

Министерство образования и науки Республики Казахстан

НАЗАРБАЕВ УНИВЕРСИТЕТ

ЧАСТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТР НАУК О ЖИЗНИ»

УДК 613.62:304.3:622.33  
№ госрегистрации 0111РК00442  
Код МРНТИ: 76.29.53  
Инв. №. 0213РК01363

Утвержден  
решением Ученого Совета  
ЧУ «Центр наук о жизни»  
от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года, № \_\_  
Председатель \_\_\_\_\_ Ж.Жумадилов

ОТЧЕТ

О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

за 2011- 2014 годы

по теме

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

Заместитель Генерального  
директора ЧУ «Центр наук о жизни»

\_\_\_\_\_ Р.Б.Исаева  
подпись, дата

Руководитель темы

\_\_\_\_\_ А.М.Терликбаева  
подпись, дата

Астана - Алматы 2014

## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

### Центр изучения глобального здоровья в Центральной Азии

Руководитель темы, MSc, ЦИГЗЦА	_____	А.М.Терликбаева (введение, 1,3,4,6,заключение)
Зам.директора, MS, ЦИГЗЦА	_____	Б.С.Жусупов (3,4,5,6)
Менеджер проекта, кмн, ЦИГЗЦА	_____	М.А.Даришева (2,3,4)
Координатор проекта, ЦИГЗЦА	_____	Д.Б.Бекишев (2,3)
Координатор проекта, ЦИГЗЦА	_____	С.С.Кускулова (2)
Координатор проекта, ЦИГЗЦА	_____	С.О. Омирбек (2)
Координатор проекта, ЦИГЗЦА	_____	А.К.Кускулов (2)
IT специалист, ЦИГЗЦА	_____	П.И.Гуляев (3,4,6,7)

### Национальный центр проблем туберкулеза

Директор НЦПТ МЗ РК, д.м.н, профессор	_____	Т.Ш.Абилдаев (1,3,4, заключение)
Заместитель директора по научно-исследовательской работе НЦПТ МЗ РК, к.м.н.	_____	Э.А.Берикова (1,3,4, заключение)
Национальный Руководитель ВНК № 1, д.м.н., профессор	_____	А.Х.Аленова (1,3,4)
Старший научный сотрудник НЦПТ МЗ РК, к.б.н.	_____	В.Л.Бисмилда (1,2)
врач-лаборант Национальной референс-бактериологической лаборатории НЦПТ МЗ РК, к.м.н.	_____	Л.Т.Чингисова (1,2)

ученый секретарь НЦПТ МЗ РК, к.м.н.	_____	А.Т.Исмаилова (1,2)
Координатор по отчетности и информации, к.м.н.	_____	Я.В.Бесстрашнова (1,2)
Инженер-программист на Национальном регистре ОМО НЦПТ МЗ РК	_____	Р.Н. Абдуллаев (1,2)
Ассоциация фтизиатров РК		
Президент АФ РК, д.м.н, профессор, академик	_____	Т.А.Муминов (1,3,4)
член АФ РК, д.м.н.	_____	Б.Т.Жакипбаева (1,3,4)
член АФ РК, доцент	_____	Ш.А.Бейсембаева (1,3,4)

*Вклады партнеров, использованные материалы и выражение признательности:*

При реализации настоящего исследования и составлении отчета Центр изучения глобального здоровья в Центральной Азии (ЦИГЗЦА) использовал материалы партнеров, а именно Национального Центра проблем туберкулеза Министерства здравоохранения Республики Казахстан, ОЮЛ Ассоциации фтизиатров Казахстана и Института географии РК.

Центр изучения глобального здоровья Центральной Азии выражает признательность директору Национального центра проблем туберкулеза Министерства здравоохранения и социального развития РК (НЦПТ МЗ РК), доктору медицинских наук, профессору Т.Ш.Абилдаеву, заместителю директора по научно-исследовательской работе НЦПТ МЗ РК, кандидату медицинских наук Бериковой Э.А., главному научному сотруднику, доктору медицинских наук, профессору Аленовой А.Х., ученому секретарю, к.м.н. Исмаиловой А.Т., старшему научному сотруднику к.б.н. Бисмилде В.Л., врачам-бактериологам к.м.н. Чингисовой Л.Т., к.м.н. Игликовой Ш.К., специалистам Абдуллаеву Р.Н., Бесстрашной Я.В.. При составлении данного отчета использованы статистические и эпидемиологические данные по ТБ и МЛУ ТБ, данные Национального регистра больных туберкулезом. Сотрудниками референс-лаборатории НЦПТ осуществлен контроль качества сбора и транспортировки культуры МБТ с последующей инактивацией биообразцов. ЦИГЗЦА выражает искреннюю признательность за сотрудничество и бесценный опыт, который

НЦПТ и его руководство вносят в выполнение данной научно-технической программы.

ЦИГЗЦА выражает благодарность главному врачу Межрайонного противотуберкулезного диспансера г.Алматы Мукушеву Н.Р. за помощь в организации исследования на базе МРПТД г.Алматы, заместителю главного врача Сапиевой Ж.А., заведующей бактериологической лаборатории Аубакировой М.Б.; главному врачу Областного туберкулезного диспансера г.Талдыкорган Сарсембаеву С.С., координатору по клинике Копбосыновой Д.Д., заведующей лаборатории Кусемисовой М.Ч. за формирование групп участников и сбор биоматериала в г.Алматы и Алматинской области.

Выражаем благодарность главному врачу Костанайского ПТД Искакову И.С., заведующей организационно-методическим отделом Жабагиной Г.С., врачу-бактериологу Надаевой А.А., главному врачу Кызылординского ПТД Аблазим А.А., заместителю главного врача Сариевой У.М., заведующей организационно-методическим отделом Абишевой Б.К., врачу-бактериологу Курыкбаеву Г. и другим сотрудникам за помощь в формировании групп участников исследования в изучаемых регионах, предоставление клинической и лабораторной информации, обеспечение доступа к биоматериалам и его транспортировку в референс-лабораторию НЦПТ.

ЦИГЗЦА выражает свою признательность за плодотворное сотрудничество и вклад в коллективное выполнение данного проекта Ассоциацию фтизиатров РК. При участии президента Ассоциации фтизиатров РК, академика АН РК, доктора медицинских наук, профессора Муминова Т.А., доктора медицинских наук Жакипбаевой Б.Т. и доцента Бейсембаевой Ш.А. разработаны протоколы по геномному компоненту, транспортировке биоматериала, проведено обучение полевого штата вопросам биобезопасности в генетических исследованиях, осуществлен анализ литературных данных по факторам риска развития туберкулеза, подготовлены материалы для публикации.

Центр изучения глобального здоровья в Центральной Азии выражает большую признательность коллективу Института географии РК, выполнявшему картографическую часть данной научно-исследовательской работы, под руководством заместителя директора Института, доктора географических наук, профессора Акияной Ф.Ш., с участием М.А.Аскаровой, Р.Ю.Токмагамбетовой, К.Б.Егембердиевой, А.А.Тулеповой и других.

ЦИГЗЦА также выражает особую признательность зарубежным участникам проекта, д-рам Нилу Шлугеру, Сандро Галеа, Барри Крейсвирту, Набиле Эль-Бассел и другим консультантам и экспертам, принимавшим участие и оказавшим содействие в выполнении данной научно-исследовательской работы.

## РЕФЕРАТ

Есеп 161 бет, 7 бөлім, 41 сурет, 16 кесте, 110 әдебиеттер тізімі, 4 қосымша.

Түйінді сөздер: ТУБЕРКУЛЕЗ, КДТБ-ТБ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ҚАУШ-ҚАТЕР ФАКТОРЛАРЫ, ҚАБЫЛДАҒЫШТЫҚ, ГЕНОТИП, ДНК, АНТИБИОТИКТЕРГЕ СЕЗІМТАЛДЫҒЫ, МУТАЦИЯ, ПОЛИМОРФИЗМДЕР, СЕКВЕНИРОВАНИЕ, MIRU-VNTR, ГЕОГРАФИЯЛЫҚ АҚПАРАТТЫҚ ЖҮЙЕЛЕР (ГАЗ), КАРТАҒА ТҮСІРУ, ЖОСПАРЛАУ.

*Жұмыстың мақсаты* – туберкулез инфекциясын қабылдағыштығын қалыптастырудағы генетикалық факторлардың және сыртқы ортаның (эко-әлеуеттік) рөліне, сонымен бірге клиникалық ағымға туберкулез микобактериясының фенотиптік және генотиптік ерекшелігінің ықпалына, туберкулездің эпидемиялық үдерісінің дамуына және аурудың шығуына баға беру.

*Дизайн және тәсілдері:* Жұмыста зерттеудің заманауи эпидемиологиялық және әлеуеттік тәсілдерінің кешені қолданылған: аналитикалық шолу, ретроспективтік кросс-секциялы және проспективті эпидемиологиялық талдау, ақпараттық ізденіс, картаға түсіру және кеңістіктік талдау, интервью алу, болжау, қожайын мен қоздырғыштың генетикалық зерттеуі (генотиптеу), зерттеудің жоспарланған көлемін орындауға мүмкіндік беретін статистикалық тәсілдер (Excel, SAS)

Зерттеудің нысаны жаңа жағдай өкпеде ТБ науқастары (индекс), сау байланысушылар (ішкі отбасылық бақылау) және сау байланыстағы еместер (сыртқы бақылау) болып табылады.

Негізгі нәтижелері:

*Зерттеудің №1 міндетін орындау үшін*, зерттелетін төрт аймақтан зерттеу топтары құрылды. 2012 ж. маусымынан 2014 жылдың мамырына дейінгі кезеңде зерттеуге 1600 адам қатыстырылған, қатысушының жеке тіркеу картасы (ЖТК) толтырылды, тамырдан алынған қанның 1559 үлгісі, *M.tuberculosis* мәдениетінің 126 үлгісі жиналды. Зерттеудің екі негізгі компоненттерінің шеңберінде (төрт аймақтағы бақылау-оқиғасы және екі аймақтағы шоғырламалық зерттеу) қатысушылардың тұрғылықты жеріне бару арқылы 2285 компьютерленген сұхбат жүргізілді. Генетикалық талдау үшін далалық фазаның жүзеге асырылу кезеңінде, ТБ-ның жаңа түрімен ауыратын науқастардан *M.tuberculosis* мәдениетінің 559 үлгісі жиналды, соның ішінде Алматы қаласында – 148, Алматы облысында – 50, Қостанай облысында – 211 және Қызылорда облысында – 150 үлгі. ТҚҚҰО ҰЗР-да (Алматы қ.) *M.tuberculosis* мәдениетінің инактивациясы жасалды, ол кейінірек НУ ӨҒО геномика зертханасына (Астана қ.) тасымалданды.

