность лечения имеет ряд существенных недостатков: в период пребывания в больничных условиях часть больных (15-20%) самостоятельно прекращают лечение или досрочно выписываются за нарушение режима. Возникают трудности и с часто уклоняющимися от лечения, так называемыми «асоциальными» больными, составляющими до 18%. К тому же, многомесячный курс терапии надолго отрывает больного от семьи, общества и производственного коллектива. Длительная изоляция физически крепких (в большинстве случаев) людей от повседневной нормальной жизни в семье и обществе ведет к пьянству и моральной неустойчивости, что, в свою очередь, служит поводом для преждевременной выписки из стационара с формированием у больного негативной психологической установки на излечение [69].

Больные с рецидивом заболевания составляют более 20% впервые выявленных больных туберкулезом, и в силу различных причин их число растет. В связи с чем, по рекомендациям ВОЗ, при проведении лечебных мероприятий этой категории больных определена наивысшая приоритетность [73].

Среди лиц, находящихся на лечение в противотуберкулезных стационарах более 1/3 составляют повторно поступившие больные. При этом госпитализируются второй раз 40-46%, третий – 30-35%, четвертый и более – 18-21% больных. Среди повторно поступивших в стационар 70-80% больных на предыдущих этапах не получали рациональное противотуберкулезное лечение, самым частым нарушением являлась кратковременность стационарного лечения [74]. Группу риска неэффективного лечения составили лица, немотивированно отказавшиеся от лечения, злоупотребляющие алкоголем, неоднократно бывающие в местах лишения свободы, наркоманы и токсикоманы, уклоняющиеся от лечения из-за небрежного отношения к своему здоровью. По данным исследований, в пенитенциарных учреждениях распространенность ТБ МЛУ в 2-3 раза больше по сравнению с гражданским сектором здравоохранения [75].

Установлено, что на эффективность лечения больных туберкулезом легких отрицательно влияют две основные причины. Первая из них — социальная, в виде уклонения больных от лечения (41% неблагоприятных исходов). Вторая причина – биологическая, это множественная устойчивость возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Наиболее важными социальными факторами риска в плане уклонения больных туберкулезом от лечения являются: злоупотребление алкоголем, одиночество (лица БОМЖ, бездомные, проживающие одни и не состоящие в браке), отсутствие постоянного места работы (неработающие и безработные), пребывание в прошлом в местах лишения свободы. Дополнительно имеют значение только начальное и среднее образование, проживание больного далее 5 км от места лечения. Медицинскими факторами риска являются наличие бактериовыделения при регистрации больного и факт лечения в фазе

продолжения химиотерапии. Мужчины и женщины прерывают лечение с одинаковой частотой [71, 76].

Суммарные перерывы в лечении более 7 дней по вине больного увеличивают риск (OR) уклонения от лечения в 2,1 раза, более 35 дней - в 3,1 раза, более 49 дней - в 3,9 раза. Для прогнозирования уклонения больных от лечения необходимо учитывать их поведение во время основного курса химиотерапии [77].

В соответствии с современными положениями, лечение туберкулезом производится поэтапно: в больнице, в амбулаторных условиях и в санатории [78].

Больничным этапом лечения является основным: у впервые заболевших на больничном этапе должно быть достигнуто значительное улучшение, вплоть до прекращения бактериовыделения и заживления полостей распада, а при отсутствии таковых – исчезновение клинико-рентгенологических признаков активности туберкулезного процесса. У больных хроническими формами туберкулеза целью больничного этапа лечения является ликвидация обострения процесса, включающая прекращение бактериовыделения, рентгенологическое улучшение и достижение стойкой ремиссии [78].

Принято считать, что только в больничных условиях возможно применение всего комплекса диагностических исследований и методов интенсивной терапии. Однако, амбулаторное лечение более экономично и гуманно, и по своей эффективности на определенных этапах не уступает терапии, проводимой в стационарных условиях [79].

Наиболее серьезным аргументом в пользу длительного стационарного лечения является необходимость изоляции больных активным туберкулезом, как источника опасности заражения для окружающих, в первую очередь для членов их семей. Однако, сейчас имеется мнение, что источник инфекции представляется опасным до тех пор, пока не установлен диагноз и не начато лечение. Начало специфической терапии быстро приводит к уменьшению микробной популяции, а затем и прекращению бактериовыделения, к уменьшению исчезновения кашля и мокроты, что делает больного туберкулезом в большинстве случаев безопасным для окружающих. Неоправданная длительность сроков специфической терапии обуславливает высокий уровень показателей временной нетрудоспособности больных туберкулезом [79].

На эффективность стационарного этапа лечения большое влияние оказывают медико-психологические факторы, определяющие отношение больных к проводимой терапии. Большинство больных тяжело переносят отход от повседневной нормальной жизни в обществе. Длительное безделье физически сохранных людей ведет к пьянству и моральной неустойчивости, что приводит к отказу от полноценного лечения в стационарных и санаторных условиях [80].

С целью уменьшения случаев прерванного лечения необходимо привлечение больных путем организации стационарно замещающих форм

лечения для пациентов, имеющих негативацию мазка мокроты, психонаркологической помощи и социальной поддержки особенно на 57 месяце фазы продолжения лечения, а также мониторинг и купирование побочных реакций противотуберкулезных препаратов второго ряда. В исследовании доказана необходимость организации психонаркологической и социальной поддержки больным МЛУ-туберкулезом, использования стационар-замещающих форм лечения для данной группы больных [80].

С целью улучшения психологического состояния больных туберкулезом среди гражданского населения области обосновано введение в штат учреждений противотуберкулезной службы психотерапевтов или психологов [81].

Одной из сравнительно новых форм лечения туберкулеза является 2х-этапное стационарное лечение: круглосуточный стационар и дневной стационар. Целью организации палат дневного пребывания является создание благоприятного щадящего режима лечения больных туберкулезом, не нуждающихся в обязательном круглосуточном медицинском наблюдении и не являющихся опасными в эпидемиологическом отношении. Новая прогрессивная форма оказания медицинской помощи в условиях дневных стационаров имеет большое медицинское и экономическое значение [82].

Многие специалисты считают, что новая форма оказания медицинской помощи в условиях дневного стационара положительно влияет на повышение эффективности лечения. Основную причину неэффективности химиотерапии связывают с недисциплинированностью больных. Однако, по мнению многих авторов, амбулаторному этапу должно предшествовать лечение в условиях стационара не только у больных с малыми формами активного туберкулеза легких [83].

Следует отметить, что превентивные мероприятия необходимо проводить с учетом территориальных особенностей эпидемиологии туберкулеза, финансовых возможностей, организации лечебно-профилактической и специализированной помощи и других факторов.

Важную и существенную роль в ведении больных туберкулезом играет санаторно-курортное лечение. Наряду с возможностью продолжать курс химиотерапии в санатории появляются условия более полноценной реабилитации. Эффективность лечения и реабилитации в условиях специализированного санатория достаточно высока: при лечении основного заболевания она достигает 92%, сопутствующей патологии - около 95% [84].

Таким образом, для предотвращения дальнейшего распространения инфекции и роста заболеваемости туберкулезом необходимо проводить следующие профилактические мероприятия:

1. Систематически выполнять противотуберкулезные прививки всем декретированным группам населения, включая лиц молодого возраста. Своевременное и качественное проведение противотуберкулезной иммунизации в условиях двукратной ревакцинации БЦЖ способствует снижению инфицированности туберкулезом подростков.

2. Усилить работу по раннему выявлению туберкулеза, в первую очередь среди детей, подростков, молодежи, групп повышенного риска заболевания, среди декретированных контингентов, контингентов психиатрических больниц, работников коммерческих предприятий, шоферов и других лиц, по роду своей деятельности лишенных нормальных условий жизни, лиц из ИТУ, иностранцев.

3. Усилить преемственность с общей лечебной сетью организаций здравоохранения. Заболеваемость и смертность от туберкулеза продолжают возрастать потому, что и профилактика и диагностика и лечение остаются делом узких специалистов. Именно такой подход не позволяет решить проблему кардинальным образом.

4. Обеспечить в диагностике интеграцию между врачами первичной медицинской помощи и фтизиатрами, а также повышение роли врачей общей лечебной сети в выявлении туберкулеза.

5. Проводить регулярно и в полном объеме профилактическую и оздоровительную работу в очагах туберкулеза (обследование, изоляция и химиопрофилактика контактных, госпитализация больных, дезинфекция и т.д.).

6. Совершенствовать диспансерное наблюдение и химиопрофилактику среди лиц с риском заболевания, особенно среди поликлинических контингентов, страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями легких, почек, гениталий, сахарным диабетом и др.

6. Обеспечить лечебные учреждения достаточным количеством и набором противотуберкулезных препаратов для лечения и химиопрофилактики, рентгено-флюорографической пленкой, туберкулином и одноразовыми шприцами для выявления и диагностики туберкулеза.

7. Усилить противотуберкулезную пропаганду с широким использованием средств массовой информации, наглядных пособий и популярных изданий.

8. Создать законодательную, социально-экономическую и эколого-гигиеническую основу профилактики, раннего выявления и эффективного лечения туберкулеза с обеспечением государством достаточного финансирования программ социальной, медико-биологической и эколого-гигиенической защиты населения от туберкулезной инфекции.

9. Повысить качество подготовки кадров для фтизиатрии [85,86].

В 2011 г. ВОЗ одобрила новый революционный диагностический тест на ТБ, который ускорит диагностику М/ШЛУ-ТБ. Сложность заключается в том, чтобы обеспечить доступность этого теста во всех странах, которые в нем нуждаются. В настоящее время, по оценкам, показатель выявления случаев составляет примерно 40%; цель ВОЗ довести этот показатель до 85% к 2015 г. [87]. В Казахстане осуществляется плановое внедрение генно-молекулярных экспресс методов (Geno Type MTB[®] DR и Xpert MTB/RIF) определения лекарственной устойчивости.

Важнейшая на сегодня задача в рамках борьбы с ТБ – сократить время лечения, чтобы помочь пациентам завершить лечение, побороть болезнь и вернуться к активной жизни. В настоящее время менее 50% пациентов с

М/ШЛУ-ТБ успешно излечиваются, но ВОЗ ставит своей целью к 2015 г. довести этот показатель до 75% [87].

В целом, системы здравоохранения должны стать более ориентированными на человека, что позволит обеспечить, что услуги по диагностике, лечению и помощи при ТБ будут бесплатными и доступными для всех, всегда и везде, где они необходимы. Кроме того, нужны более эффективные лекарства и вакцины, а также основанные на фактических данных подходы к паллиативному лечению [87].

Таким образом, в настоящее время эпидемиологическая ситуация как в целом по туберкулезу, так и в частности по распространению его лекарственно устойчивых форм, является сложной. Увеличение числа больных с МЛУ-формой заболевания несет в себе угрозу перехода эпидемии обычного заболевания в разряд лекарственно устойчивого, что чревато как значительным ухудшением эпидемиологической ситуации, так и возрастанием финансовых затрат на борьбу с этим тяжелым инфекционным заболеванием. В связи с этим изучение организационных форм лечения больных с МЛУ ТБ представляет большую значимость. Особое внимание в последнее время уделяется вопросам эффективности принудительного лечения туберкулеза и поиск новых организационных форм лечения больных из группы социального риска, а также подходов к лечению для социально-дезадаптивных лиц.

1.4 Принудительное лечение туберкулеза, как организационная форма оказания медицинской помощи

В каждой стране на законодательном уровне регулируются правовые отношения между государством и гражданами, которые больны заразными формами туберкулеза и сознательно уклоняются от лечения. Все принятые законодательные акты направлены на сохранность здоровья граждан и ограждения от представляющего опасность для окружающих инфекционного заболевания, а также с целью избежать эпидемиологической вспышки.

Основанием для отправки на принудительное лечение может служить наличие открытых форм туберкулеза и сознательное уклонение больного от назначенного врачом курса лечения.

Создание условий повышающих приверженность к непрерывному лечению - это наиболее важная составляющая в контроле за туберкулезом в любой стране [88, 89]. Причины низкой приверженности к лечению не только многоаспектные, включающие в себя как характеристики отдельного больного, так и множество социальных и экономических условий, которые влияют на весь комплекс мероприятия по профилактике и контролю за туберкулезом [90].

Необходимо помнить, что несоблюдение режима - это результат столкновений между необходимостью лечиться и миром, где есть работа, семья, друзья, развлечения и другое [91]. На сегодняшний день известно более 200 различных факторов, которые влияют на соблюдение режима лечения. Анализ многих исследований показал, что излечения более 90% случаев можно достичь только в программах, где особое внимание уделяется

непосредственному наблюдению за лечением и применяются различные виды поощрений и мотивирования [92,93].

Мотивация является процессом целенаправленной, организованной и устойчивой деятельности, который направлен на удовлетворение потребности. Важнейшими факторами, регулирующими мотивацию личности, являются ценностные ориентации: политические, мировоззренческие, нравственные убеждения человека, глубокие и постоянные привязанности, принципы поведения. Болезнь меняет восприятие настоящего, перспективу на будущее, препятствует достижению многих целей. Она содержит угрозу утраты здоровья и трудоспособности, изменения личностного и социального статуса, угрозу смерти. В итоге происходит переоценка личностных ценностей и мотивации [95, 96, 97].

Как, одному из способов удержания больных туберкулезом на лечении, при Советском Союзе принудительному лечению придавалось большое значение. Об этом свидетельствует тот факт, что в условиях реализации "Программы борьбы с туберкулезом в РСФСР на 1977-1980 гг." в первом ее пункте было указано на необходимость обеспечения выполнения Указа об обязательном лечении больных с заразными формами туберкулеза и принудительном лечении больных с заразными формами туберкулеза, нарушающих режим лечения [98]. При этом широко обсуждалась недостаточная правовая база принудительного лечения, создающая определенные трудности при его организации [99,100]. И в последующие годы появились публикации о том, что такие стационары себя не оправдали [101, 102].

В США также применяются меры принуждения и заключения в места лишения свободы в отношении больных туберкулезом, у которых отсутствует мотивация к обследованию и лечению, однако при этом широко обсуждают связанные с этим принуждением моральные проблемы [103, 104, 105, 106, 107]. При этом отмечают, что лечение туберкулеза является классическим примером балансирования между интересами здоровья общества и свободой выбора индивидуума [108]. По мнению исследователей, именно меры принуждения и заключения способствовали повышению мотивации к лечению многих больных туберкулезом в Нью-Йорке [109].

Но большинство авторов считают, что мотивацию больных к лечению формирует дружелюбное поведение персонала и свободная, непринудительная атмосфера, гуманное отношение к больным [110, 111].

ВОЗ, исходя из принципов защиты прав человека, категорически против применения данного метода лечения туберкулеза. В то же время фтизиатры стран бывшего Советского Союза не видят ничего осудительного в использовании принудительного лечения больных, уклоняющихся от лечения, как одного из вынужденных мер достижения излечения не приверженных к длительному контролируемому лечению.

В целом на сегодняшний день нет единого мнения по отношению принудительного метода лечения туберкулеза.

Углубленное изучение опыта разработки законодательно-нормативных актов по вопросам, регулирующим проведение принудительного лечения больных туберкулезом в странах СНГ, показал, что в частности, в России были разработаны и внедрены целевые правительственные программы «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998-2004гг», «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002-2006гг.)», что позволило улучшить ситуацию в определенной мере [114].

Принудительное привлечения больных к лечению в Российской Федерации оказывается на основании следующих нормативно-правовых актов.

В соответствии с п. 2 ст. 10 ФЗ РФ от 18.06.01 № 77 ФЗ «О предупреждении распространения туберкулёза в РФ» «Больные заразными формами туберкулёза, неоднократно нарушающие санитарно-противоэпидемический режим, а также умышленно уклоняющиеся от обследования или от лечения туберкулёза, на основании решений суда госпитализируются в специализированные медицинские противотуберкулёзные организации для обязательного обследования и лечения» [112].

Разработан и внедрён порядок привлечения больных к лечению по решению суда с использованием положения Гражданско-процессуального кодекса РФ № 138-РФ от 14.12.02 (п. 3, ст. 11).

Приказ МЗ РФ №109 от 21.03.03 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» направлен на укрепление взаимодействия ведомственных и гражданских противотуберкулезных служб на всех уровнях, унификацию и единые подходы к профилактике, лечению и диагностике туберкулеза, что является первостепенным в лечении больных ТБ и профилактике возникновения ТБ МЛУ [113].

Кононец А.С. и др, 2004 в своей работе представили данные о снижении темпов заболеваемости и смертности за 5 летний период внедрения правительственных программ и приказа №109. Так, в 2003 году в УИС впервые выявлено 17,6 тыс. больных туберкулезом, т.е. 15% от всех впервые зарегистрированных больных в России. В следственные изоляторы поступило 17,3 тыс. больных активным туберкулезом. Среди впервые выявленных больных 75% не знало о своем заболевании.

Высокая распространенность полирезистентного туберкулеза вызывает, по словам авторов, особую озабоченность. Для продолжения лечения больных активным туберкулезом после освобождения учреждения УИС заблаговременно направляют извещения в территориальные противотуберкулезные службы по месту жительства осужденного, а те проводят работу с семьями больных. Такая работа проводится в ряде областей и республик России, где успешно работают программы социальной реабилитации и поддержки больных [115].

С 2000 года в г.Томске проводится лечение ТБ МЛУ в местах лишения свободы. В результате в Томской области эффективность лечения впервые

выявленных больных по показателям прекращения бактериовыделения составляет 88%, закрытие полостей распада – 77,2%.

В действующем законодательстве РФ существуют значительные пробелы, препятствующие организации и проведению принудительной госпитализации уклоняющихся от лечения больных с заразной формой туберкулёза: не предусмотрены порядок, сроки и возможность рассмотрения заявлений в отсутствие больного, не прописана ответственность больного за неисполнение решения суда. Новой редакцией Закона «Об исполнительном производстве» (ст. 85, ФЗ от 02.10.07 № 229-ФЗ) не предусматривается исполнение решения суда судебными приставами. Теперь эта задача возлагается на медицинских работников, что на практике невозможно. При невыполнении больными решения суда, повторных отрывах от лечения актуальным становится отсутствие механизма, ограничивающего передвижение таких больных, и привлечения к уголовной ответственности за распространение туберкулёза среди окружающих [116].

Анализ результатов проведенной работы показал, что привлечение к принудительному лечению по решению суда бактериовыделителей, упорно от него уклоняющихся, даёт возможность значительно улучшить исходы туберкулёза. При этом, сохраняется группа больных, для которой существующая система мероприятий оказывается недейственной [117]. Поэтому дополнительно в России в ряде областей внедряются пилотные «пациент – ориентированные» проекты «патронажа на дому», дневных стационаров и различных программ по поиску и повышению приверженности к лечению заразных больных из социально-дезадаптивных групп (программа «Спутник» г.Томск).

В Казахстане также достаточно широко практикуются принудительные меры лечения туберкулеза. Во всех регионах страны открыты стационары или отделений для проведения лечения больных, уклоняющихся от лечения, в принудительных условиях. На сегодняшний момент существует 17 отделений закрытого типа для принудительного лечения на 685 коек. В 2011 году в данных отделениях пролечен 1051 (4,1%) больной от 25611 активного контингента, в 2012 году – 846 (3,5%) от 24265 контингента. Среди больных, пролеченных в принудительных стационарах, преобладали больные, получающие лечение по МЛУ ТБ: 627(59,7%) в 2011 году и 466(55,1%) в 2012 году [118].

Принудительное лечение осуществляется на основании Кодекса от 18.09.2009 года № 193-IV Закона Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения». Согласно статье 107, п. 3 решение о принудительном лечении граждан, больных заразной формой туберкулеза и уклоняющихся от лечения, принимается судом по представлению органов (организаций) здравоохранения при наличии отказа больного от лечения, зафиксированного в медицинской документации [119].

Вопрос организации принудительного лечения больных туберкулезом регламентируется Приказом МЗ РК №729 от 17.11.09 г. «Об организации принудительного лечения, а также режима пребывания больных в

специализированных противотуберкулезных организациях» [120]. В принятом Кодексе глава 18 «Оказание медико-социальной помощи больным туберкулезом» говорится об оказании медико-социальной помощи больным туберкулезом, бесплатном лечении и обеспечении лекарственными средствами, порядке признания гражданина больным заразной формой туберкулеза, обязательной госпитализации, добровольном или принудительном лечении в стационаре и другой социальной помощи.

В этих нормативных документах определен:

- порядок оказания медико-социальной помощи больным туберкулезом (статья 105);

- порядок признания гражданина больным заразной формой туберкулеза (статья 106);

- основание и порядок направления граждан, больных заразной формой туберкулеза на принудительное лечение (статья 107);

- права больных заразной формой туберкулеза, находящихся на принудительном лечении (статья 108);

- порядок лечения и содержания больных заразной формой туберкулеза в специализированных противотуберкулезных организациях (статья 109);

- порядок медицинского наблюдения и лечения больных заразной формой туберкулеза после окончания принудительного лечения (статья 110);

- порядок оказания социальной помощи больным заразной формой туберкулеза (статья 111).

При этом надо учесть, что принудительное лечение в нашей стране применяется только больным с заразной формой туберкулеза.

Для определения пациента на принудительное лечение в Суд направляются медицинские документы только по решению центрально-врачебной консультативной комиссии (ЦВКК) больных, неоднократно нарушавших предписанный режим лечения и по отношению которых оказались недейственными все методы привлечения их к контролируемому лечению. Это направлено на защиту прав всего общества, в первую очередь, близких и родных самого больного, уклоняющегося от лечения, чтобы они не заражались устойчивыми формами ТБ. Принудительное лечение финансируется исключительно за счет финансовых средств страны [120].

Находящиеся на принудительном лечении туберкулеза граждане продолжают пользоваться всеми правами, в том числе за ними сохраняется рабочее место, пребывание на принудительном лечении засчитывается в общий трудовой стаж, а также не влечет за собой наличия судимости [121].

Кроме вышеупомянутого Кодекса и Приказа, регламентирующего принудительное лечение в правовом поле существует еще ряд документов, в которых гарантирующие права граждан на получение бесплатной медицинской помощи, где также освещаются вопросы лечения туберкулеза.

Правительством Республики Казахстан принята Национальная программа борьбы с туберкулезом, которая предусматривает бесплатное лечение и

обследование больных туберкулезом. Программа по снижению заболеваемости туберкулезом является одной из приоритетных направлений Программы «Здоровый образ жизни», утвержденной постановлением Правительства № 1260 от 21 декабря 2007 года. Целью программы является снижение заболеваемости и распространенности туберкулеза в республике путем повышения санитарно-гигиенической грамотности населения, привития навыков сохранения и укрепления здоровья, здорового образа жизни и формирования ответственного отношения к здоровью. Целевыми группами является все население Республики Казахстан, а также среди групп риска: лица, употребляющие ПАВ, страдающие алкоголизмом, наркоманией, и лица, находящиеся в местах лишения свободы [122].

Основные Приказы, по которым осуществляется оказание противотуберкулезной помощи населению Республики Казахстан, это:

- Приказ МЗ РК №131 от 14.03.2011 г. «Положения о деятельности противотуберкулезных организаций» [123];
- Приказ МЗ РК №218 от 25.04.11 г. «О некоторых вопросах по борьбе с туберкулезом» [123];
- Приказ МЗ РК №404 от 17.06.2011 г. « О мерах совершенствования мероприятий по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан» [123];
- Приказ № 452 от 27 июля 2007г. «Об утверждении Положений о деятельности противотуберкулезных организации и государственных органов санитарно-эпидемиологической службы по борьбе с туберкулезом» [124];
- Приказ № 466 от 3 августа 2007г. «Об утверждении некоторых Инструкций по борьбе с туберкулезом» [125];
- Приказ 245 от 23.04.2007г. «О совершенствовании мероприятий по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан» [126].

Указанные приказы регламентируют деятельность противотуберкулезных организаций, утверждают положения и инструкции по осуществлению мероприятий, направленных на борьбу с туберкулезом, и их совершенствование в современных условиях.

Учитывая рост распространенности мультирезистентных форм туберкулеза, было принято Постановление Правительства № 1263 от 21 декабря 2007г. «Об утверждении мер по защите населения от туберкулеза, направленные на предупреждение и распространение туберкулеза» [127], и утвержден Приказ 129 от 10.03.2009г. «Об усилении мер по предупреждению формирования резистентных форм туберкулеза» [128].

Однако, несмотря на принятое законодательство, ряд мероприятий не осуществляется или осуществляется не полной степени. Так, больные не получают социальной помощи, после выписки из специализированного отделения не всегда могут трудоустроиться, не имеют собственного жилья, что также служит одной из причин социально-дезадаптированного поведения. Кроме того, больные данной категории нуждаются в продолжении лечения в

санатории, которые сокращаются из года в год. Основное большинство лиц, находящихся на принудительном лечении, страдают хроническим алкоголизмом и наркоманией. В связи с этим, лечение данного контингента должно контролироваться совместно специалистами фтизиатрами и наркологами, что в Кодексе не отражено. Необходимо этих лиц кодировать от этих вредных привычек, поскольку в противном случае больные после выписки из специализированного отделения прекращают наблюдаться в противотуберкулезных диспансерах и организациях ПМСП.

Учитывая, что рост заболеваемости туберкулезом в пенитенциарной системе, увеличивающее число больных туберкулезом, освобождающихся из заключения и уклоняющихся от дальнейшего лечения, что ведет к росту и развитию заразных форм туберкулеза, в целях решения вопроса лечения таких больных был утвержден совместный Приказ Агентства РК по делам здравоохранения от 13.12.2000 года N799 и приказ МВД РК от 6.12.2000 года N668 «Об организации принудительного лечения граждан, больных заразной формой туберкулеза» [129, 130].

Также Кодексом и нормативно-правовыми актами не оговорены вопросы организации и контроля за режимом лечения больных после окончания принудительного лечения в отделениях для хронических заразных больных, поскольку эти отделения для хронических заразных больных не являются учреждениями закрытого типа и заразные больные имеют возможность свободного их посещения, что также ведет к активизации рискованного поведения и нарушения лечения.

Нет нормативных актов, утверждающих открытие туберкулезно – наркологических отделений закрытого типа для лечения больных заразным туберкулезом легких и алкоголизмом, уклоняющихся от противотуберкулезного и противоалкогольного лечения.

Кроме того, как показывает зарубежный опыт для увеличения приверженности и повышения эффективности лечения туберкулеза и необходимо внедрение и разработка «пациент-ориентированных» и стационар замещающих программ.

Таким образом, принудительное лечение больных заразной формой туберкулеза является одним из видов противотуберкулезной помощи, направленной на повышение эффективности лечения больных заразной формой туберкулеза и требует внимательного подхода к вопросам, как его организации, так и реализации не только в стенах специализированного противотуберкулезного отделения, но и на дальнейших его этапах.

В целом, анализ существующей скудной литературы по вопросам принудительного лечения туберкулеза свидетельствует об отсутствии единого мнения среди ученых мира в необходимости и целесообразности применения принудительных мер при лечении больных туберкулезом. Нет данных об эффективности принудительного лечения туберкулеза.

2 ПРОГРАММА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика объектов исследования, программа исследования

Научное исследование выполнялось в течение 2010 – 2013 гг.

Объектом исследования выступили больные туберкулезом в категории IV Атырауской и Южно-Казахстанской областей, а также пациенты, получавшие лечение на принудительной основе в Южно-Казахстанской области.

Обоснование выбор регионов исследования. Проведенный анализ заболеваемости туберкулезом в Республике Казахстан за 2002-2012 гг. (Глава 3) показал, что Атырауская область входит в зону повышенного риска по туберкулезу, т.е. с высокими показателями заболеваемости МЛУ ТБ. В данном регионе складывается крайне негативная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости лекарственно-устойчивым формами туберкулеза. С 2006 по 2012 гг. область постоянно превышала среднереспубликанские показатели по МЛУ ТБ.

В свою очередь, Южно-Казахстанская область входит в зону с пониженным риском по показателям, как общей заболеваемости и смертности от туберкулеза, так и по показателям заболеваемости лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Характеристика исследуемых областей.

Атырауская область – по данным Агенства по статистике Республики Казахстан за 2012 г. численность населения составляет 543 тыс. человек, территория – 118,6 тыс.кв.м. 48% населения проживает в городе, 52% на селе.за последние годы в области отмечается положительная динамика демографических показателей. В 2012 году рождаемость составила 28,6 на 100 тыс населения, смертность снизилась до 7,0 на 100 тыс.населения, зафиксирован рост естественного прироста до 21,5 на 1000 человек. Среди проблемных вопросов здравоохранения Атырауской области можно отметить, кадровый дефицит, преимущественно в организациях ПМСП и сельской местности; рост заболеваемости болезнями системы кровообращения, онкозаболеваемость, сахарный диабет; низкий уровень общественного здоровья женщин и детей. При имеющейся стабильности, показатели по туберкулезу отстаются высокими по сравнению с республиканскими. Основу экономики региона составляет нефтедобыча.

Южно-Казахстанская область, где проживает 2,46 млн. человек, является густонаселенной территорией Казахстана. Этот регион характеризуется самой высокой рождаемостью в стране 75,967 тыс. в год и занимает первое место по количеству многодетных семей. Область находится в наиболее южной части Республики Казахстан и является промышленно – сельскохозяйственной территорией. Уровень прироста населения по области опережает темпы роста численности населения в других регионах, а высокая рождаемость связана с традиционным укладом жизни в регионе (многодетность) и большая доля сельского населения. По Республике доля городского населения составляет

53,5%, в ЮКО 37,5 и, соответственно доля сельского населения в составляет 46,5% против 62,5%.

По данным Министерства финансов РК и Агенства по статистике РК индекс бедности в регионе является одним из высоких по стране (10%), превышая среднереспубликанский показатель (7,5%). В ЮКО отмечены низкие по величине среднедушевые денежные доходы (57% от среднереспубликанского уровня), и низкая средняя величина зарплаты (64,6 тыс. тенге, что на 30,6% ниже среднереспубликанского уровня). Регистрируется высокий уровень безработицы, что увеличивает количество социально-дезадаптивного контингента в регионе.

Базой исследования явились ГУ «Атырауский областной противотуберкулезный диспансер» и ГУ «Областная противотуберкулезная больница» Южно-Казахстанской областей, предоставляющие медицинскую помощь больным лекарственно-устойчивым туберкулезом, а также оказывающие лечение на принудительной основе для особо опасных больных заразными формами туберкулеза.

ГУ «Атырауский областной противотуберкулезный диспансер» - на 405 коек расположен на окраине города, оказывает помощи населению города Атырау и всех районов областей. Имеет 7 стационарных отделений, 1 диспансерное отделение, бактериологическую лабораторию, рентгенологическое отделение, а также параклинические подразделения.

Распределение коек по отделениям ГУ «Атырауский областной противотуберкулезный диспансер»:

1 отделение – 60 коек для лечения больных чувствительными формами туберкулеза с бактериовыделением;

2 отделение – 60 коек для лечения больных чувствительными туберкулеза формами туберкулеза с бактериовыделением;

4 отделение – 45 коек для лечения больных чувствительными туберкулеза формами туберкулеза без бактериовыделением;

5 отделение – 100 коек для МЛУ ТБ;

ЛХО – 50 коек, в том числе 15 коек для лечения внелегочного ТБ и диагностических коек;

6 отделение – 30 коек для принудительного лечения;

ДЛО – 60 коек, в том числе 15 коек для лечения МЛУ ТБ.

Выполнение плана койко-дней в 2012 году составил 74,1%; работа койки 252 дня; среднее пребывание больного на койки 95,7 дней; оборот составил 2,6; больничная летальность – 4,7.

ГУ «Областная противотуберкулезная больница» Южно-Казахстанской области специально предназначен для лечения больных с лекарственной устойчивостью мощностью в 100 коек. Данный стационар расположен в Сайрамском районном центре ЮКО.

Таблица 1 - Основные показатели работы ГУ «Областная противотуберкулезная больница» Южно-Казахстанской области за 2008-2012 гг.

Годы	2008	2009	2010	2011	2012
Количество коек	160	160	100	100	100
Количество коек для принудительного лечения	40	40	60	60	60
Количество, поступивших больных	894	540	482	407	271
Количество выписанных больных	830	529	445	443	259
Количество, пролеченных больных в принудительном отделении	55	77	66	62	76
Проведено к/дней	74007	59398	75944	59821	48954
Средняя длительность пребывания на койке	78,8	106,9	150,9	145,8	155,6
Летальность	16	26	29	28	17
Закрытие полости распада	21,9	10,3	9,4	4,0	6,9
Абацилирование	65	74,9	87,8	64,0	81,4
Среднегодовая работа койки	336	270	345	285	306

За анализируемый период отмечается сокращение количества коек с 160 до 100, однако увеличилось количество коек для принудительного лечения с 40 до 60 коек (Таблица 1). В настоящее время в диспансере работает 3 отделения: 1 - для лечения больных с МЛУ и ШЛУ ТБ на 30 коек, 2 - для принудительного лечения на 60 коек, 3 - для симптоматического лечения хронических больных – 10 коек. В среднем в год получают лечения около 500 пациентов, принудительно 70-80 пациентов. В среднем абацилирование составляет – 75%, закрытие полостей распада – 10,5%, летальность – 23,2. Расходы на медикаменты – 1247 тенге в день, расходы на питание – 420 тенге в день. Около 60% пациентов специального отделения, получающих принудительное лечение, страдают алкоголизмом, около 20% госпитализированных страдают наркотической зависимостью. На базе клинической лаборатории функционирует бактериоскопическая лаборатория, оснащена бинокулярным микроскопом, полуавтоматическим биохимическим

анализатором. Лаборатория проводит для туберкулезного отделения анализ крови, мочи, биохимические анализы, бактериоскопию мокроты.

Программа, этапы проведения исследования и методы анализа, исходя из задач исследования, представлены на следующей таблице 2.

Таблица 2 - Программа исследования и этапы исследования

Задачи исследования	Этапы исследования	Материалы исследования, регистрационные документы	Методы
<p>Провести анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу и МЛУ ТБ в Казахстане, в том числе дать сравнительную характеристику областей с высокими и низкими показателями, на примере Атырауской и Южно-Казахстанской областей</p>	<p>I Этап: А) анализ современного состояния заболеваемости туберкулезом и МЛУ ТБ мире; актуальные проблемы организации противотуберкулезной службы в Казахстане; анализ современного отечественного и зарубежного опытов по вопросам организации борьбы с заболеваемостью туберкулезом среди социально-дезадаптированных лиц; Б) анализ законодательно-нормативной базы Республики Казахстан по вопросам регулирующим проведение принудительного лечения больных туберкулезом; В) Анализ эпидемиологических показателей заболеваемости туберкулезом и МЛУ ТБ, показателя смертности от туберкулеза по Республике Казахстан, Атырауской и Южно-Казахстанской областей за 2002-2012 годы.</p>	<p>Литературные источники по проблемам туберкулеза (138 источников литературы).</p> <p>Нормативно-правовые акты РК</p> <p>Официальные данные МЕДИНФОРМ по туберкулезу в РК 2002-2012гг. Ежегодные Статистические обзоры по туберкулезу в Республике Казахстан Национального Центра проблем туберкулеза</p>	<p>Исторический, информационно-аналитический</p> <p>Контент-анализ</p> <p>Информационно-аналитический, Методы вариационной статистики</p>

Продолжение таблицы 2

<p>Дать характеристику больных туберкулезом лекарственной устойчивостью, пролеченных в категории IV исследуемых областей по социальным, демографическим и клиническим характеристикам;</p>	<p>2 Этап: Анализ социально-демографических и клинических характеристик</p>	<p>и ТБ 01 IV категория – медицинская карта больного туберкулезом IV категории, характеризующая исходы заболевания больных, закончивших интенсивную и поддерживающую фазу лечения.</p> <p>База данных «Национальный реестр больных туберкулезом» МЗ РК.</p> <p>Количество наблюдений: Атырауская область - 2516 больных, ЮКО – 2866 больных.</p>	<p>Сплошное эпидемиологическое когортное исследование в ретроспективе за 2008-2012гг.</p> <p>Статистический методы - расчет средних величин, ошибки средней, оценка достоверности, t-критерия Стьюдента, z-критерий, хи-квадрат тест</p>
<p>Определить основные факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом в категории IV на уровне областей;</p>	<p>3 Этап: Анализ связей между факторами риска и результатами лечения больных туберкулезом в категории IV по конечным исходам заболевания, состоявших на учете с 2008 по 2012 гг. в Атырауской области и ЮКО</p>	<p>и ТБ 01 IV категория – медицинская карта больного туберкулезом IV категории, характеризующая исходы заболевания больных, закончивших интенсивную и поддерживающую фазу лечения.</p> <p>База данных «Национальный реестр больных туберкулезом» МЗ РК.</p> <p>Количество наблюдений: Атырауская область - 2516 больных, ЮКО – 2866 больных.</p>	<p>Сплошное эпидемиологическое когортное исследование в ретроспективе за 2008-2012гг.</p> <p>Статистический методы - расчет средних величин, ошибки средней, оценка достоверности, t-критерия Стьюдента, z-критерий, хи-квадрат тест, лог-биномиальное моделирование</p>

Продолжение таблицы 2

<p>Изучить эффективность принудительного лечения больных туберкулезом по конечным исходам заболевания и дать характеристику больным, находящимся в специализированных учреждениях</p>	<p>4 Этап: Оценка эффективности принудительного лечения больных туберкулезом по конечным исходам заболевания, пролеченных в ГУ «Областная противотуберкулезная больница» ЮКО в 2008-2012 гг.</p>	<p>Выкопировка данных истории болезни больных (учетная форма № 003/у история болезни), пролеченных в ГУ «ОПТЬ» ЮКО. Объем наблюдений 502 больных.</p> <p>ТБ 01 – медицинская карта больного туберкулезом, характеризующая исходы заболевания больных, закончивших интенсивную и поддерживающую фазу лечения.</p> <p>База данных «Национальный реестр больных туберкулезом» МЗ РК. Количество наблюдений: 233 больных</p>	<p>Ретроспективное когортное исследование за 2008-2012 гг., простая случайная выборка сгенерированная программой Случайных чисел R3.0.0.</p> <p>Статистический метод - расчет средних величин, ошибки средней, оценка достоверности, логистический регрессионный анализ, аналитический</p>
<p>Изучить особенности лекарственного менеджмента ПТП и дать экономическую характеристику лекарственной помощи при лечении больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью в режиме категории IV.</p>	<p>А) Анализ закупа и оснащения ПТП в ЮКО Б) Анализ затрат на ПТП при лечении туберкулеза больных в режиме категории IV.</p>	<p>Отчеты по оснащению ПТП управления здравоохранения ЮКО.</p> <p>Данные лечения 502 больных лекарственно-устойчивым туберкулезом из историй болезни ГУ «ОПТЬ» ЮКО.</p> <p>Журнал регистрации ПТП ТБ 12 ГУ «ОПТЬ» ЮКО.</p>	<p>Наблюдения в ретроспективе за 2008-2012гг.</p> <p>Расчет средних величин, экономический, ABC-анализ.</p>

Продолжение таблицы 2

<p>Разработать и внедрить рекомендации по совершенствованию оказания противотуберкулезной помощи лекарственной устойчивостью на уровне областей.</p>	<p>5 Этап: На основе выявленных проблем представлены предложения для повышения эффективности лечение больных туберкулезом категории IV на уровне областей. Разработаны рекомендации по оптимизации лечения не приверженных больных из социально-дезадаптивных групп, уклоняющихся от лечения</p>	<p>Акты внедрения</p>	<p>Аналитический</p>
--	--	-----------------------	----------------------

На первом этапе исследования проведен анализ современного состояния заболеваемости туберкулезом и лекарственно-устойчивым туберкулезом в Республике Казахстан и мире по данным литературных источников, в том числе поиск в Интернете, исследованы современный отечественный и зарубежный опыт по организации борьбы с заболеваемостью туберкулезом среди социально-дезадаптированных лиц (алкоголиков, больных наркоманией, лиц без определенного места жительства и др.). Выделены основные актуальные проблемы современной фтизиатрии. Закономерности эпидемиологии туберкулеза достаточно сложны. Необходимо отметить, что современная эпидситуация туберкулеза осложняется распространением лекарственных форм МБТ и значительным снижением приверженности к лечению больных. Возрастает количество лиц, уклоняющихся от лечения. На процесс его распространения среди населения оказывает влияние множество факторов в разной степени отраженных общепринятыми показателями. Изучены показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза по Республике Казахстан в разрезе областей за 2002-2012 годы, на основе официально утвержденных статистических данных МЕДИНФОРМ.

