



Глобальный Фонд



ОТЧЕТ (основные положения)

**по операционному исследованию
«АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ СХЕМ
ЛЕЧЕНИЯ ЛУ ТЬ В РК»**

*(в рамках Договора ОО «КАФ» с ННЦФ РК по реализации гранта KAZ-T-
НСТР №3101 «Эффективные меры реагирования на лекарственно-
устойчивый туберкулез в Казахстане» на 2023–2025г.)*

2025год

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ	-Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	-Всемирная организация здравоохранения
ИС	-Информационная система
КТ	-Компьютерная томография
ЛР	-Логистическая регрессия
ВНЛ	Видео-наблюдаемое лечение
ГФ	Глобальный фонд
ИРЛ	Индивидуальный режим лечения
ИС	Информационная система
КРЛ	Краткосрочные режимы лечения
ЛУ-ТБ	Лекарственно-устойчивый туберкулез
мКРЛ	Модифицированный краткосрочный режим лечения
ПВИЗ	Партнеры во имя здоровья
РУ/МЛУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) или туберкулез устойчивостью к рифампицину (РУ-ТБ).
МБТ	Микобактерии туберкулеза
МЗ	-Министерство здравоохранения Республики Казахстан
МГМ	-Молекулярно-генетический метод
МЛУ-ТБ	-Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
ННЦФ	Национальный научный центр фтизиопульмонологии
НРБТ	-Национальный регистр больных туберкулезом
ОИ	-Операционное исследование
ООН	-Организация объединенных наций
ПЛ	-Профилактическое лечение
ПМСП	-Первичная медико-санитарная помощь
ПТП	-Противотуберкулезные препараты
ПТР	Препараты третьего ряда
ПЦР	-Полимеразно-цепная реакция
РК	-Республика Казахстан
ТБ	-Туберкулез
ШЛУ-ТБ	-Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	2
Содержание	3
Глоссарий	4
Актуальность	8
Дизайн исследования	9
Результаты исследования	12
I. Анализ динамики лечения пациентов с ЛУ-ТБ	14
II. Анализ успешности схем лечения 2018-2021гг.	19
III. Анализ эффективности лечения ТБ (ПТР)	22
Сильные стороны и ограничения	29
Заключение	30
Выводы	32
Список источников литературы	33

Туберкулез (ТБ)– это инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза и передающееся воздушным путем при разговоре, кашле и чихании от больного человека к здоровому с преимущественной локализацией в легочной ткани;

Генерализованный туберкулез – туберкулез с поражением двух и более органов или систем. Милиарный туберкулез (острый диссеминированный туберкулез с поражением других органов и систем) является одной из форм генерализованного туберкулеза. Сочетание легочного и внелегочного туберкулеза классифицируется как случай легочного туберкулеза.

Случай туберкулеза с клинически установленным диагнозом – это случай, не отвечающий критериям бактериологического подтверждения, но при котором врачом или другим медицинским работником поставлен диагноз активного туберкулеза и принято решение о назначении полного курса лечения туберкулеза. Это определение включает случаи, диагностированные на основании патологии, выявленной при рентгенологическом исследовании или на основании результатов гистологического исследования, указывающих на наличие заболевания, а также случаи внелегочного туберкулеза без лабораторного подтверждения. Случаи с клинически установленным диагнозом, которые впоследствии (до или после начала лечения) подтверждаются положительными результатами бактериологических исследований, переводятся в категорию случаев с бактериологическим подтверждением;

Бактериологически подтвержденный туберкулез – это случай туберкулеза, при котором образец биологического материала имеет положительный результат микроскопии мазка, культурального исследования (посева) или молекулярно-генетического теста;

Внелегочный туберкулез – туберкулез всех других органов и тканей (туберкулез плевры, лимфоузлов, брюшной полости, мочеполовой системы, кожи, суставов и костей, оболочек головного и (или) спинного мозга);

Легочный туберкулез – туберкулез с бактериологическим подтверждением или с клинически установленным диагнозом с поражением легочной паренхимы или трахеобронхиального дерева;

Легочный туберкулез с положительным результатом микроскопии мокроты (бактериовыделение) – при микроскопии мазка мокроты до проведения лечения обнаружены кислотоустойчивые бактерии по меньшей мере в одной порции;

Легочный туберкулез с отрицательным результатом микроскопии мокроты – рентгенологически определяемые изменения, соответствующие

активному туберкулезу легких при отрицательных результатах микроскопического исследования мазка мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий и отсутствие эффекта при проведении терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия;

Прекращение бактериовыделения у больного с лекарственно-устойчивым туберкулезом – завершение полного курса лечения и стабилизация процесса в легких при отрицательных бактериологических и микроскопических данных в течение 12 месяцев после конверсии мокроты;

Конверсия мокроты у больного туберкулезом – получение не менее чем двух последовательных отрицательных микроскопий мокроты или одного посева по завершению интенсивной фазы лечения больного;

Конверсия мокроты у больного с лекарственно-устойчивым туберкулезом – исчезновение микобактерий туберкулеза в процессе лечения, подтвержденное не менее чем двумя последовательными отрицательными микроскопиями и посевами на жидких или твердых питательных средах с промежутком в 1 месяц;

Прекращение бактериовыделения у больного туберкулезом – получение двух отрицательных последовательных микроскопических исследований мокроты по завершению полного курса лечения противотуберкулезными препаратами;

Изониазид-устойчивый туберкулез (Н устойчивый ТБ) – туберкулез, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы к изониазиду, но чувствительны к рифампицину;

Монорезистентный туберкулез – туберкулез, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы к одному противотуберкулезному препарату первого ряда;

Полирезистентный туберкулез – туберкулез, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы к двум и более противотуберкулезным препаратам первого ряда, отличающимся от туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (но не к сочетанию изониазида и рифампицина);

Рифампицин-устойчивый туберкулез – туберкулез, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы к рифампицину, выявленный с использованием фенотипических или генотипических методов, сопровождаемый или не сопровождаемый устойчивостью к другим противотуберкулезным препаратам, включает в себя любую устойчивость к рифампицину в форме монорезистентности, полирезистентности, множественной или широкой лекарственной устойчивости;

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) – туберкулез, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы к рифампицину и изониазиду;

Туберкулез с пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ ТБ) – туберкулез, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы, по меньшей мере, к изониазиду и рифампицину, а также к фторхинолону (офлоксацину или левофлоксацину) или к одному из инъекционных препаратов второго ряда (капреомицин, канамицин или амикацин), но не одновременно к фторхинолонам и инъекционным препаратам;

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) – туберкулез, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы к любому фторхинолону и, как минимум, к одному из инъекционных препаратов второго ряда (капреомицин, канамицин и амикацин), в дополнение к множественной лекарственной устойчивости;

Противотуберкулезные препараты первого ряда – противотуберкулезные препараты, используемые для лечения чувствительного туберкулеза (рифампицин, изониазид, пипразинамид и этамбутол);

Противотуберкулезные препараты второго ряда – противотуберкулезные препараты, используемые для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (фторхинолоны, инъекционные препараты второго ряда, бедаквилин, линезолид, клофазимин, циклосерин, деламанид, тиамиды, парааминосалициловая кислота (ПАСК), карбапанемы). Пипразинамид и этамбутол также используются для лечения лекарственно устойчивого туберкулеза;

Молекулярно-генетические методы – ускоренные методы диагностики туберкулеза и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе полимеразной цепной реакции, которые проводятся на уровне организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (далее – ПМСП) и фтизиопульмонологических организаций;

Культуральные методы диагностики – выделение чистой культуры, типирование выделенного штамма до вида и определение его чувствительности к противотуберкулезным препаратам;

Посев – метод выделения культуры микобактерий туберкулеза из патологического материала на питательных средах (плотных и жидких);

Тест на лекарственную чувствительность – определение спектра чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам;

Укороченная схема лечения – стандартный курс лечения с продолжительностью 9-12 месяцев, предназначенный для лечения рифампицин-устойчивого туберкулеза и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью;

Длительные режимы лечения – курс лечения лекарственно- устойчивого туберкулеза с продолжительностью 18 месяцев и более с использованием наиболее эффективных препаратов по данным истории болезни пациента и теста на лекарственную чувствительность;

Стационарзамещающие технологии – дневной стационар, стационар на дому и мобильная бригада для непосредственно наблюдаемого лечения;

Видеонаблюдаемое лечение (ВНЛ) – метод дистанционно контролируемого лечения пациентов с туберкулезом в режиме реального времени или в режиме видеозаписи. Данный метод позволяет создать условия для обеспечения доступной и комфортной для пациентов специализированной помощи на амбулаторном этапе, а также максимально устранить барьеры для полного завершения ими курса лечения противотуберкулезными препаратами;

1. АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным оценки ВОЗ Казахстан входит в список 30 стран мира с высоким бременем лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ). Уровень первичного РУ/МЛУ-ТБ в 2022 году составил 35,1%*, то есть лекарственно-устойчивый туберкулез представляет серьезную угрозу для здоровья населения Казахстана. Несмотря на ежегодное снижение заболеваемости ЛУ-ТБ в среднем на 7% с 5817 случаев (32,9 на 100 000 населения) в 2016 году до 2055 случаев (10,5 на 100 000 населения) в 2022 году, распространенность ЛУ-ТБ в стране остается на уровне 45-49% от всех зарегистрированных случаев ТБ за последние годы*.

В Казахстане внедрение индивидуального режима лечения с применением новых и перепрофилированных препаратов было начато с 2016 году в рамках операционного исследования Национальной ТБ программой совместно с «Партнерами во имя здоровья» (далее - ПВИЗ). С 2018 года в рамках гранта Глобального фонда на 2017-2019гг были внедрены по всей стране на программном уровне индивидуальные и стандартные короткие режимы лечения ЛУ ТБ, в том числе в пенитенциарной системе. С 2019 году закуп новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) начали проводить за счет средств Республиканского бюджета. В октябре 2020 года в рамках операционного исследования ПВИЗ и при поддержке гранта Глобального фонда (ГФ) по компоненту «Туберкулез» на 2020-2022 годы в пилотных регионах внедрены модифицированные полностью пероральные короткие режимы лечения РУ-ТБ по схемам модифицированного краткосрочного режима лечения (МКРЛ). Расширение МКРЛ на всю страну начато в рамках нового гранта ГФ на 2023-2025 годы.