Перспективті шоғырламалық зерттеу Алматы қаласы және Алматы облысында орындалды. 12 ай ішінде бақылауға жататын 398 қатысушыдан барлығы 360 алты айлық және 325 он екі айлық сұхбат алынды. Қатысушыларды ұстап қалу пайызы жыл ішінде тиісінше 90,45% және 81,66% -ды құрады.

Бақылау-оқиғасы және шоғырламалық зерттеу типтері бойынша зерттеу нәтижелерінің кешенді талдауы жүргізілді.

*Зерттеудің №3 міндетін орындау үшін* Туберкулез бойынша Ұлттық ақпараттық жүйе (ТҰАЖ) жасалды және енгізілді. Бағдарламаны минималды техникалық сипаттамалары бар компьютерлерге орнату мүмкіндіктерін қамтамасыз ету үшін жүйе бағдарламалық деңгейде жетілдірілді және толықтырылды. Туберкулез инфекциясы эпидемиологиясын бақылауға қажетті негізгі көрсеткіштер анықталды. Туберкулез эпидемиологиясы және демографиялық жағдай бойынша енгізілетін деректер тереңдігі әкімшілік аймақтар деңгейіне дейін ұлғайтылды. Географиялық қамтылуы Қазақстанның 14 облысын, Алматы және Астана қалаларын құрайды. Енгізілетін деректер кезеңі 2007 жылдан 2012 жылға дейін кеңейтілді. Эпидемиологиялық деректерді геокодтау және ТБ эпидемиологиясы бойынша, демография, әлеуметтік-экономикалық көрсеткіштер, ArcGis, [http://tbkzproject.org/?page\\_id=1461](http://tbkzproject.org/?page_id=1461) серверіндегі сынама салалар бойынша денсаулық сақтау ресурстары бойынша негізгі карталар жасау жұмыстары жүргізілді. Зерттеу барысында жиналған жеке деректерді картаға түсіру және талдау үшін карталар (сынама аймақтар бойынша) жасалды. Туберкулезбен ауырудың қысқа және орта мерзімді болжамы және эпидемиялық процестің даму үлгілерінің валидтілігі анықталды. «Қазақстан Республикасында туберкулезбен ауыру болжамы» әдістемелік ұсынысы жасалды, бекітілді және енгізілді. Жасалған туберкулезбен ауыру болжамы және эпидемиялық процестің даму үлгісі Қазақстан Республикасында туберкулезбен күрес жөніндегі 2014-2020 жылдарға арналған кешенді жоспарына енгізілді.

Жоба нәтижелері халықаралық және отандық ғылыми журналдарда жарияланды және жергілікті және халықаралық конференцияларда баяндалды, ұлттық деңгейде туберкулезге қарсы қызмет қызметіне енгізілді, Қазақстан Республикасында туберкулезбен күрес жөніндегі 2014-2020 жылдарға арналған кешенді жоспарына енгізілді. Жалпы алғанда, зерттеу көлемі бекітілген жоспарға сәйкес орындалды.

## РЕФЕРАТ

Отчет 161 с., 7 ч., 41 рис., 16 табл., 110 источников, прил. 4.

Ключевые слова: ТУБЕРКУЛЕЗ, МЛУ ТБ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, ВОСПРИИМЧИВОСТЬ, ГЕНОТИП, ДНК, РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ, МУТАЦИЯ, ПОЛИМОРФИЗМЫ, СЕКВЕНИРОВАНИЕ, MIRU-VNTR, ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ (ГИС), КАРТОГРАФИРОВАНИЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ.

*Цель работы* - Оценить роль внешне средовых (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.

*Дизайн и методы:* В работе использован комплекс современных научных методов исследования: аналитический обзор, ретроспективный, кросс-секционный и проспективный эпидемиологический анализ, информационный поиск, картографирование и пространственный анализ, интервьюирование, прогнозирование, генетические исследования хозяина и возбудителя (генотипирование), методы с использованием программ статистической обработки (SAS, R, ArcGIS), позволяющих выполнить запланированный объем исследований.

Объектом исследования являлись больные с впервые выявленным ТБ легких (индекс), здоровые контактные (внутрисемейный контроль) и здоровый неконтактный (внешний контроль).

*Основные результаты:*

*Для решения задачи исследования №1,* Сформированы группы исследования в четырех изучаемых регионах. За период с июня 2012 г. по май 2014 г. в исследование включено 1600 человек, заполнена электронная форма индивидуальной регистрационной карты участника (ИРК), осуществлен сбор 1559 образцов венозной крови, 126 образцов культуры *M.tuberculosis*. В рамках двух основных компонентов исследования (случай-контроль в четырех регионах и продольное когортное исследование в двух регионах) проведено 2285 компьютеризированных интервью с выездом к месту проживания участников. За период реализации полевой фазы для генетического анализа дополнительно собрано 559 образцов культуры *M.tuberculosis* больных новыми случаями ТБ, из них в г.Алматы - 148; Алматинской области - 50; Костанайской области – 211 и Кызылординской области – 150 образцов. В НРЛ НЦПТ (г.Алматы) была произведена инактивация культуры

M.tuberculosis, которая в дальнейшем транспортирована в лабораторию геномики ЦНЖ НУ (г.Астана).

Проспективное когортное исследование выполнено в г. Алматы и Алматинской области. Всего проведено 360 шестимесячных и 325 двенадцатимесячных интервью из 398 участников, подлежащих наблюдению в течение 12 месяцев. Процент удержания участников исследования в течение года составил 90,45% и 81,66% соответственно.

Осуществлен комплексный анализ результатов исследования случай-контроль и когортного исследования.

*Для решения задачи №3*, разработана и внедрена Национальная информационная система по туберкулезу (НИСТ). Система модернизирована и доработана на программном уровне для обеспечения возможности установки программы на компьютеры с минимальными техническими характеристиками. Определены основные показатели, необходимые для отслеживания эпидемиологии туберкулезной инфекции. Глубина вносимых данных по эпидемиологии туберкулеза и демографической ситуации увеличена до уровня административных районов. Географический охват составляет 14 областей Казахстана, г. Алматы и Астана. Период вносимых данных расширен с 2007 по 2012 гг. Осуществлена работа по геокодированию эпидемиологических данных, составлению основных карт по эпидемиологии ТБ, демографии, социально-экономическим показателям, ресурсам здравоохранения по пилотным областям на сервере ArcGis, [http://tbkzproject.org/?page\\_id=1461](http://tbkzproject.org/?page_id=1461). Созданы карты (по пилотным районам) для анализа и картографирования индивидуальных данных, собранных в ходе исследования. Определена валидность модели кратко- и среднесрочного прогнозирования заболеваемости туберкулезом и развития эпидемического процесса. Разработана, утверждена и внедрена методическая рекомендация «Прогнозирование заболеваемости туберкулёзом в Республике Казахстан». Разработанная модель прогнозирования заболеваемости туберкулезом и развития эпидемического процесса, включена в Комплексный план по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан на 2014-2020 гг.

Результаты проекта опубликованы в международных и отечественных научных журналах, доложены на международных и локальных конференциях, внедрены в деятельность противотуберкулезной службы на национальном уровне, включены в мероприятия Комплексного плана по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан на 2014-2020 гг. В целом объем исследований согласно утвержденного плана работ выполнен.

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	16
1 СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОГО ИЗУЧЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	20
1.1 Анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Казахстане.....	20
1.2 Медицинские, социальные, поведенческие факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом.....	23
1.3 Генетические факторы риска развития туберкулеза.....	38
2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.1 Дизайн исследования .....	50
2.2 Программа исследования.....	52
2.3 Методы анализа данных применяемые в исследованиях случай-контроль и когортных исследованиях.....	54
2.4 Накопление и управление данными проекта .....	57
2.5 Результаты выполнения полевых исследований в изучаемых регионах Казахстана ....	61
2.5.1 Общие количественные результаты выполнения полевой фазы исследования.....	61
2.5.2 Количественные результаты выполнения проспективного исследования когорты в г.Алматы и Алматинской области .....	64
2.5.3 Дополнительный сбор культуры <i>M.tuberculosis</i> у больных новыми случаями ТБ в изучаемых регионах .....	65
2.5.4 Сбор и транспортировка биобразцов (венозной крови) .....	65
2.5.5 Безопасность исследователей (персонала).....	66
3 КОМПЛЕКСНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ, ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА .....	67
3.1 Оценка факторов риска развития ТБ по результатам исследования случай-контроль ..	67
3.2 Оценка связи социально-демографических, поведенческих и других признаков с новыми случаями ТБ с бактериовыделением и без бактериовыделения.....	74
3.3 Многомерный анализ факторов риска туберкулеза в целом по выборке и в разрезе регионов.....	84
3.4 Оценка значений популяционного атрибутивного риска развития ТБ.....	89
3.5 Сравнительный анализ качества жизни больных ТБ в рамках проспективного исследования когорты.....	91

4	ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ РАЗВИТИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ .....	97
4.1	Факторы риска развития лекарственной устойчивости в Казахстане.....	97
4.2	Влияние ВИЧ-инфекции на исходы лечения и развитие лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам среди новых случаев туберкулеза .....	99
4.3	Исходы лечения ТБ в зависимости от результатов теста на лекарственную чувствительность .....	103
5	РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ МОДЕЛИ КРАТКО- И СРЕДНЕСРОЧНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УРОВНЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА И РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА .....	106
6	КАРТОГРАФИРОВАНИЕ И ПРОСТРАНСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТБ И МЛУ ТБ.....	112
6.1	КАРТОГРАФИРОВАНИЕ ПОПУЛЯЦИОННЫХ И ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ДАННЫХ СОБРАННЫХ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	112
6.2	Пространственный анализ распределения случаев ТБ и МЛУ ТБ (на примере Кызылординской области).....	118
7	РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ .....	123
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	134
	ЛИТЕРАТУРА .....	140
	ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	150
	ПРИЛОЖЕНИЕ Б .....	152
	ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	153
	ПРИЛОЖЕНИЕ Г .....	154

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

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 питательной среде, содержащей определенную концентрацию (критическую концентрацию) лекарственного препарата, отмечается рост инокулята в пропорции, превышающей определенную величину (критической пропорции).