Организация принудительного лечения может проводиться только в соответствии с утверждающими нормативно-правовыми актами, принятыми в нашей стране, поэтому изучение эффективности его применения тесно взаимосвязано с правилами его проведения, режима и сроков лечения, степени излеченности больного и пр., оказывающих свое влияние на рост заболеваемости туберкулеза в стране. В этой связи был проведен контент-анализ нормативно-правовой базы, регулирующей вопросы организации и проведения принудительного лечения больных заразными формами туберкулеза.

На втором и третьем этапе, с целью описания когорты и определения факторов, влияющих на эффективность лечения больных туберкулезом категории IV на региональном уровне, была проведена сравнительная характеристика исходов лечения пациентов в ЮКО и Атырауской области. Исследуемую когорту составили все больные ТБ туберкулезом категории IV в Атырауской и Южно-Казахстанской областях, закончивших интенсивную и поддерживающую фазу лечения с 2008 по 2012 гг. Данные были выкопированы сплошным методом утвержденной учетной документации ТБ01. Количество наблюдений в Атырауской области составила - 2516 больных, в ЮКО – 2866 пациентов.

Общеизвестно, что лечение туберкулеза состоит из 2 фаз: интенсивной (проводящейся в стационаре) и поддерживающей (амбулаторный этап). Критериями для выписки из стационара с улучшением является конверсия мазка, однако больной может быть выписан с клиническим улучшением из стационара, а затем на фазе поддерживающей терапии прервать лечение и не закончить его. Поэтому интерес представлял не только анализ стационарного этапа лечения, но конечный исход заболевания. На этом этапе было оценено

влияние факторов риска, нерегулярного приема ПТП, перерывов в лечении, нарушений режима, и социально-демографических характеристик на лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Путем оценки достоверности различий относительных величин по z-критерию двусторонний вариант (аналог t-критерия Стьюдента, который применяется для сравнения долей) и критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса, были выявлены основные предрасполагающие факторы к развитию лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и переходу больных в категорию IV. Выделена группа риска неприверженных пациентов с лекарственной устойчивостью.

На четвертом этапе была поставлена задача, изучить эффективность принудительного лечения больных туберкулезом. Проблема прерывания лечения, низкая мотивация и приверженность к лечению вынуждает государство применять принудительные меры лечения для больных, представляющих опасность для общества. Проведенный анализ 233 больных, пролеченных в специализированном отделении ГУ «ОПТБ», позволили оценить эффективность и экономическую целесообразность применения данного метода в современной практике здравоохранения. На данном этапе больные были отобраны методом сплошного ретроспективного наблюдения. Информация была отобрана из медицинской карты больного туберкулезом ТБ01 базы данных Национальный регистр туберкулезных больных.

Адекватная химиотерапия при туберкулезе не возможна без полного оснащения ПТП медицинских организаций. В связи с чем, на последнем пятом этапе исследования были изучены вопросы лекарственного менеджмента ПТП в Республике Казахстан и Южно-Казахстанской области. А также просчитаны затраты на ПТП при лечении 502 больных, отобранных ранее с ГУ «ОПТБ» ЮКО. Для этого была отобрана информация из историй болезни и журнала регистрации ПТП ТБ-12.

Вся многообразная полученная информация в ходе исследования была использована для разработки предложений и рекомендаций по повышению эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и оптимизации оказания противотуберкулезной помощи на региональном уровне.

2.2 Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения, связанных с этим задач были использованы современные методы проведения исследований:

- выкопировка данных из истории болезни (форма 003/у) и медицинской карты больного туберкулезом (ТБ01);

- информационно-аналитический – анализ директивных и нормативных документов, отчетной документации, современных библиографических научных источников;

- статистический - определение средних величины со значениями их стандартной ошибки, для определения достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента, критерий соответствия (χ^2), z-критерий, регрессионный анализ, лог-биномиальное моделирование;

- экономический – ABC-анализ.

Материалами исследования послужили данные учетной формы № 003/у история болезни и учетная форма ТБ01.

ТБ 01 – это медицинская карта больного туберкулезом, заполняется на каждый случай лечения больного туберкулезом, а также при перерегистрации на курс повторного лечения, по месту его прикрепления, районным врачом-фтизиатром, либо врачом-фтизиатром стационара после постановки диагноза «туберкулез» или после принятия решения о присвоении другого типа больного туберкулезом на ЦВКК. Данная карта предназначена для регистрации информации о больном на протяжении всего курса химиотерапии и является входным документом компьютерной программы слежения Национальный регистр больных туберкулезом МЗ РК.

Информация о использовании противотуберкулезных препаратов каждого больного собиралась из учетной формы ТБ 12 – журнал регистрации ПТП.

2.2.1 Метод оценки затрат на лекарственные препараты

ABC-анализ – это вспомогательный вид клинико-экономического анализа, который направлен на постоянный мониторинг и анализ затрат на лекарства и медицинские услуги в типичной практике, при данном виде анализа проводится оценка по объемам затрат, частоте применения и степени жизненной важности лекарственных средств. Метод ABC-анализа предусматривает распределение (ранжирование) объектов исследования по доле затрат на каждую из них в общей структуре расходов от наиболее затратных к наименее затратным с выделением трех групп: А, В и С. При этом определяют в процентном отношении показатели затрат на каждую группу объектов исследования и соотношение изучаемых объектов по группам. Группа «А» – наиболее затратная (80% всех расходов), «В» - среднетратная (15% всех расходов), и малозатратная группа «С» (5% всех затрат). На основании данных по кумулятивному проценту расхода ЛС распределись на группы А, В, С.

Для расчета затрат на противотуберкулезные препараты, было просчитано общее количество, принятых каждым больным ЛС. Для этого был составлен список противотуберкулезных препаратов, куда вошли препараты основного и резервного ряда (из журнала ТБ-12). Стоимость препаратов была взята из прайс-листов Национальной компании «СК Фармация» по состоянию на 01.01.2013 г. (Приложение 1).

2.2.2 Методы экспресс-диагностики лекарственной устойчивости

1. Культуральная диагностика туберкулеза на автоматизированной системе BACTEC MGIT – 960 с использованием жидких сред осуществляются следующим образом: пробирки MGIT с патологическим материалом ставятся на инкубацию в аппарат BACTEC MGIT-960, где происходит автоматический мониторинг флюоресценции каждые 60 минут. В случае роста МБТ (до уровня

105-106 КОЕ на 1 мл среды) прибор оценивает пробу как положительную и подает световой и/или звуковой сигнал. При отсутствии роста в течение шести недель (42 дня) прибор оценивает пробу как отрицательную.

2. Хайн-тест - молекулярно-генетический метод диагностики туберкулеза и определения лекарственной чувствительности. Тест основан на технологии DNA-STRIP и дает возможность определять принадлежность МБТ к туберкулезному комплексу и его устойчивость к основным ПТП. В течение 2-х дней выявляет мутации в генах МБТ, ответственных за устойчивость к основным и резервным ПТП, т.е. выявляет у больных наличие МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ задолго до получения результатов бактериологического анализа.

3. Генно-молекулярная технология Xpert MTB/RIF полностью автоматизированная система, проводящая ПЦР в реальном времени, в ходе которой происходит одновременная детекция ДНК МТВ комплекса и мутации гена в кодоне *rpoB*, ассоциированного с резистентностью к рифампицину в течение 2 часов. Система GeneXpert включает в себя компьютер, сканер для считывания штрих-кода и одноразовых картриджей, содержащих в себе реагент для проведения исследований. После 3-ступенчатой подготовки в лаборатории, образец вносится в картридж MTB/RIF и помещается в аппарат GeneXpert. С начала тестирования в системе GeneXpert автоматически проводит последующие шаги, включая амплификацию нуклеиновых кислот, выявление объекта секвенирования и интерпретацию результата.

2.2.3 Методы статистической обработки

Для решения поставленных задач в исследовании были использованы аналитический, статистический и экономический методы лечения. Статистическая обработка материала была произведена с применением современных методов вариационной статистики и современного программного обеспечения (SPSS и MS Excel, версии 7.0)

Наблюдения содержали переменные, из которых часть признаков явились качественными номинальными, часть – количественными непрерывными. Доля пропущенных значений составила менее 1%. В описательном анализе для вычисления категоричных перемен были подсчитаны процентные соотношения, а для непрерывных переменных вычислены среднее значение \pm стандартная ошибка (SE, ζ). Сравнение подгрупп было выполнено с использованием z-критерия и хи-квадрат теста.

Z-критерий, аналогичный критерию Стьюдента t, используется для сравнения долей, т.е. для проверки нулевой гипотезы о равенстве долей:

$$z = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{\zeta_1^2 + \zeta_2^2}} \quad (1)$$

где:

p_1 и p_2 – выборочные доли;

ζ_1 и ζ_2 – стандартная ошибка доли, которая равна:

$$\zeta = \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}} \quad (2)$$

где:

P – выборочная доля;

n – количество наблюдений.

Вычисленное значение z сравнивается с критическими значениями по таблице критических значений t (двусторонний вариант), о статистически значимом различии долей можно говорить, если значение z окажется «большим». При увеличении числа степеней свободы распределение Стьюдента стремится к нормальному, тогда критические значения z будут равны для 5% уровня значимости – 1,96, для 1% — 2,58.

Таблица сопряженности, или таблица контингентности, факторная таблица в статистике — средство представления совместного распределения двух переменных, предназначенное для исследования связи между ними. Таблица сопряженности является наиболее универсальным средством изучения статистических связей, так как в ней могут быть представлены переменные с любым уровнем измерения. Таблицы сопряженности часто используются для проверки гипотезы о наличии связи между двумя признаками с использованием точного теста Фишера или критерия согласия Пирсона хи-квадрат.

Суть критерия хи-квадрат заключается в том, что он сравнивает ожидаемые частоты появления каких-то событий и фактические частоты появления этих событий. Фактические частоты, которые иногда называют наблюдаемые частоты, принято обозначать буквой f_o (поскольку f — это начальная буква в слове «frequencies», т. е. частоты, а значок «o» внизу относится к слову «observe», что значит «наблюдать»). Ожидаемые частоты обозначаются буквой f_e (значок «e» внизу относится к слову «expect», что значит «ожидать»). Формула расчета критерия:

$$\chi^2 = \frac{(f_o - f_e)^2}{f_e} \quad (3)$$

Сделать вывод о достоверности различий можно лишь в том случае, когда экспериментальное значение χ^2 превысит критическое значение.

Приведенная ранее формула для χ^2 в случае таблицы 2x2 (то есть при 1 степени свободы) дает несколько завышенные значения (сходная ситуация была с критерием z). Это вызвано тем, что теоретическое распределение χ^2 непрерывно, тогда как набор вычисленных значений χ^2 дискретен. На практике это приведет к тому, что нулевая гипотеза будет отвергаться слишком часто. Чтобы компенсировать этот эффект, в формулу вводят поправку Йейтса:

$$\chi^2 = \sum \frac{(|f_o - f_e| - \frac{1}{2})^2}{f_e} \quad (4)$$

Для определения встречаемости был рассчитан величина «Р» по стандартной методике. Прогностический потенциал возможных предикторов был вычислен с использованием бинарного логистического регрессионного моделирования (одномерного).

Логистическая регрессия применяется для предсказания вероятности возникновения некоторого события по значениям множества признаков. Для этого вводится так называемая зависимая переменная Y , принимающая лишь одно из двух значений — как правило, это числа 0 (событие не произошло) и 1 (событие произошло), и множество независимых переменных (также называемых признаками, предикторами или регрессорами) — вещественных x_1, x_2, \dots, x_n , на основе значений которых требуется вычислить вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной.

Делается предположение о том, что вероятность наступления события $y = 1$ равна:

$$\mathbb{P}\{y = 1 | x\} = f(z),$$

где $z = \theta^T x = \theta_1 x_1 + \dots + \theta_n x_n$, x и θ — вектора-столбцы значений независимых переменных x_1, \dots, x_n и параметров (коэффициентов регрессии) — вещественных чисел $\theta_1, \dots, \theta_n$, соответственно, а $f(z)$ — так называемая логистическая функция (иногда также называемая сигмоидом или логит-функцией):

$$f(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}}. \quad (5)$$

Так как Y принимает лишь значения 0 и 1, то вероятность второго возможного значения равна:

$$\mathbb{P}\{y = 0 | x\} = 1 - f(z) = 1 - f(\theta^T x).$$

Для краткости функцию распределения Y при заданном x можно записать в таком виде:

$$\mathbb{P}\{y | x\} = f(\theta^T x)^y (1 - f(\theta^T x))^{1-y}, \quad y \in \{0, 1\}.$$

Фактически, это есть распределение Бернулли с параметром, равным $f(\theta^T x)$.

Разработка и сводка всех полученных результатов проводилась на основе созданной базы данных в MS Excel, SPSS 20. После статистической обработки, все полученные данные с помощью пакета MS Office переводились в таблицы, графики и рисунки, что значительно повысило их информативность и облегчило восприятие материала.

3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ И ТУБЕРКУЛЕЗУ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

3.1 Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу и МЛУ ТБ в Казахстане (2002-2012 гг.)

На фоне улучшения социальных условий и совершенствования мероприятий по внедрению новых технологий ускоренной диагностики туберкулеза и МЛУ ТБ, в стране наметилась значительное улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу. В 2012 году показатель заболеваемости по республике снизился на 50,5% и составил 81,7 против 165,1 в 2002 году на 100 тыс. населения. Снижение показателя отмечается во всех областях в среднем в 2 раза.

Официальные данные МЕДИНФОРМ по эпидемиологической ситуации по заболеваемости населения Республики Казахстан туберкулезом за 2002 - 2012 гг. представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Динамика заболеваемости туберкулезом в РК, 2002-2012 гг., (на 100 000 населения)

Области	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Республика Казахстан	165,1	160,4	154,3	147,3	132,1	126,4	125,5	105,3	95,3	86,6	81,7
Акмолинская	220,6	219,8	189,0	169,6	167,3	155,1	172,8	158,2	121,5	102,3	94,0
Актюбинская	259,4	279,7	242,6	208,3	163,4	145,4	124,4	96,0	79,3	76,4	74,0
Алматинская	123,1	120,6	108,9	113,7	106,0	98,7	100,5	90,9	80,8	75,8	76,7
Атырауская	242,6	225,7	218,1	209,7	204,4	181,9	157,3	123,1	115,7	107,5	102,0
Восточно-Казахстанская	149,6	143,2	153,2	152,8	144,1	138,3	129,0	121,4	124,0	109,9	101,1
Жамбылская	151,1	155,4	150,9	149,6	126,8	120,6	115,6	88,8	83,0	78,4	77,1
Западно-Казахстанская	222,6	208,8	189,8	182,6	171,9	159,8	142,9	105,5	95,7	86,0	76,7
Карагандинская	172,4	171,7	173,8	167,2	145,6	136,7	118,4	96,9	89,9	82,5	78,9
Костанайская	178,8	165,6	162,9	158,7	150,4	148,8	146,7	115,9	110,0	107,3	103,1
Кызылординская	292,2	278,2	255,0	233,3	193,7	167,1	154,3	118,5	107,5	97,9	92,0
Мангыстауская	237,9	217,7	209,2	209,4	166,0	157,9	152,7	118,4	98,1	84,9	81,2
Павлодарская	194,7	198,0	198,5	179,0	163,1	147,5	141,1	112,4	98,0	91,1	88,8
Северо-Казахстанская	140,7	134,1	183,7	181,7	167,2	167,2	156,2	119,5	105,7	85,8	86,3
Южно-Казахстанская	119,6	115,7	105,8	98,4	82,2	86,2	88,9	78,1	74,3	67,1	63,0
г.Алматы	69,4	72,3	69,9	67,7	65,2	72,2	83,3	75,4	70,1	68,5	63,4
г.Астана	162,8	132,7	113,7	111,7	111,3	128,3	218,2	191,8	165,6	138,1	111,4

Анализ официальных данных МЕДИНФОРМ за 2002-2012 гг. в Республике Казахстан определил тенденцию снижения заболеваемости туберкулезом во всех регионах.

Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу проводилась методом сравнения по исходному уровню интенсивного показателя в областях в сравнении с республиканским показателем заболеваемости туберкулезом. Выделены две группы областей: с исходно-превышающим среднереспубликанский показатель заболеваемости туберкулезом и с исходным показателем, низким по сравнению со среднереспубликанским показателем.

Критериями включения в зону риска области было превышение среднереспубликанского показателя хотя бы однократно за анализируемый период. Критериями включения области в зону с низким риском было показатели области не превышающие республиканские показатели в данный период.

Территории с исходно высоким показателем заболеваемости туберкулеза представлены в таблице 4.

Анализ заболеваемости выявил общую тенденцию снижения заболеваемости туберкулезом во всех областях территорий риска, особенно в Актюбинской, Кызылординской, Мангистауской, Западно-Казахстанской областях, где средний темп убыли составил более -10% ежегодно. Это говорит, о том, что в данных территориях риска складывается благоприятная ситуация и быстрый темп снижения за анализируемый период (2002-2012 гг.). Наиболее высокий показатель значения убыли зафиксирован Кызылординской области, и составил 1,8 в год.

В СКО отмечено снижение показателя заболеваемости туберкулезом по отношению среднереспубликанскому показателю в 2002 г. 140,7 на 100 тыс. населения, 2003 г. 134,1 на 100 тыс. населения и в 2011 году 85,9 на 100 тыс. населения. Общее снижение уровня заболеваемости туберкулезом отмечается в 1,6 раза за анализируемый период (средний темп убыли -5,5% ежегодно). В 2012 году зафиксировано превышение среднереспубликанского показателя до 86,3 на 100 тыс. населения, что все-таки определило область в зону риска.

В ВКО в 2002-2004 гг. и г.Астане в 2002-2006 гг. исходный уровень заболеваемости туберкулезом был ниже среднереспубликанского показателя, однако последующие года эти территории вошли в группу риска и к 2012 году в 1,2 и 1,4 раза превышают республиканский показатель соответственно. В г.Астане средний темп убыли составил 1,2%, т.е. снижение показателей заболеваемости туберкулезом в данном регионе не существенно. Это связано с тем, что в данном регионе в 2008 году зафиксировано скачкообразное повышение показателя заболеваемости туберкулезом до 218,2 на 100 тыс. населения.

Во вторую группу территорий с показателями ниже среднереспубликанского показателя вошли Алматинская, Жамбылская, Южно-Казахстанская области и г.Алматы. данные о динамике заболеваемости представлены в таблице 5.

Таблица 4 - Динамика заболеваемости туберкулезом на территориях риска в РК, 2002-2012гг, (на 100 000 населения)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	средний темп убыли (прироста)	значение 1% убыли (прироста)
Республика Казахстан	165,1	160,4	154,3	147,3	132,1	126,4	125,5	105,3	95,3	86,6	81,7	-7,1	1,3
Акмолинская	220,6	219,8	189,0	169,6	167,3	155,1	172,8	158,2	121,5	102,3	94,0	-7,5	1,6
Актюбинская	259,4	279,7	242,6	208,3	163,4	145,4	124,4	96,0	79,3	76,4	74,0	-14,3	1,6
Атырауская	242,6	225,7	218,1	209,7	204,4	181,9	157,3	123,1	115,7	107,5	102,0	-9,0	1,7
Восточно- Казахстанская	149,6	143,2	153,2	152,8	144,1	138,3	129,0	121,4	124,0	109,9	101,1	-3,7	1,3
Западно- Казахстанская	222,6	208,8	189,8	182,6	171,9	159,8	142,9	105,5	95,7	86,0	76,7	-10,3	1,5
Карагандинская	172,4	171,7	173,8	167,2	145,6	136,7	118,4	96,9	89,9	82,5	78,9	-8,7	1,3
Костанайская	178,8	165,6	162,9	158,7	150,4	148,8	146,7	115,9	110,0	107,3	103,1	-5,6	1,4
Кызылординская	292,2	278,2	255,0	233,3	193,7	167,1	154,3	118,5	107,5	97,9	92,0	-12,2	1,8
Мангыстауская	237,9	217,7	209,2	209,4	166,0	157,9	152,7	118,4	98,1	84,9	81,2	-10,6	1,6
Павлодарская	194,7	198,0	198,5	179,0	163,1	147,5	141,1	112,4	98,0	91,1	88,8	-8,8	1,5
Северо- Казахстанская	140,7	134,1	183,7	181,7	167,2	167,2	156,2	119,5	105,7	85,8	86,3	-5,5	1,4
г.Астана	162,8	132,7	113,7	111,7	111,3	128,3	218,2	191,8	165,6	138,1	111,4	1,2	0,9

■ - выше среднереспубликанского, □ - ниже среднереспубликанского

Таблица 5 - Динамика заболеваемости туберкулезом на территориях с низкими показателями в РК, 2002-2012гг, (на 100 000 населения)

Области	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	средний темп убыли (прироста)	значение 1% убыли (прироста)
Республика Казахстан	165,1	160,4	154,3	147,3	132,1	126,4	125,5	105,3	95,3	86,6	81,7	-7,1	1,3
Алматинская	123,1	120,6	108,9	113,7	106,0	98,7	100,5	90,9	80,8	75,8	76,7	-5,0	1
Жамбылская	151,1	155,4	150,9	149,6	126,8	120,6	115,6	88,8	83,0	78,4	77,1	-7,8	1,2
Южно-Казахстанская	119,6	115,7	105,8	98,4	82,2	86,2	88,9	78,1	74,3	67,1	63,0	-6,2	0,9
г.Алматы	69,4	72,3	69,9	67,7	65,2	72,2	83,3	75,4	70,1	68,5	63,4	-0,1	0,7

Анализ динамики заболеваемости туберкулезом по данным МЕДИНФОРМ за 2002-1012 гг. на этих территориях определил общую тенденцию снижения уровня показателя в течении периода наблюдения. Самый быстрый темп убыли отмечается в Жамбылской области -7,8% ежегодно и ЮКО -6,2% ежегодно. Значение 1% убыли в данной территории составил 1,2 и 0,9 соответственно. В Алматинской области и г. Алматы также зафиксированы самые низкие показатели заболеваемости туберкулезом по республике. Средний темп убыли составил -5,0% и -0,1% соответственно. Возможно, данное явление связано с хорошими климато-географическими условиями расположения данных регионов.

Однако, несмотря на улучшение ситуации по заболеваемости туберкулезом населения, в стране продолжается регистрация запущенных, тяжелых и лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Данные формы туберкулеза являются основной причиной смертности от туберкулеза.

Таблица 6 - Динамика показателя смертности от туберкулеза по Республике Казахстан (2002-2012 гг.)

Область	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	средний темп убыли (прироста)	значение 1% убыли (прироста)
Респ. Казахстан	24,2	22,3	20,6	20,8	20,3	18,1	16,9	12,9	10,6	8,4	7,4	-10,4	0,2
Мангистауская	43,9	33,7	30,1	29,1	27,4	26,8	22,8	10,1	9,9	5,6	7,9	-16,0	0,2
Актюбинская	33,3	32,4	28,7	25,6	24	23,9	17,1	12,6	8,8	6,9	6,7	-14,9	0,2
г.Астана	29,1	26,7	20,8	21,1	26,3	15,8	12,4	10,4	9,5	8,3	6,7	-13,6	0,2
Павлодарская	38,6	38,6	31,8	40,8	31,7	29,6	24,6	16,3	13,3	8,8	8,4	-13,5	0,3
Атырауская	31,5	23,5	20,9	21,2	21,8	16,7	15,3	10,8	9,7	8,2	7,8	-12,8	0,2
Алматинская	11,3	9,8	8,9	10,1	7,8	8,6	7,1	4,9	4,1	3,5	3,5	-11,3	0,1
Жамбылская	21,8	20,9	22,4	21,3	22,3	19,5	15,2	12,6	9,6	6,6	6,5	-11,0	0,2
Акмолинская	27,6	25,8	15	13	15	15,5	15,3	13,1	11,4	8,1	9,1	-10,3	0,2
Кызылординская	26	25,1	23,8	21,9	21,5	20,7	19,6	15,5	11,1	9,2	7,8	-10,3	0,2
Костанайская	28,7	29,5	22,5	20,5	22,6	21,3	20,2	15,2	11,1	10,7	10,1	-10,1	0,2
З-Казахстанская	22,4	21,9	21,5	21,2	20,9	20,7	20,4	14,5	10,6	8	6,8	-9,5	0,2
Карагандинская	29,5	27,2	29,7	32,7	30,8	26,1	22,1	20,4	15,9	12,6	9,4	-9,1	0,2
С-Казахстанская	31	26,5	28,8	33,2	41,7	27,5	27,8	19,3	18,6	11,8	8,2	-8,9	0,2
Ю-Казахстанская	15,1	13,3	11,7	10,8	9,7	10,1	11,9	9,6	7,3	6	5	-8,4	0,1
г.Алматы	14,3	17,1	17,1	16,5	12,4	10,9	11,3	8	9,6	7,7	7,9	-8,3	0,1
В-Казахстанская	27,6	22,5	23,9	23,5	24,9	22,6	25,1	20,9	18,1	16,2	12,6	-5,2	0,2

■ - выше среднереспубликанского, □ - ниже среднереспубликанского

В результате внедрения комплекса мероприятий и реализации на территории республики Национальной противотуберкулезной программы были достигнуты положительные результаты в выявлении, диагностики, лечении туберкулеза. Это в свою очередь, отразилось и на показателях смертности по республике.

Анализ динамики смертности от туберкулеза в целом по республике выявил тенденцию снижения смертности с 24,2 на 100 тыс. населения в 2002г. до 7,4 в 2012 г. (снижение в 3,3 раза). Темп снижения показателя смертности от туберкулеза в стране составляет -10,4% ежегодно. Значение 1% убыли составил 0,2 (таблица 6).

Анализ уровня показателя смертности выявил, что большая часть областей находится в зоне риска (с показателем смертности выше среднереспубликанского), кроме Алматинской и Южно-Казахстанской областей. Ежегодный темп убыли в данных областях составил -11,3% и -8,4% соответственно.

В 2012 году высокие показатели зафиксированы в Восточно-Казахстанской (12,6 на 100 тыс. населения, средний темп убыли -5,2%), Костанайская (10,1 на 100 тыс. населения, средний темп убыли -10,1%), Карагандинская (9,4 на 100 тыс. населения, средний темп убыли -9,1%). Если в во всех областях с высоким риском за весь анализируемый период отмечались однократные и/или временные понижения от среднереспубликанского показателя, то СКО и Павлодарская области, постоянно находились в зоне риска. Ежегодный темп снижения показателя в данных областях составил -8,9% и -13,5% соответственно. Хороший ежегодный темп снижения показателя смертности наблюдается в Мангистауской (-16,0%), Актюбинской (-14,9%) областях и г. Астане (-13,6%).

Выявление, диагностика и лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза является основным разделом Национальной программы борьбы с туберкулезом. Несмотря на снижение общих показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза, существенной проблемой в стране остается увеличение количества больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. По сравнению с 2006 годом в 2012 году общереспубликанский показатель заболеваемости МЛУ ТБ повысился в 2,9 раза и составил 10,7 против 3,7 в 2006 году на 100 тыс. населения. Данное явление связано не только с улучшением выявляемости и внедрением по всем регионам методов экспресс-диагностики для определения лекарственной устойчивости, но и неблагоприятными факторами, увеличивающими резервуар устойчивой инфекции. А именно, увеличение отрывов от лечения больных, снижение мотивации и приверженности к лечению больных. Особую опасность представляют лица, входящие в группу риска и социально-дезадаптивный контингент.

Динамика заболеваемости МЛУ ТБ по республике за 2006-2012 гг. показаны в таблице 7.

Таблица 7 - Динамика заболеваемости МЛУ ТБ по РК, 2006-2012гг, (на 100 000 населения)

Область	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Средний темп прироста	Значение 1% прироста
Респ. Казахстан	3,7	5,8	8,5	8,5	10,5	10,1	10,7	13,7	0,1
Мангистауская	10	15,5	16,8	15,1	11,1	12,5	10,4	-2,9	0,1
З-Казахстанская	6,5	7,2	10	9,3	13,7	7,9	9,1	5,1	0,1
Костанайская	3,2	5,2	4,4	12,5	4	6,4	8,5	10,1	0,1
Павлодарская	5	6,6	13	7,2	9,8	11	10	8,4	0,1
Жамбылская	6,9	6,2	15,4	10,4	13,1	15	8,4	6,6	0,1
С-Казахстанская	5,3	5,9	13	11	12	12	12	10,6	0,1
Атырауская	5,4	13,2	18,5	16,7	22,8	17,5	14,8	9,4	0,2
В-Казахстанская	4,6	8	11,2	13,7	15,2	12,2	15,6	14,1	0,1
г.Алматы	0,7	5	1,7	2,4	4,3	5,1	5,4	17,2	0,0
г.Астана	2,4	3,7	6,2	7,7	7,3	7,6	8,8	16,1	0,1
Карагандинская	3,4	6	6,9	6,3	11,3	10,4	12,1	17,4	0,1
Кзыл-Ординская	5,9	5,1	13,1	2,7	15,4	15	15,3	17,3	0,1
Актюбинская	2,7	3,1	12	10,5	8,7	11,8	14,5	19,5	0,1
Ю-Казахстанская	1,8	4,9	4,2	5,4	5,9	10	9,7	21,5	0,1
Алматинская	3,2	4,3	8,4	11	15,8	11,5	11,6	17,9	0,1
Акмолинская	1,7	2,4	1,3	7,6	7,6	7,8	15,2	33,0	0,1

■ выше среднереспубликанского, □ ниже среднереспубликанского

*(Источник: Статистический обзор по туберкулезу в РК за 2006 - 2012 гг. Национальный центр проблем туберкулеза Республики Казахстан МЗ РК)

Анализ выявил общую тенденцию к росту заболеваемости МЛУ ТБ по всем регионам республики. Абсолютный прирост по республике составил 2,06 раза. В территории риска, с показателями хотя бы раз, превышающие среднереспубликанские вошли все области, кроме Южно-Казахстанской области и г.Алматы. Однако, данные зоны отличаются высоким ежегодным темпом прироста в ЮКО – 21,5%, г.Алматы – 17,2%

В зоны постоянного риска входят Атырауская область, СКО И ВКО. Данные территории за весь анализируемый период превышали республиканский показатель. В 2012 году показатель заболеваемости МЛУ ТБ в данных зонах составил в Атырауской области 14,8 на 100 тыс. населения (ежегодный средний темп прироста в 9,4 %), в ВКО 15,6 на 100 тыс. населения (ежегодный средний темп прироста в 14,1 %), в СКО 11,7 на 100 тыс. населения (ежегодный средний темп прироста в 10,6 %).

В зону относительного риска вошли Мангистауская, Жамбылская и Западно-Казахстанская области. Эти области хоть и превышали республиканские показатели изначально, но к концу периода имеют положительную динамику к снижению. На данных территориях зафиксировано наименьший прирост заболеваемости МЛУ ТБ. Мангистауская область – в 2012 году 14,8 на 100 тыс. населения, ежегодный темп прироста

составил -2,9%; ЗКО – в 2012 году 9,1 на 100 тыс. населения, ежегодный темп прироста составил 5,1%, в Жамбылской области – в 2012 году 8,4 на 100 тыс. населения, ежегодный темп прироста составил 6,6%.

Кроме того, надо отметить, что самые высокие показатели за 2012 год зафиксированы в Кызылординской 15,3 на 100 тыс. населения (ежегодный темп прироста составил 17,3%), Актюбинской 14,5 на 100 тыс. населения (ежегодный темп прироста составил 19,5%). Акмолинская область исходно в зону риска не входила, однако показатель заболеваемости МЛУ ТБ возрос с 1,7 на 100 тыс. населения в 2002 году до 15,2 в 2012 г., это значительно превысило республиканский показатель, в связи с чем в этой области зафиксирован самый высокий ежегодный прирост – 33%.

Единичные превышение среднереспубликанского показателя зарегистрировано в Костанайской области (12,5 на 100 тыс. населения в 2009 г.) и в г.Астане (10,4 на 100 тыс. населения в 2011 г.), однако ситуация по МЛУ ТБ в данных областях относительно стабильна.

Таким образом, на всей территории РК за 2002-2012 гг. отмечается снижение показателей заболеваемости в 2,9 раза, распространенности и смертности от туберкулеза в 1,2 раза. Негативный вклад в формирование показателей оказывают Атырауская, Костанайская, Карагандинская, Акмолинская области, Павлодарская, ВКО, СКО и г.Астана. Южно-Казахстанская область, г.Алматы и Алматинская область входят в зоны с низкими показателями заболеваемости и смертности от туберкулеза и МЛУ ТБ.

3.2 Оценка и прогноз эпидемиологической ситуации по туберкулезу и МЛУ ТБ в зонах с высокими и низкими показателями. Характеристика работы областных противотуберкулезных служб (на примере Атырауской и Южно-Казахстанской областей)

Анализ эпидемиологической ситуации заболеваемости туберкулезом по республике выявил благоприятную тенденцию к снижению основных показателей туберкулеза. Однако, в структуре заболеваемости увеличивается количество больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. Результаты анализа помогли выделить по республике в целом зоны повышенного и пониженного риска. С целью определения предрасполагающих факторов и более глубокого анализа условий увеличения резервуара лекарственно-устойчивого туберкулеза в республике, нами были отобраны 2 области из территорий повышенного и пониженного риска.

Атырауская область входит в зону постоянного риска с 2006 по 2012 гг. т.е. постоянно превышает среднереспубликанские показатели. В 2012 году показатель заболеваемости МЛУ ТБ в Атырауской области составила 14,8 на 100 тыс. населения (ежегодный средний темп прироста в 9,4 %). Южно-Казахстанская область по всем показателям заболеваемости, смертности от туберкулеза и МЛУ ТБ, ни разу не превышал среднереспубликанские значения. В 2012 году показатель заболеваемости МЛУ ТБ составил 9,7 на 100 тыс.

населения. Однако, в данной области также отмечается высокий ежегодный темп прироста в ЮКО – 21,5%, что является неблагоприятным показателем.

При графическом изображении прогноза заболеваемости туберкулезом по Республике Казахстан, Атырауской области и ЮКО видно снижение линии тренда. Можно предположить, что если условия финансирования отрасли здравоохранения, работа противотуберкулезных служб, геополитические и социально-экономические условия в стране останутся прежними, то в последующие 5 лет снижение показателя заболеваемости по республике до 40,0 на 100 тыс. населения в 2017 году. (Рисунок 1).

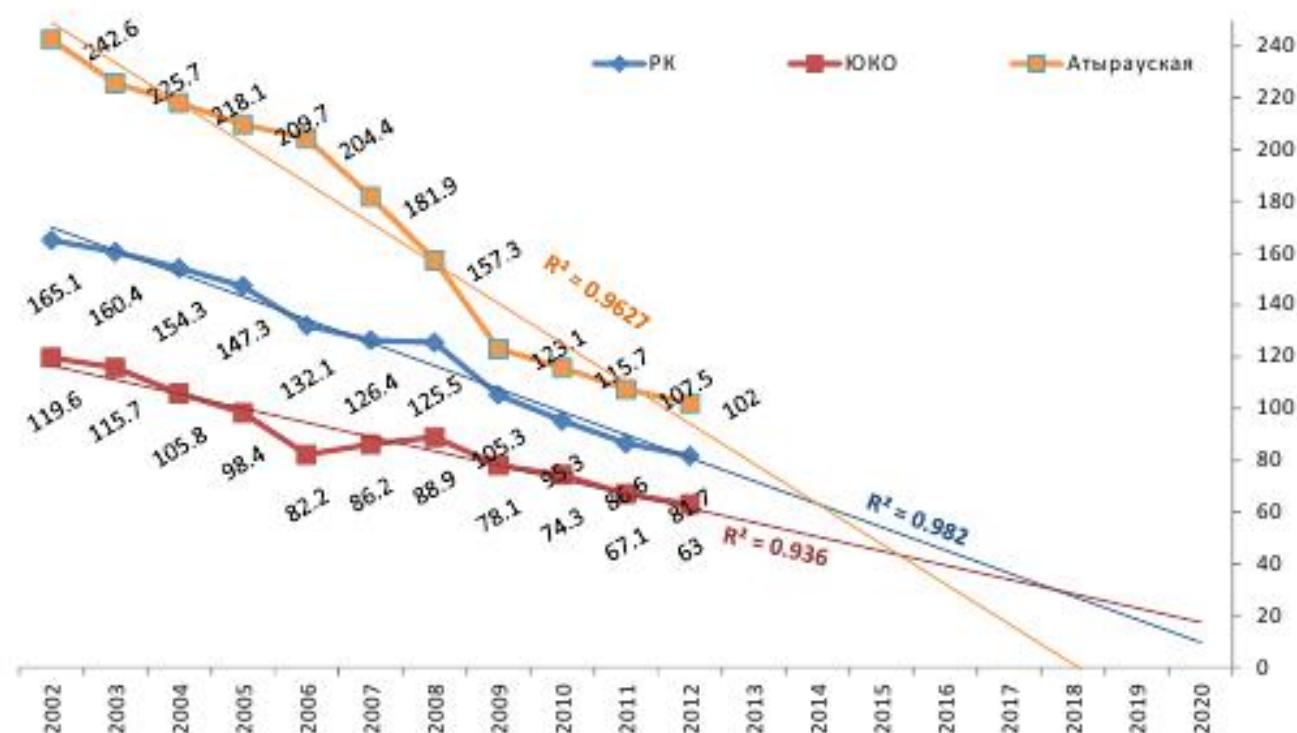


Рисунок 1 - Тренд заболеваемости туберкулезом по Республики Казахстан, Атырауской и Южно-Казахстанской областей до 2020 г. (на 100 тыс. населения)

Однако, как было отмечено, в структуре заболеваемости возросло количество больных лекарственно-устойчивым туберкулезом с 2006 по 2012 гг. в 2,9 раза. Данное явление регистрируется во всех регионах республики. Линия тренда заболеваемости МЛУ ТБ по республике и исследуемых областях выглядит следующим образом (Рисунок 2).

