

Министерство образования и науки Республики Казахстан
Комитет науки
ЦЕНТР НАУК О ЖИЗНИ НАЗАРБАЕВ УНИВЕРСИТЕТА

УДК

№ госрегистрации 0111РК00442

Инв. №. _____

УТВЕРЖДАЮ

генеральный директор ЦНЖ

_____ Ж.Ш.Жумадилов

«_____» _____ 2011 г.

ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

КАРТИРОВАНИЕ ЭКО-СОЦИАЛЬНЫХ
И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К
ТУБЕРКУЛЕЗУ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
(промежуточный)

Руководитель темы

А.М.Терликбаева

Астана - Алматы 2011

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы, MSc _____ А.М.Терликбаева
(введение, 1,6, заключение)

Директор проекта, дмн, ЦИГЗЦА _____ С.А.Егеубаева
(1, 2, 4, 5)

Зам.директора ЦИГЗЦА, кмн _____ Б.Б.Амиров
(5, 6)

Директор региональных
проектов, MSc _____ Ш.А.Примбетова
(3, 4)

Директор проекта, ЦИГЗЦА, кмн _____ Г.А.Мергенова
(5, 6)

Координатор проекта, ЦИГЗЦА _____ Д.А.Бекишев
(6)

Колумбийский Университет

Исполнительный директор
ЦИГЗЦА *Nabila El-Bassel* Nabila El-Bassel

РЕФЕРАТ

Есеп беру 122 беттен., 7 бөлімнен., 36 суреттен, 18 кестеден, 122 әдебиеттер тізімінен.

Кілттік сөздер: ТУБЕРКУЛЕЗ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ, ТӨЗІМДІЛІК, МДТ-ТБ, ИНТЕРВЬЮ, ГЕНОТИП, ФЕНОТИП, АЛЛЕЛЬ, ДНҚ, СЕКВЕНАЦИЯ, MIRU-VNTR, ГЕОГРАФИЯЛЫҚ АҚПАРАТ ЖҮЙЕЛЕРІ (ГИС), КАРТОГРАФИЯЛАУ

Зерттеудің объектіне зерттеудің дизайны мен әдістері, таңдауға қосылатын аймақтар, таңдаулар, зерттеудің хаттамалары мен сұрақнамалары, ҚР эпидемиологиялық жағдайы, проектінің инфраструктурасы жатады.

Жұмыстың мақсаттары - зерттеудің дизайны мен әдістемесін реттеу және аяқтау, іріктеу талаптарын қоса санағанда; жергілікті және шетел мәлімет көздерінің шолуын жасау және айнымалы деректердің таңдауын растау үшін зерттеудің концептуалдық негізін аяқтау, Қазақстандағы туберкулез бен мульти-резистентті туберкулезге байланысты эпидемиологиялық жағдайды толық түрде бағалау және аналитикалық карталады жасау, зерттеудің хаттамалары мен сұрақнамаларын жасау, проектінің далада орындалатын фазасына қажетті инфраструктураны дайындау.

Әдістер: эксперттік бағалау, талдаулық шолу, ретроспективтік эпидемиологиялық шолу, мәлімет іздестіру, ГИС бағдарламасында картография жасау, Excel, SAS бағдарламаларында статистикалық талдау.

Зерттеуді нәтижесінде зерттеудің дизайны мен әдістеріне өзгерістер енгізілді, молекулярлық-эпидемиологиялық, генетикалық зерттеулердің хаттамалары дайындалды, зерттеуге қатысушы адамдарды тарту және оларды зерттеуде қалдыру хаттамалары жасалды, ғылыми әдебиеттерді жүйелі түрде талдау негізінде статистикалық талдау мен ГИС картографиясына қажетті көрсеткіштер таңдалды, зерттеу аймақтарын таңдау жүйесі дайындалды, сұрақнаманың жобасы, молекулярлық-эпидемиологиялық және геном зерттеулерінің стандартты жұмыс істеу процедуралары жасалды, проектінің жалпы басқару және мәліметтер басқару хаттамалары дайындалды, сапаны басқаруға байланыст жалпы нұсқаулар компонентін қоса санағанда.

Мақаланың жобасы дайындалды.

РЕФЕРАТ

Отчет 122 с., 7 ч., 36 рис., 18 табл., 122 источников.

Ключевые слова: ТУБЕРКУЛЕЗ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, ВОСПРИИМЧИВОСТЬ, МЛУ-ТЬ, ИНТЕРВЬЮ, ГЕНОТИП, ФЕНОТИП, АЛЛЕЛЬ, ДНК, СЕКВЕНИРОВАНИЕ, MIRU-VNTR, ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ (ГИС), КАРТОГРАФИРОВАНИЕ

Объектом исследования являются дизайн и методы исследования, регионы, для включения в выборку, выборка, протоколы и анкеты исследования, эпидемиологическая ситуация в РК, инфраструктура проекта.

Цели работы - откорректировать и завершить дизайн и методологию исследования, включая выборку; провести литературный обзор местных и зарубежных источников и завершить концептуальную основу исследования для обоснования выбора переменных для сбора и анализа, комплексно оценить эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу и мультирезистентному туберкулезу в Казахстане и разработать аналитические карты, разработать протоколы и анкеты исследования, подготовить инфраструктуру для реализации полевого этапа проекта.

Методы: экспертная оценка, аналитический обзор, ретроспективный эпидемиологический анализ, информационный поиск, картографирование в программе ГИС, статистический анализ в программах Excel, SAS.

В результате исследования внесены изменения в дизайн и методы исследования, разработаны протоколы молекулярно-эпидемиологического, генетического исследований, протоколы набора и удержания участников исследования, на основе систематического обзора литературы, отобраны показатели для статистического анализа и картографирования в ГИС, разработана система выбора регионов исследования, дана комплексная оценка эпидситуации по туберкулезу и проведено ранжирование регионов РК, разработан проект анкеты, стандартные операционные процедуры для молекулярно-эпидемиологического и геномного исследования, протоколы по общему управлению проектом и данными в проекте, включая компонент общего руководства по менеджменту качества.

Подготовлен проект статьи.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	8
1 Дизайн и методы	15
2 Анализ показателей	52
3 Картографирование	60
4 Обучение	98
5 Организация и менеджмент проекта	101
6 Менеджмент данных	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	116

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящем отчете применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Устойчивость штаммов комплекса M. tuberculosis

Согласно методу пропорций, устойчивость штамма *M. tuberculosis* отличается от понятия устойчивости, обычно используемого в клинической микробиологии. При использовании метода пропорций высчитывается доля устойчивых бацилл в штамме. Если она ниже определенной пропорции, штамм относится к чувствительным, если выше – к устойчивым. Предполагается, что штамм устойчив, когда на культуральной среде, содержащей определенную концентрацию (критическую концентрацию) лекарственного препарата, отмечается рост инокулята в пропорции, превышающей определенную величину (критической пропорции).

Критическая концентрация

Наименьшая концентрация противотуберкулезных препаратов в культуральной среде, при которой рост туберкулезных бацилл означает клинически значимую устойчивость.

Критическая пропорция

Процент туберкулезных бацилл в инокуляте, рост которого на культуральных средах, содержащих критическую концентрацию противотуберкулезных препаратов, означает, что данный препарат клинически не эффективен.

Контроль роста

Культура, выросшая после инокуляции бацилл на культуральной среде, *не содержащей* никаких тестовых препаратов, с целью демонстрации неограниченного роста.

БШБ: шкаф биологической безопасности

КОЕ: колониеобразующая единица

ДМСО: диметилсульфоксид

ДСМ: дигидрострептомицин

ТЛЧ: тестирование на лекарственную чувствительность

ЭМБ: этамбутол

КР: контроль роста

НМП: надлежащие микробиологические приемы

ИНД: изониазид

Л-Й: Левенштейн-Йенсен

МПК: минимальная подавляющая концентрация

РМП: рифампицин

НСЛ: наднациональная справочная лаборатория

НЦПТ: Национальный центр проблем туберкулеза МЗ РК

АФ: Ассоциация фтизиатров РК

НИГ: Институт географии РК

ТБ: туберкулез

МЛУ: множественная лекарственная устойчивость

ВВЕДЕНИЕ

Предыстория и обоснование исследования

Туберкулез остается серьезной проблемой общественного здравоохранения в Казахстане и во многих других странах в двадцать первом веке [1, 2, 3, 4, 5]. Несмотря на прогресс в борьбе с туберкулезом, достигнутый в развитых странах в 80-х годах двадцатого века, в настоящее время туберкулез находится вне контроля [6,7,8]. В связи с этим, туберкулез продолжает наносить огромный ущерб человечеству и уносить больше человеческих жизней, чем любое другое инфекционное заболевание. В последние два года ситуация усугубляется глобальным экономическим кризисом. Согласно прогнозам, туберкулез останется одним из десяти наиболее серьезных заболеваний в мире до 2020 года [9].

Ухудшение эпидемиологической ситуации с туберкулезом во всем мире связано с социально-экономическими, демографическими факторами и факторами окружающей среды, вирусом иммунодефицита человека, снижением сопротивляемости организма к возбудителю [10, 6,7,8, 11,12]. Распространение туберкулеза, резистентного к различным лекарственным препаратам (МЛУ-ТБ), является одним из наиболее существенных факторов в развитии эпидемического процесса, в котором бактерии устойчивы, по крайней мере, к рифампицину и изониазиду, двум наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам, что представляет собой серьезное препятствие на пути эффективной химиотерапии туберкулеза. ВИЧ/СПИД и диабет являются наиболее значимыми факторами, существенно повышающими восприимчивость к туберкулезу.

Казахстан традиционно принадлежал к числу стран с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией в отношении туберкулеза, а в начале 90-х годов двадцатого века она стала ухудшаться и приобретать признаки настоящей эпидемии [13]. Заболеваемость туберкулезом в стране увеличилась почти в три раза с 1994 по 2002 годы (с 59,7 до 165,1 случаев заражения на 100 тысяч человек), а уровень смертности за последние десять лет увеличился почти в четыре раза, достигнув в 1998 году 38,4 случаев на 100 тысяч человек. Неблагоприятная ситуация в отношении туберкулеза сложилась повсеместно, но наиболее критическая ситуация наблюдается в западных и некоторых других областях республики, где ключевые показатели наблюдения превысили средний в 1,5 - 2,5 раза [14]. В последние годы (с 2003 г.) обновленная стратегия по борьбе с туберкулезом в стране способствовала появлению тенденции снижения уровня заболеваемости туберкулезом, а в 2009 году коэффициент заболеваемости составил 105,3 на 100 тысяч человек, а коэффициент смертности – 12,9 на 100 тысяч человек. Однако в силу тревожно высокого уровня

распространения туберкулеза, резистентного к различным лекарственным препаратам, эпидемиологическая ситуация в Казахстане считалась чрезвычайной. Темпы развития РЛП-ТБ среди обследованных пациентов увеличились с 36,9% в 2003 году до 52,9% в 2007 году, а первичная мультирезистентность увеличилась за этот период с 12,5% до 20% [15,16].

Распространение туберкулеза в Казахстане обусловлено ухудшением уровня жизни, увеличением числа безработных и бездомных людей, миграционными потоками, людьми, страдающими от алкогольной зависимости и пользователями наркотиков, а также проблемами, связанными с питанием и окружающей средой, недостаточной финансовой поддержкой в сфере здравоохранения, неэффективностью противотуберкулезных мероприятий, сложной ситуацией в исправительных заведениях, наличием большого резервуара туберкулезной инфекции вследствие большого числа хронических больных и едва ли поддающихся лечению форм МЛУ-ТБ [17,18,19,20].

Задачи Национальной программы борьбы с туберкулезом были сформулированы на основе Целей развития тысячелетия (ЦРТ): до 2015 года остановить и полностью изменить коэффициент частоты заболеваний. Партнерство «Остановить туберкулез» сформулировало дополнительные задачи для поддержки действия: до 2015 года сократить вдвое уровень распространения туберкулеза и смертности по сравнению с их показателями в 1990 году, а до 2050 года ликвидировать туберкулез как проблему общественного здравоохранения [21, 22]. Существует мнение, что используемых в настоящее время подходов к диагностике, препаратам и вакцинам будет недостаточно для достижения таких целей, а также потребуется расширение фундаментальных исследований в области биологии и эпидемиологии туберкулеза.

В последние два десятилетия ученые за рубежом эффективно использовали молекулярные методы эпидемиологии для изучения эпидемиологии туберкулеза. В частности, данные методы доказали ведущую роль экзогенной реинфекции в борьбе с рецидивами туберкулеза в странах как с высоким, так и низким уровнем распространения заболеваемости, роль влияния иммигрантов на увеличение коэффициента частоты заболеваний в развитых странах, а также эпидемиологическое значение того или иного генотипа на передачу МЛУ-ТБ [23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 31, 32]. В последнее десятилетие многие исследователи отметили важность штаммов *микобактерий туберкулеза* пекинской генетической семьи в глобальной эпидемии туберкулеза [25, 33, 34, 35]. Было установлено, что штаммы пекинского генотипа имеют ряд важных факторов патогенности, таких как более высокая вирулентность у BCG-иммунизированных мышей, связь с мультирезистентностью, более высокая цитотоксичность в пекинском генотипе B0 штаммов, способность к адаптации в изменяющихся параметрах окружающей среды в связи с

увеличенной способностью мутации гена *mutT*, более высокий уровень передачи, способность вызывать групповые вспышки заболеваний [27, 35, 36, 37]. Поэтому считается, что их выделение может служить в качестве показателя эпидемиологической проблемы в регионе [27,38, 35, 39, 40, 41].

Преобладание этого генотипа штаммов было также зарегистрировано в разных регионах Казахстана, что указывает на их связь с мультирезистентностью и потенциальную опасность эпидемии [42, 43, 44]. Было установлено, что они составляют более двух третей структуры циркулирующей популяции, и такое доминирование одного генотипа оправдывает необходимость практической разработки методов выделения подтипов в рамках доступных медицинских услуг с тем, чтобы молекулярно-эпидемиологический анализ был более информативным.

В виду неблагоприятной эпидемиологической ситуации и широкого распространения устойчивых к различным лекарственным препаратам штаммов в стране особое внимание должно быть уделено определению роли различных генотипов *микобактерий туберкулеза* в патогенезе болезни и процессу развития эпидемии туберкулеза в современных условиях.

По мнению экспертов, туберкулез является в основном социально обусловленным заболеванием, и медицинская помощь может оказывать влияние на ситуацию с туберкулезом только на 15-20%, в то время как роль социальных факторов риска значительно возросла в последние годы [1, 2, 3]. Существование большого числа неблагоприятных факторов (социальных, промышленных, соматических и др.), влияние которых повышает риск развития туберкулеза, как у отдельных лиц, так и групп населения, является общепринятым. Степень негативного воздействия каждого из этих факторов отличается по регионам и динамически меняется с течением времени. Данное обстоятельство указывает на необходимость проведения анализа и мониторинга частоты возникновения заболеваемости туберкулезом среди разных групп населения с дифференциацией набора ведущих факторов риска, характерных для региона в определенный период времени.

Многочисленные результаты исследований дают основание утверждать, что туберкулез, как и большинство инфекционных заболеваний, является заболеванием с многофакторной предрасположенностью, и, как многофакторная патология, он является результатом сложного взаимодействия многих генов с различными факторами окружающей среды. Благодаря современным достижениям в молекулярной эпидемиологии в последние годы интерес сместился с изучения HLA-комплекса (Генный комплекс лейкоцитарных антигенов человека) на картирование других генов и идентификацию их полиморфных сайтов, влияющих развития заболевания [46, 47, 48]. Гены-кандидаты представлены SLC11A1 (NRAMP1), VDR, MBL, NOS2A, IL1B, IL1RA, IL12B, IL1RN и некоторыми другими

генами, и изучение их полиморфизма наиболее перспективным образом возможно с использованием новых технологий установления последовательности ДНК [50, 51, 52, 53]. Тем не менее, многие популяции с высоким уровнем распространения туберкулеза недостаточно охарактеризованы с генетической точки зрения [53]. Фактический материал, имеющийся на настоящее время, не позволяет сформировать группу риска заболеваемости туберкулезом на основе изучения генетических особенностей разных людей.

Тяжелое бремя туберкулеза в обществе усугубляет необходимость выявления факторов риска и условий возникновения текущей эпидемиологической ситуации, тенденций его развития, влияния различных эндогенных и экологических факторов риска на восприимчивость к инфекции и заболеванию как на уровне отдельных лиц, так и на уровне населения. Только определение этих причин и условий позволяет определить рациональные пути и меры по борьбе с процессом эпидемии и повысить эффективность профилактических мероприятий. В связи с этим, существует необходимость системного подхода к анализу характеристик процесса эпидемии туберкулеза и составляющих элементов с выявлением особенностей влияния на них социально-экономических факторов, факторов окружающей среды и других детерминантов.

Цели и задачи проекта

В настоящее время борьба с туберкулезом является одной из наиболее важных задач здравоохранения в Казахстане. Тем не менее, подробные данные о существующих в стране конкретных факторах риска заражения туберкулезом еще не определены в полной мере в из взаимосвязи взаимозависимости. Вместе с тем, в то время как общий уровень заболеваемости снизился в последние годы, уровень роста туберкулеза, резистентного к различным лекарственным препаратам (МЛУ-ТБ), является новой проблемой в борьбе с туберкулезом на национальном уровне. Проект по борьбе с туберкулезом направлен на выявление того, какие факторы риска способствуют распространению эпидемии, и, в частности, какие факторы риска способствуют угрожающему росту уровня распространения МЛУ-ТБ. Информация, собранная в трех областях, позволит получить представление о том, как уменьшить бремя заболеваемости туберкулезом в Казахстане.

Цель исследования. Оценить роль внешнесредовых (эко-социальных) и генетических факторов в формировании восприимчивости к туберкулезной инфекции а также влияние фенотипических и генотипических свойств микобактерий туберкулеза на клиническое течение, исходы заболевания и развитие эпидемического процесса туберкулеза.

Задачи исследования

1. Изучить внешнесредовые (социально-экономические, экологические) и внутренние (сопутствующие заболевания, состояние питания, иммунный статус и др.) факторы индивидуального и популяционного риска заражения и развития туберкулеза путем проведения компьютеризированного анкетирования среди 1600 субъектов исследования.

2. Оценить генетические факторы риска развития туберкулеза, его отдельных клинических форм и признаков, в том числе посредством: а) изучения полиморфизма генов SLC11A1, VDR, MBL, NOS2A, IL1B, ILRA, IL12B, IL1RN и др. б) установления дискриминирующей способности различных MIRU-VNTR-локусов для субтипирования штаммов МБТ доминирующего генотипа (Beijing) и разработкой предложений по оптимальному набору локусов для их эффективного типирования, и в) изучения параметров спонтанной продукции ИЛ-1 β , ИЛ-1-РА, ИЛ-2, ИЛ-4, ИФ- γ и ИФ- α в группах больных туберкулезом и лиц контрольной выборки.

3. Провести молекулярно-эпидемиологический анализ штаммов *M.tuberculosis* и оценить влияние штаммов различных генотипов МБТ на развитие различных клинических форм туберкулеза, тяжесть и исходы заболевания, проявления эпидемического процесса, связь генотипа с лекарственной устойчивостью возбудителя и изучить биологические свойства, включая лекарственную устойчивость, штаммов МБТ, выделенных от обследуемых больных ТБ и оценить их популяционную вариабельность в трех изучаемых регионах.

4. Провести многофакторный анализ и математическое моделирование тенденций развития эпидемического процесса туберкулезной инфекции с использованием социально-экономических, экологических и генетических факторов риска и обосновать группы населения с высоким риском заболевания.

5. Разработать комплексную программу эффективного, своевременного выявления больных туберкулезом (критерии ранней диагностики), определить приоритетные направления профилактических, лечебных и противоэпидемических мероприятий, социальной профилактики, совершенствования эпидемиологического надзора и контроля данной инфекции в Казахстане.

Помимо этого, проект направлен на решение следующих *практических задач*:

Задача 1 Продвигать генетические исследования ТБ среди населения Казахстана

Задача 2 Определить население, подверженное высокому риску заболевания ТБ

Задача 3 Разработать ряд рекомендаций по усилению программ контроля над ТБ, профилактики, лечения и ухода в Казахстане

Первый год исследования был направлен на достижение следующих *задач и подзадач*:

Задача 1 *Внести коррективы и завершить дизайн исследования, методы, протоколы и инструменты исследования.*

1.1 Провести обширный обзор литературы и определить переменные для включения в измерения по исследованию

1.2 Разработать концептуальную основу исследования

1.3 Завершить концептуализацию дизайна и методов исследования, включая выборку

1.4 Разработать исследовательские протоколы и формы опросов

1.5 Разработать протоколы, включающие молекулярно-эпидемиологические и геномные исследования

1.6 Выбрать регионы исследования

Задача 2 *Провести анализ основных выбранных социально-экономических, демографических, экологических и эпидемиологических индикаторов и другой информации по ТБ в Казахстане*

2.1 Получить выбранные переменные из баз данных НИГ и НЦПТ, создать набор комбинированных данных.

2.2 Провести анализ для получения наиболее важных факторов риска заражения активной формой туберкулеза, а также МЛУ-ТБ на областном уровне в Казахстане

2.3 Написать статью на английском языке по эпидемиологии туберкулеза в Казахстане на основе анализа существующих баз данных и представить ее в один из ведущих международных журналов по ТБ/здоровоохранению.

Задача 3 *Разработать геоинформационную базу данных и, используя ГИС-технологии, провести картографирование социально-демографических, экологических и экономических факторов риска, определяющие восприимчивость к ТБ населения Казахстана*

3.1 Провести обзор литературы с точки зрения выявления социально- демографических, экономических и экономических показателей, определяющих факторы риска ТБ и МЛУ ТБ, отобрать ключевые показатели для включения в гео- информационную базу данных и географическое картографирование.

3.2 Собрать данные и провести картографирование по отобранным показателям.

3.3 Разработать карты территориального распределения случаев заболеваемости ТБ и МЛУ ТБ и карты изменения заболеваемости в зависимости от времени (2006-2010 гг.).

3.4 Разработать процедуры по гео- картографированию новых случаев заболевания туберкулезом отдельных лиц для второго года функционирования проекта.

Задача 4 Подготовить полевую инфраструктуру для исследовательской деятельности

4.1 Направить 2 (двух) консультантов КУ в Казахстан для предоставления консалтинговых услуг в сайте, согласованном с ЦНЖ

4.2 Обучить персонал процедурам исследования, протоколам и отчетности

Задача 5 Общая координация работы с партнерами.

5.1 Установить взаимоотношения с партнерами, определить уровень и направление отчетности, обмен информацией

5.2 Определить объем работ для партнеров, следить и осуществлять мониторинг за прогрессом

5.3 Организовывать и содействовать проведению встреч, готовить комментарии по встречам

5.4 Сбирать материалы, полученные от партнеров, и предоставлять сводные результаты.

1 ДИЗАЙН И МЕТОДЫ

В этом разделе работы были поставлены задачи, связанные с организацией и проведением всестороннего обзора литературы для определения переменных для включения в исследование, разработкой концептуальной базы исследования, концептуализацией дизайна и методов и выборки, разработкой инструментов исследования, всего спектра протоколов и выбором регионов

1.1 Обзор литературы

Группа провела всесторонний обзор литературы на английском и русском языках для определения переменных, связанных с повышенным риском ТБ, по предыдущим исследованиям, проведенным глобально и в Казахстане. Обзор был завершен в несколько стадий. Сначала был проведен обширный обзор социально-экономических, экологических и генетических определяющих факторов туберкулеза. Эта часть обзора не ограничивалась Казахстаном и бывшим Советским Союзом, хотя просматривался ряд статей с описанием исследований в других странах бывшего Советского Союза. Поиск производился по базе данных этого и всех других этапов обзора литературы среди: MEDLINE, PubMed, вебсайт по науке, Архив PAIS, и CINAHL. Поиск велся по терминам, включавшим (в английском и русском вариантах):

“определяющие факторы туберкулеза”, “риск И туберкулез”, “факторы И туберкулез”.

Второй этап был посвящен обзору литературы, опубликованной в странах БСССР, и статей именно в этих странах. В этой фазе рассматривались вопросы изучения ко-инфекций ВИЧ/ТБ, МЛУ ТБ, генетики хозяина и молекулярной биологии ТБ. По указанной выше базе данных велся поиск с использованием терминов:

- “ко-инфекции И туберкулез”, “ВИЧ И туберкулез”, “ВИЧ/ТБ”, “СПИД И туберкулез”,
- “МЛУ-ТБ”, “резистентный туберкулез”, “лекарственная устойчивость И туберкулез”,
- “множественная лекарственная устойчивость ТБ” “генетика хозяина и туберкулез”, “генетика И туберкулез”, “полиморфизм И туберкулез”, “генотип И туберкулез”, - “молекулярная эпидемиология И туберкулез”.

Для большей тщательности все поиски (детерминанты, ВИЧ / ТБ, МЛУ-ТБ, и молекулярная эпидемиология) были затем повторены с добавлением к каждой фразе имени одной страны бывшего Советского Союза. Например: "Лекарственно-устойчивый туберкулез и Казахстан" Все страны бывшего Советского Союза были включены в индивидуальную поисковую фразу. В общей сложности 69 статей имели отношение к нашему обзору.

В просмотренной литературе указывались следующие факторы, влияющие на риск микобактериальной инфекции: возраст, пол, скученность, социально-экономические условия, урбанизация, расовая/этническая группа, диабет [54], курение, употребление алкоголя/наркотиков, вирус иммунодефицита человека, иммуносупрессивная терапия, и недоедание. Инфекция может развиваться в любое время у пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза, путем реактивации латентной (ранее приобретенной) инфекции или экзогенной реинфекции [54, 55, 56, 57, 58] (таблица 1).

Хорошо известен тот факт, что улучшение социально - экономических условий может внести существенный вклад в борьбу с туберкулезом [59, 60, 61, 62].

Таблица 1 – Факторы риска развития туберкулеза

Фактор риска	Вид исследования	Основные результаты*
1	2	3
Контакт с источником	Контактное исследование	Доля туберкулин-реагирующих детей, находившихся в контакте с: мокрота-позитивным ТБ -62,5%; культура-позитивным ТБ -26,8%; культура-негативным ТБ 17,6% (общее население 22,1%) Тяжесть заболевания ТБ в наблюдаемой группе является значимым предиктором инфекции среди контактных ($r=0,409$). Доля детей, инфицированных в домохозяйствах с бациллярным ТБ: 41%; в домохозяйствах без ТБ: 12%. Более высокая доля туберкулин-реагирующих среди контактных с мазок положительных, чем среди мазок отрицательных и среди общей популяции. Риск инфекции среди контактов повышается с возрастом, близостью контакта и инфекционными свойствами возбудителя источника.
Скученность	Контактное исследование Туберкулиновое исследование	Конверсия туберкулиновой пробы у детей проживающих в домохозяйствах со ТБ случаями зависит от кубатуры на человека в помещении проживания. Туберкулин реагирующие: 24,5/1000 в домах с проживанием 1 и более человека на комнату, по сравнению с 9,1/1000 в домах с проживанием 1 и менее человек на комнату.
Проживание в городской местности	Туберкулиновое исследование	Туберкулин реагирующие: 16,9/1000 среди городских жителей, по сравнению с 12,6/1000 среди сельских жителей

Продолжение таблицы 1

1	2	3
Социально-экономический статус (СЭС)	Туберкулин-новое исследование Туберкулин-новое исследование	Туберкулин реагирующие: 16/1000 среди студентов, если глава домохозяйства образован (более 12 классов), по сравнению с 69,9/1000 если глава домохозяйства не образован (менее 12 классов). Туберкулин реагирующие: 22,4% среди людей с низким СЭС, по сравнению с 5,5% среди людей с высоким СЭС
Раса/этническая группа	Туберкулин-новое исследование Туберкулин-новое исследование Исследование вспышки	Доля позитивно-реагирующих: 8,4% среди европеоидной расы, 26% среди афроамериканцев, 30% в группе пуэрториканцев (возраст и СЭС учтены). Туберкулин реагирующие: 13,8% среди темнокожих, по сравнению с 7,2 среди европеоидов (относительный риск = 1.9. 95% доверительный интервал: 1,7, 2,1) в домах ухода. Риск ТБ инфекции одинаков для афроамериканских и для европеоидных детей при контакте с инфицированными источниками (относительный риск =0,98, 95% доверительный интервал: 0,78, 1,22).
*- степень связи предоставлена в соответствии с данными цитируемых исследований (коэффициент корреляции, отношение шансов, относительный риск, соотношение)		

В то же время социально-экономическое развитие, как урбанизация или улучшение жизненных условий, может быть связано с повышенным риском развития туберкулеза (рисунок 1). Характер и динамика отношений между социально-экономическим статусом и эпидемиологией ТБ и его причин понятны не до конца [59].



Рисунок 1 - Основа непосредственных факторов риска ТБ и противоположных факторов

На территории бывшего Советского Союза, самый серьезный вклад в эпидемический процесс дает распространение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ), когда бактерии устойчивы, по крайней мере, к рифампицину и изониазиду, двум наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам, что представляет собой серьезное препятствие на пути эффективной химиотерапии туберкулеза [60,61,62,63,64,65,66]. За последние два десятилетия для изучения эпидемиологии ТБ ученые за рубежом эффективно использовали молекулярные методы эпидемиологии. В частности, эти методы играли ведущую роль экзогенной реинфекции в борьбе с рецидивами ТБ в странах с высоким и низким уровнем распространения заболевания, роль влияния мигрантов

на увеличении заболеваемости в развитых странах и эпидемиологическое значение некоторых конкретных генотипов на передачу МЛУ. В последнее десятилетие многие исследователи отметили важность штаммов *M.tuberculosis* генетической семьи Beijing в глобальной эпидемии туберкулеза [34,35,36,37,38]. Было установлено, что штаммы генотипа Beijing имеют ряд важных патогенетических факторов, таких как более высокая вирулентность у BCG-иммунизированных мышей, связь с МЛУ, более высокая цитотоксичность в генотипе Beijing B0 штаммов, способность к адаптации в изменяющихся параметрах окружающей среды из-за увеличения способности к мутации *mutT* гена, более высокая способность к передаче, способность вызывать инфекции вспышек групповых заболеваний и служат показателем эпидемиологических проблем в регионе.

Преобладание этого генотипа также было зарегистрировано в различных регионах Казахстана, что указывает на его связь с ТБ МЛУ и потенциальную опасность эпидемии МЛУ [68,69,70,71]. В исследовании, проведенном Т. Кубица и др. в 2001 году, генотип Beijing был обнаружен в более чем две трети случаев всех штаммов, циркулирующих в Казахстане [72]. Доминирование одного генотипа оправдывает необходимость интеграции рутинной молекулярно-эпидемиологической лабораторной диагностики туберкулеза в программу контроля ТБ. В связи с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией и широким распространением лекарственно-устойчивых штаммов в стране особое внимание должно быть уделено выяснению роли различных генотипов *M.tuberculosis* в патогенезе болезни и развитии эпидемического процесса ТБ в современных условиях.

Многочисленные результаты исследований дают основание утверждать, что туберкулез, как и большинство инфекционных заболеваний, является заболеванием с многофакторной предрасположенностью, и, будучи многофакторной патологией, является результатом сложного взаимодействия многих генов с различными факторами окружающей среды [74]. Благодаря современным достижениям в молекулярной эпидемиологии интерес в последние годы сместился с изучения HLA-комплекса к картированию других генов и идентификации их полиморфных сайтов, влияющих на развитие болезни. Генами-кандидатами являются SLC11A1 (NRAMP1), VDR, MBL, NOS2A, IL1B, ILRA, IL12B, IL1RN и некоторые другие и для изучения их полиморфизма наиболее перспективным представляется использование новых технологий ДНК-секвенирования [40,51,52]. Тем не менее, многие группы населения с высокой распространенностью ТБ не достаточно полно характеризуются генетически. Имеющиеся на данный момент генетические данные не позволяют сформировать группу высокого риска по заболеваемости туберкулезом.

Тяжелое бремя туберкулеза в обществе обостряет необходимость выявления факторов риска и условий по текущей эпидемиологической ситуации, тенденций ее развития, вклада

различных эндогенных и экологических факторов риска инфицирования и заболевания на индивидуальном и популяционном уровнях. Только определение этих причин и условий позволяет определить рациональные пути и меры борьбы с эпидемией и повышения эффективности профилактических мероприятий. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить причинные связи и силу связи между непосредственными факторами риска туберкулеза, а также анализ факторов, определяющих бремя туберкулеза в различных географических районах внутри страны.

1.2 Концептуальная основа

В результате обзора литературы группа составила список переменных, которые будут включены в измерения в рамках исследования. Выбранные переменные были сгруппированы в следующие пять категорий, описывающих уровень влияния и взаимодействия с другими переменными:

1) *Экологические*: качество воздуха и воды, доступ к медицинским услугам и их качество, доступ к услугам и лечению ВИЧ/ВГС, пользование услугами, нормы курения, характеристики хозяйств.

2) *Индивидуальные биологические*: индекс массы тела, диабет, текущее состояние здоровья, статус ВГС, статус ВИЧ, депрессия, психические заболевания, генетика хозяина/индивидуальная, микобактериология *M.tuberculosis*, генетика *M.tuberculosis*, приверженность лечению ТБ, семейная история заболевания ТБ.

3) *Индивидуальные демографические*: возраст, история лишения свободы, экономика, образование, национальность, пол, семейное положение, профессия, вероисповедание, статус проживания, гражданство, история миграции, социальная поддержка.

4) *Поведенческие*: злоупотребление алкоголем, наркотиками, факторы риска ВИЧ-инфицирования, физическая активность, курение.

5) *Инфекционные*: случаи ТБ и МЛУ ТБ.

Для осмысления взаимосвязи между этими категориями группа использовала Экологическую базу [75,76,77] для объяснения многоуровневой природы различных заболеваний в зависимости от социальных компонентов, включая ВИЧ/СПИД [78]. С этой точки зрения можно придать особое значение различным уровням ключевых факторов (экологических, индивидуальных биологических, социальных и поведенческих), которые играют роль в передаче и приобретении ТБ. Они могут играть роль посредников и/или судей в своем влиянии на результаты (инфекции) (рисунки 2).



Рисунок 2 - Концептуальная основа сочетания различных факторов

1.3 Дизайн исследования

В течение года партнеры совместно вносили коррективы и дорабатывали дизайн исследования, его методы и инструменты для основного этапа НТП. Ведущая роль в этом процессе принадлежала исследователям Колумбийского университета и консультантам ЦИГЗЦА, а также Ассоциации фтизиатров Казахстана.