Таким образом, в Казахстане внедрены различные схемы лечения ЛУ ТБ, рекомендованные ВОЗ. Однако, не проводился расширенный анализ имеющихся данных по эффективности стандартных и индивидуальных схем лечения ЛУ ТБ с применением новых и перепрофилированных препаратов в гражданском и пенитенциарном секторах здравоохранения с учетом различных факторов риска развития неудач лечения, длительности пребывания в стационаре, внедрения амбулаторного лечения и видео-наблюдаемого лечения (ВНЛ). В связи с этим, проведение операционного исследования по изучению эффективности лечения новых режимов лечения ЛУ ТБ является актуальным.

*Глобальный отчет по туберкулезу 2020. Женева, Швейцария: Всемирная Организация Здравоохранения. Доступно на: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

Туберкулез с лекарственной устойчивостью (ЛУ ТБ) остается одной из актуальных проблем здравоохранения в Республике Казахстан (РК). Введение новых схем лечения ЛУ ТБ требует тщательного анализа их эффективности для оптимизации терапевтических стратегий и повышения успешности лечения. Исследование направлено на оценку результатов применения различных схем лечения ЛУ ТБ на основании данных Национального регистра больных туберкулезом (ИС НРБТ) за период с 2018 по 2021 годы.

Данное операционное исследование по теме «Анализ эффективности новых схем лечения ЛУ ТБ в РК» направлено на выявление наиболее эффективных терапевтических стратегий, а также на определение факторов, влияющих на успешность лечения пациентов с лекарственно-устойчивыми формами заболевания. Анализ полученных данных позволит выработать рекомендации по совершенствованию подходов к лечению ЛУ ТБ в РК, что будет способствовать повышению эффективности противотуберкулезных мероприятий в стране.

Цель исследования - повышение эффективности мероприятий по снижению бремени ЛУ ТБ в РК путем анализа и оценки новых режимов лечения, рекомендованных ВОЗ.

Задачи исследования:

1. Анализ исходов лечения пациентов ЛУ ТБ среди взрослого населения РК в когортах 2018 - 2021 годов с применением новых и перепрофилированных препаратов.
2. Изучение клинико-лабораторных, организационных особенностей ведения и лечения пациентов с ЛУ ТБ с учетом разных режимов лечения категории IV, а также наличия различных факторов риска развития неудач лечения.
3. Оценка эффективности новых схем лечения у пациентов с ЛУ-ТБ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное операционное исследование является ретроспективным, продольным исследованием, в котором использовались крупномасштабные административные данные Национального регистра больных туберкулезом (НРБТ) за 2018-2021 годы. Созданный в 2001 году Министерством здравоохранения Казахстана при поддержке USAID, НРБТ с 2007 года соответствует международным стандартам отчетности и управления данными о туберкулезе. База данных НРБТ объединяет две дополнительные национальные базы данных: Электронный регистр амбулаторных больных и

Регистр прикрепленного населения. Более подробную информацию об этих базах данных можно найти в другом месте (13).

Исследуемая популяция и определение случаев.

Исследуемая популяция состояла из пациентов с ЛУ-ТБ в возрасте \geq 18 лет, которые закончили лечение с документально подтвержденными результатами и подробными записями в НРБТ. Все случаи туберкулеза были подтверждены с помощью стандартных процедур, основанных на местных рекомендациях и рекомендациях ВОЗ, включая бактериологическое обследование и проверку лекарственной устойчивости с помощью молекулярных тестов или лабораторных методов культивирования [14, 15]. В Казахстане тест Gene-Xpert является основным методом диагностики, используемым для всех пациентов с подозрением на ТБ. Однако в связи с трудностями своевременного получения результатов Gene-Xpert для предотвращения задержек в постановке диагноза используются другие диагностические средства, такие как культуральное тестирование (Löwenstein-Jensen, Bactec) и молекулярно-генетические диагностические тесты (Bioneer, Hain-test). Данные о результатах лабораторных исследований представлены в приложении (табл. S1).

МЛУ-ТБ определялся как устойчивость к изониазиду (H) и рифампицину (R) по результатам любого из тестов. ШЛУ-ТБ определялся как устойчивость к H, R, фторхинолону (левофлоксацину [Lfx] или моксифлоксацину [Mfx]) и хотя бы одному инъекционному препарату (амикацину [Am], канамицину [Km] или капреомицину [Cm]). Для пациентов, у которых лечение было начато после ноября 2022 года, ШЛУ-ТБ определялся как устойчивость к H, R, фторхинолонам (Lfx или Mfx), а также к бедаквилину (Bdq) или линезолиду (Lnz).

Индивидуальные данные пациентов включали демографическую и клиническую информацию. Датой начала исследования было 1 января 2018 года, а конечной точкой периода наблюдения - 31 декабря 2021 года. Мы рассматривали случаи, в которых лечение началось в период между датой начала исследования и либо датой смерти, либо окончанием периода наблюдения, в зависимости от того, что наступило раньше. Используя НРБТ, мы смогли определить результаты лечения для всех случаев. Возраст на момент начала лечения определялся как разница между датой начала лечения и датой рождения. Впоследствии эта переменная была стратифицирована на четыре категории: 18-44 года, 45-59 лет, 60-74 года и \geq 75 лет. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от истории лечения на момент поступления: «Новые» - пациенты впервые диагностированным туберкулезом, «Рецидив» - пациенты, в предыдущем этапе завершившие лечение с успешными исходами, и „Другие“ - пациенты,

начавшие лечение после прекращения, неудачи или прерывания предыдущего курса.

Оценка исходов

Для оценки результатов лечения туберкулеза мы использовали определения Национального стандарта по туберкулезу и модификации определений ВОЗ 2021 года (таблица 6) [9, 16]. Интересующим нас исходом было неэффективное лечение, которое включало неудачу лечения, потерю наблюдения и смерть (таблица 6). Основными предикторами были схемы лечения, а другие предикторы включали возраст, пол, место жительства, способ лечения, тип пациента при поступлении, локализацию ТБ, резистентность (МЛУ/ШЛУ), а также клинические, поведенческие и социальные факторы (например, чрезмерное употребление алкоголя, ВИЧ-статус, сахарный диабет, послеродовой период, злоупотребление наркотиками, тюремное заключение в прошлом, беременность). Ответ на лечение и токсичность контролировались путем регулярного сбора анамнеза, физикального обследования, рентгенографии грудной клетки и лабораторного контроля.

Статистический анализ и методы.

Исходные характеристики пациентов представлены в виде количества и процента. Мы провели прогностический анализ данных о бинарных исходах лечения. Учитывая, что распространенность исходов была общей в нашей когорте, для получения грубых и скорректированных коэффициентов риска использовали бивариационный и многомерный регрессионный анализ Пуассона с модифицированными (робастными) ошибками. Р-значения были двусторонними и считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Кроме того, был проведен анализ чувствительности для исключения малонаселенных групп. Оценки коэффициентов и коэффициенты инфляции дисперсии использовались для выявления мультиколлинеарности, а соответствие модели оценивалось с помощью нормализованной остаточной суммы квадратов (17), и мы представили окончательную модель, которая соответствовала этим критериям. Отсутствующие значения были определены как случайные, и, учитывая их низкую распространенность, они были включены в анализ без импутации или замены. Исследование проводилось в соответствии с руководством «STROBE» (18). Управление данными, их очистка и общий анализ проводились с помощью программы STATA (версия 18).

Этические соображения

В данном исследовании использовались вторичные данные, полученные из НРБТ, без непосредственного участия пациентов. Перед сбором данных исследователи предоставили подписанные соглашения о

конфиденциальности и обеспечили конфиденциальность всех данных. Данное исследование было одобрено на заседании Локальной комиссии по биоэтике № 2 Национального научного центра фтизиопульмонологии Республики Казахстан от 26 августа 2024 г., за исключением информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дополнительный анализ на уровне ННЦФ.

Случай и их лабораторное подтверждение

Согласно данным информационной системы Национального регистра больных туберкулезом (ИС НРБТ), были выгружены и проанализированы таблицы всех зарегистрированных случаев заболевания ТБ гражданского сектора среди взрослого населения (исключая иностранцев). В рамках первичного анализа рассматриваются зарегистрированные случаи туберкулеза, уровень лабораторного подтверждения диагноза, а также сравнительная эффективность различных схем лечения, применяемых для пациентов с ЛУ ТБ. Особое внимание уделяется динамике успешности лечения и возможным факторам, влияющим на исход терапии.

Лабораторное подтверждение случаев туберкулеза является ключевым этапом в диагностике и выборе стратегии лечения. Достоверность лабораторных методов определяет тактику выбора схем лечения и эффективность дальнейшего ведения пациентов и минимизирует риск распространения лекарственно-устойчивых форм заболевания. Данные о зарегистрированных случаях за 2018–2021 годы отражают динамику выявляемости туберкулеза и позволяют оценить изменения в структуре заболеваемости (Таблица 1).

Таблица 1. Данные о зарегистрированных случаях и лабораторном подтверждении (2018–2021 гг.) отчета 1.40 с ИС НРБТ

№	случай	Зарегистрировано случаев				Подтверждено лабораторно							
		2018	2019	2020	2021	2018	%	2019	%	2020	%	2021	%
1	новый	8123	7774	6172	6282	6728	82,8	6340	81,6	5245	85,0	5341	85,0
	в т.ч. легочные	7235	6846	5468	5573	6428	88,8	5995	87,6	4947	90,5	5064	90,9
2	рецидив	3803	3636	2516	2565	3255	85,6	3015	82,9	2035	80,9	2071	80,7
	в т.ч. легочные	3632	3444	2406	2464	3194	87,9	2956	85,8	1999	83,1	2046	83,0
3	лечение после перерыва	165	176	124	119	161	97,6	163	92,6	122	98,4	117	98,3
4	другие лечение после перерыва	67	82	62	59	40	59,7	51	62,2	33	53,2	36	61,0
5	неудача лечения	510	512	344	248	341	66,9	338	66,0	258	75,0	194	78,2
6	Всего	12668	12180	9218	9273	10525	83,1	9907	81,3	7693	83,5	7759	83,7

Анализ представленных данных показывает тенденцию к снижению, так общее количество зарегистрированных случаев туберкулеза снизилось с 12668 в 2018 году до 9273 в 2021 году, что может указывать на уменьшение

заболеваемости, при этом процент **лабораторного подтверждения (всего)** остается относительно стабильным, колеблясь в диапазоне **81,1% – 83,7%**.