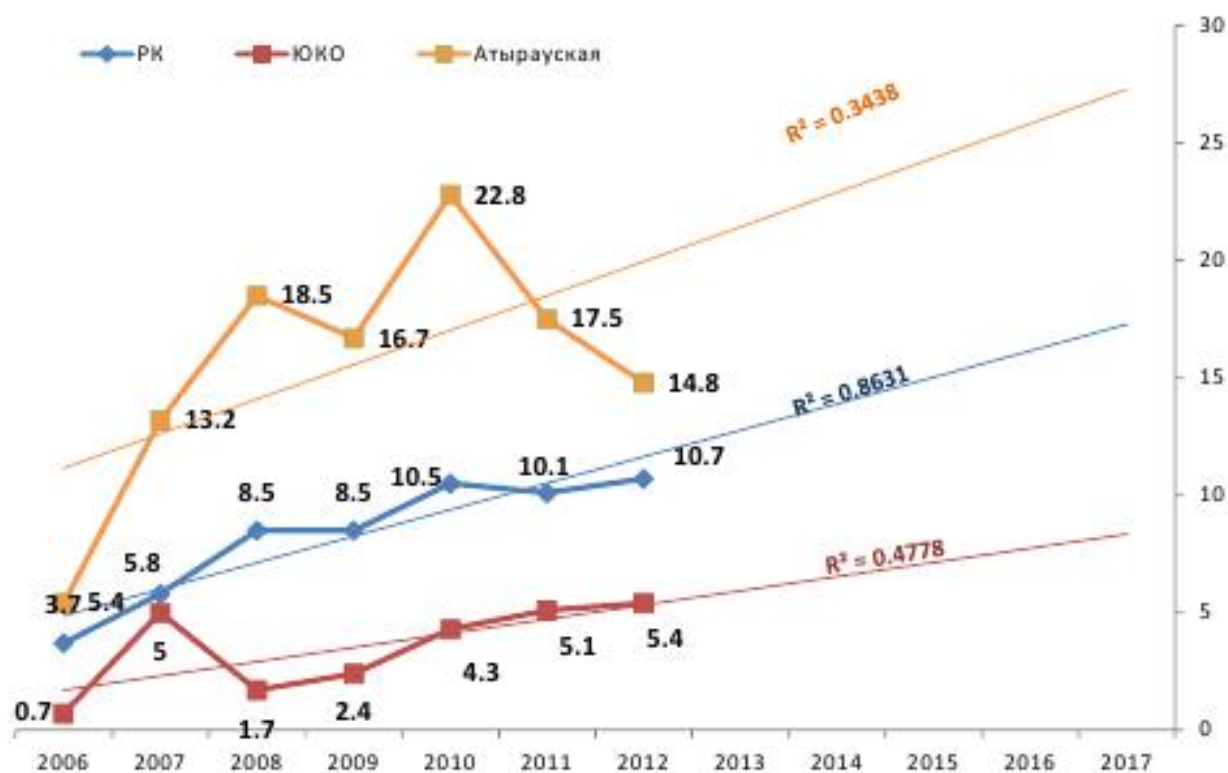


Рисунок 2 - Тренд заболеваемости МЛУ ТБ по Республики Казахстан, Атырауской и Южно-Казахстанской областей до 2017 г. (на 100 тыс. населения)

Достаточно наглядно видно, что прогноз на последующие 5 лет имеет неблагоприятную тенденцию. Линия тренда заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью по республике, Атырауской области и ЮКО неуклонно растет. К 2017 году показатель заболеваемости МЛУ ТБ по Республике Казахстан может дойти до отметки 18,0 -19,0 на 100 тыс. населения, в Атырауской области 27,0-28,0 на 100 тыс. населения. А, в ЮКО, где зарегистрирован самый низкий показатель по республике, может достигнуть отметки 8,0 - 9,0 на 100 тыс. населения.

В связи со снижением общей заболеваемости и смертности от туберкулеза, а также увеличением количества больных лекарственно-устойчивым туберкулезом перед государством приоритетным направлением является выявление, диагностика, лечение и мониторинг лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. В рамках действующей на территории республики Национальной программы борьбы с туберкулезом и Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Казахстан» на 2011-2015 гг. реализуется принципиально новая реструктуризация коечного фонда в областных, региональных и районных противотуберкулезных организациях, выражающаяся в содержании больных в зависимости от моностатуса. Это позволило разделить потоки содержания больных по эпидемиологическому статусу. Работают специализированные отделения принудительного лечения больных с заразными формами,

уклоняющихся от лечения (Таблица 8). В рамках реализации данного плана всем регионам даны рекомендации схематического распределения имеющихся коечной мощности на областные, региональные, городские и межрайонные диспансеры для размещения больных, согласно их категории лечения, бактериологического статуса и лекарственной чувствительности, приоритетом лечения в условиях высокоспециализированных ОПТД и ГПТД определены больные МЛУ ТБ.

Сравнительная характеристика основных показателей по туберкулезу и работы противотуберкулезных служб исследуемых областей и Республики Казахстан представлены в таблице 8. Анализ региональных противотуберкулезных служб областей показал, что в Южно-Казахстанской области более развернутая сеть противотуберкулезных организаций. Работает 14 туберкулезных диспансеров по области, это самое большое количество по республике. Соответственно в ЮКО самое большое количество коек. % использования коек составил 98,5%, что является также высоким показателем по республике. Данное связано, в первую очередь с густонаселенностью региона.

В Атырауской области отмечается низкая укомплектованность врачами-фтизиатрами (68,3%), в очередь в ЮКО - 99,2%. Низкая укомплектованность является неблагоприятным фактором, что может влиять на оказание качественной противотуберкулезной помощи населению региона.

Таблица 8 - Основные показатели по туберкулезу и работы противотуберкулезной службы исследуемых областей за 2012 год*

Наименование показателя	Республика Казахстан	Атырауская область	Южно-Казахстанская область
Количество тубдиспансеров	64	3	14
Количество туббольниц	61	5	3
Число больничных коек, всего	12751	760	1260
Число коек для принудительного лечения	550	30	60
Число дней работы больничной койки в году, всего	297	261	263
% использования коек	92,4	83,8	98,5
Средние сроки пребывания в стационаре (дни)	182,2	177,4	117,2
% укомплектованности врачами-фтизиатрами	94,2	68,3	99,2
% охват населения профилактическими осмотрами (в % к численности населения)	61,3	55,8	70,2
Удельный вес больных МЛУ ТБ среди в/в больных (%)	13,1	14,5	8,6
Охват ТЛЧ (%)	94,6	97,1	93,5

Продолжение таблицы 8

Интенсивный показатель возникновения рецидивов на 100 тыс. населения	40,4	91,4	33,4
Показатель случаев повторного лечения среди взрослых(%)	38,4	51,6	38,6
Охват лечением ПВП больных МЛУ ТБ (%). Стандарт ВОЗ – 85%.	86,9	85,6	94,9
Эффективность лечения новых случаев туберкулеза легких с чувствительными формами МТ (+) (%). Стандарт ВОЗ 85%.	83,1	93	79,6
Эффективность лечения больных МЛУ ТБ (%) (когорта 2009г.) Стандарт ВОЗ 73%.	75,8	76,9	66,9
Показатель конверсии мазка в конце интенсивной фазы (%). Новые случаи.	80,9	81,3	84,9
Показатель конверсии мазка в конце интенсивной фазы (%). Рецидивы.	56,0	67,5	66,9

*(Источник: Статистический обзор по туберкулезу в РК за 2012 г. Национальный центр проблем туберкулеза Республики Казахстан МЗ РК)

Охват профилактическими осмотрами выше республиканского значения отмечается в ЮКО и составляет 70,2%, в Атырауской области 55,8%. Высокий показатель удельного веса больных МЛУ ТБ среди вновь выявленных больных характеризует негативную тенденцию роста заболеваемости лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. В Атырауской области данный показатель выше республиканского -14,5%, в ЮКО ниже - 8,6%, в целом по республике составляет 13,1%.

Негативный вклад в формирование запущенных и лекарственно-устойчивых форм вносит повышение количества возникновения рецидивов, нарушения режимов лечения, отрывы от диспансеризации и возврат к лечению. В Атырауской области очень высок интенсивный показатель возникновения рецидивов на 100 тыс. населения, который составляет 91,4 на 100 тыс.населения, в то время как в Южно-Казахстанской области он составил 33,4, а республике – 40,4. Также отмечается высокий показатель случаев повторного лечения среди взрослых в Атырауской области – 51,6%, в ЮКО – 38,6%, а в республике – 38,4%.

Как было отмечено, ранее приоритетными направлениями Национальной борьбы с туберкулезом является выявление, диагностика, лечение и мониторинг лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Во всех областных и районных противотуберкулезных диспансерах внедрена новая технология диагностики туберкулеза и МЛУ ТБ с использованием лабораторного

оборудования «ВАСТЕС-MGIT 960». И высокоспецифичного ускоренного молекулярно-генетического метода «Hain-test», что позволило охватить культуральными исследованиями впервые выявленных больных до 90,2%, повторных случаев – до 91,0%. Охват тестами на лекарственную чувствительность к противотуберкулезным препаратам (ТЛЧ) в 2012 году в Атырауской области - 97,1%, в ЮКО – 93,5%, в республике – 94,6%.

Необходимо отметить, и положительные сдвиги работы противотуберкулезной службы Республики Казахстан. В последние годы миссией ВОЗ отмечено улучшение мер инфекционного контроля, повышение охвата диагностики ТЛЧ, охват лечением ПВР больных лекарственно-устойчивыми формами по республике и повышение эффективности лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом. По всем показателям были достигнуты стандарты ВОЗ (Таблица 8).

Охват лечением ПВР больных МЛУ ТБ в Атырауской области составил 85,6%, выше республиканского зафиксирован в ЮКО 94,9%, в республике – 86,9%. Стандарт ВОЗ по данному показателю составляет – 85%. По эффективности лечения новых случаев туберкулеза легких с чувствительными формами МТ (+) высокий показатель отмечается в Атырауской области 93%, в ЮКО - 79,6%, а в республике - 83,1%. Стандарт ВОЗ по данному показателю составляет – 85% (Таблица 10).

Показатели конверсии в конце интенсивной фазы при лечении новых случаев высокий в ЮКО – 84,9%, в Атырауской – 81,3%, республиканский показатель – 80,9%. При терапии рецидивов в интенсивной фазе конверсию мазка добиться сложнее. В Атырауской области данный показатель составил – 67,5%, в ЮКО – 66,9%, а по республике – всего 56% (Таблица 8).

Известно, по характеру лекарственная устойчивость делится на первичную и приобретенную (вторичную). Первичная устойчивость выявляется при первом посеве мокроты до назначения антибактериальной терапии больному с впервые выявленным бацилярным туберкулезом. Вторичная устойчивость развивается в процессе проведения основного и дополнительных курсов противотуберкулезного лечения по соответствующим схемам.

Таблица 9 - Первичная лекарственная устойчивость у обследованных больных туберкулезом в РК, 2011-2012 гг.

Наименование областей	Первичная								Общее число							
	Всего устойчивость		%		MDR				Всего устойчивость		%		MDR			
					Абс.число		%						Абс.число		%	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012
Атырауская	242	223	58,3	53,5	119	105	28,6	25,2	671	548	68,7	68,2	423	318	43,3	39,4
Ю-Казахстанская	643	518	36,8	56,3	133	185	7,6	20,1	1401	847	50,2	55,8	542	412	19,4	27,2
Республика Казахстан	5000	3990	49,0	48,9	1951	1698	19,1	20,8	9319	9564	47,8	63,2	6910	5493	35,4	36,3

*(Источник: Статистический обзор по туберкулезу в РК за 2011-2012 г. Национальный центр проблем туберкулеза Республики Казахстан МЗ РК)

Таблица 10 - Приобретенная (вторичная) лекарственная устойчивость у обследованных больных туберкулезом в РК, 2011-2012 гг.

Наименование областей	Вторичная								Общее число							
	Всего устойчивость		%		MDR				Всего устойчивость		%		MDR			
					Абс.число		%						Абс.число		%	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012
Атырауская	429	325	76,5	83,9	304	213	54,2	55,0	671	548	68,7	68,2	423	318	43,3	39,4
Ю-Казахстанская	758	329	72,9	55,2	409	227	39,4	38,1	1401	847	50,2	55,8	542	412	19,4	27,2
Республика Казахстан	7195	5554	77,5	79,7	4951	3714	53,3	53,3	9319	9564	47,8	63,2	6910	5493	35,4	36,3

*(Источник: Статистический обзор по туберкулезу в РК за 2011-2012 г. Национальный центр проблем туберкулеза Республики Казахстан МЗ РК)

Анализ лекарственной устойчивости исследуемых областей показал, что характер устойчивости не однороден. В ЮКО в структуре первичной лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза, выделенных у обследованных больных туберкулезом за 2011-2012 гг. отмечается нарастание удельного веса множественно-лекарственно устойчивых форм. Это в свою очередь, это является не благоприятным показателем. Т.к. устойчивость более широкому количеству антибиотиков естественно усложняет лечение туберкулеза, удлиняет сроки стационарного лечения, снижает эффективность лечения (Таблица 9).

В структуре же вторичной лекарственной устойчивости в Атырауской области в 2012 году наблюдается некоторое увеличение общей приобретенной устойчивости. В целом по республике за анализируемый период отмечается рост общей устойчивости с 47,8% до 63,2%, в основном за счет приобретенной лекарственной устойчивости (79,7% в 2012 г.) (Таблица 10).

Таким образом, проведенный анализ основных показателей по туберкулезу исследуемых областей показывает, что все-таки, картина по заболеваемости и лекарственной устойчивости не однородно. В работе региональных противотуберкулезных служб тоже имеются свои особенности. Как не раз было отмечено, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Казахстан осложняется развитием и распространением в структуре заболеваемости лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Прогноз заболеваемости МЛУ ТБ весьма неутешителен. Это требует более тщательного анализа заболеваемости МЛУ ТБ в регионах, для выявления причин роста лекарственно-устойчивых форм.

Полученные данные обосновали необходимость проведения более глубокого анализа эпидемиологической ситуации по МЛУ ТБ в зонах с высокими и низкими показателями. Для получения и разработки рекомендаций, улучшения областной противотуберкулезной помощи представляет интерес изучение факторов влияющих на увеличение резервуара лекарственно-устойчивого туберкулеза и проведение оценки эффективности противотуберкулезного лечения данному контингенту пациентов.

4 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА УРОВНЕ ОБЛАСТЕЙ. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В КАТЕГОРИИ IV (НА ПРИМЕРЕ АТЫРАУСКОЙ И ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТЕЙ)

4.1 Сравнительные социально-демографические характеристики больных IV категории исследуемых областей

Объектом исследования выступили больные, получавшие лечение по категории IV в противотуберкулезных учреждениях Атырауской (область с высокими показателями МЛУ ТБ) и Южно-Казахстанской областей (область с низкими показателями МЛУ ТБ) с 2008 по 2012гг. IV (четвертую) категорию составляют все случаи туберкулеза с лабораторно подтвержденной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ), а также входят случаи туберкулеза с исходом «неудача лечения» в режиме I, II, III и IV категорий.

Всего в Атырауской области было отобрано 2516 медицинских карт больных туберкулёзом ТБ01-IV категория. Среди исследуемого контингента преобладали мужчины $63,6 \pm 0,96\%$ ($n=1600$), женщины составили $36,4 \pm 0,99\%$ ($n=916$). Анализ обследованных по возрасту показал, что на возраст от 20 до 60 лет приходилось до $84,3\%$. При этом, большую часть среди мужчин и женщин составила, наиболее трудоспособная возрастная категория с 30 до 40 лет - $53,6\%$ и $60,3\%$ соответственно (Таблица 11).

Таблица 11 - Распределение пациентов IV категории по полу и возрасту в Атырауской области

Возраст	Мужчины		Женщины		Итого	
	абс. число	% к «всего» $\pm C$	абс. число	% к «всего» $\pm C$	абс. число	% к «всего» $\pm C$
1-20	159	$9,9 \pm 0,75$	138	$15,1 \pm 1,18$	297	$11,8 \pm 0,64$
21-30	466	$29,1 \pm 0,13$	361	$39,4 \pm 1,61$	827	$32,9 \pm 0,94$
31-40	392	$24,5 \pm 0,12$	191	$20,9 \pm 1,34$	583	$23,2 \pm 0,84$
41-50	338	$21,1 \pm 0,11$	104	$11,4 \pm 1,05$	442	$17,6 \pm 0,76$
51-60	189	$11,8 \pm 0,09$	80	$8,7 \pm 0,93$	269	$10,7 \pm 0,62$
61 и старше	56	$3,5 \pm 0,05$	42	$4,6 \pm 0,69$	98	$3,9 \pm 0,39$
Итого	1 600	100,0	916	100,0	2 516	100,0

Такая же картина сложилась в ЮКО. Всего было отобрано 2866 пациентов в IV категории. Из них мужчин $64,0 \pm 0,90\%$ ($n=1833$), женщин $36,0 \pm 0,90\%$ ($n=1033$). От 20 до 60 лет приходится большая часть обследованных - $85,5\%$. Больных трудоспособного возраста (категория от 30 до 40 лет) мужчин $53,9\%$, женщин $60,6\%$ (Таблица 12).

Таблица 12 - Распределение пациентов IV категории по полу и возрасту в Южно-Казахстанской области

Возраст	Мужчины		Женщины		Итого	
	абс. число	% к «всего» ±С	абс. число	% к «всего» ±С	абс. число	% к «всего» ±С
1-20	117	6,4±0,57	128	12,4±1,03	245,00	8,55±0,52
21-30	508	27,7±1,05	377	36,5±1,50	885,00	30,88±0,86
31-40	480	26,2±1,03	249	24,1±1,33	729,00	25,44±0,81
41-50	393	21,4±0,96	131	12,7±1,04	524,00	18,28±0,72
51-60	228	12,4±0,77	84	8,1±0,85	312,00	10,89±0,58
61 и старше	107	5,8±0,55	64	6,2±0,75	171,00	5,97±0,44
Итого	1 833	100,0%	1 033	100,0%	2866,00	100,00%

Распределение пациентов категории IV по возрасту в обеих областях выглядело следующим образом (Рисунок 3).

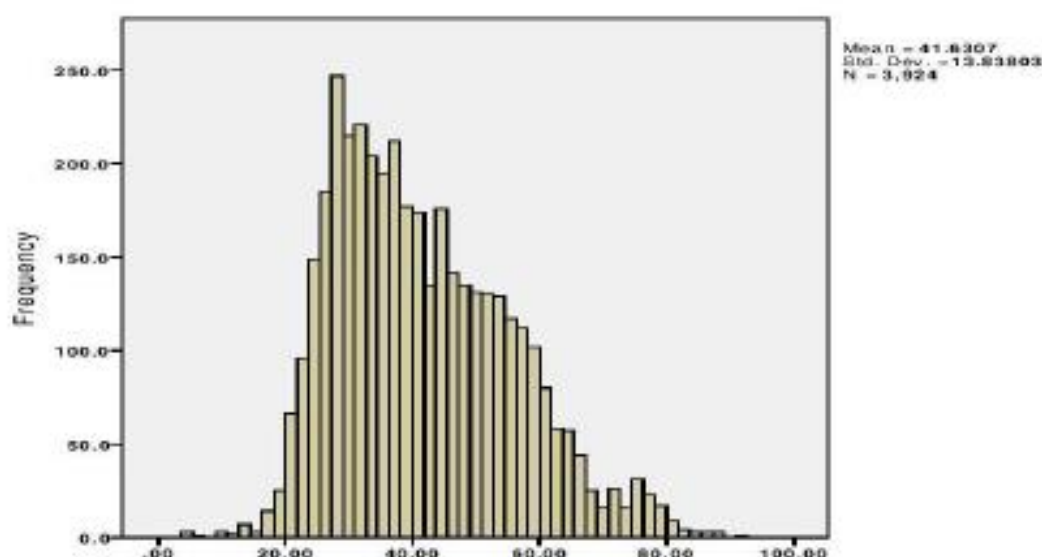


Рисунок 3- Распределение больных обеих областей, пролеченных в IV категории по возрасту

Как видно из гистограммы средний возраст пациентов обеих областей составил $41,6 \pm 13,8$ лет.

На следующем рисунке 4 графически изображено распределение больных по национальности в обеих группах наблюдения.

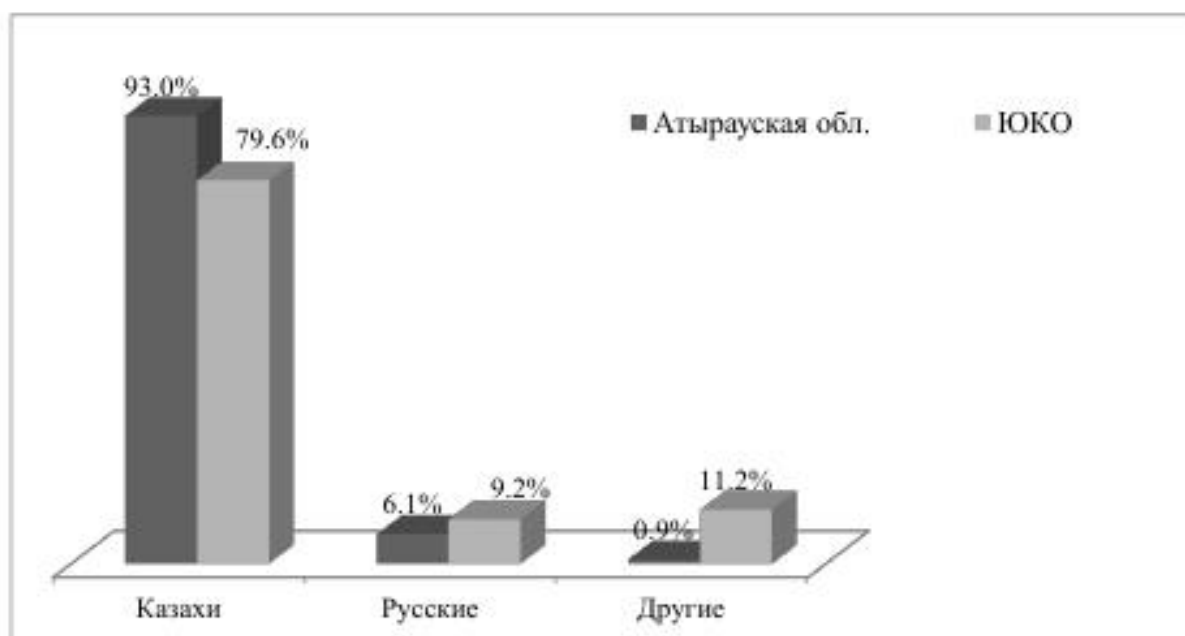


Рисунок 4 - Распределение больных IV категории по национальности в Атырауской области и ЮКО

Доля казахов $93,0 \pm 0,51\%$ ($n=2341$) преобладала в Атырауской области ($p < 0,001$). В ЮКО казахи составили $79,6 \pm 0,75\%$ ($n=2284$). Русские $9,2 \pm 0,54\%$ ($n=263$) и другие национальности $11,2 \pm 0,59\%$ ($n=322$) больше преобладали в ЮКО ($p < 0,001$).

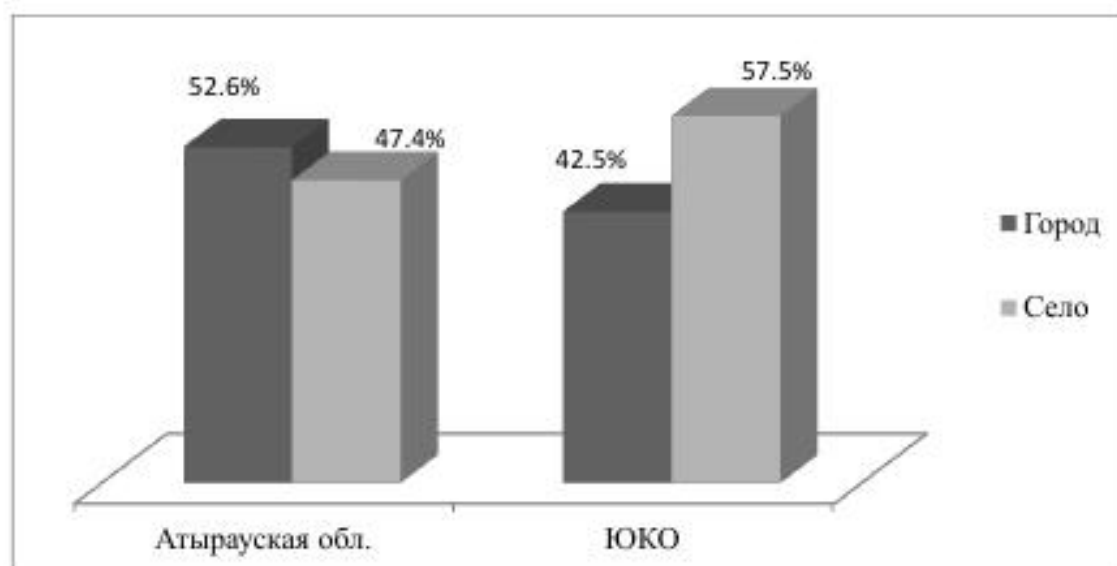


Рисунок 5 - Распределение больных IV категории по месту проживания в Атырауской области и ЮКО

Как следует из рисунка 5 доля сельского населения преобладает среди больных IV категории в ЮКО $57,5 \pm 0,92\%$ ($n=1649$) ($p < 0,001$). Городских жителей больше в Атырауской области $52,6 \pm 1,00\%$ ($n=1323$) ($p < 0,001$).

Общеизвестен тот факт, что эпидемиологическое неблагополучие по туберкулезу поддерживается, в первую очередь, социально неблагоприятными категориями лиц. Социальные проблемы являются главенствующими при решении вопроса приверженности к туберкулезной терапии. На развитие болезни влияют плохие материально-бытовые условия жилья и труда, злоупотребление психо-активными веществами, алкоголем, в последнее время среди больных лекарственно-устойчивым туберкулезом преобладают неработающие лица, лица с отсутствием жилья, наркоманы.

Ниже на рисунке 6 показано распределение больных по социальному статусу в обеих группах наблюдения.

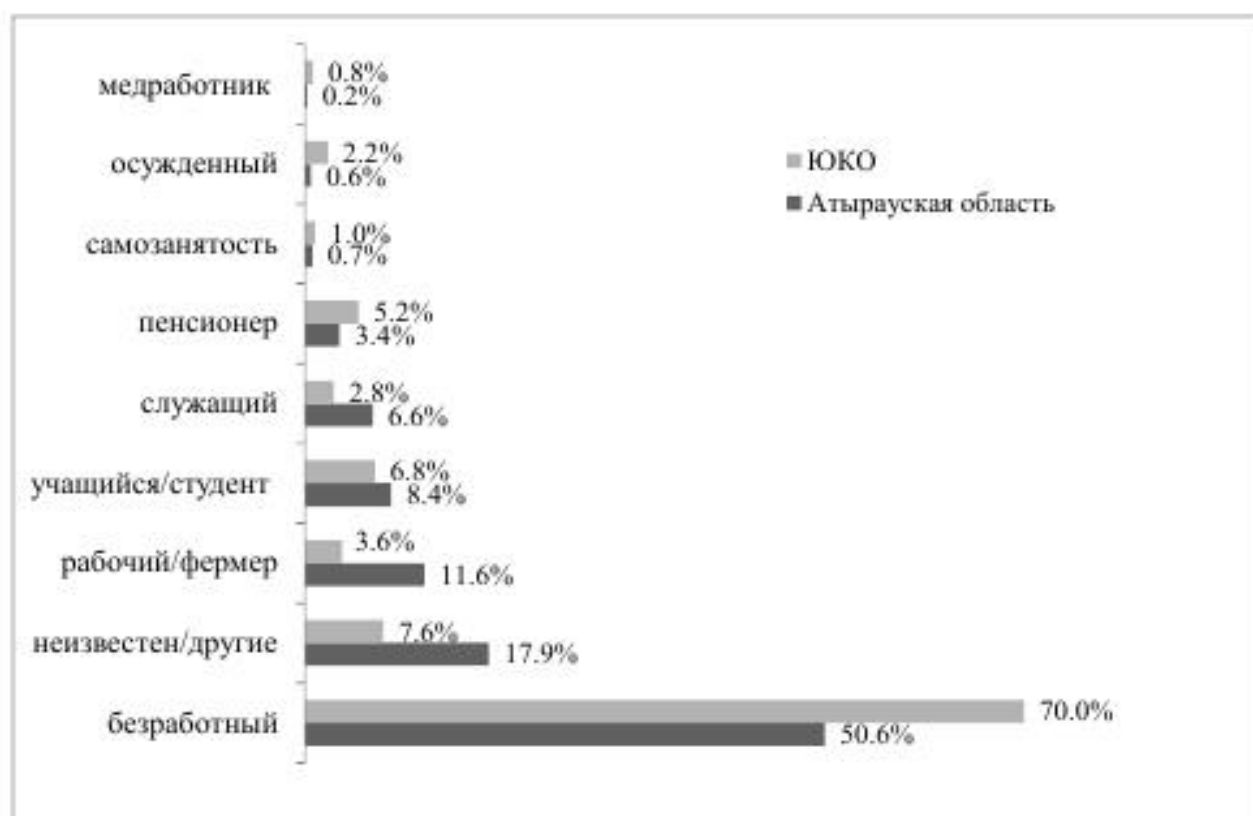


Рисунок 6 - Распределение пациентов IV категории по социальному статусу в Атырауской области и в Южно-Казахстанской области

Большинство больных в Атырауской области были безработными – $50,6 \pm 1,0\%$ ($n=1273$), работающих $18,7 \pm 0,78\%$ ($n=474$), среди них рабочие $11,6 \pm 0,64\%$ ($n=292$), служащие $6,6 \pm 0,49\%$ ($n=165$), самозанятость (частные предприниматели) $0,7 \pm 0,7\%$ ($n=17$) человек. Учащихся/студентов $8,4 \pm 0,55\%$ ($n=210$), пенсионеров $3,4 \pm 0,36\%$ ($n=85$), у большинства пациентов социальной статус в Национальный Реестр по туберкулезу был введен, как «неизвестен» $17,9 \pm 0,76\%$ ($n=453$). Меньше 1% встречались и другие категории такие как, осужденный $0,6 \pm 0,15\%$ ($n=15$), и медработники $0,2 \pm 0,06\%$ ($n=4$) (Рисунок 6).

В Южно-Казахстанской области наблюдения отмечается преобладание социально-дезадаптивных категорий, безработный контингент составил большую часть исследуемых пациентов $70,0 \pm 0,86\%$ ($n=2006$), осужденных $2,2 \pm 0,27\%$ ($n=61$). Очень низкий процент занятого контингента в общем $7,4\%$: среди них рабочий/фермер $3,6 \pm 0,35\%$ ($n=103$), служащие $2,8 \pm 0,31\%$ ($n=80$), частные предприниматели $1,0 \pm 0,19\%$ ($n=30$). Остальные распределились в группах пенсионеры $5,2 \pm 0,42\%$ ($n=150$), учащиеся/студенты $6,8 \pm 0,47\%$ ($n=196$), неизвестен $7,6 \pm 0,49\%$ ($n=217$), медработники составили $0,8 \pm 0,09\%$ ($n=23$) (Рисунок 6).

Относительно определённой группы лиц без определённого места жительства (БОМЖ) распределение в группах наблюдения выглядело следующим образом (Таблица 13).

Таблица 13 - Лица без определенного места жительства среди больных IV категории

	Атырауская область		ЮКО		Итого		z	p
	абс. число	% к «всего» $\pm C$	абс. число	% к «всего» $\pm C$	абс. число	% к «всего» $\pm C$		
Лица БОМЖ	34	$1,4 \pm 0,23$	106	$3,7 \pm 0,35$	140	$2,6 \pm 0,22$	5,6	<0,01

В Атырауской области доля лица БОМЖ составила $1,4 \pm 0,23\%$ ($n=34$), в ЮКО $3,7 \pm 0,35\%$ ($n=106$). Доля лиц БОМЖ больше регистрировалась в наблюдения ($p < 0,001$).

Таким образом, можно сделать вывод, что в обеих группах наблюдения среди больных IV категории превалирует безработный контингент, наиболее трудоспособного возраста (20-40 лет). Сравнение распределения по социальному статусу по z-критерию показало, что в Атырауской области рабочего контингента больше, чем ЮКО ($p < 0,001$). А в Южном Казахстане в большей степени преобладает доля социально-дезадаптивного контингента среди больных IV категории - безработные, осужденные, лица без определенного места жительства ($p < 0,001$). Также в ЮКО среди больных IV категории превалирует сельское население в большой степени, чем Атырауской области ($p < 0,001$). Все это в свою очередь связано с особенностями ЮКО – ее густонаселенностью, большого количества сельских поселений, низким доходом среди населения и высоким уровнем безработицы.

4.2 Клинические характеристики больных IV категории исследуемых областей

Как не раз было отмечено, социальные факторы являются наиболее значимыми и определяющими неблагоприятное течение туберкулезного процесса. «Озлокачествование» туберкулезного процесса также напрямую связано с развитием лекарственной устойчивости, которая в свою очередь,

значительно осложняет и удлиняет противотуберкулезное лечение. Социально-дезадаптивный контингент всегда отличается низкой приверженностью к лечению, прерываем лечения, и уклонением от приема назначенных лекарственных средств. Это приводит к развитию лекарственной устойчивости и запущенных форм туберкулеза, трудно поддающихся лечению. В связи с этим, для нас представлял интерес изучить влияние данных факторов на исходы лечения больных с лекарственной устойчивостью.

Клинические характеристики исследуемого контингента в обеих группах наблюдения выглядел следующим образом. Распределение по типу больного при поступлении изображено ниже на рисунке 7.

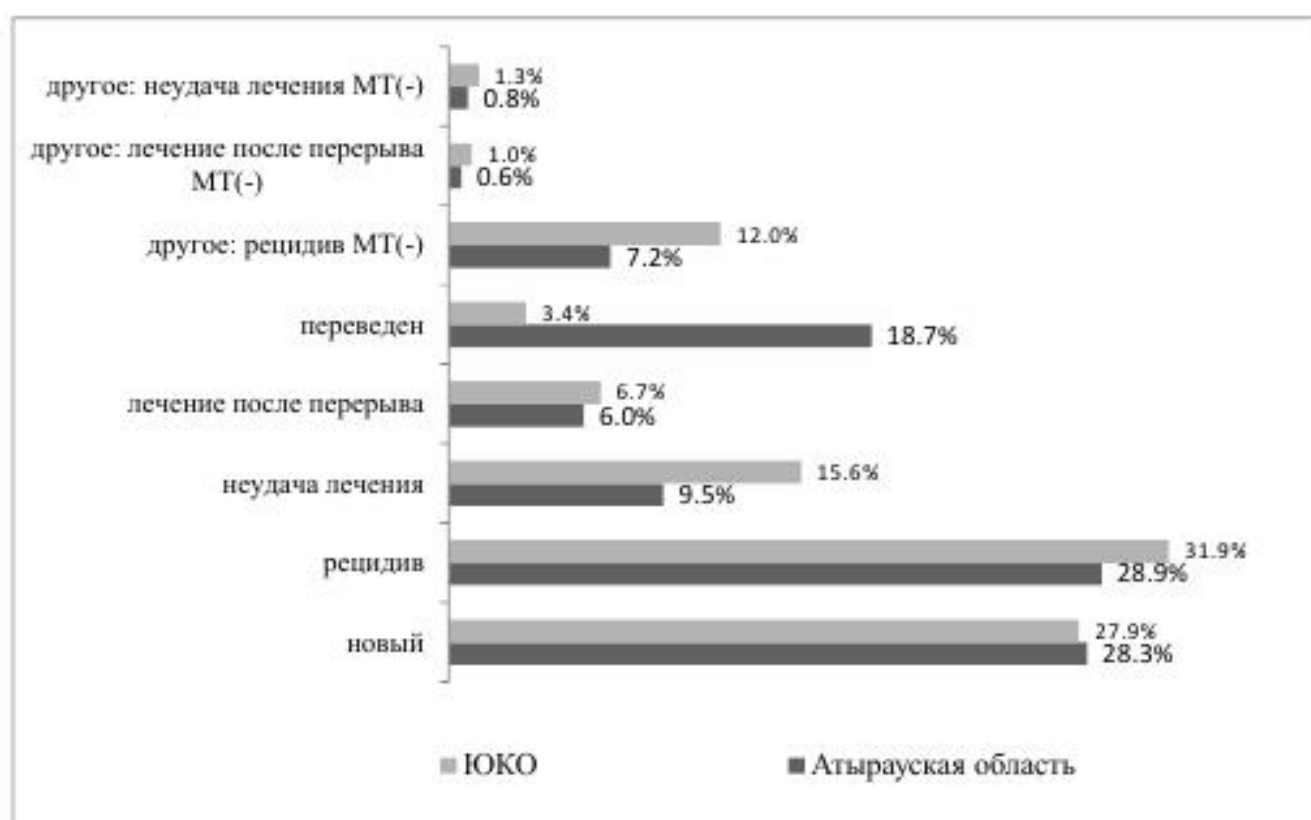


Рисунок 7 - Распределение больных IV категории по типу при поступлении в Атырауской области и в Южно-Казахстанской области

При поступлении в обеих областях в более 70% случаях регистрируется повторные случаи лекарственно-устойчивого туберкулеза. «Новые случаи», т.е. первичный лекарственно-устойчивый туберкулез, регистрируется в $28,3 \pm 0,93\%$ (n=666) в Атырауской области и в $27,9 \pm 0,93\%$ (n=651) в ЮКО (Рисунок 7).

Среди повторных случаев чаще всего регистрируются «рецидивы» - больше в ЮКО в $31,9 \pm 0,97\%$ (n=744) случаях, в Атырауской области $28,9 \pm 0,93\%$ (n=681) ($p < 0,05$). Тип «неудача лечения» также чаще регистрируется в ЮКО в $15,6 \pm 0,75\%$ (n=364) случаях, в Атырауской области $9,5 \pm 0,60\%$ (n=224) ($p < 0,001$). Тип «лечение после перерыва» в ЮКО тоже доминирует $6,7 \pm 0,52\%$ (n=157) ($p < 0,001$), в Атырауской области $6,0 \pm 0,49\%$

(n=141). Регистрация большинства случаев, как «рецидив» заболевания продиктовано желанием снижения истинного уровня заболеваемости в том или ином районе (Рисунок 7).

Относительно лекарственно-устойчивого туберкулеза без бактериовыделения складывается такая же картина. «Рецидивы МТ (-)» регистрируются чаще, чем типы «лечение после перерыва МТ(-)» и «неудача МТ(-)». Сравнение долей между исследуемых областей показало достоверное превалирование данных типов в ЮКО ($p < 0,001$).

В Атырауской области довольно высокий % типа больных «переведен» $18,7 \pm 0,80\%$ (n=441), в ЮКО данный тип регистрируется в 3,4 ($p < 0,001$).