*Туберкулез* – инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулёза, характеризующееся образованием патологических изменений в любых тканях, главным образом в легких.

*Вновь выявленный случай (новый случай)* – больной туберкулезом, никогда ранее не принимавший противотуберкулезные препараты или принимавший их менее одного месяца.

*Легочный туберкулез с положительным результатом микроскопии мокроты* (бактериовыделитель) больной, у которого:

при микроскопии мокроты до проведения лечения не менее чем двукратно обнаружены МБТ;

при микроскопии мокроты однократно обнаружены МБТ и при рентгенологическом исследовании выявлены патологические изменения, соответствующие по заключению врача активному туберкулезу легких.

*Бактериовыделение* – наличие микобактерий туберкулеза в мокроте методом бактериоскопии мазка и посевом.

*Бактериоскопия* – лабораторная методика обнаружения микобактерий туберкулёза под микроскопом.

*Туберкулез с сохраненной лекарственной чувствительностью* – сохранена чувствительность ко всем противотуберкулезным препаратам;

*Легочный туберкулез* – заболевание, при котором в патологический процесс вовлечена паренхима легкого.

*ЛУ первичная* – лекарственная устойчивость (ЛУ) штаммов микобактерий

туберкулеза (МБТ), выделенных у больных никогда ранее не лечившихся противотуберкулезными препаратами или принимавшими препараты не более 1 месяца

*ЛУ приобретенная* – ЛУ штаммов МБТ, выделенных у больных на фоне противотуберкулезной терапии, проводимой в течение месяца и более

*МЛУ* – множественная лекарственная устойчивость, устойчивость одновременно к рифампицину и изониазиду

*Фенотип* – совокупность всех признаков особи, формирующаяся в процессе взаимодействия ее генотипа и внешней среды.

*Хромосома* – структура, основу которой составляет конденсированная молекула ДНК; носитель генетической информации.

*Аллель* – одна из двух (или нескольких) альтернативных структурных форм гена.

*Аминокислота* – мономерная единица («строительный белок») белковых молекул.

*Ген* – транскрибируемый участок хромосомы, кодирующий функциональный белок либо тРНК или рРНК.

*Генетический полиморфизм* – наличие двух или более аллельных форм отдельных генов.

*Генотип* – генетическая конструкция организма, набор всех его аллелей.

*Дезоксирибонуклеиновая кислота, ДНК* – полимер, состоящий из дезоксирибонуклеотидов; видоспецифичный носитель генетической информации.

*Лocus* – место в хромосоме, где находится специфический ген.

*Мутация*— стойкое (то есть такое, которое может быть унаследовано потомками данной клетки или организма) изменение генотипа, происходящие под влиянием внешней или внутренней среды.

*Полимеразная цепная реакция* – метод амплификации фрагментов нуклеиновых кислот *in vitro*.

*Пространственный анализ* (англ.яз.:spatial analysis) - группа функций, обеспечивающих анализ размещения, связей и иных пространственных отношений пространственных объектов, включая анализ зон видимости/невидимости, анализ соседства, создание и обработку цифровых моделей и др.

*Секвенирование* – определение первичной структуры ДНКв, т.е. последовательности расположения нуклеотидных остатков в полинуклеотидной цепи ДНК.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ТБ: туберкулез

МЛУ ТБ: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

ШЛУ ТБ: туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

МБТ: микобактерия туберкулеза

РК: Республика Казахстан

МБТ+: бактериовыделение

МБТ-: без бактериовыделения

ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения

ПТП: противотуберкулезные препараты

ПТО: противотуберкулезные организации

ТЛЧ: тестирование на лекарственную чувствительность

ИК: инфекционный контроль

ЦНЖ НУ: Центр наук о жизни Назарбаев Университета

НЦПТ: Национальный центр проблем туберкулеза

МЗ РК: Министерство Здравоохранения Республики Казахстан

АФ: Ассоциация фтизиатров

КУ: Колумбийский университет

ЦИГЗЦА: Центр изучения глобального здоровья в Центральной Азии

ПТД: Противотуберкулезный диспансер

МРПТД: Межрайонный противотуберкулезный диспансер

ОПТД: Областной противотуберкулезный диспансер

ПМСП: Первичная медико-санитарная помощь

ВИЧ/СПИД: вирус иммунодефицита человека/ Синдром Приобретённого иммунодефицита

ДНК: дезоксирибонуклеиновая кислота

НТП: Национальная противотуберкулезная программа

ГИС: географические информационные системы

VNTR: (англ. Variable number of tandem repeats) – переменное число тандемных повторов

DR: (англ. Direct repeat) – короткие прямые повторы

ETR: (англ. exact tandem repeats) – точные тандемные повторы

is6110: (англ. Insertion sequences) - инсерционная последовательность is6110

MIRUs: (англ. mycobacterial interspread repeated units) – микобактериальные рассеянные повторяющиеся единицы

RFLP \ПДРФ: (англ. restriction fragment length polymorphism) – полиморфизм длин Фрагментов рестрикции

DOTS: (англ. Directly Observed Treatment, Short-course) —лечение под непосредственным контролем коротким курсом.

ПЦР: полимеразно-цепная реакция

НИР: научно-исследовательская работа

DPS: Data Presentation System – система представления данных

KNCV: Представительство Королевского нидерландского центрального объединения

USAID: Агентство США по международному развитию

ГФСТМ: Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией

дНТФ: дезоксирибонуклеозидтрифосфаты

H37Rv: музейный чувствительный штамм микобактерий туберкулеза

OR: odds ratio – соотношение шансов

ОР: относительный риск

ДИ: доверительный интервал

SNP : single nucleotide polymorphism – единичный нуклеотидный полиморфизм

TLR2: толл-подобные рецепторы

VDR : рецептор к витамину Д

НИСТ - Национальная информационная система по Туберкулезу

ВКО – Восточно-Казахстанская область

ЮКО – Южно-Казахстанская область

ГБ – государственный бюджет

СОП – стандартные операционные процедуры

ИМТ – индекс массы тела

СНСД – страны с низким и средним уровнем доходов

СД - сахарный диабет

ЛТБ – латентный туберкулез

СЭС (SES) - социально-экономический статус

TST - (Tuberculin Skin Test) туберкулиновый кожный тест

IGRA – (Interferon-Gamma Release Assays) анализ секреции гамма интерферона

TNF- $\alpha$  (ФНО) – фактор некроза опухолей

INH – изониазид

GWAS – (genome-wide association study) полногеномные исследования ассоциаций

## ВВЕДЕНИЕ

### *Актуальность*

По оценкам экспертов ВОЗ, в 2012 году было зарегистрировано 8,6 миллиона случаев заболевания туберкулезом и 1,3 миллиона случаев смерти от туберкулеза (ТБ). В 2012 году 450 000 человек заболели туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ). Значительное число случаев ТБ наблюдается среди уязвимых групп населения, таких как люди иностранного происхождения и заключенные. Другие социально-экономические детерминанты и факторы риска (например, сочетанная ВИЧ-инфекция), содействуют распространению инфекции. По расчетным данным, в 2012 г. среди новых случаев ТБ, зарегистрированных в Европейском регионе, доминирующей была возрастная группа 25–44 лет. Несмотря на заметный прогресс, достигнутый за последнее десятилетие в диагностике и лечении туберкулеза, число случаев смерти от туберкулеза продолжает оставаться недопустимо высоким, учитывая, что большинство из них предотвратимы [1].

По уровню регистрируемой заболеваемости туберкулезом Казахстан занимает одно из лидирующих положений среди стран СНГ и Европы. Несмотря на снижение основных эпидемиологических показателей в стране, серьезную проблему для контроля ТБ представляет наблюдаемый рост числа случаев МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ, который подчеркивает важность раннего выявления и надлежащего лечения [2].

В последние десятилетия Национальная программа Республики Казахстан по борьбе с туберкулезом (НТП) продемонстрировала свои возможности по улучшению эпидемиологической ситуации по туберкулезу за счет снижения его распространенности на 42,3% в период с 2002 по 2012 год. Большое значение придается решимости Правительства в борьбе с туберкулезом посредством постоянного увеличения средств бюджета для контроля над инфекцией и выделения средств Министерству здравоохранения на повышение эффективности и рационализацию противотуберкулезной службы, привлечение ПМСП, усиление амбулаторного лечения и сокращение ненужной госпитализации больных [3].

По данным Национального центра проблем туберкулеза заболеваемость туберкулезом в 2013 году составила 73,5 на 100 000 населения, по сравнению с аналогичным показателем 2008 года - 125,5 случаев на 100000 населения, а уровень смертности составил в 2013 г. - 5,6 на 100000 населения и в 2008 г. - 16,9 на 100000 населения. Заболеваемость туберкулезом с МЛУ увеличилась с 1,7 до 12,1 на 100000 человек в период между 2003 и 2013гг. Таким образом, постоянно растущая заболеваемость

МЛУ ТБ усиливает необходимость внедрения эффективных противоэпидемических мероприятий [4].

Изменение 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 [5,6,7,8,9,10]. Сохраняющаяся высокая распространенность ТБ в Казахстане обусловлена наличием бедности, безработицы и миграционных потоков, людей, страдающих алкогольной и наркотической зависимостью, а также проблемами, связанными с питанием и окружающей средой, недостаточной эффективностью противотуберкулезных программ, сложной ситуацией в исправительных заведениях, значительным резервуаром туберкулезной инфекции, в том числе резистентной к основным противотуберкулезным препаратам [11,12,13,14].

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показывают сложность, многофакторность и разнообразие развития и течения туберкулеза, и свидетельствует о необходимости исследований в этой области, особенно в странах с напряженной эпидемиологической ситуацией, как Казахстан. Для снижения бремени туберкулеза в обществе необходимо выявление условий и учет тенденций эпидемиологической ситуации, вклада различных эндогенных и экологических факторов риска инфицирования и заболевания на индивидуальном и популяционном уровнях.

Системный персонализированный подход в изучении характеристик и особенностей пациента, внедрение современных молекулярно-генетических методов, предоставит возможность оценить восприимчивость к туберкулезу, прогнозировать возможную тяжесть и клиническое течение и, в результате, эффективность противотуберкулезной терапии. Дальнейшие исследования в этом направлении дадут возможность установить особенности ассоциаций ТБ и МЛУ ТБ с факторами риска в различных географических районах страны и обосновать эффективные меры борьбы с туберкулезом в регионах. Внедрение подходов персонализированной медицины в систему диагностики, лечения и эпидемиологического надзора позволит выбрать наиболее эффективные стратегии борьбы с ТБ, как на индивидуальном, так и популяционном уровнях.