✓ Новые случаи также снижаются, доля лабораторного подтверждения выросла (с 82,8% в 2018 году до 85% в 2021 году), за счет изменения алгоритма диагностики ТБ с микроскопии на молекулярно-генетические методы (МГМ), что отражено на Рисунке 1. Так в 2020 году пересмотрен был Приказ в части диагностики, если до обновления Приказа для первичной диагностики биологические материалы (в основном мокрота) направлялись на микроскопию и только при положительном результате на МГМ, то согласно изменений, внесенных в Приказ, первично материалы исследовались МГМ, затем при положительных результатах проводилась микроскопия. Данный алгоритм был направлен для своевременного выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) и бактериовыделителей, с целью пациент-ориентированного подхода в лечении ТБ: стационарное лечение для бактериовыделителей и амбулаторное лечение для пациентов без бактериовыделения. В данной категории пациентов лабораторно подтвержденным считались **генотипические и/или фенотипические результаты**

✓ Доля лабораторного подтверждения новых случаев среди легочной локализации достигла 90,9% в 2021 году.

✓ Рецидивы также идут на спад, но процент лабораторного подтверждения снизился с 85,6% в 2018 до 80,7% в 2021 году. В данной категории согласно алгоритму ИС НРБТ отчета 1,40 - лабораторно подтвержденным считались только результаты фенотипических исследований (Бактек, Левенштейн Йенсена), Рисунок 1-2

✓ При этом доля лабораторного подтверждения рецидивов легочной локализации снизилась от 87,9 в 2018 году до 83% в 2021 году.

✓ Неудача лечения с 2018 по 2021 года сократилась более чем в 2 раза, при этом лабораторное подтверждение среди всех случаев повысилось, так в 2018 году 69,5% и в 2021 году данный показатель составил 81,5% ,

✓ Неудача лечения, лечение после перерыва (в том числе другие) данные исходы от общей когорты не превышают 6,3% (так в 2018 году - 5,9%, 2019 году-6,3%, 2020 году-5,7% и в 2021 году составил 4,6%)

NB

возможно низкие показатели лабораторного подтверждения исходов: лечение после перерыва (в том числе другие), за счет несоблюдения сроков между эпизодами случаев в ИС НРБТ.



**Рисунок 1 - Динамика зарегистрированных случаев
(новые случаи и рецидивы)**

Ниже представлен подробный медицинский анализ таблицы по факторам риска среди пациентов с неудачным исходом лечения туберкулёза среди пациентов с ЛУ ТБ за период 2018–2021 гг.

Случай	2018		2019		2020		2021	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
тип Неудача лечения	434	100	492	100	313	100	220	100
в том числе факторы риска, всего	163	37,6	176	35,8	104	33,2	75	34,1
<i>из них контакт с ТБ</i>	7	1,6	12	2,4	3	1,0	1	0,5
<i>из них Сахарный диабет</i>	49	11,3	37	7,5	33	10,5	26	11,8
<i>из них ЛУИН</i>	10	2,3	10	2,0	7	2,2	2	0,9
<i>из них ЛЗА</i>	59	13,6	68	13,8	33	10,5	27	12,3
<i>из них ВИЧ</i>	22	5,1	36	7,3	24	7,7	14	6,4
<i>из них МЛС за последние 2 года</i>	14	3,2	12	2,4	2	0,6	4	1,8
<i>из них беременность</i>	1	0,2	1	0,2	2	0,6	0	0,0
<i>из них после родовый период до 1 года</i>	1	0,2	0	0,0	0	0,0	1	0,5

Общее количество случаев неудач лечения ТБ снизилось: с 434 в 2018 году до 220 в 2021 году (снижение на ~49%). Доля пациентов с факторами риска среди всех неудач остаётся примерно стабильной: от 33,2% до 37,6%.

Анализ по основным факторам риска:

1. ЛЗА постоянно лидируют по числу среди факторов риска в 2021 году: 12,3% (27 человек), максимум — 2019 г.: 13,8%. ЛЗА остаются наиболее значимой социальной группой риска, требующей сопровождения, мотивационного консультирования и интеграции с программами социальной реабилитации.

2. Сахарный диабет, доля среди неудач лечения держится в пределах 7,5–11,8%. В 2021 г. — 11,8%, что указывает на устойчивую долю пациентов с сопутствующей патологией. Пациенты с диабетом — медицинская группа риска, нуждающаяся в тесном взаимодействии между фтизиатрами и эндокринологами.

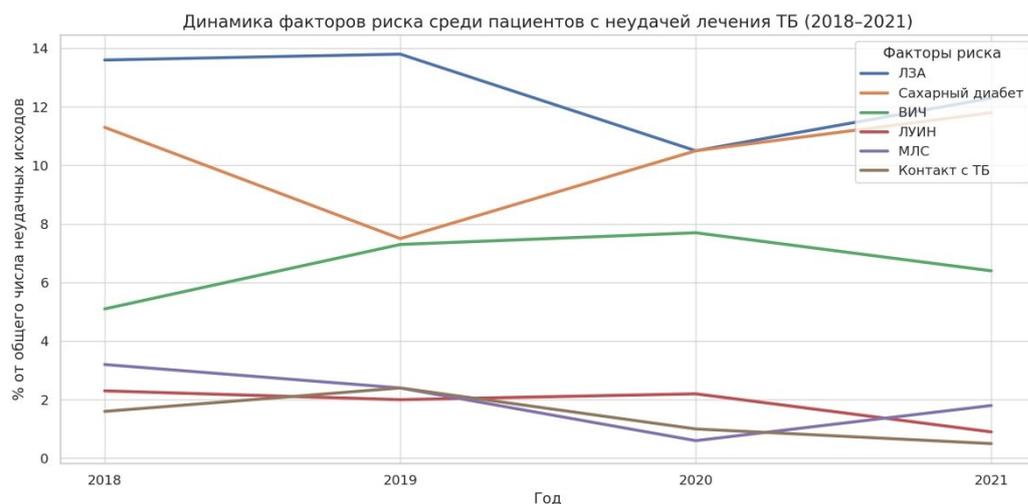
3. ВИЧ-инфицированные, показатель в 2021 г. — 6,4%, максимум — 2019 г. (7,3%). ВИЧ-инфекция как фактор иммуносупрессии требует особого подхода к лечению ТБ, с обязательным контролем приверженности к терапии.

4. Среди ЛУИН, значительное снижение с 2,3% (2018) до 0,9% (2021). Это может свидетельствовать либо об уменьшении этой когорты, либо о трудностях в её идентификации. Требуется более тщательный учёт и сопровождение ЛУИН, особенно в регионах с высоким уровнем ВИЧ и гепатита С.

5. МЛС за последние 2 года. Снижение с 3,2% в 2018 г. до 1,8% в 2021 г. Успехи в постпенитенциарном наблюдении заметны, но необходим мониторинг возврата в цикл потери для наблюдения.

6. Беременность и послеродовой период, число таких случаев незначительное, но каждый случай требует особого подхода к ведению ТБ с учётом акушерского анамнеза.

Вывод: Общее снижение неудачных случаев лечения туберкулёза — положительный тренд, однако треть пациентов имеют серьёзные медицинские и социальные факторы риска. Это требует межведомственного взаимодействия, устойчивых программ поддержки и профилактики, особенно для ЛЗА, ВИЧ-инфицированных и диабетиков.



I. Анализ динамики лечения пациентов с ЛУ ТБ

Рассмотрим количество случаев, взятых на лечение по различным схемам за период с 2018 по 2021 годы. В этот период произошли значительные изменения в стратегии терапии, обусловленные рекомендациями ВОЗ. Основное внимание уделялось отказу от устаревших схем (ПВР, ПТР) и внедрению новых методик (ИРЛ, КРЛ, мКРЛ), что повлияло на перераспределение пациентов между категориями.

За данный период общее количество случаев лечения изменялось следующим образом (таблица 2):

- ✓ 5638 пациентов в 2018 году,
- ✓ 5 693 в 2019 году, 4 640 в 2020 году и
- ✓ 4 645 в 2021 году.

Более детальные данные указаны в таблицах ниже

Таблица 2 - Количество случаев взятых на лечение ПВР, ПТР, КРЛ, ИРЛ за 2018 год

	Случаи	Подтвержденный МЛУ ТБ	Подозрение на МЛУ ТБ	Всего	Подтвержденный ШЛУ ТБ	Подозрение на ШЛУ ТБ	Всего	в т.ч. преШЛУ	Итого
1	ЕКП емдеуді бастағаны/ Начал лечение ПВР	4148	407	4555	2	25	27	544	4582
2	ҮҚП емдеуді бастағаны / Начал лечение ПТР	68	6	74	6	120	126	213	200
3	КРЛ емдеуді бастағаны/ Начал лечение КРЛ	302	8	310		9	9	13	319
4	ИРЛ емдеуді бастағаны/ Начал лечение ИРЛ	283	15	298	7	232	239	513	537

	Начал лечение ИРЛ								
5	Барлығы / Всего	4801	436	5237	15	386	401	1283	5638

Количество случаев взятых на лечение ПВР , ПТР, КРЛ, ИРЛ за 2019 год

	Случаи	Подтвержденный МЛУ ТБ	Подозрение на МЛУ ТБ	Всего	Подтвержденный ШЛУ ТБ	Подозрение на ШЛУ ТБ	Всего	в т.ч. преШЛУ	Итого
1	ЕКП емдеуді бастағаны/ Начал лечение ПВР	4128	545	4673	2	10	12	571	4685
2	ҮҚП емдеуді бастағаны / Начал лечение ПТР	75	7	82				68	82
3	КРЛ емдеуді бастағаны/ Начал лечение КРЛ	66	2	68				4	68
4	ИРЛ емдеуді бастағаны/ Начал лечение ИРЛ	755	58	813	29	16	45	634	858
5	Барлығы / Всего	5024	612	5636	31	26	57	1277	5693

Количество случаев взятых на лечение ПВР , ПТР, КРЛ, ИРЛ за 2020 год

	Случаи	Подтвержденный МЛУ ТБ	Подозрение на МЛУ ТБ	Всего	Подтвержденный ШЛУ ТБ	Подозрение на ШЛУ ТБ	Всего	в т.ч. преШЛУ	Итого
1	ЕКП емдеуді бастағаны/ Начал лечение ПВР	1381	214	1595		2	2	142	1597
2	ҮҚП емдеуді бастағаны / Начал лечение ПТР	1	1	2				2	2
3	КРЛ емдеуді бастағаны/ Начал лечение КРЛ	137	2	139				5	139
4	ИРЛ емдеуді бастағаны/ Начал лечение ИРЛ	2464	400	2864	30	3	33	676	2897
5	мКРЛ емдеуді бастағаны/ Начал лечение мКРЛ	5		5					5
6	Барлығы / Всего	3988	617	4605	30	5	35	825	4640

Количество случаев взятых на лечение ПВР , ПТР, КРЛ, ИРЛ за 2021 год

Случаи	Подтвержденный МЛУ ТБ	Подозрение на МЛУ ТБ	Всего	Подтвержденный ШЛУ ТБ	Подозрение на ШЛУ ТБ	Всего	в т.ч. преШЛУ	Итого
1 ЕҚП емдеуді бастағаны/ Начал лечение ПВР	79	20	99	1		1	11	100
2 КРЛ емдеуді бастағаны/ Начал лечение КРЛ	259	3	262				14	262
3 ИРЛ емдеуді бастағаны/ Начал лечение ИРЛ	3611	618	4229	26	3	29	576	4258
4 мКРЛ емдеуді бастағаны/ Начал лечение мКРЛ	24	1	25				2	25
5 Барлығы / Всего	3973	642	4615	27	3	30	603	4645

На основании данных, представленных в таблицах, видно, что с 2018 года в Казахстане начали активно внедряться новые схемы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Наибольшее влияние на структуру лечения оказало введение **индивидуального режима лечения (ИРЛ)**, который применялся и для пациентов с **1Г группы** (пациенты с неэффективным лечением на предыдущих схемах).