Хотя первоначальный дизайн исследования был задуман во время написания заявки по исследованию, некоторые технические детали комбинированного дизайна и различные методы, используемые в исследовании, должны были быть уточнены и разработаны. Команда США со-исследователей и консультантов встречались дважды в неделю на телефонных конференциях для обсуждения научных аспектов комплексного изучения сложных вопросов, начиная от дизайна выборки до сайтов для рекрутинга участников исследования. Многосторонний характер исследования, объединяющий социально-эпидемиологическое исследование с молекулярно-эпидемиологическим и геномным, определяющей восприимчивость к ТБ, требовал разработки комплексного дизайна исследования, включающего некоторые суб-исследования. В результате подробных обсуждений в первоначальный дизайн исследования, описанный в предложении, были включены некоторые изменения:

- Кроме внутреннего контроля из членов семьи больного туберкулезом, отобранного в проект, для оценки роли генетических и факторов окружающей среды, был добавлен внешний здоровый контроль из сообщества.

- Внешний контроль из сообщества будет выбираться случайным методом из членов подходящих хозяйств, проживающих в том же районе, что и выбранный индекс случай (больной ТБ участник исследования), и приписанный к той же поликлинике. Хозяйство из сообщества будет выбираться случайным образом из списков приписанного населения поликлиники. Внутри выбранного домохозяйства случайным образом с помощью таблицы Киша, будет выбран здоровый внешний контроль.

- В когортном проспективном исследовании анкетирование участников исследования («случаев» и «контролей») будет повторяться с кратностью в 6 месяцев, то есть через 6 и 12 месяцев с момента входа в проект. Члены хозяйств из числа пациентов и контрольных из сообщества соответственно отслеживаются для определения случаев «вторичного» ТБ (новых случаев туберкулеза среди ранее не имевших туберкулеза участников) и оценки влияния географической и генетической близости к индексируемому случаю.

- Исследовательская группа рассмотрела вопрос включения 18-месячного отслеживания, что укрепило бы дизайн исследования, позволив более длительный срок наблюдения и выявления большего числа «вторичных» случаев. Тем не менее, такой дизайн потребует добавления к исследованию дополнительного года, поэтому он был отклонен из-за недостаточного финансирования.

- Сравнительный анализ семей с несколькими случаями туберкулеза («семейный» туберкулез) с семьями, где выявлен только один случай, было добавлено к исследованию типа случай-контроль для оценки генетической восприимчивости человека к заболеванию туберкулезом для получения оценок наследуемости и определения факторов риска домохозяйства в приобретении ТБ. Частоты вариантов генов-кандидатов сравниваются между пациентами и контрольными участниками из сообщества, и результаты подтверждаются исследованием ассоциации на основе семьи. Такое изменение, с одной стороны увеличивая информативность кандидатного исследования, несомненно увеличивает объем выборки для геномного исследования. В данном случае исследователи руководствовались следующей логикой: в случае если финансирования не будет хватать на проведение геномных исследований в полном объеме, если есть возможность собрать материал, нужно его собрать и сохранить для последующего изучения.

- Размер выборки был увеличен с 1200 до 1800, с целью увеличения статистической значимости исследования.

- Были уточнены критерии пригодности для индексированного случая и обоих контрольных (хозяйства и сообщества)

- В выборку «случаев» туберкулеза, было решено включить не только пациентов, с положительным результатом мазка на кислотоустойчивые бактерии (так называемые БК +), но и БК-. Это связано с тем, что в Казахстане результативность микроскопического исследования невысокая. Так, по данным НЦПТ МЗ РК (2008) в 2007г. результаты микроскопии мазка мокроты среди новых случаев легочного туберкулеза составили по республике всего 37,9% (при целевом показателе 50%), разброс по регионам составил от 24,5% в Западно-Казахстанской области до 49,2% в Алматинской области. Включение в исследование только лиц БК+ приведет к систематической ошибке формирования выборки, т.к. в нее будут включены только лица с наиболее запущенными распространенными специфическими процессами.

- Соотношение основных национальностей (казахи, русские) в каждой группе должно быть равным (1:1), поскольку предполагается исследование генетической компоненты подверженности туберкулезу.

- В молекулярно-эпидемиологического исследования дополнительно мокрота будет собираться у тех пациентов, у которых предыдущая положительная динамика на фоне приема противотуберкулезных препаратов, сменилась рецидивом. В этом случае будет необходимо провести дифференциальную диагностику между случаем реактивации и реинфицированием.

1.3.1 Окончательный дизайн исследования

Для изучения экологических, индивидуальных поведенческих и биологических факторов риска ТБ, а также генетических характеристик *M.tuberculosis*, мы будем использовать комбинированный дизайн, который будет включать: 1) исследование случай-контроль, 2) проспективное исследование когорты, 3) молекулярно-эпидемиологическое исследование, 4) исследования генетической восприимчивости к хозяину.



Рисунок 3 - Схематический обзор предлагаемого дизайна исследования

Размер выборки будет составлять всего 1800 участников: 600 индексируемых участников (с вновь выявленным легочным туберкулезом) и 1200 контрольных участников, включая контрольных внутри хозяйства (контактных с индексируемыми участниками из домохозяйства) и внешних контрольных (незараженных лиц). Участники с впервые выявленным туберкулезом легких будут набраны из 4 регионов Республики Казахстан, их будут отслеживать до 12 месяцев. Вся деятельность в рамках исследования, в том числе молекулярно-эпидемиологическая, генетическая и социальная, будет проводиться в выбранных хозяйствах индексируемого участника (ТБ-пациента) и незараженных контрольных участников из сообщества.

Компоненты дизайна исследования, методы и цели/результаты исследования:

1) Исследование кейс-контроль – сравнение индексируемого случая с контрольным из сообщества – позволяет а) изучить семейную историю ТБ, б) оценить экологические факторы риска ТБ, в) факторы риска хозяина

2) Проспективное исследование когорты – отслеживание членов хозяйств с индексируемым случаем ТБ и контрольных из сообщества – позволяет а) сравнительный анализ уровня восприимчивости к ТБ среди подверженных и неподверженных лиц в домохозяйствах; б) относительный риск развития ТБ согласно экспозиции и связи с индексируемым случаем; с) изучение факторов риска хозяина и экологических

3) Молекулярно-эпидемиологическое исследование – молекулярно-эпидемиологический компонент направлен на выявление различных штаммов, присутствующих в трех выбранных регионах. Все участники с положительной культурой ТБ будут серотипированы для выявления генетических полиморфизмов штаммов. Генетический анализ также будет давать данные о возможных механизмах рецидивов у ранее пролеченных больных, а также по географическому мониторингу и картированию передачи

4) Генетическое исследование семьи – генетическая восприимчивость к хозяину, привлечение участников их семей, где минимум двое имеют ТБ. Этот компонент включает сравнительный анализ частоты аллелей между заболевшим и здоровым контрольным. Особые аллели интереса показали возможные связи с уязвимостью к ТБ.

1.4 Выборка - основа выборки и обследуемое население

1.4.1 Описание географического и политического деления страны

География Казахстана разнообразна с заметными топографическими изменениями от Алтая и Тянь-Шаньских горных хребтов на востоке и юге до регионов с низким уровнем в районе Каспийского моря. Большая часть страны, особенно центральные ее районы, это относительно сухая степь. Большие географические размеры Казахстана в сочетании с его населением в 16,6 миллионов человек приводят к общей низкой плотности населения. Незначительное большинство населяет городские центры, а именно Алматы на юге и Астану на севере, а остальная часть проживает в сельских регионах. Четырнадцать областей составляют административное деление страны.

Этнический профиль Казахстана также разнообразен. Этнические казахи и русские составляют две крупнейшие группы, 63,1% и 27,3% от общей численности населения, соответственно. Другие представленные группы включают в себя: украинцев, немцев, узбеков, уйгуров, корейцев, киргизов, таджиков и другие восточные или центрально-европейские и центрально-азиатские этнические группы.

Выборка для данного исследования взята из общей популяции зарегистрированных граждан, которые в настоящее время проживают в четырех регионах Республики Казахстан: трех областях - Алматинской, Костанайской, Кызылординской и в городе Алматы.

1.4.2 Предлагаемые регионы для исследования

Мы выбрали четыре региона Казахстана на основе результатов комплексного анализа эпидемиологической ситуации в различных областях страны и ранжирования регионов.

Выбранные сайты включали регионы в высоком, среднем и низком уровне бремени ТБ. Мы также учитывали наличие исследовательской и лабораторной инфраструктуры в выбранных регионах, поскольку дизайн и методы исследования включают в себя лабораторные тесты, клиническое обследование, а также обширные опросы участников. Мы также постарались выбрать сайты в северной, южной и восточной частях Казахстана с учетом географии Республики. Как регион / область с более высоким бременем ТБ была выбрана **Кызылординская** область; со средним уровнем - **Костанайская** область, а с более низким уровнем - были выбраны город **Алматы** и **Алматинская** область.

1.5 Комплексная оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Казахстане (в среднем за 2006-2010 гг.)

Для оценки эпидемиологической ситуации по туберкулезу используется несколько десятков различных статистических показателей [79, 80, 81]. Одним из основных показателей, позволяющих оценить напряженность эпидемиологической ситуации (благоприятная ситуация, угроза развития эпидемии, развитая эпидемия), является показатель заболеваемости. Он считается индикатором первостепенной важности [82, 83]. При достижении показателя заболеваемости 100 на 100 тыс. населения ситуацию расценивают как угрозу развития эпидемии, при достижении 1000 на 100 тыс. населения констатируется развившаяся эпидемия туберкулеза [84].

Хотя показатель заболеваемости населения туберкулезом принято считать одним из наиболее важных для оценки эпидемической обстановки туберкулеза, ряд исследований показал недостаточную информативность данного показателя для этих целей. Так, например, в середине 80-х годов XX века показатель заболеваемости туберкулезом в России не подал своевременного сигнала о надвигающемся ухудшении эпидемиологической ситуации в стране [81]. Как показано авторами, это обусловлено тем, что на уровень показателя заболеваемости населения туберкулезом оказывает влияние множество факторов, в том числе ряд субъективных.

Другие общепринятые для оценки эпидситуации показатели (смертности от туберкулеза, болезненность и инфицированность туберкулезом) также не всегда могут дать полную и достоверную информацию об уровне распространенности туберкулеза, об изменяющихся тенденциях течения эпидемического процесса.

Как известно, любой статистический показатель, даже сформированный с высокой степенью достоверности, не может объективно оценить процесс в целом, поэтому необходимо анализировать взаимосвязь показателей друг с другом в динамике, оценивать их в комплексе. В последние годы предложены различные методы обобщенной оценки с вычислением интегральных оценочных показателей эпидемической ситуации, в том числе и с использованием современных компьютерных программ обработки статистических данных, которые повышают степень объективности оценок, что, в свою очередь, способствует принятию адекватных ситуации управленческих решений [85,86,87,88,89, 90,91]. В середине 90-х годов был предложен метод интегральной оценки сходных объектов по «сумме мест» или «по среднему занятому объектом месту», отличающийся простотой подсчета и возможностью решать серьезные задачи по обобщенной оценке сравниваемых объектов [92]. Информативность и высокая корреляция результатов данного метода с экспертной оценкой была продемонстрирована российскими исследователями как при изучении динамики изменения эпидситуации в целом по России за длительный период, так и в сравнении по отдельным ее регионам в разрезе федеральных округов, областей и районов [93,94]. Данный метод, также как и предложенный позднее этими авторами, метод выведения интегральных оценок сравниваемых объектов по рейтингам был реализован в компьютерной программе Rang 2 [95]. Авторами была обоснована система отбора показателей для получения интегральных оценок эпидемической ситуации по туберкулезу и качества, уровня организации противотуберкулезной работы, на основе которой предложены наиболее информативные показатели [96].

Алгоритм метода выведения интегральной оценки или интегрального показателя (ИП) заключается в следующем. Сравнимые объекты, например области или районы, ранжируются по каждому единичному показателю от первого лучшего места до последнего места, равного числу сравниваемых объектов. Затем места, занятые каждым объектом по каждому показателю, суммируются. Значение суммы мест и является ИП данного объекта. Чем меньше сумма мест, тем лучше результат. Наилучшая возможная сумма мест равна количеству показателей в группе, а наихудшая – произведению числа показателей на число сравниваемых объектов. Установлено, что полученные ИП в виде сумм мест подчиняются определенному вероятностному закону распределения, на основании чего был разработан способ определения достоверности разницы значений ИП [96]. Веса показателей по умолчанию считаются равными, то есть множитель показателя считается равным единице. В случае признания какого-либо показателя более важным, его вес увеличивается через увеличение множителя этого показателя.

На последнем этапе алгоритма сравниваемые объекты ранжируются по итоговым местам (в соответствии с величинами ИП) от лучшего первого места до последнего, равного числу объектов.

Необходимо отметить, что комплексная оценка объектов в значительной степени зависит от выбора конкретных единичных показателей, то есть от показателей, отражающих отдельные свойства оцениваемого объекта. Немаловажно и количество показателей, с помощью которых будут оцениваться объекты. По мнению разработчиков метода, количество единичных показателей для выведения интегральной оценки должно быть от 5-6 до 15-18, предпочтительно – 10 ± 5 .

Учитывая вышеизложенное, а также наш предыдущий опыт по дифференциации территории страны по активности эпидпроцесса, для выбора регионов исследования с различной напряженностью эпидемиологической ситуации по туберкулезу в данной научно-технической программе мы использовали метод интегральной оценки [93].

1.6 Материалы и методы вычисления интегрального показателя

Интегральные показатели эпидемической ситуации и уровня работы по туберкулезу вычислены с использованием метода, описанного Сазыкиным В.Л. [91].

Алгоритм вычисления интегрального показателя (ИП) заключался в следующем. Сначала была сформирована группа сравниваемых объектов (включала 16 регионов республики – все области и города Астана, Алматы). Затем сравниваемые объекты каждой группы ранжировались по каждому сравниваемому показателю от лучшего (первого) места до худшего места (равного количеству сравниваемых объектов). Занятые объектами по каждому показателю места суммировались отдельно для каждого объекта для получения суммы занятых объектом мест. Для вычисления среднего занятого объектом места сумма мест делилась на количество сравниваемых объектов. Значение суммы мест или значение суммы мест в пересчете на один показатель и является интегральной оценкой или ИП данного объекта. На заключительном этапе объекты расставлялись по итоговым местам от лучшего первого до последнего места, равного количеству объектов в группе. Наилучшая возможная сумма мест (самая низкая) равна количеству показателей в группе, наихудшая возможная сумма мест (самая высокая) равна произведению числа показателей на число сравниваемых объектов. Значимость (или вес) использованных показателей мы приняли равной.

Для получения интегральной оценки эпидемической ситуации по туберкулезу в регионах Казахстана за 2002-2006 были использованы следующие показатели: заболеваемость туберкулезом по статистической форме №8 "Сведения о заболеваниях активным туберкулезом" (ф. N 8), заболеваемость туберкулезом детей, заболеваемость туберкулезом подростков, распространенность (болезненность) туберкулезом, смертность от туберкулеза, интенсивный показатель рецидивов туберкулеза, показатели заболеваемости и болезненности туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Используются вышеперечисленные интенсивные показатели в расчете на 100000 населения за последние 5 лет (2006-2010 гг.), предоставленные соисполнителями по научно-технической программе из НЦПТ МЗ РК. Выбор показателей был осуществлен с учетом мнения экспертов-фтизиатров из числа рекомендованных автором методики [94]. В связи с актуальностью для Казахстана проблемы мультирезистентного туберкулеза были включены показатели заболеваемости и распространенности этой формы заболевания. К сожалению, ряд показателей, характеризующих наиболее опасный резервуар туберкулезной инфекции (болезненность деструктивными формами туберкулеза, болезненность бациллярными формами туберкулеза и болезненность фиброзно-кавернозным туберкулезом) не были включены в расчет интегрального показателя ввиду недоступности в момент проведения анализа. Для повышения достоверности интегральных показателей рассчитаны среднеарифметические для каждого использованного показателя.

Полученные промежуточные результаты подсчета интегральных показателей эпидемиологической ситуации в 14 областях Казахстана и городах Астана и Алматы за 2006-2010 годы представлены в следующих таблицах (таблицы 2 -10).

Таблица 2 - Заболеваемость туберкулезом совокупного населения РК в 2006-2010 гг. (на 100 тыс.)

Наименование региона	Год					Среднее
	2006	2007	2008	2009	2010	
Республика Казахстан	132,1	126,4	125,5	105,3	95,3	116,92
Акмолинская	167,3	155,1	172,8	158,2	121,5	154,98
Актюбинская	163,4	145,4	124,4	96	79,3	121,7
Алматинская	106	98,7	100,5	90,9	80,8	95,38
Атырауская	204,4	181,9	157,3	123,1	115,7	156,48
Восточно-Казахстанская	144,1	138,3	129	121,4	124	131,36
Жамбылская	126,8	120,6	115,6	88,8	83	106,96
Западно-Казахстанская	171,9	159,8	142,9	105,5	95,7	135,16
Карагандинская	145,6	136,7	118,4	96,9	89,9	117,5
Кызылординская	193,7	167,1	154,3	118,5	107,5	148,22
Костанайская	150,4	148,8	146,7	115,9	110	134,36
Мангистауская	166	157,9	152,7	118,4	98,1	138,62
Павлодарская	163,1	147,5	141,1	112,4	98	132,42
Северо-Казахстанская	167,2	167,2	156,2	119,5	105,7	143,16
Южно-Казахстанская	82,2	86,2	88,9	78,1	74,3	81,94
г.Алматы	65,2	72,2	83,3	75,4	70,1	73,24
г.Астана	111,3	128,3	218,2	191,8	165,6	163,04

Таблица 3 - Заболеваемость туберкулезом детей в РК в 2006-2010 гг. (на 100 тыс. населения)

Наименование региона	Год					Среднее
	2006	2007	2008	2009	2010	
1	2	3	4	5	6	7
Республика Казахстан	31,7	30,5	26	20,9	18,3	25,48
Акмолинская	23,7	35,8	30,2	21,5	20,6	26,36
Актюбинская	52,4	50,6	39,3	31,3	21,4	39,00
Алматинская	41,3	38,1	41,8	33,1	24,4	35,74
Атырауская	40,6	27,6	23,6	15,1	20,3	25,44

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7
Восточно-Казахстанская	33,5	35,9	29,5	26	30,3	31,04
Жамбылская	28,8	25,7	22,2	11,2	15	20,58
Западно-Казахстанская	38,4	32,9	20,6	19,7	18,1	25,94
Карагандинская	30,4	44,1	34,5	25,7	21	31,14
Кызылординская	36,9	27,1	22,3	25,5	20,6	26,48
Костанайская	35	35,9	25,3	21,9	20	27,62
Мангистауская	45,1	50,8	43,7	42,8	20,1	40,50
Павлодарская	60,7	35,5	38,2	19,9	20,7	35,00
Северо-Казахстанская	37,8	38,1	28,2	22	16,8	28,58
Южно-Казахстанская	17,1	16,6	13,3	11,7	9,7	13,68
г.Алматы	13,5	9,3	12,1	11,2	11,2	11,46
г.Астана	28	33	25	23,9	22,1	26,40

Таблица 4 - Заболеваемость туберкулезом подростков в РК в 2006-2010 гг. (на 100 тыс. населения)

Наименование региона	Год					Среднее
	2006	2007	2008	2009	2010	
1	2	3	4	5	6	7
Республика Казахстан	128,5	118,9	126,8	117,1	105,4	119,34
Акмолинская	129,8	114,7	158,5	154,2	128,9	137,22
Актюбинская	203,5	178,2	185,7	158,5	113,4	167,86
Алматинская	92,8	90,3	84,5	78,9	70,2	83,34
Атырауская	273	268,4	215,7	220,7	234,1	242,38
Восточно-Казахстанская	140,8	131,1	131,9	115	115,2	126,8
Жамбылская	100,9	83,9	125,4	98,1	102,3	102,12
Западно-Казахстанская	143,2	142,6	140	128,7	118,4	134,58
Карагандинская	116,2	111,1	85,3	82,9	84,5	96

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7
Кызылординская	183,3	177	195,2	162	134,5	170,4
Костанайская	169,6	126,8	146,6	130,5	124,9	139,68
Мангистауская	236,7	189,5	241,9	185,5	178	206,32
Павлодарская	141,2	163,1	145,9	145,7	123,7	143,92
Северо-Казахстанская	128,9	101	100	71,9	79,5	96,26
Южно-Казахстанская	57,7	53	43,1	68,4	67,9	58,02
г.Алматы	74,9	73,6	128	125,3	77,6	95,88
г.Астана	267,9	285,3	441,9	290,2	192,5	295,56

Таблица 5 - Болезненность туберкулезом населения РК в 2006-2010 гг. (на 100 тыс.)

Наименование региона	Год					Среднее
	2006	2007	2008	2009	2010	
1	2	3	4	5	6	7
Республика Казахстан	426	283,6	201,4	180	166,3	251,46
Акмолинская	492,8	418,5	277	239,8	215,5	328,72
Актюбинская	558,7	374,6	292,6	270,2	241,8	347,58
Алматинская	350,2	272,2	134,8	113,3	103	194,7
Атырауская	658	583	301,6	260,6	273,9	415,42
Восточно-Казахстанская	432,6	195,1	167,6	166,3	178	227,92
Жамбылская	408,4	255	181,5	144,5	146,9	227,26
Западно-Казахстанская	602,6	324,1	238,5	217	221,9	320,82
Карагандинская	486,1	302,8	176	146,6	157,9	253,88
Кызылординская	656,5	599,9	395,6	293	239,4	436,88
Костанайская	439,9	300	225,2	214,9	220,5	280,1
Мангистауская	582,1	333,5	229,6	218	207,4	314,12
Павлодарская	615,7	344	239,2	215,3	205,6	323,96
Северо-Казахстанская	533,3	305,7	236,8	195,1	205,7	295,32

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7
Южно-Казахстанская	260,4	162,3	149,7	150,1	99,7	164,44
г.Алматы	188,3	122,3	97,9	98,2	102,1	121,76
г.Астана	327,4	306,1	319,1	284	218,5	291,02

Таблица 6 - Интенсивный показатель возникновения рецидивов туберкулеза в РК в 2006-2010 гг. (на 100 тыс. населения)

Наименование региона	Год					Среднее
	2006	2007	2008	2009	2010	
Республика Казахстан	36,5	39,1	38,9	44,4	46,6	41,1
Акмолинская	36,4	33,8	43,4	50,1	44,3	41,6
Актюбинская	75,4	69,6	58,1	73,2	65,5	68,36
Алматинская	23,3	23,7	23,6	27,2	27,3	25,02
Атырауская	43,2	45,3	43,8	71,1	84	57,48
Восточно-Казахстанская	43,5	49	44,7	45	49,5	46,34
Жамбылская	27	26,6	24,5	29,6	34,2	28,38
Западно-Казахстанская	52,9	61,1	61,6	68,4	68,3	62,46
Карагандинская	35,4	32,6	34,2	41,3	47,9	38,28
Кызылординская	70,8	78	75,8	62	52,5	67,82
Костанайская	32	37,8	37,7	38,6	37,4	36,7
Мангистауская	42,1	56,7	46,9	55,8	58,6	52,02
Павлодарская	65,1	69,5	72,3	82,8	85,6	75,06
Северо-Казахстанская	41,7	48,8	57	73,5	81,7	60,54
Южно-Казахстанская	25,3	28,5	26,6	28,5	36,5	29,08
г.Алматы	10,3	12,1	17,7	24,4	25,4	17,98
г.Астана	29,5	36,1	40,1	46,3	48,1	40,02

Таблица 7 - Заболеваемость туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в РК в 2006-2010 гг. (на 100 тыс. населения)

Наименование региона	Год					Среднее
	2006	2007	2008	2009	2010	
Республика Казахстан	3,7	5,8	8,5	8,5	10,5	7,4
Акмолинская	1,7	2,4	1,3	7,6	7,6	4,12
Актюбинская	2,7	3,1	12	10,5	8,7	7,4
Алматинская	3,2	4,3	8,4	11	15,8	8,54
Атырауская	5,4	13,2	18,5	16,7	22,8	15,32
Восточно-Казахстанская	4,6	8	11,2	13,7	15,2	10,54
Жамбылская	6,9	6,2	15,4	10,4	13,1	10,4
Западно-Казахстанская	6,5	7,2	10	9,3	13,7	9,34
Карагандинская	3,4	6	6,9	6,3	11,3	6,78
Кызылординская	5,9	5,1	13,1	2,7	15,4	8,44
Костанайская	3,2	5,2	4,4	12,5	4	5,86
Мангистауская	10	15,5	16,8	15,1	11,1	13,7
Павлодарская	5	6,6	13,3	7,2	9,8	8,38
Северо-Казахстанская	5,3	5,9	13,2	11,3	12	9,54
Южно-Казахстанская	0,7	5	1,7	2,4	4,3	2,82
г.Алматы	2,4	3,7	6,2	7,7	7,3	5,46
г.Астана	1,8	4,9	4,2	5,4	5,9	4,44

Таблица 8 - Болезненность туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в РК в 2006-2010 гг. (на 100 тыс. населения)

Наименование региона	Год					Среднее
	2006	2007	2008	2009	2010	
1	2	3	4	5	6	7
Республика Казахстан	53,2	54,4	49,8	52,9	61,6	54,38
Акмолинская	47,5	60,8	40,6	46,2	66,3	52,28
Актюбинская	64,1	56,4	88	90,2	97,4	79,22
Алматинская	44,5	35,2	32,9	38,5	44,3	39,08
Атырауская	62	92,8	126,4	122,3	141,5	109

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7
Восточно-Казахстанская	59	53,1	50,2	61,8	70,7	58,96
Жамбылская	59,6	65,6	67	54,3	61,3	61,56
Западно-Казахстанская	46,9	59,6	53	76,2	92,9	65,72
Карагандинская	68,2	78,3	54,2	53,6	70,9	65,04
Кызылординская	109,7	114,7	80,8	85,5	99,1	97,96
Костанайская	37,1	45,1	56,1	57	66,4	52,34
Мангистауская	134,4	113,7	83,9	82,5	75	97,9
Павлодарская	66	63,8	69,6	63	70	66,48
Северо-Казахстанская	81,5	64,8	63,1	69	82	72,08
Южно-Казахстанская	19,7	19,3	13,9	19	24,8	19,34
г.Алматы	34,1	37,2	25,1	32,3	38,3	33,4
г.Астана	45,4	51,9	47,8	42,4	42,7	46,04

Таблица 9 - Смертность от туберкулеза населения РК в 2006-2010 гг.(на 100 тыс. населения)

Наименование региона	Год					Среднее
	2006	2007	2008	2009	2010	
Республика Казахстан	20,3	18,1	16,9	12,9	10,6	15,76
Акмолинская	15	15,5	15,3	13,1	11,4	14,06
Актюбинская	24	23,9	17,1	12,6	8,8	17,28
Алматинская	7,8	8,6	7,1	4,9	4,1	6,5
Атырауская	21,8	16,7	15,3	10,8	9,7	14,86
Восточно-Казахстанская	24,9	22,6	25,1	20,9	18,1	22,32
Жамбылская	22,3	19,5	15,2	12,6	9,6	15,84
Западно-Казахстанская	20,9	20,7	20,4	14,5	10,6	17,42
Карагандинская	30,8	26,1	22,1	20,4	15,9	23,06
Кызылординская	21,5	20,7	19,6	15,5	11,1	17,68
Костанайская	22,6	21,3	20,2	15,2	11,1	18,08
Мангистауская	27,4	26,8	22,8	10,1	9,9	19,4
Павлодарская	31,7	29,6	24,6	16,3	13,3	23,1
Северо-Казахстанская	41,7	27,5	27,8	19,3	18,6	26,98
Южно-Казахстанская	9,7	10,1	11,9	9,6	7,3	9,72
г.Алматы	12,4	10,9	11,3	8	9,6	10,44
г.Астана	26,3	15,8	12,4	10,4	9,5	14,88

Таблица 10 - Ранжирование эпидемиологических показателей по туберкулезу в РК (в среднем за 2006-2010 гг.)

Область/город	Заболееваемость (1)	Ранг 1	заболеваемость детей (2)	Ранг 2	заболеваемость подростков (3)	Ранг 3	Заболееваемость ТБМЛУ (4)	Ранг 4	Интенсивный показатель рецидивов (5)	Ранг 5	Болезненность (6)	Ранг 6	Болезненность ТБМЛУ (7)	Ранг 7	Смертность (8)	Ранг 8	ИП в виде суммы мест
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Южно-Казахстанская	81,94	2	13,68	2	58,02	1	2,82	1	29,08	4	164,44	2	19,34	1	9,72	2	15
г.Алматы	73,24	1	11,46	1	95,88	3	5,46	4	17,98	1	121,76	1	33,4	2	10,44	3	16
Алматинская	95,38	3	35,74	14	83,34	2	8,54	10	25,02	2	194,7	3	39,08	3	6,5	1	38
Жамбылская	106,96	4	20,58	3	102,1 2	6	10,4	13	28,38	3	227,26	4	61,56	8	15,84	7	48
Акмолинская	154,98	14	26,36	6	137,2 2	9	4,12	2	41,6	8	328,72	13	52,28	5	14,06	4	61
Карагандинская	117,5	5	31,14	12	96	4	6,78	6	38,28	6	253,88	6	65,04	9	23,06	14	62

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Костанайская	134,36	9	27,62	9	139,68	10	5,86	5	36,7	5	280,1	7	52,34	6	18,08	11	62
г.Астана	163,04	16	26,40	7	295,56	16	4,44	3	40,02	7	291,02	8	46,04	4	14,88	6	67
Восточно- Казахстанская	131,36	7	31,04	11	126,8	7	10,5 4	14	46,34	9	227,92	5	58,96	7	22,32	13	73
Западно- Казахстанская	135,16	10	25,94	5	134,58	8	9,34	11	62,46	13	320,82	11	65,72	10	17,42	9	77
Северо- Казахстанская	143,16	12	28,58	10	96,26	5	9,54	12	60,54	12	295,32	9	72,08	12	26,98	16	88
Актюбинская	121,7	6	39,00	15	167,86	12	7,4	7	68,36	15	347,58	14	79,22	13	17,28	8	90
Павлодарская	132,42	8	35,00	13	143,92	11	8,38	8	75,06	16	323,96	12	66,48	11	23,1	15	94
Атырауская	156,48	15	25,44	4	242,38	15	15,3 2	16	57,48	11	415,42	15	109	16	14,86	5	97
Кызылордин ская	148,22	13	26,48	8	170,4	13	8,44	9	67,82	14	436,88	16	97,96	15	17,68	10	98
Мангистауская	138,62	11	40,50	16	206,32	14	13,7	15	52,02	10	314,12	10	97,9	14	19,4	12	102

После вычисления ИП для каждого региона их ранжировали от лучшего 1 до 16 места. Регионы, вошедшие в первый и последний квартили ранжированной совокупности, характеризуются низкой и самой напряженной эпидситуацией, соответственно, остальные – средней (таблица 11).

Таблица 11 - Ранжирование регионов Казахстана по интегральному показателю, отражающему благополучие эпидситуации по туберкулезу (в среднем за 2006-2010 гг.).

Регионы РК (область/город)	ИП по сумме мест*	ИП по среднему занятому месту	Итоговое место
Южно-Казахстанская	15	1,875	1
г.Алматы	16	2	2
Алматинская	38	4,75	3
Жамбылская	48	6	4
Акмолинская	61	7,625	5
Карагандинская	62	7,75	6
Костанайская	62	7,75	7
г.Астана	67	8,375	8
Восточно-Казахстанская	73	9,125	9
Западно-Казахстанская	77	9,625	10
Северо-Казахстанская	88	11	11
Актюбинская	90	11,25	12
Павлодарская	94	11,75	13
Атырауская	97	12,125	14
Кызылординская	98	12,25	15
Мангистауская	102	12,75	16

Как видно из таблицы, к группе регионов с самой неблагоприятной эпидситуацией относятся области западного Казахстана (Мангистасская, Атырауская), а также Павлодарская и Кызылординская области, а к группе с относительно низкой активностью – города Алматы, Южно-Казахстанская и Алматинская области. Вместе с тем, вероятно правильнее, при группировке регионов разделение их на 3 группы, соответственно исходя из 1/3 величины максимальной и минимальной суммы баллов, тогда диапазон показателей для регионов с низкой активностью эпидпроцесса будет 8-47,3, для регионов с высокой активностью $\geq 87,7-128$, со средней - $\geq 47,3-87,7$ баллов. В этом случае Актюбинская и Северо-Казахстанская области будут относиться к регионам с высокой активностью эпидпроцесса, а Жамбылская - со средней.

Таким образом, комплексная оценка эпидситуации по туберкулезу позволила нам провести типологизацию регионов Казахстана по степени эндемии, определить три группы регионов с относительно высокой, низкой и средней напряженностью эпидемиологической ситуации. Последующий выбор из каждой группы конкретных регионов для исследования внешне-средовых и внутренних факторов риска заболевания туберкулезом проведен экспертами НЦПТ МЗ РК. С учетом достаточности материально-технической базы, обеспеченности квалифицированным персоналом, вопросов логистики и пр. из группы регионов с высокой напряженностью эпидситуации ими выбрана Кызылординская область, со средней – Костанайская, с относительно низкой активностью – Алматинская область.

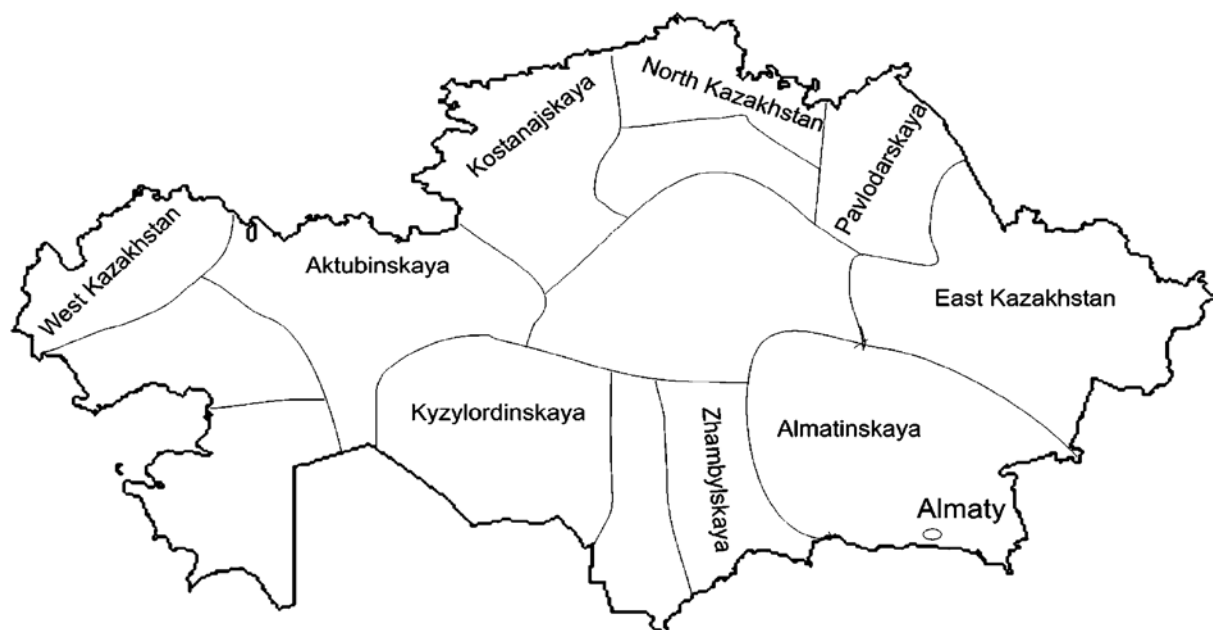


Рисунок 4 - Карта Казахстана, показывающая 14 областей (регионов) страны (Т.Кубика, 2005. Генотип Beijing является основной причиной МЛУ в Казахстане).