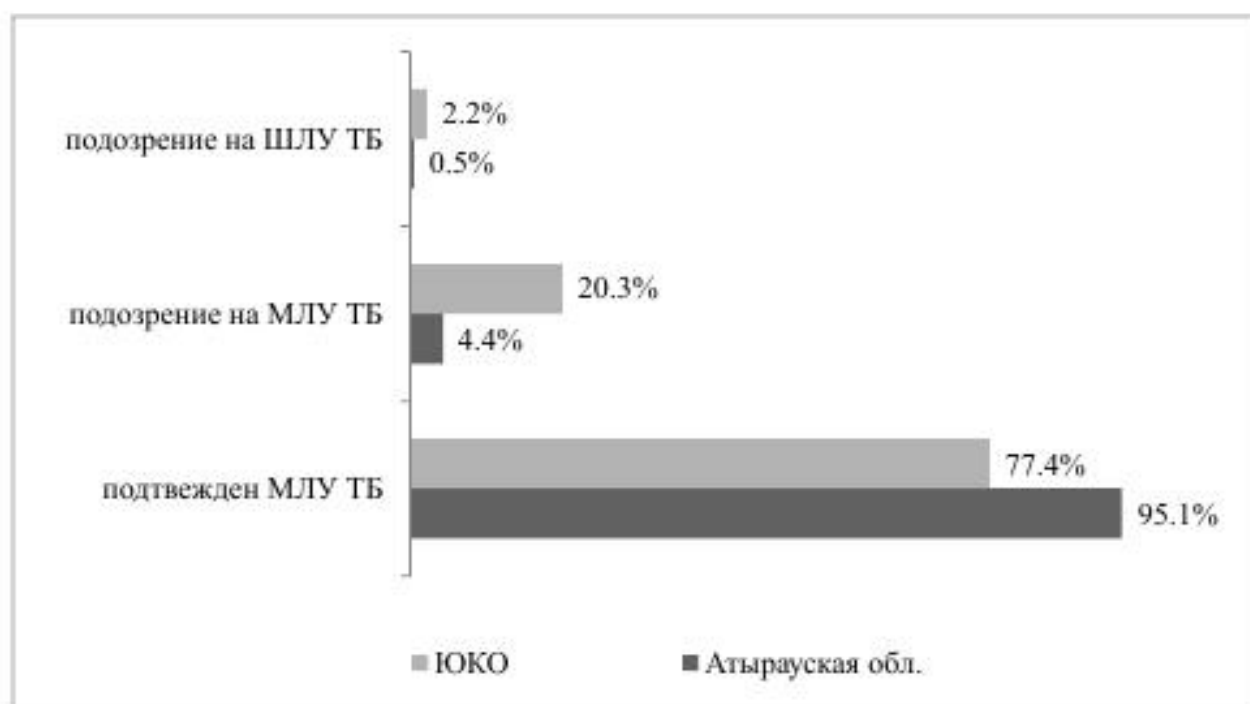


Рисунок 8 - Распределение больных по причине перевода в IV категорию в Атырауской области и в Южно-Казахстанской области

Среди причин перевода больных в IV категории в обеих группах наблюдения преобладал подтвержденный МЛУ ТБ – в $85,7 \pm 0,48\%$ случаях. В Атырауской области $95,1 \pm 0,43\%$, в ЮКО $77,4 \pm 0,78\%$. Доля подозрений на МЛУ ТБ ($20,3 \pm 0,75\%$) и ШЛУ ТБ ($2,2 \pm 0,2\%$) была больше в ЮКО ($p < 0,001$) (Рисунок 8).

В основном лекарственно-устойчивый туберкулез выявлялся пассивным методом по обращаемости самих больных с симптомами заболевания. В большинстве случаев факторы, предрасполагающие к развитию не были зафиксированы (в $92,8 \pm 0,31\%$ случаях). Это связано с тем, что факторы и группы риска не в полной мере заполняются в базе данных медицинским персоналом. В Атырауской области фактор риска «неизвестен» встречался

чаще (в $96,7 \pm 0,32\%$ случаях), в ЮКО в $89,4 \pm 0,50\%$ случаях ($p < 0,001$). Остальные факторы риска распределились следующим образом (Рисунок 9).



Рисунок 9 - Распределение больных IV категории по факторам риска в Атырауской области и в Южно-Казахстанской области

В большинстве случаев лекарственно-устойчивый туберкулез выявлялся из групп риска в Атырауской области в $13,1\%$ случаев и ЮКО в $22,8\%$ случаев. Контактные больные из обязательного контингента составили большую часть из групп риска. «Контакт с ТБ» в Атырауской области встречался в $5,2 \pm 0,40\%$ ($n=131$), в ЮКО в $7,7 \pm 0,44\%$ ($n=222$) случаях. «Контакт с МЛУ ТБ» зафиксирован несколько ниже, в Атырауской области встречался в $1,7 \pm 0,23\%$ ($n=43$), в ЮКО в $2,9 \pm 0,27\%$ ($n=84$) случаях. Среди предрасполагающих факторов риска, наиболее часто встречались «Нерегулярный прием ПТП» в Атырауской области $6,8 \pm 0,46\%$ ($n=172$), в ЮКО в $7,7 \pm 0,4\%$ ($n=221$) случаях; и «Злоупотребление алкоголем» в Атырауской области $2,5 \pm 0,28\%$ ($n=62$), в ЮКО в $5,0 \pm 0,35\%$ ($n=143$) случаях.

Необходимо отметить, что среди больных ЮКО встречался высокий % лиц, находившихся в последние 2 года в местах лишения свободы $5,8 \pm 0,38\%$ ($n=167$) и болеющих сахарным диабетом $5,7 \pm 0,38\%$ ($n=163$). При сравнении долей по z-критерию отмечается достоверное преобладание факторов риска в ЮКО ($p < 0,001$). Возможно, это связано с тем, что в Атырауской области большинство факторов риска были введены в Национальный Реестр как «неизвестен».

У всех исследуемых больных диагностировалась легочная форма туберкулеза. Ниже на рисунке 10 показано распределение больных по характеру туберкулезного процесса (в соответствии с МКБ-10).

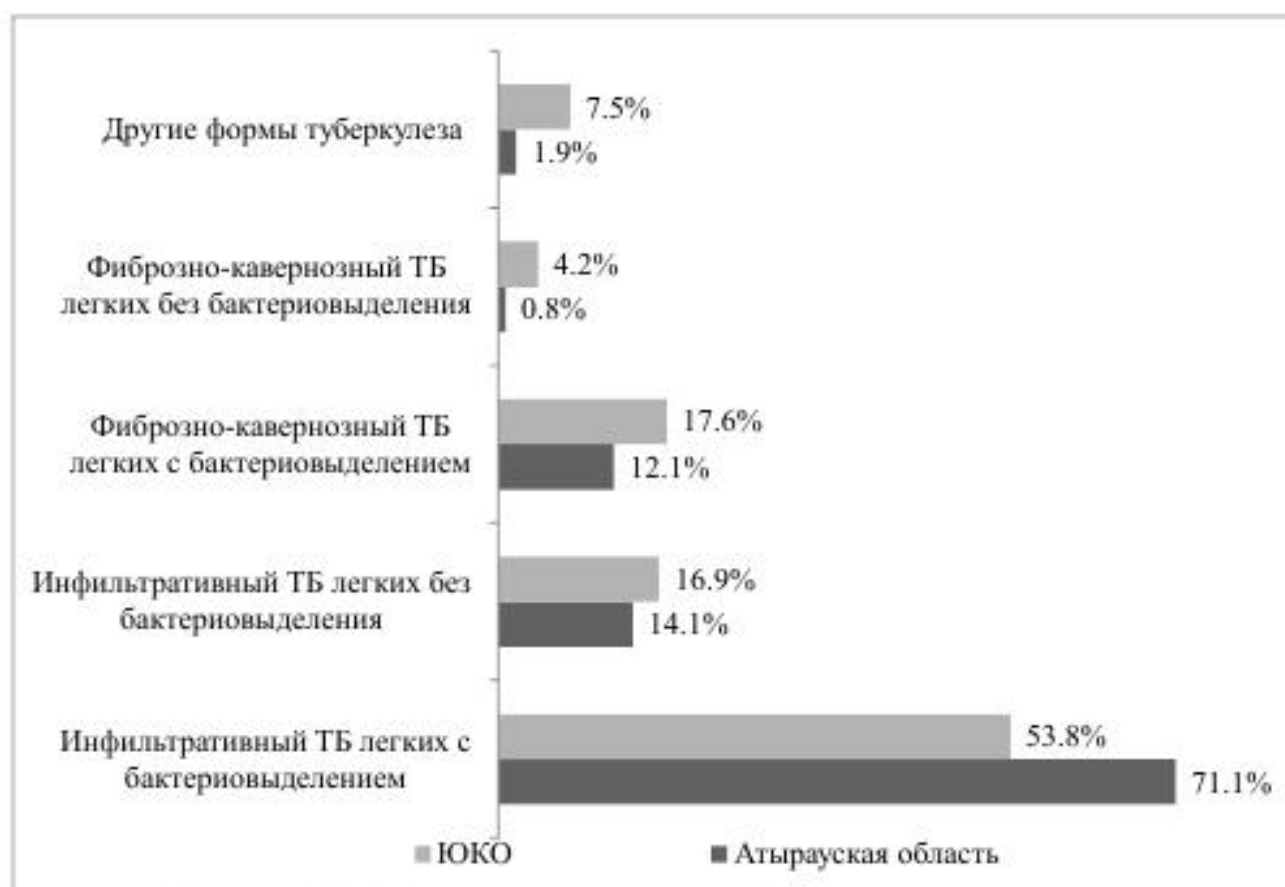


Рисунок 10 - Распределение больных IV категории по диагнозу в Атырауской области и в Южно-Казахстанской области

В обеих группах наблюдения чаще всего регистрировался инфильтративный туберкулез с бактериовыделением в Атырауской области в $71,1 \pm 0,90\%$ ($n=1789$) и ЮКО в $53,8 \pm 0,93\%$ ($n=1540$) пролеченных случаев. Инфильтративный туберкулез без бактериовыделения отмечен больше в ЮКО ($16,9 \pm 0,70\%$ ($n=483$)), в основной Атырау $14,1 \pm 0,69\%$ ($n=354$). Наиболее запущенная форма туберкулеза - фиброзно-кавернозный туберкулез чаще регистрировался в ЮКО ($p < 0,001$); с бактериовыделением в $17,6 \pm 0,71\%$

(n=505), без бактериовыделения в $4,2\pm 0,37\%$ (n=120) случаев. В Атырауской области фиброзно-кавернозный туберкулез с бактериовыделением составил $12,1\pm 0,65\%$ (n=305), без бактериовыделения $0,8\pm 0,17\%$ (n=19). Все остальные формы туберкулеза преобладали в ЮКО (p<0,001).

Известно, что на правильный подбор противотуберкулезного лечения, влияет своевременное определение лекарственной устойчивости и спектра восприимчивых препаратов. Ранняя диагностика устойчивых случаев с помощью быстрых методов диагностики (Xpert MTB/RIF) и применение эффективных режимов химиотерапии служат профилактикой роста и распространения лекарственно-устойчивых штаммов.

На недостатки лабораторной диагностики на региональном уровне говорит тот факт, что не всем больным был проведен тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Это в свою очередь, ведет к снижению эффективности противотуберкулезного лечения. В обеих группах наблюдения в медицинских картах только в $77,8\pm 0,57\%$ (n=4188) случаях были отображены результаты ТЛЧ (Рисунок 11).

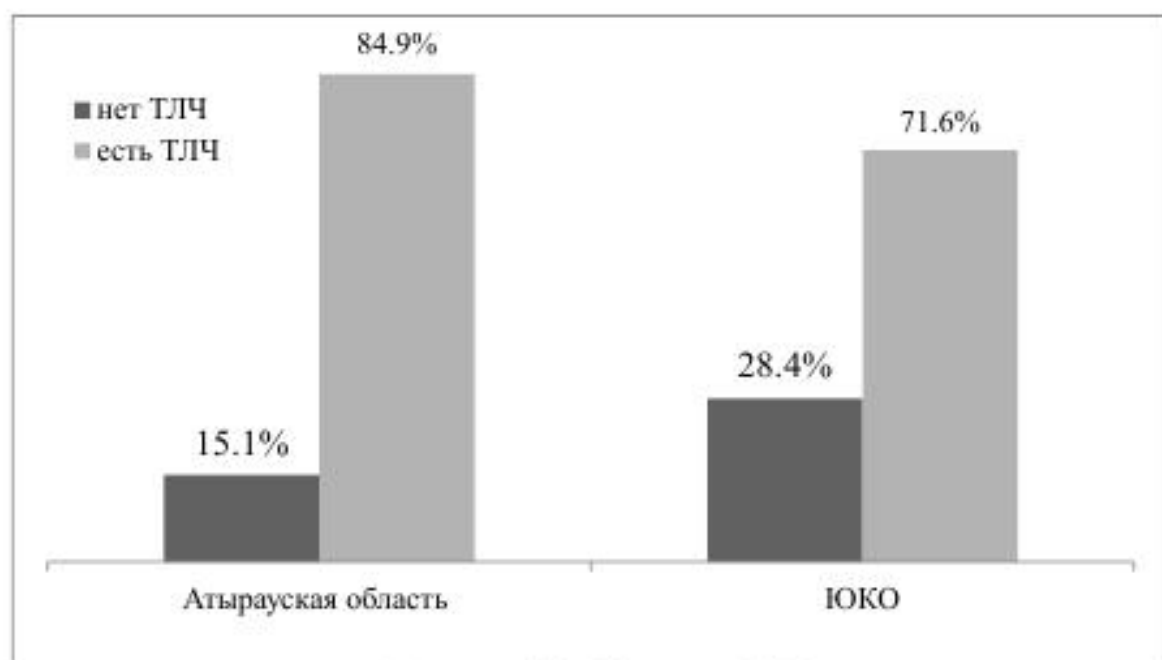


Рисунок 11 - Наличие ТЛЧ в Атырауской области и в Южно-Казахстанской области

Тест на лекарственную чувствительность был проведен в Атырауской области в $84,9\pm 0,71\%$ (n=2135), а в ЮКО в $71,6\pm 0,84\%$ (n=2053) случаях (Рисунок 11). В большинстве случаев микроскопическим методом на начало лечения установлено бактериовыделение. Посев мокроты на твердые среды Левенштейна-Йенсена производился также во всех случаях. Но информативность культурального метода, как ни странно, была ниже, чем микроскопии (p<0,05). Положительный посев получен в $83,8\pm 3,3\%$ случаях, что

свидетельствует о качестве сбора и транспортировки мокроты, т.е. мокрота собиралась после начала лечения.

Результаты лекарственной устойчивости к основным ПТП у больных категории IV исследуемых областей отображены ниже на рисунке 12.

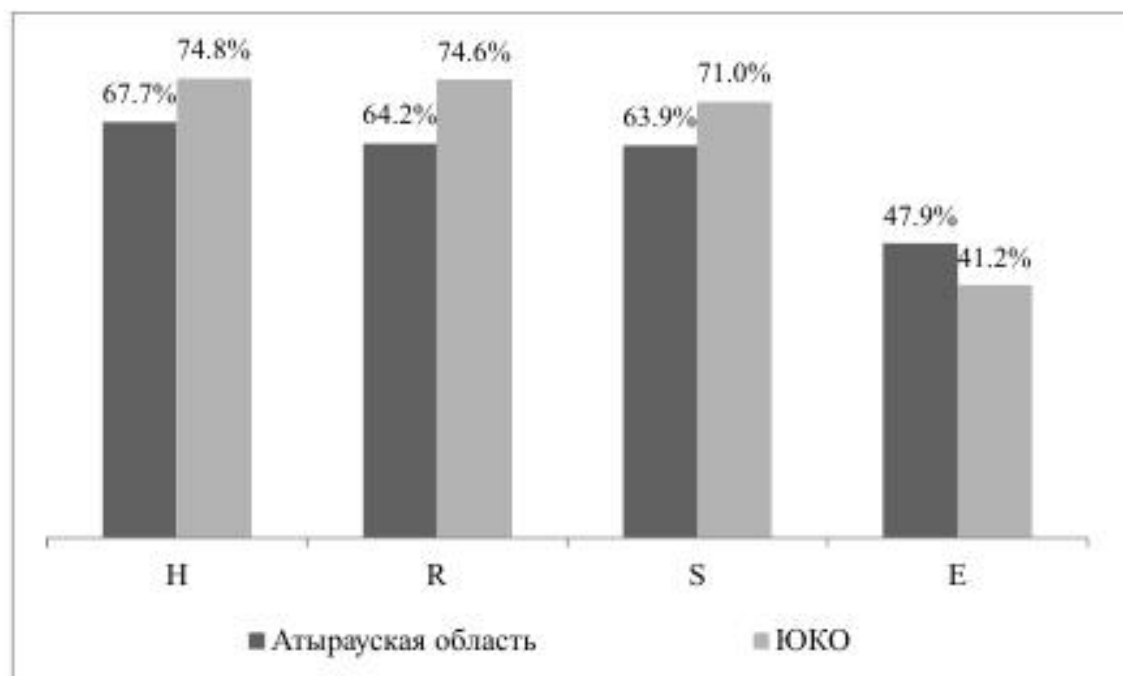


Рисунок 12 - Результаты ТЛЧ к основным ПТП в Атырауской области и в Южно-Казахстанской области

Результаты устойчивости ТЛЧ показали, что в большей степени регистрировалась устойчивость к изониазиду (H) в основной группе $67,7\pm 0,93\%$ ($n=1703$), а контрольной в $74,8\pm 0,81\%$ ($n=2145$) случаях; рифампицину (R) в Атырауской области $64,2\pm 0,96\%$ ($n=1616$), а ЮКО в $74,6\pm 0,81\%$ ($n=2139$) случаях; к стрептомицину (S) $63,9\pm 0,96\%$ ($n=1607$), а в ЮКО в $71,0\pm 0,85\%$ ($n=2038$) случаях (Рисунок 13).

С целью анализа эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза на региональном уровне нами были рассмотрены также различные аспекты лечения в предыдущих этапах, отрывы и уклонения от лечения больных IV категории, и их влияние на конечные исходы заболевания.

Как было отмечено ранее, многие больные IV категории обеих областей имели предысторию заболевания в I, II категории. Среди типов больных была высока доля рецидивов, неудач лечения и лечений после перерыва. Нарушение этапности, прерывание химиотерапии, досрочное ее прекращение, уклонение от лечения ведет к росту резервуара лекарственно-устойчивого туберкулеза. На рисунке 13 отображено наличие этапов в категории I и II среди исследуемого контингента.

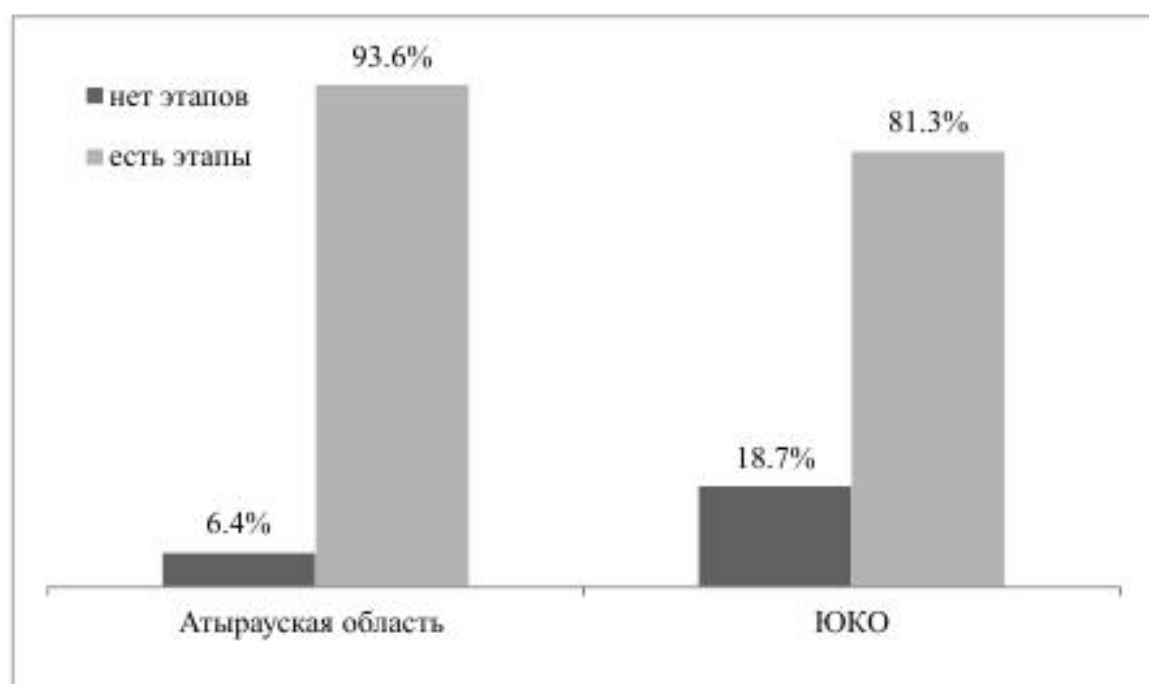


Рисунок 13 - Наличие этапов лечения в категории I и II у пациентов в Атырауской области и в Южно-Казакстанской области

Доля пациентов ранее получавших лечение в I или II категории встречалось больше в Атырауской области $93,6 \pm 0,49\%$ ($n=2355$), чем в ЮКО $81,3 \pm 0,73\%$ ($n=2332$). Это говорит о том, что лекарственная устойчивость является зачастую приобретённой из-за некачественного лечения в предыдущих этапах, т.е. отсутствие принципа непосредственного контроля за приемом каждой дозы ПТП на всех фазах лечения. На сегодня общеизвестно то, что стационар не всегда является сто процентной гарантией контролируемости лечения. Часто отрыв от лечения происходит именно на поддерживающей фазе лечения.

В отношении доли первичных МЛУ ТБ доля в ЮКО была достовернее выше и составила $18,7 \pm 0,73\%$ ($n=537$), против $6,4 \pm 0,49\%$ ($n=161$) ($p < 0,001$).

Для анализа также была отобрана информация о приеме химиотерапии, а именно принимали ли больные IV категории ранее противотуберкулезные препараты первого и второго рядов (Таблица 14).

Таблица 14 - Прием противотуберкулезных препаратов больными IV категории групп наблюдения обеих областей

	Принимал ранее ПТП	Принимал ранее ПВР
Да	$95,6 \pm 0,28\%$	$8,5 \pm 0,36\%$
Нет	$4,3 \pm 0,24\%$	$91,5 \pm 0,38\%$

Сравнение долей по z-критерию достоверной разницы между группами наблюдения не выявил ($p > 0,05$). В обеих областях в $95,6 \pm 0,28\%$ ($n=4928$) случаев отмечался ранее прием ППР, и в $91,5 \pm 0,38\%$ случаев указывалось, что ранее ПВР не принимались. В связи с чем, при правильном приеме и без пропуска доз лечение ПВР должно быть эффективным.

На эффективность химиотерапии также влияет переносимость противотуберкулёзных препаратов. Лечение больных лекарственной устойчивостью осложняется большим спектром побочных реакции от приема препаратов. Некоторые препараты приходится отменять в ходе лечения, что естественным образом отражается на исходах лечения заболевания. Среди исследуемого контингента обеих областей в большинстве случаев (в $91,5 \pm 0,38\%$ ($n=4928$)) не было зарегистрировано побочных реакций на прием ПТП. В $7 \pm 0,35\%$ ($n=376$) не было данных о наличии побочных реакций на химиотерапию. Остальные больные отмечали наличие побочного действия. Распределение отмены ПТП при наличии побочного действия от приема химиотерапии в группах наблюдения изображено ниже на рисунке 14.

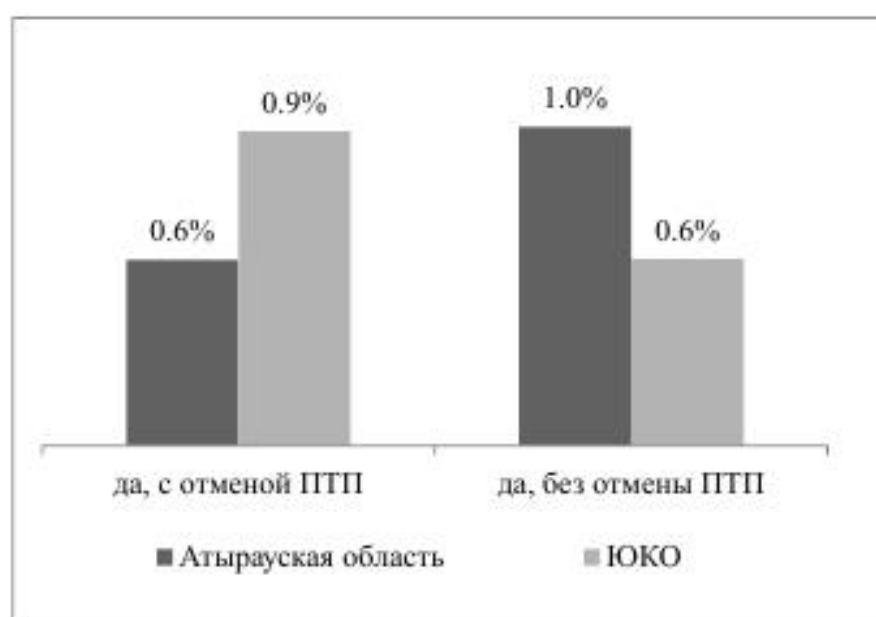


Рисунок 14 - Отмена ПТП при наличии побочного действия ПТП у больных IV категории в Атырауской области и в Южно-Казахстанской области

Как следует из рисунка, в Атырауской области меньше отменяют ПТП $1 \pm 0,19\%$ ($n=24$), даже если имеется наличие побочных реакций от приема химиотерапии. В ЮКО отмены ПТП составили $0,9 \pm 0,18\%$ ($n=27$) больше, чем в Атырауской области. Сравнение групп обеих областей не выявило достоверной значимости различий ($p > 0,05$).

Все больные получали лечение в стандартном режиме категории IV: одного из инъекционных ПТП второго ряда и фторхинолонов, тиамидов, а также циклосерин и пипразинамид. При наличии лабораторного подтвержденной

чувствительности к этамбутолу, получали дополнительно данный препарат. Лечение состояло из двух фаз: интенсивной и поддерживающей. Интенсивная фаза проводилась в стационарных условиях, поддерживающая фаза – в амбулаторных. На поддерживающей фазе больные получали фторхинолон, тиамид и циклосерин.

Промежуточный результат эффективности лечения ПТП второго ряда больных МЛУ ТБ оказался высоким и составил по индикатору «прекращение бактериовыделения» - $93,4 \pm 0,90\%$. При этом конверсия мазка мокроты чаще достигалась в течение первых 3 месяцев лечения.

Низкая эффективность по исходам заболевания при достаточно высоком результате «конверсии мазка мокроты» свидетельствует о том, что страдает принцип «непосредственно контролируемого приема ПТП» после выписки из стационара. На результаты лечения также повлияли поздняя диагностика МЛУ ТБ и, соответственно, позднее начало адекватного лечения. За 3-4 месяца, прошедшие до постановки диагноза МЛУ ТБ, в легочной ткани больных успевали происходить необратимые деструктивные изменения специфического характера.

Ниже на рисунке 15 представлена рентгенологическая информация о наличии полостей распада при проведении лечения больных IV категории.

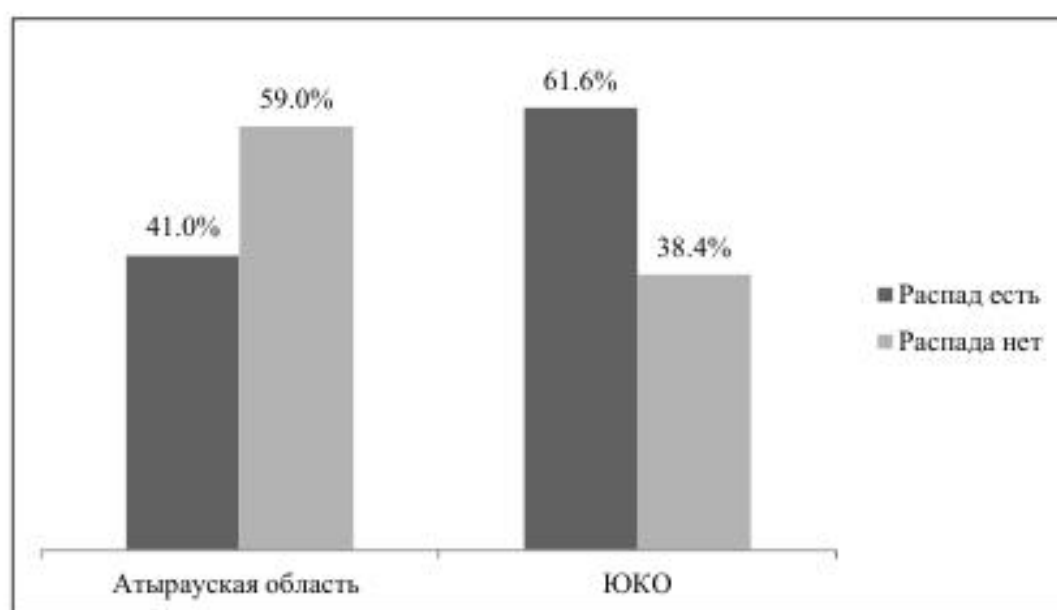


Рисунок 15 - Наличие полостей распада у больных IV категории в Атырауской области и в Южно-Казахстанской области

В ЮКО эффективность лечения после завершения курса лечения была ниже, т.к. в большей степени сохранялись полости распада в $61,6 \pm 0,92\%$ ($n=1722$) и в $38,4 \pm 0,92\%$ ($n=1073$) ($p < 0,001$). В Атырауской области полости распада были зафиксированы в $41,0 \pm 0,98\%$ ($n=1025$), и в $59,0 \pm 0,98\%$ ($n=1474$) случаев не было полости распада (рисунок 14).

Конечные исходы заболевания у больных IV категории были доступны только $75,8 \pm 0,90\%$ ($n=1907$) в Атырауской области и в $70,4 \pm 0,88\%$ ($n=2017$) в ЮКО. Остальные больные IV категории (когорта 2012 года) продолжали лечение. Конечные исходы у закончивших лечение пациентов выглядели следующим образом (Рисунок 16).

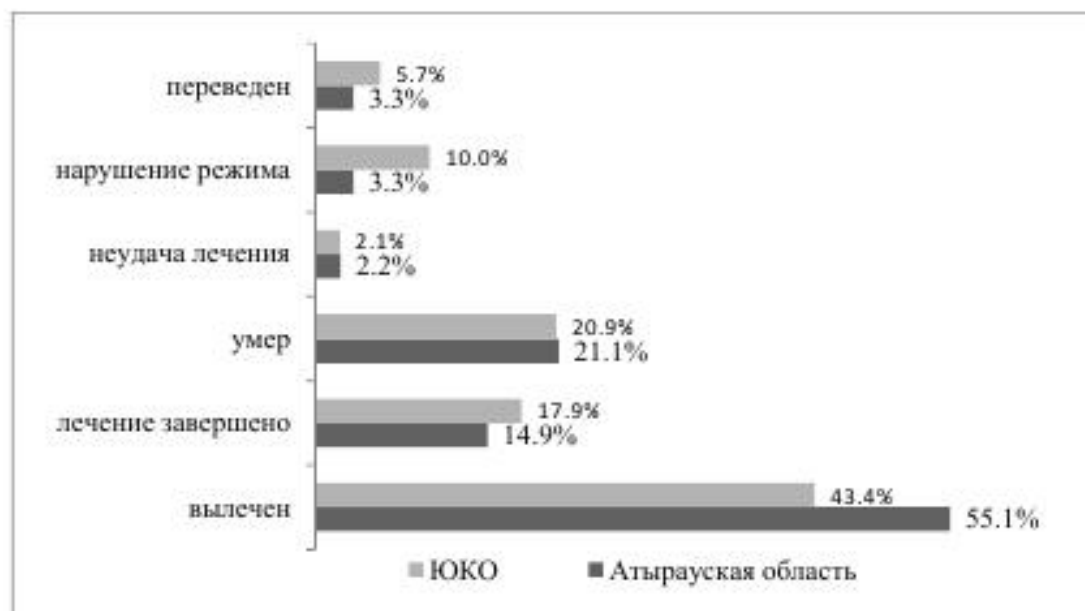


Рисунок 16 - Исходы лечения у больных IV категории в Атырауской области и в Южно-Казахстанская области

Доля благоприятных исходов была выше в Атырауской области в $70,1 \pm 0,82\%$ ($n=1907$), чем ЮКО $61,3 \pm 0,82\%$ ($n=1237$) ($p < 0,001$). Стандарт ВОЗ лечения МЛУ ТБ препаратами второго ряда составляет 73%. Достижения стандартов ВОЗ по исходам лечения можно добиться при своевременной диагностике МЛУ ТБ с помощью Xpert MTB/RIF, назначения ПВР в более ранние сроки заболевания и обеспечения строго контролируемого непрерывного приема ПТП на всех этапах лечения, особенно на амбулаторном этапе (Рисунок 16).

Среди неблагоприятных исходов преобладал исход «умер» доля с данным исходом была практически одинакова в группах наблюдения обеих областей. В Атырауской области $21,1 \pm 0,93\%$ ($n=403$), в ЮКО $20,9 \pm 0,91\%$ ($n=422$).

Исходы «Нарушение режима» (в ЮКО $10,0 \pm 0,67\%$ ($n=201$), Атырауской области $3,3 \pm 0,41\%$ ($n=63$)), и «переведен» (в ЮКО $5,7 \pm 0,51\%$ ($n=114$), Атырауской области $3,3 \pm 0,41\%$ ($n=63$)) чаще регистрировался в Южно-Казахстанской области ($p < 0,001$). «Неудача лечения» в равной степени встречалась в обеих областях наблюдения (в ЮКО $2,1 \pm 0,32\%$ ($n=43$), Атырауской области $2,2 \pm 0,34\%$ ($n=42$))

Таким образом, можно сделать вывод, что эпидемиология заболеваемости лекарственно-устойчивым туберкулезом в разных регионах Казахстана не

однородна. Атырауская область, хоть и входит в зону риска по заболеваемости МЛУ ТБ, по результатам эффективности лечения, диагностики и исходам лечения больных IV категории имеет лучшие показатели, чем Южно-Казахстанской области. Доля охват больных ТЛЧ ($84,9 \pm 0,71\%$) и благоприятные исходы ($70,1 \pm 0,82\%$) были достоверно выше в Атырауской области, чем в ЮКО ($p < 0,001$).

Среди больных IV категории ЮКО зафиксировано большее количество социально-дезадаптивного континента - безработные, осужденные, лица без определенного места жительства ($p < 0,001$). Кроме этого, в ЮКО преобладало количество факторов риска, предрасполагающих к неблагоприятным исходам, нерегулярный прием ПТП, злоупотребление алкоголем, нахождение в местах лишения свободы ($p < 0,001$). Лекарственная устойчивость у больных IV категории зачастую была приобретённой, вследствие некачественного лечения в предыдущих этапах. Об этом, свидетельствовал большой % пациентов в обеих группах наблюдения ранее получавших лечение в I или II категории (больше в Атырауской области $93,6 \pm 0,49\%$).

4.3 Оценка влияния социально-демографических характеристик и факторов риска на исходы заболевания больных категории IV исследуемых областей

С целью определения достоверной зависимости между социально-демографическими характеристиками и исходами заболевания больных с лекарственной устойчивостью, пролеченных в IV категории были проанализированы таблицы сопряженности; в качестве статистического инструмента был использован критерий χ^2 . Для удобства интерпретации исходы были сгруппированы. В благоприятный исход вошли – исход «вылечен» и «лечение завершено». Неблагоприятные исходы состояли из исхода «умер», «нарушение режима» и «неудача лечения» (Таблица 15).

Таблица 15 - Исходы заболевания больных IV категории по отношению к социально-демографическим характеристикам

Анализируемые характеристики	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	χ^2	p
Пол				
Мужчины	$64,1 \pm 0,98\%$ (n=1531)	$35,9 \pm 0,98\%$ (n=857)	63,5	<0,001
Женщины	$76,7 \pm 1,15\%$ (n=1042)	$23,3 \pm 1,15\%$ (n=317)		
Род деятельности				
Служащий/ Рабочий	$81,4 \pm 1,32\%$ (n=711)	$18,6 \pm 1,32\%$ (n=162)	107,6	<0,001
Безработный	$64,3 \pm 1,00\%$ (n=1485)	$35,7 \pm 1,00\%$ (n=825)		
Пенсионеры	$55,8 \pm 3,79\%$ (n=96)	$44,2 \pm 3,79\%$ (n=76)		
Осужденные/арестованные	$46,2 \pm 7,98\%$ (n=18)	$53,8 \pm 7,98\%$ (n=21)		

Продолжение таблицы 15

Медработники	68,8±11,58% (n=11)	31,2±11,58% (n=5)		
Национальность				
Казахи	71,2±0,80% (n=2304)	28,8±0,80% (n=930)	79,7	<0,001
Русские	47,8±2,92% (n=140)	52,2±2,92% (n=153)		
Другие	58,6±3,32% (n=129)	41,4±3,32% (n=91)		
Место жительства				
Город	66,1±1,15% (n=1117)	33,9±1,15% (n=573)	10,4	0,002
Село	70,9±1,00% (n=1453)	29,1±1,00% (n=596)		

Как следует из таблицы 15, пациенты с лекарственной устойчивостью IV категории женского пола отличаются лучшими результатами излечения, чем пациенты мужского пола ($p < 0,001$). Процент благоприятных исходов выше у занятого населения, чем у безработного ($p < 0,001$). Преобладание неблагоприятных исходов отмечено у осужденных и арестованных ($p < 0,001$). Кроме того, жители села имеют лучшие результаты лечения, чем жители города ($p < 0,001$). По национальности выявлена статистически значимая связь возникновения благоприятных исходов у казахов, русские отличаются худшими показателями излечения ($p < 0,001$).

Распределение возраста больных с лекарственной устойчивостью, пролеченных в IV категории по отношению к исходам заболевания выглядел следующим образом (Рисунок 17).

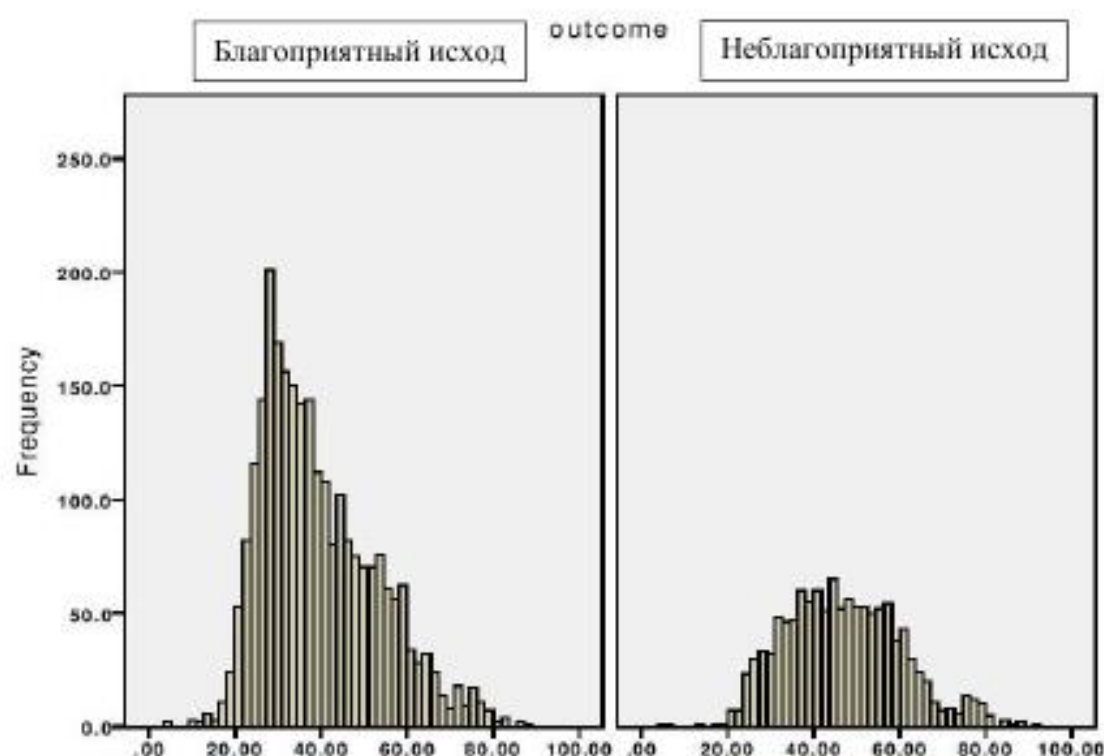


Рисунок 17 - Распределение возраста больных с лекарственной устойчивостью в IV категории по отношению к исходам заболевания

Как следует, из гистограмм средний возраст пациентов IV категории с благоприятными исходами составил 39,5; а при неблагоприятных исходах 46,9 лет ($t=-15,6$; $p<0,001$). С целью идентификации связи между факторами риска и исходами заболевания, нами было просмотрено влияние факторов «Контакт с МЛУ ТБ», «Нерегулярный прием ПТП», наличие отрывов от диспансеризации, и нарушений режима в лечении на возникновение неблагоприятных исходов заболевания.