В результате внедрения ИРЛ наблюдается сокращение числа пациентов, относящихся к 1Г группе (2018 г. – 382, 2019 г. – 232, 2020 г. – 184 и в 2021 г. – 156 пациентов) – Рисунок 3. За 2024 год наблюдаются в 1Г группе 89 лиц. Данный тренд подтверждает повышение эффективности новых схем лечения, что привело к уменьшению количества пациентов с неудачными исходами терапии.

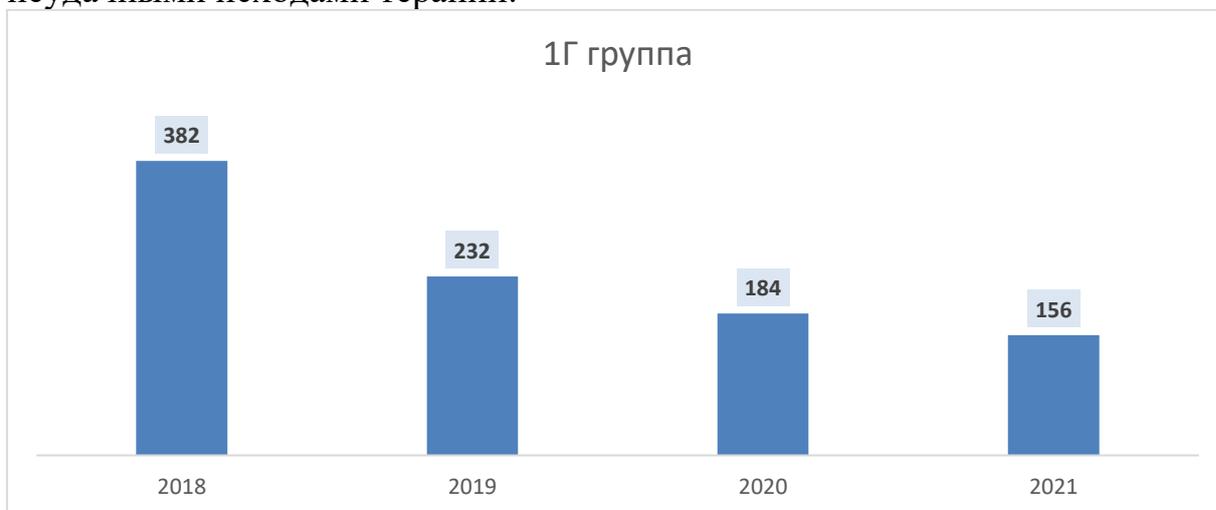


Рисунок 3 – Количество пациентов, находящихся на ДУ по «1Г» группе ДУ

С момента внедрения индивидуального режима лечения (ИРЛ) в 2018 году наблюдается значительный рост числа пациентов, получающих терапию по данной схеме:

- 2018 г. – 537 пациентов
- 2019 г. – 858 пациентов
- 2020 г. – 2897 пациентов
- 2021 г. – 4258 пациентов

Такой рост обусловлен адаптацией схем лечения под индивидуальные особенности пациентов, что позволило повысить эффективность терапии ЛУ ТБ.

Использование КРЛ и мКРЛ как пилотных схем

Кроме внедрения ИРЛ, в Казахстане началось тестирование новых схем лечения:

- КРЛ (краткосрочные режимы лечения) – применялись как альтернатива длительным схемам, направленным на сокращение времени лечения.

- мКРЛ (модифицированные режимы лечения) – разрабатывались для повышения эффективности терапии за счет комбинации современных препаратов.

Эти схемы использовались в пилотном режиме и постепенно проходили клиническую оценку.

Снижение использования ПВР и ПТР

До 2018 года широко применялись схемы с препаратами второго ряда (ПВР) и препаратами третьего ряда (ПТР). Однако с учетом их низкой эффективности данные схемы постепенно вытеснялись из клинической практики. Это подтверждается значительным снижением количества пациентов, взятых на лечение по этим схемам (Рисунок 4):

- ПВР: если в 2018 году на лечение по данной схеме было взято 4582 пациента, то в 2021 году – 100 пациентов.

- ПТР: число пациентов на данной схеме уменьшилось с 200 (2018) до полного отсутствия в 2021 году.

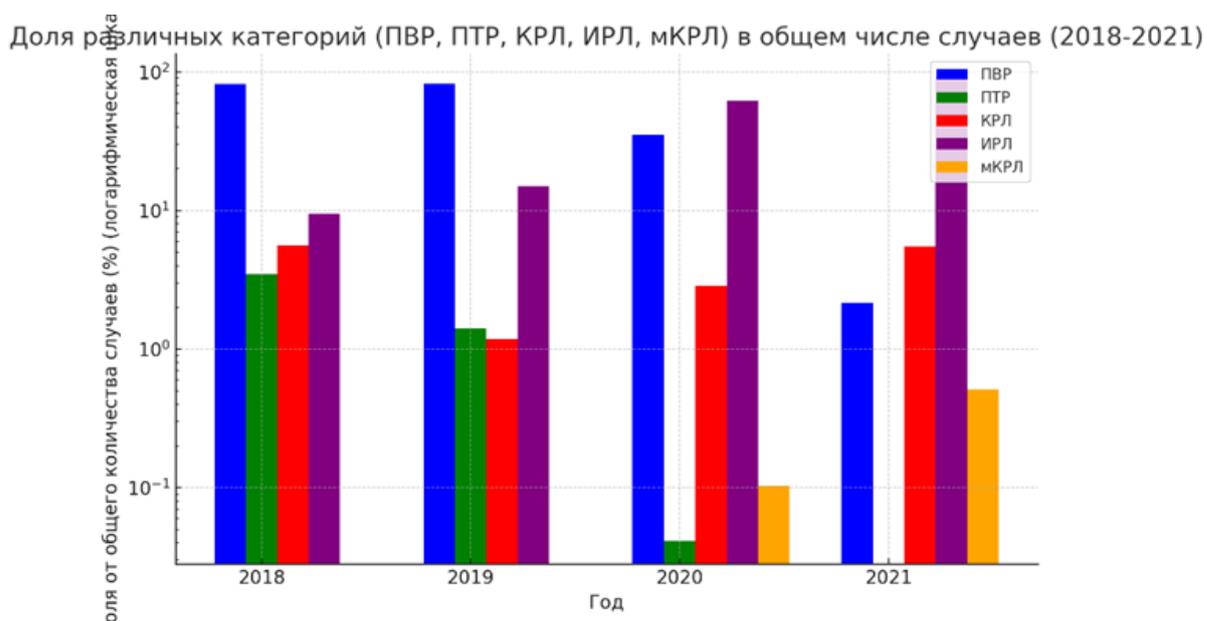


Рисунок 4- График с логарифмической шкалой, показывающий долю различных схем лечения (ПВР, ПТР, КРЛ, ИРЛ, мКРЛ) в общем числе больных за 2018-2021 годы.

Представленные данные демонстрируют постепенный отказ от схем ПВР и ПТР, которые использовались преимущественно до 2020 года, и переход к более эффективным и адаптированным методикам лечения (ИРЛ, КРЛ, мКРЛ). Это свидетельствует о гибкости системы здравоохранения в адаптации к современным вызовам, связанным с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза.

С учетом высокого удельного веса пациентов с МЛУ ТБ из всей когорты, был проведен более детальный анализ данной категории пациентов.

Данные изменения отражают тенденцию к более персонализированному и эффективному лечению туберкулеза, что соответствует современным международным стандартам и рекомендациям ВОЗ.

В дальнейшем анализе рассмотрим основные тенденции и их влияние на успешность лечения пациентов.

II. Анализ успешности схем лечения 2018 -2021 гг.

Для более детального анализа были проанализированы данные отчета ИС НРБТ исходы лечения ЛУ ТБ.

Анализ успешности лечения: Успешность лечения (выздоровление + завершение лечения) по республике Казахстан в целом варьируется от 79,1% до 81,2% за анализируемый период (2018-2021 гг.).