1.7 Критерии отбора

Участник с индексированным случаем должен отвечать следующим критериям:

1. 18 - 55 лет на момент скрининга;
2. Проживает по указанному им адресу более трех месяцев;
3. Не планирует переезд в ближайшие 12 месяцев;
4. Говорит по-русски или по-казахски;
5. Вновь диагностированный случай (в течение последних 3 месяцев) легочного туберкулеза – соответствует определению случая; и
6. Согласно записям в медицинской карте достаточно здоров, чтобы дать информированное согласие и заполнить материалы исследования.

Случаи легочного туберкулеза, подходящие для включения в исследование, диагностированные тремя способами:

1. Положительная культура – И-;
2. Положительный анализ мазка и подтверждение тестом амплификации нуклеиновой кислоты – ИЛИ -
3. Клинические и радиографические (рентгеновские) исследования показывают туберкулез, И реакция на лечение противотуберкулезными препаратами.

Один **контрольный участник из хозяйства** будет выбран из того же хозяйства, что и индексированный случай и должен отвечать следующим требованиям:

1. 18 - 55 лет на момент скрининга;
2. Участник с индексированным случаем проживает по указанному им адресу более трех месяцев;
3. Не планирует переезд в ближайшие 12 месяцев;
4. Говорит по-русски или по-казахски;
5. Достаточно здоров, чтобы дать информированное согласие и заполнить материалы исследования;
6. Ранее не выставлялся диагноз легочного туберкулеза, подходящий под определение в рамках исследования, подтвержденный местной противотуберкулезной больницей.

Один **контрольный участник из сообщества** будет выбран для каждого индексированного случая и должен отвечать следующим критериям:

1. 18 - 55 лет на момент скрининга;

2. Участник с индексированным случаем проживает по указанному им адресу более трех месяцев;
3. Не планирует переезд в ближайшие 12 месяцев;
4. Говорит по-русски или по-казахски;
5. Достаточно здоров, чтобы дать информированное согласие и заполнить материалы исследования
6. Ранее не выставлялся диагноз легочного ТБ, подходящий под определение в рамках исследования, подтвержденный местной противотуберкулезной больницей.

1.8 Стратегия выборки

В исследование будут набраны 1.800 участников; 200 случаев из каждой области (Алматинской, включая г. Алматы, Костанайской и Кызылординской) и два контрольных участника к каждому случаю. Объем участников к концу третьей волны исследования (18 месяц) ожидается около 89%, обеспечивая, таким образом, не менее 1.600 участников для проведения анализов.

Определения:

“Пораженный” участник определяется как лицо, получавшее лечение ТБ в прошлом или настоящем.

“Член хозяйства” определяется как член какой-нибудь семьи, живущей вместе и питающейся из одного котла.

Выбор случая

Все ТБ пациенты в Казахстане получают медицинские услуги местных государственных больниц. Случаи будут набраны среди таких стационарных больных.

Выбор контрольного участника

Контрольные участники будут соответствовать индексированным случаям с разницей в возрасте до 10 лет и по национальности. Каждый индексированный случай будет иметь двух соответствующих контрольных участников – одного соответствующего по домохозяйству и одного по сообществу.

Один контрольный участник из домохозяйства будет выбран случайным методом из того же домохозяйства среди всех подходящих его членов.

Ожидается, что число повторных случаев ТБ будет небольшим в рамках исследования.

“Вторичный случай” – это случай, возникающий в хозяйстве индексированного случая в период отслеживания.

Случаи активного туберкулеза среди общего населения по оценкам составляют около 0,1% в год. Отслеживание 600 контрольных домохозяйств в среднем с 10 членами в каждом в течение 18 месяцев примерно даст только 10 неродственных случаев. Результаты предварительных исследований показывают, что заболеваемость составляет 0,8 % в год, поэтому мы можем ожидать выявления около 69 вторичных случаев в этих домохозяйствах.

Один контрольный участник будет случайным образом выбран из того же сообщества, что и индексированный случай. Будет определена местная поликлиника, обслуживающая индексированный случай, и будет составлен список всех домохозяйств, которые она обслуживает. Из этого списка будут случайным образом выбраны домохозяйства, в которых каждый взрослый член пройдет скрининг на отбор в исследование, а контрольный участник будет выбран случайным методом с использованием таблицы Киша.

Метод Киша

Метод Киша – это техника, позволяющая случайным способом выбрать одного члена домохозяйства. Она может быть использована для выбора внутри домохозяйства, независимо от метода выбора самих домохозяйств. Это статистически строгая техника и ранее использовалась в Казахстане.

1.9 Генетическое исследование семьи

Биопробы для суб-исследования генетики хозяина будут получены от 2120-2150 лиц, включая а) 600 вновь выявленных случаев легочного ТБ у пациентов в 3 выбранных областях Казахстана: Алматинская, включая город Алматы Костанайская и Кызылординская области; б) 600 контрольных из домохозяйств; в) 600 независимых контрольных из сообщества; и г) 320-350 членов домохозяйств с ТБ в нем, где поражены более одного родственника (распределение по сайтам неизвестно).

Утвержденная схема будет выглядеть следующим образом (см. рисунок 1. Схема набора участников):

1. Для пациентов с ТБ рекрутировать их супругов в качестве контрольных из домохозяйства. Это даст отличного неродственного непораженного экологического контрольного. Если супруга нет, рекрутировать любого неродственного непораженного контактного из домохозяйства, а в качестве третьего варианта рекрутировать родственного контрольного из домохозяйства.

2. Определить всех пациентов, сообщающих о пораженном родственнике (1 степени родства: родитель/ребенок/брат/сестра/супруга или второй степени родства: бабушки и дедушки/тети/дяди/двоюродные братья/сестры).

3. Для всех таких пациентов, у которых в семейном анамнезе туберкулез, рекрутировать всех доступных членов семьи (родителей /братьев /сестер /супруга) и выполнять стандартные процедуры и составить генеалогическое древо (Примечание: в случае больного ребенка мы не будем его привлекать к исследованию, но зарегистрируем этот случай для исключения предвзятости)

Для каждой семьи с несколькими пострадавшими определить и рекрутировать соответствующую семью, где только один член поражен (соответствует индексу по сроку начала / национальности /исследовательскому сайту).

1.10 Сроки проведения исследования

Сроки и поток участников предлагаемого исследования представлены в таблице 2. Предлагаемое исследование будет проводиться в два этапа: (1) этап подготовки, и (2) основной этап исследования. **Подготовительный этап**, охватывающий первые 12 месяцев, включает в себя подготовку участников исследования, доработку дизайна, методов, оценки исследования и протоколов исследования, разработку версии оценки ACASI, набор и обучение персонала проекта. Подготовительный этап также включает обзор литературы, сбор и проведение вторичного анализа данных по ключевым показателям наблюдения за туберкулезом. Исследовательская группа должна подготовить документ для распространения результатов исследования в известном рецензируемом научном журнале.

Основной этап исследования начнется с 13 месяца с набора и регистрации участников опытной группы (больных туберкулезом из 4 регионов Казахстана) и двух контрольных групп. По два участника контрольной группы будет выбрано для каждого индекс-участника: один - из семьи участника, зараженного туберкулезом, а другой - из случайно выбранной семьи, живущей в населенном пункте.

Таблица 12 - Период времени/Поток участников (N = 1600). (П/М = Последующие мероприятия)

Основной этап	Исследование исходного состояния/ наблюдение на 12 месяце	Наблюдение на 6 месяце / Наблюдение на 18 месяце
Год 1	Подготовительная деятельность с 1 по 8 месяц	
Год 2	Подготовительная деятельность с 9 по 12 месяц	
Месяцы с 13 по 24	1600	1520
Год 3		
Месяцы с 25 по 36	1440	1260
Год 4		
Месяцы с 37 по 48	Анализ данных и распространение	

Все 1800 участников будут зарегистрированы в течение 6 месяцев, начиная с месяца 13 по 18 месяц. Наблюдение через 6 месяцев будет проводиться с 18 по 24 месяц; наблюдение через 12 месяцев будет проводиться с 25 по 31 месяц. Остальное время проекта будет потрачено на анализ данных, составление отчетов и документации и распространение результатов. Исследование будет состоять из 5 посещений: П1 - набор, П2 – исследование исходного состояния; ПЗ – наблюдение через 6 месяцев; П4 - наблюдение через 12 месяцев. Каждое посещение будет включать следующие оценки:

П1 – набор: оценка критериев права на избрание / исключение

П2 – исследование исходного состояния: базовое исследование, культура (из тубдиспансера), кровь

ПЗ – наблюдение через 6 месяцев: исследование через 6 месяцев; культура (только применительно к рецидиву случаев туберкулеза, у больных туберкулезом)

П4 – наблюдение через 12 месяцев: исследование через 12 месяцев; культура (только применительно к рецидиву случаев туберкулеза, у больных туберкулезом).

На рисунке 5 приведена схема рекрутинга, которая будет использоваться в сотрудничестве с местными партнерами в полевых условиях.

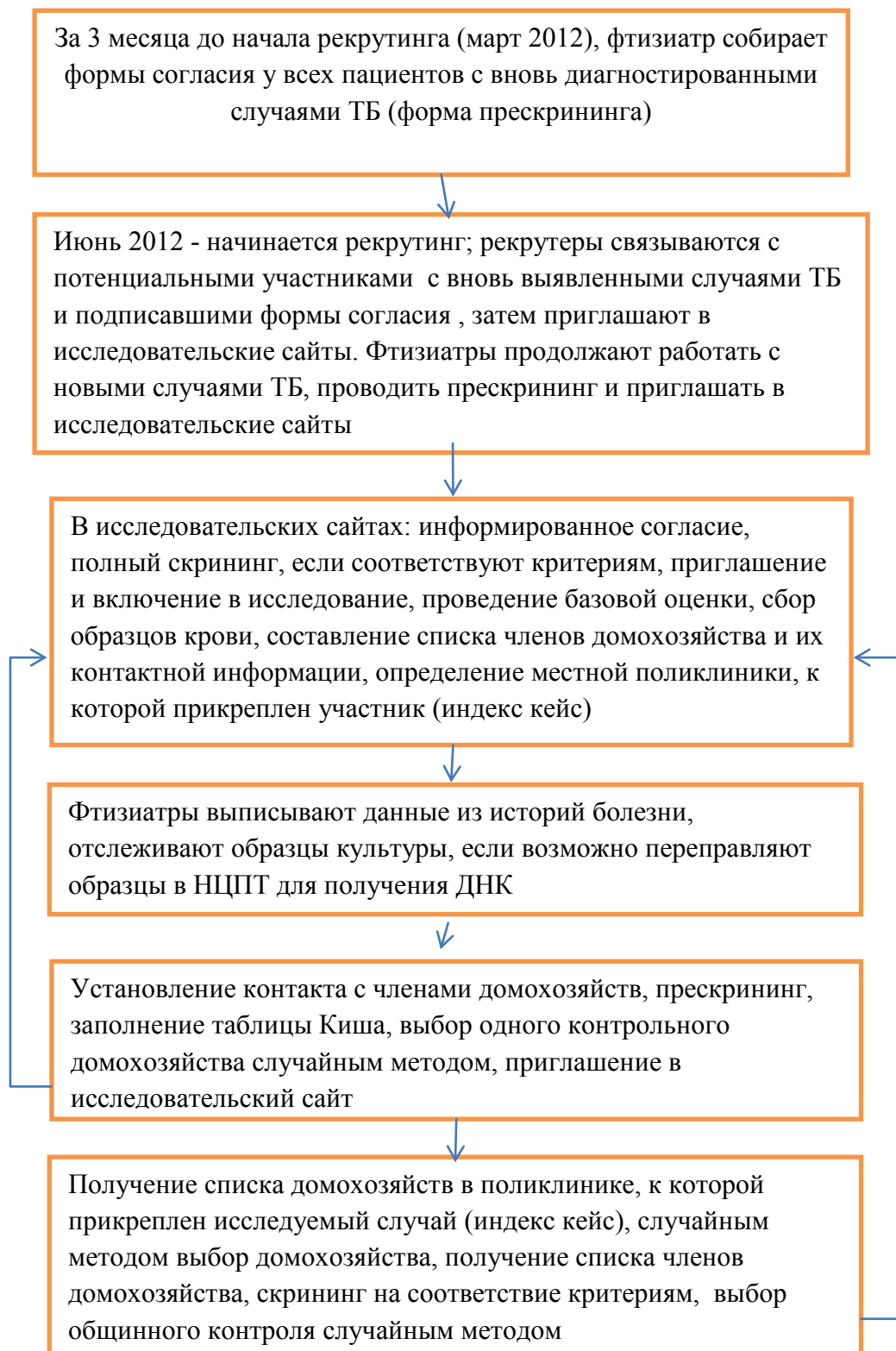


Рисунок 5 - Схема рекрутинга

1.11 Разработка исследовательских инструментов, включая опросники и формы

Исследовательская группа провела обширный обзор литературы для определения переменных, которые связаны с повышенной уязвимостью к ТБ и МЛУ ТБ. Был составлен список таких переменных, которые были систематизированы по основным доменам, которые должны входить в инструменты исследования.

Основные домены инструмента исследования:

- Демография
- Миграция
- Медицинские услуги
- Глобальное здоровье
- ТБ
- Диабет
- Статус ВИЧ и ВГС
- Курение
- Употребление алкоголя
- Употребление наркотиков
- Факторы риска ВИЧ
- Психическое здоровье
- Физическая активность
- Социальная поддержка

Команда искала инструменты с высокой надежностью и достоверностью, насколько это возможно (пример приведен в таблице 13). Другие критерии выбора относились к предыдущему использованию инструментов или шкал в Казахстане, Центральной Азии или бывшем Советском Союзе. Группа рассмотрела ряд шкал, например, по демографическому исследованию (DHS), казахстанскому исследованию проблем здоровья и питания (KHAN – ES, 2002-2004), оценке уровня жизни, Таджикистан – 2009, исследованию множественных кластерных индикаторов, тестов на идентификацию нарушений, связанных с алкоголем (AUDIT), глобальное курение среди взрослого населения, обзору здоровья в мире, Многомерную шкалу восприятия социальной поддержки (MSPSS), анкету по международной физической активности (IPAQ). Два других измерения использовались с целью создания инструмента для данного исследования, и проекты ЦИГЗЦА Возрождение и Шелковый путь к здоровью были адаптированы к ситуации в Казахстане, были проведены пилотные испытания и в настоящее время они реализуются в Республике. Начальный инструмент был

разработан на английском языке в Excel для простоты в совместной работе и дальнейших усовершенствований. Группа исследователей из США и сотрудники ЦИГЗЦА рассмотрели каждую позицию инструмента для проверки пригодности к местным условиям. Следующие шаги будут включать обзор языка инструмента местными партнерами в Казахстане и последующий пересмотр.

Таблица 13 - Краткое описание измерений ключевых медиаторов модераторов и первичных результатов переменных (полный вариант приведен в Приложении А)

Измерение	Переменные	Название шкалы	Надежность	Предыдущее использование		Комментарии
				Казахстан	Центральная Азия/бывший Советский Союз	
1	2	3	4	5	6	7
Модераторы и медиаторы						
Демография/ общие сведения	Возраст, дети, экономическое положение, качество воздуха, качество воды, образование, национальная принадлежность, пол, рост, качество жилья, качество воздуха в помещении, институционализация истории, язык, семейное положение, род занятий, религия, статус резидентов, вес	Социально-демографический опрос	--			
		Опрос по демографическому здоровью (DHS); KZ DHS 1999	--	у	Азербайджан, Украина	
		Казахстан: опрос по проблемам здоровья и питания (KHAN-ES) (2002 - 2004)				Фактические позиции не доступны онлайн, ссылка Facchini и др. 2008
		Социально-демографическое анкетирование / ЦИГЗЦА ШП	--	У		
		Опрос по демографическому здоровью (DHS); KZ DHS 1999	--	у	Азербайджан, Украина	

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6	7
		Социально-демографическое анкетирование / ЦИГЗЦА ШП				
		Опрос по демографическому здоровью (DHS); KZ DHS 1999	--	у	Азербайджан, Украина	
		Исследование уровня жизни (LSMS) – Таджикистан 2009		п	Таджикистан	Особые позиции пересылки
		Исследование множественных кластерных индикаторов		В процессе 2010-2011	В процессе или запланировано на 2011-2012: Беларусь, Молдова, Туркменистан, Украина, Узбекистан	
История миграции /статус	Миграция, рождение, страна, гражданство, экономические условия, история, намерения, цели, профессии, статус проживания, социальная поддержка	Исследование уровня жизни (LSMS) – страны бывшего Советского Союза		У		Имеются данные по LSMS – Казахстан 1996 , а также новый вариант, не проверенный в Казахстане
		Шелковый Путь		у		
Психическое здоровье	Депрессия	Краткая опись симптомов (BSI)		У	Использовано в предыдущих исследованиях	

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6	7
Причастность в настоящее время к уголовным делам	Вовлеченность в уголовных делах в настоящем и в прошлом	Социально-демографическое анкетирование / ЦИГЗЦА ШП	--	Y		
Алкоголь/употребление алкоголя в настоящем и прошлом	Употребление алкоголя; частота употребления; количество	Оценка рискованного поведения/ШП	.67 - .88	Y		
		Тест на определение нарушений, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT)	0,8 6			

Язык выбранных шкал был адаптирован к местным условиям. Заключительный вариант инструмента будет переведен на русский язык и пересмотрен по завершении пилотного тестирования. Пересмотренный вариант затем будет переведен на казахский язык, и обе версии будут внесены в компьютерную программу Dat Stat, которая дает возможность аудио- и видео-презентации вопросов и вариантов ответов на компьютере. У технологии ACASI есть множество преимуществ перед другими методами сбора данных. Целостность данных обеспечивается их автоматическим вводом в базу данных. Вопросы анкеты регулируются унифицированным способом для всех участников, и переход к следующему вопросу осуществляется автоматически. Участникам с ограниченным уровнем грамотности предоставляется помощь посредством голоса и видео-разверток, а дружественное к пользователю видео дает направляющие указания на протяжении всего опроса. Будет разработан бумажный вариант анкеты, сотрудники исследования проведут ее пилотные испытания, а затем она будет проверена САВ. Эти новые, переведенные инструменты будут сначала пропилотированы штатом, пересмотрены, затем пройдут пилотные испытания с 6 лицами (3 мужчинами, 3 женщинами), отвечающими критериям отбора в исследование.

Dat Stat имеет ряд преимуществ, в качестве безопасной веб-программы. Во-первых, исследование можно администрировать в интервью лицом к лицу в автономном режиме, а затем войти в Dat Stat, либо сотрудник, проводящий интервью, может ввести его

непосредственно в электронном формате, либо интервью может быть управляемым самими участниками. Эта черта очень важна, учитывая ограниченный доступ в интернет в некоторых регионах. Информацию в Dat Stat можно скачать во многие часто используемые программы менеджмента данных и статистики, включая Excel, SPSS и SAS. Кроме того, использование безопасного вебсайта Dat Stat для хранения секретных данных минимизирует риск, связанный с бумажными копиями интервью или информации, необходимой для обеспечения конфиденциальности. Вариант проведения электронного опроса в Dat Stat сотрудниками или самими участниками снижает затраты и нагрузку на персонал по внесению данных, а также дает возможность немедленного доступа к данным в реальном времени.



Рисунок 6 - Экран сбора данных в Dat Stat.

1.12 Разработка исследовательских протоколов, включая протоколы по молекулярной эпидемиологии и исследованию генетики хозяина

Группа работала совместно над разработкой исследовательских протоколов, которые включают следующее:

- Дизайн и методы исследования (Н.Эль-Бассел, С.Галеа, Н.Шлугер, Т.Муминов, А.Терликбаева)
- Протокол выборки (Н.Эль-Бассел, С.Галеа, С.Эрмосила, Л.Бартковяк)
- Протокол рекрутинга и удержания (Л.Гилберт, А.Терликбаева)
- Протокол по микробактериологии и генетике *M.tuberculosis* (Т.Абилдаев, А.Акильжанова, Х.Крейсвирт)
- Протоколы по генетике хозяина (А.Акильжанова, А.Гарави)
- Менеджмент данных (С.Эрмосила, А.Терликбаева, Г.Мергенова)

- GIS-кодирование и картирование (Ф.Акиянова, Ш.Примбетова)
- Клинические протоколы по ТБ (Н.Шлугер, Т.Абилдаев)

Дизайн и методы исследования – в протоколе описаны всеобъемлющие вопросы исследования и соответствующие эпидемиологические подходы к измерению возможных факторов риска ТБ в Казахстане. Приведено объяснение и обоснование выбранных методов и суб-компонентов: кейс-контроль, когорта домохозяйств и генетические аспекты дизайна.

Выборка - протокол описывает причины выбора сайта и критерии отбора или отклонения участников исследования. Кроме того, в нем описаны методы выбора домохозяйств и контрольных участников из сообщества.

Рекрутинг и удержание - в протоколе описаны различные стратегии, которые будут применены, чтобы вызвать интерес рекрутируемых людей в исследовании, а затем поддерживать доброжелательные отношения с участниками с течением времени, чтобы удержать большое число первоначально привлеченных к проекту.

Протокол молекулярно-эпидемиологического исследования описывает компонент исследования, направленный на определение различных штаммов *M. Tuberculosis*, распространенных в Казахстане. В протоколе приводится обоснование проведения генетического анализа, географического мониторинга и картирования передачи.

Геномное исследование – в протоколе описан компонент исследования по изучению генетических полиморфизмов человек, которые могут усилить восприимчивость к *M. tuberculosis*. В протоколе также дано описание того, какой человек подходит для исследования и какие полиморфизмы представляют интерес.

План управления данными – протокол описывает способы сбора данных во время подготовки исследования, его организации, анализа, распространения результатов, обеспечения конфиденциальности, а также технические протоколы хранения и менеджмента базы данных.

Клинические протоколы ТБ - описывают скрининг и ведение больного и контактных с ним лиц. Процедуры включены для описания симптомов и других форм медицинского обследования ТБ и ВИЧ, а также инструкции по ведению случая с целью надзора за лечением больного и обеспечения хорошей приверженности такому лечению. Были адаптированы и переведены существующие протоколы Департамента Здравоохранения Штата Нью-Йорк и Международного Союза Борьбы с Туберкулезом и Болезнями легких.

2 АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

По данному разделу ставились задачи по сбору выбранных параметров из базы данных Института Географии РК и Национального Центра по борьбе с туберкулезом, с созданием сводного набора данных, проведению анализа для выявления значимых факторов риска заражения активным туберкулезом МЛУ ТБ на областном уровне в Казахстане и написанию статьи на английском языке об эпидемиологической обстановке по ТБ в Казахстане, исходя из анализа существующей базы данных, и публикация ее в одном из ведущих международных журналов по здравоохранению/эпидемиологии.

2.1 Анализ параметров и составление списка значимых показателей

Командой специалистов составлен полный список параметров (показателей), полученных в НИГ и НЦПТ. Институтом Географии получены данные из различных официальных источников, таких как данные Агентства РК по статистике, Республиканская санитарно-эпидемиологическая станция МЗ РК и т.д. Ими используются как данные на национальном, так и на уровне области и района. Все отобранные для анализа параметры распределены в следующие категории:

- Демографическая ситуация в Казахстане на 2001-2010 гг. (население Казахстана по областям и районам; плотность населения, соотношение мужчин и женщин, соотношение городского и сельского населения; этнический состав; рождаемость, смертность, детская смертность; гендерная и возрастная структура; миграция (внутренняя и внешняя); материнская смертность).
- Частота новых случаев заболевания среди населения за 2000, 2005, 2007, 2009 годы (общая заболеваемость среди населения; частота заболевания кровеносной системы, частота заболевания дыхательных путей, частота заболевания желудочно-кишечного тракта; заболеваемость вирусным гепатитом; заболеваемость со злокачественным течением болезни; новые случаи заболевания ТБ).
- Социально-экономические показатели (индекс бедности населения, ВВП, уровень безработицы; уровень экономической пассивности; уровень потребления мяса; обеспеченность жильем; макроэкономические показатели; уровень дохода ниже прожиточного минимума; доход меньше чем продуктовая корзина).
- Экологические показатели (сернистый газ, монооксид углерода, окислы азота; радиация).

2.2. Материалы и методы

Командой исследователей был получен Национальный Регистр больных туберкулезом из НЦПТ за период с 2007 по 2011 год. Поскольку данные были получены только за 8 истекших месяцев 2011 года, они не могли учитываться в анализе. В Национальном Регистре (2007-2010 г.) содержалось приблизительно 70500 записей, в которых указывались только очень ограниченные сведения: дата рождения, возраст, регистрационная группа, тип заболевания (мы получали данные только о новых случаях), дата регистрации, локализация ТБ процесса (легочная или внелегочная форма), полная формулировка диагноза (согласно ICD 10). Нами также были запрошены данные о факторах риска, социально-экономическом и профессиональном статусе пациентов, однако они были получены в агрегированном виде на областном уровне. Также были получены сводные статистические отчеты по областям за 2007-2010 годы.

Деперсонифицированные данные из обоих источников были получены в Microsoft Access 2010, Excel 2010, и Word 1997-2003. Вся идентифицирующая информация о пациенте была удалена из полученной базы данных в НЦПТ до передачи и начала изучения и анализа. Были соблюдены все мероприятия и процедуры по организации хранения и обработки данных с целью обеспечения самого высокого уровня защиты информации. Был проведен описательный статистический анализ для областного и национального уровня в Microsoft Excel 2010, SAS 9.2 и представлен в ArcGIS 10.

В ходе детальной проверки и анализа данных, предоставленных в данном исследовании, было обнаружено множество несоответствий и неточностей, в определениях, в процедуре сбора информации. Такие неточности и несоответствия изучаются нашими специалистами в тесном сотрудничестве с нашими партнерами по исследованию: со специалистами НЦПТ и НИГ.

2.2 Статья

Подготовленная по результатам исследования статья ставит своей целью выявить и выбрать наиболее значимые факторы риска заражения активной формой туберкулеза, а также мультирезистентной формой ТБ на областном (периферийном) уровне в Казахстане. Поскольку заболеваемость и территориальная распространенность меняются от области к области, в настоящем исследовании устанавливаются определяющие факторы, влияющие на такие региональные колебания. Анализируя данные, предоставленные Национальной

Программой по борьбе с туберкулезом РК, мы сравнили отягощенность между областями и установили наиболее весомые факторы риска (Приложение Е. Проект Статьи).

2.3.1 Основные результаты

В таблице 15 представлены заболеваемость и распространенность туберкулеза в Казахстане в период с 2007 по 2010 годы согласно данным НЦПТ. По отчетным данным в 2007 году заболеваемость туберкулезом равнялась 126.4 случаям на 100,000 населения, а в 2010 году эта величина уменьшилась до 95.3 случаев на 100,000 населения. Соответственно, распространенность снизилась с 283.6 случаев на 100,000 в 2007 году до 166.3 случаев на 100,000 населения в 2010 году. Напротив, заболеваемость МР формой ТБ увеличилась за тот же период с 5.8 случаев на 100,000 в 2007 году до 10.5 случаев на 100,000 в 2010 году, а распространенность увеличилась с 54.4 случаев на 100,000 в 2007 году до 61.6 случаев на 100,000 в 2010 году.

Таблица 14 - Распространенность и новые случаи заболевания ТБ в Казахстане в 2007 – 2010 гг.

Параметры	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Заболеваемость туберкулезом (на 100,000 населения)	126.4	125.5	105.3	95.3
Распространенность туберкулеза (на 100,000 населения)	283.6	201.4	180	166.3
Заболеваемость мультирезистентным туберкулезом (на 100,000 населения)	5.8	8.5	8.5	10.5
Распространенность мультирезистентного туберкулеза (на 100,000 населения)	54.4	49.8	52.9	61.6

Figure 1A. Tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis incidence in Kazakhstan from 2006 - 2010

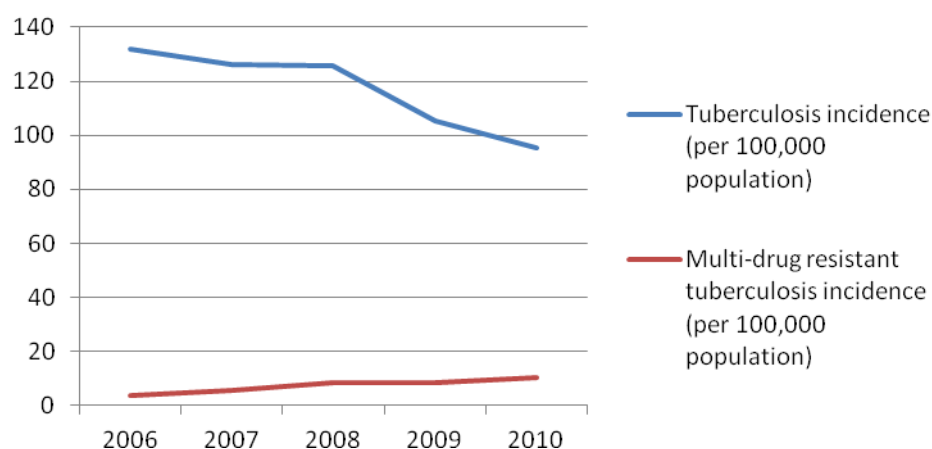


Рисунок 7 – Заболеваемость туберкулезом и МЛУ ТБ в Казахстане за 2006-2010 гг.

Figure 1B. Tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis prevalence in Kazakhstan from 2006 - 2010

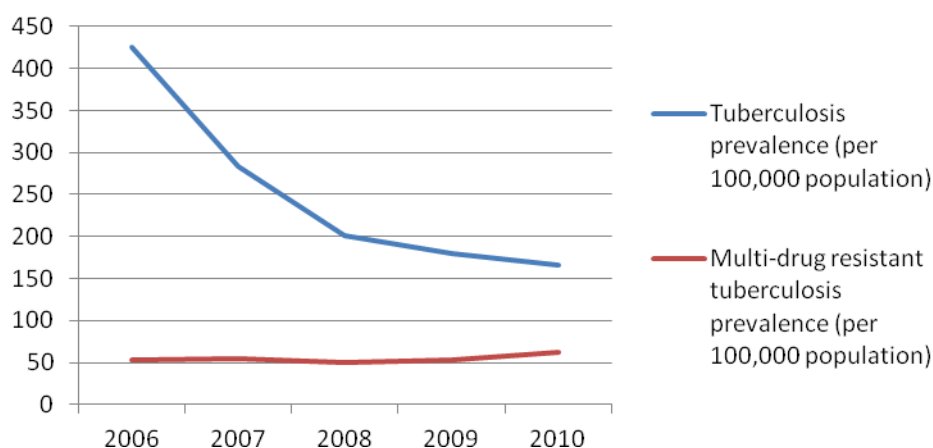


Рисунок 8 – Распространенность туберкулеза и МЛУ ТБ в Казахстане за 2006-2010 г.г.

Существует много предполагаемых движущих факторов заболеваемости туберкулезом, таких как эпидемиологическое, социальное и демографическое окружение. В Таблице 2А показаны ключевые показатели населения из числа известных, которые влияют на заболеваемость и распространенность туберкулеза в других категориях. В период с 2006 года до 2010 года общее население Казахстана выросло с 15,396,878 до 16,036,075. Плотность населения на национальном уровне осталась прежней и составила 5.7-5.9 человек на квадратный километр, а соотношение городского и сельского населения увеличилось незначительно с 1.346 до 1.159. Доля мужчин и женщин составила 0.928. Общая чистая миграция населения колебалась от интенсивной 33,041 в 2006 году до слабой 1,117 в 2008 году. В процентном соотношении население Казахстана в 2010 году составляло 61.12% казахов, 24% русских, и еще остальные десять наиболее значимых этнических групп вместе составили 14.88% населения. По данным за 2009 год (последний год для которого имеются данные), 26.02% населения были моложе 16 лет, 63.73% населения было в возрасте от 16 до 63 лет, а остальные 10.25% были старше 63 лет. Такое соотношение оставалось постоянным на всем протяжении исследования.

Индекс бедности, рассчитанный в НИГ, основывался на ключевых экономических показателях, и уменьшался с наивысшей отметки 19.3 в 2007 году до своего самого низкого значения 15.7 в 2009 году. Внутренний валовой продукт страны, в пересчете на тенге 2010 года, увеличивался с 10,213,731 в 2006 году до 16,100,315 в 2009 году. Средний доход и уровень занятости соответственно увеличились, а уровень безработицы и экономической пассивности снижались на всем протяжении исследования.

На национальном уровне риски, связанные с экологией, выбросами твердых частиц и другими выбросами оставались на одном и том же уровне на всем протяжении исследования. Напротив, уровень сернистого газа снизился с 1300.7 до 779.8.