Результаты просчета в областях наблюдения выглядели следующим образом Таблица 16.

Таблица 16 - Исходы заболевания у больных IV категории в зависимости от факторов риска и их приверженности к лечению

Исследуемые факторы	Благоприятный исход	Неблагоприятные исходы	χ^2	p
Наличие фактора «Контакт ТБ», в том числе с МЛУ ТБ (всего n=114)	52,6±3,87% (n=60)	47,3±3,87% (n=54)	7,1	0,008
Наличие фактора «Нерегулярный прием ПТП» (всего n=282)	44,7±2,96% (n=126)	55,3±2,96% (n=156)	81,56	<0,001
Злоупотребление алкоголем (всего n=135)	40,7±2,29% (n=55)	59,3±2,29% (n=80)	50,77	<0,001
Наличие отрывов от диспансеризации (всего n=198)	26,8±3,15% (n=53)	73,2±3,15% (n=145)	14,3	<0,001
Наличие нарушений режима в предыдущих этапах (всего n=160)	35±3,77% (n=56)	65±3,77% (n=104)	50,9	<0,001

Как видно в таблице 16, нерегулярный прием ПТП, злоупотребление алкоголем, отрывы от диспансеризации и нарушения режима в предыдущих этапах лечения достоверно влияют на возникновение неблагоприятных исходов заболевания в обеих областях. При наличии данных факторов вероятность неблагоприятного исхода заболевания возрастает ($p<0,001$). Достоверной зависимости возникновения неблагоприятных исходов при наличии фактора «Контакт с ТБ» не установлена ($p>0,05$).

Кроме того, представлял интерес изучение исходов заболевания у социально-дезадаптивного контингента. Известно, что социально-дезориентированный контингент отличается низкой приверженностью к лечению, и соответственно хуже излечивается. Для этого нами были сгруппированы социальные статусы больных IV категории в социально-адаптивный (занятое население, пенсионеры, учащиеся, студенты) и социально-дезадаптивный контингент (безработные, осужденные, злоупотребляющие ПАВ, алкоголем и пр.) (таблица 17).

Таблица 17 - Исходы заболевания у больных IV категории в зависимости от социального поведения

	Благоприятный исход	Неблагоприятные исходы	χ^2	p
Социально-адаптивный контингент (всего n=1108)	74,3% (n=823)	25,7% (n=285)	196,8	<0,001
Социально-дезадаптивный контингент (всего n=2466)	61% (n=1503)	39% (n=963)		

Как следует из таблицы, по результатам расчета χ^2 - теста было выявлено, социальный статус больного влияет на исход заболевания. У социально-дезадаптивного контингента достоверно чаще развивался неблагоприятный исход заболевания ($p < 0,001$).

Таким образом, с помощью таблиц сопряженности были проанализированы отношения между каждым из факторов риска, такие как нерегулярный прием ПТП, злоупотребление алкоголем, наркологический статус, наличие контакта с ТБ-инфекцией, нарушений режима в лечении, наличие отрывов от диспансеризации и исходом заболевания. Наличие статистически достоверной связи с исходом было найдено у следующих факторов: нерегулярный прием препаратов ($\chi^2 = 81,56$; $p < 0,001$), злоупотребление алкоголем ($\chi^2 = 50,77$; $p < 0,001$), контакт с ТБ инфекцией в анамнезе ($\chi^2 = 7,1$; $p = 0,008$).

Для изучения связи между данными факторами риска и исходом заболевания была построена лог-биномиальная модель, позволяющая напрямую оценить отношения рисков (RR – relative risks). Данный вид регрессии был выбран в силу того, что, распространенность интересующего нас исхода (неблагоприятный исход заболевания) в выборке высока и составляет 31.3%, что делает оценку связи с помощью отношения шансов (OR) неадекватной [138]. К тому же дизайн исследования – ретроспективное когортное – позволяет напрямую оценить отношение рисков неблагоприятного исхода, вместо того, чтобы оценивать его посредством OR – отношения шансов.

В лог-биномиальную модель вошли все три указанных фактора риска, а также социально-демографические факторы использованные как ковариаты. Затем мы по очереди удаляли ковариаты из модели: если с их удалением коэффициент регрессии менялся на 10% и более и коэффициенты регрессии ковариат были значимыми, ковариаты были оставлены в модели. Таким образом, финальная модель содержала только социальный статус, поскольку остальные ковариаты не имели значительного влияния на оценку связи между факторами риска и исходом (Таблица 18).

Таблица 18 - Связь между факторами риска и неблагоприятным исходом заболевания

Исход: Неблагоприятный исход заболевания:	n	RR – относительный риск 95% ДИ	RR - относительный риск с контролем социального статуса
Факторы риска: Нерегулярный прием ПТП	3747	1.88 [1.68, 2.12]	1.52* [1.33, 1.74]
Злоупотребление алкоголем		1.96 [1.69, 2.27]	1.48* [1.26, 1.74]
Контакт с ТБ (включая ТБ МЛУ)		0.77 [0.63, 0.94]	0.86* [0.70, 1.06]

*В модель были включены все три фактора риска и социальный статус (род деятельности). Категории социального статуса: занятый, безработный, пенсионер, осужденный, медицинский работник.

Результаты анализа связи между факторами риска и неблагоприятным исходом заболевания приведены в Таблице 18. Анализ связи без контроля вмешивающейся переменной (социального статуса) показывает, что все три фактора риска являются значимыми. Причем, если нерегулярный прием ПТП и злоупотребление алкоголем повышают риск неблагоприятного исхода в 1.88 раз и в 1.96 раза соответственно, то наличие контакта с ТБ инфекцией у пациентов играет защитную роль (RR = 0,77). Это может объясняться тем, что пациенты имевшие контакт с ТБ инфекцией, проявляют большую бдительность в отношении туберкулеза, что может повлиять на своевременное обращение за медицинской помощью, решение о своевременном начале лечения и регулярного приема ПТП.

При контроле социального статуса показатель относительного риска слегка снизился. Риск неблагоприятного исхода заболевания в 1,52 раза выше для пациентов с нерегулярным приемом ПТП по сравнению с теми, кто принимает ПТП регулярно. Злоупотребление алкоголем также повышает риск неблагоприятного исхода в 1,48 раза. Защитный эффект наличия контакта с ТБ инфекцией в модели, контролирующей социальный статус оказался незначимым.

Таким образом, в обеих исследуемых областях с помощью просчета χ^2 -теста было достоверно доказано неблагоприятное влияние социального статуса, нерегулярного приема ПТП, отрывов от диспансеризации, нарушений режима во время лечения на исходы заболевания ($p < 0,001$). Основное влияние на возникновение неблагоприятных исходов играют нерегулярный прием ПТП и злоупотребление алкоголем, которые, повышают риск неблагоприятного исхода в 1,52 раз и в 1,48 раза соответственно. Наличие контакта с ТБ инфекцией у пациентов оказался незначимым (RR = 0,86).

5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО КОНЕЧНЫМ ИСХОДАМ ЗАБОЛЕВАНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ)

5.1 Комплексная характеристика больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью, получавших лечение в специализированных учреждениях ЮКО

Для проведения ретроспективного эпидемиологического исследования были использованы данные 502 историй болезни больных, страдающих лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, проходивших лечение в 2008-2012 гг. в ГУ «Областная противотуберкулезная больница Южно-Казахстанской области». Данный стационар находится в Сайрамском районном центре Южно-Казахстанской области, оказывающий медицинскую помощь больным туберкулезом с лекарственной устойчивостью и на принудительной основе.

Информация была выкопирована из историй болезни форма 003/у. С целью описания демографического портрета больного лекарственно-устойчивым туберкулезом исследуемый контингент анализирован в разрезе пола и возраста.

Поло-возрастная характеристика пациентов выглядела следующим образом. В ходе анализа было выявлено, что мужчины болеют чаще, чем женщины в 1,9 раз ($p < 0,05$). Женщины составили $34,5 \pm 2,1\%$ ($n=173$), мужчины $65,5 \pm 2,1\%$ ($n=329$).

Средний возраст пациентов $38,3 \pm 12,9$ года. При анализе антропометрических данных выявлено, что средний рост пациентов составил $167,6 \pm 8,98$ см, вес $58,2 \pm 11,97$ кг.

Из данных анамнеза выяснилось, что $50,8 \pm 2,2\%$ пациентов ($n=255$) проживали в городе, $49,2 \pm 2,2\%$ ($n=247$) были жителями села. $4,2 \pm 0,9\%$ ($n=21$) ранее перенесли хирургическое вмешательство по поводу туберкулеза. Наличие бытового контакта больными ранее отмечали $23,5 \pm 1,9\%$ ($n=118$), чаще всего встречался семейный контакт и контакт в местах лишения свободы. $76,5 \pm 1,9\%$ ($n=384$) пациента ранее не имели контакта с заболевшими.

Дальнейший анализ контингента больных проводился в разрезе форм туберкулеза, выявленных при поступлении в стационар, распространённости туберкулезного процесса, сопутствующих заболеваний и типа лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

Анализ историй болезни показал, что среди пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом преобладали лица с инфильтративным туберкулезом $67,3 \pm 2,1\%$ ($n=338$) и фиброзно-кавернозным туберкулезом $27,3 \pm 2,0\%$ ($n=137$), диссеминированная форма туберкулеза и другие формы туберкулеза распределились по $2,2 \pm 0,7\%$ ($n=11$) и $3,2 \pm 0,8\%$ ($n=16$) соответственно (Рисунок 18).

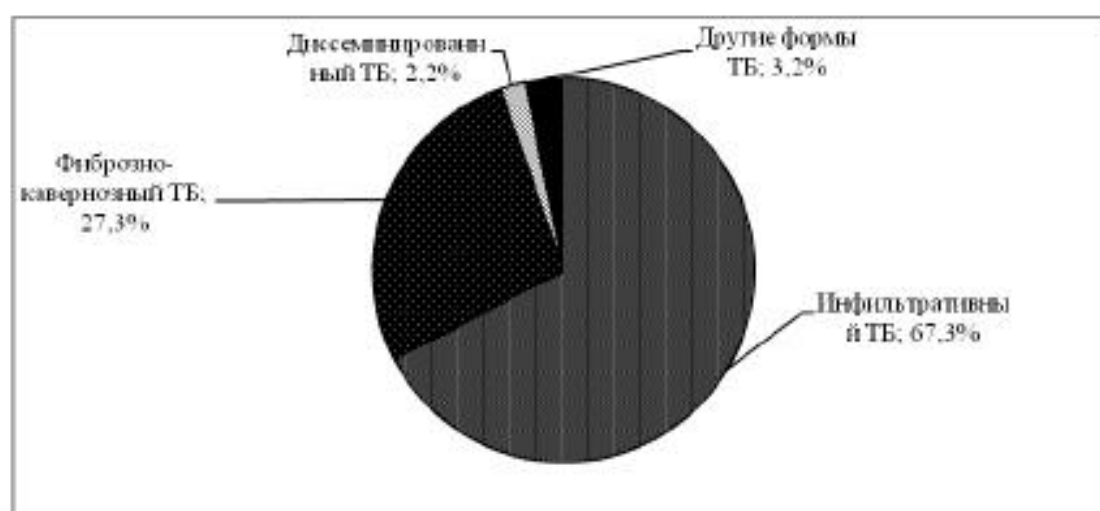


Рисунок 18 - Распространенность лекарственно-устойчивого туберкулеза по формам среди исследуемых пациентов

По распространенности туберкулезного процесса пациенты распределились следующим образом: двусторонний процесс наблюдался у $46,6 \pm 2,2\%$ ($n=234$) пациентов, поражение одной доли легкого наблюдалось у $37,6 \pm 2,2\%$ ($n=189$) пациентов, поражение всего легкого наблюдалось $12,2 \pm 1,5\%$ ($n=61$), и поражение двух долей одного легкого имели $3,6 \pm 0,8\%$ ($n=18$) пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (Рисунок 19).

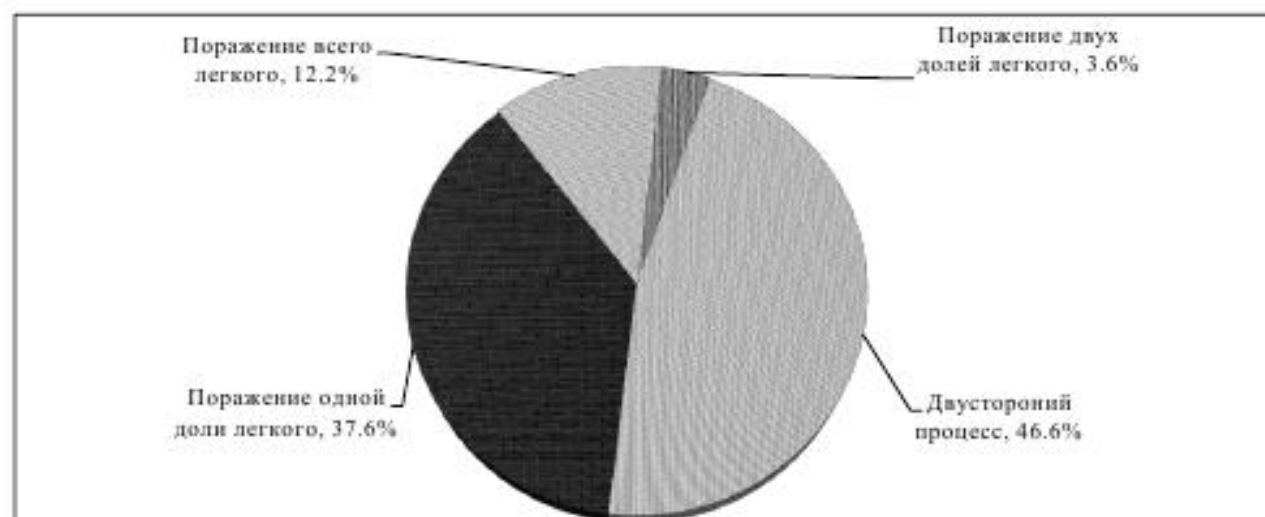


Рисунок 19 - Распределение пациентов по распространенности туберкулезного процесса в легочной ткани

Сопутствующая патология отмечалась у $30,9 \pm 2,1\%$ ($n=155$) пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Среди наиболее часто встречались хронические неспецифические заболевания органов дыхания

(ХОБЛ, хронический бронхит курильщиков), заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (гастрит, панкреатит, гепатит), а также эндокринная патология (сахарный диабет).

Дополнительно в базу данных была отобрана информация по группе крови, резус фактору, побочному действию лекарственных средств. Результаты распределились следующим образом (Таблица 19).

Таблица 19 - Распределение больных по группе крови и резус фактору

Группа крови				Резус фактор	
1	2	3	4	положительный	отрицательный
30,1±2,0% (n=151)	33,9±2,1% (n=170)	27,9±2,0% (n=140)	8,2±1,2% (n=41)	96,8±0,8% (n=486)	3,2±0,8% (n=16)

11±1,4% (n=55) пациентов отмечалось наличие побочного действия на прием противотуберкулезных препаратов, 89±1,4% (n=447) больных реакции на лекарственные средства не имели (Таблица 20).

Таблица 20 - Частота развития побочного эффекта от приема противотуберкулезных лекарственных средств

Побочный эффект	Частота развития (%)
Тошнота/рвота	32,8
Диарея	21,1
Артралгия	16,4
Головокружение	14,3
Нарушение слуха	12,0
Головные боли	11,7
Нарушение сна	11,6
Электролитные сдвиги	11,5
Гастрит	8,6
Периферические нейропатии	7,9
Депрессии	6,2
Шум в ушах	5,1
Аллергические реакции	5,1
Сыпь	4,6
Нарушение зрения	4,4
Судороги	4,0
Гипотиреоз	3,5
Психоз	3,4
Гепатит	2,2

Клинически интоксикационный синдром наблюдался почти у половины пациентов 43,5±2,2% (n=220), при поступлении повышенная температура зафиксировалась у 9,2±1,3% (n=47), субфебрилитет 34,3±2,1% (n=172). При выписке 80,2±1,8% (n=405) пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом были выписаны с нормальной температурой.

Лабораторно в анализах крови при поступлении лейкоцитоз встречался у $21,1 \pm 1,8\%$ ($n=106$), лимфоцитоз у $8,6 \pm 1,3\%$ ($n=43$), ускорение СОЭ у $44,8 \pm 2,2\%$ ($n=225$). Микроскопия анализа мазка показала, что у $91,2 \pm 1,3\%$ ($n=455$) выделялась слизисто-гнойная мокрота, у $7,8 \pm 1,2\%$ ($n=39$) – слизистая и у $1 \pm 0,4\%$ ($n=8$) встречалось кровохарканье.

При поступлении в стационар $59,2 \pm 2,2\%$ ($n=297$) пациента имели позитивный результат микроскопии мазка на наличие *Mycobacterium tuberculosis*, который снизился на $11,8 \pm 1,4\%$ при выписке ($p < 0,001$).

Улучшение клинических показателей при выписке было зафиксировано у $85,4 \pm 1,6\%$ пациентов, принимавших участие в исследовании. Позитивная рентген динамика была зафиксирована почти у половины исследуемых пациентов – $45,2 \pm 2,2\%$ ($n=227$), большинство других не имели никаких изменений (Рисунок 20).

Рисунок 20 - Рентген динамика при лечении больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом

Перед началом химиотерапии у больных была определена резистентность к противотуберкулезным препаратам. Более 90% пациентов имели устойчивость к изониазиду (H), рифампицину (R), и стрептомицину (S), дополнительно почти половина была устойчива к этамбутолу (E). К другим противотуберкулезным препаратам устойчивости практически не встречалось (0-1%) (Рисунок 21).

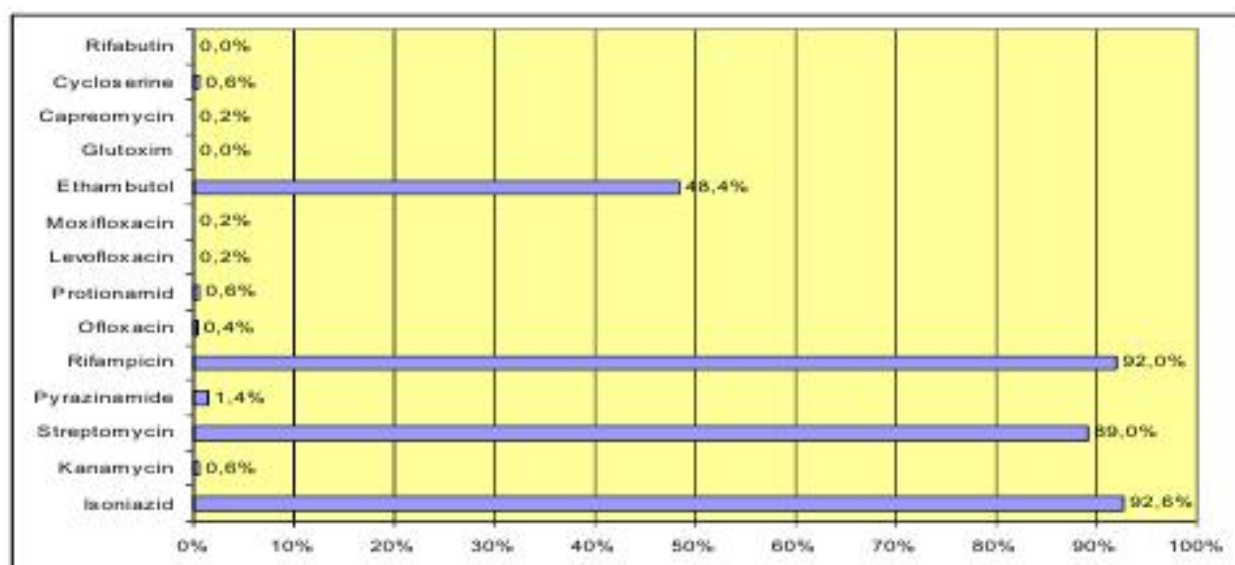


Рисунок 21 - Резистентность к противотуберкулезным препаратам до начала лечения у исследуемых пациентов

На следующем этапе выявили основные типы лекарственной устойчивости. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ ТБ) - одновременная устойчивость к двум основным противотуберкулезным препаратам к изониазиду (H), рифампицину (R), была зафиксирована у $86,9\% \pm 1,5\%$ пациентов. Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ ТБ), вид множественной лекарственной устойчивости, при которой зафиксировано также устойчивость к препаратам резервного ряда, также превалировала у наших пациентов и составило $80,5\% \pm 1,8\%$.

Среди пациентов $43,8 \pm 2,2\%$ имели резистентность к 4 препаратам, $38 \pm 2,2\%$ к 3 противотуберкулезным средствам, $14,1 \pm 1,6\%$ к 2 антибиотикам, и все остальное количество $5,0 \pm 1,0\%$ от общего числа составили оставшиеся пациенты.

В исследовании также проводился анализ применения при химиотерапии 4 основных часто вызывающих резистентность препаратов - изониазид (H), рифампицин (R), стрептомицин (S), этамбутол (E), основанный на настоящем назначении данных антибиотиков. Было выяснено, что только этамбутол наиболее чаще назначался для пациентов без резистентности, в то время как изониазид, рифампицин, стрептомицин назначался одинаково пациентам с лабораторно подтвержденной резистентностью так и без нее (Таблица 21).

Таблица 21 - Резистентность к противотуберкулезным препаратам (ПТП) и применение во время химиотерапии

Противотуберкулезный препарат	%использования данного препарата для лечения пациента с резистентностью	%использования данного препарата для лечения пациента БЕЗ резистентности	P

Продолжение таблицы 21

Isoniazid	5,81%	5,41%	0.920
Streptomycin	0,89%	1,82%	0.515
Rifampicin	7,58%	15,00%	0.100
Ethambutol	10,29%	28,19%	<0.001

Исследуемые пациенты в основном были пролечены с использованием препаратов резервного ряда, из них преобладало использование циклосерина (90,8±1,3%), протионамида (87,3±1,5%), капреомицина (66,7±2,1%), и офлофлоксацина (66,7±2,1%).

В целях надлежащего установления возможных предикторов эффективного лечения был проведен логистический регрессионный анализ. Для рассмотрения положительных клинических исходов нахождения в стационаре были выбраны негативный тест микроскопии мазка при выписке (только у тех пациентов, у которых он был положительный при поступлении), позитивная изменения на рентгене, и общее улучшение состояния (Таблица 22).

Таблица 22 -Влияние различных факторов на клинические исходы стационарного лечения туберкулеза

Фактор	Критерии	MT		XR		CI	
		OR	P	OR	P	OR	P
Тест на ВИЧ	негативный	—		1.00	0.098	1.00	0.887
	позитивный			6.25		0.85	
Резус-фактор	негативный	1.00	0.902	1.00	0.523	1.00	0.391
	позитивный	1.10		0.71		0.41	
Побочное действие ЛС	нет	1.00	0.972	1.00	0.043	1.00	0.714
	есть	0.98		1.79		1.16	
Пол	женский	1.00	0.366	1.00	0.542	1.00	0.103
	мужской	1.32		1.12		0.63	
Местожительство	город	1.00	0.112	1.00	0.055	1.00	0.831
	село	0.62		0.71		1.05	
Госпитализация	впервые	1.00	0.866	1.00	0.900	1.00	0.001
	повторная	1.14		0.95		0.23	
Хирургические вмешательства	есть	1.00	0.996	1.00	0.506	1.00	0.997
	нет	1.00		0.74		1.00	
СОЭ при поступлении	≤15 mm/h	1.00	0.499	1.00	0.006	1.00	0.016
	>15 mm/h	0.81		1.64		0.54	

Продолжение таблицы 22

Лейкоциты при поступлении	$\leq 9 \times 10^9/L$	1.00	0.643	1.00	0.372	1.00	0.281
	$> 9 \times 10^9/L$	0.86		1.22		0.73	
Лимфоциты при поступлении	$\leq 40\%$	1.00	0.752	1.00	0.272	1.00	0.896
	$> 40\%$	0.86		0.69		1.06	
Микроскопия мокроты при поступлении	позитивный	—		1.00	< 0.001	1.00	0.213
	негативный			0.43		1.39	
Сопутствующие заболевания	нет	1.00	0.573	1.00	0.007	1.00	0.123
	есть	1.20		1.69		1.59	
Резистентность к изониазиду (H)	нет	1.00	0.196	1.00	0.926	1.00	0.445
	есть	0.38		0.97		1.41	
Резистентность к стрептомицину (S)	нет	1.00	0.852	1.00	0.411	1.00	0.967
	есть	0.91		1.27		1.02	
Резистентность к рифампицину (R)	нет	1.00	0.679	1.00	0.308	1.00	0.147
	есть	1.24		1.41		1.79	
Резистентность к этамбутолу (E)	нет	1.00	0.145	1.00	0.874	1.00	0.250
	есть	0.65		0.97		1.33	

*Примечания: MT – негативная микроскопия мокроты *Mycobacterium tuberculosis* при выписке, XR – позитивная рентген-динамика, CI – клиническое улучшение состояния.

Регрессионный анализ показал, что ни один из проанализированных предикторов не оказывает статистически значимого влияния на результат микроскопии мазка. Между тем, у пациентов с более выраженной клинической картиной чаще наблюдается тенденция некоторого улучшения рентген-динамики. Так среди пациентов испытавших побочное действие лекарственных средств оказались более высокие шансы позитивной рентген-динамики ($p=0,043$). Также позитивная рентген-динамика чаще регистрировалась у пациентов с ускоренным СОЭ (>15 mm/h) и позитивным результатом мокроты при поступлении ($p=0,006$ и $p<0,001$, соответственно). Наличие сопутствующих заболеваний – тоже показатель увеличивающий шансы улучшения отмеченного исхода ($p=0,007$).

Такие результаты связаны с тем, что у пациентов с более тяжелой клинической ситуацией, также хуже исходная рентгенологическая картина, и, как следствие, рентгенографические изменения в процессе лечения у них более выражены.

Клиническое же улучшение состояния чаще наблюдалось у пациентов госпитализированных впервые ($p=0,001$) и нормальным показателем СОЭ ($p=0,016$).

По результатам проведенного логистического регрессионного анализа резистентность к препаратам не оказывало статистически достоверного влияния на частоту конверсии мазка, позитивной рентген-диагностики и улучшения клинического состояния.

5.2 Оценка затрат на противотуберкулезные препараты, используемые при лечении больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью

Лечение больных с лекарственной устойчивостью не только трудоемкий, но и затратный вид медицинской помощи. С целью изучения особенностей химиотерапии при лечении больных МЛУ ТБ в режиме IV нами также был проведен экономический анализ, относительно исключительно только затрат на ПТП данной категории пациентов (Таблица 20). Исследования проводились ретроспективно по данным историй болезней больных, пролеченных в 2008-2010 гг. в противотуберкулезном диспансере ГУ «ОПТБ» Южно-Казахстанской области. В общем, было проанализировано 502 истории болезни. В Главе 5.1 была дана клиническая характеристика данного контингента больных.

В ходе исследования было обнаружено, что более чем половины затрат на антибиотики были связаны с лечением капреомицином (58%). Другие противотуберкулезные препараты составили существенную часть от общих издержек на антибиотикотерапию, в эту группу вошли циклосерин (12%), левофлоксацин (9%) и пара-аминосалициловая кислота (9%). Все другие антибиотики оказали незначительное влияние на общие затраты – из-за низкой стоимости препаратов и/или из-за небольшого количества пациентов пролеченных остальными противотуберкулезными средствами (Таблица 23). Распределение по группам ABC выявило, что в группу А – наиболее затратная (80% всех расходов) вошли капреомицин, циклосерин и левофлоксацин. В группу «В» - средnezатратная (15% всех расходов) состояла из парааминосалициловой кислоты, и в малозатратную группу «С» (5% всех затрат) пришлось на остальные ПТП.

Таблица 23 - Общие затраты на ПВР при лечении при лечении больных МЛУ в режиме IV

Антибиотик	Затраты на лечение одного пациента, тенге	Общие затраты	
		Тенге	Процент
Amikacin	7219	902404	1.0%
Amoxicillin	5158	51575	0.1%
Capreomycin	162429	54 576123	57.9%
Clarithromycin	30210	120841	0.1%
Cycloserine	24185	11 028342	11.7%
Ethambutol	865	84754	0.1%
Isoniazid	207	7454	0.0%
Kanamycin	1490	19373	0.0%
Levofloxacin	40402	8 605564	9.1%
Moxifloxacin	22331	223306	0.2%

Продолжение таблицы 23

Ofloxacin	6777	2 270129	2.4%
Para-aminosalicylic acid	27452	8 317864	8.8%
Para-aminosalicylic acid 3%	29837	6 056873	6.4%
Protionamid	2649	1 160128	1.2%
Pyrazinamide	1657	618187	0.7%
Rifampicin	1188	48694	0.1%
Streptomycin	18838	94192	0.1%
Итого	187621	94185803	100.0%

Анализ чувствительности данных, полученных в ходе экономического анализа выявил, что среди анализируемых факторов только микроскопия при поступлении была связана с существенными затратами на различные противотуберкулезные препараты (Таблица 24). В случаях позитивной микроскопии расходы на антибиотики были в 3 раза выше по сравнению с негативными результатами микроскопии ($p < 0,001$). Кроме этого, было обнаружено, что женский пол, проживание в сельской местности, и неблагоприятные результаты крови были связаны с большими затратами на противотуберкулезные препараты, однако эта разница была не существенна ($p > 0,05$).

Таблица 24 - Затраты на антибиотикотерапию больных туберкулезом: анализ чувствительности

Фактор	Критерии	Средние затраты, тенге	P
Пол	женский	251652	0.141
	мужской	153952	
Местожительство	город	160923	0.251
	село	215184	
Госпитализация	впервые	192460	0.364
	повторно	95291	
СОЭ при поступлении	$\leq 15 \text{ mm/h}$	177022	0.614
	$> 15 \text{ mm/h}$	200670	
ОАК при поступлении: лейкоциты	$\leq 9 \times 10^9 / \text{L}$	179671	0.510
	$> 9 \times 10^9 / \text{L}$	217322	
ОАК при поступлении: лимфоциты	$\leq 40\%$	187723	0.989
	$> 40\%$	186533	
Микроскопия мокроты при поступлении	позитивный	255 160	< 0.001
	негативный	89772	

Итак, было установлено, что при лечении больных МЛУ ТБ в режиме

категории IV в случаях позитивной микроскопии мокроты расходы на ПВР были в 3 раза выше по сравнению с негативными результатами микроскопии мазка ($p < 0,001$). Такие факторы, как женский пол, проживание в сельской местности, и неблагоприятные результаты крови также были связаны с большими затратами на противотуберкулезные препараты, однако эта разница была не существенна ($p > 0,05$). Большая часть затрат приходилась на применение капреомицина (58% от общего числа расходов на этиотропное лечение).

5.3 Оценка эффективности применения принудительного лечения при туберкулезе по конечным исходам заболевания

Основными причинами формирования МЛУ ТБ являются: прерывание общего курса химиотерапии и несоблюдение больными режима лечения по различным причинам, т.е. низкая приверженность пациентов к непрерывному лечению. Рост случаев с перерывами в лечении и неблагоприятными исходами способствуют увеличению резервуара туберкулезной инфекции в обществе, и соответственно растет число людей инфицируемых резистентными штаммами микобактерий туберкулеза (МБТ) [103,106,107,108]. Как одна из мер локализации заразной инфекции в нашей стране применяется принудительное лечение туберкулеза для лиц, уклоняющихся от лечения и представляющих опасность для общества.

В ходе проведенного анализа было выявлено, что в ЮКО фиксируется большое количество социально-дезадаптивного контингента, уклоняющегося от лечения. Которые в свою очередь, являются потенциальной угрозой увеличения резервуара лекарственно-устойчивого туберкулеза. ГУ «Областная туберкулезная больница ЮКО» располагает одним из наиболее мощных по республике отделением для принудительного лечения, развернутое на 60 коек.

С целью оценки эффективности применения данной формы противотуберкулезного лечения, сплошным методом было отобрано из Национального Реестра больных туберкулезом МЗ РК и проанализировано 233 медицинские карты ТБ01 туберкулезного больного, пролеченных в 2008-2012 годах в отделении для принудительного лечения в ГУ «Областная туберкулезная больница ЮКО».

В общем, за 5 лет было 336 пролеченных случаев. Однако было выявлено, что 24% ($n=57$) больных неоднократно были госпитализированы в данный стационар, что и увеличило количество пролеченных случаев. Фактически было пролечено 258 человек, однако конечные исходы заболевания в Национальном Реестре были доступны у 233 пациентов. В принудительных условиях лечение преимущественно получали больные мужского пола – $97,7 \pm 0,9\%$ ($n=252$). Всего за 5 лет исследования принудительное лечение получали только 6 ($2,3 \pm 0,9\%$) женщин. По возрасту больные распределились следующим образом (Рисунок 22)

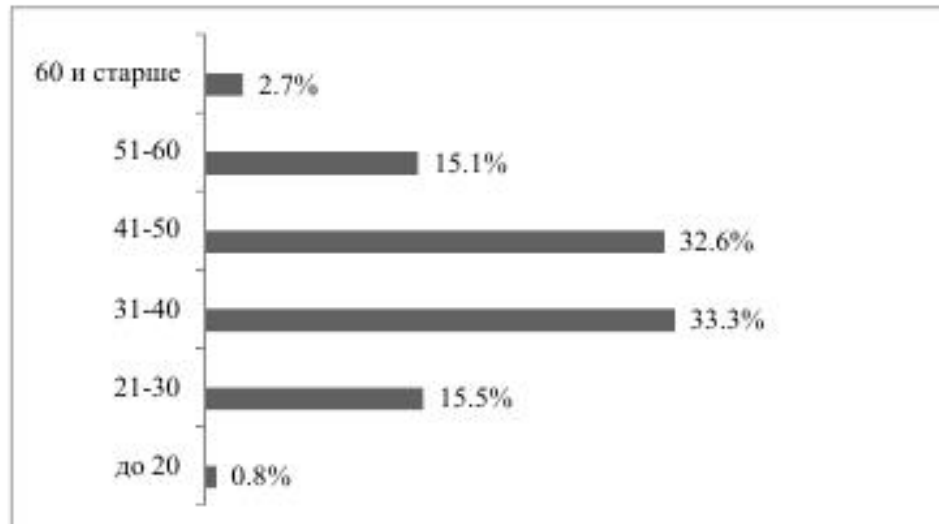


Рисунок 22 - Распределение пациентов, пролеченных принудительно по возрасту

Большая часть больных была трудоспособного возраста 65,9% (в категории 31-40 лет $33,3 \pm 2,93\%$ и в категории 41-50 лет $32,6 \pm 2,93\%$). В категории с 21 до 30 лет $15,5 \pm 2,25\%$ и в категории с 51 до 60 лет $15,1 \pm 2,23\%$. Принудительное лечение чаще применялся по отношению больных, городских жителей – $72,5 \pm 2,4\%$ ($n=203$), так как они неоднократно прерывали назначенный курс лечения.

Несмотря на работоспособный возраст, почти все больные были безработными $87,6 \pm 2,16\%$ ($n=204$) и осужденных и лиц следственно-арестованных $8,6 \pm 1,84\%$ ($n=20$) (Рисунок 23).

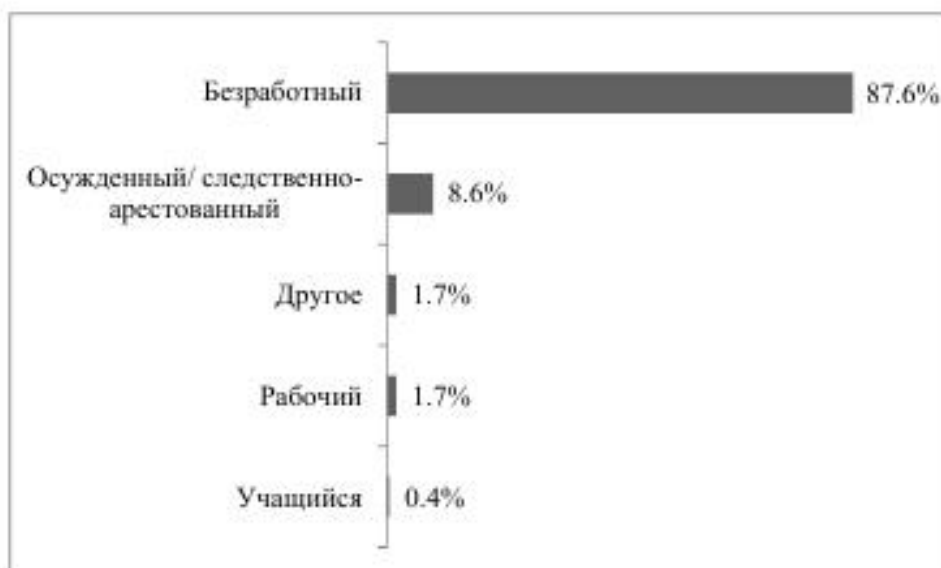


Рисунок 23 - Распределение пациентов, пролеченных принудительно по социальному статусу

Как видно на рисунке 23, рабочие и статус «другие» встречался по $1,7 \pm 0,85\%$ (по $n=4$ человека), также среди пациентов присутствовали и учащиеся средне-специализированных учреждений 1 человек ($0,4 \pm 0,43\%$). Лица, без определенного места жительства составили $7,7 \pm 1,75\%$ ($n=18$).

Большинстве случаев, факторы риска были введены как «неизвестен» в $55,4 \pm 3,26\%$ ($n=129$). Среди остальных преобладали факторы в равной степени «Нерегулярный прием ПТП» $14,2 \pm 2,28\%$ ($n=33$) и «Злоупотребление алкоголем» $14,2 \pm 2,28\%$ ($n=33$). «Нахождение в местах лишения свободы» встречался в $8,6 \pm 1,84\%$ ($n=20$), контактных больных $4,3 \pm 1,33\%$ ($n=10$), наркоманов $3,4 \pm 1,14\%$ ($n=7$) (Рисунок 24).



Рисунок 24 - Распределение пациентов, пролеченных принудительно по наличию факторов риска

Средний срок пребывания больных в стационаре составило 190,2 койко-день. Отрыв от диспансеризации ранее встречался у $13,7 \pm 2,25\%$ ($n=33$), нарушений режима лечения у $37,3 \pm 3,17\%$ ($n=87$).

При поступлении в стационар среди пролеченных принудительно больных преобладали пациенты IV категории $50,6 \pm 3,28\%$ ($n=118$), II категории составили $41,6 \pm 3,23\%$ ($n=97$) и пациенты I категории $7,7 \pm 1,75\%$ ($n=18$) (Рисунок 25). Это опять подтверждает, что как лекарственно-устойчивый туберкулез зачастую сохраняется и распространяется за счет социально-дезадаптивного контингента, уклоняющегося от лечения.