*Цель исследования:* Оценить роль внешне средовых (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 внешне средовые (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.

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, 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.

3. 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.

4. 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.

*Научная новизна и теоретическая значимость исследования:*

Впервые в Казахстане с использованием международных стандартов к методологии научных исследований проведено комплексное изучение экологических, социально-экономических, поведенческих, биологических факторов индивидуального и популяционного риска заражения и развития туберкулеза, на основании чего разработаны рекомендации по раннему выявлению, профилактике и контролю туберкулезной инфекции.

Впервые проведен сравнительный анализ влияния факторов риска в группе больных новыми случаями легочного туберкулеза в зависимости от статуса бактериовыделения для обоснования рекомендации по улучшению диагностики и лечения больных ТБ без бактериологического подтверждения.

Впервые с использованием международного стандартизованного опросника изучено качество жизни больных туберкулезом для оценки субъективного восприятия здоровья и качества жизни в период лечения и после окончания противотуберкулезного лечения с целью обоснования рекомендаций по социальной реабилитации.

Впервые проведен анализ факторов риска, связанных с развитием лекарственной устойчивости и случаями неуспешного противотуберкулезного лечения среди больных новыми случаями легочного туберкулеза.

Впервые проведен анализ факторов риска и их влияние на исходы лечения и развитие лекарственно-устойчивых форм туберкулеза среди больных с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ.

Впервые в Казахстане использованы современные информационные технологии для оценки геопространственного распределения и распространения инфекции, выявления очагов наибольшей концентрации и визуализации эпидемиологического процесса.

Практическая значимость:

Применение комплексного подхода для анализа эпидемиологии туберкулеза позволит объективно оценить эпидситуацию, роль эко-социальных факторов риска развития ТБ и МЛУ ТБ в Казахстане на современном этапе, и определить приоритетные направления эпидемиологического надзора и контроля, предложить меры по оптимизации профилактики среди отдельных социальных групп.

Математическая модель кратко- и среднесрочного прогнозирования уровня заболеваемости и развития эпидемического процесса туберкулезной инфекции позволит рационализировать планирование профилактических, лечебных и противоэпидемических мероприятий.

Использование современных ГИС-технологии может быть рекомендовано для геокартирования распространенности ТБ и МЛУ ТБ и дальнейшего совершенствования системы эпидемиологического надзора и контроля над инфекцией.

## 1 Совершенствование системы эпидемиологического надзора на основе комплексного изучения факторов риска развития туберкулеза (обзор литературы)

В связи с ростом заболеваемости МЛУ ТБ в течение последних двух десятилетий вырос интерес к социально-экономическим, биологическим и поведенческим факторам риска развития ТБ. Особое внимание уделяется роли генетических факторов патогенеза туберкулеза. Настоящий обзор является логическим продолжением обзора литературных данных, представленных нами в предыдущих отчетах. В данной главе, мы представим анализ текущей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Казахстане, обзор международной литературы по факторам, определяющим восприимчивость к туберкулезной инфекции и развитию лекарственной устойчивости опубликованной в последние годы.

### 1.1 Анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Казахстане.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан, проблема этой инфекционной и социальной болезни сохраняет свою актуальность. Доказательством тому является Постановление Правительства от 31 мая 2014г. №597 «Об утверждении Комплексного плана по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан на 2014-2020 годы» [3,15].

Принятие Комплексного плана является основой для выполнения мероприятий, направленных на снижение бремени туберкулеза и туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Анализ эпидемиологической ситуации выявил тенденцию к стабилизации. Так, за период 2011-2013 гг. показатель заболеваемости туберкулезом снизился с 86,6 до 73,4 (на 15,2%), а смертность с 8,4 до 5,6 на 100 тыс. населения (на 33,3%).

Сравнительные данные по итогам 9 месяцев 2013-2014г. также свидетельствуют о снижении показателя заболеваемости по стране на 11,6%, который составил 67,3 против 76,1 на 100 тыс. населения (экстраполированный показатель). Снижение показателя заболеваемости отмечается во всех областях, кроме Актюбинской области (рост на 0,4%).

Показатель заболеваемости, превышающий в 1,3-1,2 раза республиканский уровень – 67,3, отмечается в Акмолинской – 86,8; Кызылординской – 81,7; Северо-Казахстанской – 81,2; Атырауской – 79,5; Костанайской области – 79,2 на 100 тыс. населения.

Вместе с тем, вызывают настороженность темпы снижения заболеваемости в ряде областей. Особенно высокий темп снижения отмечен в г. Астане. Так, если темп снижения заболеваемости в г. Астане в 2012 г. по сравнению с 2011 г. составлял 19,1%, то уже в 2013 г. по сравнению с 2012 г. – 49,3%, а за 9 мес. 2014 г. по сравнению с аналогичным периодом 2013 г. – 25,2%.

Кроме того, темпы снижения заболеваемости в 2013 г. по сравнению с 2012 г. отмечены в Костанайской области - 15,7%.г., Западно-Казахстанской – 13,3%, г. Алматы – 11,8%.

За 9 месяцев 2014 г. по сравнению с аналогичным периодом 2013 г. значительные темпы снижения зарегистрированы: в Атырауской области - 19,7%, Восточно-Казахстанской - 20,0%, Западно-Казахстанской – 18,4%, Костанайской области – 19,9%.

В республике отмечается стойкая тенденция к снижению показателя смертности от туберкулеза. Сравнительный анализ показателя смертности от туберкулеза по стране, по итогам 9 месяцев 2014г., свидетельствует о снижении абсолютного числа умерших с 702 до 576 человек. Показатель на 100 тыс. населения снизился на 19,5% и составил 4,4 против 5,5 за аналогичный период 2013г.

Показатель смертности, превышающий республиканский уровень (4,4) сохраняется в Карагандинской – 7,1; Восточно-Казахстанской – 6,9; Кызылординской и Павлодарской областях – по 5,6 на 100 тыс. населения.

Стационары противотуберкулезных организаций (далее – ПТО) во всех регионах приведены в соответствие с требованиями инфекционного контроля, что привело к снижению заболеваемости персонала по итогам 9 месяцев 2014г. в 1,6 раза (16 случаев против 26).

В настоящее время меры по усилению инфекционного контроля над туберкулезом являются приоритетной задачей Национальной противотуберкулезной Программы и частью национальной политики, направленной на минимизацию риска распространения туберкулеза среди населения.

За последние 3 года в республике было сокращено 1903 больничные койки, что составляет 13%, с 2008 года сокращено 2837 больничных коек (19,3%). На сегодня в стране насчитывается 92 ПТО с коечной мощностью 11537. Закрыты 2 противотуберкулезные больницы в Восточно-Казахстанской (Жарминская) и Северо-Казахстанской (Акжарская) областях.

Одним из качественных индикаторов оценки деятельности учреждений ПМСП по раннему выявлению является показатель удельного веса впервые выявленных больных

(взрослых и подростков) с деструктивными изменениями в легких, который снизился с 35,5% в 2013г. до 33,6%. Вместе с тем, высокие показатели сохраняются в Карагандинской – 46,5% и Кызылординской – 40,3% областях.

На уровне учреждений ПМСП выполняется алгоритм раннего выявления и диагностики туберкулеза, пересмотрены планы охвата флюорографическим осмотром лиц из уязвимых слоев населения (безработные, лица БОМЖ, мигранты). За истекший период 2014 г. флюорографическим методом осмотрены 5675,1 тыс. человек, выявлено 6229 больных туберкулезом против 6840 из 5436,3 тыс. обследованных в 2013 г.

#### *Ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью*

Приоритетом лечения в условиях специализированных областных, городских и региональных противотуберкулезных диспансеров остаются больные МЛУ ТБ. Активизация диспансерной службы регионов направлена на пересмотр контингента больных, особенно с хронической формой туберкулеза. С учетом чувствительности к противотуберкулезным препаратам многие больные взяты на лечение, что, в свою очередь, значительно повлияло на снижение резервуара туберкулезной инфекции в целом по республике. Так, в сравнении с аналогичным периодом 2013г. контингент больных с хронической формой снизился с 563 человек до 521.

На данном этапе в Казахстане во всех областных, городских и региональных бактериологических лабораториях при противотуберкулезных диспансерах внедрена ускоренная диагностика туберкулеза и МЛУ ТБ: ВАСТЕС MGIT-960, Hain-test и Gene-Xpert. Последний метод внедрен в настоящее время в 19 регионах. Все аппараты для ускоренной диагностики в достаточном количестве обеспечены расходными материалами и реактивами за счет средств местного бюджета регионов. В рамках Комплексного плана планируется дополнительный закуп еще 49 аппаратов Gene-Xpert на средства Глобального Фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией по обеспечению учреждений ПМСП крупных городов, центров СПИД и СИЗО МВД РК.

Внедрение ускоренной диагностики туберкулеза и МЛУ ТБ позволило своевременно выявить заболевание, охватить 99% больных туберкулезом тестом на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) и взять их на адекватное лечение.

Охват больных МЛУ ТБ лечением противотуберкулезными препаратами второго ряда вырос с 86,9% в 2012г. до 99,1% (стандарт ВОЗ – 85%) из числа зарегистрированных за 9 мес. 2014 г. 5248 случаев МЛУ ТБ.

Социальная поддержка больных туберкулезом в нашей стране рассматривается как неотъемлемая часть комплекса мероприятий по повышению приверженности больных лечению. На основании данных Национального регистра, более 50% больных по социально-профессиональному статусу являются безработными, поэтому оказание социальной поддержки должно рассматриваться как одно из важных мероприятий в обеспечении приверженности больных лечению.

## 1.2 Медицинские, социальные, поведенческие факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом

В дополнение к обеспечению эффективного лечения и снижения смертности, одной из основных целей Программы по туберкулезу в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом является снижение риска передачи туберкулеза от заразных больных. Риск прогрессирования инфекции и развития заболевания имеет два различных аспекта, и правильное понимание этих факторов имеет важное значение для планирования стратегии борьбы с туберкулезом [16]. Риск инфекции после контакта с источником возбудителя туберкулеза определяется в первую очередь внешними факторами и определяется характеристической комбинацией заразительности источника, близостью контакта и факторов социального и поведенческого риска, включая курение, алкоголь и загрязнения воздуха в помещениях. В обстановке с повышенными шансами социального перемешивания (вместе с перенаселенностью) риск передачи будет высоким. Точно так же, условия, которые продлевают длительность контакта с инфекционным больным, включают факторы, связанные с системами здравоохранения, такие как задержка в диагностике.