Таблица 15 - Общие характеристики населения Казахстана

Параметры	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
<i>Демографические</i>					
Общее население *	15,396,878¥	15,396,878	15,571,506	15,776,492	16,036,075
Плотность населения (кол-во чел. на кв. км*)	n/a	5.7	5.7	5.8	5.9
Доля городского и сельского населения*	n/a	1.346	1.131	1.137	1.159
Доля мужчин и женщин *	n/a	0.928	0.927	0.927	0.928
Чистая миграция*	33,041¥	10,962	1,117	7,502	n/a
Этнический состав*					
Казахи	n/a	59.18%	59.83%	60.47%	61.12%
Русские	n/a	25.63%	25.08%	24.53%	24.00%
Другие (не русские или казахи)	n/a	15.20%	15.09%	18.11%	14.88%
Возраст физ. лиц на 1,000 населения (% населения)					
< 16 лет €	3,984.8 (25.88%)	4,011.6 (25.76%)	4,082.3 (25.88%)	4,172.8 (26.02%)	n/a
16 – 63 лет €	9,824.3 (63.81%)	9,967.2 (64.01%)	10,084.2 (63.92%)	10,220.2 (63.73%)	n/a
> 63 лет €	1,587.8 (10.31%)	1,592.7 (10.23%)	1,610.0 (10.21%)	1,643.1 (10.25%)	n/a

Продолжение таблицы 15

Параметры	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
<i>Социально-экономические показатели</i>					
Индекс бедности населения*	n/a	19.3	17.8	15.7	n/a
Валовой внутр. продукт ¥ (2010 тенге)	10,213,731	12,849,794	16,052,919	16,100,315	n/a
Средний доход¥ (месячный доход, тенге / работника)	40,790	52,479	60,805	67,333	n/a
Общее количество безработ. (на 1,000 населения)€	625.4	597.2	557.8	554.5	n/a
Уровень занятости % €	92.2%	92.7%	93.4%	93.4%	n/a
Уровень безработицы % €	7.8%	7.3%	6.6%	6.6%	n/a
Экономическая пассивность , степень % €	30.3%	29.6%	28.9%	29.3%	n/a
<i>Естественная среда, показатели</i>					
Выброс твердых частиц*	n/a	717.6	688.7	639.1	n/a
Все отработ. газы *	n/a	2915	2643.1	2320	n/a
Сернистый газ *	n/a	1300.7	1078.5	779.8	n/a
	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
* Первичные данные ИГ † Журнал учета Национальной Программы по борьбе с туберкулезом ¥ Брошюра «Регионы Казахстана», данные Агентства РК по статистике € Казахстан в цифрах www.stat.gov.kz					

Ключевые характеристики случаев заболевания туберкулезом, полученных из журнала учета Национальной Программы по борьбе с туберкулезом, представлены в таблице 2 В. Факторами риска, установленными при диагностике заболевания, являются: если заболевание является результатом контакта с больным ТБ или МР формой ТБ (5% и <1% в 2010 году, соответственно); сопутствующий диабет (2% в 2010 году); употребление наркотиков или алкоголя (1% и 2% в 2010 соответственно); нахождение в местах лишения свободы за последние два года (2% в 2010 году); ребенок либо представитель другой

уязвимой группы (1% в 2010 году); персонал противотуберкулезного учреждения либо работники мест лишения свободы (<1 % для обоих факторов, 2010 год); молодые мамы (2%); нерегулярный прием противотуберкулезных препаратов (<1% , 2010 год); или мигрант (3%, 2010 год). И что характерно, в более чем 85% случаев невозможно было установить при диагностике фактор риска.

Рассматривая случаи туберкулеза в 2010 году (см. Таблицу 2В) с точки зрения статуса занятости населения, отмечается, что безработные составляют большую часть (52%), следующую большую категорию традиционно составляют разнорабочие, сезонные рабочие (14%). В других категориях, составляющих менее 10% каждая, указаны служащие (белые воротнички), фермеры, пенсионеры, студенты, предприниматели, дети, заключенные под стражу, задержанные, медперсонал (в местах лишения свободы и за их пределами), и другие.

Заболеваемость туберкулезом снизилась с 2006 года по 2010 год, в то время как заболеваемость МР формой туберкулеза увеличилась. На Рис 1А и 1В сравниваются показатели заболеваемости и распространенности туберкулеза и МР ТБ в период с 2006 по 2010 год. В то время как удалось существенно снизить уровень заболеваемости и распространенности ТБ, бремя мультирезистентной формы возросло.

Таблица 16 - Характеристика заболеваемости туберкулезом в Казахстане

Параметры	2007 г (%)	2008 г (%)	2009 г (%)	2010 г (%)
Общее кол-во зарег. новых случаев †	18,290	19,311	16,608	15,617
<i>Факторы риска</i>				
Зарегистрированный контракт больного ТБ†	928 (5%)	1034 (5%)	862 (5%)	739 (5%)
Зарегистрированный контакт больного с мультирезист. формой ТБ†	28 (00%)	62	64	72
Диабет †	252 (1%)	284 (1%)	263 (2%)	246 (2%)
Употребление наркотиков †	58	51	47	44
Употребление алкоголя †	787 (4%)	639 (3%)	398 (2%)	346 (2%)
Лишены свободы за посл. 2 года†	70	74	53	52
Ребенок или юноша от родителей уязв. группы†	362 (2%)	271 (1%)	237 (1%)	175 (1%)
Персонал противотубер. заведения†	1	1	0	3

Продолжение таблицы 16

Параметры	2007 н (%)	2008 н (%)	2009 н (%)	2010 н (%)
Персонал мест заключения†	31	28	21	18
Молодые мамы (роженицы за 1 год) †	204 (1%)	397 (2%)	330 (2%)	323 (2%)
Нерегулярно принимающие противотуберкулезные препараты†	14	43	23	24
Мигранты †	174 (1%)	922 (5%)	444 (3%)	417 (3%)
Неизвестные факторы риска†	15,883 (87%)	15,953 (83%)	14,173 (85%)	13,451 (86%)
<i>Социально-экономические показатели</i>				
Статус занятости †				
Служащие (белые воротнички)†	1,365 (7%)	1,406 (7%)	1,246 (8%)	1,048 (7%)
Рабочие†	2,707 (15%)	2,681 (14%)	2,302 (14%)	2,234 (14%)
Фермеры †	8	7	8	4
Заклученные †	893 (5%)	994 (5%)	816 (5%)	868 (6%)
Студенты†	1,566 (9%) или 975 (5%)	1,522 (8%) или 1,066 (6%)	1,401 (8%) или 967 (6%)	1,293 (8%) или 843 (5%)
Индивидуальный предприниматель†	465 (3%)	139 (1%)	92 (1%)	84 (1%)
Безработный†	9,029 (49%)	10,054 (52%)	8,655 (52%)	8,088 (52%)
Дошкольник†	45	160 (1%)	140 (1%)	141 (1%)
Заклученные на текущий момент†	6	8	5	11
Задержанные†	0	0	2	3
Персонал исправительных учреждений†	13	128 (1%)	141 (1%)	106 (1%)
Медперсонал противотуберкулезных учреждений†	13	32	35	30
Другие†	1,006 (6%)	1,083 (6%)	748 (5%)	832 (5%)
* исходные данные ИГ РК † Журнал учета Национальной программы по борьбе с туберкулезом ‡ Брошюра «Регионы Казахстана», Данные Агентства РК по статистике				

3 КАРТОГРАФИРОВАНИЕ

По данному разделу работы ставилась задача провести обзор литературы с точки зрения выявления социально- демографических, экономических и экономических показателей, определяющих факторы риска ТБ и МЛУ ТБ, отобрать ключевые показатели для включения в гео- информационную базу данных и географическое картографирование, на основании собранных данных провести картографирование по отобранным показателям, разработать карты территориального распределения случаев заболеваемости ТБ и МЛУ ТБ и карты изменения заболеваемости в зависимости от времени (2006-2010 гг.) и разработать процедуры по гео- картографированию новых случаев заболевания туберкулезом отдельных лиц для второго года функционирования проекта.

Был проведен обширный обзор литературы (см. выше) для отбора ключевых параметров с целью включения их в геоинформационную базу данных и географическое картографирование. Командой специалистов был также сделан обзор данных хранящихся в Институте Географии РК: социально-демографические, экономические и экологические данные. Ключевые показатели населения и областей, включенные в геоинформационную базу данных и использованные для геокартирования, описаны в Таблице 6. Параметры, включенные в геоинформационную базу данных, отображены на картах и в анализе (см. Приложение С).

3.1 Создание геоинформационной базы данных и картографирование факторов, определяющих восприимчивость к туберкулезу и заболеваемости населения Республики Казахстан туберкулезом на основе использования программного обеспечения ArcGIS Desktop 10, Microsoft Access 2007 для отражения результатов научно-технической программы

Собран, обработан и проанализирован большой массив официальной достоверной информации, которая структурирована и адаптирована к геоинформационной программе ArcGIS 10. В базу данных вошли статистические данные по демографии, социально-экономическим и экологическим условиям проживания населения РК, а также данные по заболеваемости населения туберкулезом. Основное назначение создаваемой базы и геоинформационных карт – интеграция пространственной информации в разрезе административных областей и районов РК с данными по демографическим, социально-экономическим и экологическим факторам, определяющим восприимчивость населения РК к туберкулезу и данными по заболеваемости населения РК туберкулезом.

Структура базы данных по заболеваемости населения РК туберкулезом создана также на основе применения Классификатора административно-территориальных объектов (КАТО) и в большей степени содержит данные в разрезе областей, реже – районов. Наличие в SQL Server 2008 функции экспорта данных позволяет преобразовывать таблицу с кодами КАТО в форматы приложения MS Excel, MS Access (рисунок 9).

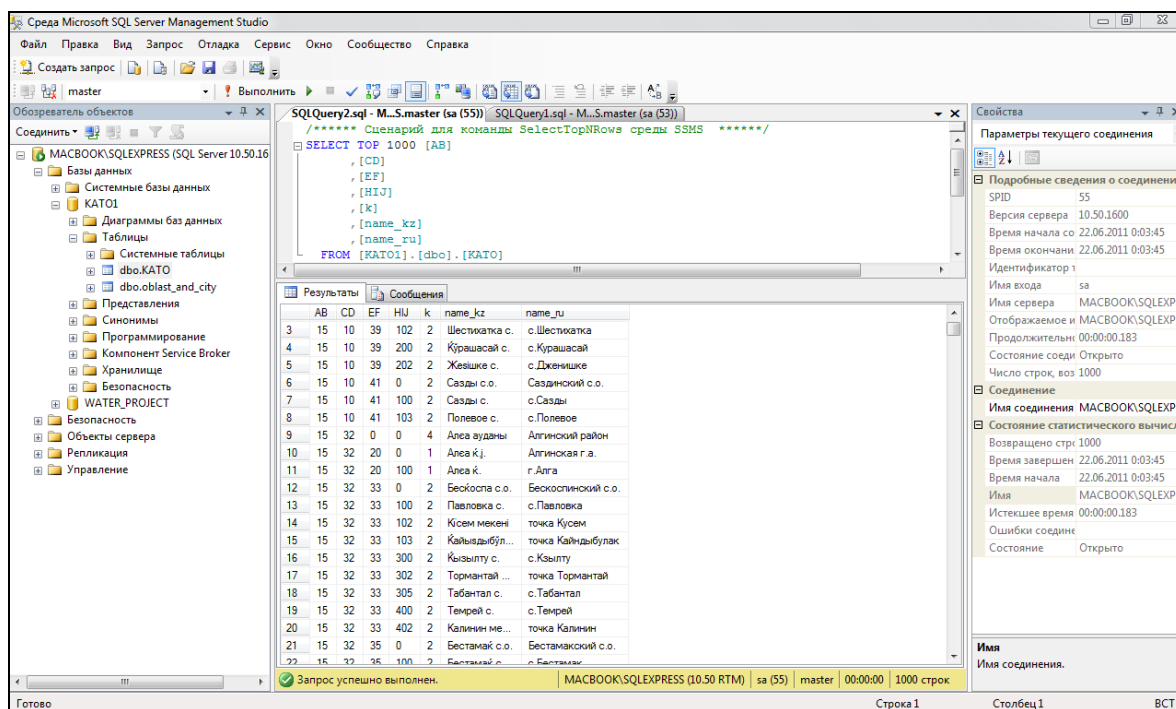


Рисунок 9– Выборка таблицы КАТО из СУБД SQL Server 2008

3.2 Картографирование демографической ситуации РК в динамике, в разрезе областей, районов

3.2.1.1 Социально-демографические показатели

Осуществление программы демографического развития Республики Казахстан на 2005-2010 гг. позволило добиться к 2006 г. стабилизации и роста уровня рождаемости, сокращения уровня смертности и роста ожидаемой продолжительности жизни населения, снижения отрицательного сальдо миграции. За этот период созданы предпосылки к устойчивому росту численности населения страны, которое к началу 2011 г. составила 16 млн. 36 тыс. человек и увеличилась на 7,8% [97, 98] (рисунок 10).

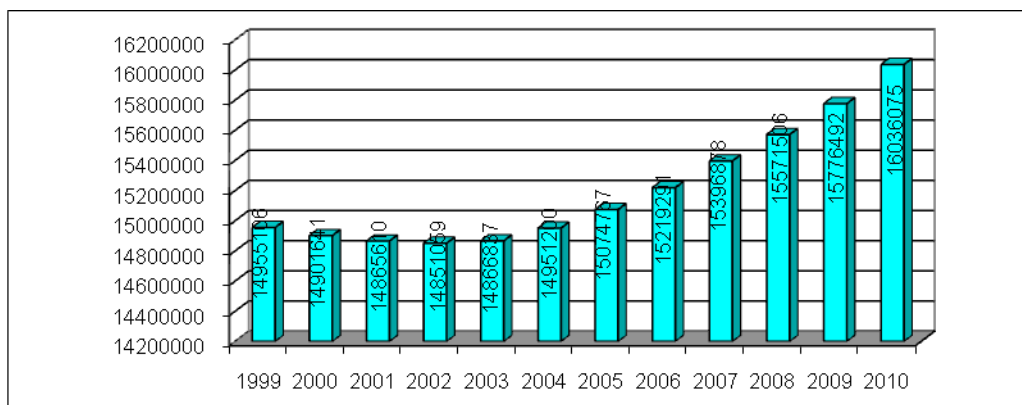


Рисунок 10 – Динамика численности населения РК, чел

Республика Казахстан остается одной из самых малонаселенных стран мира. На начало 2010 г. население составило 16,04 млн. человек, плотность населения - 5,9 чел./км². Характерно неравномерное распределение жителей, самой густонаселенной является Южно-Казахстанская область (20,7 чел./км²). В Кызылординской, Актюбинской и Мангистауской областях отмечается самая низкая плотность населения (2,4 - 3,1 чел./км²) (рисунок 11) [97].

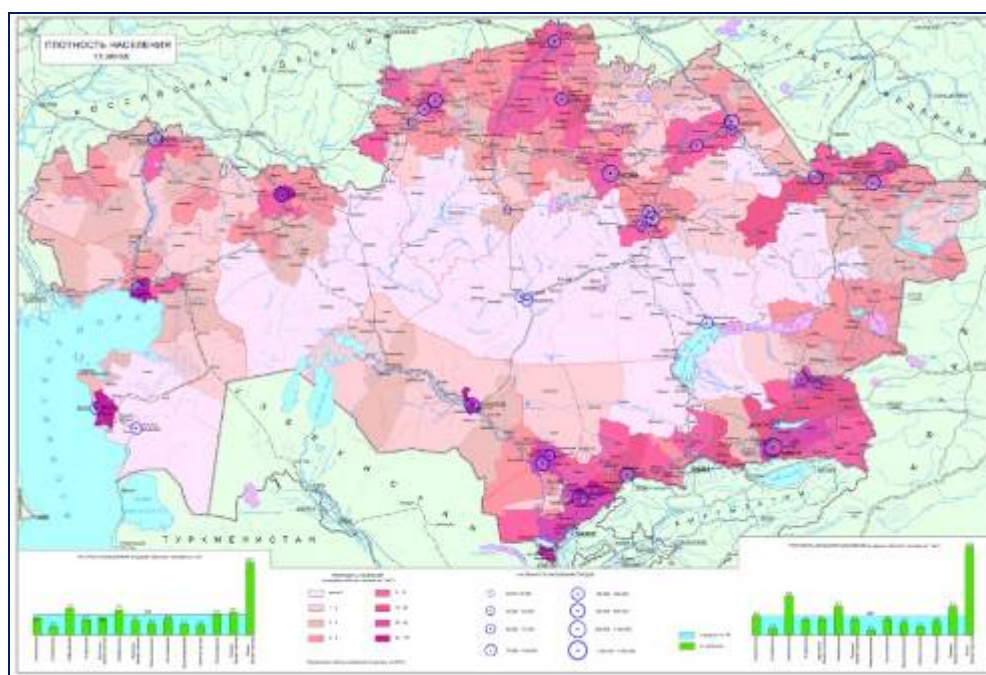


Рисунок 11 – Карта плотности населения РК

Сравнительный анализ за 20-летний период показывает снижение плотности населения к 2000 г., что было связано с резким сокращением численности населения (рисунок 10) [98].

В 2000 г. самая высокая плотность населения отмечена в Махтааральском (135,7 чел./км²) и Сайрамском (128,5 чел./км²) административных районах Южно-Казахстанской области, самая низкая – в Улытауском административном районе Карагандинской области

(0,2 чел./км²). В 2010 г. максимальные значение плотности населения зафиксированы в Мунайлыском районе Мангистауской области (170,8 чел./км²).

Оптимизация пространственной организации жизнедеятельности человека, постоянное стремление приспособиться к существующим природным, историческим, экономическим и другим условиям способствовало выделению основных форм расселения: городского и сельского. Сельское население республики на начало 2010 г. составляло 46,3% от всего населения. Сельское население преобладает в Алматинской области (76,1%), Кызылординской (60,8%), Северо-Казахстанской (64,2%), Южно-Казахстанской (62,5%), Жамбылской (58,1%), Западно-Казахстанской (54,7%), Акмолинской (54,8%) [1,2]. Наиболее урбанизированными являются Карагандинская, с удельным весом городского населения 78,4%, и Павлодарская (66,6%) области (рисунок 12).

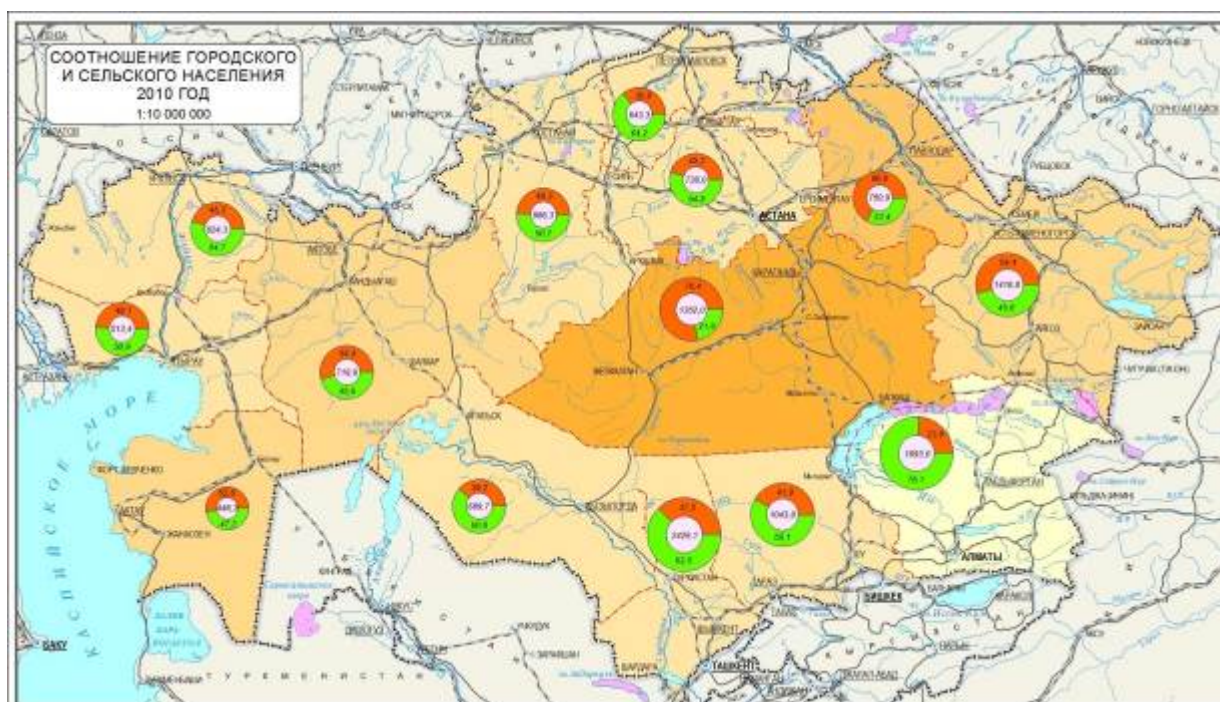


Рисунок 12 – Соотношение городского и сельского населения

Административно-территориальные преобразования сократили численность городского населения на 800 тыс. человек, или на 8,8%, за период 1989-1998гг. в основном за счет эмиграции за пределы РК, а с 2006 по 2010гг. на 1,03 % [97, 98].

Под влиянием негативных демографических и социально-экономических факторов в 90-х годах, произошли серьезные изменения в половозрастной структуре населения Казахстана. Одним из показателей, характеризующих эколого-демографические процессы, является соотношение мужского и женского населения. Удельный вес мужчин среди городского населения в стране в 2010г. составил 46,5% (в 1989г. – 47,5%), а в сельской

местности – 49,9% (в 1989г. - 49,6%) [97, 98, 99]. В целом по республике общая численность мужчин за период с 1989 по 2010гг. снизилась на 3,3%, численность женщин за этот период сократилась на 2,0%, [97, 98].

О наличии трудового потенциала в республике свидетельствует анализ половозрастной структуры населения. Доля трудоспособного населения на начало 2010 г. в Казахстане составила 63,9%. В последние годы наблюдается положительная тенденция общей численности населения в возрасте 15-29 лет и лиц в возрасте 45-59 лет. Динамика возрастной структуры населения РК наглядно иллюстрируется на рисунке 12 [97, 101, 102].

Сохраняется существенная разница между соотношениями отдельных возрастных групп населения в сельской и городской местности, хотя и в каждой из них также происходят определенные изменения. Из таблицы, составленной по данным переписей, видно, что на селе доля детей (0-9лет) значительно больше (за счет многодетности отдельных семей), чем в городской местности. Настораживает низкий удельный вес более активной и квалифицированной части населения в трудоспособном возрасте (30-59 лет) в сельской местности по сравнению с городской. На селе также продолжает расти удельный вес лиц возраста 60 лет и старше.

В связи с введением в стране с 1 января 1998 года новых возрастных групп населения по трудоспособности для мужчин –16-62 года, для женщин – 16-57 лет, вместо действовавших до этого 16-59 и 16-54 лет соответственно, сложились принципиально новые соотношения в возрастной структуре населения РК. За последнее десятилетие отметилась тенденция сокращения доли населения моложе трудоспособного возраста на 5 % и доли населения старше трудоспособного возраста на 1,5%. За период 1999-2010 гг. в стране отмечается рост удельного веса групп населения трудоспособного возраста, которое увеличилось на 6,3% и составило в 2010г. – 63,9%, по отношению к 1999г. – 57,6%. Рост трудоспособного населения за период с 1999 - 2010гг. наблюдался среди мужского населения с 60,5%, до 63,9%, среди женского населения с 54,9% до 61,5%. В то же время необходимо учесть, что на каждые 100 человек в возрасте от 20 до 59 лет включительно ныне приходится около 18 жителей страны в пожилом возрасте (60 лет и старше) против 20,7 человека – в 1999 году.

Главным источником роста численности населения остается естественный прирост населения республики. Абсолютные и относительные величины естественного прироста населения в аридных зонах РК характеризуются общей тенденцией снижения. Резкие изменения в демографической ситуации РК произошли в 90-е годы, когда наблюдалось увеличение миграционного оттока населения за пределы страны. Одновременно наблюдалось значительное снижение рождаемости, до 14,6‰ в 1999г. по сравнению с 1990 г.

– 25,5‰ и значительное повышение смертности населения до 10,7‰ в 1995г. по сравнению с 1990 г. – 6,9‰, что привело к ускоренному падению уровня естественного прироста населения. С 2000 года естественный прирост в республике стал существенно расти: с 70162 человек в 1999 году (4,7‰) до 221877 - в 2010 году (13,59‰), который за указанный период увеличился на 151,7 тыс. человек [97,100,101] (рисунок 11).

Показатели естественного движения населения в городской и сельской местности отличаются незначительно в пользу села, и в 2010 г. имели значения 13,39‰ и 13,84‰ [97,100] (рисунок 15).

Высокие значения естественного прироста населения отмечаются на юге и юго-западе республики, районы с депопуляцией отмечаются на востоке, севере и северо-востоке Казахстана. В настоящее время, наиболее высокие показатели естественного прироста населения отмечены в Мангистауской области (23,35‰), Южно-Казахстанской области (29,09‰), Астана г.а. (20,45‰) и Кызылординской области (20,19‰). Наиболее низкие показатели естественного прироста отмечаются в Северо-Казахстанской (1,25‰), Костанайской (2,4‰) Восточно-Казахстанской (5,12‰), Акмолинской (5,7‰) областях [97,100].

С 2002 г. по настоящее время рождаемость населения постепенно увеличивается, и составила в 2010 г – 367752 человека, причем в городской показателя рождаемости выше, чем в сельской местности. Это можно объяснить более высоким уровнем жизни городского населения, а также совершенной системой здравоохранения и образования [97,98,100].

Уровень смертности среди населения страны возрос в 2003-2005г. - до 10,4‰, после чего произошло его снижение, и уже в 2010 г. показатель составил – 8,94‰ [1,2,4]. На изменение показателя уровня смертности оказало влияние снижение уровня смертности населения от злокачественных новообразований, от болезней органов дыхания и от инфекционных и паразитарных болезней. В этот же период вырос уровень летальных исходов от болезней системы кровообращения и органов пищеварения. Остается высокой смертность населения от несчастных случаев, отравлений и травм.

Миграция населения

Миграции сыграли огромную роль в жизни Казахстана - страны с огромной, слабозаселенной и малоосвоенной территорией, значительной пространственной дифференциацией уровня, темпов социально-экономического развития и соответственно уровня жизни населения.

В начале 70-х годов возрос процесс оттока части населения Казахской ССР за ее пределы. Данный процесс усилился в последнем десятилетии XX века, когда из республики в 1990-1999гг. эмигрировали 2 млн. 873 тыс. человек (в том числе 1626 тысяч – в первой

половине десятилетия и 1247 тысяч – во второй) против 939 тысяч иммигрировавших (отрицательное миграционное сальдо превысило 1 млн. 934 тыс. человек). С 1999 года в республике прекратилась интенсивная миграция ее населения за пределы страны, а в 2004 г., впервые за последние десятилетия, сложилось положительное сальдо миграции, что объясняется стабилизацией экономики страны, введением частной собственности, широкими возможностями проявления личной предпринимательской инициативы и улучшением условий жизни населения. За период с 1999 по 2010гг. в Казахстане абсолютные размеры сальдо миграции изменились с отрицательного значения (-123,7) тыс. в 1999г. до положительного значения (15,5 тыс.) в 2010г. [98,103].

Новая тенденция во внешней миграции населения страны наметилась в последнем десятилетии; когда, сократилось общее число эмигрантов, более чем в 6 раз со 165 тысяч человек в 1999 г. до 26,6 тысячи в 2010 г. В 2010г. возросло также число иммигрантов до 42,0 тысяч против 41,3 тысячи в 1999 году, что определило положительного сальдо миграции в целом по стране (рисунок 13) [98,103].

Таким образом, в стране за последнее десятилетие улучшилось положение с внешними миграционными процессами. Общее число эмигрантов из страны в 2010 г. сократилось до 26,6 тыс., а число переселившихся в нашу страну из соседних государств возросло до 42,0 тыс. человек [98,103].

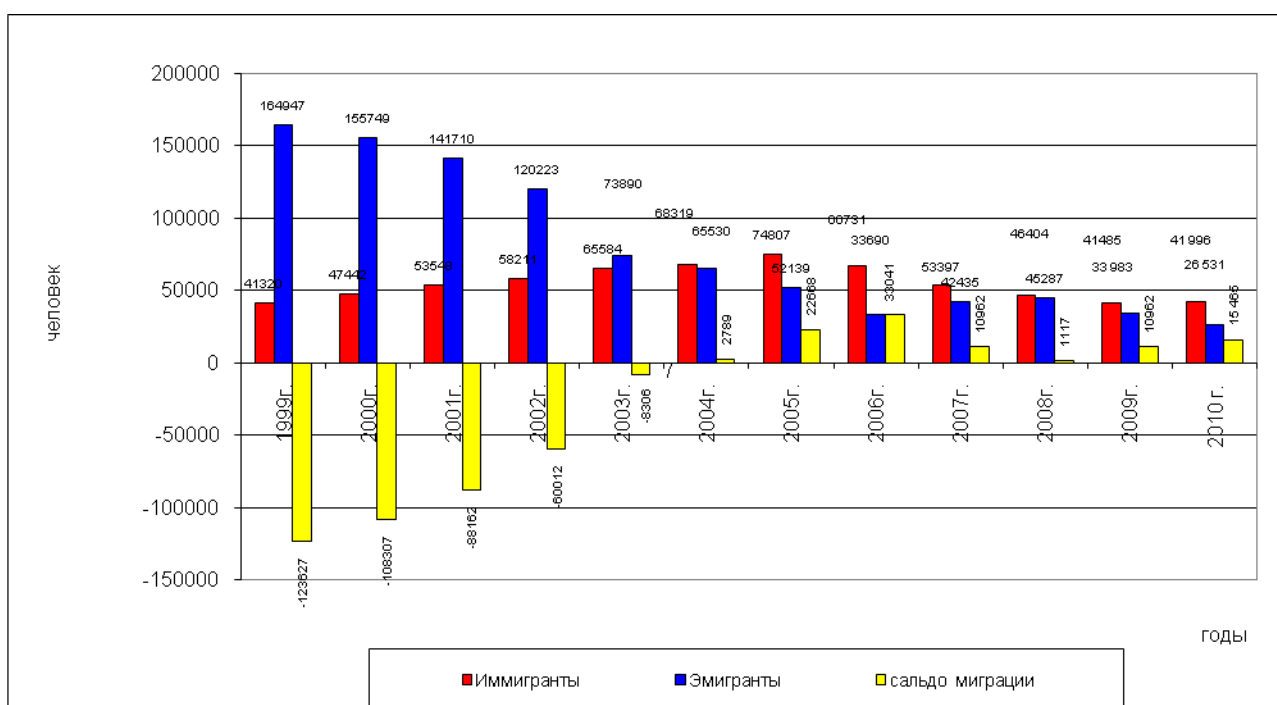


Рисунок 13 – Международная миграция населения РК, чел.

3.2.2 Картографирование социально-экономической ситуации РК в динамике в разрезе областей, районов

Влияние социальных факторов, включающих уровень жизни, обеспеченность объектами здравоохранения и профессионализм медицинского персонала, по мнению российских ученых, в общей доле факторов воздействующих на здоровье населения, составляет порядка 30% [104]. Социальные факторы определяются рядом макро и микро показателей - от уровня социально-экономического развития страны до индивидуальных семейно-личностных особенностей.

Одним из важных социальных факторов является показатель продолжительности жизни населения, определяющий уровень социального благополучия страны. В 2010 г. этот показатель в среднем по стране составил 68,4 года, у мужчин - 63,5, у женщин - 73,3 лет (рисунок 14) [104]. Несмотря на то, что с самого начала 2000 г. сохраняется тенденция стабильного увеличения продолжительности жизни среднего статистического казахстанца (рисунок 19), тем не менее, он на порядок ниже таких стран как, например, Андора (82,5), Япония (82,1), Канада (81,2) и др.



Рисунок 14 - Динамика ожидаемой продолжительности жизни населения РК

Низкие показатели продолжительности жизни населения в Казахстане связаны с наличием различных причин, таких как низкий уровень жизни, обусловленный низкими доходами населения. Так, 6,5% населения Казахстана (свыше миллиона человек) имеют доходы ниже прожиточного минимума. Географически бедное население больше всего расположено в таких промышленно развитых регионах страны, как Мангистауская область, ЮКО, ВКО и др. (рисунок 14), а также в отдаленных сельских районах и в малых городах. На селе доля бедного населения составляет в среднем 39%, а в некоторых регионах - более 80%; городская бедность массово представлена в малых депрессивных городах.

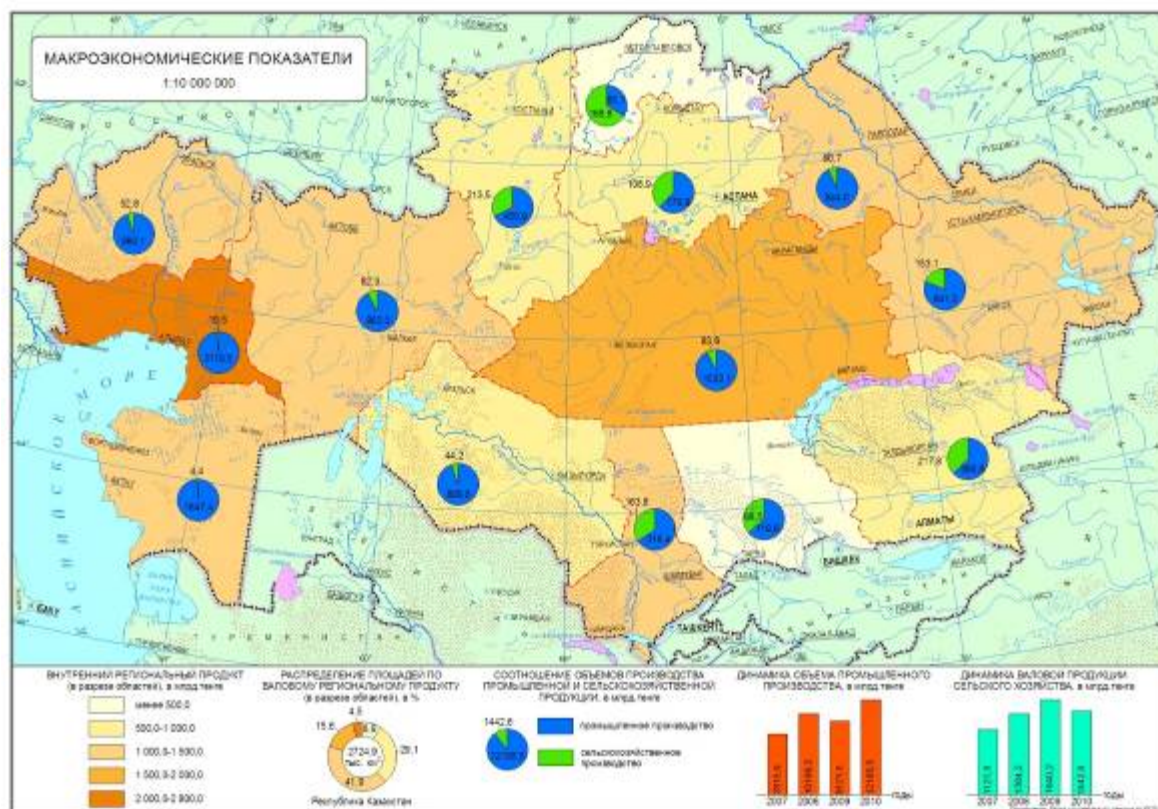


Рисунок 15 - Макроэкономические показатели

Также одной из актуальных проблем в рассматриваемом аспекте является обеспечение населения качественной водой. Особенно эта проблема остро встает в депрессивных городах и сельских населенных пунктах. В настоящее время более 350 населенных пунктов употребляют воду из открытых источников без очистки и обеззараживания, из них только 86 населенных пунктов обеспечивается привозной водой.

Наряду с низкими доходами населения, существует проблема отсутствия возможностей трудоустройства, в основном для сельского населения и населения депрессивных малых городов. Так, уровень экономической неактивности в 2010 г. составил 28,8%. В региональном плане уровень экономической неактивности в основном сконцентрирован на западе, центре, востоке и юго-востоке страны. Экономически неактивное население увеличивает группу риска из числа молодежи, детей, безработных, пожилых людей, инвалидов.