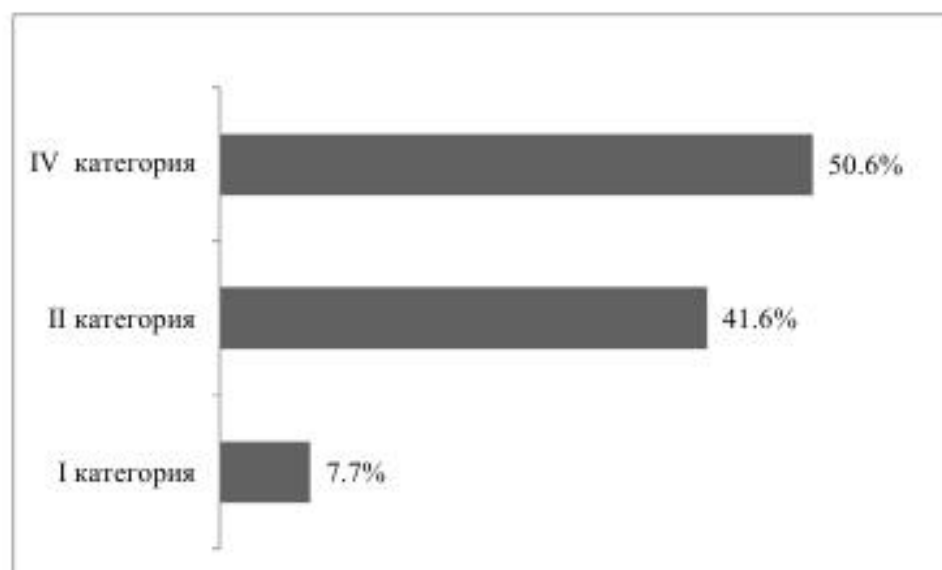


Рисунок 25 - Распределение пациентов, пролеченных принудительно по категориям

Среди анализируемого контингента преобладали больные с повторными курсами химиотерапии – 86,3% (n=201). Из них 34,3±2,6% (n=80) составили «лечения после перерыва», «рецидив» 27,5±2,92% (n=64) и «неудача лечения» 24,5±2,82% (n=57). Новых случаев было – 11,2±2,06% (n=26), переведенных – 2,6±1,04% (n=6). Распределение по типу больного показано на рисунке 26.

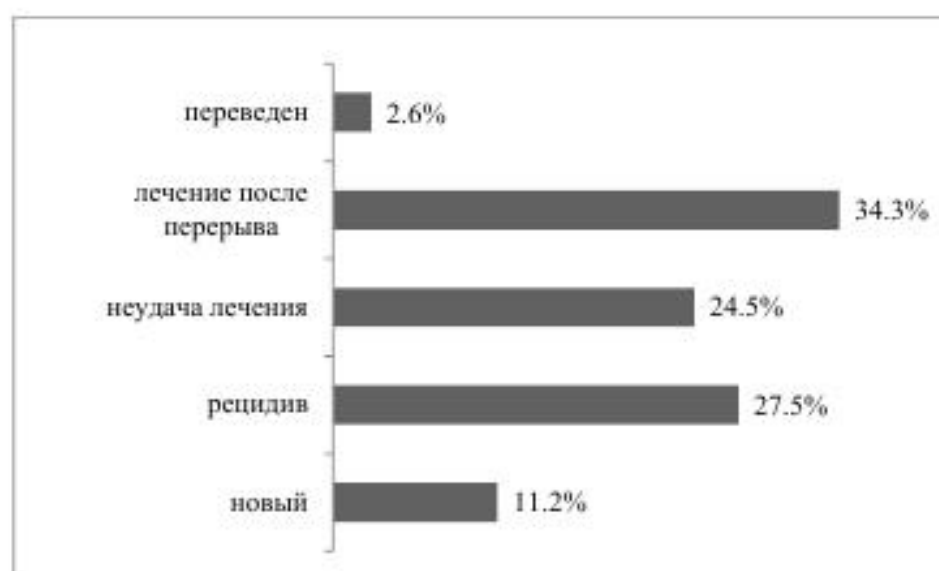


Рисунок 26 - Распределение пациентов, при поступлении по типу больного на принудительное лечение

По данным ГЛЧ чувствительность к ПТП первого ряда была сохранена только у $42,9 \pm 4,0\%$ ($n=100$) больных. Устойчивость ко ПТП первого ряда, т.е. МЛУ ТБ лабораторно была подтверждена у $57,1 \pm 3,3\%$ ($n=133$) больных.

По характеру лекарственной устойчивости в группе распределение выглядело следующим образом (Рисунок 27).

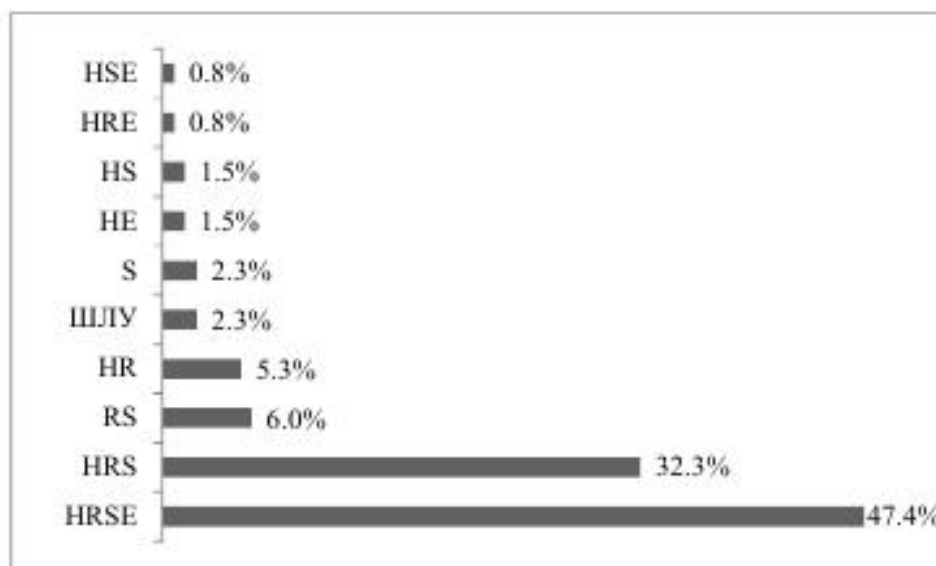


Рисунок 27 - Распределение пациентов, по характеру лекарственной устойчивости

Как видно из Рисунка 25, большая часть пациентов имела устойчивость ко всем ПТП 1 ряда (Н-изониазид, R-рифампицин, S-стрептомицин, E-этамбутол) – $47,4 \pm 3,3\%$ ($n=63$). Следующая наиболее часто встречающаяся комбинация была устойчивость к трем ПТП (Н-изониазид, R-рифампицин, S-стрептомицин) $32,3 \pm 2,67\%$ ($n=43$). Все остальные комбинации встречались менее 10%. Широкая лекарственная устойчивость, одновременная устойчивость к ПТП и ПВР встречалась в 2,3% случаев.

В ходе анализа была выявлена неблагоприятная тенденция среди пациентов, пролеченных принудительно. Отмечался довольно высокий процент больных, которые неоднократно возвращались на принудительное лечение (24%). Т.е. даже в принудительном отделении больные нарушали больничный режим, уклонялись от лечения, находясь в стационаре. В связи с ненадлежащим поведением данные пациенты некоторые были выписаны и опять решением суда принудительно госпитализированы. Работа с данным контингентом лиц крайне сложная, и требует всестороннего подхода к лечению, повышенного внимания от медработников. Ниже на рисунке 28 изображено количество пациентов пролеченных неоднократно.

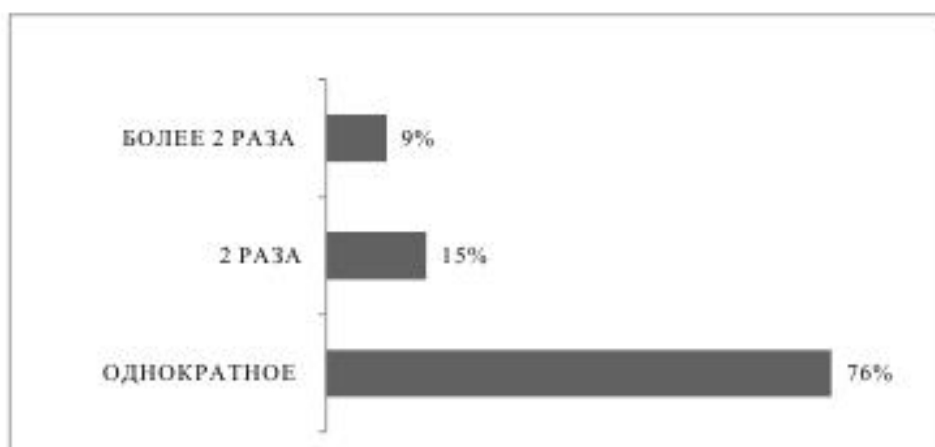


Рисунок 28 - Распределение пациентов, по кратности госпитализации на принудительное лечение

Как видно из рисунка 29 большая часть пациентов лечилась принудительно однократно – $76 \pm 2,82\%$ ($n=176$). Однако имеются лица, пролеченные принудительно 2 раза $15 \pm 2,37\%$ ($n=36$) и более 2 раз $9 \pm 1,88\%$ ($n=21$). Это крайне негативное явление и усугубляет течение туберкулеза, и повышает вероятность развития лекарственной устойчивости и возникновения неблагоприятных исходов у больных. И еще раз говорит о том, что принудительное лечение не может быть гарантией благоприятного исхода заболевания. Исходы пациентов в данных 3 группах выглядели следующим образом Рисунок 29.

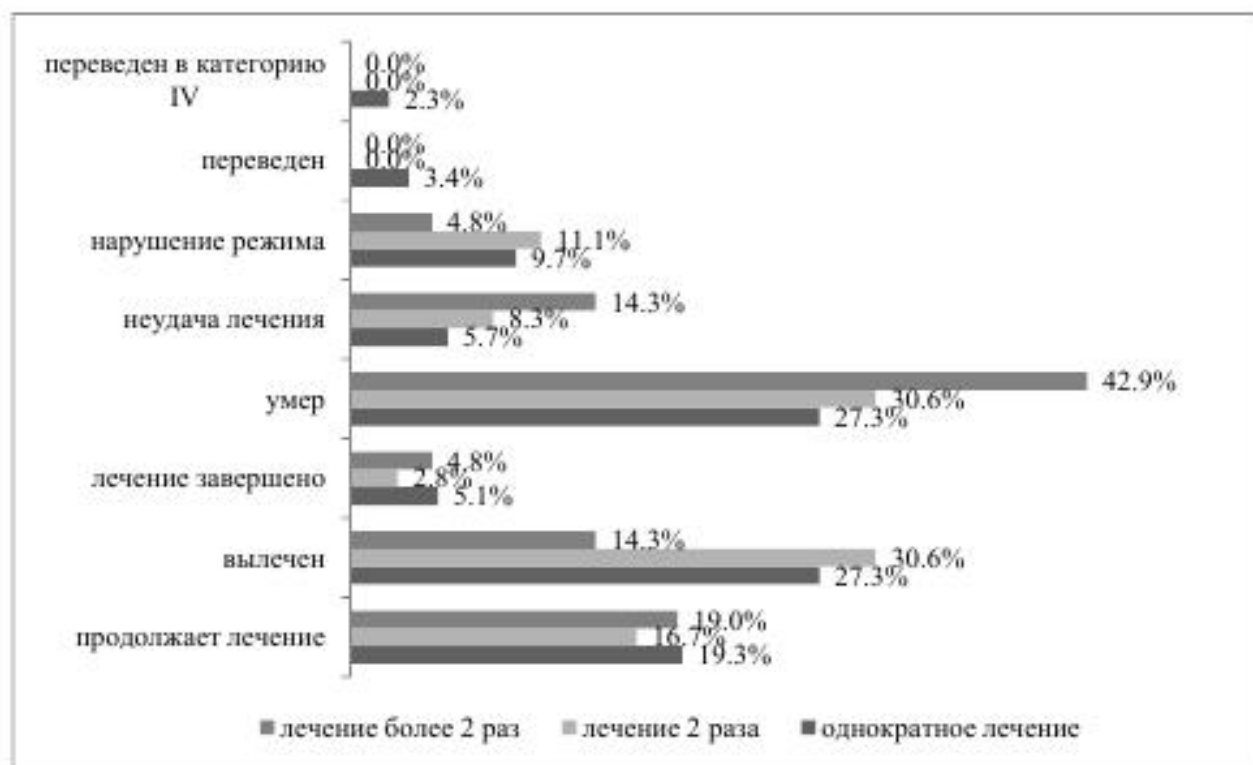


Рисунок 29 - Исходы заболевания у больных, в зависимости от кратности госпитализации на принудительное лечение

При госпитализации однократно на принудительной основе благоприятные исходы зарегистрировано в 32,4% (n=57), излечение констатировано в 27,3±3,36% (n=48) и «лечение завершено» 5,1±1,66% (n=9) случаях. По стандарту ВОЗ при принудительном лечении эффективность лечения должно составлять 85%. Не благоприятных исходов было больше и они составили 44,9% (n=79), из них превалировал летальный исход 27,3±3,36% (n=48), другие распределились «неудача лечения» 5,7±1,74% (n=10), «нарушение режима» 9,7±2,23% (n=17) и в IV категорию перешли 2,3±1,12% (n=4) (Рисунок 29).

Неутешительные результаты были зарегистрированы у пациентов госпитализированных принудительно 2 и более 2 раз. В большей степени регистрировались неблагоприятные исходы. Среди пациентов, пролеченных двукратно, в равной степени распределились доли исхода «вылечен» и «умер» по 30,6±7,68% (n=11), в меньшей степени «лечение завершено» 2,8±2,74% (n=1) и другие неблагоприятные исходы зарегистрированы «неудача лечения» 8,3±4,61% (n=3), «нарушение режима» 11,1±5,24% (n=4) (Рисунок 29).

У пациентов, пролеченных на принудительной основе более 2 раз в 61,9% (n=13) случаев регистрировался неблагоприятный исход заболевания. Большинство больных умерли в процессе лечения – 42,9% (n=9). У 14,3±7,64% (n=3) больных выставлен исход «неудача лечения», «нарушение режима» отмечено у 4,8±4,65% (n=1) (Рисунок 27).

44 пациента (когорта 2012) еще продолжают лечение. Основной причиной смерти у анализируемого контингента служил лабораторно подтвержденный МЛУ ТБ. Необходимо отметить тот факт, что, несмотря на лабораторное подтверждение МЛУ ТБ 9 больных продолжали получать ПТП первого ряда до летального исхода. В целом эффективность работы данного отделения по достигнутому окончательным исходам составила всего 28,2% случаев.

Таким образом, на принудительном лечении преобладают больные с повторными курсами химиотерапии (86,3%) и больные в IV категории (50,6%). Возврат на принудительное лечение составил 24% случаев. Среди неблагоприятных исходов превалировал летальный исход, в большей степени у лиц, пролеченных принудительно неоднократно ($p < 0,05$).

6 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПОЛИТИКА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН И ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В СТРАНЕ И НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

6.1 Обеспечение жизненно-важными лекарственными средствами в Республике Казахстан

В Казахстане в постсоветское время и с момента Независимости страны большое внимание уделялось созданию правовой основы функционирования фармации. На протяжении многих лет была разработана Концепция лекарственной политики Республики Казахстан, которая отражает основные направления развития отрасли; приняты основные нормативно-правовые акты, регулирующие сферу обращения лекарственных средств. Кроме того, на законодательном уровне урегулированы вопросы обеспечения лекарственными средствами граждан, отнесения некоторых лекарственных средств к основным или жизненно важным.

В Республике Казахстан, как и во многих странах СНГ, отмечается положительная тенденция развития фармации. Так, отмечается рост объема рынка и потребления лекарственных средств на душу населения; выявлены изменение структуры потребления, а также отказ от наиболее дешевой и некачественной продукции. Причем некоторые исследователи в фармацевтической отрасли рост рынка связывают главным образом с увеличением доходов граждан страны, которая отражается в повышении покупательской способности населения, и ростом ВВП, ведущим к усилению финансирования со стороны государства.

В настоящее время зарегистрировано свыше 9000 объектов фармацевтической деятельности, это: аптеки, аптечные пункты, аптечные киоски, аптечные склады и фармацевтические производства. Из общего числа объектов фармацевтической деятельности около 95% являются частной собственностью. Данный показатель является самым высоким среди фармацевтических структур стран СНГ.

В последние годы в Республике Казахстан отмечается увеличение уровня и объема потребления лекарственных средств. Так, в 2010 году среднедушевое потребление лекарственных средств в среднем составила 54,2 USD, против 22,8 – в Армении и 8,9 – в Узбекистане.

Следует отметить, что для фармацевтического рынка страны характерно повышение роли государства в регуляции их развития. При этом реализуются различные целевые программы, ориентированные на производство лекарственных средств и импортозамещение.

Ежегодный прирост лекарственных средств на казахстанском фармацевтическом рынке составляет около 12% - 15%. Рост фармацевтического рынка связывают главным образом: с увеличением доходов граждан, которое отражается в повышении покупательской способности населения, а также ростом ВВП, ведущим к усилению финансирования со стороны государства.

Одним из факторов, влияющим на величину потребления лекарственных средств на душу населения, является отказ от наиболее дешевой продукции и качественный переход рынка на более дорогие лекарственные средства из стран дальнего зарубежья. Поэтому, сегодня на фармацевтическом рынке преобладают лекарственные средства зарубежного производства.

Активная государственная политика страны и поддержка фармацевтической отрасли способствует наибольшему охвату фармацевтического рынка препаратами локального производства. Хотя, до настоящего момента на фармацевтическом рынке лидируют фармацевтические продукты Германии (16,7%) и Австрии (9,6%). При этом доля собственной фармацевтической продукции в Республике Казахстан составила в 2010 году 9,1%.

Наибольшим спросом населения (71,0%) пользуются лекарственные средства стоимостью ниже 10 USD и свыше 20 USD у 19,0%, а на долю лекарственных средств, цена которых колеблется от 10 до 20 USD, приходится 10,0% продаж. Причем средняя розничная цена казахстанских лекарственных средств в 2007 году составила 0,5 USD за упаковку, в 2008 – 0,6 USD. В то же время, средняя розничная цена импортных лекарственных средств в аптеках в 2008 году составляла 9,1 USD за упаковку.

Многими экспертами отмечено, что для эффективного развития фармацевтического производства в Республике Казахстан необходимо произвести уравниловку в правах отечественных и зарубежных фармацевтических производителей. Кроме того, специалисты считают, что производство лекарственных средств из перечня Основных жизненно важных лекарственных средств отечественными фармацевтическими производителями является базовым элементом национальной безопасности страны. Государственный закуп этих лекарственных средств предполагается осуществлять у отечественных производителей. При этом, мировой опыт показывает, что при реализации перечисленных мер у иностранных производителей появляется интерес к размещению своих производств внутри страны.

С целью повышения конкурентоспособности отечественной фармацевтической и медицинской промышленности были запланированы мероприятия по созданию в отрасли единой системы менеджмента качества. Начата подготовка менеджеров международного класса в области фармации и экспертов-аудиторов по сертификации систем менеджмента качества в сфере обращения лекарственных средств.

В ходе реформирования отрасли лекарственного обеспечения в 2009 году была создана новая компания «СК-Фармация» в структуре АО «Фонд национального благосостояния «Самрук-Казына» (постановление Правительства РК №134 от 11 февраля 2009 года). Компания создана в целях повышения устойчивости и конкурентоспособности фармацевтической отрасли Республики Казахстан, развития фармацевтической промышленности путем консолидации государственных закупок лекарственных средств. С этого

периода все закупки основных жизненно-важных лекарственных средств, в том числе и противотуберкулезных препаратов, проводятся централизованно.

Кроме того, в соответствии определения приоритетных стратегических направлений реализации Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011 – 2015 годы и в целях повышения доступности и качества лекарственных средств будет проведено реформирование амбулаторного лекарственного обеспечения населения путем предоставления пациентам права выбора аптеки и лекарственного средства, который позволит улучшить физическую доступность лекарственных средств населению путем привлечения большего количества субъектов фармацевтического рынка, в том числе и субъектов малого предпринимательства, к амбулаторному лекарственному обеспечению.

Данное мероприятие обеспечит равный доступ к качественным лекарственным средствам всему населению, позволят рационально использовать финансовые ресурсы, снизят ежегодный рост цен на лекарственные средства, расширят объем и перечень лекарственных средств, закупаемых в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, создадут условия для развития отечественной фармацевтической промышленности.

В соответствии с Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» гражданам гарантируется свободный выбор медицинской организации и врача, право на качественную и своевременную медицинскую помощь.

На основе проведенного анализа современного состояния здоровья населения и системы здравоохранения Республики Казахстан были определены приоритетные стратегические направления и механизмы реализации Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011 – 2015 годы, в котором одним из задач является первичной медико-санитарной помощи, которая включает в себя и доступность основных лекарственных средств.

В свою очередь, в доступность обязательно входит и обеспечение качественными лекарственными средствами больных социально-значимыми заболеваниями. Противотуберкулезные препараты, вместе с препаратами на лечение онкологических больных, входят в препараты первой линии и Список жизненно-важных лекарственных средств. В настоящее время, стационары страны на 80-90% оснащены необходимыми лекарственными средствами первой линии.

Происходит улучшение в развитии отечественной фармацевтической и медицинской промышленности. Так, отмечено увеличение количество зарегистрированных лекарственных средств, произведенных казахстанскими фармацевтическими организациями, входящих в жизненно - важные ЛС. Были сформированы с учетом рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения и особенностей заболеваемости населения Списки основных лекарственных средств.

Создана система контроля безопасности, эффективности и качества лекарственных средств и упорядочение процедуры государственной регистрации лекарственных средств.

В целях обеспечения доступности лекарственных средств на селе в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи отпуск лекарственных средств по бесплатным и льготным рецептам организован через объекты первичной медико-санитарной помощи.

В соответствии с требованиями формулярной системы в целях эффективного планирования потребности в лекарственных средствах в областных Управлениях здравоохранения страны были организованы Экспертная комиссия по формированию закупок лекарственных средств, за счет средств республиканского и областного бюджета. Данная комиссия решает следующие задачи: планирование потребностей в лекарственных средствах, закупаемых за счет республиканского и местного бюджета; производство экспертизы заявок, предоставленных Формулярно-терапевтическим комитетом медицинских организаций на лекарственное обеспечение районных, городских и областных лечебно-профилактическими организациями; предоставить рекомендации по номенклатуре, объему и качеству лекарственных средств, применяемых в медицинских организациях.

Сегодня Концепция лекарственной политики Республики Казахстан позволяет решить имеющиеся проблемы данного сектора экономики путем усиления государственного регулирования рынка обращения лекарственных средств, дальнейшего развития отечественной фармацевтической и медицинской промышленности, обеспечить доступ к безопасным, эффективным и качественным лекарственным средствам, сбалансировать интересы всех участников фармацевтического рынка: потребителей, государства, предпринимателей, осуществляющих фармацевтический бизнес.

Таким образом, осуществление обеспечения доступности к лекарственным средствам в Республике Казахстан можно достичь путем дальнейшего развития отечественного производства лекарственных средств; регулирования импорта лекарственных средств за счет проведения гибкой политики государственной регистрации лекарственных средств с созданием льготного режима для лекарственных средств, используемых в лечении и профилактике социально значимых заболеваний и детей до трехлетнего возраста. Кроме того, очень важно дальнейшее развитие системы аптечных организаций; организаций специального режима лекарственного обеспечения населения, находящихся в отдаленных населенных пунктах страны с малым количеством жителей.

6.2 Фармакологический надзор, логистика, механизм планирования, закупки, хранения и распределения противотуберкулезных препаратов в Республике Казахстан

За профилактику и контроль над туберкулезом несет ответственность Правительство Казахстана, и имеется строгое обязательство на высшем уровне.

Как указано в данных Всемирного Банка, Правительство Казахстана стремится попасть в 50 наиболее развитых стран мира к 2020 году и, таким образом, осознает, что уменьшение бремени ТБ является одним из приоритетов для достижения этой цели, которое поддерживается постоянным увеличением финансирования ежегодно.

Бюджет ПТП РК в 2009 году составил 22,1 млрд.тенге, в 2010 году- 26,4, в 2011 году- 31,3 и в 2012 году – 34,6 млрд. тенге. Средства Правительства в основном используются для закупа ТБ препаратов 1 и 2 ряда. Общие расходы на приобретение ПТП представлено на следующем рисунке 30.

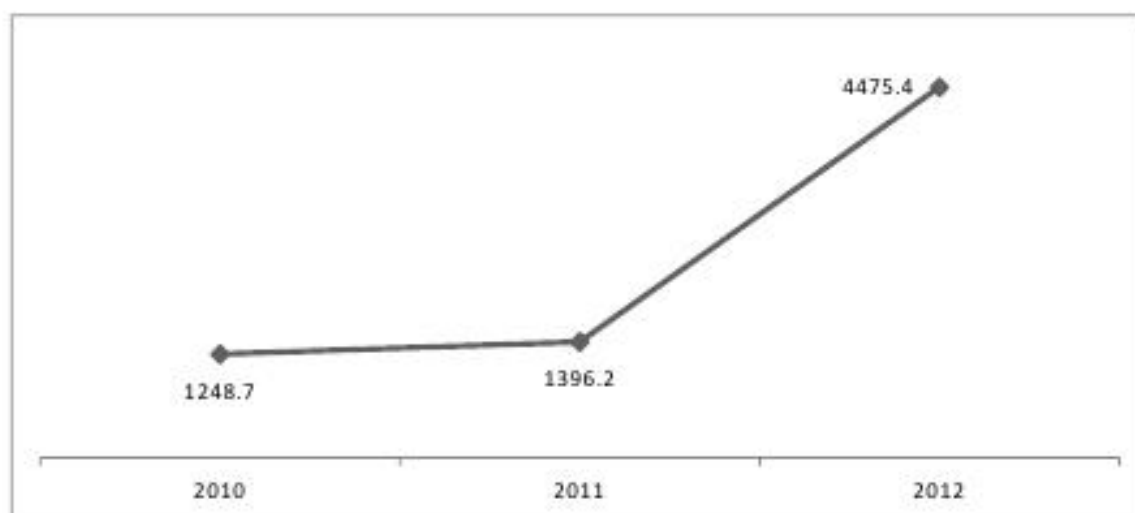


Рисунок 30 - Затраты на приобретение противотуберкулезных препаратов из средств республиканского бюджета (млн.тенге)

Как видно из диаграммы, ежегодно растет финансирование ПТП, если в 2010 году ПТП первого и второго ряда закупались на 1,2 млрд. тенге, то 2012 году - на 4,5 млрд. тенге, т.е. увеличение в 3,75 раз.

Также ежегодно увеличивается охват больных МЛУ ТБ ПВР из разных источников финансирования. Можно констатировать положительные тенденции по охвату, несмотря на то, что в течение последних 6 лет количество пациентов увеличивалось в 1,5 раза. За этот временной период охват ПВР МЛУ больных увеличился с 6,9% до 98%. Общее количество пациентов получающих ПВР на 2013 год составило 8549 человек. (Таблице 25).

Таблица 25 - Охват больных МЛУ ТБ из средств Республиканского бюджета и программе Глобального Фонда с 2008 по 2013 года

	2008 г.		2009г.		2010г.		2011г.		2012г.		2013г.	
	абс.ч	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Больные МЛУ ТБ, получавших ПВР из РБ	1482	93,1	3980	96,7	3078	55,9	3364	65,6	6238	78,9	7299	85,4

Продолжение таблицы 25

Больные МЛУ ТБ, получав- ших ПВР из ГФ	110	6,9	135	3,3	2430	44, 1	176 5	34,4	1670	21,1	1250	14,6
Всего	1592	27, 5	411 5	49,4	5508	66, 1	512 9	77,2	7908	86,9	8549	98,0

Имеется строгое обязательство по увеличению данного финансирования в дополнение к планам по выполнению обязательств, которые в настоящее время финансируются ГФСТМ, таких как обучение специалистов, социальная поддержка больных и лечение дома (Программа Спутник).

Казахстан является получателем финансирования Р10 ГФСТМ с хорошо функционирующим СКК, с функциональной ролью наблюдения и мониторинга программы и бюджета. Тем не менее, у СКК нет полного видения национального бюджета и источников финансирования в бюджете Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Отсюда вытекает необходимость усиления координации среди заинтересованных лиц и властей на республиканском и местном/региональном уровне.

В Республике Казахстан потребность в ПТП составляется на три года с ежегодным согласованием перечня, объемов и бюджета закупаемых ПТП. Самым убедительным методом оценки лекарственной потребности в ПТП для обоснования бюджетных запросов на закупку препаратов является метод «по числу зарегистрированных случаев», который основан на прогнозе уровня заболеваемости, что требует достоверных данных по зарегистрированным случаям и используемым схемам лечения. Расчет годовой потребности в ПТП проводится по утвержденной методике.

После определения потребности в ПТП в каждом регионе ежегодно до 1 марта формируется заявка «Потребность в противотуберкулезных препаратах» в рамках бюджетной программы 010-101 «Целевые текущие трансферты областным бюджетам, бюджетам городов Астаны и Алматы на закуп лекарственных средств. И направляется в электронной версии MS Excel по электронной почте (оригинал с сопроводительным письмом – по почте) в Национальный Центр проблем туберкулеза (НЦПТ) для согласования.

Сводная потребность в ПТП по программе 010-101 «Целевые текущие трансферты областным бюджетам, бюджетам городов Астаны и Алматы на закуп лекарственных средств» формируется НЦПТ на основании представленных потребностей Управлений здравоохранения областей, городов Астаны и Алматы. Для окончательного утверждения и подтверждения заявок регионов сводная потребность передается в МЗ до 1 апреля предыдущего планируемому году.

Предельные цены на лекарственные средства, закупаемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) через единого дистрибьютора, ежегодно пересматриваются и утверждаются приказом

МЗ РК. Из средств республиканского бюджета (РБ) закупаются все наименования ПТП для лечения ТБ и М/ШЛУ ТБ. С 2015 года в перечень закупаемых лекарственных средств через единого дистрибьютора будут включены детские дозировки ПТП 1 ряда.

Закуп ПТП из РБ регламентирован Постановлением Правительства Республики Казахстан от 30 октября 2009 года № 1729 «Об утверждении Правил организации и проведения закупа лекарственных средств, профилактических (иммунобиологических, диагностических, дезинфицирующих) препаратов, изделий медицинского назначения и медицинской техники, фармацевтических услуг по оказанию гарантированного объема бесплатной медицинской помощи». Осуществляется путем проведения тендера с использованием двухэтапных процедур через единого дистрибьютора «СК-Фармация».

На первом этапе проводятся следующие мероприятия:

1. создание комиссии единым дистрибьютором или организатором закупа медицинской техники;
2. объявление о проведении тендера с использованием двухэтапных процедур;
3. прием, вскрытие и рассмотрение заявок потенциальных поставщиков;
4. допуск потенциальных поставщиков к процедуре определения наименьшей цены.

На втором этапе осуществляются мероприятия по определению наименьшей цены. Заказчики ПТП (областные/городские управления здравоохранения) не позднее десяти рабочих дней со дня получения нотариально засвидетельствованных копий протокола об итогах тендера с использованием двухэтапных процедур по запуску медицинской техники должны заключить договоры закупки медицинской техники с победителями тендера.

Договор поставки по результатам тендера с использованием двухэтапных процедур заключается единым дистрибьютором. Годовой объем ПТП можно разделить на ежемесячные, либо ежеквартальные поставки. Остаточный срок годности на момент поставки товара, имеющего общий срок годности менее двух лет, должен составлять не менее тридцати процентов от общего срока годности на момент поставки. Для товара со сроком годности не менее двух лет остаточный срок годности должен составлять не менее восьми месяцев на момент поставки.

ПТП 2 ряда по линии Глобального фонда после необходимой таможенной проверки поступают на склад временного хранения логистического центра, откуда распределяются во все области и города Республики Казахстан.

На всех уровнях распределения препараты и запасы хранятся на аптечных складах областных\городских\региональных противотуберкулезных диспансеров. Остатки лекарств на всех уровнях пересматриваются ежемесячно и корректируются при необходимости. Дальнейшее распределение препаратов на районные уровни и в медицинские учреждения проводится ежемесячно либо

ежеквартально по требованиям/накладным. При составлении требования учитывается месячный расход ПТП.

Распределение препаратов в учреждения ПМСП для лечения пациентов на амбулаторном этапе проводится ежемесячно согласно требованиям/накладным (с резервным запасом не менее 25% от месячной потребности).

Хранение лекарственных средств, в том числе и противотуберкулезных препаратов, регламентируется Постановлением Правительства Республики Казахстан от 23 декабря 2011 года № 1595 «Об утверждении Правил хранения и транспортировки лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники в условиях, обеспечивающих сохранение их безопасности, эффективности и качества».

Использование лекарственных средств регулярно контролируется на предмет рационального использования и профилактики истечения сроков годности. Для управления запасами используется метод FEFO (первого истечения срока годности). Имеется установленная система учета и отчетности запасов, которая позволяет программному руководству планировать распределение, расходовать продукцию и избегать истечения срока годности. Как минимум 1 раз в год специалисты НЦПТ проводят мониторинг управления всех лекарственных запасов во время мониторинговых визитов. Сбор данных для мониторинга проводится по специальным контрольным листам и основывается как на проверке документов по потреблению лекарств, так и на физической проверке товаров: записи, баланс запасов, движение препаратов и приверженность к схеме лечения, уровни потребления, отчеты по лекарственному менеджменту и т.д. Помимо этого с мест на ежемесячной основе собираются отчеты ТБ 13 по приходу, распределению и использованию ПТП для последующего анализа и корректировки. Полученная информация по ежемесячному потреблению лекарств сопоставляется с выполнением плана набора пациентов на лечение.

В результате внедрения аптечного компонента Электронного регистра больных ТБ с 2014 года планируется получение отчетных форм по движению и остаткам ПТП в режиме он-лайн.

Мониторинг побочных действий (далее - ПД) лекарственных средств в РК внедрен с 2005 года в соответствии с Законом «О лекарственных средствах» и приказом МЗ РК №52 от 14.02.2005 года. В 2008 году Казахстан принят полноправным членом Международной программы ВОЗ по мониторингу ПД ЛС (WHO Programme Members). Начиная с начала 2009 года начался новый этап развития фармаконадзора, который направлен на совершенствование и гармонизацию требований нормативно-правовых документов по контролю безопасности лекарственных средств. Ранее согласно Приказу МЗ РК от 14 февраля 2005 года №52 «Об утверждении Инструкций по проведению мониторинга побочных действий лекарственных средств» сообщать о побочных действиях лекарственных средств могли только медицинские или фармацевтические работники. С ноября 2009 года в соответствии с приказом МЗ РК № 647 от 03.11.09 года «Об утверждении Правил проведения

мониторинга побочных действий лекарственных средств в медицинских и фармацевтических организациях» мониторинг ПД ЛС проводится:

1. в медицинских и фармацевтических учреждениях;
2. во время проведения клинических исследований;
3. владельцами регистрационных удостоверений.

В каждой медицинской организации, включая учреждения ПМСП, проводится сбор и регистрация спонтанных карт-сообщений на любой случай ПД действия лекарственных средств. Оригиналы карт-сообщений, заполненные лечащими (участковыми) врачами, передаются лекарственными координаторами по почте в уполномоченный орган (территориальные филиалы Комитета фармацевтического контроля, либо в лекарственный отдел управлений здравоохранения, либо в отдел мониторинга ПД лекарственных средств Национального центра экспертизы лекарственных средств).

Конечной целью фармаконадзора и мониторинга ПД лекарственных средств является защита безопасности пациента путем непрерывного изучения баланса польза/риск лекарственной терапии, своевременного выявления и установления повышения частоты тяжелых и нежелательных реакций на лекарство.

Система фармаконадзора обеспечивает изучение и оценку данных об отсутствии терапевтического эффекта, неправильном, то есть с нарушением условий, утвержденных при регистрации, применении лекарственных средств и случаях злоупотребления ими, взаимодействиях с другими лекарственными препаратами или другими взаимодействиями, если такие данные могут повлиять на оценку соотношения польза/риск.

В Казахстане деятельность по фармаконадзору и мониторингу побочных действий лекарственных средств проводится Комитетом контроля фармацевтической и медицинской деятельности (далее – Комитет) и Республиканским государственным предприятием «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (РГП «НЦЭЛС, ИМН и МТ»).

Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК осуществляет фармаконадзор, принимая регуляторные меры такие, как:

1. ограничение в применении лекарственного препарата;
2. приостановление маркетинга;
3. внесение изменений в инструкцию по медицинскому применению;
4. отзыв с рынка, запрещение производства, дистрибуции и применения препарата в РК.

Регуляторные меры Комитет принимает на основании рекомендаций РГП «НЦЭЛС, ИМН и МТ», который является экспертной организацией при осуществлении государственной регистрации лекарственных препаратов в РК и уполномоченной организацией по проведению мониторинга ПД лекарственных средств.

РГП «НЦЭЛС, ИМН и МТ» проводит сбор, анализ сообщений оподозреваемых ПД лекарственных средств, изучает причинно-следственную связь между развитием нежелательной реакции и приемом препарата.

НЦПТ проводит рутинный сбор информации обо всех зарегистрированных случаях ПД ПТП на ежемесячной основе.

С 2013 года в результате совершенствования лекарственного компонента Национального Регистра больных ТБ будет внедрена компьютеризованная система управления персональными данными о переносимости каждого препарата. Для этой цели были внесены изменения в учетные формы ТБ01 и ТБ01-кат IV в части расширения информации в листе непосредственно-контролируемое лечение (НКЛ) – введены отметки на каждый препарат, в том числе и на любые случаи отмены препарата.

Нормативная база, регулирующая фармаконадзор и мониторинг побочных действий лекарственных средств в РК - Кодекс Республики Казахстан о здоровье народа и системе здравоохранения (с изменениями и дополнениями по состоянию на 19.01.2011 г.):

Статья 84. Запрещение, приостановление или изъятие из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

Уполномоченный орган может запретить или приостановить применение, реализацию или производство лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, а также принять решение об изъятии из обращения в случаях:

- Несоответствия лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники требованиям технических регламентов и нормативных документов по стандартизации;
- Выявления ПД лекарственных средств, опасных для здоровья человека, не указанных в инструкции по применению лекарственного средства;
- Обнаружения в процессе применения изделий медицинского назначения или медицинской техники дефектов конструкции, принципа действия, производственного исполнения, влияющих на безопасность их применения;
- Нарушения утвержденного процесса производства лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, влияющего на качество, безопасность и эффективность их применения;
- Имеющихся данных о нанесении вреда здоровью пациента или потребителя в связи с применением лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;
- Получения данных о недостаточном научно-техническом уровне технологии производства и контроля качества, обеспечивающих снижение уровня безопасности применения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

Порядок запрета, приостановления или изъятия из обращения устанавливает уполномоченный орган.

Статья 85. Мониторинг ПД лекарственных средств

- Мониторинг ПД лекарственных средств проводится в медицинских и фармацевтических организациях в порядке, утвержденном уполномоченным органом.
- Субъекты здравоохранения обязаны письменно информировать уполномоченный орган о фактах проявления особенностей взаимодействия лекарственного средства с другими медикаментами и их ПД, в том числе не указанных в инструкции по применению лекарственного средства.

Таким образом, можно сделать вывод, что в лекарственный менеджмент ПТП в Казахстане регламентируется нормативно-правовой базой, соответствующей международным стандартам. Из РБ и ГФ выделяется финансовые средства в достаточном объеме, что в последнее время позволяет до 90% охватить противотуберкулезным лечением все категории больных, в особенности трудно излечимые и затратные формы туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Правильно поставленная логистика, фармацевтический надзор позволяет своевременно обеспечивать лечебные учреждения качественными ПТП.

6.3 Лекарственное обеспечение противотуберкулезными препаратами в Южно-Казахстанской области

Анализ на расходы по лекарственному обеспечению занимает главное место в клинико-экономическом анализе. В литературе зачастую вместо термина клинико-экономический анализ часто употребляют в качестве синонима термин фармакоэкономика или фармакоэкономический анализ. Цель существующих методов клинико-экономической оценки в здравоохранении состоит в получении необходимой информации, которая будет способствовать принятию решений относительно приемлемости и доступности того или иного вида лечения, включая мероприятия по диагностике, оперативному вмешательству и оказанию фармацевтической помощи. Экономическая оценка сегодня представляет собой наравне с клиническими исследованиями рациональный метод создания условий, позволяющих распределять ресурсы наиболее экономным способом.