Факторы, которые повышают прогрессирование инфекции, имеют в основном эндогенный характер (связанный с организмом хозяина). Условия, которые ослабляют иммунный ответ, увеличивают риск прогрессирования заболевания, и ко-инфекция ВИЧ является наиболее важным из них. Однако на популяционном уровне воздействие этого фактора риска может варьировать в зависимости от местной распространенности эпидемии ВИЧ. Диабет, алкоголь, плохое питание, табачный дым, и загрязнение воздуха внутри помещений являются факторами, которые влияют на большую часть населения и ускоряют прогрессирование ТБ.

*Цель данного обзора обобщить факторы риска, которые способствуют инфицированию и заболеванию туберкулезом на индивидуальном и популяционном уровнях.*

В последние годы значительное внимание уделяется **влиянию неинфекционных болезней** на заболеваемость туберкулезом. В целом ряде исследований показано, что **сахарный диабет (СД)** увеличивает риск активного туберкулеза (ТБ). Рост распространенности СД в эндемичных по ТБ областях может негативно повлиять на борьбу с туберкулезом. По данным систематического обзора 13 наблюдательных исследований с общим числом участников  $N = 1786212$  и с 17698 случаями заболевания туберкулезом было показано, что сахарный диабет увеличивает риск активного туберкулеза [17]. Мета-анализ когортных исследований со случайными эффектами показал, что СД был связан с повышенным риском туберкулеза (относительный риск = 3,11, 95% ДИ 2.27-4.26). СД был связан с повышенным риском туберкулеза, независимо от дизайна исследования и населения. Лица с СД представляют важную группу риска среди которых необходимо проводить активное выявление и лечение латентной формы туберкулеза, и, в свою очередь, усилия по диагностике, выявлению и лечению СД могут иметь положительное влияние на борьбу с туберкулезом.

Обобщенные результаты когортных исследований позволяют предположить, что СД повышает риск развития активной формы ТБ примерно в три раза. По мнению экспертов, связь между туберкулезом и СД станет более острой в ближайшие годы, поскольку распространенность диабета, как ожидается, существенно возрастет в развивающихся странах, включая Индию. В работе Sharma P. С соавт. на примере Индии описана эпидемиология каждой болезни в деталях, и их взаимодействия, обсуждены проблемы совместного контроля ТБ и СД, в том числе роль питания [18].

#### *Влияние питания на диабет и туберкулез*

Масса тела имеет отчетливую связь с диабетом и туберкулезом. Низкая масса тела и диабет рассматриваются в качестве отдельных факторов риска туберкулеза; и наоборот, диабет чаще встречается у людей с избыточным весом. Таким образом, одновременно избыточное и недостаточное питание являются широко распространенной проблемой в развивающихся странах [19].

Кроме статуса питания индивида, на туберкулез также влияют социально-демографические и экологические факторы, такие как бедность, урбанизация, миграция и перенаселенность [20]. Обзор шести исследований Lönnroth ET. и др. приходит к выводу, что есть обратная прямо-пропорциональная зависимость между заболеваемостью туберкулезом и индексом массы тела (ИМТ), в диапазоне ИМТ 18.5-30 кг/м<sup>2</sup> [21]. Хотя диабет повышает риск туберкулеза легких, больший индекс массы тела является защитным.

Заболеваемость туберкулезом в Индии варьирует в зависимости от возраста и пола и отличается между сельскими и городскими районами. Она меняется с возрастом прямо и косвенно через его влияние на индекс массы тела и диабет, как факторы риска. В недавнем исследовании было изучено влияние на эпидемиологию туберкулеза изменений ИМТ, диабета, возрастной структуры населения и урбанизации, на основе изучения комбинации нутрициональных и демографических данных в течение десяти лет (1998-2008). Изучена заболеваемость туберкулезом в двух контрастных странах - Индии (с высоким бременем ТБ) и Корее (с низким бременем ТБ) [22]. Это исследование показало, что наибольшее негативное влияние на заболеваемость туберкулезом в Индии оказало снижение индекса массы тела (от 21,3 до 20,9 кг/м<sup>2</sup>) среди мужчин, проживающих в сельской местности (85% в 2005 году). В связи с совпадающим влиянием избыточного и недостаточного питания среди различных субпопуляций населения, заболеваемость туберкулезом в Индии увеличилась бы (увеличение ежегодной заболеваемости ТБ на 2,9 %), как из-за падения индекса массы тела у одной части населения и в связи с общим ростом распространенности диабета. В исследовании делается вывод, что динамика между ИМТ, туберкулезом и диабетом привела к дополнительным 0,90 миллиона случаев заболевания туберкулезом среди людей с диабетом в период между 1998 и 2008 годами. Таким образом, в целом имеется увеличение числа случаев туберкулеза и сахарного диабета.

Растущее число доказательств поддерживает роль сахарного диабета 2 типа в качестве фактора риска на индивидуальном уровне для (ТБ), хотя отсутствуют данные из развивающихся стран с высоким бременем ТБ. В развивающихся странах, ТБ является наиболее распространенным среди бедных, у которых диабет может быть меньше, чем среди населения в целом. В работе Goldhaber-Fiebert, с соавт. изучена взаимосвязь между риском индивидуального уровня, социальными детерминантами и здоровьем населения в странах с высоким бременем туберкулеза [23].

Проведен анализ на индивидуальном уровне с использованием Всемирного обследования здоровья (N = 124 607; 46 стран). Была оценена связь между туберкулезом и сахарным диабетом, с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, образование, качество жилья, скученность и медицинское страхование. Также осуществлен продольный анализ на страновом уровне, с использованием данных о валовом внутреннем продукте на душу населения, о распространенности и заболеваемости ТБ и распространенности сахарного диабета за 1990-95 и 2003-04 (163 страны), чтобы оценить взаимосвязь между увеличением распространенности диабета и туберкулеза, выявления стран по риску взаимодействия заболеваний.

Было показано, что в странах с низким доходом, люди с диабетом чаще, чем недиабетики имели ТБ [однофакторное отношение шансов (ОШ): 2,39; 95% доверительный интервал (ДИ): 1.84-3.10; многофакторное ОШ: 1,81; 95% ДИ: 1.37-2.39]. Увеличение распространенности и заболеваемости ТБ во времени были более вероятны, когда распространенность диабета также увеличивалась (ОШ: 4,7, 95% ДИ: 1.0-22.5; ОШ: 8,6, 95% ДИ: 1.9-40.4). По заключению авторов, большие группы населения, распространенный туберкулез и прогнозируемое увеличение диабета делает такие страны, как Индия, Перу и области Российской Федерации, представляющими особую озабоченность. Учитывая связь между диабетом и туберкулезом и прогнозируемый рост диабета во всем мире, авторы рекомендуют пересмотреть политику в области здравоохранения этих заболеваний.

Кроме более высокого риска туберкулеза среди пациентов с сахарным диабетом, было высказано предположение, что лица с СД также имеют худшие исходы лечения туберкулеза. В исследовании Reis-Santos В. с соавт. были оценены социально-демографические и клинические факторы, влияющие на различные исходы туберкулеза у пациентов с СД (ТВ-СД), зарегистрированных в бразильской национальной базе данных с 2001 по 2011 [24]. Шансы неудачи лечения были выше среди лиц в возрастной группе 20-39 лет (OR = 2,07, 95% ДИ 1.32-3.24); алкоголики (OR = 2,17, 95% ДИ 1.86-2.54), и ВИЧ / СПИД (OR = 2,16, 95% ДИ 1.70-2.74). Шанс смерти был больше для субъектов  $\geq 60$  лет (OR = 2,74, 95% ДИ 1.74-4.29); живущих в приюте (OR = 2,69, 95% ДИ 1.07-6.77); алкоголиков (OR = 2,70, 95% ДИ 2.27-3.22); лиц с ВИЧ / СПИД (OR = 2,87, 95% ДИ 2.13-3.86); имеющих легочной + внелегочный туберкулез (OR = 2,49, 95% ДИ 1.79-3.46); с неизвестным типом лечения (OR = 14,12, 95% ДИ 7.04-28.32). Развитие МЛУ ТБ было больше связано с рецидивом (OR = 9,60, 95% CI 6.07-15.14); с предыдущей неудачей лечения (OR = 17,13, 95% ДИ 9.58-30.63); и сменой лечебного центра (OR = 7,87, 95% ДИ 4.74-13.07). Авторы делают вывод, что более пожилые субъекты, лица с сопутствующими заболеваниями и с предыдущим лечением туберкулеза имели наихудшие результаты. Программе борьбы с ТБ в Бразилии необходимо будет расширить усилия, чтобы сосредоточиться на лечении больных ТВ-СД, чтобы улучшить свои показатели эффективности лечения для достижения целей ликвидации туберкулеза.

#### *Причинно-следственные механизмы*

По оценкам ВОЗ, около одной трети людей в мире инфицированы микобактериями туберкулеза [25] с 90% имеющими бессимптомную латентную инфекцию ТБ [26]. Курение, алкоголь, диабет и низкий ИМТ в отдельности может включить переход от латентной к

активной форме туберкулеза. Возможные механизмы для курения включают нарушение клиренса секрета на поверхности трахеобронхиальной слизистой [27], снижение фагоцитарной функции легочных альвеолярных макрофагов [28], сниженной продукции фактора некроза опухоли в легочных макрофагах [29], и увеличение перегрузки железом в легочных макрофагах [30]. Было показано, что хроническое употребление алкоголя, может уменьшить ответ макрофагов на модификаторы иммунной системы, что повышает риск приобретения болезни [31,32]. Экспериментальные исследования обнаружили, что гипергликемия может повлиять на иммунный ответ к ТБ [33,34]. ИМТ  $< 18 \cdot 5 \text{ кг / м}^2$  является возможным маркером недостаточного питания [35,36], что может снизить защитный иммунный ответ хозяина либо путем вмешательства во взаимодействие моноцитов-макрофагов и Т-лимфоцитов и их цитокинов [37], или посредством вторичного иммунодефицита, который увеличивает восприимчивость хозяина к инфекции [38].