Сложная ситуация с заболеваемостью туберкулезом в стране также связана с недостатком учреждений здравоохранения, сокращением доступности бесплатного медицинского обслуживания, снижением доступности лекарственной помощи социально уязвимым группам населения.

Даже материальная состоятельность не является гарантией доступа к чистой воде, качественному питанию, качественному медицинскому обслуживанию и др. Ожидать улучшения проблем с заболеваемостью и в целом качества жизни населения возможно только при комплексном решении социальных, экономических и экологических проблем.

3.2.3 Картографирование экологической ситуации по выбросам вредных веществ в атмосферу в разрезе областей и крупных промышленных городов РК

В настоящее время во многих странах мира проблемы экологии городов привлекают внимание в связи с неблагоприятным для здоровья горожан состоянием городской среды, ростом заболеваемости и снижением продолжительности жизни городского населения, что подтверждается официальной статистикой. Особенно остро экологические проблемы стоят в индустриально развитых городах. Урбанизация является основным фактором изменения окружающей среды ввиду роста концентрации промышленных предприятий, автотранспорта, населения, что сопровождается значительными изменениями природных условий и ландшафтов в городах и пригородах, возникновением в них специфических природных явлений, ухудшением экологических качеств городской среды [11].

Достоверно, что для XXI века характерны как несомненные достижения в науке, так и трагические события (природные катаклизмы, смена политических и экономических режимов, смертоносные войны, эпидемии неизвестных и известных заболеваний и т. д.). Естественная смена поколений проходит в сложных экологических, экономических и социальных условиях, что отрицательно сказывается на здоровье и ухудшает генофонд нации. Известно, что здоровье зависит от биологических возможностей человека, социально-экономической среды, природно-климатических условий.

По данным экспертов ВОЗ, влияние экологических факторов (состояние окружающей среды) на здоровье населения, или популяционное здоровье, оценивается в среднем на 18-20%, 50-52% зависит от экономической обеспеченности и образа жизни людей, 20-22% от наследственных факторов, 7-12% - от уровня медицинского обслуживания. Существуют и другие оценки, в которых влиянию качества среды отводится уже 40-50% причин заболеваний [11]. Так, хозяйственная деятельность человека все чаще становится основным источником загрязнения окружающей среды, тем самым сюда поступают в больших количествах газообразные, жидкие и твердые отходы производств.

Загрязнение атмосферы. За сутки человек вдыхает около 12-15 м³ кислорода, а выделяет приблизительно 580 л углекислого газа. Поэтому атмосферный воздух является одним из основных жизненно важных элементов окружающей нас среды. Особенно губительно действует на человека загрязнение атмосферы в тех случаях, когда метеорологические условия способствуют застою воздуха над городом. Содержащиеся в атмосфере вредные вещества воздействуют на человеческий организм при контакте с поверхностью кожи или слизистой оболочкой. Наряду с органами дыхания загрязнители поражают органы зрения и обоняния, а воздействуя на слизистую оболочку гортани, могут вызвать спазмы голосовых связок. Вдыхаемые твердые и жидкие частицы размерами 0,6-1,0 мкм достигают альвеол и абсорбируются в крови, некоторые накапливаются в лимфатических узлах.

Загрязненный воздух раздражает большей частью дыхательные пути, вызывая бронхит, эмфизему, астму. К раздражителям, вызывающими эти болезни, относятся SO₂ и SO₃, азотистые пары, HCl, HNO₃, H₂SO₄, H₂S, фосфор и его соединения. Пыль, содержащая окислы кремния, вызывает тяжелое легочное заболевание - силикоз. Исследования, проведенные в Великобритании, показали очень тесную связь между атмосферным загрязнением и смертностью от бронхитов. Признаки и последствия действий загрязнителей воздуха на организм человека проявляются большей частью в ухудшении общего состояния здоровья: появляются головные боли, тошнота, чувство слабости, снижается или теряется трудоспособность.

Выбросы вредных веществ в атмосферу от стационарных источников, расположенных на территории РК, в 2010 г. составили 2 226,6 тысяч тонн (таблица 17).

Таблица 17 - Выбросы в атмосферу загрязняющих веществ, отходящих от стационарных источников за 2010 г., тыс.т.

Республика Казахстан	2 226,6
Акмолинская	72,9
Актюбинская	125,3
Алматинская	74,7
Атырауская	97,8
Западно-Казахстанская	58,1
Жамбылская	19,3
Карагандинская	661,2
Костанайская	114,5
Кызылординская	29,0
Мангистауская	68,6
Южно-Казахстанская	40,7
Павлодарская	572,5
Северо-Казахстанская	77,8
Восточно-Казахстанская	147,0
г. Астана	56,2
г. Алматы	11,0

В настоящее время уровень загрязнения атмосферы в городах РК очень высок. Контроль загрязнения атмосферы на территории РК осуществляется в 28 городах, система наблюдений включает 78 станций. По данным станций наблюдений, максимальные разовые концентрации таких загрязняющих веществ как пыль, оксид углерода, диоксид азота, аммиак, сероводород, сероуглерод, фенол, фтористый водород иногда многократно превышают ПДК. Стало типичным 10-ти кратное и 5-ти кратное превышение этой величины в подавляющем большинстве городов, особенно по диоксиду азота и пыли (рисунок 16). При этом во многих городах воздух загрязнен сразу несколькими вредными веществами, а также фиксируется высокий уровень загрязнения воздуха бенз(а)пиреном. Более 8 млн. человек населения РК испытывают воздействие различных вредных веществ, содержащихся в воздухе населенных пунктов в концентрациях 10 ПДК и выше.

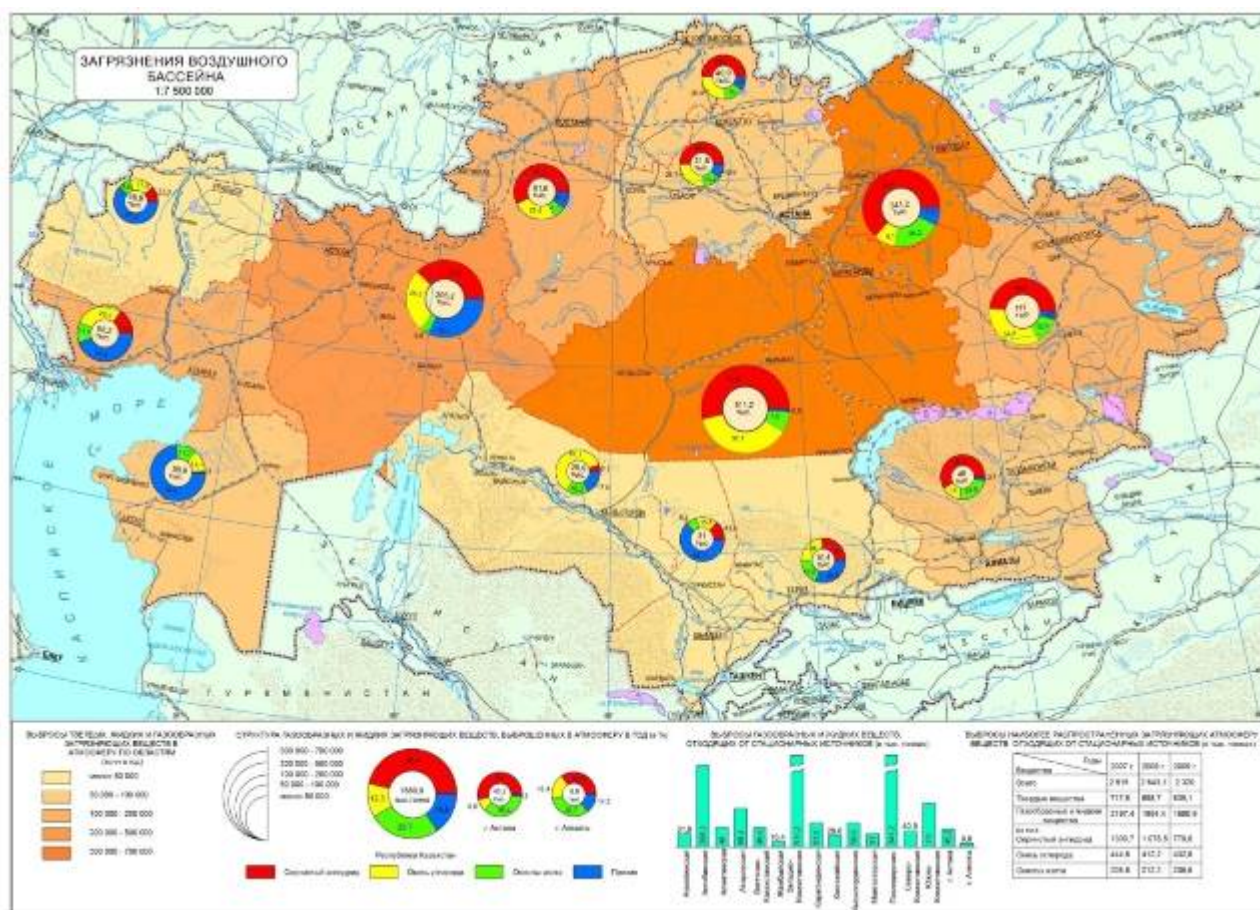


Рисунок 16 – Загрязнение воздушного бассейна РК

Согласно данным Казгидромета, основными загрязняющими веществами в атмосферном воздухе населенных мест остаются взвешенные вещества: диоксид серы, диоксид азота, сероводород, оксид углерода, фенол, формальдегид, углеводороды, свинец.

Поступающие в атмосферу оксиды углерода, серы, азота, углеводороды, соединения свинца, пыль и т.д. оказывают различное токсическое воздействие на организм человека:

СО- бесцветный и не имеющий запаха газ. Воздействует на нервную и сердечно-сосудистую систему, вызывает удушье. Токсичность СО возрастает при наличии в воздухе азота, в этом случае концентрацию СО в воздухе необходимо снижать в 1.5 раза;

NO, N₂O₃, NO₅, N₂O₄ (оксиды азота). В атмосферу выбрасывается в основном диоксид азота NO₂— бесцветный не имеющий запаха ядовитый газ, раздражающе действующий на органы дыхания. Особенно опасны оксиды азота в городах, где они взаимодействуют с углеводами выхлопных газов, где образуют фотохимический туман - смог. Отравленный оксидами азота воздух начинает действовать с легкого кашля. При повышении концентрации NO, возникает сильный кашель, рвота, иногда головная боль. При контакте с влажной поверхностью слизистой оболочки оксиды азота образуют кислоты HNO₃ и HNO₂, которые приводят к отеку легких;

SO₂- бесцветный газ с острым запахом, уже в малых концентрациях (20-30 мг/м³) создает неприятный вкус во рту, раздражает слизистые оболочки глаз и дыхательных путей;

Углеводороды (пары бензина, метана и т.д.). Обладает наркотическим действием, в малых концентрациях вызывает головную боль, головокружение и т.п. Так при вдыхании в течение 8 часов паров бензина в концентрации 600 мг/м³ возникают головные боли, кашель, неприятные ощущения в горле;

Альдегиды. При длительном воздействии на человека альдегиды вызывают раздражение слизистых оболочек глаз и дыхательных путей, а при повышении концентрации отмечается головная боль, слабость, потеря аппетита, бессонница;

Соединения свинца. В организм через органы дыхания поступает примерно 50% соединений свинца. Под действием свинца нарушается синтез гемоглобина, возникает заболевание дыхательных путей, мочеполовых органов, нервной системы. Особенно опасны соединения свинца для детей дошкольного возраста. В крупных городах содержание свинца в атмосфере достигает 5-38 мг/м³, что превышает естественный фон в 10 000 раз.

3.2.4 Радиоэкологическая ситуация территории РК

Одним из важных экологических факторов, воздействующих на здоровье человека, является современная радиоэкологическая ситуация, которая охарактеризована на основе анализа карты радиоэкологической напряженности, созданной в масштабе 1:5 000 000 (рисунок 17).

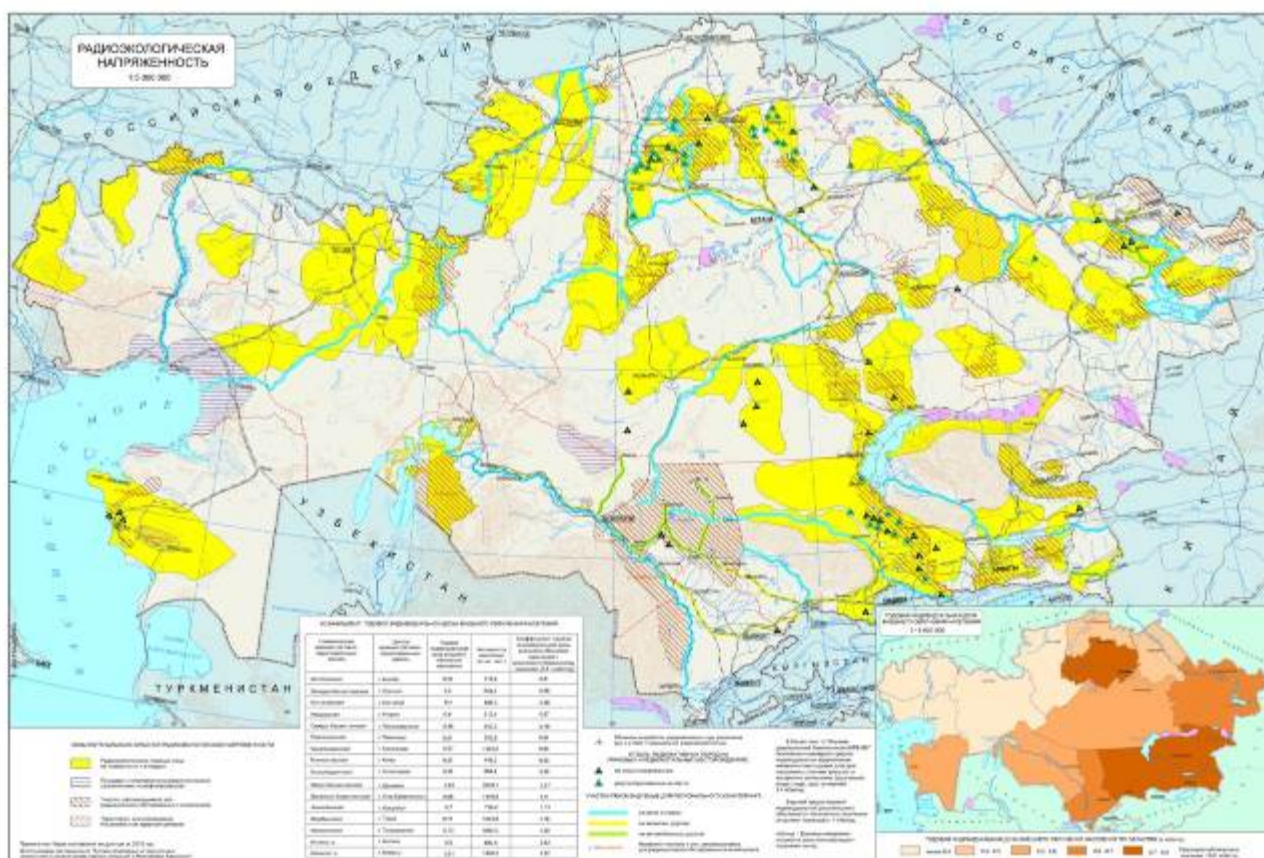


Рисунок 17 - Радиоэкологическая напряженность территории Казахстана

Для создания карты использовались материалы ТОО «Институт географии», АО «Волковгеология» за 2010 год. На карте показаны потенциально опасные радиоэкологические зоны, площади с установленным радионуклидным загрязнением на нефтепромыслах, участки, рекомендуемые для радиационного обследования и мониторинга. Эти территории расположены практически во всех областях республики, что вносит свой вклад в природный радиационный фон. Но также имеются локальные ареалы, где фон усилен антропогенным воздействием в местах добычи радиоактивных руд, нефти и др. Также отображены техногенные источники радиоактивной опасности, объекты разработки радиоактивных руд и углей с повышенной радиоактивностью, отвалы радиоактивных пород на урановых и редкометальных месторождениях.

Карта-врезка «Годовая индивидуальная доза внешнего облучения населения» представлена в разрезе областей (рисунок 18). По расчетам среднереспубликанская величина годовой индивидуальной дозы внешнего облучения населения составляет 0,61 мЗв/год. В целом годовая индивидуальная доза внешнего облучения населения по территориям областей находится в пределах нормы.

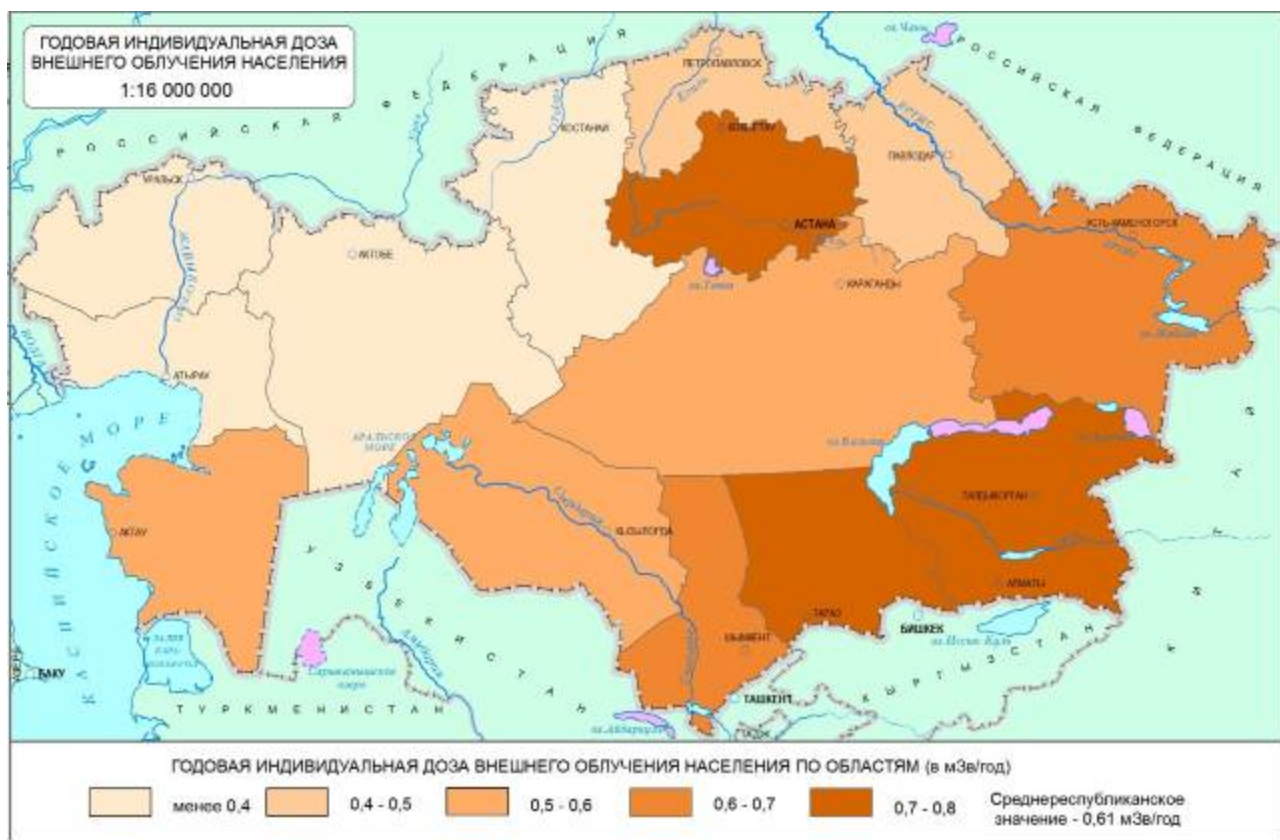


Рисунок 18 - Годовая индивидуальная доза внешнего облучения населения

Радиоэкологическую напряженность регионов определяют следующие основные факторы:

- Повышенный радиационный фон в районах распространения горных пород с повышенной радиоактивностью и связанные с ними урановые и ториевые месторождения, рудопроявления и аномалии.
- Наличие очагов радиационного загрязнения в виде отвалов горных пород и сбросов вод при геологоразведочных и эксплуатационных работах на месторождениях, связанных с урансодержащими породами.

В каждом регионе выделяются потенциально радиоэкологически опасные зоны, сформированные группами природных и техногенных радиоактивных объектов, определяющими радиационную напряженность в зоне и регионе.

Западный Казахстан. В 21 из 35 районов региона ведется добыча полезных ископаемых. Повышенная техногенная радиоактивность может быть связана с добычей фосфоритов, титано-циркониевых россыпей, окисленных бурых углей. Потенциально радиоэкологически опасны уран-радийсодержащие пластовые воды нефтяных месторождений и окисленные нефтепродукты. В регионе велась добыча урана, и проводились ядерные испытания в мирных целях. С учетом природных радиоактивных

объектов выделено 7 потенциально радиоэкологически опасных зон, на отдельных участках которых может проявиться техногенное радиационное воздействие на человека более 1 мЗв/год.

В 1994-97 годы на нефтепромыслах Атырауской области было выявлено 75 участков радиоактивного загрязнения, в Мангыстауской области – 200 таких участков. Некоторые из них не ликвидированы до настоящего времени.

После ядерных испытаний остались подземные емкости с радиоактивными отходами на полигонах Лира, Азгир, Сай-Утес. На части из них образовались воронки обрушения.

Серьезный вклад в радиоэкологическую напряженность области был внесен деятельностью Прикаспийского горно-металлургического комбината у г. Актау, перерабатывающего урановые руды. Ликвидация комбината в 90-х годах прошлого века привела к обширным радиоактивным загрязнениям территории, примыкающей к г. Актау. Проблемы радиоактивного загрязнения территории усиливаются наличием хвостохранилища радиоактивных и токсичных отходов Кошкарата.

Северный Казахстан. Определяющую роль в радиационной напряженности региона играет Северо-Казахстанская ураново-рудная провинция, расположенная на границе Акмолинской и Северо-Казахстанской областей. Она характеризуется высокими активностями радионуклидов в подземных водах. Активности Ra-228 достигают 0,47 Бк/л, Pb-210 до 0,56 Бк/л, радона до первых тысяч Бк/л, превышающие уровень вмешательства по Нормам радиационной безопасности 1999 года.

В 12-и районах региона производилась разведка и добыча урана. требуется радиационное обследование и, возможно, последующая рекультивация. На 2-х радиационных объектах продолжаются работы:

Степногорский ГМЗ (хвостохранилище) и урановое месторождение Степногорский ГМЗ (хвостохранилище) и урановое месторождение Восток в Акмолинской области.

На территории Костанайской области отмечается высокая радиоактивность, связанная с урановыми проявлениями (месторождения Лазаревское, Лунное), цирконий-титановыми россыпями (Батмановское, Кусетское, Аласорское, Ортакшильское), месторождениями редких металлов и редких земель с ураном и торием (Акбулакское, Талайрыкское, Молодёжное, Надеждинское), а также с отдельными массивами гранитоидов и гранитогнейсов. Из действующих радиоактивных объектов следует отметить Лисаковский ГОК, производящий титано-циркониевые концентраты, где складировается слабордиоактивное сырье.

Самым известным радиоактивным объектом в регионе является Семипалатинский испытательный ядерный полигон. В Павлодарской части полигона находятся Опытное поле

с наиболее загрязненными радионуклидами почвами и грунтами и Дегелен, где через систему трещин загрязненные радиоактивные воды попадают в поверхностные водотоки.

Центральный Казахстан представлен Карагандинской областью, насыщенной природными и техногенными радиоактивными объектами, которые формируют 9 потенциально радиозэкологически опасных зон, обусловленных двумя урановыми, одной торий-редкоземельной и одной нефтеносной провинциями. В их пределах находится большое количество действующих и закрытых горнодобывающих объектов, включая урановое месторождение Джидели. Из 15 объектов одно рекультивировано, на 12 требуется рекультивация. Кроме них, в западной части области ведется добыча нефти, при бесконтрольном сбросе попутных вод на поверхность возможно радиоактивное загрязнение почв и грунтов.

В Шетском районе имеются большое количество уран-ториевых рудопроявлений и урановое месторождение Жартас. В 35 родниках, скважинах и колодцах отмечены высокие содержания радона в водах (до 1709 Бк/л).

В поселках района Аксу-Аюлы, Айгыржал, Кызылту и Акшатау выявлены повышенные и аномальные значения мощности экспозиционной дозы (МЭД) и эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона в жилых и административных помещениях, в школах и больницах (до 23012 Бк/м³ в п. Акшатау).

Восточный Казахстан представлен Восточно-Казахстанской областью. Радиологическая напряженность этого региона обусловлена не только бывшей деятельностью Семипалатинского испытательного ядерного полигона, но и геологоразведочной, горнодобывающей, строительной и другой деятельностью в 3 природных потенциально радиозэкологически опасных зонах.

Стройматериалы из горных пород производятся в 10 из 15 районов и 4 городах республиканского и областного подчинения. Удельная эффективная активность горных пород на 11 участках превышает 370 Бк/кг и достигает 718 Бк/кг, что может повлечь появление стройматериалов повышенной радиоактивности.

На территории области находятся 10 радиоактивных объектов. Самый известный – Семипалатинский испытательный ядерный полигон в настоящее время находится под контролем Национального ядерного центра.

Два участка с радиоактивными отходами бывшего редкометального производства в городе Усть-Каменогорск требуют рекультивации.

Южный Казахстан. Радиационная обстановка региона обусловлена геологоразведочной, горнодобывающей, строительной и другой деятельностью в пределах 12 природных потенциально радиозэкологически опасных зон. В регионе выявлены десятки

урановых месторождений. В 50-70 годы 20 века добыча урана велась в Мойынкумском и Кордайском районах Жамбылской области. Урановые месторождения Созакского и Шаульдерского районов Южно-Казахстанской области и Шиелийского и Жанакорганского районов Кызылординской области стали основной сырьевой базой Казахстана в настоящее время. Годовая добыча урана достигла 8,5 тыс. т в 2008 году.

К наиболее опасным объектам, требующим мониторинга, отнесены территории с объектами, от которых эффективная доза техногенного облучения для человека может превысить 1 мЗв/год. К таким объектам отнесены производственные предприятия, вовлекающие в свой технологический процесс радиоактивные природные материалы (радиоактивную руду). К этому классу предприятий отнесены, в первую очередь, урановые, ториевые и редкометалльные производства. Затем предприятия, добывающие, перерабатывающие горнорудное сырье, вовлекающие в свой технологический процесс попутно природные радиоактивные материалы: окисленные угли, попутные воды при добыче нефти, вмещающие обогащенные радионуклидами породы при добыче золота и т.п.

К опасным территориям, требующим мониторинга, отнесены также площади радиоэкологически опасных зон, включающие в себя участки, на которых будущая хозяйственная деятельность (горная, строительная или другая) может привести к превышению нормы эффективной дозы от техногенных источников или превышению ограничений природного облучения. Наиболее распространенным случаем могут быть участки с повышенной эсхалацией радона, по которому имеется ограничение по активности в строящихся жилых помещениях 100 Бк/куб. м, что соответствует дозе 4 мЗв/год.

Также для мониторинга выделены транспортные и водные артерии, текущие радиоэкологически опасные зоны для эффективного и оперативного выявления случаев возможного радиационного облучения населения.

Анализируя данные по заболеваемости населения туберкулезом, злокачественными новообразованиями, болезнями органов дыхания, можно проследить связь между радиоэкологической обстановкой и состоянием здоровья населения. Например, высокие значения заболеваемости туберкулезом и злокачественными новообразованиями прослеживаются в Северном, Западном и Восточном регионах Республики Казахстан. На этих территориях проводилась добыча радиоактивных руд и произошло накопление больших объемов радиоактивных отходов. Выявлены частые явления пыления, что особенно характерно для высыхающих отстойников промышленных радиоактивных отходов, хвостохранилищ, отвалов и отходов, образованные в результате добычи и переработки радиоактивных руд, редкометалльных руд и при добыче углеводородного сырья. Под действием природных процессов (осадки, лучи солнца, ветер, разница температур и др.)

вышеперечисленные радиоактивные объекты разрушаются до мелких радиоактивных частиц и попадают в воздух за счет выноса ветром. Загрязненным воздухом дышат люди, происходит загрязнение окружающей среды. Стоит отметить, что правительством и местными властями на местах принимаются меры в виде рекультивации радиоактивных объектов, например бетонирование оголенных радиоактивных пляжей хвостохранилища Кошкарата в Мангистауской области.

Также возможна связь высоких показателей заболеваемости туберкулезом населения, проживающего в рабочих поселках и городах, созданных при месторождениях полезных ископаемых. Таким образом возникли города Актау, Аксу, Риддер и др., основной деятельностью которых была добыча и переработка урановых и редкометалльных руд. Соответственно, население этих городов наиболее сильно подвержено негативному воздействию радиоактивного загрязнения, что усиливает возможность заболевания туберкулезом, болезнями органов дыхания, злокачественными новообразованиями и др. Следует провести медицинский анализ и мониторинг состояния здоровья местных жителей, в особенности людей, кто непосредственно принимал участие в добыче и переработке урана и других радиоактивных руд. Добыча урановых руд в советское время осуществлялась открытым способом, отсюда и образовались радиоактивные карьеры, отвалы, хвостохранилища и др., под открытым небом и вблизи населенных пунктов.

Также следует иметь в виду, что кроме антропогенных источников радиоэкологической напряженности в республике имеются природные, расположенные на поверхности и в недрах земли. В Восточном и Южном регионах Казахстана широко распространены радиоактивные источники воды. Население использует их для хозяйственной деятельности, для водопоя домашних животных. Для предотвращения использования радиоактивных источников, производится работа по консервации аномальных источников. Хотя эти объекты являются локальными, но их воздействие также отражается в ухудшении здоровья местного населения. Для точного изучения проблемы необходим комплексный подход, как медицинский анализ и мониторинг населения, так и данные в крупном масштабе по радиоэкологической напряженности.

3.3.5 Оценка и картографирование показателей заболеваемости населения в РК в динамике, в разрезе областей и районов

В Казахстане отмечены негативные тенденции в состоянии здоровья населения, не соответствующие средствам, которые вкладываются в развитие здравоохранения и профилактические мероприятия. Доказано, что наиболее высокие уровни заболеваемости формируются в регионах, где интенсивная деятельность сочетается с нарушениями в

технологии очистки выбросов, где образовались техногенные провинции и зоны технологического бедствия в результате техногенного опустынивания.

Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ), является компонентом индекса человеческого развития, представляет собой обобщенный показатель, характеризующий состояние здоровья населения страны. Эмпирические исследования показывают, что продолжительность жизни и состояние здоровья населения на 51,2% зависят от образа жизни, на 20,4% – от биологических данных человека, в том числе наследственности, на 19,9% – от состояния окружающей среды и лишь на 8,5% – от уровня развития здравоохранения. Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) населения в Республике Казахстан за 2010 год в среднем по республике отмечается на уровне 68,4 года, при этом 63,5 года - у мужчин и 73,3 года - у женщин, с 1995 года (63,4 года) наблюдается стабильный рост [97,102].

Наряду с возрастанием дифференциации продолжительности жизни по половому признаку (из-за т.н. “мужской сверх смертности”), в стране сохраняется ее разность также между городским и сельским населением, притом наблюдается значительное превышение и некоторый рост этого показателя за последние годы на селе. В 1999 году средний показатель продолжительности жизни у мужчин в сельской местности был 62,5 лет, в городах – 59,3 года (превышение равнялось 3,3 годам), то в 2010 году эти показатели составили 63,96 года и 63,15 лет. В территориальном разрезе также наблюдаются различия. Наиболее высокие показатели ОПЖ в 2010 г. были отмечены в г.а. Астана (73,15 года), г.а. Алматы (70,91 года) и Южно-Казахстанской области (69,53 года), самые низкие показатели ОПЖ – в Карагандинской области (66,63 года) [97,99].

По данным РСЭС наиболее интенсивно атмосферный воздух загрязняется в городах, как от стационарных, так и от передвижных источников. В Астане, удельный вес исследованных проб с превышением ПДК вредных веществ составил – 27,4%, в Караганде – 21,4%, в Темиртау – 18,8%, в Балкаше – 16,6% и в Алматы – 12,0% [98,112].

Наибольшее загрязнение атмосферного воздуха на начало 2010 г. отмечается в областях, в Актюбинская, Атырауская, Западно-Казахстанская, Мангистауская области, На территории Атырауской, Мангистауской, Актюбинской областей действуют многочисленные, в том числе крупные нефтегазодобывающие предприятия, производственная деятельность которых обусловлено токсичностью выбрасываемых загрязняющих веществ в атмосферу, что отрицательно сказывается на состоянии окружающей среды, а, следовательно, и на здоровье населения, проживающих в данных регионах.

Общая заболеваемость населения. Заболеваемость является одним из критериев оценки здоровья населения и показывает уровень, частоту распространения всех болезней, вместе взятых и каждой в отдельности среди всего населения, а также в возрастных, половых, социальных, профессиональных и других группах населения, которые достаточно различаются по территории республики. Выявлен достаточно определенный диапазон средних значений показателей (средние республиканские), к которому могут быть отнесены уровни заболеваемости, зарегистрированные в большинстве городских поселений и сельских местностях. Заболеваемость всего населения республики, зарегистрированная впервые в жизни, имеет тенденцию роста с 47972,8 на 100 000 соответствующего населения в 1997 г. до 58077,1 на 100 000 соответствующего населения в 2010 г., среди взрослого населения – на 8,6% (с 38282,2 до 41578,3 на 100 000 взрослого населения), среди подростков – на 40,0% (с 56053,1 до 78447,3 на 100 000 подросткового населения), среди детей – в 1,5 раза (рисунок 19) [15-21].

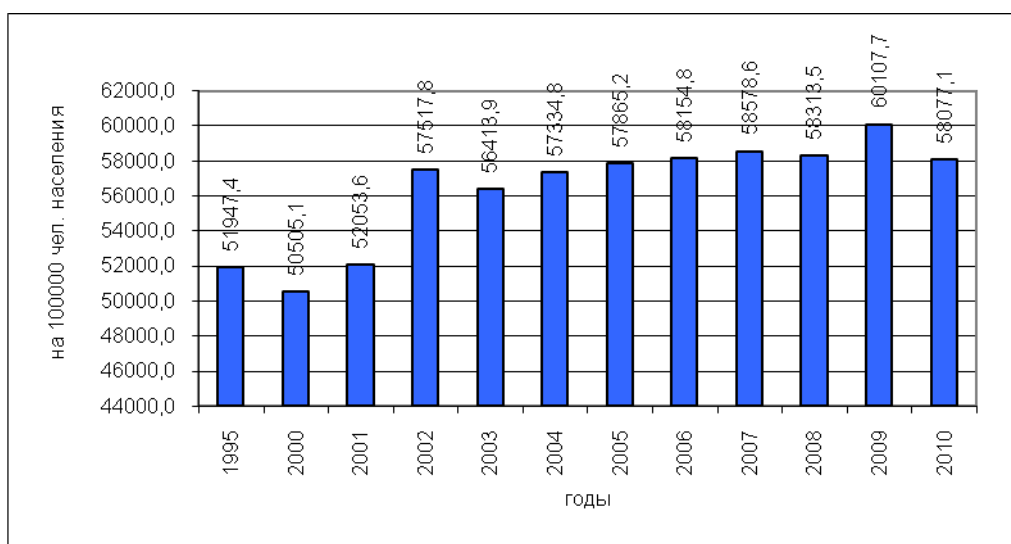


Рисунок 19– Общая заболеваемость населения РК в динамике

Территориями, где уровни первичной заболеваемости превышают республиканские показатели, являются: Алматы г.а. (78934,7 на 100 000 чел. населения), Павлодарская (75478,9 на 100 000 чел. населения), Восточно-Казахстанская (70423,5 на 100 000 чел. населения), Алматинская (65681,7 на 100 000 чел. населения), Астана г.а. (65457,4 на 100 000 чел. населения), Кызылординская (60494,5 на 100 000 чел. населения), Жамбылская (59769,6 на 100 000 чел. населения), Мангистауская (59034,7 на 100 000 чел. населения) области (рисунок 19) [15].