Таблица 3 - Исходы лечения при применении различных схем лечения

Р/п №	Туберкулездің жағдайлары	Осы тоқсанда емге алынған IV санаттағы науқастар	Емдеу нәтижелері / Итоги лечения									
			Сәтті емдеу / Успешное лечение			Тиімсіз емдеу	Бакылауды жоғалту	Өлім / смерть		Нәтиже	Басқа	Дз алын ып
			Сауыққан ы	Емнің аяқталуы				ТБ-ден	Басқа			
№№	Случаи туберкулеза	Больные, взятые на лечение по категории IV за отчетный период	Излечение	Лечение	успешное лечение	Неэффективное лечение	Потеря для последующего наблюдения	от ТБ	себептерден	бағаланбайды Результат	Выбыл в	Диагноз
n/n				завершено					от других причин	не оценен	другую страну	снят
2018	Республика Казахстан	5225	2259	1883	79,6	263	273	126	395	1	6	19
	из них ПВР	4030	1686	1483	79,0	180	222	107	329	1	5	17
	из них ПТР	216	66	34	46,3	55	23	9	29	0	0	0
	из них КРЛ	318	85	222	96,8	2	4	0	4	0	0	1
	из них ИРЛ	661	422	144	85,8	26	24	10	33	0	1	1
2019	Республика Казахстан	5281	2207	1977	79,5	212	255	142	460	1	7	20
	из них ПВР	4199	1604	1732	79,8	143	220	108	369	1	4	18
	из них ПТР	91	40	11	56,7	14	5	5	15	0	0	1
	из них КРЛ	53	15	37	98,1	1	0	0	0	0	0	0
	из них ИРЛ	938	548	197	79,5	54	30	29	76	0	3	1
2020	Республика Казахстан	3894	1703	1371	79,1	101	133	148	424	3	4	7
	из них ПВР	1216	453	464	75,6	31	54	52	156	2	1	3
	из них ПТР	2	1	0	50,0	0	0	0	1	0	0	0
	из них КРЛ	137	50	80	94,9	2	0	1	4	0	0	0
	из них МКРЛ	5	2	3	100,0	0	0	0	0	0	0	0
	из них ИРЛ	2534	1197	824	79,9	68	79	95	263	1	3	4
2021	Республика Казахстан	4017	1797	1455	81,2	83	136	125	400	1	9	11
	из них ПВР	29	2	10	42,9	3	1	5	7	0	0	1
	из них КРЛ	250	105	137	98,0	0	3	1	1	0	0	3
	из них МКРЛ	23	9	14	100,0	0	0	0	0	0	0	0
	из них ИРЛ	3715	1681	1294	80,2	80	132	119	392	1	9	7

В анализируемый период (2018–2021 гг.) наблюдается постепенное внедрение новых схем лечения ЛУ ТБ в Казахстане, что отразилось на исходах терапии (Рисунок 5). Основными изменениями стали:

- Снижение использования ПВР и ПТР вследствие их низкой эффективности.
- Рост применения ИРЛ как основного подхода в лечении пациентов с неудачным предшествующим лечением.
- Использование КРЛ и мКРЛ в пилотных схемах, что показало высокие показатели успешного лечения.
- Общее улучшение эффективности терапии, что подтверждается увеличением доли пациентов с успешным лечением с 79,6% (2018 г.) до 81,2% (2021 г.).

Показатели успешного лечения пациентов, взятых на терапию общей когорты по стране выросли с 79,6% до 81,2% (с учетом пациентов ранее получающие симптоматическое лечение после неудачи лечения предыдущих схем лечения). Рост успешности лечения обусловлен изменением терапевтических подходов и сокращением доли пациентов на малоэффективных схемах.

Снижение использования ПВР и ПТР. Показатели успешного лечения на ПВР снизились (2018 г. – 79,0%, 2019 г. – 79,8%, 2020 г. – 75,6%, 2021 г. – 42,9%).

- ✓ Количество пациентов, получавших ПВР, сократилось с 4030 (2018 г.) до 29 (2021 г.), что свидетельствует об отказе от данной схемы из-за низкой эффективности.
- ✓ ПТР также показал неудовлетворительные результаты, и его использование практически прекратилось в 2021 году.

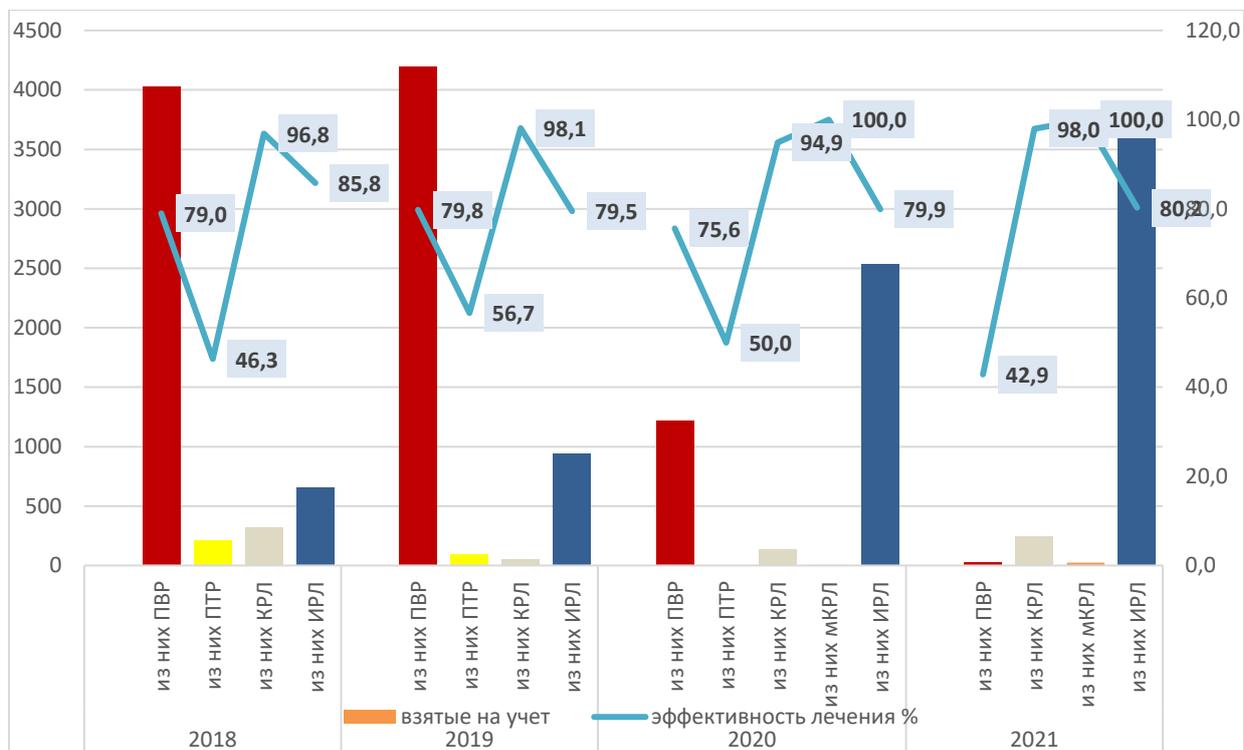


Рисунок 5 - Режимы лечения и их эффективность 2018-2021гг

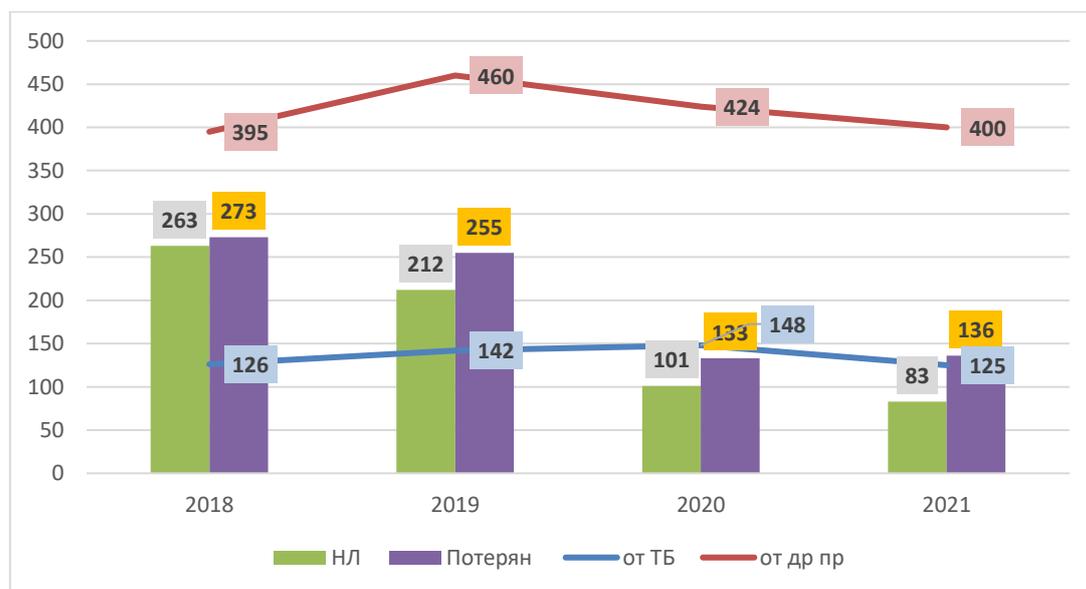


Рисунок 5 - Исходы «Смерть, в том числе и от других причин», «Неудача лечения» и «Потерян» для последующего наблюдения

По данным проведенного анализа самую низкую эффективность лечения показала схема ПТР (препараты третьего ряда), использование данной схемы прекратилось в 2021 году. Таблица 4 представлена за 2018 год в разрезе областей

Таблица 4 – Исходы лечения при применении схемы ПТР

Р/н №	Туберкулездің жағдайлары	Больные, взятые на ПТР	Емдеу нәтижелері / Исходы лечения								
			Сәтті емдеу / Успешное лечение		удельный вес успешного лечения	Тіімсіз емдеу Неэффективное лечение	удельный вес неэффективного лечения	Бакылауды жоғалту Потеря для последующего наблюдения	Өлім / смерть		удельный вес исхода смерти
			Сауыққа Излеченіе	Емнің Леченіе завершено					ТБ-ден от ТБ	Басқа себептер ден от других причин	
№№ п/п	Случай туберкулеза	по категории IV за отчетный период									
1	область Абай	7	2	1	42,9	3	42,9	1			0,0
2	Акмолинская область	6	3	1	66,7		0,0	1		1	16,7
3	Актюбинская область	8	1		12,5	6	75,0			1	12,5
4	Алматынская область	17	6	2	47,1	3	17,6	2	1	3	23,5
5	Атырауская область	10		1	10,0	6	60,0	1		2	20,0
6	Западно-Казахстанская область	9	1	2	33,3	4	44,4	1		1	11,1
7	Жамбылская область	11	3	3	54,5	1	9,1	3		1	9,1
8	область Жетісу	22	7	3	45,5	4	18,2	1	2	5	31,8
9	Карагандинская область	6	2	1	50,0	3	50,0				0,0
10	Костанайская область	3			0,0	1	33,3		1	1	66,7
11	Кызылординская область	14	7		50,0	3	21,4	1		3	21,4
12	Мангистауская область	4	2		50,0	1	25,0	1			0,0
13	Павлодарская область	27	9	5	51,9	7	25,9	4	1	1	7,4
14	Северо-Казахстанская область	2		1	50,0		0,0	1			0,0
15	Туркестанская область	10	2	3	50,0	3	30,0		1	1	20,0
16	область Ұлытау	1	1		100,0		0,0				0,0
17	Восточно-Казахстанская область	6	1		16,7	2	33,3			3	50,0
18	г. Астана	18	7	2	50,0	3	16,7	3	1	2	16,7
19	Алматы Г.А.	30	11	6	56,7	4	13,3	3	2	4	20,0
20	Шымкент Г.А.	5	1	3	80,0	1	20,0				0,0
	Барлығы / Всего	216	66	34	46,3	55	25,5	23	9	29	17,6

III. Анализ эффективности лечения туберкулёза (ПТР)

1. **Успешность лечения:** В регионах Казахстана успешное лечение пациентов, получавших препараты третьего ряда (ПТР), варьирует в широком диапазоне, по РК показатель составил **46.3%**, что указывает на низкую эффективность схемы лечения.