Эти факторы риска имеют 61% мужчин и 34% женщин от оценочной заболеваемости ТБ в этих 14 странах. Стабильность относительных рисков предполагает, что во всем мире, эти факторы риска могут играть важную роль в объяснении широкого разброса ТБ по конкретным странам. Примечательно, что взаимосвязь между низким ИМТ и употреблением табака может также помочь объяснить высокие уровни инфекции и смертности от туберкулеза в Индии [39]. О совместном влиянии употребления табака и ИМТ уже сообщалось для всех причин смертности [40] в Индии. Поперечный характер анализа не может исключить, приводит ли заражение туберкулезом к низкому ИМТ, хотя ранее продольные исследования показали, что низкий ИМТ увеличился последующий риск развития активного ТБ [41]. Также было показано, что потребление микроэлементов уменьшает риск реверсии мокроты в положительную, после первоначального преобразования в первый месяц и для ВИЧ-инфицированных и для неинфицированных больных [42]. Рандомизированное исследование показало, что консультирование по вопросам питания с предоставлением дополнений больным туберкулезом давало кратковременное увеличение массы тела, мышечной массы и функционального статуса больного [43].

В соответствии с некоторым сообщением в странах с низкими и средними доходами (СНСД) [44, 45] около 1 - 4% мужчин и 1- 3% женщин самостоятельно не обратившихся с симптомами активного туберкулеза сообщили, что имели и диабет и ИМТ  $< 18 \cdot 5 \text{ кг / м}^2$ . Напротив, в большинстве стран с высоким уровнем дохода диабет связан с высоким ИМТ и длительное ожирение может быть причиной диабета [46]. В целом распространенность и ожирения и диабета растет во многих СНСД [47,48], и их возможное взаимодействие с

курением или пьянством на заболевание активной формой туберкулеза вызывает беспокойство.

Поскольку эффекты многократной экспозиции активному туберкулезу (ТБ) в значительной степени неопределенны, в ряде исследований была сделана попытка установить отношения доза-эффект для курения, употребления спиртных напитков, и индекса массы тела (ИМТ), чтобы исследовать независимые и совместные эффекты этих факторов и диабета на риск самообращения с симптомами активной формы туберкулеза. В работе Patra J. с соавт. были проанализированы 14 национальных исследований в 14 странах с высоким бременем ТБ на основе собственных сообщений пациентов о крови при кашле / в мокроте и кашле, продолжающемся  $\geq 3$  недель в течение года, как симптомов активного туберкулеза [49]. Случайные оценки эффекта относительного риска (ОР) между активным туберкулезом и курением, алкоголизмом, диабетом и ИМТ  $< 18,5$  кг / м<sup>2</sup> сообщались для каждого пола. Колеблющиеся абсолютные риски были использованы для изучения пар воздействия. С поправкой на возраст и образование, риск активного туберкулеза был значительно связан с диабетом и ИМТ  $< 18,5$  кг / м<sup>2</sup> для обоих полов, со значительным употреблением алкоголя у мужчин и со значительным курением у женщин. Более сильные отношения доза-ответ на степень курения, стажа курения и количества алкоголя наблюдаются у женщин, чем у мужчин, но ИМТ  $< 18,5$  кг / м<sup>2</sup> показал более сильную зависимость доза-реакция у мужчин. У мужчин, риски от совместных экспозиций были статистически значимыми для диабетиков с ИМТ  $< 18,5$  кг / м<sup>2</sup> (RR = 6,4), диабетиков, которые курили (RR = 3,8), и диабетиков, которые употребляли алкоголь (RR = 3,2). Риски от совместных факторов риска, как правило, больше, у женщин, чем у мужчин, со статистически значимыми рисками для диабетиков с ИМТ  $< 18,5$  кг / м<sup>2</sup> (RR = 10,0), курящих диабетиков (RR = 5,4) и для курящих женщин с ИМТ  $< 18,5$  кг / м<sup>2</sup> (RR = 5,0). Эти факторы риска имеются у 61% мужчин и у 34% женщин в оценочной заболеваемости туберкулезом в этих 14 странах. Таким образом, табак, алкоголь, диабет, и низкий ИМТ являются значительными индивидуальными факторами риска, **но в сочетании они обуславливают тройной или четверной риск развития** новых случаев активного туберкулеза. Эти факторы риска могут помочь объяснить значительные различия в распространении ТБ в разных странах.

Показано, что факторы, связанные с макроорганизмом и связанные с окружающей средой, играют определенную роль в развитии туберкулеза (ТБ), но лишь немного исследований было проведено для выявления их роли в странах с ограниченными ресурсами. Многоцентровое исследование по типу случай-контроль было проведено в

Гвинея, Гвинея-Бисау и Гамбии, с января 1999 года по март 2001 года [50]. Случаями были вновь выявленные больные туберкулезом с положительным результатом исследования мазка мокроты. Были использованы по два контроля для каждого случая, один в семье больного, и один в обществе.

При одномерном анализе факторов риска, связанных с макроорганизмом, методом условной логистической регрессии 687 парных случаев и домашних контролей установлено, что **туберкулез был связан с мужским полом, наличием туберкулеза в семейном анамнезе, отсутствием БЦЖ-знаков, курением, алкоголем, анемией, ВИЧ-инфекцией, и историей и лечением от гельминтозов.** При многофакторном анализе, основанном на 601 подобранной паре, **независимыми факторами риска туберкулеза были мужской пол, наличие туберкулеза в семейном анамнезе, курение и ВИЧ-инфекция.** Исследование факторов окружающей среды на основе сравнения 816 случаев с парами контролей из общества показали, что риск туберкулеза **был связан с холостым семейным положением, наличием ТБ в семье в прошлом, скученностью взрослых, и арендованием дома.** В окончательной модели оценки совокупного воздействия факторов макроорганизма и внешнесредовых факторов, туберкулез был связан с мужским полом, ВИЧ-инфекцией, курением (с зависимостью доза-эффект), наличием астмы в прошлом, случаями ТБ в семье в прошлом, семейным положением, скученностью взрослых, и арендой дома.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что ТБ является мультифакториальным заболеванием, в котором окружающая среда взаимодействует с факторами организма хозяина. Это исследование дает полезную информацию для оценки факторов организма хозяина и внешнесредовых факторов развития ТБ для улучшения борьбы с туберкулезом в развивающихся странах.

**Исследование контактов пациентов с туберкулезом** является приоритетом в борьбе с туберкулезом в странах с высоким уровнем доходов, и все чаще рассматривается в условиях ограниченных ресурсов. Экспертной группой ВОЗ для разработки глобальных руководящих принципов расследования контактов был проведен систематический обзор и мета-анализ всех исследований, сообщавших о распространенности туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, и ежегодную заболеваемость туберкулезом среди контактов пациентов с ТБ [51]. В анализ были включены 203 опубликованных исследования. В 95 исследованиях, проведенных в странах с низким и средним уровнем дохода, распространенность активного туберкулеза среди всех контактов была 3,1 % (95% ДИ 2.2-4.4 % ,  $I^2 = 99,4$  %) , микробиологически подтвержденный ТБ составил 1,2% (95%

ДИ 0,9- 1,8 % ,  $I^2 = 95,9$  % ) , и латентная туберкулезная инфекция составила 51,5 % (95% ДИ 47,1-55,8 % ,  $I^2 = 98,9$  %). Распространенность туберкулеза среди бытовых контактов была 3,1 % (95% ДИ 2,1-4,5 % ,  $I^2 = 98,8$  % ) и среди контактов пациентов с множественной лекарственной устойчивостью или с широкой лекарственной устойчивостью туберкулеза составила 3,4% (95% ДИ 0,8-12,6 % ,  $I^2 = 95,7$  %). Заболеваемость была наибольшей в первый год после контакта. В 108 исследованиях, проведенных в странах с высокими доходами, распространенность туберкулеза среди контактов составила 1,4% (95% ДИ 1,1-1,8 % ,  $I^2 = 98,7$  %), и распространенность латентной инфекции составила 28,1 % (95% ДИ 24,2-32,4 % ,  $I^2 = 99,5$  %). Отмечена значительная неоднородность опубликованных исследований. Среди контактных с установленной ВИЧ-инфекцией распространенность ТБ была 5,4% (95% CI 2,2–12,4,  $I^2=95,5\%$ ) и распространенность ЛТБ была 45,7% (95% CI 38,7–52,9,  $I^2=90,9\%$ ).

Таким образом, результаты данного мета-анализа показывают, что контакты больных туберкулезом являются группой высокого риска развития туберкулеза, особенно в течение первого года. Дети в возрасте младше 5 лет и люди, живущие с ВИЧ, подвергаются особому риску. Рекомендации по политике должны учитывать доказательства экономической эффективности различных стратегий отслеживания контактов, а также включать дополнительные стратегии для повышения выявления случаев.

Известно, что маленькие дети, подверженные воздействию микобактерий туберкулеза, имеют более высокий риск прогрессирования заболевания после инфицирования. В исследовании J. A. Seddon с соавт. были определены факторы риска развития туберкулезной инфекции у детей после контакта со взрослыми больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (ТБМЛУ) в Южной Африке [52]. Из 228 включенных детей (средний возраст 30 месяцев), 102 (44,7 %) были классифицированы как инфицированные. Из них 15 (14,7 %) имели туберкулез в момент регистрации. Из 217 детей, обследованных на ВИЧ, 8 (3,7%) были положительными. В скорректированном анализе, независимыми факторами риска инфекции были возраст ребенка (СОШ : 1,43 , 95% ДИ : 1,13-1,91 ,  $p = 0,002$ ) и предыдущая история лечения ТБ (СОШ : 2,51 , 95% ДИ : 1,22-5,17,  $p = 0,01$ ). По данным скорректированного анализа увеличение возраста МЛУ-ТБ больного – источника инфекции ( AOR : 0,67 , 95% ДИ : 0,45-1,00 ,  $p = 0,05$ ) оказывало защитный эффект, в то время как употребления источником алкоголя (СОШ : 2,59 , 95% ДИ : 1,29-5,22 ,  $p = 0,007$ ) было связано с повышенной вероятностью заражения контактных детей. Уменьшение возраста ребенка ( $p = 0,01$ ) и положительный ВИЧ-статус (СОШ : 25,3 , 95% ДИ : 1,63-393,  $p = 0,01$  ) были связаны с распространенным заболеванием туберкулезом.

Таким образом, высокая доля детей, подвергшихся контакту с больными МЛУ-ТБ, были инфицированы или заболели. По заключению авторов, раннее выявление контактов может предотвратить прогрессирование инфицирования детей, подвергшихся контакту с больным МЛУ-ТБ, в заболевание туберкулезом.