Составленная карта, в масштабе 1:10 000 000 по состоянию на 01.01.2010, где отражена заболеваемость населения болезнями, зарегистрированными впервые в жизни в разрезе

административных районов РК (рисунок 20). Наиболее высокие показатели заболеваемости населения по республике отмечены в Карасайском административном районе Алматинской области (118771,3 на 100000 чел. населения), Абайском и Аякозском районах ВКО (95144,7 и 95861,4 на 100000 чел. населения), Павлодар г.а. (92712,7 на 100000 чел. населения), Усть-Каменогорск г.а. (90361,5 на 100000 чел. населения), г. Аксу (91670,3 на 100000 чел. населения), где отрицательное влияние на состояние здоровья населения оказывает неблагоприятное экологическое состояние регионов, являющееся одним из важнейших факторов определения депрессивности территории [15].

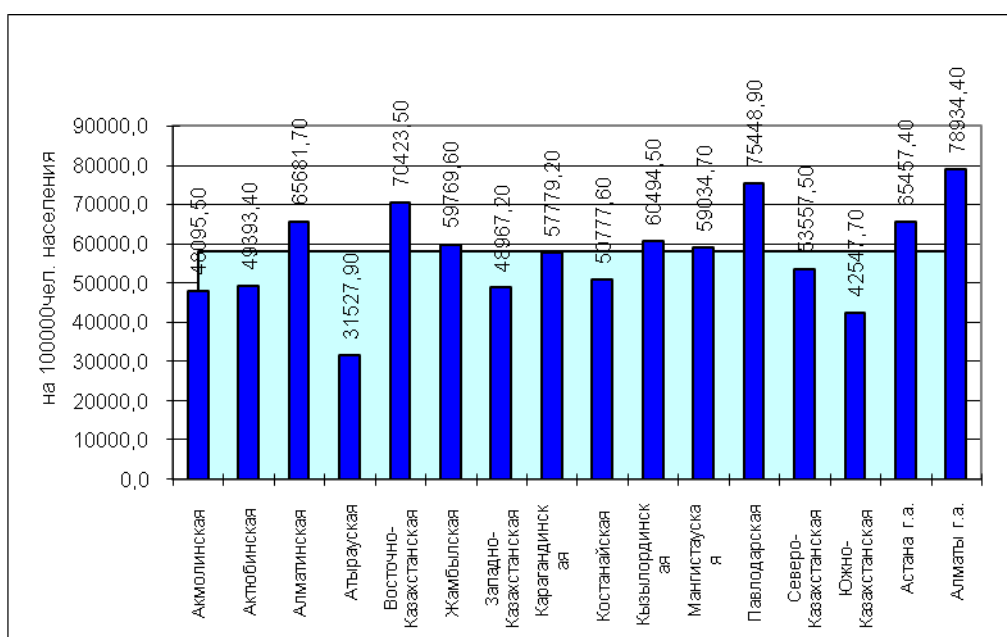


Рисунок 20 – Общая заболеваемость населения по областям на среднереспубликанском уровне в 2010 г.

болезни мочеполовой системы с 5 места в 1999 г. переместились на 3-е в 2010 г., травмы и отравления – с 3-его на 10-е место, болезни органов пищеварения – 5-е место, болезни кожи и подкожной клетчатки – 11-е ранговое место, а болезни крови и кроветворных органов остались на 12-ом месте. Болезни системы кровообращения с 11-го места переместились на 1 место в 2010 г. [111-122].

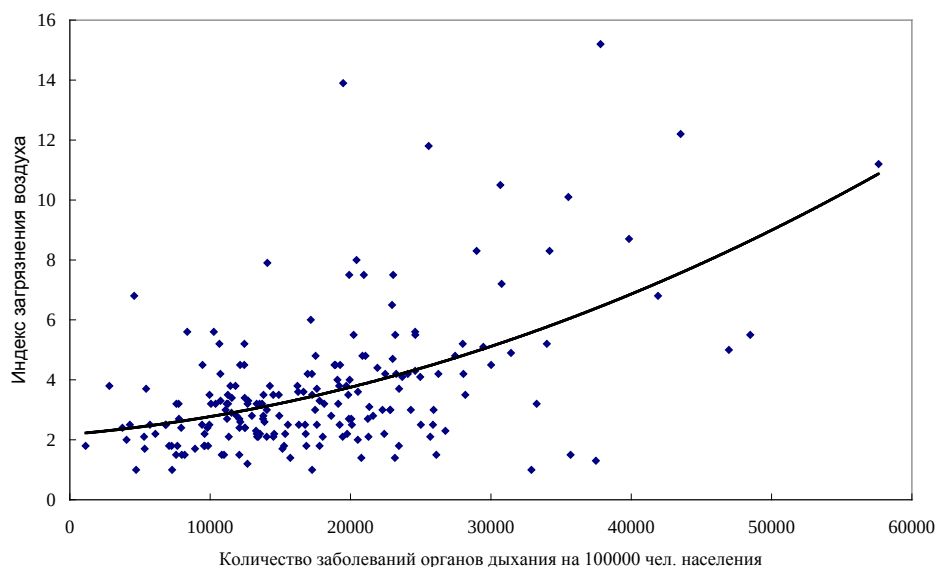
Одновременно с достижениями определенных успехов в охране здоровья населения, в изучении этиологии и патогенеза заболеваний, растет и число факторов риска, т. е. условий ответственных за возникновение и развитие болезней. На сегодняшний день изучены сотни таких факторов риска, что делает борьбу с ними прицельной, профилактику первичной. Уровень заболеваемости в 2010 году и её динамика в течение ряда предыдущих лет – важнейшие показатели состояния здоровья населения и эффективности работы учреждений здравоохранения, основа планирования лечебно-профилактических мероприятий. Международная номенклатура и классификация болезней и причин смерти позволяет исследовать заболеваемость по единым принципам и получать сопоставимые итоги.

Заболеваемость органов дыхания. По показателям информативности наиболее опасными загрязняющими атмосферный воздух примесями, влияющими на заболеваемость и общую смертность населения, являются взвешенные вещества, диоксид азота, фтористый водород; сажа; и оксид углерода [105,100].

О наличии зависимости между качеством атмосферного воздуха и заболеваемостью населения в Казахстане видно на графике, чем хуже качество атмосферного воздуха, тем больше количество обращения населения с болезнями органов дыхания [14] (рисунок 21).

Качество атмосферного воздуха оценивалось по показателю индекса загрязнения атмосферы (ИЗА), который получается расчетным путем на основе данных наблюдений за загрязнением атмосферы на сети РГП «Казгидромет». Результаты оценок загрязнения атмосферы позволили выявить зависимость болезней органов дыхания от загрязнения воздушного бассейна в 98 административных районах (61%). В Республике Казахстан с 1997 г отмечается рост заболеваемости населения болезнями органов дыхания более чем на 30% (рисунок 21) [102,104].

В целом по республике удельный вес острых профзаболеваний составил 1,5%, хронических профзаболеваний - 98,4%, острых профотравлений - 23%, хронических профотравлений - 76,9% [12,14]. Анализ показателей профессиональной заболеваемости населения, задействовавших в различных отраслях промышленности показал, что наиболее высокие показатели профзаболеваемости были зарегистрированы на предприятиях цветной металлургии (61,7%), угольной промышленности (24,7%) и черной металлургии (3,3%).



заболеваемость болезнями органов дыхания на 100 000 чел. населения

Рисунок 22– Связь между качеством атмосферного воздуха и заболеваемостью болезнями органов дыхания населения РК

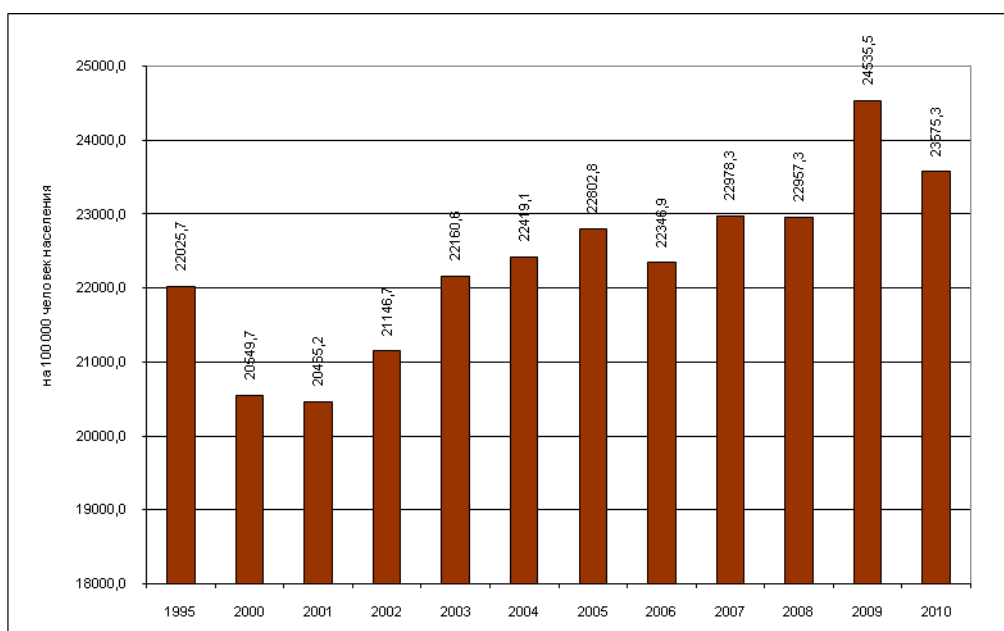


Рисунок 23– Динамика заболеваемости населения болезнями органов дыхания

В основном профессиональная заболеваемость регистрируется среди работающих: на АО «Казцинк» и его дочерних предприятий (129 случаев), ТОО «Корпорация Казахмыс» (20 случаев) Восточно-Казахстанской области, на шахтах АО «АрселорМиттал Темиртау» (119 случаев) Карагандинской области, в филиале ТОО «Казфосфат» (13 случаев) Жамбылской области. Этому способствуют большая загрязненность атмосферы, особенно от выбросов загрязняющих веществ от стационарных источников и выхлопных газов от автотранспорта, а

также местные метеорологические условия (слабые ветры и частый переход температуры через 0°C в холодный период года) и т.д. К городам с высоким уровнем заболеваемости населения болезнями органов дыхания (более 20 тыс. на 100 тыс. человек населения) относятся также такие промышленные города, как Актюбинск, Усть-Каменогорск, Шымкент и Павлодар [102,105].

В разрезе административных районов наиболее неблагоприятными являются Карасайский (58333,3) и Талгарский (42936,0) районы Алматинской области и Абайский (52708,5) и Аякозский (42936,0 на 100000 человек населения) районы Восточно-Казахстанской области, в которых уровень заболеваемости населения превысил среднереспубликанский показатель в 2-2,5 раза [111,122].

Одним из основных факторов, влияющих на здоровье населения, является качество и уровень обеспеченности населения питьевой водой. Экологическому и санитарно-гигиеническому состоянию поверхностных и подземных вод органами санитарно-эпидемиологической службы уделяется большое внимание, как источникам питьевого водоснабжения для населения. Серьезная проблема существует с обеспечением питьевой водой сельского населения. Централизованное водоснабжение сельских поселков решалось путем строительства локальных (для одного поселка) и групповых (для группы поселков) водопроводов.

Для характеристики качества и пригодности воды для потребления используется уровень ее минерализации. Утвержденная Главным санитарным врачом РК от 15.12.98.г. предельно допустимая концентрация (ПДК) минеральных солей (сухого остатка) в питьевой воде составляет 1 (1,5) г/ л. [12]. Анализ современного состояния водоснабжения свидетельствует о крайне низком уровне обеспечения сельского населения питьевой водой: централизованное водообеспечение из большинства групповых водопроводов не гарантированно по причине неудовлетворительного технического состояния, как магистралей, так и внутри поселковых разводящих сетей. Высокие эксплуатационные затраты при транспортировке воды на значительное расстояние обуславливают большие стоимости подаваемой воды. Население отдельных регионов испытывает острый дефицит в воде или потребляет для питья некондиционную воду [23-25].

Однако, несмотря на проведенные мероприятия, проблема обеспечения сельского населения республики водой гарантированного качества остается острой. Обеспеченность населения водопроводной водой в целом по республике на 01.01.2009г. составила 82,0%, против 79,4% - в 2007г. Однако, 15,1% населения по-прежнему используют воду нецентрализованных источников и более 457 тысячи человек или 2,9% населения - воду из открытых водоемов и привозную. При республиканском показателе 82%, обеспеченность

населения Карагандинской области водопроводной водой самая высокая в республике и на 01.01.2009г. составила 95,1%. Увеличился этот показатель в Атырауской области с 81,2% в 2006г. до 87,7% на начало 2009 г. за счет ввода в эксплуатацию 16 водопроводов, в том числе в административных районах: Махамбетском - 7, Индерском - 5, Курмангазинском – 4. По-прежнему остается низкой обеспеченность населения водопроводной водой в Южно-Казахстанской - 68,3%, Северо-Казахстанской - 74,4%, Жамбылской - 72,4%, Костанайской - 76,4% областях [120,122] (рисунок 24).

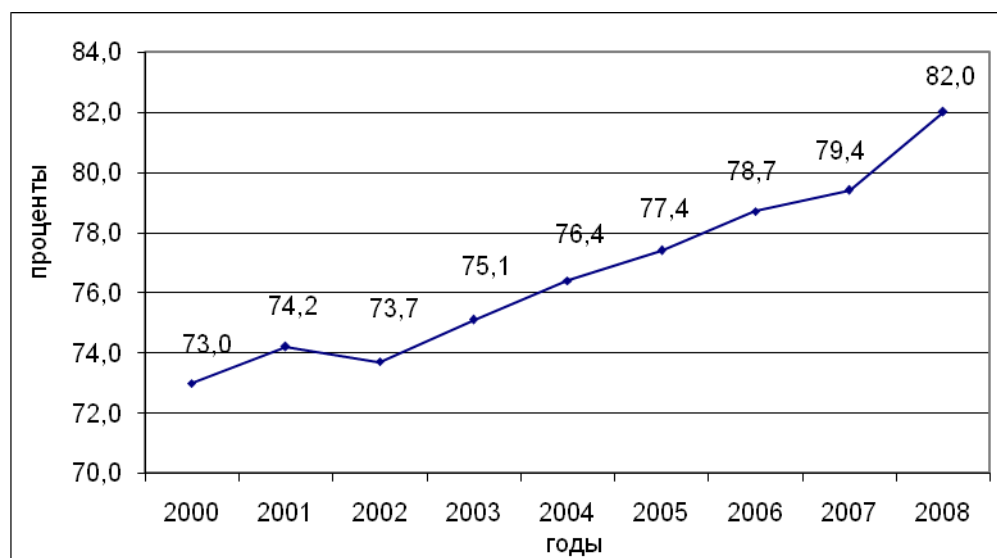


Рисунок 24– Обеспеченность населения РК водопроводной водой

В целом по республике отмечено улучшение качества водопроводной воды. Удельный вес проб, не соответствующих нормативам по санитарно-химическим и микробиологическим показателям в 2008г. составил 1,7%. Однако, выше республиканского показателя удельный вес проб, не соответствующих нормативам по санитарно-химическим показателям в Кызылординской - 6,4 %, Акмолинской - 6,5% областях; по микробиологическим: в Акмолинской - 3,9%, Кызылординской - 5,2% [108].

Основными причинами, влияющими на качество воды открытых водоемов, являются: несоблюдение размеров водоохранных зон, наличие на берегах стихийных свалок бытовых отходов, стоки производственных и сельскохозяйственных объектов, размещение жилых и производственных зданий на берегах русел рек, аварии на канализационных сетях и др.

В 2010 г. зарегистрировано 21867 случаев *острых кишечных инфекций* и показатель заболеваемости на 100000 чел. населения составил – 133,96. Своего пика заболеваемость ОКИ достигла в 1997г, когда показатель заболеваемости населения достиг 399,0 на 100 000 человек населения. Последнее десятилетие прослеживается тенденция сокращения

заболеваемости, что связано с проведением профилактических мер и улучшением питьевого водоснабжения [104,121,122] (рисунок 25).

Рост заболеваемости в целом по республике произошел на 2,9%, в Алматинской области в 1,7 раза, г. Алматы на 35,4%, в Южно-Казахстанской области на 19,6%. В числе заболевших остается высокий удельный вес детей до 14 лет - 75% и зарегистрировано 17679 случаев, против – 16878.

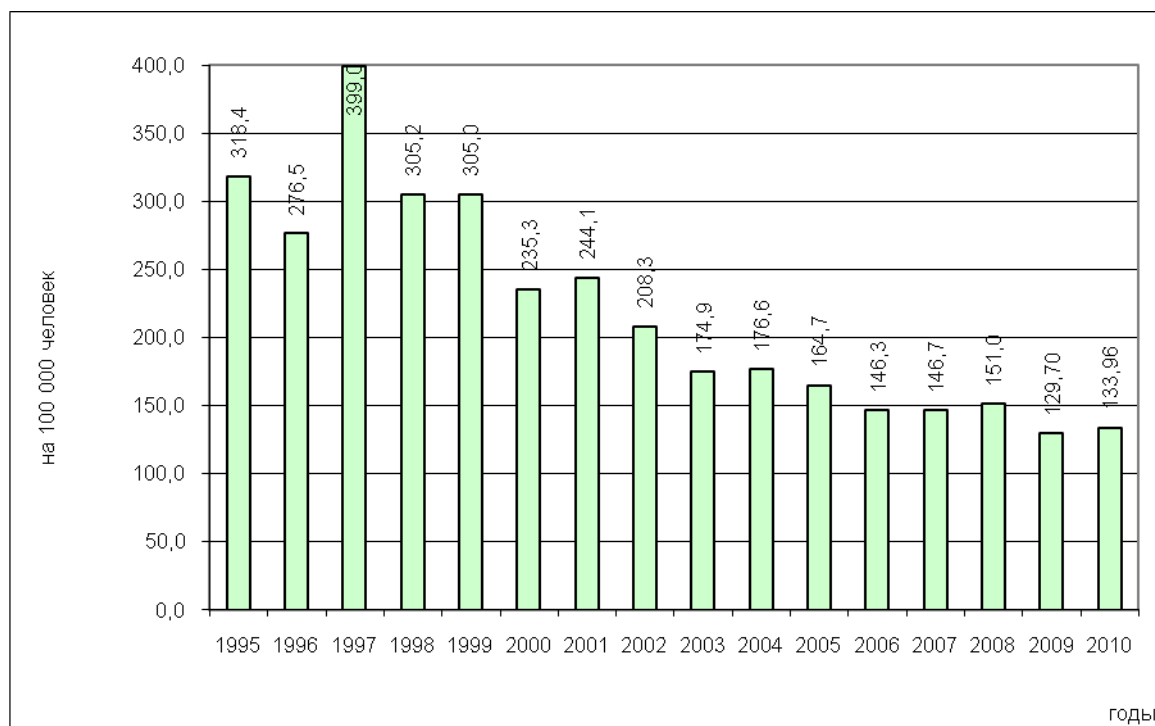


Рисунок 25 – Динамика заболеваемости населения РК острыми кишечными инфекциями

Несмотря на снижение, остается высоким уровень ОКИ в Кызылординской области (380,54), ЮКО (209,83) и г. Астана (206,51). В Южно-Казахстанской области, при показателе, превышающем республиканский уровень в 1,9 раза (294,59), заболеваемость увеличилась на 19,6% [14,21,26]. Санитарными службами республики установлено, что основной источник передачи инфекции – пищевой путь, который составил в 2008г. – 82,1%, на контактно-бытовой путь приходится – 13,7%, на водный – 4,0% случаев [119,121]. На графике отражена связь заболеваемости населения острыми кишечными инфекциями и несоответствия удельного веса проб питьевой воды по микробиологическим показателям в РК. Коэффициент корреляции составил 0,244 [105,122] (рисунок 26).

Еще одним заболеванием, связанным с водным фактором являются *вирусные гепатиты*. В 2010г. зарегистрировано 5006 случаев ВГ против 58208 в 1995 г. [15].

Динамика заболеваемости населения Республики Казахстан вирусным гепатитом отражена на графике (рисунок 27).

Наиболее высокий показатель 407,4 на 100000 человек населения был отмечен в 1997 г., превысив показатель заболеваемости в 2010 г. в 13,3 раза. Снижение заболеваемости населения вирусным гепатитом связано с профилактическими мероприятиями и вакцинацией населения. Суммарную заболеваемость острыми вирусными гепатитами определяет гепатит А, удельный вес которого составляет по РК около 90%, в Южно-Казахстанской - 97,0%, Жамбылской - 96,8%, Алматинской - 95,4 областях, г. Алматы - 86,1% [105-121].

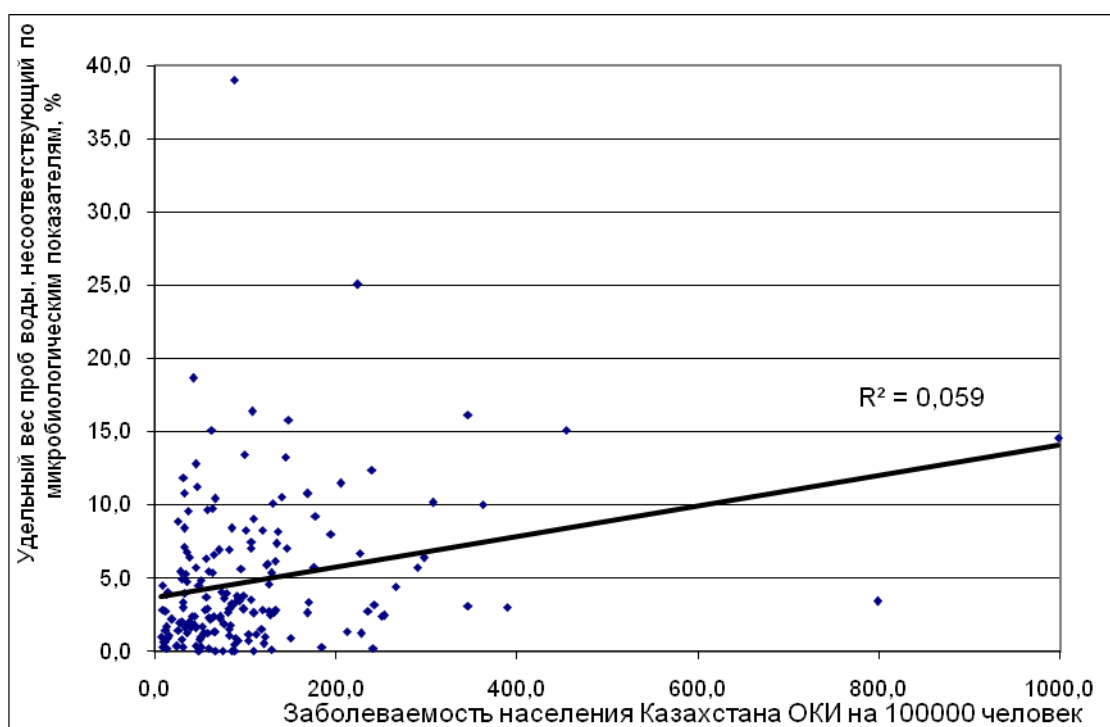


Рисунок 26 – Связь между качеством питьевого водоснабжения и заболеваемостью острыми кишечными инфекциями населения в РК

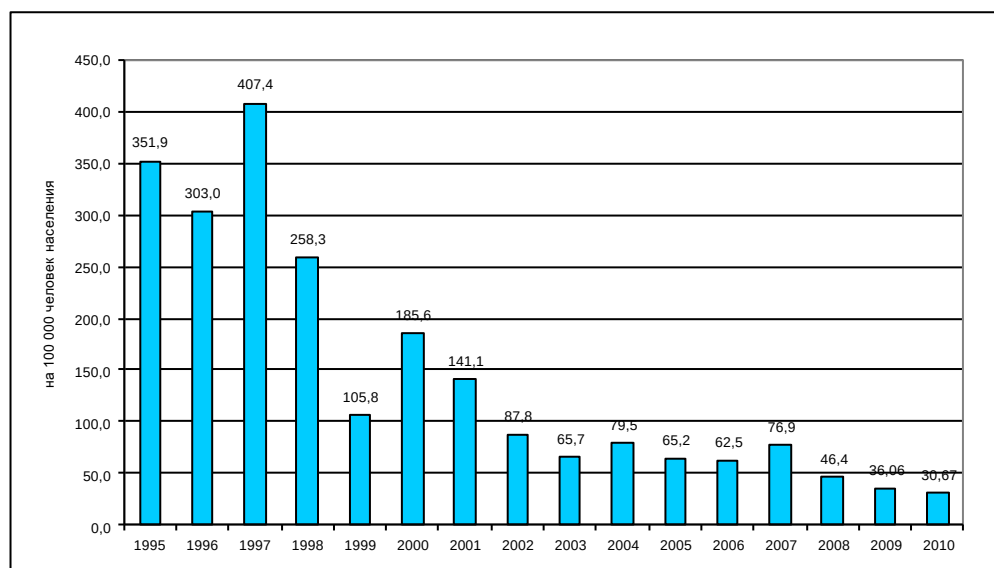


Рисунок 27 – Динамика заболеваемости населения РК вирусным гепатитом

Наиболее высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Южно-Казахстанской области (132,08 и 370,23 – среди детей) и Жамбылской – 61,02 и 182,32. Наиболее низкий уровень заболеваемости отмечен в Павлодарской области 1,20 на 100 тыс. населения, Западно-Казахстанской – 1,62, Актюбинской – 5,51, Атырауской – 8,07 и Акмолинской – 9,52 [15] (рисунок 28).

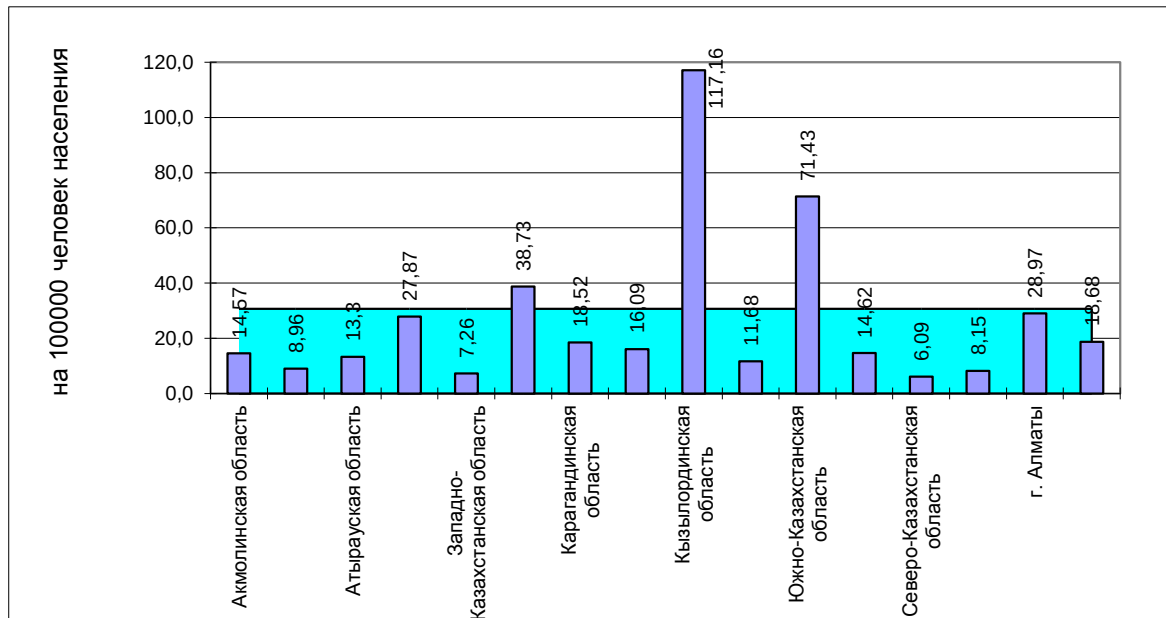


Рисунок 28 – Заболеваемость населения вирусным гепатитом в разрезе областей на среднереспубликанском уровне в 2008 г.

В общем числе больных гепатитом «А» в целом по республике удельный вес детей до 14 лет составил 78,7%. В Южно-Казахстанской области удельный вес заболевших детей остался на уровне 90,9%, в Кызылординской - 93,2%. Наиболее высокие показатели

заболеваемости гепатитом «А» отмечены среди неорганизованных детей – 130,3 на 100 тыс. населения, затем у школьников – 125,8 на 100 тыс. населения, организованных детей – 65,7 на 100 тыс. населения [15]. Употребление контаминированной воды было причиной заболевания 513 человек или 8,3%; пищевых продуктов - 12,0%. Роль купального фактора осталась на уровне - 4,4%. Число случаев, когда путь передачи инфекции не установлен, составило – 22,0% [98] (рисунок 28) [111].

Снижение уровня заболеваемости связано с мероприятиями проводимыми органами здравоохранения и с реализацией Государственной программы вакцинации населения против данной инфекции. С 1999г. вакцинации подвергаются все новорожденные, привиты все дети до 6 лет, медработники, а также санэпидемслужбой принимаются дополнительные меры по профилактике гепатита.

3.2.5 Оценка ситуации и картографирование показателей заболеваемости и распространенности туберкулеза в РК в разрезе областей и районов

О наличии в обществе медико-социальных проблем свидетельствует анализ статистической информации о заболеваемости населения Казахстана туберкулезом (рисунок 29). Так, несмотря на ежегодное снижение, в 2010 г. туберкулез зафиксирован в 95 случаях заболевших на 100 000 населения, что выше показателей России (77), Украины (68,5) и других стран СНГ.

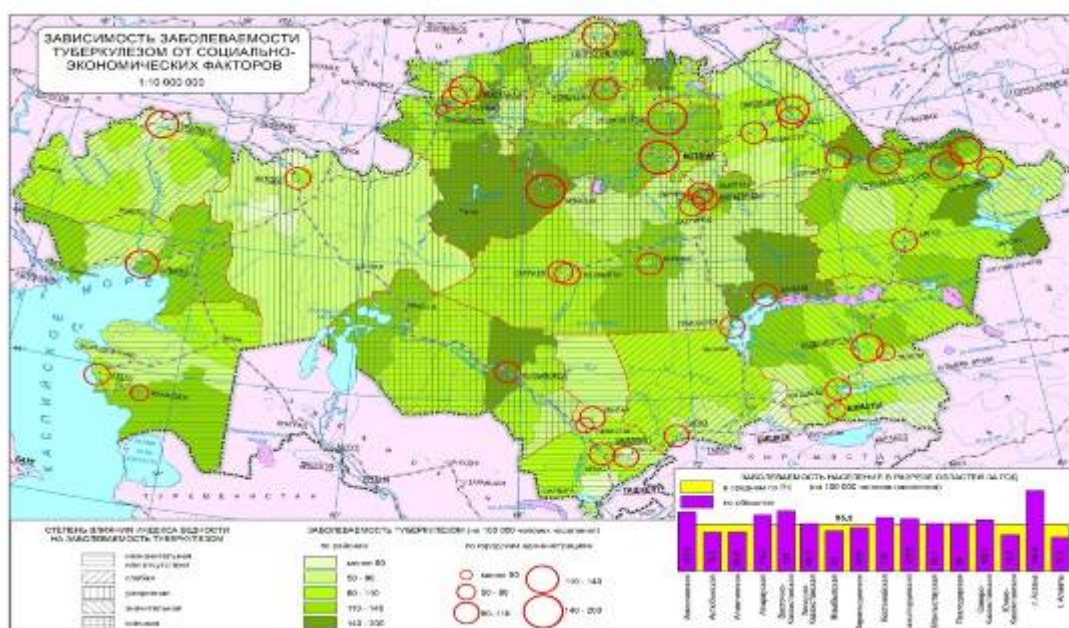


Рисунок 29 – Зависимость заболеваемости туберкулезом от социально-экономических факторов

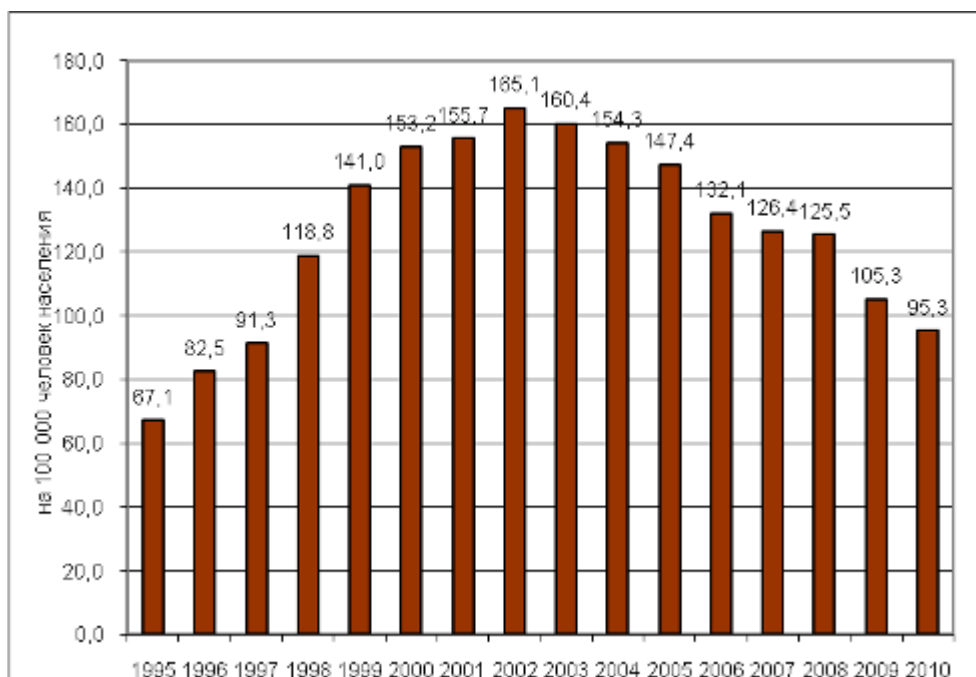
Туберкулез – одна из наиболее распространенных в мире инфекционных болезней. Риск заболеваемости туберкулезом остается высоким. Для туберкулеза характерна

обусловленность социально-бытовыми условиями жизни населения, состоянием сопротивляемости (иммунитета) организма. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Центрально азиатском регионе значительно ухудшилась, особенно в последние годы.