2. **Неэффективное лечение и потери для наблюдения.** В ряде регионов доля неэффективного лечения превышает 50%, показатель по РК составил 25,5%, данный факт показывает, что каждому 4-му пациенту получающие лечение по схеме ПТР выставлялся исход неудача лечения. Также потери пациентов для наблюдения доходят до **75%**, что говорит о сложностях длительного удержания пациентов на лечении (от 24 до 36 месяцев) и в обеспечении приверженности, возможных социальных и медицинских барьерах (Рисунок 4).

3. Смертность. В некоторых областях Казахстана смертность от туберкулёза среди пациентов, получавших ПТР, достигает до 100%, показатель РК составил 17,6%

Также основная когорта пациентов в 2021 году получали лечение по схеме ИРЛ (Таблица 5).

Таблица 5 - схемы лечения ИРЛ в 2021 года в разрезе регионов

Р/н № п/п	Туберкулездің жағдайлары Случаи туберкулеза	Больные, взятые на ИРЛ по категори и IV за отчетны й период	Емдеу нәтижелері / Исходы лечения							
			Сәтті емдеу / Успешное лечение		удельн ый вес	Тіімсіз емдеу Неэф фект ивное лечени е	Бақыл ауды жоғалт у Потер я для послед ующег о наблю дения	Өлім / смерть		удельн ый вес
			Сауық қаны Излеч ение	Емнің аяқтал уы Лечен ие завер шено				ТБ-ден от ТБ	Басқа себеп ерден от других причин	
1	область Абай	124	57	42	79,8	1	3	6	15	16,9
2	Ақмолинская область	109	55	33	80,7	1	1	7	12	17,4
3	Актюбинская область	227	110	67	78,0	7	16	5	22	11,9
4	Алматинская область	215	115	63	82,8	4	7	6	19	11,6
5	Атырауская область	216	107	67	80,6	5	4	10	21	14,5
6	Западно-Казахстанская область	200	77	83	80,0	5	11	2	22	12,0
7	Жамбылская область	196	87	69	79,6	8	5	5	22	13,8
8	область Жетісу	121	47	54	83,5	1	2	5	11	13,2
9	Карагандинская область	143	56	59	80,4	4	8	3	13	11,2
10	Костанайская область	303	137	103	79,2	6	7	9	38	15,5
11	Қызылординская область	286	147	91	83,2	8	9	8	23	10,8
12	Мангистауская область	167	101	38	83,2	3	8	4	10	8,4
14	Павлодарская область	191	82	77	83,2	1	4	4	22	13,6
15	Северо-Казахстанская область	113	63	17	70,8		5	4	24	24,8
16	Туркестанская область	202	86	80	82,2	3	5	9	18	13,4
17	область Ұлытау	35	16	13	82,9	1		2	3	14,3
18	Восточно-Казахстанская область	231	90	94	79,7		4	5	37	18,3
19	г. Астана	271	82	124	76,0	9	22	8	25	12,2
20	Алматы Г.А.	239	105	74	74,9	9	9	13	27	16,9
21	Шымкент Г.А.	126	61	46	84,9	4	2	4	8	9,5
	Барлығы / Всего	3715	1681	1294	80,1	80	132	119	392	13,8

Сравнительный анализ эффективности схем лечения ПТР (2018) и ИРЛ (2021)

1. Успешность лечения

- В 2018 году при использовании схемы ПТР средний процент успешного лечения варьировался от 10% до 80%, но в большинстве регионов он был ниже 50%.
- В 2021 году при лечении по индивидуальному режиму (ИРЛ) показатель успешного лечения стабильно выше 70%, а в некоторых регионах достигает 84,9%.

- В целом, ИРЛ демонстрирует более высокую эффективность, чем ПТР, что может свидетельствовать о лучшей адаптации схемы к индивидуальным особенностям пациентов.
- Неэффективное лечение и потери пациентов
- В 2018 году среди пациентов, получавших ПТР, потери для наблюдения доходили до 75%, а в некоторых регионах неэффективное лечение превышало 50%.
- В 2021 году при ИРЛ удельный вес неэффективного лечения значительно ниже, что подтверждает лучшую приверженность пациентов к терапии и, вероятно, улучшенный контроль за их состоянием.

3. Смертность:

- В 2018 году смертность среди пациентов, получавших ПТР, достигала 25%.
- В 2021 году смертность среди пациентов, получающих ИРЛ, находится в диапазоне 8,4% – 24,8%, но средний показатель несколько ниже, чем у пациентов на ПТР.
- Это говорит о том, что даже среди сложных случаев ИРЛ позволяет добиться лучших результатов выживаемости.

Были использованы данные 12 698 пациентов с МЛУ-ТБ, получавших терапию по всей стране в период 2018-2021 годов. В целом в исследуемой когорте МЛУ-ТБ чаще встречался у мужчин, чем у женщин (табл. 1). Большинство пациентов (58,87%) относились к возрастной категории 18-44 года. МЛУ-ТБ (97,28%), были недавно диагностированы (50,91%), имели легочный ТБ (95,45%), проживали в городской местности (62,39%), получали стационарное лечение (78,96%) и специальную схему лечения (54,24%). Наиболее распространенными клиническими, поведенческими и социальными факторами были чрезмерное употребление алкоголя (7,84 %), затем ВИЧ (7,22 %), диабет (6,86 %) и т. д. (табл. S2).

К концу наблюдения 2 392 (18,84 %) участника имели неуспешные результаты лечения, из них 1 570 (65,64 %) умерли, 487 (20,36 %) были потеряны для последующего наблюдения, а 335 (14,01 %) получили неудачу в лечении (табл. 1). Грубые и скорректированные коэффициенты риска (aRR) для ковариатов представлены на рисунке 1 (таблица S3). В скорректированных оценках (рис. 1, табл. S3) индивидуализированная схема лечения (aRR 1,00 [95% ДИ 0,93-1,07]) не показала существенной разницы по сравнению со специальной схемой лечения. Однако пациенты, принимавшие короткокурсую схему, имели лучшие исходы с более благоприятными оценками (aRR 0,11 [0,05-0,27]). Кроме того, увеличение

возраста, мужской пол (aRR 1,35 [1,24-1,45]), проживание в городе (aRR 1,16 [1,07-1,24]), стационарное лечение (aRR 1,32 [1,19-1,46]), тип пациента с рецидивом при поступлении (aRR 1,28 [1,18-1,38]), тип пациента «другой» при поступлении (aRR 1,91 [1,72-2,12]), наличие как внелегочного, так и легочного туберкулеза (aRR 1,49 [1,04-2,15]), ШЛУ-ТБ (aRR 1,31 [1,08-1,59]), чрезмерное употребление алкоголя (aRR 1,43 [1,28-1,59]), ВИЧ-положительный статус (aRR 2,24 [2,01-2,47]) и наркомания (aRR 1,37 [1,10-1,71]) были достоверно связаны с повышенным риском неудачных исходов лечения. Напротив, нахождение в послеродовом периоде (aRR 0,35 [0,20-0,68]), наличие тюремной истории (aRR 0,87 [0,62-1,25]) и беременность (aRR 0,56 [0,22-1,45]) были отрицательно связаны с неудачным исходом; однако две последние ассоциации не были статистически значимыми. Положительная связь между возрастом и неудачным исходом усиливалась с каждым увеличением возрастной группы: по сравнению с участниками в возрасте 18-44 лет скорректированные оценки составили 1,41 (1,30-1,54) для участников в возрасте 45-59 лет, 2,27 (2,06-2,51) для участников в возрасте 60-74 лет и 3,75 (3,27-4,30) для участников в возрасте 75 лет и старше.

Таблица 6 – Исходные характеристика исследуемой когорты

Covariate	Successful treatment (n=10,306; 81.16%)	Unsuccessful treatment (n=2,392; 18.84%)	Total, (n=12,698; 100.0%)
Age Categories, n (%)			
18 - 44 years old	6,413 (62.23%)	1,062 (44.40%)	7,475 (58.87%)
45 - 59 years old	2,656 (25.77%)	740 (30.94%)	3,396 (26.74%)
60 – 74 years old	1,043 (10.12%)	441 (18.44%)	1,484 (11.69%)
≥75 years old	194 (1.88%)	149 (6.23%)	343 (2.70%)
Sex, n (%)			
Female	3,595 (34.88%)	595 (24.87%)	4,190 (33.00%)
Male	6,711 (65.12%)	1,797 (75.13%)	8,508 (67.00%)
Residency, n (%)			
Urban	6,334 (61.46%)	1,588 (66.39%)	7,922 (62.39%)
Rural	3,972 (38.54%)	804 (33.61%)	4,776 (37.61%)
TB Localization, n (%)			

EPTB		369 (3.58%)	53 (2.22%)	422 (3.32%)
PTB		9,821 (95.29%)	2,299 (96.11%)	12,120 (95.45%)
EPTB+PTB		116 (1.13%)	40 (1.67%)	156 (1.23%)
<i>Treatment mode, n (%)</i>				
Inpatient		7,999 (77.61%)	2,027 (84.74%)	10,026 (78.96%)
Outpatient		2,307 (22.39%)	365 (15.26%)	2,672 (21.04%)
<i>Patient's type at entry, n (%)</i>				
New		5,531 (53.67%)	934 (39.05%)	6,465 (50.91%)
Relapse		3,910 (37.94%)	1,096 (45.82%)	5,006 (39.42%)
Other		865 (8.39%)	362 (15.13%)	1,227 (9.66%)
<i>Treatment regimen, n (%)</i>				
Special Treatment Regimen		5,568 (54.03%)	1,320 (55.18%)	6,888 (54.24%)
Individualized Treatment Regimen		4,416 (42.85%)	1,067 (44.61%)	5,483 (43.18%)
Short-Course Regimen		322 (3.12%)	5 (0.21%)	327 (2.58%)
<i>Destruction (on X-ray), n (%)</i>				
Yes		5,233 (50.78%)	1,397 (58.40%)	6,630 (52.21%)
No		4,556 (44.21%)	888 (37.12%)	5,444 (42.87%)
Unknown		517 (5.02%)	107 (4.47%)	624 (4.91%)
<i>Resistance, n (%)</i>				
MDR		10,081 (97.82%)	2,310 (96.57%)	12,391 (97.58%)
XDR		225 (2.18%)	82 (3.43%)	307 (2.42%)
<i>Treatment outcomes, n (%)</i>				
Cured		5,721 (55.51%)	0 (0.00%)	5,721 (45.05%)
Treatment completed		4,585 (44.49%)	0 (0.00%)	4,585 (36.11%)
Died		0 (0.00%)	1,570 (65.64%)	1,570 (12.36%)
Lost to follow-up		0 (0.00%)	487 (20.36%)	487 (3.84%)
Treatment failure		0 (0.00%)	335 (14.01%)	335 (2.64%)