Ретроспективное когортное исследование для выявления факторов риска возникновения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) было проведено в специализированном отделении туберкулеза в Мадриде, Испания [53]. В исследование были включены пациенты в период с 1997 года по 2006 год с положительным результатом культурального исследования на микобактерии туберкулеза и с имеющимися результатами тестов лекарственной чувствительности (тридцать пациентов с МЛУ-ТБ и 666 пациентов с не-МЛУ-ТБ). Были оценены такие переменные, как возраст, пол, страна происхождения, бездомность, употребление алкоголя, внутривенное употребление наркотиков, заместительная терапия метадон, контакт с больным туберкулезом, результат микроскопии мазка мокроты, локализации заболевания, предшествующее лечение туберкулеза, ВИЧ-инфекция, история лишения свободы, сахарный диабет и хронические обструктивные заболевания легких. Единственным фактором, связанных с МЛУ-ТБ в многофакторном анализе было предыдущее лечение туберкулеза (OR: 3,44 , 95% ДИ : 1.58-7.50,  $p = 0,003$  ), возрастная группа 45-64 лет OR: 3,24 , 95% ДИ : 1,34 - 7,81,  $p = 0,009$  ) и злоупотребление алкоголем (OR 0,12 , 95% ДИ: от 0,03 до 0,55,  $p = 0,003$  ).

В Мексике, г. Монтеррей было проведено исследование для выявления социально-экономических и клинических предикторов перехода от латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) к туберкулезу легких среди городских жителей, а также роли генетической родословной в этом переходе [54]. Обследовано 97 пациентов туберкулезом легких и 97 лиц с ЛТИ. Социально-экономические и клинические показатели были собраны из интервью и медицинских записей, генетическая родословная была оценена для выборки из 142 участников исследования из 291 917 одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP). Были исследованы грубые ассоциации между переменными и статусом заболевания туберкулезом. Значительные предикторы из приближенных тестов ассоциации были проанализированы с использованием многофакторной логистической регрессии. Генетическая родословная у лиц с ЛТИ и пациентов с заболеванием туберкулезом была сравнена в 1314 ОНП в 273 генах из биосистемы ТБ в базе NCBI BioSystems. В тестах на приближенную ассоциацию, 12 социально-экономических и клинических показателей были связаны с ТБ. Многофакторная логистическая регрессия показала, что семейное положение, диабет и курение были независимо связаны со статусом ТБ. В нескорректированном или

многомерном анализе генетическая родословная не была связана с ТБ. Отдельные анализы показали, что лица с ЛТИ, набранные из персонала больницы, имели значительно более высокую европейскую генетическую родословную, чем лица с ЛТИ, набранные из клиник и залов ожидания. Генетическая родословная отличалась у людей с ЛТИ и ТБ по ОНП, расположенными в двух генах в биосистеме ТБ. Эти результаты показывают, что г. Монтеррей может быть структурирован по отношению к генетической родословной, и что генетические различия в восприимчивости к ТБ в родительских популяциях могут способствовать изменению в восприимчивости к болезни в регионе.

Несмотря на давнее наблюдение, что заболеваемость туберкулезом (ТБ) выше среди расовых и этнических меньшинств, чем среди белых в Соединенных Штатах Америки (США), доля этого повышенного риска, относящаяся к социально-экономическому статусу (SES) не была определена. Значения для шести показателей СЭС (скученность, доходы, бедность, социальная помощь, безработица, и образование) были подсчитаны для США [55]. В анализ были включены случаи ТБ, зарегистрированные в 1987-1993 по почтовому Коду, согласованные по демографии с данными переписи населения США 1990г. Риск ТБ между расовыми / этническими группами был оценен по квартилям по каждому показателю SES с использованием одномерного и многофакторного анализа Пуассона. Относительный риск (ОР) туберкулеза увеличивался с более низким СЭС квартилями для всех шести показателей СЭС при одномерном анализе (RR, 2.6-5.6 в самом низком по сравнению с высоким квартилем). Та же тенденция наблюдалась в многомерных моделях, содержащих индивидуальные показатели SES (RRS 1,8-2,5) и для трех показателей СЭС (скученность, нищета и образование) в модели, содержащей все шесть показателей. Риск туберкулеза увеличивался равномерно между SES квартилями по каждому показателю, кроме скученности, где риск был сосредоточен в нижней четверти. Регулировка для СЭС составляла примерно половину повышенного риска туберкулеза, сочетанного с расовой / этнической принадлежностью среди родившихся в США негров, латиноамериканцев, и коренных американцев. Даже больше этого повышенный риск был рассчитан в конечной модели, также с поправкой на взаимодействие между скученностью и расой / национальностью. SES влияет на заболеваемость туберкулезом как через сильный прямой эффект скученности, проявляется преимущественно в скученных местах, и градиент здоровья ТБ-СЭС, проявляется на всех уровнях СЭС. Таким образом, установлено, что **СЭС обуславливает большую часть повышенного риска туберкулеза, ранее связанного с расовой / этнической принадлежностью.**

Общепризнано, что повышенный риск туберкулеза связан с ростом нищеты, однако пока было мало проведено анализа социальных детерминант туберкулеза, особенно в местах с высоким бременем болезни. Был проведен многоуровневый анализ самооценки заболевания туберкулезом в национально репрезентативной выборке южноафриканцев [56]. Индивидуальные и на уровне домохозяйств демографические, поведенческие и социально-экономические факторы риска были взяты из данных демографического и медицинского обследования 1998 г; данные о социально-экономическом статусе на уровне общин (включая меры абсолютного богатства и неравенства доходов) были получены из переписи населения 1996 г. Из 13043 респондентов медицинского обследования, 0,5% сообщили, что диагноз болезни туберкулезом был поставлен в течение последних 12 месяцев и 2,8% сообщили о том, был поставлен диагноз болезни туберкулезом в течение жизни. В многомерной модели с поправкой на изменения факторов демографического и поведенческого риска, диагноз туберкулеза был связан с курением сигарет, потреблением алкоголя и низким индексом массы тела, а также более низким уровнем личностного образования, безработицы и низкой благосостояния домохозяйств. В модели, включающей факторы риска на индивидуальном уровне и на уровне домохозяйств, высокий уровень неравенства доходов населения, был независимо связан с увеличением распространенности туберкулеза (скорректированное отношение шансов для заболевания туберкулезом на протяжении жизни по сравнению с самым неравным квинтиль в среднем квинтиле неравенства: 2,37, 95% доверительный интервал: 1.59-3.53). Эти результаты дают новый взгляд на социально-экономические детерминанты туберкулеза в условиях развивающихся стран, хотя механизмы, посредством которых неравенство доходов может повлиять на заболевание туберкулезом, требуют дальнейшего изучения.

Известно, что экспозиция к сигаретному дыму (CS) является эпидемиологическим фактором риска для туберкулеза, хотя биологическая основа этого не выяснена. S. Shang соавт. изучили влияние сигаретного дыма на восприимчивость к туберкулезу [57]. Они подвергли мышей линии C57BL / 6 экспозиции к сигаретному дыму в течение 14 недель и исследовали их способность контролировать аэрозольное заражение микобактерией туберкулеза Эрзмана. В результате, у мышей, подвергшихся действию сигаретного дыма, было выделено больше микобактерий из легких и селезенки после 14 и 30 дней, по сравнению с контрольными мышами. Мыши, подвергшиеся действию сигаретного дыма, имели худшие поражения легких и меньше макрофагов и дендритных клеток легких и селезенки, производящих интерлейкин-12 и фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ). Были значительно больше макрофагов и дендритных клеток, секретирующих интерлейкин-10 в

селезенке инфицированных мышей, подвергшихся действию сигаретного дыма, чем у контрольных мышей. Мыши, подвергшиеся действию сигаретного дыма, также показали уменьшенный приток продуцирующих интерферон-С и TNF-а продуцирующих CD41 и CD81 эффекторных клеток и Т-клеток памяти в легких и селезенке. Наблюдалась тенденция к увеличению числа жизнеспособных внутриклеточных микобактерий туберкулеза в макрофагах, выделенных от людей, которые курят по сравнению с некурящими. TNP-1 макрофагов человека и первичные альвеолярные макрофаги человека, подвергшиеся экспозиции экстрактом сигаретного дыма, никотина, или акролеина показали большее бремя внутриклеточных микобактерий туберкулеза. Полученные данные подтверждают, что сигаретный дым подавляет защитный иммунный ответ на микобактерии туберкулеза у мышей, TNP-1 клеток человека, и первичных альвеолярных макрофагов человека.

Общепризнано, что вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ МЛУ) являются вызовами программам борьбы с туберкулезом во всем мире, особенно в Азии и Африке. Результаты различных исследований о связи ВИЧ-инфекции и лекарственной устойчивости среди больных с ТБ оказались противоречивыми. В некоторых исследованиях обнаружены сильно повышенные риски для МЛУ ТБ среди пациентов с сопутствующей инфекцией ТБ и ВИЧ, в то время как другие исследования не обнаружили повышенный риск (он остается менее ясным в исследованиях, основанных на сообществах). В систематическом обзоре и мета-анализе ассоциации между туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и ВИЧ-инфекцией [58].

Случайные эффекты мета-анализа всех 24 наблюдательных исследований показал, что ВИЧ-инфекция ассоциируется с маргинальным повышенным риском туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (оценочное совокупное ОШ 1,24; 95%, 1.04-1.43). Анализ в подгруппах показал, что оценки эффектов были выше (совокупное ОШ 2,28; 95%, 1.52-3.04) для туберкулеза с первичной множественной лекарственной устойчивостью и умеренной связи между ВИЧ / СПИДом и МЛУ-ТБ среди популяционных исследований и без значительной связи в настройках учреждений. Подтвержденная в исследовании связь между МЛУ-ТБ и ВИЧ обосновывает необходимость укрепления потенциала для диагностики МЛУ-ТБ, расширения масштабов антиретровирусной терапии и сотрудничества между программами по ВИЧ и программами по борьбе с ТБ.

С целью определения факторов риска, связанных с недавней передачей туберкулеза, был выполнен систематический обзор опубликованных статей [59]. Включены исследования, опубликованные в период между 1994 и 2005 г. Недавняя передача

туберкулеза ассоциировалась со следующими факторами: принадлежность к этническим меньшинствам (ОШ 3,03, 95% ДИ 2.21- 4.16), принадлежность к местному населению страны (OR 2,33, 95% ДИ 1.76-3.08), проживание в городской местности (ОШ 1.52, 95 % ДИ 1.35-1.72), употребление наркотиков (ОШ 3.01, 95% ДИ 2.14-4.22), чрезмерное потребление алкоголя (ОШ 2.27, 95% ДИ 1.69-3.06), бездомность (ОШ 2.87, 95% ДИ 2.04-4.02), предшествующее лишение свободы (ОШ 2,21, 95% ДИ 1.71-2.86), ВИЧ-инфекция / СПИД (ОШ 1.66, 95% ДИ 1.36-2.05), молодой возраст (ОШ 2.09, 95% ДИ 1.69-2.59), положительные результаты мазка мокроты (ОШ 1.39, 95% ДИ 1,20-1,60) и мужской пол (ОШ 1,37, 95% ДИ 1.19-1.58). Результаты могут быть использованы для совершенствования стратегий по профилактике и борьбе с туберкулезом, тем самым способствуя сокращению распространения *Mycobacterium tuberculosis*.