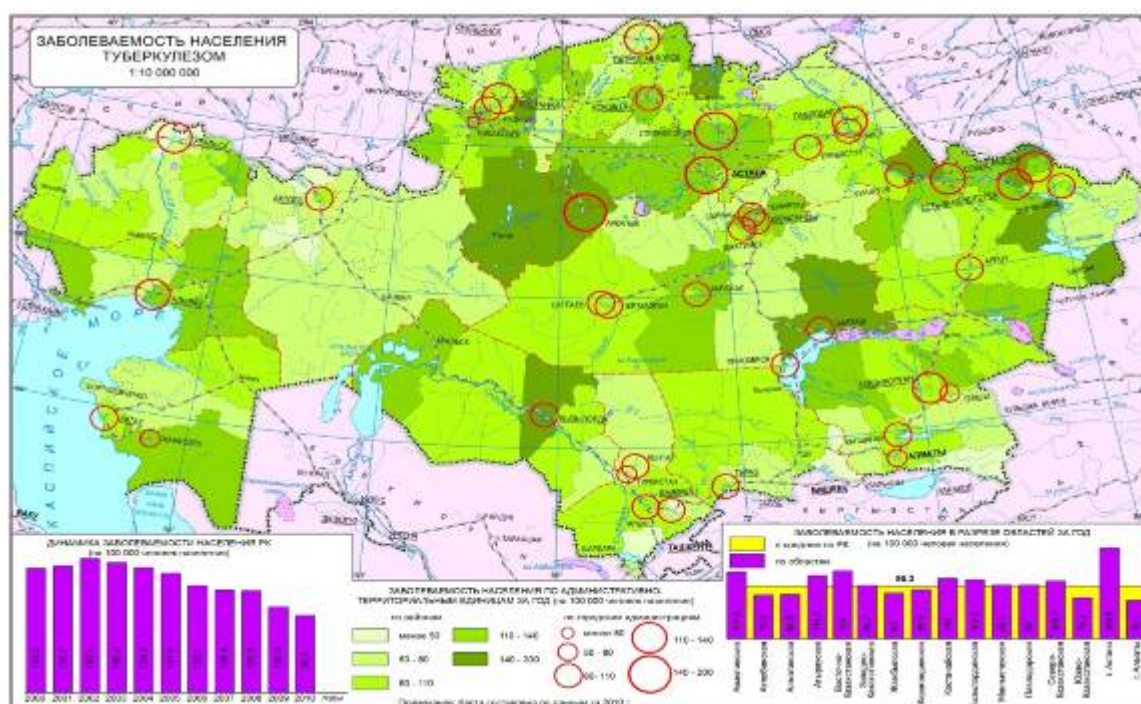
По показателям заболеваемости и смертности от туберкулеза среди стран СНГ регион занимает ведущее место. Увеличивается число деструктивных форм болезни, растет заболеваемость семейным туберкулезом. Основными причинами ухудшения ситуации по туберкулезу являются следующие факторы: снижение жизненного уровня населения; недостаточное и неполноценное питание; безработица и жилищные проблемы; переполненные тюрьмы; злоупотребление препаратами, вызывающими зависимость; неадекватное лечение вследствие дефицита противотуберкулезных препаратов. Более того из-за огромных проблем, перед которыми сейчас службы здравоохранения региона, такие факторы как запоздалая постановка диагноза, недостаточные диагностические возможности, нехватка или отсутствие противотуберкулезных лекарственных средств, зачастую делают программы противотуберкулезного лечения неэффективными для большого числа людей.

В Республике Казахстан с 1995 г. наблюдался значительный рост заболеваемости людей туберкулезом. С 2003 г.а. наметилось снижение заболеваемости этой инфекцией. В настоящее время в республике ведется работа по внедрению стратегии DOTS по борьбе с туберкулезом, о чем говорит сокращение заболеваемости туберкулезом в республике. С 1995 г. по 2002 г. в Республике Казахстан наблюдался рост заболеваемости населения туберкулезом, показатель заболеваемости за этот период увеличился в 2,5 раза с 67,1 до 165,1 на 100000 человек населения. С 2003 г. благодаря профилактическим мероприятиям и внедрению стратегии DOTS по борьбе с туберкулезом наблюдается сокращение заболеваемости до 125,5 на 100000 человек населения почти на 25% (рисунок 29) [122].

В территориальном разрезе наиболее высокие показатели заболеваемости активным туберкулезом отмечены в Астана г.а. (165,6 на 100000 чел. населения), в Акмолинской (121,5 на 100000 чел. населения), в Атырауской (115,7 на 100000 чел. населения), в Северо-Казахстанской (105,7 на 100000 чел. населения), в Кызылординской (107,5 на 100000 чел. населения) областях [122] (рисунок 30).



Наиболее благоприятная обстановка по заболеваемости туберкулезом наблюдается в Алматы, где показатель имел значение ниже среднереспубликанского и составил 70,1 на 100000 человек населения [15] (рисунки 31-33).



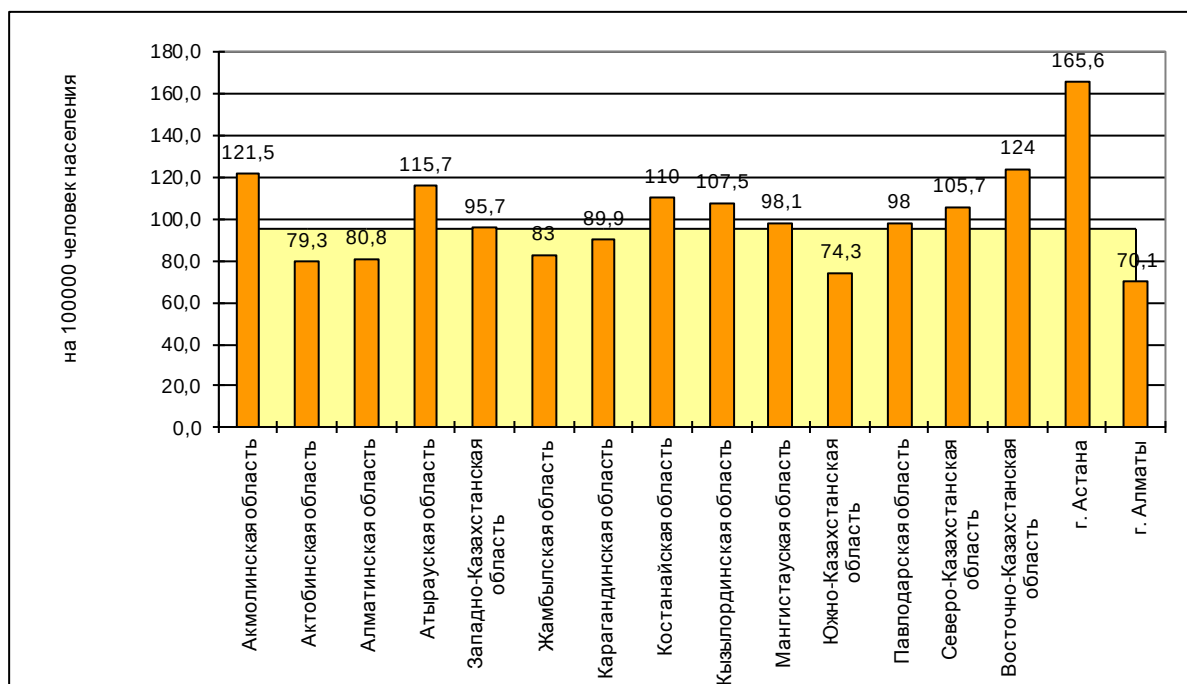


Рисунок 32 – Заболеваемость населения туберкулезом в разрезе областей на среднереспубликанском уровне в 2010 г.

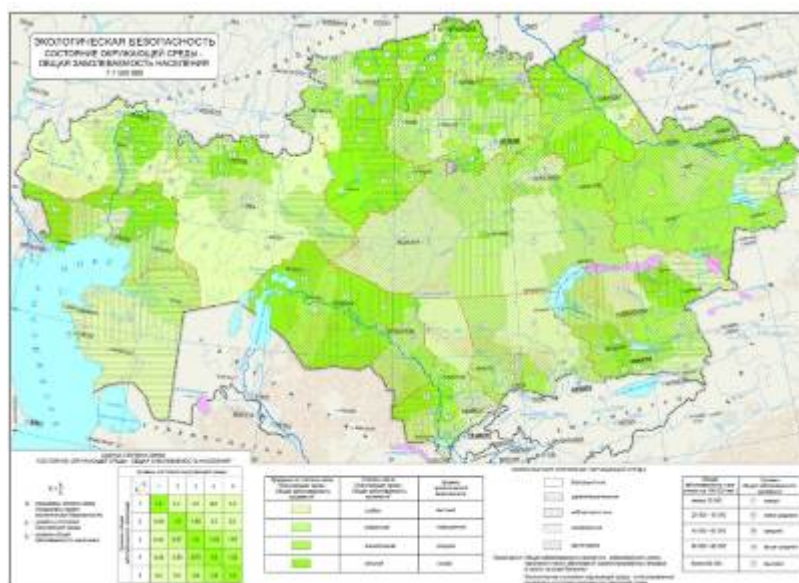


Рисунок 33 – Экологическая безопасность. Состояние окружающей среды – общая заболеваемость населения

3.3.7 Разработать карты территориального распределения заболеваемости ТБ и МЛУ ТБ, а также изменения заболеваемости со временем (2006-2010)

Заболеваемость туберкулезом и МЛУ ТБ имеет различное территориальное распределение в Казахстане, см. Рис. 33-36. В 2010 году, в Атырауской и Восточно-Казахстанской областях наблюдалось самая высокая заболеваемость туберкулезом, причем, в

Алматинской и Акмолинской областях наблюдалась самая низкая заболеваемость туберкулезом. В период с 2007 по 2010 год в Северо-Казахстанской и Кызылординской областях отмечалось наибольшее процентное снижение заболеваемости

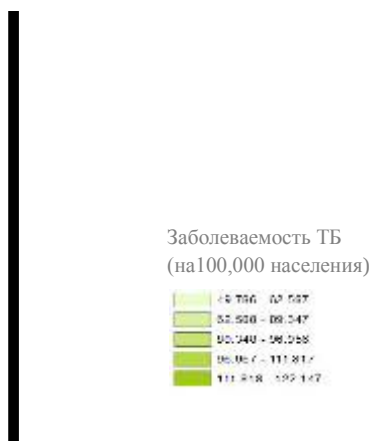


Рисунок 34 - Территориальное распределение заболеваемости туберкулезом в Казахстане в 2010 г.



Рисунок 35 - Изменение в территориальном распределении случаев заболеваемости туберкулезом в Казахстане в период с 2007 по 2010 г.

* изменение заболеваемости туберкулезом рассчитывалось посредством нахождения разности показателей заболеваемости за 2010 год и 2007 год. Уменьшение заболеваемости наблюдается по всем областям. Наиболее негативные представлены теми областями, в которых наблюдается большее снижение заболеваемости, по сравнению менее негативными.

В 2010 году для мультирезистентных случаев снова Атырауская и Восточно-Казахстанская области оказались в верхней категории заболеваемости туберкулезом в стране, и при этом в Атырауской области отмечалось наибольшее процентное увеличение заболеваемости мультирезистентной формой туберкулеза. Напротив, в Костанайской и Южно-Казахстанской областях отмечалась самая низкая заболеваемость МЛУ ТБ, причем, в Костанайской области отмечен самый слабый рост заболеваемости МЛУ ТБ.

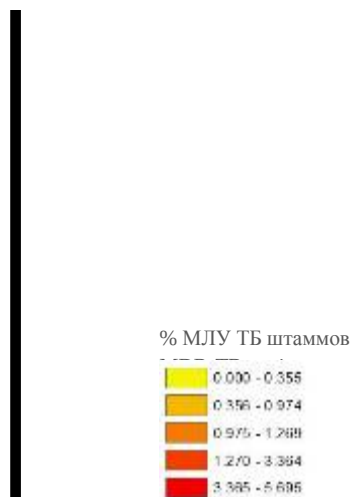


Рисунок 36 - Территориальное распределение случаев заболеваемости мульти резистентным туберкулезом в Казахстане в 2010 году

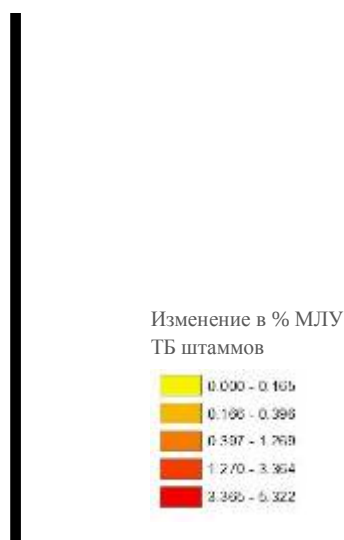


Рисунок 37 - Изменение территориального распределения заболеваемости туберкулезом в Казахстане в период с 2006 по 2010 г.

* Изменение процентного соотношения мультирезистентного туберкулеза рассчитывается нахождением разности между процентом за 2010 и процентом за 2006год. Во всех областях, кроме одной, наблюдалось процентное увеличение мультирезистентного туберкулеза, а наиболее положительные представлены теми областями, в которые наблюдается более сильный рост заболеваемости по сравнению с областями с менее заметным ростом.

3.3 Разработать процедуры для геокартирования индивидуальной заболеваемости на втором году функционирования проекта

Географический анализ. Все больные туберкулезом будут включены в географический анализ. Адрес места жительства на момент установления диагноза туберкулеза, включая почтовый индекс, будут геокодироваться с использованием ArcView, 4.0., Программного обеспечения географической информационной системы, (компания ESRI, Рэдлэндз, Калифорния). После геокодирования все случаи будут приводиться в соответствие автоматически и в интерактивном режиме. Затем число случаев будет группироваться в разрезе почтового индекса. Для каждого почтового индекса будет использоваться среднее значение от общей численности населения согласно переписи населения в Казахстане на 2010 год для расчета частоты возникновения заболевания. Информация о населении будет поступать из базы данных Национального института географии. Данный институт будет также осуществлять геокодирование и подготовку карт.

Оценка пространственного распространения числа случаев в пределах территории почтового индекса может представлять отчетливое географическое распространение заболевания. Для изучения того, каким образом изменяется молекулярная кластеризация в пространственном отношении в разрезе почтового индекса будут подготовлены карты процентой молекулярной кластеризации на уровне почтового индекса. Ниже представлено несколько примеров карт (пример взят из исследования, проведенного Мунан и другими исследователями, где число случаев, сгруппированных на основе генотипа, делится на общее число зарегистрированных случаев заболеваемости, выявленных в пределах того почтового индекса (Байона Мунан и другие исследователи, 2004 г.).

4 ОБУЧЕНИЕ

Цель 4. Подготовить полевую инфраструктуру для исследовательских работ

- 4.1. Направить 2 (двух) консультантов Колумбийского Университета (КУ) в Казахстан для оказания консультационных услуг на объектах проекта, согласованных с CLS
- 4.2. Организовать и провести обучение специалистов исследования по вопросам процедур, протоколов и отчетности
- 4.3. Посетить территорию объектов проекта и провести обучение на местах

Обучение местных партнеров

В октябре 2011 года два со-исследователя приезжали в Казахстан для встречи с командой, проводящей исследования, обучения персонала, и оказания консультаций по услугам, оказываемым Национальной Программой по борьбе с туберкулезом в Казахстане. Доктор Набила Эль-Бассель, Основной исследователь, профессор Willma and Albert Musher по социальной работе и Директор Центра изучения глобального здоровья в Центральной Азии (GHRCCA), и Доктор Нил Шлугер, Главный врач отделения пульмонологии, аллергических заболеваний и интенсивной терапии, профессор медицины, Медицинский Центр по вопросам эпидемиологии, здравоохранения и гигиены окружающей среды Колумбийского Университета, приняли участие в двухдневной конференции по коинфекции ТБ/ВИЧ в Казахстане: состоялась встреча специалистов в этой области исследования. Цели конференции: 1) предоставить обзор по эпидемиологической обстановке и факторам риска двойного инфицирования ТБ/ВИЧ в Казахстане для широкого круга исследователей поведенческих и био-медицинских вопросов; 2) Предоставить обзор клинической картины существующих стратегий в диагностике заболевания туберкулезом, а также стратегий лечения коинфекции ТБ/ВИЧ; 3) Обеспечить стратегией внедрения совместных услуг по выявлению/скринингу и лечению ТБ/ВИЧ, включая обзор по внедрению научных принципов. Слушателями Конференции были практические врачи и специалисты факультета ТБ и ТБ/ВИЧ Колумбийского Университета, Государственного Университета штата Нью-Йорк, представители местных государственных агентств, занимающихся вопросами лечения ТБ (Министерство здравоохранения РК, Национальный Центр по борьбе с туберкулезом, и региональные противотуберкулезные диспансеры, Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИД), соответствующие неправительственные организации и представители НПО, таких как ЮНЭЙДС, Нидерландской королевской ассоциации по борьбе с туберкулезом (KNCV), Проекта ЮСАИДа «Качественное здравоохранение», Глобального фонда для борьбы со СПИД, малярией и туберкулезом, Фонда "Центр

социального развития и информации" (PSI), «СПИД Фонд Восток-Запад» (AFEW). Из казахстанских партнеров на конференцию были приглашены представители Центра «Наука о Жизни» при Назарбаев Университете, представители Национальной Ассоциации фтизиатров Казахстана и специалисты региональных противотуберкулезных диспансеров Кзыл-Орды, Костаная, Алматы и Алматинской области.

Доктор Шлугер выступил с двумя лекциями: одна лекция была посвящена эпидемиологии и лечению мультирезистентного туберкулеза, а вторая - стратегии контроля над туберкулезом и превентивным мерам. В обеих лекциях была дана наиболее актуальная (свежая) информация об эпидемиологии, лечении и контроле над туберкулезом и его мульти- резистентной формой глобально в мире и, в частности, США. Доктор Эль-Бассель представила описание разработок и методов, используемых в современных исследованиях. Доктор Винсент Эскуэйр рассказал о последних достижениях в лабораторной диагностике ТБ, включая диагностику латентного периода (TST, тест на высвобождение гамма-интерферона) и активной ТБ инфекции (молекулярные методы лекарственной резистентности и молекулярной эпидемиологии). В остальных лекциях конференции была предоставлена содержательная информация о 1) внедрении научных достижений: это изучение методов для облегчения понимания, продвижения внедрения, и перевода научных результатов в каждодневную и общепринятую практику. 2) совместная деятельность по лечению ТБ/ВИЧ.

Встреча всех участников в городе Алматы, 19-20 октября

Совещание с участием всех партнеров состоялось в Алмате 19-20 октября 2011 г. Основная цель совещания заключалась в сведении вместе всех партнеров по исследованию, включая из региональных сайтов, чтобы представить и обсудить финальные версии дизайна, проекты исследовательских протоколов, включая протокол по рекрутингу и удержанию, биотестированию, протоколы генетического тестирования микобактерий и геномного исследования человека по крови, схему движения пациентов, критерии отбора, особые требования для изучения МЛУ ТБ, и отдельно случаи коинфекции ТБ и ВИЧ.

Участники, вместе с американскими коллегами обсудили каждую деталь выполнения исследования, включая все программные вопросы – как рекрутировать пациентов, сроки рекрутинга, скорость рекрутинга пациентов с новыми случаями ТБ с положительными и отрицательными результатами биотестирования и логистические и административные вопросы, такие как вовлечение персонала с соответствующим профессиональными навыками, оборудование полевых сайтов, способность проведения определенных исследований на местах и т.д.

Еще одним важным аспектом обсуждения было изучение внешней контрольной группы, представляющей собой здоровых людей. Основные вопросы обсуждений охватывали места рекрутинга такого целевого населения, критерии отбора, кто будет работать с этой группой населения, будет ли весь комплекс биотестирования или только часть их использоваться для этой группы. Кто будет нести ответственность за ТБ пациентов и группу внутреннего контроля (контактных) и вопросы координации этой части исследований с НЦПТ и ЦИГЗЦА, а часть исследований с внешней группой полностью координируется ЦИГЗЦА. Будет проводиться работа с вовлечением учреждений ПМСП на местах по географическому распределению, так как все такие учреждения имеют базы данных на население на своей территории и их медицинских потребностях.

Также были представлены и обсуждены инструменты исследования. Участники имели возможность ознакомиться с основными частями обзора, главными показателями для анализа в ходе исследования, общи промежуточными и окончательными результатами каждой части исследования.

И наконец, имело место обсуждение общих данных, собранных за первый год исследования, проблем, связанных с их сбором и первичными базами данных. Большинство данных нуждалось в уточнении и проверке перед тем как включить в аналитическую часть исследования первого года. Участники также обсуждали возможные направления подготовки статей, которые могут быть подготовлены по результатам исследований.

Обсуждались также административные вопросы организации исследования партнерами, которые тесно были вовлечены в первом году программы и участвовали в планировании разработке исследовательских протоколов и инструментов.

Совещание проводилось в формате рабочей дискуссии и тренинга для представителей полевых сайтов.

Др. Шлугер также побывал в Национальном противотуберкулезном центре и противотуберкулезном межрайонном диспансере города Алматы, и дал некоторые предварительные рекомендации, основываясь на сделанных в ходе визитов наблюдениях. (Приложение D) с рекомендациями доктора Шлугера.

5 ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕНЕДЖМЕНТ ПРОЕКТА

Цель 5. Общая координация работы с партнерами

Задачи по организации и управлению проектом следующие:

- А. Установление рабочих отношений с партнерами, определение уровня и направления отчетности, механизма обмена информацией
- Б. Разработка должностных инструкций для партнеров, оказание руководства и контроля над ходом работ.
- В. Организация и оказания содействия в проведении встреч, разработка раздаточного материала встреч
- Г. Обработка материалов, полученных от партнеров и предоставление сводной отчетности

Общая координация исследования осуществлялась Центром изучения глобального здоровья в Центральной Азии/Алматы. Координация осуществлялась различными способами коммуникаций с партнерами. Чаще всего велась электронная переписка, общение по телефону по ходу рутинного выполнения исследовательской работы. Еще один метод заключался в организации и проведении ежемесячных рабочих совещаний с целью уточнения хода выполнения различных частей проекта и обсуждения вопросов, требовавших решения. Координация действий национальных экспертов осуществлялась С.А.Егеубаевой, а между международными экспертами – А.М.Терликбаевой. В случае с национальными участниками была возможность встречаться лицом к лицу и обсуждать насущные вопросы, а в случае с международными экспертами организовывались дважды в месяц конференц-колла для обсуждения всех программных вопросов. Каждый месяц партнеры готовили отчеты, которые представлялись в офис ЦИГЗЦА и сводились в виде общего отчета для представления в ЦНЖ/НУ в Астане. Все базы данных, собранные в течение первого года, имеются в электронном виде и хранятся в Алматинском офисе ЦИГЗЦА. Был подписан Меморандум взаимопонимания между всеми партнерами, с указанием уровня ответственности организаций-исполнителей проекта и сохранения конфиденциальности.

ЦИГЗЦА (Центр Изучения Глобального Здоровья в Центральной Азии)

- Координирует всю программную и административную деятельность всех казахстанских и международных партнеров
- Разрабатывает план исследования и методологию
- Планирует и внедряет сбор данных

- Разрабатывает базу данных для исследования
- Анализ данных
- Написание и публикация статей

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА

- Разрабатывает электронную базу данных по заболеваемости ТБ, используя журнал учета Национального Центра по борьбе с туберкулезом
- Сообщает о ходе работ на объектах проекта
- Микробиология и забор ДНК у мультирезистентных больных

ИНСТИТУТ ГЕОГРАФИИ РК

- Разрабатывает базу данных для гео-кодирования и картирования социально-демографических, экологических и экономических показателей, а также эпидемиологической обстановки по туберкулезу (с учетом численности населения)
- Геокодирование и картирование индивидуальных (отдельных) случаев ТБ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ФТИЗИАТРОВ КАЗАХСТАНА

- Консультирует по плану и методологии развития
- Разрабатывает методологию выбора и осуществляет выбор объектов проекта
- Участвует в подготовке публикаций

ЦНЖ/НУ

- Общая координация и оказание административной поддержки партнерам по проекту
- Генотипирование МР ТБ, выделение клеток ДНК МР ТБ и генотипирование с целью обнаружения восприимчивости хозяйской генетики к инфекции
- Обеспечение фондами и политической поддержкой для реализации исследования

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПАРТНЕРЫ

Региональные партнеры из 4 полевых сайтов будут участвовать в исследовании второго года – в активной фазе сбора данных у пациентов и контрольных лиц. Их обязанность будет заключаться в предоставлении квалифицированных специалистов для сбора данных и биоматериала и проведении исследований с целевыми группами и контролями. Были проведены встречи с представителями отобранных регионов и проведено предварительное обучение их предстоящей в следующем году полевой работе. В дополнение

к этому до конца года и в начале следующего года будут проведены дополнительные, более углубленные тренинги региональных партнеров, а также в ходе выполнения проекта периодически будет проводиться аудит качества и дополнительные тренинги и семинары с целью обеспечения высокого качества исполнения проекта. Как уже указано, базы данных хранятся в электронном виде и хранятся в Алматинском офисе ЦИГЗЦА и периодически представляются в ЦНЖ/НУ в виде месячных и иных текущих отчетов.

Такая же схема хранения первичных материалов и ведения текущей отчетности была обсуждена с региональными партнерами и она будет сформирована и внедрена при развертывании полевой службы в следующем году.

Общее руководство и основной персонал

а. Управляющий комитет и главный исследователь

Руководящий комитет несет полную ответственность за разработку исследования, поддержание качества проведения исследования и написание окончательного отчета об исследовании. В связи с этим Руководящий комитет контролирует и вмешивается в ход деятельности на протяжении всего процесса разработки, осуществления и анализа исследования. Руководящий комитет состоит из представителей заинтересованных сторон, таких как ЦИГЗЦА/НУ/ЦНЖ, Колумбийский университет, Национальный центр проблем туберкулеза, Национальный институт географии, Ассоциация фтизиатров. Данные члены объединены исследователями: Набила Эль-Бассель, доктор медицины, Сандро Галеа, доктор медицины, Нейл, Шлугер и другие эксперты, принимавшие участие в исследовании. Асель Терликбаева, доктор медицины, магистр, является главным исследователем исследования в Республике Казахстан.

б. Директор проекта

Ежедневное управление проектом входит в обязанности директора проекта, который назначается исследователями. Информационное взаимодействие между Руководящим комитетом и директором проекта осуществляется прежде всего через главного исследователя. Директор проекта контролирует работу различных выездных групп, которые осуществляют сбор данных. Для этого необходимо обеспечить тесную координацию между директором проекта и руководителями групп. В виду отсутствия возможности проводить достаточно времени на участках исследования директор проекта будет контролировать деятельность в основном путем своевременной оценки полевых отчетов руководителей групп. Данные отчеты готовятся еженедельно и предоставляются директору проекта. В отчетах отражается количество вовлеченных субъектов, содержатся таблицы данных

выполнения всех видов деятельности, а также обсуждения возникших проблем и реализованные решения.

в. Руководители групп

Команда проекта состоит из центрального и полевых подразделений, каждое из которых отвечает за деятельность на соответствующих уровнях. В центральном подразделении несколько групп будут нести ответственность за конкретные задачи (например, лаборатория, управление данными и т.д.). Руководители отделов указанных центральных подразделений будут нести ответственность за надлежащее осуществление проектной деятельности и подотчетны непосредственно директору проекта. Руководители каждой выездной группы несут ответственность за осуществление деятельности на соответствующих участках. Каждый руководитель также подотчетен директору проекта.

г. Члены выездных групп

Состав определяется согласно целей выездных групп.

д. Консультационные функции

Руководящему комитету и директору проекта потребуются консультации по ряду технических вопросов. Создание технической консультативной группы (ТКГ) позволит обеспечить предоставление консультационных услуг. Данная группа вносит технический вклад (например, генетика, микробиология, эпидемиология, клинический туберкулез) в деятельность руководящего комитета и состоит из специалистов в этих областях. Сотрудничество с группой будет наиболее интенсивным в период разработки исследования, протоколов и СОП. В ходе этапа внедрения информационное взаимодействие между руководящим комитетом, директором проекта и ТКГ будет осуществляться в основном по принципу предоставления консультаций по конкретным случаям. Тем не менее, ТКГ будет присутствовать на регулярных встречах руководящего комитета на протяжении всего исследования.

е. Квалификация и задачи персонала, занятого на проекте

Главный специалист (ГС)

В рамках руководящего комитета главный специалист несет ответственность за обзор всей деятельности. Эта работа предполагает частичную занятость.

Обязанности:

- Подбор команды проекта, обладающей знаниями, необходимыми для разработки, внедрения и анализа исследования;

- Поддержка связи с финансирующей организацией и всеми партнерами по проекту;
- Работа в тесном контакте с внутренними и внешними техническими консультантами;
- Поддержка связи с директором проекта на регулярной основе;
- Обеспечивает финансирование для проведения исследования

Директор проекта (ДП)

Директор проекта является основным лицом по управлению исследованием.

Должностные обязанности:

- Участие во всех подготовительных стадиях исследования, в том числе его разработке;
- Участие в подготовке руководства по работе на участках и всех протоколов исследования;

- Подготовка руководства по обучению и все учебные материалы;
- Организация обучения для всего персонала;
- Планирование работы на местах;
- Организация пилотных испытаний и их оценка;
- Надзор за полевыми работами;
- Надзор за управлением данными;
- Оценка отчетов о мониторинге, представляемых исследовательскими группами (центральная и выездные группы);

- Оценка отчетов о мониторинге, представляемые внешними техническими консультантами;

- Подготовка отчетов о мониторинге для главного специалиста и руководящего комитета;

- Поддержка связи с главным специалистом на регулярной основе;

- Поддержка связи с представителями местной власти на участках проведения исследования (в ходе посещения перед началом исследования и фактических полевых работам);

- Сообщает незамедлительно о возникновении каких-либо серьезных проблем в подготовке, исполнении или управлении данными исследования.

Руководители выездных групп

Руководители групп осуществляют надзор за работой на местах, выполняемой выездными группами с целью обеспечения выполнения всей деятельности в полном объеме и в соответствии с протоколом.

Должностные обязанности:

- Посещение отдельных участков до начала полевых работ;
- Предоставление итоговых карт/списков местности, где будет проводиться выборка;
- Руководство выездной группой;
- Несет ответственность за логистику и организацию в ходе полевых работ;
- Координирование ежедневных полевых работ;
- Поддержка связи с представителями местных и районных органов управления по вопросам, касающимся полевых работ;
- Представление директору проекта окончательного отчета с места работ в конце полевых работ на каждом участке;
- Поддержка связи с директором проекта на регулярной основе;
- Сообщает незамедлительно о возникновении каких-либо проблем в реализации протокола исследования на участке.

Члены постоянной группы

Осуществляют деятельность в технической сфере и центральные функции (т.е. административное управление, проведение собеседований, проверка данных и т.д.).

Руководитель отдела управления данными

Должностные обязанности:

- Руководство отделом обработки данных;
- Координирует все шаги в области управления данными;
- Подготавливает экраны базы данных и ввода данных;
- Несет ответственность за проверку дважды введенных файлов данных;
- Обеспечивает надлежащее сохранение и резервное копирование данных;
- На регулярной основе проверяет подтвержденные файлы данных на наличие систематических ошибок (чистка);
- Несет ответственность за завершение регулярных отчетов по управлению данными;
- поддерживать тесные связи с членами группы по управлению данными;

- Поддержка связи с директором проекта на регулярной основе;
- Сообщает незамедлительно о возникновении каких-либо проблем в реализации протокола исследования на участке.

Техническая консультативная группа (ТКГ)

Сфера компетенции:

- Предоставляет консультации по протоколам исследования;
- Разрабатывает технические части протоколов;
- Предоставляет консультации по разработке, предварительным испытаниям и подготовке материалов исследования;
- Предоставляет техническое содействие в обучении и пилотных испытаниях;
- Предоставляет специальные советы в ходе исследования;
- Имеет представителя в руководящем комитете.

6 МЕНЕДЖМЕНТ ДАННЫХ

6.1 Введение в управление данными

Управление данными состоит из процессов и процедур сбора, мониторинга, обработки, хранения, проверки и архивирования данных от начала исследования до его завершения. Оно направлено на создание надежных и высококачественных данных. Данные будут собираться и передаваться между различными участками либо в виде жесткой копии или в электронном виде. Управление этими данными должно осуществляться должным образом для обеспечения их правильности, надежности, точности, полноты. При этом необходимо всегда сохранять конфиденциальность и целостность данных.

6.2 Обзор данных и документов

Отбор участников и согласие

Все выбранные участники должны пройти отбор для обеспечения выполнения критериев, прежде чем их просят принять участие в исследовании. После проведения отбора интервьюеры приступят к проведению процесса получения информированного согласия среди отобранных и отвечающих критериям потенциальных участников исследования.

Инструмент исследования

В данном исследовании будет использоваться компьютеризированный инструмент, управляемый посредством DatStat в каждой волне. Инструмент базового исследования будет задавать участникам конкретный вопрос по следующим доменам (в алфавитном порядке), который может объяснить распространение и уровень распространенности туберкулеза:

1. Поведенческие факторы (употребление алкоголя, злоупотребление и история лечения, употребление наркотиков, злоупотребление и лечение истории; факторы риска ВИЧ-инфицирования; физическое состояние, курение, потребление и история);
2. Биологические факторы (индекс массы тела, текущее состояние здоровья, депрессия, статус диабета и статус лечения ВГС, ВИЧ-статус и история, и диагноз психического заболевания и лечения);

3. Факторы окружающей среды (качество воздуха, уход и лечение ВГС и ВИЧ; доступ к медицинской помощи, качество и использование; нормы курения; и качество воды);

4. Бытовые факторы (качество жилья, качество воздуха в помещении, а также семейный анамнез заболевания туберкулезом);

5. Инфекции (заболеваемость туберкулезом и туберкулез, лечатся с использованием нескольких препаратов);

6. Социально-демографические (возраст, страна рождения, гражданство, криминальная история, экономический статус, образование, этническая принадлежность, пол, лишение свободы и история содержания в исправительном учреждении, семейное положение, история миграции, профессия, религия, статус резидента и социальная поддержка).