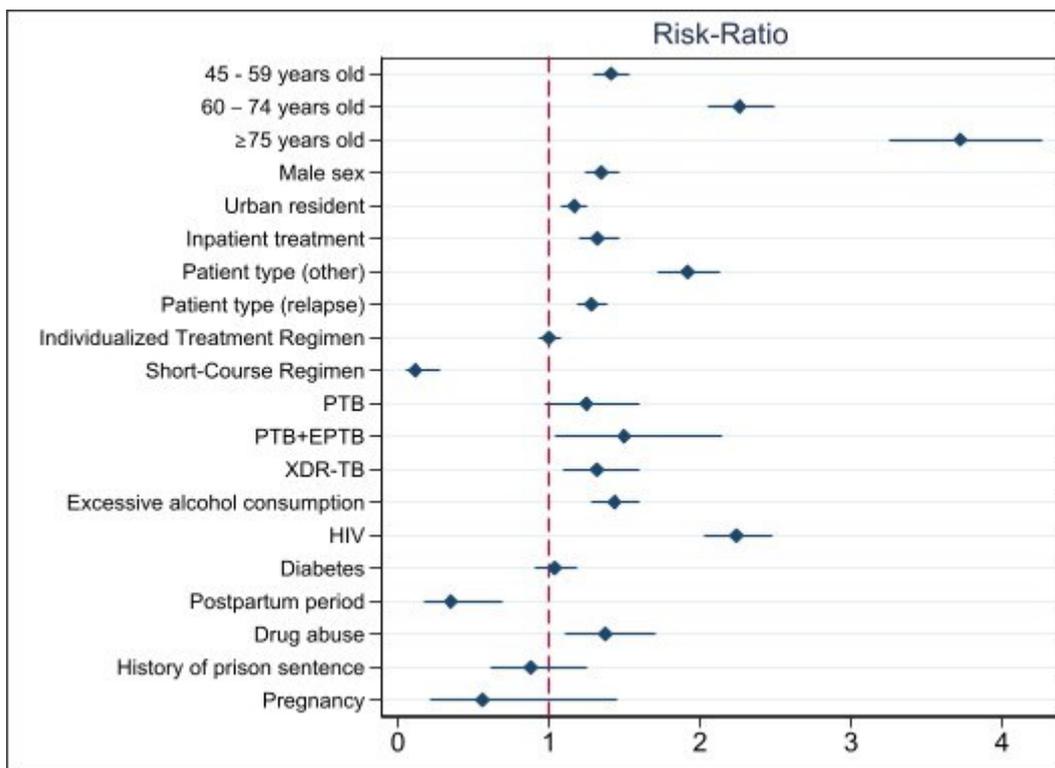


Рисунок 6- Связь ковариат с результатами лечения пациентов с МЛУ-ТБ

В настоящем исследовании проведена оценка эффективности лечения пациентов с ЛУ-ТБ с использованием национального регистра ТБ в Казахстане, где бремя МЛУ-ТБ очень велико. Результаты нашего исследования показали, что общая частота безуспешного лечения составила 18,84%, что ниже, чем в глобальных оценках ВОЗ [19], которые варьируют от 27% до 45%. Мы обнаружили, что этот показатель значительно увеличивался с возрастом, а также для категорий пациентов с рецидивами и «других», но был менее вероятен для пациентов, недавно прошедших лечение.

Исторически сложилось так, что Казахстан входит в число стран с самым высоким бременем ЛУ-ТБ в мире [19, 20]. Чтобы эффективно бороться с его последствиями, в стране была внедрена Национальная программа по борьбе с туберкулезом [11], создана эффективная система эпиднадзора за эпидемиологическими показателями через местные противотуберкулезные диспансеры [21] и агрегированы данные в Национальном регистре туберкулеза через Единую национальную электронную систему здравоохранения [13]. Эти усилия привели к снижению бремени туберкулеза в стране, однако ЛУ-ТБ продолжает оставаться одной из основных проблем здравоохранения в стране из-за появления штаммов МЛУ-ТБ. В 2018 году ВОЗ рекомендовала всеоральные

схемы для лечения МЛУ-ТБ [19]. Таким образом, индивидуализированная схема лечения не выявила различий в нашем исследовании, однако наши результаты оказались в пользу короткокурсовой схемы и совпали с имеющимися данными [22-24], что способствовало ее рекомендации ВОЗ. Успешное лечение включало тех, кто вылечился, и тех, кто завершил лечение. Таким образом, лучшая переносимость и меньшее количество нежелательных явлений по сравнению с другими схемами могут частично объяснить это превосходство [24]. В Казахстане местные руководства рекомендуют короткокурсовую схему лечения для пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, устойчивых к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда [15]. Схема состоит из интенсивного периода 4-6 Вdq (6 месяцев) - Lfx-Cfz-Z-E-Nh-Eto и поддерживающей фазы 5 Lfx-Cfz-Z-E. При укороченной полной схеме перорального лечения общий курс лечения составлял 9-12 месяцев. Пролонгированная схема лечения включала не менее пяти противотуберкулезных препаратов групп А и В. Дополнительно можно добавить несколько препаратов из группы С, чтобы общее количество препаратов составляло пять-шесть, если невозможно составить схему лечения с включением минимального количества эффективных противотуберкулезных препаратов. Продолжительность лечения составляла не менее 20 месяцев.

Примечательно, что в нашем исследовании наименьший размер выборки был у короткокурсовой схемы, из которой только 0,21% закончили лечение с неудачным исходом. В других схемах, например, этот показатель составлял в среднем 20 %. Поэтому в ходе post-hoc анализа мы исключили пациентов, которым была назначена короткокурсовая схема, и сравнили коэффициенты между двумя моделями (таблица 6). В результате оценки для всех ковариат остались неизменными. ВОЗ рекомендует отдавать предпочтение амбулаторному лечению, а в Казахстане по-прежнему высок процент госпитализации в стационарные противотуберкулезные центры [5, 11]. Интересно, что наши результаты свидетельствуют о том, что риск безуспешного лечения выше в стационарных условиях. Неудачные исходы лечения в нашем исследовании были обусловлены главным образом смертью и потерей наблюдения. Если рассматривать их по отдельности, то оба показателя чаще встречались при стационарном лечении. Хотя общие показатели по этим параметрам соответствовали данным ВОЗ [25, 26], в будущих исследованиях необходимо тщательно изучить эту связь.

Показатель успешности лечения был значительно ниже у пациентов с ШЛУ-ТБ. Хотя эти случаи составили всего 2,42 % от нашей когорты,

данные недавнего исследования результатов лечения РШТБ в пяти странах постсоветского пространства позволяют предположить, что полученные нами результаты являются закономерными [27]. Кроме того, в отношении ШЛУ-ТБ наш показатель успешности лечения соответствовал установленному ВОЗ целевому показателю в 75 % [28]. Что касается МЛУ-ТБ, то наши результаты обнадеживают как в отношении глобальных оценок [29], так и в отношении Казахстана, о котором недавно сообщалось [30].

МЛУ-ТБ продолжает оставаться кризисом и угрозой для общественного здравоохранения. В 2021 году в мире было зарегистрировано 450 000 случаев МЛУ-ТБ, и ожидается, что число таких случаев будет расти [2]. Такая тенденция требует совершенствования подходов к контролю, доступу и лечению МЛУ-ТБ. Очень важен постоянный мониторинг результатов лечения МЛУ-ТБ. Такая бдительность помогает политикам оценивать эффективность подходов к терапевтическим вмешательствам. Хотя наше исследование показало обнадеживающие результаты в плане успешности лечения, дальнейшие исследования все еще необходимы, в частности, изучение роли короткого курса, сравнение режимов лечения, влияние типов пациентов на результаты лечения и сбор реальных данных о параметрах безопасности, влияющих на результаты лечения.

Сильные стороны и ограничения.

В данном исследовании использовалась самая большая база данных по МЛУ-ТБ в Центральной Азии и применялся строгий аналитический подход для обеспечения достоверности полученных результатов. Учитывая общность культуры, образа жизни и систем здравоохранения, полученные нами результаты можно экстраполировать на другие страны Центральной Азии. Данное исследование имеет ряд ограничений. Основное ограничение связано с использованием вторичных данных, которые могут занижать данные о ряде факторов, влияющих на результаты лечения. Например, заниженные данные о распространенности некоторых основных переменных, таких как ВИЧ-инфекция, продолжительность симптомов до начала лечения и сопутствующие заболевания, могут повлиять на наши выводы. Еще одним ограничением является то, что мы не смогли сделать четких выводов об эффективности схем лечения, а внешняя валидность может быть слабой из-за неравномерного распределения участников по схемам лечения и типу резистентности (МЛУ/ШЛУ-ТБ), а также исключения лиц в возрасте до 18 лет. Более низкая частота безуспешного лечения при использовании коротких схем обнадеживает, но ее

обобщаемость неясна. Обобщающий эффект может быть усилен за счет большего количества данных об исходной резистентности к другим препаратам, входящим в состав препарата, а также за счет проспективных исследований, сравнивающих короткие схемы с более традиционными по продолжительности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное операционное исследование по теме «Анализ эффективности новых схем лечения ЛУ ТБ в РК» направлено на выявление наиболее эффективных терапевтических стратегий, а также на определение факторов, влияющих на успешность лечения пациентов с лекарственно-устойчивыми формами заболевания. Анализ полученных данных позволил оценить эффективность различных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, выработать рекомендации по совершенствованию подходов к лечению ЛУ ТБ в РК, что будет способствовать повышению эффективности противотуберкулезных мероприятий в стране. представлены результаты лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ в Казахстане и рассмотрены факторы, определяющие эти результаты. В целом, частота неудачных исходов лечения в нашем исследовании была ниже, чем по данным ВОЗ. Неуспешное лечение ТБ более вероятно с возрастом и среди больных с ШЛУ-ТБ, но менее вероятно среди лиц с недавно диагностированным МЛУ-ТБ. Учитывая бремя МЛУ-ТБ в стране, необходимы будущие исследования для изучения эффективности лечения и подтверждения наших оценок.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что с 2018 года в Казахстане начали активно внедряться новые схемы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Наибольшее влияние на структуру лечения оказало введение индивидуального режима лечения (ИРЛ), который применялся и для пациентов 1Г группы ДУ (пациенты с неэффективным лечением на предыдущих схемах). В результате внедрения ИРЛ наблюдается сокращение числа пациентов, относящихся к 1Г группе (2018 г. – 382 ,2019 г. – 232, 2020 г. – 184 и в 2021 г. – 156 пациентов).