Нами проведен анализ расходов на лекарственное обеспечение за период 2010-2013 годы в Южно-Казахстанской области. Следует отметить, за исследуемый период в целом по республике отмечен рост расходов на приобретение лекарственных средств почти в 2 раза (на 97,9%). В соответствии, с требованиями формулярной системы в целях эффективного планирования потребности в лекарственных средствах в Южно-Казахстанском областном Управлении здравоохранения была организована Экспертная комиссия по формированию закупок лекарственных средств, за счет средств республиканского и областного бюджета. В данном случае, комиссия проводит:

планирование потребностей в лекарственных средствах, закупаемых за счет республиканского и местного бюджета; экспертизы заявок, предоставленных Формулярно-терапевтическим комитетом медицинских организаций на лекарственное обеспечение районных, городских и областных лечебно-профилактическими организациями; предоставляет рекомендации по номенклатуре, объему и качеству лекарственных средств, применяемых в медицинских организациях области.

Вместе с тем, в области также функционирует дополнительная программа по обеспечению антиретровирусными препаратами ВИЧ-инфицированных, противотуберкулезными препаратами на поддерживающем этапе лечения. Данными препаратами в полной мере были обеспечены областные лечебные учреждения.

По данным Управления здравоохранения ЮКО противотуберкулезные препараты закупаются из средств республиканского бюджета, а также поступают по программе обеспечения из Глобального Фонда.

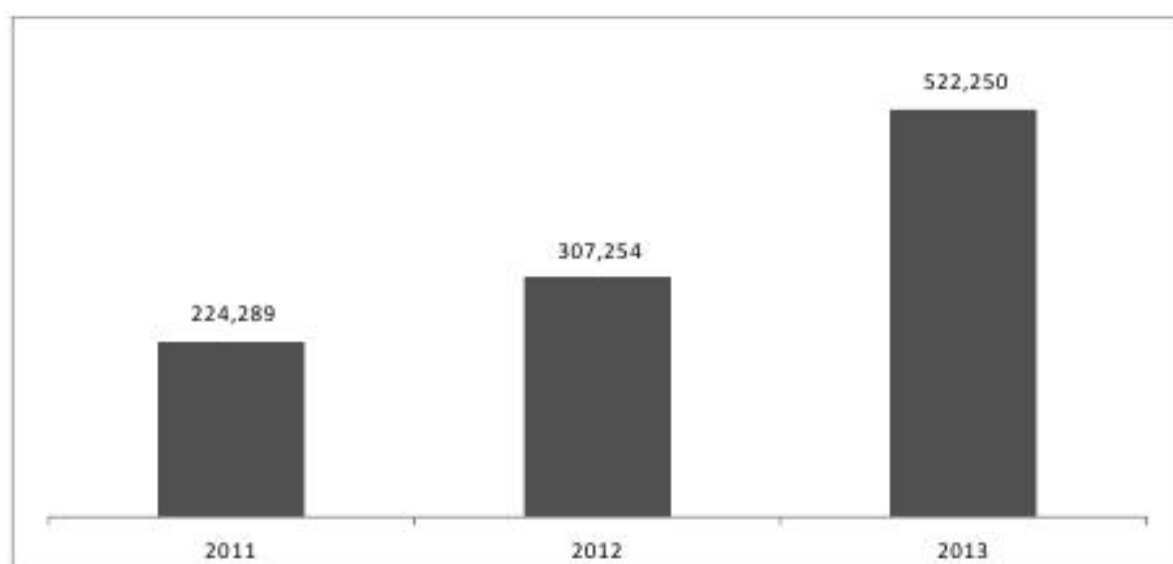


Рисунок 31 - Общая сумма, потраченных средств на покупку ПТП в ЮКО из республиканского бюджета за 2011-2013 гг. (тыс. тенге)

За анализируемый период с 2011 по 2013 гг. финансирование ПТП по РБ выросло на 2,3 раза. Основные расходы составляют резервные ПТП – 80-90%. В 2013 году были закуплены ПТР для лечения ШЛУ ТБ больных (Рисунок 32).

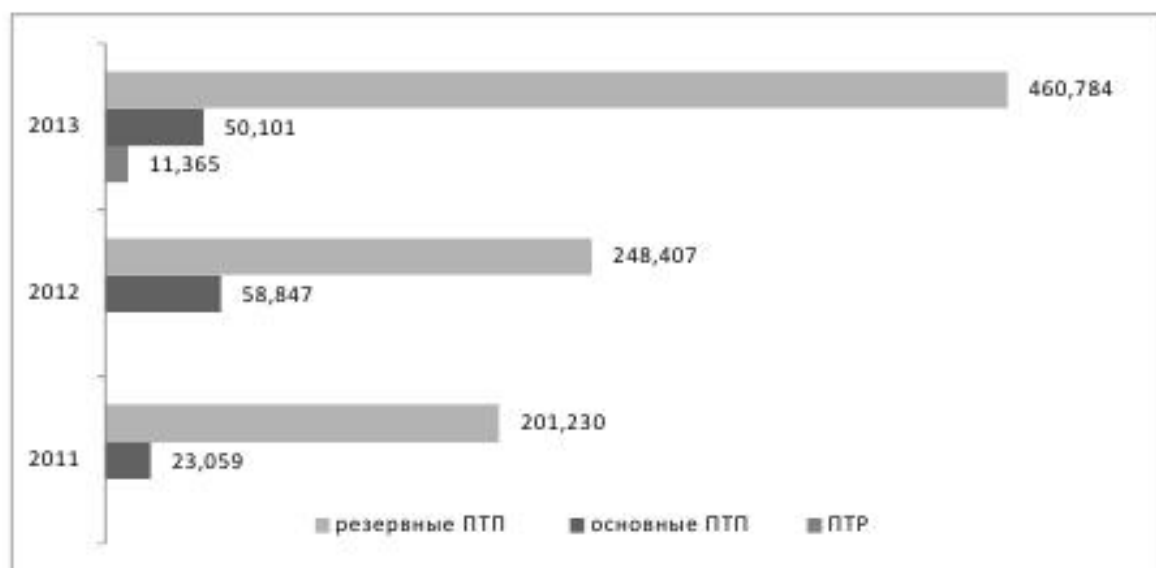


Рисунок 32 - Структура затрат на виды ПТП за 2011-2013 гг. (тыс. тенге)

Ежегодно увеличивается охват больных, получающих ПВР. В 2010 году данный показатель составил 43 %, 2011 - 78%, 2012 - 92 % и в 2013 году - 93 %.

Следовательно, можно сделать вывод, что в лекарственном обеспечении противотуберкулезных препаратов в Южно-Казахстанской области наметились положительные тенденции. Финансирование данной отрасли с периода 2011 по 2013гг. в среднем возросло в 2 – 2,3 раза. Все закупленные препараты относятся к группе Vital – жизненно важные лекарственные средства, а также входят в Национальный лекарственный Формуляр Республики Казахстан, что говорит об их доказанной эффективности.

Резюмирую все вышеизложенное, можно сказать, что лекарственный менеджмент ПТП в Казахстане регламентируется нормативно-правовой базой, соответствующей международным стандартам. Из РБ и ГФ выделяется финансовые средства в достаточном объеме, что в последнее время позволяет до 90% охватить противотуберкулезным лечением все категории больных, в особенности на лечение трудно излечимых и затратных форм туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Правильно поставленная логистика, фармацевтический надзор позволяет своевременно обеспечивать лечебные учреждения качественными ПТП. В финансировании ПТП Южно-Казахстанской области и республики наметились положительные тенденции. В период с 2010 по 2013гг. финансирование возросло в среднем возросло в 2 –3 раза. Все закупленные препараты относятся к группе Vital – жизненно важные лекарственные средства, а также входят в Национальный лекарственный Формуляр Республики Казахстан, что говорит об их доказанной эффективности.

В наличии все ПТП первого ряда и второго ряда для проведения адекватной химиотерапии пациентов всех весовых диапазонов. А также все

лечебные учреждения в полной мере обеспечены лекарственными препаратами детских дозировок (10 наименований ППР и 5 наименований детских дозировок). ПВР представлены в полном объеме - 10 наименований ПВР. С 2013 года ведётся закупка ПТР– 3 наименования из республиканского бюджета. Все проведенные мероприятия по оснащению и логистике ПТП позволили увеличить охват больных с МЛУ до 95%.

7. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА УРОВНЕ ОБЛАСТЕЙ

Исходя из полученных результатов в ходе исследования, можно отметить, что предпринимаемых мер в организации противотуберкулезной службы на уровне областей недостаточно для снижения резервуара лекарственно-резистентного туберкулеза. Остаются нерешенных ряд проблем:

- повышение приверженности к противотуберкулезному лечению;
- решение вопроса уклонения от лечения и перерыва в лечении;
- организация ранней диагностики и определения лекарственной устойчивости на районном и межрайонном уровне;
- бесперебойное поступление качественных ПТП;
- контроль лечения на поддерживающей фазе лечения;
- оказание психологической, социальной помощи больным с целью повышения приверженности к лечению и др.

Результаты исследования показывают, что основными причинами формирования МЛУ ТБ являются: прерывание общего курса химиотерапии и несоблюдение больными режима лечения по различным причинам, т.е. низкая приверженность пациентов к непрерывному лечению. Рост случаев с перерывами в лечении и неблагоприятными исходами способствуют увеличению резервуара туберкулезной инфекции в обществе, и соответственно растет число людей инфицируемых резистентными штаммами микобактерий туберкулеза.

Для улучшения работы противотуберкулезных служб на уровне областей, повышение приверженности к лечению среди пациентов, снижения отрывов от лечения на амбулаторном этапе и нарушений режимов, в особенности среди социально-дезадаптивного контингента, а также с целью уменьшения распространения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза нами рекомендуется внедрить следующие подходы к лечению больных туберкулезом (Рисунок 33).



Рисунок 33 - Схема факторов риска и рекомендации по совершенствованию оказания противотуберкулезной помощи больным с лекарственно – устойчивыми формами туберкулеза

В мире существует ряд примеров использования различных методов воздействия на пациента. Это и гуманное отношение к пациенту, создания непринужденной обстановки при лечении, всяческие льготы и поощрения больных, непосредственный контроль за химиотерапией при использовании специализированных бригад «патронажа на дому» [11].

При этом анализ данных литературы свидетельствует о клинической и экономической эффективности стационарозаменяющих технологий при лечении больных туберкулезом и МЛУ ТБ, особенно среди больных высокого риска прерывания лечения. В связи с этим, в стране необходимо развивать данное направление в лечении больных туберкулезом [11].

Создание условий повышающих приверженность к непрерывному лечению - это наиболее важная составляющая в контроле за туберкулезом в любой стране. Поэтому все силы противотуберкулезных служб в первую очередь, должны быть направлены на повышение приверженности к лечению среди пациентов и поиск новых «пациент-ориентированных» подходов к лечению. Причины низкой приверженности к лечению не только многоаспектные, включающие в себя как характеристики отдельного больного,

так и множество социальных и экономических условий, которые влияют на весь комплекс мероприятия по профилактике и контролю за туберкулезом [133].

Необходимо помнить, что несоблюдение режима - это результат столкновений между необходимостью лечиться и миром, где есть работа, семья, и другое [137]. Поэтому привлечение специально обученного персонала - психологов и социальных работников для работы с больными туберкулезом, узких специалистов для лечения сопутствующих патологий должно быть приоритетным в проведении противотуберкулезных мероприятий на уровне областей.

Как показывают результаты собственного исследования пациенты мужского пола, старше 40 лет, безработные, осужденные, жители города, русской национальности имеют худшие показатели излечения от туберкулеза. Поэтому областные противотуберкулезные службы в первую очередь должны быть нацелены на работу с данной категорией лиц и социально-дезадаптивным контингентом, который отличается низкой приверженностью и низкими показателями излечения от туберкулеза.

Анализ многих исследований показал, что излечения более 90% случаев можно достичь только в программах, где особое внимание уделяется непосредственному наблюдению за лечением и применяются различные виды поощрений и мотивирования. Сегодня основные усилия программы борьбы с туберкулезом в Казахстане направлены на обеспечение препаратами и стационарное лечение больных туберкулезом, в том числе в принудительных условиях. На амбулаторном этапе лечения недостаточными остаются мероприятия, направленные на мотивирование больных в целях повышения их приверженности к непрерывному лечению [133, 11].

Мотивацию больных к лечению формирует дружелюбное поведение персонала и свободная, непринудительная атмосфера, гуманное отношение к больным. Поэтому как показывает наше исследование, что самой крайней мерой при уклонении от противотуберкулезного лечения должно быть принудительная госпитализация. Необходимо пересматривать подход при принудительном лечении. Проводить всестороннее обучение медицинского персонала гуманному отношению даже к самым злостным нарушителям режима лечения. Особое внимание уделять в работе с социально неблагоприятными группами населения.

Для повышения приверженности больных туберкулезом к непрерывному лечению и повышению эффективности химиотерапии необходимо финансовая поддержка со стороны государства, направленная не только на проведение лечебно-профилактических мероприятий, но и на решение социально – экономических и бытовых проблем каждого больного. Работа в борьбе с туберкулезом должна быть основана на принципах межведомственного взаимодействия. Это подразумевает, что работа с больными туберкулезом не только забота структуры здравоохранения, но и социальных служб [135].

Мотивация к лечению непосредственно связана с решением проблем каждого пациента. Оказанная материальная помощь, должна быть ориентированная на нужды пациента. В Казахстане материальную помощь больным туберкулезом оказывают местные управляющие органы из средств местного бюджета, однако надо отметить, что данная помощь оказывается единовременно. Финансовые средства, продовольственные, продукты, одежда и пр. выделяется по решению местных акиматов и социальных служб. Данные мероприятия необходимо проводить на постоянной основе. Известно, что снабжение продуктами питания, средствами первой необходимости, материальная помощь пациентам значительно повышают мотивацию и приверженность к лечению у больных туберкулезом. В рамках солидарной ответственности общества к выделению материальной помощи нужно привлекать спонсоров, представителей малого и среднего бизнеса.

Организация на местном уровне «сети организаций по борьбе с туберкулезом», включая общественные организации, частный сектор и государственные учреждения, помогают удовлетворить потребности пациентов и в то же время повысить осведомленность общего населения о туберкулезе. Осведомленность населения о туберкулезе играет важную роль в преодолении неправильных стереотипов, ассоциированных с этим заболеванием. В работе таких сообществ обязательно должны принимать участие местные медицинские работники и/или обученные волонтеры, которые проводят обучение в вопросах диагностики, лечения, определении симптомов туберкулеза, разъясняют среди пациентов угрозы распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Сотрудничество с местными неправительственными организациями и общественными организациями является одним из самых эффективных средств для создания партнерства с пострадавшими от туберкулеза и общинами [133].

Мотивация к лечению подразумевает не только мотивацию пациентов, но в это понятие входит и мотивация медработников ПТО и ПМСП. Необходимо ввести дополнительные индикаторы дифференцированной оплаты труда СКПН медицинских работников за излеченные случаи лекарственно-устойчивого туберкулеза и низкие показатели перерывов в лечении курируемых пациентов. Особенно данные индикаторы должны быть добавлены для мотивации работников ПМСП и пунктов «непосредственного контроля за лечением» туберкулеза (пункт НКЛ).

В современных условиях нет единого мнения по отношению принудительного метода лечения туберкулеза. ВОЗ, исходя из принципов защиты прав человека (Венская конвенция), категорически отрицает возможность применения данного метода лечения туберкулеза [136]. В то же время фтизиатры стран бывшего Советского Союза не видят ничего осудительного в использовании принудительного лечения больных, уклоняющихся от лечения, как одного из вынужденных мер достижения излечения не приверженных к длительному контролируемому лечению. Однако наши исследования показали недостаточную эффективность данного метода.

Как было отмечено ранее, существует возврат к принудительному лечению и доля высока доля летальных исходов среди пациентов.

При этом, все-таки необходимо учитывать, что несмотря на нарушение прав отдельного больного, защищаются права всего населения, особенно близкого окружения самого больного. Изоляция больного на принудительное лечение приводит к снижению резервуара инфекции в обществе.

Большой проблемой организации принудительного лечения в нашей стране является создания мер инфекционного контроля для пациентов с целью предотвращения нозокомиального распространения лекарственно-устойчивой инфекции. Пациенты разных категорий с бактериовыделением находятся в одном отделении, что повышает вероятность распространения лекарственной устойчивости среди чувствительных пациентов. Открытие отдельных принудительных отделений для чувствительного и устойчивого туберкулеза не возможно.

Кроме того, существует проблема при лечении больных туберкулезом с неизвестным спектром лекарственной чувствительности, в первую очередь, на районном или межрайонном уровнях имеются ряд нерешенных проблем организационного характера. «Озлокачествование» туберкулезного процесса также напрямую связано с развитием лекарственной устойчивости, которая в свою очередь, значительно осложняет и удлиняет противотуберкулезное лечение. Своевременная диагностика туберкулеза с лекарственной устойчивостью и профилактика нозокомиального распространения устойчивых штаммов требует внедрения быстрых инновационных молекулярно-генетических методов диагностики туберкулеза и МЛУ ТБ на догоспитальном уровне [134]. При отсутствии возможности проведения установления спектра лекарственной чувствительности на догоспитальном уровне необходимо создать условия в стационарах для лечения впервые выявленного туберкулеза и рецидивов возможности изолированной госпитализации в боксах до установления окончательного диагноза традиционными методами (БАКТЕК и Левенштейна-Йенсена). При этом надо учесть, что последнее наиболее затратное и трудно осуществляемое.

Существенное влияние на эффективность лечения оказывают сопутствующие туберкулезу заболевания различных органов и систем, такие как сахарный диабет, заболевания ЖКТ и ССС и другие заболевания [131]. А также своевременное купирование побочного действия химиотерапии. Поэтому с целью увеличения приверженности к противотуберкулезной терапии необходимо привлекать узких специалистов по лечению сопутствующей патологии и купированию побочного действия приема ПТП.

Социально-дезадаптивный контингент всегда отличается низкой приверженностью к лечению, прерываем лечения, и уклонением от приема назначенных лекарственных средств. Злоупотребление алкоголем и наркотиками, бродяжничество, бездомность, плохие условия жизни, бедность, затруднения с оплатой проезда к месту лечения усугубляют положение и в первую очередь служат основой нарушений в проведении лечения [132]. Это

приводит к развитию лекарственной устойчивости и запущенных форм туберкулеза, трудно поддающихся лечению. Необходимо всестороннее привлечение неправительственных организаций к работе с социально-дезорентированным группами с целью повышения приверженности.

Как показали наши исследования злоупотребление алкоголем почти в 1,5 раза повышает риск возникновения неблагоприятных исходов заболевания у больных с лекарственной устойчивостью. В связи с чем, обязательно необходимо привлечение психотерапевтов, наркологов для лечения больных страдающих алкоголизмом. Необходимо введение в штат ПТО данных специалистов, использование методов кодирования и медикаментозного лечения от алкоголизма.

Программное ведение лекарственно-устойчивого туберкулеза в значительной степени способствует укреплению общей системы борьбы с туберкулезом. Противотуберкулезные мероприятия должны быть направлены на разработку новых организационных программ и стратегий уменьшению резервуара лекарственно-устойчивой инфекции, внедрение новых передовых технологий по оказанию противотуберкулезной помощи больным МЛУ ТБ, ранней диагностики определения лекарственной устойчивости на районном и межрайонном уровне. Необходимо пересмотреть подход в лечении больных лекарственно-устойчивым туберкулезом на местах, внедрять «пациент-ориентированные» программы, повышающие мотивацию и приверженность к лечению пациентов.

Таким образом, при внедрении в работу областных противотуберкулезных служб вышеизложенных подходов к лечению туберкулеза, возможно, ожидать благоприятные сдвиги эпидемиологической ситуации и уменьшение резервуара лекарственно-устойчивого туберкулеза. Однако, для гарантированного качества противотуберкулезных мероприятий, необходимо проводить постоянный мониторинг и оценку качества выполнения всех вышеперечисленных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственно-устойчивый туберкулёз, является актуальной проблемой не только фтизиатрии, но и всего здравоохранения. В настоящий период характеризуется более широким распространением данного заболевания. Это связано с длительностью и трудностями лечения МЛУ ТБ, небольшим количеством противотуберкулезных препаратов, развитием резистентности к микобактериям туберкулеза, которое существенно снижает эффективность химиотерапии. Особое влияние имеет отношение пациента к проводимому лечению, низкая приверженность, преобладание социально-дезадаптивного контингента среди больных, уклонение от лечения, отрывы от лечения и нарушения режимов лечения.

В Казахстане на фоне улучшения социально-экономических условий населения, работы Национальной программы борьбы с туберкулезом и совершенствования противотуберкулезных мероприятий наметилась стабилизация эпидемиологической ситуации по туберкулезу. В 2012 году показатель заболеваемости по республике снизился на 50,5% и составил 81,7 против 165,1 в 2002 году на 100 тыс. населения. Снижение показателя отмечается во всех областях в среднем в 2 раза.

Эпидемиология по туберкулезу в областях Республики Казахстан отличается весьма значительно. Углубленный анализ показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза показали, что на всей территории РК за 2002-2012 гг. отмечается снижение показателей заболеваемости в 2,9 раза, распространенности и смертности от туберкулеза в 1,2 раза. Негативный вклад в формирование показателей оказывают Атырауская, Костанайская, Карагандинская, Акмолинская области, Павлодарская, ВКО, СКО и г.Астана. Южно-Казахстанская область, г.Алматы и Алматинская область входят в зоны с низкими показателями заболеваемости и смертности от туберкулеза и МЛУ ТБ.

Среди зон с высокими показателями заболеваемости, можно отметить Актюбинскую, Кызылординскую, Мангистаускую, Западно-Казахстанскую области, где средний темп убыли составил более -10% ежегодно. Это говорит, о том, что в данных территориях риска складывается благоприятная ситуация и быстрый темп снижения за анализируемый период (2002-2012 гг.). Наиболее высокий показатель значения убыли зафиксирован Кызылординской области, и составил 1,8 в год.

В группу территорий с исходным показателем по заболеваемости туберкулеза ниже среднереспубликанского показателя вошли Алматинская, Жамбылская, Южно-Казахстанская области и г.Алматы. Анализ данных заболеваемости за 2002-2012 гг. на этих территориях также определил общую тенденцию снижения уровня показателя в течении периода наблюдения. Самый быстрый темп убыли отмечается в Жамбылской области -7,8% ежегодно и ЮКО -6,2% ежегодно. Значение одного процента убыли в данной территории составил 1,2 и 0,9 соответственно. В Алматинской области и г. Алматы также зафиксированы самые низкие показатели заболеваемости туберкулезом по

республике. Средний темп убыли составил -5,0% и -0,1% соответственно. Возможно, данное явление связано с хорошими климато-географическими условиями расположения данных регионов.

Необходимо отметить, что, в стране продолжается регистрация запущенных, тяжелых и лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Данные формы туберкулеза являются основной причиной смертности от туберкулеза. Анализ динамики смертности от туберкулеза в целом по республике выявил тенденцию снижения смертности с 24,2 на 100 тыс. населения в 2002г. до 7,4 в 2012 г. (снижение в 3,3 раза). Темп снижения показателя смертности от туберкулеза в стране составляет -10,4% ежегодно. Значение одного процента убыли составил 0,2. Большая часть областей находится в зоне риска (с показателем смертности выше среднереспубликанского), кроме Алматинской и Южно-Казахстанской областей. Ежегодный темп убыли в данных областях составил -11,3% и -8,4% соответственно.

Существенной проблемой в стране остается распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Анализ заболеваемости МЛУ ТБ с 2006 по 2012 гг. выявил общую тенденцию к росту по всем регионам республики. Абсолютный прирост по республике составил 2,06 раза. В территории риска, с показателями хотя бы раз, превышающие среднереспубликанские вошли все области, кроме Южно-Казахстанской области и г.Алматы. Однако, данные зоны отличаются высоким ежегодным темпом прироста в ЮКО – 21,5%, г.Алматы – 17,2%

В зоны постоянного риска входят Атырауская область, СКО И ВКО. Данные территории за весь анализируемый период превышали республиканский показатель. В 2012 году показатель заболеваемости МЛУ ТБ в данных зонах составил в Атырауской области 14,8 на 100 тыс. населения (ежегодный средний темп прироста в 9,4 %), в ВКО 15,6 на 100 тыс. населения (ежегодный средний темп прироста в 14,1 %), в СКО 11,7 на 100 тыс. населения (ежегодный средний темп прироста в 10,6 %).

С целью определения предрасполагающих факторов и более глубокого анализа условий увеличения резервуара лекарственно-устойчивого туберкулеза в республике, нами были отобраны 2 области из территорий повышенного и пониженного риска по заболеваемости МЛУ ТБ. Атырауская область была выбрана, как территория с высокими показателями МЛУ ТБ. Южно-Казахстанская область представила зону с низкими показателями МЛУ ТБ.

Атырауская область входит в зону постоянного риска с 2006 по 2012 гг. т.е. превышает среднереспубликанские показатели. В 2012 году показатель заболеваемости МЛУ ТБ в Атырауской области составила 14,8 на 100 тыс. населения (ежегодный средний темп прироста в 9,4 %). Южно-Казахстанская область по всем показателям заболеваемости, смертности от туберкулеза и МЛУ ТБ, ни разу не превышал среднереспубликанские значения. В 2012 году показатель заболеваемости МЛУ ТБ составил 9,7 на 100 тыс. населения.

Однако, в данной области также отмечается высокий ежегодный темп прироста в ЮКО – 21,5%, что является неблагоприятным показателем.

Сравнительная характеристика основных показателей по туберкулезу и работы противотуберкулезных служб исследуемых областей показал, что в Южно-Казахстанской области развернута сеть противотуберкулезных организаций. Работает 14 туберкулезных диспансеров по области, это самое большое количество по республике. Соответственно в ЮКО самое большое количество коек. Процент использования коек составил 98,5%, что является также высоким показателем по республике. Это данное связано, в первую очередь с густонаселенностью региона.

В Атырауской области отмечается низкая укомплектованность врачами-фтизиатрами (68,3%), в очередь в ЮКО - 99,2%. Низкая укомплектованность является неблагоприятным фактором, что может влиять на оказание качественной противотуберкулезной помощи населению региона.

Негативный вклад в формирование запущенных и лекарственно-устойчивых форм вносит повышение количества возникновения рецидивов, нарушения режимов лечения, отрывы от диспансеризации и возврат к лечению. В Атырауской области очень высок интенсивный показатель возникновения рецидивов на 100 тыс. населения, который составляет 91,4 на 100 тыс. населения, в то время как в Южно-Казахстанской области он составил 33,4. Также отмечается высокий показатель случаев повторного лечения среди взрослых в Атырауской области – 51,6%, в ЮКО – 38,6%, а в республике – 38,4%. Охват лечением ПВР больных МЛУ ТБ в Атырауской области составил 85,6%, выше республиканского зафиксирован в ЮКО 94,9%, в республике – 86,9%. Таким образом, было отмечено, что в работе региональных противотуберкулезных служб имеются свои характерные особенности, которые естественным образом отражаются на качестве оказания противотуберкулезной помощи населению.

Большое значение при лечении больных туберкулезом имеет значение адекватное снабжение и поступление ПТП. Лекарственный менеджмент ПТП в Казахстане регламентируется нормативно-правовой базой, соответствующей международным стандартам. Финансовые средства из республиканского бюджета и глобального фонда выделяется в достаточном объеме, что в последнее время позволяет до 90% охватить противотуберкулезным лечением все категории больных, в особенности на лечение самых трудноизлечимых и затратных форм туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Правильно поставленная логистика, фармацевтический надзор позволяет своевременно обеспечивать лечебные учреждения качественными ПТП. В финансировании ПТП Южно-Казахстанской области и республики наметились положительные тенденции. В период с 2010 по 2013 гг. финансирование в среднем возросло в 2–3 раза. Основные расходы составляют резервные ПТП – 80-90%. Ежегодно увеличивается охват больных, получающих ПВР. В 2010 году данный показатель составил 43 %, 2011 - 78%, 2012 - 92 % и в 2013 году - 93 %.

В 2013 году были закуплены ПТР для лечения ШЛУ ТБ больных. Все закупленные препараты относятся к группе Vital – жизненно важные лекарственные средства, а также входят в Национальный лекарственный Формуляр Республики Казахстан, что говорит об их доказанной эффективности.

На данный момент в наличии все ПТП первого ряда и второго ряда для проведения адекватной химиотерапии пациентов всех весовых диапазонов. А также все лечебные учреждения в полной мере обеспечены лекарственными препаратами детских дозировок. С 2013 года ведётся закупка ПТР – 3 наименования из республиканского бюджета. Все проведенные мероприятия по оснащению и логистике ПТП позволили увеличить охват больных с МЛУ ТБ до 93%. Все это должно положительно отразиться на показателях заболеваемости ТБ и МЛУ ТБ, как области, так и республики в целом.

Полученные данные в ходе сравнительного анализа эпидемиологической ситуации исследуемых областей обосновали дальнейшую необходимость проведения более глубокого анализа эпидемиологической ситуации по МЛУ ТБ в зонах с высокими и низкими показателями.

Для изучения факторов влияющих на увеличение резервуара лекарственно-устойчивого туберкулеза было проведено эпидемиологическое когортное исследование результатов лечения у больных IV категории в обеих областях. Глубина исследования составила 5 лет (2008-2012 гг.) Информация сплошным методом была отобрана из Национального Реестра больного туберкулеза МЗ РК. Первичным материалом для выкопировки данных послужила учетная медицинская карта больного туберкулезом ТБ 01- IV категории. Всего доступно для анализа было 2516 карт в Атырауской области и 2866 медицинских карт в Южно-Казахстанской области. Все больные получали лечение в стандартном режиме категории IV, болели легочной формой туберкулеза.

Социально-демографический портрет пациентов обеих областей выглядел практически одинаковым. Наши исследования показали, что в обеих группах наблюдения среди больных IV категории преобладает безработный контингент, наиболее трудоспособного возраста (20-40 лет). Сравнение распределения по социальному статусу по z-критерию показало, что в Атырауской области рабочего контингента больше, чем ЮКО ($p < 0,01$). А в Южном Казахстане в большей степени преобладает доля социально-дезадаптивного контингента среди больных IV категории - безработные, осужденные, лица без определенного места жительства ($p < 0,01$). Также в ЮКО среди больных IV категории преобладает сельское население в большей степени, чем Атырауской области ($p < 0,01$). Все это в свою очередь связано с особенностями ЮКО – ее густонаселенностью, большого количества сельских поселений, низким доходом среди населения и высоким уровнем безработицы.

Общеизвестен тот факт, что эпидемиологическое неблагополучие по туберкулезу поддерживается, в первую очередь, социально неблагоприятными категориями лиц. Социальные проблемы являются главенствующими при

решении вопроса приверженности к туберкулезной терапии. На развитие болезни влияют плохие материально-бытовые условия жилья и труда, злоупотребление психо-активными веществами, алкоголем.

Социальные проблемы являются главенствующими при решении вопроса приверженности к противотуберкулезному лечению. Приверженность, по определению ВОЗ, это соответствие рекомендациям врача, поведение пациента, включая прием препаратов, диету и /или изменение образа жизни. Приверженность к противотуберкулезным препаратам означает, что пациент вовремя принимает лекарство, принимает его в предписанной дозе, соблюдает все рекомендации. Поэтому в ходе исследования мы постарались достоверно доказать, что низкая приверженность к лечению и социально- дезадаптивный контингент является основными причинами роста лекарственно-устойчивого туберкулеза на примере выбранных областей.

В ходе исследования было обнаружено, что при поступлении в обеих областях в более 70% случаях регистрируются повторные случаи лекарственно-устойчивого туберкулеза. «Новые случаи», т.е. первичный лекарственно-устойчивый туберкулез, регистрировался в 28,3% (n=666) в Атырауской области и в 27,9% (n=651) в ЮКО. Среди повторных случаев чаще всего регистрируются «рецидивы» и «неудача лечения» - больше в ЮКО (p<0,05). Также доминирует тип «лечение после перерыва» в ЮКО (p<0,01). Среди причин перевода больных в IV категории в обеих группах наблюдения преобладал подтвержденный МЛУ ТБ – в 85,7 % случаях.

В большинстве случаев лекарственно-устойчивый туберкулез выявлялся из групп риска в Атырауской области в 13,1% случаев и ЮКО в 22,8% случаев. Контактные больные из обязательного контингента составили большую часть из групп риска. Среди, предрасполагающих факторов риска, наиболее часто встречались «Нерегулярный прием ПТП» и «Злоупотребление алкоголем», больше в ЮКО. Кроме того, среди больных ЮКО встречался высокий процент лиц, находившихся в последние 2 года в местах лишения свободы. При сравнении долей по z-критерию отмечается достоверное преобладание факторов риска в ЮКО (p<0,01).

В обеих группах наблюдения чаще всего регистрировался инфильтративный туберкулез с бактериовыделением. Были выявлены недостатки лабораторной диагностики на региональном уровне. Об этом говорил тот факт, что не всем больным был проведен тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Это в свою очередь, ведет к снижению эффективности противотуберкулезного лечения. В обеих группах наблюдения в медицинских картах только в 77,8% (n=4188) случаях были отображены результаты ТЛЧ.

С целью анализа эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза на региональном уровне нами были рассмотрены также различные аспекты лечения в предыдущих этапах, отрывы и уклонения от лечения больных IV категории, и их влияние на конечные исходы заболевания.

Было отмечено, что многие больные IV категории обеих областей имели предысторию заболевания в I, II категории. Доля пациентов ранее получавших лечение в I или II категории встречалась больше в Атырауской области 93,6%, чем в ЮКО 81,3%. Это говорит о том, что лекарственная устойчивость является зачастую приобретённой из-за некачественного лечения в предыдущих этапах, т.е. отсутствие принципа непосредственного контроля за приемом каждой дозы ПТП на всех фазах лечения. На сегодня общеизвестно то, что стационар не всегда является сто процентной гарантией контролируемости лечения. Часто отрыв от лечения происходит именно на поддерживающей фазе лечения.

Промежуточный результат эффективности лечения ПТП второго ряда больных МЛУ ТБ оказался высоким и составил по индикатору «прекращение бактериовыделения» - 93,4%. При этом конверсия мазка мокроты чаще достигалась в течение первых 3 месяцев лечения.

Низкая эффективность по исходам заболевания при достаточно высоком результате «конверсии мазка мокроты» свидетельствует о том, что страдает принцип «непосредственно контролируемого приема ПТП» после выписки из стационара. Конечные исходы заболевания у больных IV категории были доступны только 75,8% в Атырауской области и в 70,4% в ЮКО. Остальные больные IV категории (когорты 2012 года) продолжали лечение.

Доля благоприятных исходов была выше в Атырауской области в 70,1%, чем ЮКО 61,3% ($p < 0,01$). Стандарт ВОЗ лечения МЛУ ТБ препаратами второго ряда составляет 73%. Достижения стандартов ВОЗ по исходам лечения можно добиться при своевременной диагностике МЛУ ТБ с помощью Xpert MTB/RIF, назначения ПВР в более ранние сроки заболевания и обеспечения строго контролируемого непрерывного приема ПТП на всех этапах лечения, особенно на амбулаторном этапе.

Среди неблагоприятных исходов преобладал исход «умер» процент с данным исходом была практически одинакова в группах наблюдения обеих областей. В Атырауской области 21,1%, в ЮКО 20,9%. Исходы «Нарушение режима» чаще регистрировался в Южно-Казахстанской области ($p < 0,01$). «Неудача лечения» в равной степени встречалась в обеих областях наблюдения.

Атырауская область, хоть и входит в зону риска по заболеваемости МЛУ ТБ, по результатам эффективности лечения, диагностики и исходам лечения больных IV категории имеет лучшие показатели, чем Южно-Казахстанской область. Доля охват больных ТЛЧ (84,9%) и благоприятные исходы (70,1%) были достоверно выше в Атырауской области, чем в ЮКО ($p < 0,001$). Среди больных IV категории ЮКО зафиксировано большее количество социально-дезадаптивного континента - безработные, осужденные, лица без определенного места жительства ($p < 0,001$). Кроме этого, в ЮКО преобладало количество факторов риска, предрасполагающих к неблагоприятным исходам, нерегулярный прием ПТП, злоупотребление алкоголем, нахождение в местах лишения свободы ($p < 0,001$). Лекарственная устойчивость у больных IV категории зачастую была приобретённой, вследствие некачественного лечения в предыдущих этапах. Об этом, свидетельствовал большой % пациентов в

обеих группах наблюдения ранее получавших лечение в I или II категории (больше в Атырауской области 93,6%).

Общеизвестен тот факт, что эпидемиологическое неблагополучие по туберкулезу поддерживается, в первую очередь, социально неблагоприятными категориями лиц. Социальные проблемы являются главенствующими при решении вопроса приверженности к противотуберкулезной терапии. На развитие болезни влияют плохие материально-бытовые условия жилья и труда, злоупотребление психо-активными веществами, алкоголем.

На следующем этапе, целью определения достоверной зависимости между социально-демографическими характеристиками и исходами заболевания больных с лекарственной устойчивостью, пролеченных в IV категории были проанализированы таблицы сопряженности. В качестве статистического инструмента был использован критерий χ^2 . Для удобства интерпретации исходы были сгруппированы. В благоприятный исход вошли – исход «вылечен» и «лечение завершено». Неблагоприятные исходы состояли из исхода «умер», «нарушение режима» и «неудача лечения»

Получены были следующие результаты, пациенты с лекарственной устойчивостью IV категории женского пола отличаются лучшими результатами излечения, чем пациенты мужского пола. Процент благоприятных исходов выше у занятого населения, чем у безработного и пенсионеров. Преобладание неблагоприятных исходов отмечено у осужденных и арестованных. Кроме того, жители села имеют лучшие результаты лечения, чем жители города. По национальности выявлена статистически значимая связь возникновения благоприятных исходов у казахов, русские отличаются худшими показателями излечения. Кроме того, пациенты моложе 40 лет имеют лучшие результаты излечения. Средний возраст пациентов IV категории с благоприятными исходами составил 39,5 лет; а при неблагоприятных исходах 46,9 лет.

Приверженность, по определению ВОЗ, это соответствие рекомендациям врача, поведение пациента, включая прием препаратов, диету и /или изменение образа жизни. Поэтому в ходе исследования мы постарались доказать, что низкая приверженность к лечению и социально- дезадаптивный контингент является основными причинами роста лекарственно-устойчивого туберкулеза на примере выбранных областей.

С целью идентификации связи между различными факторами риска и исходами заболевания, нами было просмотрено влияние факторов «Контакт с ТБ», «Нерегулярный прием ПТП», злоупотребления алкоголем, наличие отрывов от диспансеризации, и нарушений режима в лечении на возникновение неблагоприятных исходов заболевания.

По результатам расчета было доказано, нерегулярный прием ПТП, отрывы от диспансеризации и нарушения режима достоверно влияют на возникновение неблагоприятных исходов заболевания в обеих группах наблюдения. При наличии данных факторов вероятность неблагоприятного исхода заболевания возрастает ($p < 0,001$).

Кроме того, представлял интерес изучение исходов заболевания у социально-дезадаптивного контингента. Известно, что социально-дезорентированный контингент отличается низкой приверженностью к лечению, и соответственно хуже излечивается. Для этого нами были сгруппированы социальные статусы больных IV категории в социально-адаптивный (занятое население, пенсионеры, учащиеся, студенты) и социально-дезадаптивный контингент (безработные, осужденные, злоупотребляющие ПАВ, алкоголем и пр.)