Другие источники информации

Формы, представляющие собой регистры, в которых будет содержаться информация для проведения анализа исследования:

- Индивидуальные анкеты, включая формы для скрининга и отбора участников
- Данные карты больного в отношении больных туберкулезом
- Лабораторные формы (результаты мазка или культуры, генотипа)
- Лабораторные формы (результаты генотипа ДНК человека)
- Прочие формы должны использоваться для сбора данных, но их не следует включать в базу данных исследования:

Хранение записей и форм

Все аспекты выборки будут четко документироваться для целей анализа. Кроме того, сокращенная версия документации всегда должна сопровождать любое представление данных исследования с тем, чтобы объяснить, как эти данные были получены. Соответствующие записи будут сохраняться в ходе сбора данных для того, чтобы аналитик данных имел возможность использовать соответствующие статистические методы.

6.3 Организационные аспекты управления данными

Комплектация штата и ответственность

Руководитель отдела управления данными

Ответственность:

- Обеспечение единообразия и непрерывности сбора, ввода и проверки данных;
- Мониторинг процессов управления данными;
- Мониторинг деятельности сотрудников управления данными;
- Предоставление отчетов о ходе работ и возможных проблемах директору проекта

Сфера деятельности:

- Руководство отделом обработки данных;
- Координирует все шаги в области управления данными;
- Подготавливает экраны базы данных и ввода данных;
- Несет ответственность за проверку дважды введенных файлов данных;
- Обеспечивает надлежащее сохранение и резервное копирование данных;
- На регулярной основе проверяет подтвержденные файлы данных на наличие систематических ошибок (чистка);
- Несет ответственность за завершение регулярных отчетов по управлению данными;
- поддерживать тесные связи с членами группы по управлению данными;
- Поддержка связи с директором проекта на регулярной основе;
- Сообщает незамедлительно о возникновении каких-либо проблем в реализации протокола исследования на участке.

Иерархия и уровень полномочий

Команда проекта по управлению данными/менеджер по управлению данными в нью-йоркском офисе: Директор проекта в нью-йоркском офисе руководит процессом и является единственным лицом, уполномоченным публиковать анкету

Директор проекта, работающий в Казахстане: Директор проекта будет работать с программистом, специализирующимся в системе DatStat и наберет команду “DatStat”.

Менеджер по управлению данными /Программист с опытом работы по программе DatStat: Программист редактирует и изменяет в DatStat получаемые обзоры. Специальный процесс по запросу о внесении изменений может быть изменен (см. рекомендации). Программист вносит изменения и затем загружает обзор, обработанный в DatStat, на сервер DatStat. Затем он доводит до сведения группы о времени готовности документов к следующему шагу.

Ассистент программиста DatStat: Существует два вида ролей, связанных с помощью. Одна из них носит более технический характер, в то время как другая

предполагает осуществление мониторинга потока и проблем. Возможно, эти роли может исполнять один человек или их можно распределить между двумя людьми. Мы надеемся, что казахстанская команда представит свои рекомендации по этому поводу. Мы предлагаем, чтобы IT-специалист офиса ЦИГЗЦА оказывал содействие в рассмотрении небольших технических вопросов. Казахские команды задают вопросы о том, как войти на программу DatStat, как получить доступ к Alfresco и т.д. Поэтому, было бы полезно, если можно было бы найти человека, который может оказывать содействие в этих вопросах. Данил Никитин, региональный DatStat-специалист, отвечает на вопросы, касающиеся DatStat. Также можно обращаться с вопросами по телефонной линии обслуживания клиентов, но есть вопросы, которые возникают ежедневно.

Защита данных и контроль доступа

Создание и соответствующее использование Персональных идентификационных номеров при выполнении различных процедур (в соответствии с процедурами)

Все данные в формах и регистрах, связанные с людьми, должны иметь персональный идентификационный код (PIN) для идентификации человека в исследовании. PIN-код является ключевой частью информации, позволяющей менеджеру по управлению данными привязывать данные, собранные в различных формах, к одному человеку, создавая уникальную цифровую запись для каждого человека в окончательный набор данных. PIN-коды также позволяют проверять правильность ввода данных путем сравнения электронных записей с бумажными формами. PIN-коды должны иметь одинаковый вид по всем формам и четко указываться во всех заголовках.

6.4 Подготовительный этап

Кодирование инструмента

Личное интервью с использованием компьютера (ЛИИК)

ЛИИК представляет вопросы и варианты ответов на компьютере как аудио, так и видео сопровождением. Технология ЛИИК имеет целый ряд преимуществ перед другими методами сбора данных. Целостность данных обеспечивается с помощью автоматизированного входа в базу данных. Обзор вопросов осуществляется единообразно для всех участников и пропущенные образцы обрабатываются автоматически. Участникам с пониженным уровнем грамотности оказывается помощь посредством

голосовых и видео усовершенствований, и удобная для пользователей запись на видео обеспечивает пошаговое руководство в ходе опроса. Планируется разработка бумажной версии анкеты, которая будет испытана персоналом и изучена экспертным советом НТП. Указанные новые, переведенные документы будут впервые испытаны персоналом, а затем пилотированы с 6 людьми (3 мужчины, 3 женщины), которые отвечают критериям исследования.

Программа Dat Stat (см.Рисунок 6) предлагает ряд преимуществ в качестве безопасной веб-программы. Во-первых, исследование может проводиться в форме интервью между людьми в автономном режиме, а затем данные могут быть введены в Dat Stat, или данные могут вводиться непосредственно в электронном формате исследования Dat Stat сотрудниками, проводящими интервью, или могут вводиться самими участниками.

Эта функция является важной, учитывая ограниченный доступ к Интернету в некоторых частях в регионе.

Данные Dat Stat можно загрузить в ряд наиболее часто используемых программ по управлению данными и статистические программы, включая Excel, SPSS и SAS. Кроме того, использование защищенного веб-сайта Dat Stat для хранения конфиденциальных данных сводит к минимуму риск хранения интервью или информации в виде печатной копии, что имеет решающее значение для обеспечения конфиденциальности. Возможность проведения электронных исследований с применением Dat Stat персоналом или самими участниками снижает затраты и время персонала, потраченное на ввод данных и обеспечивает немедленный доступ к данным в реальном времени.

Устранение неисправностей: DatStat предлагает телефонную линию помощи потребителям. В виду разницы во времени от Сиэтла до Нью-Йорка и Центральной Азии, требуется некоторое время, чтобы получить ответы. Телефонная линия помощи не используется на ежедневной основе по вопросам, связанным с DatStat, но может использоваться, когда возникают конкретные проблемы.

Потеря данных: DatStat резервирует данные каждую ночь. DatStat также дает указания о том, как проводить резервное копирование данных исследования на локальных компьютерах.

СБОР И ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Ввод данных, перевод, редактирование и фильтрация

Защита паролей и электронных подписей:

- Чтобы обеспечить право на ввод данных, каждый человек должен иметь пароль для входа в систему. Напечатанное имя человека, который вводит данные, должно постоянно отображаться на экране ввода данных на протяжении всей сессии ввода данных. Это позволит исключить возможность ввода данных другим человеком под чужим именем.
- Люди должны работать только под собственным именем пользователя / паролем и не должны раскрывать их другим людям.
- Пароли необходимо менять через регулярный, заранее установленный интервал времени.
- Когда человек покидает рабочее место, он должен выйти из системы. В случае коротких периодов отсутствия активности необходимо установить какую-либо автоматическую защиту от несанкционированного ввода данных.

Проверка данных

После ввода в компьютер электронные данные должны проверяться на наличие несоответствий, ошибок и экстремальных значений. В случае необходимости следует оформить и отправить запросы о разъяснении выездным группам с тем, чтобы попытаться исправить ошибки в данных.

Проверка данных должна проводиться регулярно до полного ввода и обработки всех данных и проверки окончательного набора данных. Таблицы распределений могут быть подготовлены для всех переменных для проверки экстремальных значений. Связанные друг с другом переменные могут представляться в виде кросс-таблицы для проверки на наличие несоответствий. Необходимо подготавливать и изучать графики разброса переменных для контроля качества данных.

В случае преобразования данных в процессе обработки всегда должна быть возможность сравнить исходные данные с обработанными данными. Необходимо разработать систему, которая позволит сохранять запись бывших и новых значений в момент исправления данных, а также дату внесения изменений. Кроме того, обновленные файлы данных можно сохранять под разными именами, фиксируя более старые версии с тем, чтобы можно было отслеживать изменения при необходимости.

Сохранение данных и резервное копирование

В ходе исследования будет создано несколько наборов данных. В итоге эти данные будут объединяться, проверяться и подтверждаться в окончательном наборе данных,

который будет использоваться для анализа. Все электронные файлы в центральной системе управления данными должны регулярно резервироваться в соответствии с графиком, описанным в Плане управления данными. График включает еженедельное полное резервное копирование и ежедневное добавочное резервное копирование.

Средствам резервирования будут присвоены четкие обозначения и они будут использоваться только для резервного копирования. Резервные копии будут регулярно проверяться с тем, чтобы гарантировать восстановление всей системы управления данными для создания рабочей системы.

Безопасность и управление доступом

Используемые в исследовании наборы данных и сопутствующие электронные файлы будут надежно защищены с помощью надлежащего контроля доступа с тем, чтобы только уполномоченный персонал имел возможность просматривать, редактировать или удалять их.

Защита

Руководитель отдела обработки данных должен обеспечить установку эффективных и современных антивирусных программ и систем защиты доступа на компьютерах. Компьютеры должны быть защищены физически от таких рисков, как кража, отключение электропитания или скачки напряжения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем отчете представлены промежуточные результаты за первый год работы проекта, который фактически начался с мая месяца 2011 года.

Основные результаты за прошедший период включают в себя следующие виды выполненных работ и полученных результатов:

1. Внесение корректив и завершение дизайна, методов, протоколов исследования и инструментов для следующей стадии проекта.
2. На основе систематического литературного обзора и собственных исследований, отобраны показатели для включения в информационную базу данных для последующего статистического анализа и географического картографирования.
3. Выполнен сбор данных по отобранным показателям в разрезе областей и/или районов (с 2007 – по 2010 гг.).
4. Выполнен анализ отобранных наиболее значимых демографических, социально-экономических и экологических показателей, влияющих на восприимчивость к туберкулезу в Казахстане. Подготовлен проект статьи с результатами проведенного анализа.
5. Проведено картографирование заболеваемости и распространенности туберкулеза и МЛУ ТБ по областям Казахстана за 2006-2010 г.
6. Выполнено картографирование наиболее значимых демографических, социально-экономических и экологических показателей, влияющих на восприимчивость к туберкулезу в Казахстане (программа ArcGIS, версия 9.3 и 10. Всего составлено 49 карт).
7. На основе комплексной оценки эпидемиологической ситуации и ранжирования регионов, выбраны регионы для проведения основной фазы НТП.
8. Организовано и проведено обучение для всех партнеров по проблемам туберкулеза и МЛУ ТБ в свете научно-исследовательского сотрудничества.
9. Организовано и проведено первое обучение по протоколам исследования для всех партнеров исследования, включая региональных представителей из четырех выбранных объектов (город Алматы, Алматинская, Кызыл-Ординская, Костанайская области).
10. Установлено тесное сотрудничество, организована система передачи информации, налажены линии отчетности со всеми местными и международными партнерами посредством организации встреч на регулярной основе и конференцсвязь.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Хоменко А.Г. Туберкулез сегодня и завтра – проблемы, пути решения //Проблемы туберкулеза. – 1995. - № 1. – С. 4-7.
- 2 Шилова М.В., Сон И.М. Эпидемиология туберкулеза в России //Туберкулез и экология. - 1995. - № 3. – С. 9-10.
- 3 Rieder H.L. Epidemiology of tuberculosis in Europe //Eur. Resp. J. – 1995. – Vol. 8, Suppl. 20. – P. 620s-623s.
- 4 Annas G.J. Control of tuberculosis – the Law – and the Public Health //N. Engl. J.Med. - 1993. – Vol. 328, №. 8. – P. 585-588.
- 5 Статистический обзор по туберкулезу в РК: справка по общей ситуации по туберкулезу в Казахстане (за 1998) /Национальный Центр проблем туберкулеза РК.- Алматы, 1999.
- 6 Ридер Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом /пер. с англ. – М., 2001. -192 с.
- 7 Raviglione M. The TB epidemic from 1992 to 2002 //Tuberculosis. – 2003. – Vol. 83, No. 1. – P. 4-14.
- 8 Snider D., Roper W. The new tuberculosis //N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326, No. 10. – P. 703-705.
- 9 Dye C., Scheele S., Dolin P. et al. Consensus statement: Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project //Journal of the American Medical Association. - 1999. - Vol. 282. – P. 677-686.
- 10 Dye C. Tuberculosis 2000-2010: Control but not elimination //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2000. – Vol.4. –P. 146-152.
- 11 Бубочкин Б.П., Новоселов П.Н. Экономический кризис в обществе как причина реверсии туберкулеза //Тезисы докл. IV съезда научно-медицинской ассоциации фтизиатров. – Йошкар-Ола, 1999. - № 11. – С. 9-10.
- 12 Styblo K. The impact of HIV infection on the global epidemiology of tuberculosis //Bull. Int. Un. Tub. Lung Dis. - 1991. – Vol. 66. – P. 27-32.
- 13 Жангиреев А.А. Эпидемиология туберкулеза в Республике Казахстан //Материалы международной конференции по контролю за туберкулезом и V съезда фтизиатров РК (г.Алматы, 11-12 декабря 1998г.). – Алматы, 1998. – С. 3-4.
- 14 Джунусбеков А.Д., Хажибаева З.И., Даметов У.С. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Казахстан //Пробл. Туберкулеза. - 1997. -№ 1. – С. 25-27.
- 15 Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан //НЦПТ. Агентство РК по делам здравоохранения.– Алматы, 2000.
- 16 Назирова Н. Резолюция Международного семинара - совещания «Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан» //Фтизиопульмонология. - 2006. - № 2(10). – С. 126-127.
- 17 Ракишев Г.Б., Агзамова Р.А. //Фтизиопульмонология. – 2005. – №1(7). – С. 13-17.
- 18 Мясникова Г.А., Ракишев Г.Б., Баймуханова К.Х Туберкулез в тюрьмах //Актуальные вопросы фтизиатрии: сб. науч. тр. молодых ученых. – Алматы, 2002. – С.30-33.
- 19 Исмаилов Ш.Ш. Эпидемиологическая ситуация по ТБМЛУ в Республике Казахстан //Фтизиопульмонология. - 2006. - № 2 (10). - С. 71-73.
- 20 Программа усиления борьбы с туберкулезом в Республике Казахстан на 2004 - 2006 годы. - 2004.

- 21 Dolin P.J., Raviglione M.C., Kochi A. A review of the epidemiological data and estimation of future tuberculosis incidence and prevalence // WHO document, 1993. – WHO/TB/93. – Vol.173. – P. 1-34.
- 22 Global tuberculosis control; surveillance, planning, financing. WHO report 2008. – Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008. 393).
- 23 Bandera A., Gori A., Catozzi L. et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis //J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 39. – P.2213-2218.
- 24 Caminero J.A., Pena M.J., Campos-Herrero M.I. et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. - Vol. 163. - P. 717-720.
- 25 Van Soolingen D., Qian L., de Haas P.E.W. et al. Predominance of a single genotype of *M.tuberculosis* in countries of East Asia //J. Clin. Microbiol. - 1995. - Vol. 33. - P.3234-3238.
- 26 Van Soolingen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements //J. Intern. Med. – 2001. – Vol. 249. – P. 1- 26.
- 27 Narvskaya O., Otten T., Limeschenko E. et al. Nosocomial outbreak of multidrug resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strain in St.Petersburg, Russia //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 21. – P. 596-602.
- 28 Саркисов Д.С. Некоторые особенности взаимоотношений макро- и микроорганизмов с общепатологических позиций //Пробл. туберк. – 2000. - №5. - С. 3-6.
- 29 Van Soolingen, Borgdoff M., de Haas P.E.W. et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Netherlands: a nationwide study from 1993 through 1997 //J. Infect. Dis - 1999. – Vol. 180, N30. - P.726-736.
- 30 Van Soolingen D., Hermans P., de Haas P.E.W. et al. The occurrence and stability of insertion sequences in *M.tuberculosis* complex strains: evaluation of insertion-sequences-dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis //J. Clin. Microbiol. - 1991. - Vol. 29. - P. 2578-2586.
- 31 Small P.M., Shafer R.W., Hopewell P.C. et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection //New Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 1137-1144.
- 32 Small P. and Embden J. Molecular epidemiology of tuberculosis /B. Bloom (Ed.) Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control. - Washington D.C.: ASM press, 1994. - P.569-582.
- 33 European concerted action on new generation genetic markers and techniques for the epidemiology and control of tuberculosis. Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance //Emerg. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 12, N5. - P. 736-743.
- 34 Glynn J.R., Vynnycky E., Fine P.E. Influence of sampling on estimates of clustering and recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis* derived from DNA fingerprinting techniques //Amer. J. Epidemiol. – 1999. – Vol. 149. – P. 366-371.
- 35 Bifani P.J.; Mathema B., Kurepina N.E., Kreiswirth B.N. Global dissimination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains //Trends Microbiol. – 2002. – Vol. 10. – P. 45-52.
- 36 Lopez B., Aguilar D., Orozko H. et al. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes //Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 133. – P. 30-37.
- 37 Rad M.E., Bifani P., Martin C. et al. Mutations in putative mutator genes of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing family //Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9. – P. 838-845.

- 38 Glynn J.R., Whiteley J., Bifani P.J. et al. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review //Emerging infectious Diseases. - 2002. - Vol. 8, N8. - P. 843-849.
- 39 Нарвская О.В. Геномный полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis* и его значение в эпидемическом процессе: автореф. ... докт. мед. наук. – СПб., 2003. – 35 с.
- 40 Agerton T., Valway S., Gore B. et al. Transmission of a highly drug-resistant strain of *M.tuberculosis* (strain W1): community outbreak and nosocomial transmission via contaminated bronchoscope //JAMA. - 1997. - Vol. 278. - P. 1073-1077.
- 41 Agerton T., Valway S., Blinkhoun R. et al. Spread of strain W, a highly drug resistant strain of *M.tuberculosis*, across the United States //Clin. Infect. Dis. - 1999. - Vol. 29. - P.85-95.
- 42 Муминов Т.А., Маскеев К.М. Проблемы туберкулеза в условиях экономического кризиса. – Алматы, 1998. – 25 с.
- 43 Kubica T., Aksamova R., Wright A. et al. The Beijing genotype is a major cause of drug-resistant tuberculosis in Kazakhstan //Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2005. – Vol. 9(6). – P. 646-653.
- 44 Hillemann D., Kubica T., Agzamova R., et al. Rifampicin and isoniazid resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from patients in Kazakhstan //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. - Vol. 9(10). – P.1161-1167.
- 45 Шопаева Г.А. Полиморфизм гена IL1 β у больных туберкулезом легких в Казахстане // Вестник Казахского национального медицинского университета.- 2007.- С.105-108.
- 46 Шопаева Г.А., Филиппенко М.Л., Воронина Е.Н., Муминов Т.А., Бейсембаева Ш.А. Изучение полиморфизма гена SLC11A1 (NLRP1) у больных туберкулезом легких в Казахстане // Терапевтический вестник.- 2010.- №1.- С.27-29.
- 47 Шопаева Г.А. Клинико-патогенетические особенности хронических вирусных гепатитов В и/или С у больных туберкулезом легких: автореф. ...доктор мед.наук.- Алматы, 2010. -47 с.
- 48 Maxine Caws, Guy Thwaites, Sarah Dunstan et al. The Influence of Host and Bacterial Genotype on the Development of Disseminated Disease with *Mycobacterium tuberculosis*// www.plospathogens.org
- 49 Murugesan V. S. Rajaram, Michelle N. Brooks, Jessica D. Morris, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Activates Human Macrophage Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Linking Mannose Receptor Recognition to Regulation of Immune Responses //J Immunol. - 2010 July 15 – Vol. 185(2). – P. 929–942. doi:10.4049/jimmunol.1000866.
- 50 Christina L. Lancioni, Qing Li, Jeremy J. Thomas et al. *Mycobacterium tuberculosis* Lipoproteins Directly Regulate Human Memory CD4 $^{+}$ T Cell Activation via Toll-Like Receptors 1 and 2_// INFECTION AND IMMUNITY, Feb. 2011, p. 663–673 Vol. 79, No. 2
- 51 Alison A., Motsinger-Reif1, Paulo RZ Antas, Noffisat O., Okil et al. Polymorphisms in IL-1b, vitamin D receptor Fok1, and Toll-like receptor 2 are associated with extrapulmonary tuberculosis <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/37>
- 52 Yung-Che Chen, Chang-Chun Hsiao, Chung-Jen Chen et al. Toll-like receptor 2 gene polymorphisms,pulmonary tuberculosis, and natural killer cell counts <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/17>
- 53 Pedro O. Flores-Villanueva, Jorge A. Ruiz-Morales, Chang-Hwa Song et al. A functional promoter polymorphism in monocyte chemoattractant protein–1 is associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis// J. of Experimental Medicine – 2005. – Vol. 202, No. 12, December 19.- P.1649–1658
- 54 Goldhaber-Fiebert, JD, CY Jeon, T Cohen, MB Murray M.B. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants// International journal of epidemiology, 1-12.

- 55 Lönnroth, K., Jaramillo, E., Williams, B. G., Dye, D., & Raviglione, M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants// *Social science & medicine*. - 2009. – Vol. 68(12). – P. 2240-2246.
- 56 Dye, C., K. Lönnroth, E. Jaramillo, B.G Williams, M Raviglione. Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries// *Bulletin of the WHO*. – 2009. – Vol. 87. – P.683-691.
- 57 Kim, S., KS Crittenden. Risk factors for tuberculosis among inmates: a retrospective analysis// *Public health nursing*. - 2005. – Vol. 22(2). – P.108-118.
- 58 Kolappan, C., PG Gopi, R Subramani, PR Narayanan. Selected biological and behavioral risk factors associated with pulmonary tuberculosis// *International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2007. – Vol. 11(9). – P.999-1003.
- 59 Lienhardt C. From Exposure to Disease: The Role of Environmental Factors in Susceptibility to and Development of Tuberculosis // *Epidemiologic Reviews*. -2001. – Vol.23. – P. 288-301.
- 60 Alvarez-Hernandez, G., F. Lara-Valencia, P.A. Reyes-Castro, R.A. Rascon-Pacheco. An analysis of spatial and socio-economic determinants of tuberculosis in Hermosillo, Mexico, 2000-2006//*International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2010.- Vol. 14(6). – P.708-713.
- 61 de Alencar Ximenes, R.A., M.F.P.M. de Albuquerque, W.V. Souza, U.R. Montarroyos, G. T.N. Diniz, C. F. Luna, L.C. Rodrigues . Is it better to be rich in a poor area or poor in a rich area? A multilevel analysis of a case-control study of social determinants of tuberculosis/. *International journal of tuberculosis*. – 2009. – Vol. 38. – P.1285-1296.
- 62 Coker, R., M. McKee, R. Atun, B. Dimitrova, E. Dodonova, S. Kuznetsov. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study// *BMJ*. – 2007. Vol. 332.
- 63 Antonenko, K.O., V. I. Kresyun, P.B. Antonenko. Mutations leading to drug-resistant mycobacterium tuberculosis infection in Ukraine// *Central European journal of medicine*. – 2010. – Vol.5(1). – P.30-35.
- 64 Bakonyte, D., A. Baranauskaite, J. Cicenaitė, A. Sosnovskaja, P. Stakenas. Molecular characterization of Isoniazid-resistant mycobacterium tuberculosis clinical isolates in Lithuania// *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2003. - Vol. 47(6). – P.2009-2011.
- 65 Bakonyte, D., A. Baranauskaite, J. Cicenaitė, A. Sosnovskaja, P. Stakenas. Mutations in the *rpoB* gene of rifampicin-resistant mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Lithuania// *International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2005. – Vol. 9(8). P.936-938
- 66 Bostanabad, S.Z., L.P. Titov, A. Bahmand, S.A. Nojoumi. Detection of mutation in isoniazid-resistant mycobacterium tuberculosis isolates from tuberculosis patients in Belarus. *Indian journal of medical microbiology*. - 2008. – Vol. 26. – P. 143-147
- 67 Bonnet, M., V. Sizaire, Y. Kebede, A. Janin, D. Doshetov, B. Mirzorian, A. Arzumanyan, T. Muminov, E. Iona, L. Rigouts, S. Rüsch-Gerdes, R. Varaine . Does one size fit all? Drug resistance and standard treatments: results of six tuberculosis programmes in former Soviet countries// *International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2005. – Vol. 9(10). – P. 1147-1154
- 68 Bumburidi, E., S. Ajeilat, A. Dadu, I Aitmagambetova, J. Ershova, R. Fagan, M.O. Favorov . Progress toward tuberculosis control and determinants of treatment outcomes–Kazakhstan, 2000-2002. Morbidity and mortality weekly report, 55(supplement).
- 69 Cox, H. S., Y. Kebede, T. Kubica, D. Doshetov, S. Rüsch-Gerdes & S. Niemann. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia//*Respiratory research*. – 2005. – Vol. 6, 134-134.
- 70 Cox, H.S., S. Niemann, G. Ismailov, D. Doshetov, J.D. Orozco, J. Blok, S. Rusch-Gerdes, Y. Kebede. Risk of acquired drug resistance during short-course directly observed treatment of tuberculosis in an area with high levels of drug resistance// *Clinical infectious diseases*. - 2007. – Vol. 44(1 June). – P.1421-1427.
- 71 Kozhamkulov, U., Akhmetova A., S. Rakhimova, E. Belova, A. Alenova, V. Bismilda, L. Chingissova, S. Ismailov, E. Ramanculov, Momynaliev K. Molecular characterization of rifampicin- and isoniazid-resistant mycobacterium tuberculosis strains isolated in Kazakhstan//*Japanese journal of infectious disease* – 2011.- Vol. 64. – P. 253-255.

- 72 Kubica, T., R. Agzamova, A. Wright, M.A. Aziz, G. Rakishev, V. Bismilda, E. Richter, S. Rusch-Gerdes, Niemann S. The Beijing genotype is a major cause of drug-resistant tuberculosis in Kazakhstan//International journal of tuberculosis and lung disease. – 2005, - Vol. 6(6). – P. 646-653.
- 73 Lienhardt, C., Bennett, S., Del Prete, G., Bah-Sow, O., Newport, M., Gustafson, P., Manneh, K., Gomes, V., Hill, A., McAdam, K. Investigation of Environmental and Host-related Risk Factors for Tuberculosis in Africa. I. Methodological Aspects of a Combined Design// American Journal of Epidemiology. - 2002. - Vol.155, N.11
- 74 Bennett, S., Lienhardt, C., Bah-Sow, O., Gustafson, P., Manneh, K., Del Prete, G., Gomes, V., Newport, M. Investigation of Environmental and Host-related Risk Factors for Tuberculosis in Africa. II. Investigation of Host Genetic Factors//American Journal of Epidemiology.
- 75 Bronfenbrenner, U. The ecology of human development//American Psychologist – 1997 – V.32 – P. 513-531
- 76 Bastard, B., L. Cardia-Voneche, et al. Relationships between sexual partners and ways of adapting to the risk of AIDS: Landmarks for a relationship-oriented conceptual framework//Sexual interactions and HIV risk. L. Van Campenhoudt, M. Cohen, G. Guizzardi and D. Hausser. London, Taylor & Francis. – 1997.- P. 44-58
- 77 Van Campenhoudt, L., M. Cohen M. Interaction and risk-related behavior: Theoretical and heuristic landmarks. Sexual Interactions and HIV Risks. L. Van Campenhoudt, M. Cohen, G. Guizzardi and D. Hausser. London, Taylor & Francis. – 1997. – P. 59-74.
- 78 Moss, H. B. and Tarter R.E. "Substance abuse, aggression and violence: What are the connections?"// American Journal on Addictions – 1993. – Vol. 2(2). – P. 149-159
- 79 Шефер Л.Б., Хажибаева З.И., Хан К.А. Методика статистического анализа деятельности противотуберкулезных учреждений: методические рекомендации. – Алма-Ата, 1980. – 44 с.
- 80 Методика оценки эпидемиологических показателей по туберкулезу и эффективности противотуберкулезных мероприятий: пособие для врачей. – М., - 2001. - 45 с.
- 81 Методические рекомендации “Методика анализа эпидемической ситуации по туберкулезу” (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 11 июня 2007 г. N 0100/5973-07-34)
- 82 Сон И.М. Значимость показателя заболеваемости для оценки эпидемической ситуации при разных уровнях распространенности туберкулеза: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 156 с.
- 83 Styblo K. The epidemiologic situation of tuberculosis and the impact of control measures //Prax. Pneumol. – 1983. - Vol. 37, No.9. – P. 346-351.
- 84 Davies P.D. //J. Antimicrob. Chemother. – 1996. – Vol.37. – P.5-6.
- 85 Хрулева Т.С. Интегральная оценка качества диагностики и эффективности лечения больных туберкулезом //Туберкулез и экология. – 1995. - №3. - С. 25-27.
- 86 Лебедев В.Б. Интегральная экспертная оценка деятельности территориальных служб здравоохранения по оказанию противотуберкулезной помощи населению //Новые информационные технологии и мониторинг туберкулеза: сб. – Москва, 2000. – С. 71-73.
- 87 Сон И.М., Литвинов В.И., Стародубов В.И., Сельцовский П.П. Методика оценки эпидемиологических показателей по туберкулезу и эффективности противотуберкулезных мероприятий //Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2002. - № 4. – С. 56-63.
- 88 Ревякина О.В., Галактионов Ю.К., Курунов Ю.Н., Ефимов В.М. Информативность метода главных компонент в оценке эпидемической ситуации по туберкулезу //Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - № 4. – С. 16-19.
- 89 Голубев Д.Н., Корначев А.С. Применение дискриминантного анализа для интегрированной оценки активности эпидемического процесса туберкулеза и

результативности медицинских мероприятий по его профилактике //Пробл. туберкулеза и болезней легких. - 2007. - № 2. – С. 10-14.

90 Сазыкин В.Л. Метод интегральной оценки объектов по сумме мест //Материалы областного совещания по итогам противотуберкулезной работы за 1993 год. – Оренбург, 1994. – С. 6-9.

91 Сазыкин В.Л., Сон И.М. Комплексная оценка эпидемической ситуации по туберкулезу в России// Проблемы туберкулеза и болезней легких. -2006. -№10. – С.65-69.

92 Смердин С.В. Динамика эпидемической обстановки по туберкулезу в Кемеровской области по данным комплексной оценки. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. -2008. - №1. – С. 30-33.

93 Сазыкин В.Л. Новый метод интегральной оценки //Вестник Оренбургского государственного университета. - 2004. -№12. – С. 137-141.

94 Сазыкин В.Л. Система отбора показателей для характеристики эпидемической ситуации по туберкулезу и качества противотуберкулезной работы // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2006. - №4. – С. 54-59.

95 Екимов А.К. Способ определения достоверности разницы интегральных оценок по суммам мест, вычисленных по методу Сазыкина «Rang», основанный на вероятностном законе распределения оценок // Материалы XXI научно-практической конференции фтизиатров Оренбургской области. – Оренбург, 2005. – С. 18-23.

96 Жакипбаева Б.Т. Комплексная оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу и анализ противотуберкулезной работы в Казахстане //Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. – 2009. - №1(39). – С. 90 - 96.

97 Демографический ежегодник Казахстана, 2009 // Статистический сборник. – Астана, 2011.- 521 с.

98 Брошюра Казахстан сегодня. // Статистический сборник. - Астана, 2011.- 42 с.

99 Токмагамбетова Р.Ю. Закономерности формирования и развития эколого-демографических процессов Казахстанского Приаралья: автореф..... к. г. Н. - Алматы, 2001.- 23с.

100 Токмагамбетова Р.Ю. Анализ демографической структуры Кызылординской области в условиях экологической дестабилизации // Вестник КазГУ. Серия географ. №1(10), Алматы, 2000. – С. 145-151.

101 Казахстан в 2010 году. // Статистический сборник. – Астана, 2011. - 28 с.

102 Положение социально-демографических групп населения Республики Казахстан // Статистический сборник. – Астана, 2011. - 51 с.

103 Глазовский Н.Ф., Кудинова Н.В., Одиноква Л.Ю., Стрелецкий В.Н., Шестаков А.С. Миграции населения в странах СНГ, связанные с опустыниванием и засухой / Институт географии РАН. Международная программа «Лидеры в области окружающей среды и развития». ЮНЕП. - Москва, 109с.

104 <http://socmed.narod.ru/htm/zdor.html>

105 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организации здравоохранения в 2008 г. статистический сборник - Астана-Алматы, 2009. - 312 с

106 <http://www.health-ua.org/archives/health/850.html>

107 Пивоваров Ю. Л. Современная урбанизация. - С., 1994. - 130 с.

108 Информационный бюллетень о состоянии окружающей среды на 2009 год, Республиканское государственное предприятие «Казгидромет», центр экологического мониторинга окружающей среды, Алматы, 2008.

109 Реймерс Н.Ф. Концепция социоэкологической системы в общей социально-экономической экологии человека // Географические аспекты экологии человека. – М., 1975. – С. 41-49.

- 110 Кожаметова Э.П. Загрязнение воздушного бассейна – заболеваемость органов дыхания// Республика Казахстан. Окружающая среда и экология.- Алматы, 2010. – т. 3. - С.497-500.
- 111 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2008 г. // Статистический сборник. - Астана-Алматы, 2009. - 312 с.
- 112 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2007 г. // Статистический сборник. - Астана-Алматы, 2008. - 312 с.
- 113 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2005 г. // Статистический сборник. - Астана-Алматы, 2006. - 260 с.
- 114 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2004 г. // Статистический сборник. - Астана-Алматы, 2005. - 238 с.
- 115 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2003 г. // Статистический сборник.- Астана-Алматы, 2004. - 236 с.
- 116 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2001 г. // Статистический сборник. - Астана-Алматы, 2002. - 222 с.
- 117 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность учреждений здравоохранения в 1997 году (статистические материалы).- Алматы: Министерство образования, культуры и здравоохранения РК, 1998. – 380 с.
- 118 Токмагамбетова Р.Ю. Закономерности формирования и развития эколого-демографических процессов Казахстанского Приаралья: автореф..... к.г.н. - Алматы, 2001. -23с.
- 119 Окружающая среда и устойчивое развитие в Казахстане: обзор. Серия публикаций ПРООН Казахстан № 06. - Алматы, 2004. – 210 с.
- 120 Санитарно-эпидемиологическая ситуация в Республике Казахстан в 2008 году. Сборник материалов – Астана: Комитет Госсанэпиднадзора МЗ РК, Республиканская санитарно-эпидемиологическая станция МЗ РК, 2009. – 292 с.
- 121 СанПиН 3.02.003-04 Санитарно-эпидемиологические требования по охране поверхностных вод от загрязнения. – Алматы: МЗ РК, 2004. - 126с.
- 122 Регионы Казахстана в 2009 году // Статистический сборник. –Астана, 2010.