До 2018 года широко применялись схемы с препаратами второго ряда (ПВР) и препаратами третьего ряда (ПТР). Однако с учетом их низкой эффективности данные схемы постепенно вытеснялись из клинической

практики. Это подтверждается значительным снижением количества пациентов, взятых на лечение по этим схемам

Представленные данные демонстрируют постепенный отказ от схем ПВР и ПТР, которые использовались преимущественно до 2020 года, и переход к более эффективным и адаптированным методикам лечения (ИРЛ, КРЛ, мКРЛ). Это свидетельствует о гибкости системы здравоохранения в адаптации к современным вызовам, связанным с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза.

С учетом высокого удельного веса пациентов с МЛУ ТБ из всей когорты, был проведен более детальный анализ данной категории пациентов. Данные изменения отражают тенденцию к более персонализированному и эффективному лечению туберкулеза, что соответствует современным международным стандартам и рекомендациям ВОЗ.

В анализируемый период (2018–2021 гг.) наблюдается постепенное внедрение новых схем лечения ЛУ ТБ в Казахстане, что отразилось на исходах терапии. Основными изменениями стали:

- Снижение использования ПВР и ПТР вследствие их низкой эффективности.
- Рост применения ИРЛ как основного подхода в лечении пациентов с неудачным предшествующим лечением.
- Использование КРЛ и мКРЛ в пилотных схемах, что показало высокие показатели успешного лечения.
- Общее улучшение эффективности терапии, что подтверждается увеличением доли пациентов с успешным лечением с 79,6% (2018 г.) до 81,2% (2021 г.).

Показатели успешного лечения пациентов, взятых на терапию общей когорты по стране, выросли с 79,6% до 81,2% (с учетом пациентов ранее получающие симптоматическое лечение после неудачи лечения предыдущих схем лечения). Рост успешности лечения обусловлен изменением терапевтических подходов и сокращением доли пациентов на малоэффективных схемах.

Сравнительный анализ эффективности схем лечения ПТР (2018) и ИРЛ (2021) показал, что успешность лечения в 2018 году при использовании схемы ПТР варьировала от 10% до 80%, но в большинстве регионов была ниже 50%. В 2021 году, при лечении по индивидуальному режиму (ИРЛ) показатель успешного лечения стал стабильно выше 70%, а в некоторых регионах достигает 84,9%. В целом, ИРЛ демонстрирует более высокую

эффективность, чем ПТР, что может свидетельствовать о лучшей адаптации схемы к индивидуальным особенностям пациентов. В 2018 году среди пациентов, получавших ПТР, потери для наблюдения доходили до 75%, а в некоторых регионах неэффективное лечение превышало 50%. В 2021 году при ИРЛ удельный вес неэффективного лечения значительно ниже, что подтверждает лучшую приверженность пациентов к терапии и, вероятно, улучшенный контроль за их состоянием.

В 2018 году смертность среди пациентов, получавших ПТР, достигала 25%. В 2021 году смертность среди пациентов, получающих ИРЛ, находится в диапазоне 8,4% – 24,8%, но средний показатель несколько ниже, чем у пациентов на ПТР. Это подтверждает то, что даже среди сложных случаев ИРЛ позволяет добиться лучших результатов выживаемости.

ВЫВОДЫ:

1. Лечение ЛУ ТБ препаратами третьего ряда (ПТР) в 2018 году демонстрирует нестабильную эффективность по регионам Казахстана, что подтверждается высокими показателями неэффективного лечения и потерь пациентов и диктует необходимость усовершенствования стратегии ведения больных, включая мониторинг их состояния, социальную поддержку и контроль за соблюдением режима терапии
2. Отмечено, что неудачные случаи лечения туберкулёза имеют тенденцию к снижению, однако треть пациентов имеют серьёзные медицинские и социальные факторы риска, среди которых ЛЗА остаются наиболее значимой социальной группой риска (13,8%), сахарный диабет - 7,5–11,8%, ВИЧ-инфицирование 6,4%-7,3%, среди лиц, находящихся в МЛС наблюдается снижение с 3,2% до 1,8%.
3. Индивидуальный режим лечения (ИРЛ) является более эффективным и предпочтительным в сложных ситуациях по сравнению с лечением препаратами третьего ряда (ПТР), что подтверждает более высокая успешность лечения, меньшая доля неэффективного лечения и смертности.
4. Новые режимы лечения: схемы КРЛ и мКРЛ демонстрируют потенциал к сокращению длительности лечения, являются более эффективными, соответствуют международным стандартам и способствуют снижению заболеваемости и смертности от туберкулеза.

5. Это требует межведомственного взаимодействия, устойчивых программ поддержки и профилактики, особенно для ЛЗА, ВИЧ-инфицированных и диабетиков

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. Tuberculosis. World Health Organization; 2023.
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2022. World Health Organization; 2022.
3. Lei Y, Wang J, Wang Y, Xu C. Geographical evolutionary pathway of global tuberculosis incidence trends. *BMC Public Health*. 2023;23(1):755.
4. Glaziou P, Floyd K, Raviglione MC. Global Epidemiology of Tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(3):271-85.
5. Sakko Y, Madikenova M, Kim A, Syssoyev D, Mussina K, Gusmanov A, et al. Epidemiology of tuberculosis in Kazakhstan: data from the Unified National Electronic Healthcare System 2014-2019. *BMJ Open*. 2023;13(10):e074208.
6. Glaziou P, Sismanidis C, Floyd K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(2):a017798.
7. Dean AS, Cox H, Zignol M. Epidemiology of Drug-Resistant Tuberculosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1019:209-20.
8. Daniyarov A, Molkenov A, Rakhimova S, Akhmetova A, Yerezhepov D, Chingissova L, et al. Genomic Analysis of Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Strains From Patients in Kazakhstan. *Front Genet*. 2021;12:683515.
9. Limenh LW, Kasahun AE, Sendekie AK, Seid AM, Mitku ML, Fenta ET, et al. Tuberculosis treatment outcomes and associated factors among tuberculosis patients treated at healthcare facilities of Motta Town, Northwest Ethiopia: a five-year retrospective study. *Sci Rep*. 2024;14(1):7695.
10. Sadykova L, Abramavičius S, Maimakov T, Berikova E, Kurakbayev K, Carr NT, et al. A retrospective analysis of treatment outcomes of drug-susceptible TB in Kazakhstan, 2013-2016. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e16071.
11. Darisheva M, Tracy M, Terlikbayeva A, Zhussupov B, Schluger N, McCrimmon T. Knowledge and attitudes towards ambulatory treatment of tuberculosis in Kazakhstan. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):563.
12. Maimakov T, Sadykova L, Kalmataeva Z, Kurakpaev K, Šmigelskas K. Treatment of tuberculosis in South Kazakhstan: clinical and economical aspects. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(7):335-40.
13. Gusmanov A, Zhakhina G, Yerdessov S, Sakko Y, Mussina K, Alimbayev A, et al. Review of the research databases on population-based Registries of

Unified electronic Healthcare system of Kazakhstan (UNEHS): Possibilities and limitations for epidemiological research and Real-World Evidence. *Int J Med Inform.* 2023;170:104950.

14. MoH. Tuberculosis of the respiratory system in adults 2022 [Available from: <http://surl.li/uesxy>].

15. MoH. Tuberculosis of the respiratory system with drug resistance in adults [Available from: <http://surl.li/uesyg>].

16. Linh NN, Viney K, Gegia M, Falzon D, Glaziou P, Floyd K, et al. World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. *Eur Respir J.* 2021;58(2).

17. Hagiwara Y, Matsuyama Y. Goodness-of-fit tests for modified Poisson regression possibly producing fitted values exceeding one in binary outcome analysis. *Stat Methods Med Res.* 2024;33(7):1185-96.

18. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(4):344-9.

19. Organization TWH. Global tuberculosis report 2023 2023 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>].

20. World Health O. WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025: background document. Geneva: World Health Organization; 2021 2021.

21. Klotoe BJ, Kacimi S, Costa-Conceição E, Gomes HM, Barcellos RB, Panaiotov S, et al. Genomic characterization of MDR/XDR-TB in Kazakhstan by a combination of high-throughput methods predominantly shows the ongoing transmission of L2/Beijing 94–32 central Asian/Russian clusters. *BMC Infectious Diseases.* 2019;19(1):553.

22. Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J, et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(1):17-25.

23. Gandhi NR, Brust JCM, Shah NS. A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 52. England2018.

24. Ahmad Khan F, Salim MAH, du Cros P, Casas EC, Khamraev A, Sikhondze W, et al. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses. *Eur Respir J.* 2017;50(1).

25. Vanino E, Granozzi B, Akkerman OW, Munoz-Torrico M, Palmieri F, Seaworth B, et al. Update of drug-resistant tuberculosis treatment guidelines: A turning point. *Int J Infect Dis.* 2023;130 Suppl 1:S12-s5.
26. Jiang Y, Chen J, Ying M, Liu L, Li M, Lu S, et al. Factors associated with loss to follow-up before and after treatment initiation among patients with tuberculosis: A 5-year observation in China. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1136094.
27. Dahl VN, Butova T, Rosenthal A, Grinev A, Gabrielian A, Vashakidze S, et al. Drug-Resistant Tuberculosis, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Moldova, and Ukraine, 2017-2022. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(4):831-3.
28. Organization TWH. World Health Organization & Stop TB Partnership. *The global plan to stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis* . 2010.
29. Falzon D, Mirzayev F, Wares F, Baena IG, Zignol M, Linh N, et al. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? *Eur Respir J.* 2015;45(1):150-60.
30. Kalizhanova A, Yerdessov S, Sakko Y, Tursynbayeva A, Kadyrov S, Gaipov A, et al. Modeling tuberculosis transmission dynamics in Kazakhstan using SARIMA and SIR models. *Sci Rep.* 2024;14(1):24824.