По результатам расчета χ^2 - теста было выявлено, социальный статус больного влияет на исход заболевания. У социально-дезадаптивного контингента достоверно чаще развивался неблагоприятный исход заболевания ($p < 0,001$).

С помощью таблиц сопряженности были проанализированы отношения между каждым из факторов риска, такие как нерегулярный прием ПТП, злоупотребление алкоголем, наркологический статус, наличие контакта с ТБ-инфекцией, нарушений режима в лечении, наличие отрывов от диспансеризации и исходом заболевания. Наличие статистически достоверной связи с исходом было найдено у следующих факторов: нерегулярный прием препаратов ($\chi^2 = 81,56$; $p < 0,001$), злоупотребление алкоголем ($\chi^2 = 50,77$; $p < 0,001$), контакт с ТБ инфекцией в анамнезе ($\chi^2 = 7,1$; $p = 0,008$).

Для изучения связи между данными факторами риска и исходом заболевания была построена лог-биномиальная модель, позволяющая напрямую оценить отношения рисков (RR – relative risks). Данный вид регрессии был выбран в силу того, что, распространенность интересующего нас исхода (неблагоприятный исход заболевания) в выборке высока и составляет 31.3%, что делает оценку связи с помощью отношения шансов (OR) неадекватной [138]. К тому же дизайн исследования – ретроспективное когортное – позволяет напрямую оценить отношение рисков неблагоприятного исхода, вместо того, чтобы оценивать его посредством OR – отношения шансов.

В лог-биномиальную модель вошли все три указанных фактора риска, а также социально-демографические факторы использованные как ковариаты. Затем мы по очереди удаляли ковариаты из модели: если с их удалением коэффициент регрессии менялся на 10% и более и коэффициенты регрессии ковариат были значимыми, ковариаты были оставлены в модели. Таким образом, финальная модель содержала только социальный статус, поскольку остальные ковариаты не имели значительного влияния на оценку связи между факторами риска и исходом.

Анализ связи без контроля вмешивающейся переменной (социального статуса) показывает, что все три фактора риска являются значимыми. Причем, если нерегулярный прием ПТП и злоупотребление алкоголем повышают риск неблагоприятного исхода в 1,88 раз и в 1,96 раза соответственно, то наличие контакта с ТБ инфекцией у пациентов играет защитную роль (RR = 0,77). Это может объясняться тем, что пациенты имевшие контакт с ТБ инфекцией,

проявляют большую бдительность в отношении туберкулеза, что может повлиять на своевременное обращение за медицинской помощью, решение о благовременном начале лечения.

При контроле социального статуса показатель относительного риска слегка снизился. Риск неблагоприятного исхода заболевания в 1,52 раза выше для пациентов с нерегулярным приемом ПТП по сравнению с теми, кто принимает ПТП регулярно. Злоупотребление алкоголем также повышает риск неблагоприятного исхода в 1,48 раза. Защитный эффект наличия контакта с ТБ инфекцией в модели, контролирующей социальный статус оказался незначимым.

Таким образом, в обеих исследуемых областях с помощью просчета χ^2 -теста было достоверно доказано неблагоприятное влияние социального статуса, нерегулярного приема ПТП, отрывов от диспансеризации, нарушений режима во время лечения на исходы заболевания ($p < 0,001$). Основную роль на возникновение неблагоприятных исходов играют нерегулярный прием ПТП и злоупотребление алкоголем, которые повышают риск неблагоприятного исхода в 1,88 раз и в 1,96 раза соответственно. Наличие контакта с ТБ инфекцией у пациентов играет защитную роль ($RR = 0,77$).

Все выше изложенное говорит о том, что эпидемиология заболеваемости лекарственно-устойчивым туберкулезом в разных регионах Казахстана хоть и не однородна, но имеет одинаковую картину связей между факторами риска и исходом заболевания.

В Республике Казахстан, как одна из мер борьбы с туберкулезом, довольно широко применяется принудительное лечение в отношении заразных больных уклоняющихся от лечения. В связи с тем, что на предыдущих этапах исследования было выявлено преобладание социально-дезадаптивного контингента в ЮКО, данный регион был выбран для дальнейшего изучения и определения эффективности применения принудительного лечения. В ходе анализа применения принудительного лечения были получены следующие результаты.

Базой исследования послужил ГУ «Областная противотуберкулезная больница Южно-Казахстанской области» - это специализированный стационар для больных с лекарственной устойчивостью, также оказывающий медицинскую помощь на принудительной основе. Для проведения ретроспективного эпидемиологического исследования случайным методом было отобрано 502 истории больных с лекарственной устойчивостью, и сплошным методом 233 медицинских карты ТБ01 пациентов пролеченных принудительно в 2008-2012 гг.

Клинические данные из историй болезни были проанализированы с помощью метода бинарной логистической регрессии. Для рассмотрения положительных клинических исходов нахождения в стационаре были выбраны негативный тест микроскопии мазка при выписке (только у тех пациентов, у которых он был положительный при поступлении), позитивная изменения на рентгене, и общее улучшение состояния.

Регрессионный анализ показал, что ни один из проанализированных предикторов не оказывает статистически значимого влияния на результат микроскопии мазка. При поступлении в стационар 59,2% (n=297) пациента имели позитивный результат микроскопии мазка на наличие *Mycobacterium tuberculosis*, который снизился на 11,8% при выписке ($p<0,001$). Между тем, у пациентов с более выраженной клинической картиной чаще наблюдается тенденция некоторого улучшения рентген-динамики. Так среди пациентов испытавших побочное действие лекарственных средств оказались более высокие шансы позитивной рентген-динамики ($p=0,043$). Клиническое же улучшение состояния чаще наблюдалось у пациентов госпитализированных впервые ($p=0,001$) и нормальным показателем СОЭ ($p=0,016$).

Нами также в ходе исследования было проведен экономический анализ затрат на противотуберкулезное лечение 502 больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Было обнаружено, что более чем половины затрат на антибиотики были связаны с лечением капреомицином (58%). Другие противотуберкулезные препараты составили существенную часть от общих издержек на антибиотикотерапию, в эту группу вошли циклосерин (12%), левофлоксацин (9%) и пара-аминосалициловая кислота (9%). Распределение по группам ABC выявило, что в группу А – наиболее затратная (80% всех расходов) вошли капреомицин, циклосерин и левофлоксацин. В группу «В» - средnezатратная (15% всех расходов) состояла из парааминосалициловой кислоты, и в малозатратную группу «С» (5% всех затрат) пришлось на остальные ПТП.

Анализ чувствительности данных, полученных в ходе экономического анализа выявил, что среди анализируемых факторов только микроскопия при поступлении была связана с существенными затратами на различные противотуберкулезные препараты. В случаях позитивной микроскопии расходы на антибиотики были в 3 раза выше по сравнению с негативными результатами микроскопии ($p<0,001$). Кроме этого, было обнаружено, что женский пол, проживание в сельской местности, и неблагоприятные результаты крови были связаны с большими затратами на противотуберкулезные препараты, однако эта разница была не существенна ($p>0,05$).

Относительно принудительного лечения было выявлено, что в принудительных условиях лечение преимущественно получали больные мужского пола – 97,7%. Большая часть больных была трудоспособного возраста 65,9%. Несмотря на работоспособный возраст, почти все больные были безработными 87,6%, среди пациентов также преобладала доля осужденных и лиц следственно-арестованных 8,6%. Фактор риска «Нерегулярный прием ПТП» встречался в 14,2%, «Злоупотребление алкоголем» в 14,2%. Средний срок пребывания больных в стационаре составило 190,2 койко-день. Отрыв от диспансеризации ранее встречался у 13,7%, нарушений режима лечения у 37,3%.

При поступлении в стационар среди пролеченных принудительно больных преобладали пациенты IV категории 50,6%. Это опять подтверждает, что как

лекарственно-устойчивый туберкулез зачастую сохраняется и распространяется за счет социально-дезадаптивного контингента, уклоняющегося от лечения. Повторные курсы химиотерапии регистрировались в 86,3% случаев.

В ходе анализа была выявлена неблагоприятная тенденция среди пациентов, пролеченных принудительно. Отмечался довольно высокий процент больных, которые неоднократно возвращались на принудительное лечение. Т.е. даже в принудительном отделении больные нарушали больничный режим, уклонялись от лечения, находясь в стационаре. В связи с ненадлежащим поведением данные пациенты некоторые были выписаны и опять решением суда принудительно госпитализированы.

Большая часть пациентов лечилась принудительно однократно – 76%. Возврат на принудительное лечение составил 24% случаев. Пролеченные принудительно 2 раза было 15% и более 2 раз 9% пациентов. Это крайне негативное явление и усугубляет течение туберкулеза, и повышает вероятность развития лекарственной устойчивости и возникновения неблагоприятных исходов у больных. И еще раз говорит о том, что принудительное лечение не может быть гарантией благоприятного исхода заболевания.

При госпитализации однократно на принудительной основе благоприятные исходы зарегистрировано в 32,4%, неблагоприятных исходов было больше, и они составили 44,9%. Неутешительные результаты были зарегистрированы у пациентов госпитализированных принудительно 2 и более 2 раз. В большей степени регистрировались неблагоприятные исходы, из которых превалировал летальный исход. Основной причиной смерти у анализируемого контингента служил лабораторно подтвержденный МЛУ ТБ. Необходимо отметить тот факт, что, несмотря на лабораторное подтверждение МЛУ ТБ 9 больных продолжали получать ПТП первого ряда до летального исхода. В целом эффективность работы данного отделения по достигнутым окончательным исходам составила всего 28,2% случаев (Стандарт воз 85%).

Таким образом, полученные результаты в ходе исследования позволили сделать следующие **выводы**:

1. На всей территории Республики Казахстан за 2002-2012 гг. отмечается снижение показателей заболеваемости в 2,9 раза, смертности от туберкулеза в 1,2 раза. Рост МЛУ ТБ в структуре заболеваемости туберкулезом представляет собой крайне негативное явление. Ежегодный средний темп прироста заболеваемости МЛУ ТБ составил 13,7%.
2. Сравнительный анализ эпидемиологической ситуации заболеваемости лекарственно-устойчивым туберкулезом областей с высокими и низкими показателями выявил преобладание в ЮКО социально-дезадаптивного контингента и факторов риска, влияющих на возникновение неблагоприятных исходов ($p < 0,001$).

3. В Атырауской области и ЮКО лекарственная устойчивость у больных IV категории зачастую была приобретённой и являлась следствием некачественного лечения в предыдущих этапах. Пациенты мужского пола, старше 40 лет, безработные, осужденные, жители города, славянской национальности имели худшие показатели излечения от туберкулеза ($p < 0,001$).
4. Выявлено статистически значимое неблагоприятное влияние факторов риска «нерегулярного приема ПТП», злоупотребление алкоголем, отрывов от диспансеризации, нарушений режима, социального статуса на возникновение неблагоприятных исходов заболевания у больных IV категории ($p < 0,001$). Основную роль в возникновении неблагоприятных исходов играют нерегулярный прием ПТП и злоупотребление алкоголем, которые, повышают риск неблагоприятного исхода в 1,52 раз и в 1,48 раза соответственно. Наличие контакта с ТБ инфекцией оказалась не значимым ($RR = 0,86$).
5. Большая часть затрат при лечении больных лекарственно- устойчивыми формами туберкулеза приходилась на применение капреомицина (58% от общего числа расходов на этиотропное лечение). В случаях позитивной микроскопии мокроты расходы на ПВП были в 3 раза выше по сравнению с негативными результатами микроскопии мазка ($p < 0,001$).
6. На принудительном лечении в ЮКО преобладали больные IV категории (50,6%) мужского пола с повторными курсами химиотерапии (86,3%). Отмечен возврат на принудительную госпитализацию в 24% случаях. Среди неблагоприятных исходов превалировал летальный исход, в большей степени у лиц, пролеченных принудительно неоднократно ($p < 0,05$).
7. Предложенная схема отражает основные факторы риска, влияющие на возникновение неблагоприятных исходов заболевания и рекомендации по усовершенствованию оказания медицинской помощи больным лекарственно- устойчивыми формами туберкулеза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Работа областных противотуберкулезных служб при оказании медицинской помощи больным с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза должны быть направлена на повышение приверженности к лечению пациентов.
2. С целью повышения приверженности больных к лечению необходимо привлекать местные исполнительные органы и неправительственные организации для оказания регулярной социальной и материальной помощи, ориентированной на конкретные нужды пациента.
3. Для лечения сопутствующих заболеваний необходимо привлекать узких специалистов (наркологов, психотерапевтов и др.), что позволит сократить влияние неблагоприятных факторов риска и улучшить результаты противотуберкулезной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO Report 2012. Geneva: World Health Organization, WHO/CDS/CPC/TB/99.259
- 2 Хоменко А.Г. Туберкулез как глобальная и национальная проблема здравоохранения // Большой целевой журнал о туберкулезе №1. 2009. С.8-11.
- 3 Barbosa P., Infuso A., Falson D. // Multidrug resistance among tuberculosis cases notified in Europe. Intern. J. Tubercul. Lung Dis. 2002. -Vol. 6. №10.
- 4 Как остановить туберкулез в самом источнике. // Ответ ВОЗ об эпидемиях туберкулеза – М. 2006.
- 5 Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан. //Национальный Центр проблем туберкулеза Республики Казахстан. Алматы 2011. С. 3-10.
- 6 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 марта 2009 года «Об усилении мер по предупреждению формирования резистентных форм туберкулеза».
- 7 Назарбаев Н.А. Новый Казахстан в новом мире// Обращение Президента Республики Н.А.Назарбаева народу Казахстана – 2010. С 16-20.
- 8 Ломакин А.В. Оптимизация лекарственной помощи больным лекарственно-устойчивым туберкулезом на основе фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований. // Диссертация на соискания ученой степени кандидата фармацевтических наук. Пятигорск – 2009. С. 14-22.
- 9 Манахина В.С., МакимоваЗ.К., Глазунов А.П., Смагулова Р.С. Организация и лечение больных резистентными формами туберкулеза в Павлодарской области.// III Конгресс фтизиатров Казахстана. 2004. С 159-160.
- 10 Дильмагамбетов Д.С. Клиника, диагностика и лечение впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания при наличии первичной лекарственной резистентности микобактерии туберкулеза. // Диссертация на соискания ученой степени кандидата медицинских наук. Алматы – 2002. С. 18-22.
- 11 Проект «Спутник». «Пациент-ориентированный» подход к решению проблем приверженности пациентов в городских условиях.// Партнеры во

иния здоровья. Москва -2010. <http://www.pih.ru/06/Doc/Sputnik.pdf>

- 12 Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2007 / World Health Organization. Geneva, 2007. - 270 p.
- 13 Gombos G., Pop M. The main causes which lead to immediate and belated failure in tuberculosis // *Europ. Resp. J.* 2005. - Vol. 26, Suppl. 40. - P.944
- 14 Hanratty B, Zhang T, Whitehead M. How close have universal health systems come to achieving equity in use of curative services? A systematic review. *International Journal of Health Services*, 2007, 37:89-109.
- 15 Xu K et al. Protecting households from catastrophic health expenditures. *Health Affairs*, 2007, 6:972-983.
- 16 Isikhan V., Balbay O., Annakkaya A. et al. The beliefs of patients about the causes of tuberculosis // *Europ. Resp. J.* 2005. - Vol. 26, Suppl. 40. - P.435
- 17 Perelman M.I. TB control programme in the Russian Federation progress, 1999-2005 / World conf. on lung health of the Int. Union against Tuberculosis and Lung Dis., 36th: abstr. book // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2005. - Vol. 9, N 11. - P.52-52.
- 18 Туберкулез в Российской Федерации. 2011: Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу. в Российской Федерации. М., 2012. 126 с.
- 19 Сон И.М., Леонов С.А., Сельцовский П.П. и др. Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу и анализ деятельности противотуберкулезных учреждений: пособие для фтизиатров и пульмонологов. М., 2007. - 64 с.
- 20 Богородская Е.М., Стерликов С.А., Попов С.А. Проблемы формирования эпидемиологических показателей по туберкулезу // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2008. - №7. — С. 8-14.
- 21 Сиресина Н.Н., Стрельцов В.В., Столбун Ю.В., Сельцовский П.П. Психосоматическая характеристика больных туберкулезом легких // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* — 2007. №10. - С. 47-51.
- 22 Фирсова В.А., Полуэктова Ф.Г., Рыжова А.П. Лекарственно-устойчивый туберкулёз у подростков (особенности клинического течения, эффективность лечения, отдалённые результаты) // *Проблемы туберкулёза и болезней лёгких.* 2007. — №1. — С. 61-64.
- 23 MDR/XDR-TB assessment and monitoring tool. Version 1.0. -USAID. - 2009. - P. 16-16.
- 24 Stoica I. Diagnosis and treatment is management of the MDR tuberculosis in a Chronic Pulmonary diseases department // *Europ. Resp. J.* — 2005 Suppl. 40.- V. 26.-P. 4125.

- 25 Скачкова Е.И. Причины, факторы и группы риска формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза: Автореф. дис. . канд. мед. наук. М. - 2003. - 29 с.
- 26 Маничева О.А. Проблемы лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*: ускоренное культуральное выявление, контроль адекватности химиотерапии, вирулентность: автореф. дис. . докт. биол. наук./ Маничева О.А. СПб., 2009.
- 27 Drobniowski, F. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia / F. Drobniowski, Y. Balabanova, V. Nikolayevsky, et al. // JAMA. 2005. - V. 293. - No. 22. -P. 2726-2731.
- 28 Филинюк, О. В. Множественно-лекарственно-устойчивый туберкулез легких: медико-социальные особенности и эффективность стационарного этапа лечения / О.В Филинюк, Г.В. Янова, А.К. Стрелис // Пробл. туб. и болезней легких 2008 - №8. - С.23-29.
- 29 Попович В.К. Медико-экономический анализ и прогноз проблем туберкулеза в России: дис. . д-ра. мед. наук. М., 2005. - 303 с.
- 30 Burman WJ, Dalton CB, Cohn DL, Butler JRG, Reves RR. A cost-effectiveness analysis of directly observed therapy vs self-administered therapy for treatment of tuberculosis. Chest. 1997;112:63-70.
- 31 Гагарина С.Г. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких в Волгоградской области: особенности выявления, наблюдения и лечения. – Диссер... канд.мед.наук (14.00.26). – Москва, 2008. – 234 с.
- 32 Кононец А.С. Эффективность индивидуализированных режимов химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих множественно устойчивые микобактерии. // Человек: преступление и наказание. 2008. - № 1. — С. 13-15.
- 33 Мишин В.Ю. Лечение больных туберкулезом легких. // Учебно-методическое пособие для врачей. М. - МГМСУ. - 2006. - 120 с.
- 34 Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. — М. 2007. - 245.
- 35 Паролина Л.Е., Казимирова Н.Е., Амирова З.Р. Фторхинолоны в лекарственной терапии прогрессирующего туберкулеза. // XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сб. трудов. — Казань 2007. - С. 190.
- 36 Мишин В.Ю., Стрелис А.К., Чуканов В.И. и др. Лекции по фтизиопульмонологии. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 560-564с.
- 37 Mishin V.Y. Chemotherapy efficacy in TB patients resistant to major and reserve drugs. // Abstracts 15th ERS Annual Congress. Copenhagen, Denmark. - 2005.-P. 648.
- 38 Thiam S., Le Fevre A.M., Hane F. et al. Effectiveness of strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting // J. Amer. med. Assoc. 2007. -Vol. 297. - P.380-386.

- 39 <http://www.ncpt.kz/ru/news/2013-05-14/realizaciya-protivotuberkuleznoy-programmy-v-respublike-kazahstan-po-itogam-i>
- 40 Исмаилов Ш.Ш. Основные проблемы и пути решения по контролю за туберкулезом в Казахстане: Материалы III съезда врачей и провизоров Республики Казахстан. - Астана, 2007. - Том I. - Часть 2. - С. 63-64.
- 41 Диканбаева С.А., Назирова Н.И. Проблемные вопросы туберкулеза на селе и пути их решения // Актуальные вопросы и перспективы дальнейшего развития сельского здравоохранения в Республике Казахстан: Материалы международной конф. – Павлодар, 2003. – С. 83-85.
- 42 Ахмадиева К.Е. Социальные и медико-организационные основы борьбы с туберкулезом в Южно-Казахстанской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Алматы, 2001. - С. 22.
- 43 Ракишева А.С., Жакипбаева Б.Т., Шопаева Г.А. Проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза в пенитенциарных учреждениях: Материалы III съезда врачей и провизоров Республики Казахстан. - Астана, 2007. - Том I. - Часть 2. - С. 103-105.
- 44 Статистический обзор по туберкулезу в Республики Казахстан. //- Алматы, 2011. - 64 с.
- 45 <http://strategy2050.kz/ru/page/gosprog1/>
- 46 Сақыбаева С.А. О диагностике туберкулеза легких в учреждениях общей лечебной сети. // Центрально-Азиатский научно-практический журнал по общественному здравоохранению. - Алматы, 2005. - Выпуск 4. - №1. -С. 72-74.
- 47 Указ Президента РК № 1113 от 29.11.10 г. «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения РК «Саламатты Казахстан» на 2011-2012 гг.
- 48 Сагын Х.А., Назирова Н.И. Проблемы туберкулеза в Республике Казахстан и пути решения: Материалы II съезда врачей и провизоров Республики. - Астана, 2002. - С. 574-576.
- 49 <http://www.euro.who.int/ru/countries/kazakhstan/sections/news/2012/07/review-of-the-national-tuberculosis-programme-in-kazakhstan>
- 50 Маймаков Т.А., Куракбаев К.К, Булешов М.А. Распространенность и динамика заболеваемости лекарственно-устойчивым туберкулезом в Южном Казахстане. – Вестник КазНМУ №4(1) -2013 – С. 275-278.
- 51 Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан // Под редакцией д.м.н., профессора Абилдаева Т.Ш.// Алматы – 2013. С. 5-10.
- 52 Сақыбаева С.А. Научное обоснование необходимости внедрения новых организационных форм лечения туберкулеза дневных стационаров при противотуберкулезных диспансерах ЮКО // Свидетельство о государственной регистрации объекта интеллектуальной собственности. Свидетельство №240 от 03. 07. 2006.
- 53 Сақыбаева С.А. Организация противотуберкулезных мероприятий в Южно-Казахстанской области // Фармацевтический бюллетень. – 2005. – №3. - С. 6-7.

- 54 Сақыбаева С.А., Усивалиева С. Сравнительная характеристика рецидивов у больных туберкулезом легких в Южно-Казахстанском областном противотуберкулезном диспансере: материалы II міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні наукові дослідження - 2006» (20-28 лютого 2006 року). – Дніпропетровськ: наука і освіта, 2006. – Т.12. – С.100-102.
- 55 <http://www.who.int/tb/strategy/ru/>
- 56 http://www.who.int/tb/strategy/stop_tb_strategy/ru/
- 57 http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_TB_2002.308_rus.pdf
Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулезом // ВОЗ – 2002.
- 58 Сухова Е.В., Барсуков В.Н., Сухов В.М. и др. Факторы, снижающие дисциплину лечения у больных туберкулезом лёгких, и возможности повышения мотивации к лечению // Пульмонология. 2007. - №2. - С. 50-55.
- 59 Дерновой А. Опыт работы по борьбе с туберкулезом в Казахстане. Достижения, проблемы, перспективы. // Алматы -2008. С.34.
- 60 Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан. – Алматы, 2010. – 67с.
- 61 Исмаилов Ш.Ш., Назирова Н.И. Организация специализированной помощи больным туберкулезом: проблемы и пути решения // Педиатрия и детская хирургия. – Алматы, 2009. - №1 (55). – С. 4-5.
- 62 Исмаилов Ш.Ш., Назирова Н.И., Жолжанов М.А., Рысмагамбетов А.Р., Мусабекова Г.А., Сыртанова А.А., Волохова Е.С. Роль сети ПМСП в диагностике и лечении туберкулеза // Фтизиопульмонология. – Алматы, 2006. - №2 (6). – С. 77-80.
- 63 Даирбеков О.Д., Хайдарова Т.С., Сақыбаева С.А. Организация дневных стационаров для лечения больных туберкулезом легких: материалы международной научно-практической конференции «Роль здравоохранения в охране общественного здоровья» (18-19 апреля 2006 г.) // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья РАМН. – Москва, 2006. – С.72-74.
- 64 Состояние паллиативной помощи в Республике Казахстан. - Алматы, 2008. – С. 36-37.
- 65 Колокина Р.С., Сулейманова Н.А.//Денсаулык. - Алматы, - 2008. - №10(16). – С. 4-5.
- 66 Лукина А.М. Организация диспансерного наблюдения и лечения социально-дезадаптированных больных туберкулезом органов дыхания: автореф. дис. . канд. мед. наук. М., 2007. - 24 с.
- 67 Shin S.S., Pasechnikov A.D., Gelmanova I.Y. et al. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2006. - Vol. 10, N 4. - P.402-408.
- 68 Проект «Спутник». «Пациент-ориентированный» подход к решению

- проблем приверженности пациентов в городских условиях. //Партнеры во имя здоровья//М – 2010. С.18-20.
- 69 Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Кук Ф., Шайкевич Ш. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулезных стационарах // Пробл. туберкулеза и болезней легких 2007. - № 6. - С. 17-25.
- 70 Несипбаев А.Н., Тагирова Р.С., Медведев Л.А., Опыт организации принудительного лечения туберкулеза в Жезказганском регионе // Физиопульмонология. –Алматы, 2003 - №1(3). – С.14-15.
- 71 Мингазитинов Д.М., Течение и лечение легочного туберкулеза у больных, злоупотребляющих алкоголем. // Здравоохранение Туркменистан. – Туркменистан, 1980 - №4. – С. 24-28.
- 72 Лукина А. М. Организация диспансерного наблюдения и лечения социально-дезадаптированных больных туберкулезом органов дыхания, к. м. н: 14.00.33. - Москва, 2006. - С. 6-7.
- 73 Mossop H., Olowokure B., Wilson R. Factors associated with completion of tuberculosis treatment // Europ. Resp. J. — 2005. Vol. 26, Suppl. 40. -P.271
- 74 Сазыкин В.Л., Сон И.М. Комплексная оценка эпидемической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006.-№10.-С. 65-69.
- 75 Кононец А.С., Сидорова С.В., Сафонова С.Г. Организация противотуберкулезной помощи в учреждениях уголовно-исполнительной системы // Проблемы туберкулеза. – 2004. - №3- С. 19-21.
- 76 Колесников В.В., Горелов Г.М., Котляренко Ю.П., А.Д. Река А.Д. Результаты комплексного лечения больных туберкулезом легких, страдающих хроническим алкоголизмом // Проблемы туберкулеза. – 1990. - №2 - С. 61-63.
- 77 Л. А. Ломова Л.А., Копылова И.Ф., С. В. Смердин С.В., Чернов М.Т., Баева Л.В., Саранчина С.В. Принудительная госпитализация больных туберкулезом, уклоняющихся от лечения // Туберкулез и болезни легких. – 2009 - №7. – С. 9 -13.
- 78 Постановление Правительства Республики Казахстан от 30 марта 2000 года N 468 "Об утверждении перечня социально-значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих".
- 79 Migliory, G.B. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. / G.B. Migliory, G. Besozzi, E. Girardi et al. //Eur Respir J. 2007. - Vol.30. - No.4. - P.623-626.
- 80 Паролина Л.Е., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Критерии оценки эффективности химиотерапии в противотуберкулезном стационаре // Пробл. туберкулеза и болезней легких — 2007. № 6. - С. 13-17.
- 81 Гунтупова Л.Д., Колпакова Л.В., Борисов С.Е. Научно-практическая конференция "Организация работы противотуберкулезного стационара" //

- Проблемы туберкулеза 2006. - №5. - С. 4-9.
- 82 Сақыбаева С.А. Научное обоснование новых организационных форм в деятельности противотуберкулезной службы в Южно-Казахстанской области. – Диссер... канд. мед.наук (14.00.33). - Алматы, 2008. – 123 с.
- 83 Хорошутина В.В. Эффективность химиотерапии у больных с осложненным течением впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких с бактериовыделением: Автореф. дис. . канд. мед. наук. М. - 2003. - 23 с.
- 84 Khan M. Non-adherence to tuberculosis treatment // Arch. Dis. Child. 2007. Vol. 92. - P. 184-185.
- 85 Mishra P., Hansen E.H., Sabroe S., Kafle K.K. Adherence is associated with the quality of professional-patient interaction in directly observed treatment short-course, DOTS // Patient Educ. Couns. 2006. - Vol. 63. - P.29-37.
- 86 Clark P.M., Karagoz T., Apikogly-Rabus S., Izzettin F.V. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment // Amer. J. Health-System Pharmacy. 2007. - Vol. 64, N 5. - P.497-505.
- 87 <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-determinants/prisons-and-health/news/news/2013/03/tuberculosis-tb-concerns-us-all>
- 88 Исмаилов Ш.Ш., Берикова Э.А., Даутова О.М., Джазыбекова П.М. Клиническое значение резистентности МБТ у больных с различными формами туберкулеза органов дыхания в Республике Казахстан // Проблемы диагностики, клиники и лечения туберкулеза на современном этапе. - Алматы, 1999.-С.81-87.
- 89 Armstrong RH, Pringle D. Compliance with anti-tuberculosis chemotherapy in Harare City. Cent Afr J Med. 1984;30:144-148.
- 90 Moore RD, Chaulk CP, Griffiths R, Cavalcante S, Chaisson RE. Cost-effectiveness of directly observed versus self-administered therapy for tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:1013-1019.
- 91 Burman WJ, Dalton CB, Cohn DL, Butler JRG, Reves RR. A cost-effectiveness analysis of directly observed therapy vs self-administered therapy for treatment of tuberculosis. Chest. 1997;112:63-70.
- 92 Trostle J.A. Medical compliance as an ideology. Soc. Sci. Med. 1988;27(12):1299-308.
- 93 Frieden Th., Sbarbaro A.J.The slippery slope to sloppy DOTS. Int.j tuberc.Lung Dis.
- 94 Годфруа Ж. // Что такое психология: Пер. с франц. — М., 1992. - Т. 1. - С. 496; Т. 2. - С. 239-245.
- 95 Менделевич В. Д. Клиническая медицинская психология: Практическое руководство. - М., 2002. - С. 221 - 243.
- 96 Немое Р. С. II Психология. - М., 2000. - Кн. I. - С. 461-

- 496.
- 97 Бондарев И. М., Кучеров А. Л., Рытвинский С. С., Федорова Г. С. Программы борьбы с туберкулезом в РСФСР на 1977-1980 гг. - М., 1977.
 - 98 Кучеров А. Л. Дифференцированные противотуберкулезные мероприятия для социально отягощенных групп населения //70 лет первому советскому институту туберкулеза: Сборник научных трудов. - М., 1990. - С. 46-52.
 - 99 Кучеров А. Л. Туберкулез среди социально отягощенных групп населения // Пробл. туб. - 1990. - № 6. - С. 20-23.
 - 100 Рудой Н. М., Джохадзе В. А., Чубаков Т. Ч., Стадникова А. В. Состояние и перспективы стационарного лечения больных туберкулезом, злоупотребляющих алкоголем // Пробл. туб. - 1994. - № 4. — С. 8-10.
 - 101 Сысоев В. Д., Козлова А. И., Иванова Е. С. и др. Опыт лечения больных туберкулезом, страдающих алкоголизмом, в условиях стационара // Пробл. туб. - 1996. - № 4. — С. 56-57.
 - 102 Annas G. J. Control of tuberculosis - the law and the public's health // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 328. - P. 585-588.
 - 103 Compion E. W. Liberty and the control of tuberculosis // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340, N 5. - P. 385-386.
 - 104 Doyal L. Moral problems in the use of coercion in dealing with nonadherence in the diagnosis and treatment of tuberculosis // Ann. N. Y. Acad. Sci. - Vol. 953. - P. 208-215.
 - 105 Gasner M. R., Maw K. L., Feldman G. E. et al. The use of legal action in New York City to ensure treatment of tuberculosis // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340. - P. 359-366.
 - 106 Navarro M. Confining tuberculosis patients: weighing rights vs. health benefits // New York Times. - 1993. - November 21. - A. 1.
 - 107 Coker R. Tuberculosis, culture and coercion // Eur. J. Publ. Hlth. - 2000. - Vol. 10, N 3. - P. 223-227.
 - 108 Neher A., Breyer G., Shrestha B., Feldman K. Directly observed intermittent shortcourse chemotherapy in the Kathmandu valley // Tuberc. Lung Dis. - 1996. - Vol. 77. - P. 302-307.
 - 109 Schluger N., Ciotoli C., Cohen D. et al. Comprehensive tuberculosis control for patients at high risk or non compliance // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1995. - Vol. 151. - P. 1486-1490.
 - 110 Bam T.S., Gunneberg C., Chamroonsawasdi K. et al. Factors affecting patient adherence to DOTS in urban Kathmandu // Nepal. Int J Tuberc Lung Dis. -2006. Vol. 10, N 3. - P.270-276.

- 111 Смердин С.В., Чернов М.Т., Копылова И.Ф., Бабичук Л.Д. Межведомственное взаимодействие в выявлении и лечении больных туберкулезом // Пробл. туберкулеза. 2007. - № 2. - С.20-23.
- 112 РФ от 18.06.01 № 77 ФЗ «О предупреждении распространения туберкулёза в РФ»
- 113 Приказ МЗ РФ №109 от 21.03.03 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»
- 114 Правительственные программы «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998-2004гг», «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002-2006гг.)»
- 115 Кононец А.С., Сидорова С.В., Сафонова С.Г. Организация противотуберкулезной помощи в учреждениях уголовно-исполнительной системы // Проблемы туберкулеза. – 2004. - №3- С. 19-21.
- 116 Закон «Об исполнительном производстве» (ст. 85, ФЗ от 02.10.07 № 229-ФЗ)
- 117 Ломова Л.А., Копылова И.Ф., С. В. Смердин С.В., Чернов М.Т., Баева Л.В., Саранчина С.В. Принудительная госпитализация больных туберкулезом, уклоняющихся от лечения // Туберкулез и болезни легких. – 2009 - №7. – С. 9 -13.
- 118 Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан за 2012 год// Под редакцией д.м.н. Абилдаева Т.Ш. // Алматы -2012. С.12-13
- 119 Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» //Алматы-2010г.
- 120 Приказ МЗ РК №729 от 17.11.09 г. «Об организации принудительного лечения, а также режима пребывания больных в специализированных противотуберкулезных организациях».
- 121 Постановление Правительства Республики Казахстан от 30 марта 2000 года N 468 "Об утверждении перечня социально-значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих".
- 122 Программы «Здоровый образ жизни», утвержденной постановлением Правительства № 1260 от 21 декабря 2007 года
- 123 Сборник Приказов Министерства здравоохранения Республики Казахстан №131, №218, №404 // Национальный центр проблем туберкулеза, Алматы -2011.
- 124 Приказ № 452 от 27 июля 2007г. «Об утверждении Положений о деятельности противотуберкулезных организации и государственных органов санитарно-эпидемиологической службы по борьбе с туберкулезом».
- 125 Приказ № 466 от 3 августа 2007г. «Об утверждении некоторых Инструкций по борьбе с туберкулезом».
- 126 Приказ 245 от 23.04.2007г. «О совершенствовании мероприятий по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан туберкулеза».
- 127 Постановление Правительства № 1263 от 21 декабря 2007г. «Об

- утверждении мер по защите населения от туберкулеза, направленные на предупреждение и распространение туберкулеза».
- 128 Приказ 129 от 10.03.2009г. «Об усилении мер по предупреждению формирования резистентных форм туберкулеза».
 - 129 Приказ Агентства РК по делам здравоохранения от 13.12.2000 года N799 и приказ МВД РК от 6.12.2000 года N668 «Об организации принудительного лечения граждан, больных заразной формой туберкулеза».
 - 130 Приказ МЗ РК от 17.11.2009 №729 (МЮ 03.12.2009 №5959) Об организации принудительного лечения, а также режима пребывания больных в специализированных противотуберкулезных организациях.
 - 131 Русских О.Е., Моисеев О.В. Медицинская и социальная характеристика больных туберкулезом из различных видов очагов // Весник Российского государственного университета. 2006. №5.С.103-107.
 - 132 Абрамов А.в., Коломнец В.М., Кудинов С.М. Эффективность стандартных режимов химиотерапии и причин неудач лечения у социально-дезадаптивных лиц // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. Москва, 2003. С 251.
 - 133 Адвокация, коммуникация и социальная мобилизация в борьбе с туберкулезом. Сборник успешного опыта проведения мероприятий // Всемирная организация здравоохранения «STOP TB Partnership». Женева, 2011. С.10-15.
 - 134 L.P.Ormerod Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment // British Medical Bulletin 2005; 73-74, p. 17-24.
 - 135 Гагарина С.Г. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких в Волгоградской области: особенности выявления, наблюдения и лечения: Автореферат дисс.. канд.мед.наук. Москва, 2008. С.27.
 - 136 World Health Organization: Adherence to long-term therapies, evidence for action// Electronic resource. Geneva, 2003// www.who.int.
 - 137 Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. Am Rev Respir Dis. 1993;147:1311-1320.
 - 138 Jewell N.P. Statistics for Epidemiology: Taylor & Francis e-Library, 2009.

Приложение

Цены на противотуберкулезные препараты Национальной компании «СК Фармация» по состоянию на 01.01.2013 г.

№	МНН	Торговое название	Лекарственная форма, дозировка, единица измерения	Фасовка №	Цена за единицу (тенге)	Цена за упаковку (тенге)
1	Изониазид (H)	Изониазид, Тубозид	100 мг, 300 мг таблетки	№10	2,41 (средняя)	16,9 (100мг) 31,3 (300мг)
2	Канамицин (K)	Канамицина сульфат	Порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконе 1 гр	№1 фл	38,98	38,98
3	Капреомицин (Cap)	Капреомицина сульфат	Порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконе 1 гр	№1 фл	1083,44	1083,44
4	Левифлоксацин (Levo)	Левозин, Неурокс	Таблетки 500мг, 750мг	№5	210,9	726,0 (500 мг) 1383,0 (750 мг)
5	Моксифлоксацин (Mox)	Флоксейф 400	Таблетки 400 мг	№15	343,02	5145,30
6	Офлоксацин (Ofx)	Говоцин Офлокса	Таблетки 200мг 400 мг	№10	18,76 (средняя)	127,7(200 мг) 247,5 (400 мг)
7	Парааминосалициловая кислота	ПАСК	Порошок для приема внутрь 12,5 г	№25	259,18	6479,5
8	Парааминосалициловая кислота	Пасконат	Раствор для инфузий 3% 400 мл	№1	1349,27	1349,27
9	Пиразинамид (Z)	Пизин	Таблетки 500 мг	№1000	3,48	3480,0
10	Протионамид (P1)	Этид Этионамид	Таблетки 250 мг	№50	7,85	392,5
11	Рифампицин (R)	Рифампицин	Капсула 150 мг 300 мг	№10	10,17	51,1 (150мг) 152,3 (300мг)
12	Стрептомицин (S)	Стрептомицина сульфат	Порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконе 1 гр	№1 фл	20,77	20,77
13	Циклосерин (Cs)	Циклосерин	Капсула 250 мг	№60	68,86	4131,6
14	Этамбутол	Эвокус Камбутол	Таблетки 400 мг	№10	3,83	38,3
15	Амикацин		Порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконе 0,5 гр	№1 фл	103,38	103,38
16	Клоритромидин	Клабел	Табл 500 мг	№14	176,41	2469,74
17	Амоксициллин	Амосин	Таблетка 500 мг	№10	25,0	250,0