Многие исследования показали ассоциацию бронхиального антракоза и туберкулеза. Двенадцать исследований, включающих 6280 пациентов, были включены в мета-анализ [60]. Частота туберкулеза среди всех пациентов с антракозом была 22,5% (32,3% для фиброзного антракоза и 16,6% для антракоза), что значительно выше, чем в контрольной группе. Определение риска показало, что кумулятивное отношение шансов туберкулеза во всех исследованиях антракоза было 3,16 (95% ДИ = 2,49 - 6,85), показывающее значительно более высокий риск, чем в контрольной группе. Анализ подгрупп показал, что кумулятивное отношение шансов туберкулеза в подгруппах с фиброзным антракозом (3,28, 95% ДИ = 2,16 - 9,12) был значительно выше, чем в целом в группе антракозов (2,85; 95% ДИ = 1,73 - 6,61). Таким образом, была подтверждена ассоциация туберкулеза со всеми типами антракоза легких, в последующих исследованиях необходимо определить механизм его влияния.

Риск развития активного туберкулеза является наибольшим в течение нескольких лет после заражения. Степень, в которой латентная туберкулезная инфекция снижает риск прогрессирования заболевания после повторной экспозиции и повторного заражения не известна. Косвенные оценки в популяционных моделях сильно варьировали. В работе J.R. Andrews с соавт. был проведен обзор проспективных когортных исследований лиц, подвергшихся контакту с людьми с заразной формой туберкулеза, опубликованных до начала широкого лечения латентного туберкулеза, чтобы оценить заболеваемость туберкулезом среди лиц с латентной туберкулезной инфекцией (группа ЛТИ) и без латентного туберкулеза (неинфицированных; группа НИ). Авторы рассчитали соотношение показателя заболеваемости (IRR) туберкулезом после заражения между этими 2 группами [ 61 ].

Было обнаружено 18 публикаций отчетности заболеваемости туберкулезом среди 23 парных когорт лиц с и без латентной инфекции (всего  $N = 19\ 886$ ). Средневзвешенный скорректированный показатель заболеваемости туберкулезом в ЛТИ и НИ группах, относящихся к повторному заражению составил 13,5 на 1000 человеко-лет (95%ДИ: 5.0-26.2 на 1000 человеко-лет), связанный с первичной инфекцией показатель был 60,1 на 1000 человеко-лет (95% ДИ: 38.6-87.4 на 1000 человеко-лет). Скорректированный IRR для туберкулеза в группе ЛТИ по сравнению с группой НИ был 0,21 (95% ДИ: 0,14-0,30). Таким образом, лица с латентным туберкулезом имели на 79% более низкий риск прогрессирования туберкулеза после повторного заражения, чем неинфицированные лица. Снижение риска определенное в данном исследовании, больше, чем в большинстве предыдущих работ, сделанных в популяционных моделях.

Очевидна связь между употреблением алкоголя и риском заболевания туберкулезом. Однако ранее не было установлено, в какой степени эта ассоциация смешивается с социальными и другими факторами, связанными с употреблением алкоголя. Проведен систематический обзор имеющихся данных о связи между употреблением алкоголя и риском заболевания туберкулезом [62]. Было определено 3 когортных и 18 исследований случай-контроль, дополнительно классифицированных в зависимости от определения воздействия, типа туберкулеза, используемого в качестве исхода исследования, и с учетом вмешивающихся факторов. Обобщенные размеры эффекта были получены для каждой подкатегории исследований. Объединенный относительный риск во всех исследованиях, которые использовали экспозиции с установленным уровнем отсечения по 40 г алкоголя в день или выше, или определявших экспозицию как клинический диагноз расстройства, связанного с употреблением алкоголя, был 3.50 (95% ДИ : 2.01-5.93). Анализ подгрупп исследований, по анализу различных наборов вмешивающихся факторов не дал разных результатов и не объяснил значимую гетерогенность, обнаруженную во всех исследованиях. Таким образом, риск активного туберкулеза существенно повышен у людей, выпивающих более 40 г алкоголя в день, и / или имеющих расстройства, связанные с употреблением алкоголя. По мнению авторов, это может быть связано как с повышенным риском инфицирования, связанного с определенными шаблонами социального общения, обусловленного употреблением алкоголя, а также с влиянием на иммунную систему самого алкоголя и условий, связанных с алкоголем.

Был проведен систематический обзор существующих научных данных об ассоциации между потреблением алкоголя и расстройств, вызванных употреблением алкоголя, и ТБ, с целью прояснить природу причинности [63]. Было показано, что существует тесная связь

между тяжелым употреблением алкоголя и расстройствами, вызванными употреблением алкоголя, и ТБ. Мета-анализ риска туберкулеза для этих факторов дал объединенный относительный риск 2,94 (95% ДИ: 1.89-4.59). Многочисленные исследования показывают, патогенное воздействие алкоголя на иммунную систему, обуславливая восприимчивость к ТБ среди пьющих. Кроме того, существуют потенциальные социальные пути, связывающие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, и ТБ. Злоупотребление алкоголем сильно влияет как на частоту и исход заболевания и, как было обнаружено, связано с изменением фармакокинетики лекарственных препаратов, применяемых в лечении туберкулеза, социальной маргинализации и дрейфа, высокой скорости повторного инфицирования, более высокой частоте неудач лечения и развития лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. По оценкам, исходя из имеющихся данных, около 10% случаев туберкулеза в мире связано с употреблением алкоголя. В заключении авторы отмечают, что эпидемиологические и другие представленные доказательства показывают, что злоупотребление алкоголем / расстройства, вызванные употреблением алкоголя, представляют собой фактор риска для заболевания и повторного заражения туберкулезом.

Известно, что солнечная активность является сезонной, экспозиция на солнце необходима для продукции витамина D в организме, который играет важную роль в реакции организма хозяина на туберкулез. Сезонность и солнечный свет были изучены, как движущие факторы заболеваемости туберкулезом в Бирмингеме, втором после Лондона крупном городе Великобритании [64]. В экологическом исследовании заболеваемость туберкулезом в Бирмингеме с 1981 по 2009 год была сопоставлена с сезонностью и периодами времени безоблачной погоды с использованием моделей неизмеряемых компонентов. Получены убедительные доказательства сезонности, с зарегистрированными случаями летом на 24,1 % выше, чем зимой ( $p < 0,001$ ). Зимние самые низкие уровни солнечного света коррелировали с пиками заболеваемости туберкулезом через полгода (рост заболеваемости на 4,7 % на каждые 100 часов снижения в солнечном свете,  $p < 0,001$ ). По мнению авторов, потенциальный механизм этих ассоциаций включает снижение уровня витамина D с последующим нарушением иммунной защиты, возникающие от снижения воздействия солнечного света в зимний период. Для подтверждения потенциальной причинной связи между дефицитом витамина D зимой и летними пиками заболеваемости туберкулезом необходимо рандомизированное контролируемое исследование о влиянии витамина D на последующую заболеваемость туберкулезом.

Таким образом, анализ опубликованных данных позволяет заключить, что туберкулез является мультифакториальным заболеванием. Необходим учет факторов риска

инфицирования и факторов риска прогрессирования первичного инфицирования или латентной инфекции в манифестное заболевание. Среди факторов риска доказано влияние ряда социальных, поведенческих и медицинских, эпидемиологических факторов, при этом в программах профилактики и борьбы с туберкулезом необходимо учитывать комплексное действие нескольких факторов риска.

### 1.3 Генетические факторы риска развития туберкулеза

Среди одной трети мира, зараженного МТБ [63], ежегодно происходит почти 8 миллионов новых случаев заболевания туберкулезом, с 2 миллионов смертей, приписываемых болезни. Только у 10% из инфицированных МТБ людей, развивается клиническое заболевание, и само проявление болезни неоднородно. Это дает основание предполагать, что большую роль в восприимчивости к болезни и ее развитию играют факторы хозяина. Более глубокое понимание реакции организма хозяина на МТБ будет способствовать развитию новых вакцин и средств лечения [64].

В ряде исследований была сделано предположение о роли генетики в восприимчивости к ТБ. Доказательства в пользу генетической предрасположенности к ТБ у человека впервые были получены в близнецовых исследованиях, а потом при сегрегационном анализе [65,66]. Были проведены многочисленные исследования генов «кандидатов», а также семь исследований по масштабному сканированию генома с использованием анализа сцепления [67,68]. Однако в данных исследованиях есть много непоследовательности. Среди исследований любого гена кандидата, всегда есть несколько сообщений, которые дают как положительные, так и отрицательные данные о связи с ТБ. В работах по сканированию генома, имело место повторение некоторых результатов по двум из исследований [69,70 ], но очень мало повторяемости между оставшимися работами.

Есть целый ряд ключевых компонентов при проектировании этих исследований, которые могут объяснить свою несостоятельность в литературе. Целью данного обзора является обсуждение этих вопросов, иллюстрированные примерами из литературы по генетике ТБ, и предложить некоторые подходы для принятия более тщательного подхода к изучению генетики ТБ.

#### *Комплексные генетические эффекты*

Сложные признаки, наследуемость которых зависит от ряда генов, такие как туберкулез, вероятно, зависит от нескольких факторов, в том числе межгенные

взаимодействия и взаимодействия генов с окружающей средой. Несколько исследований посвящено изучению ген-ген взаимодействия в контексте человеческого туберкулеза. Многие генные продукты (например, Toll-подобные рецепторы [TLRs]), как известно, взаимодействуют биологически [71], эффекты их взаимодействия были продемонстрированы в мышинных моделях ТБ [72]. В недавнем исследовании установлены определенные взаимодействия между генами NOS2A и IFNGR1 и TLR4 [73]. Интересно, что оба IFNGR1 и TLR4, не показали наличия значимых главных эффектов в этом анализе. Еще в одном исследовании данной исследовательской группой выявлено взаимодействие между NRAMP1 и TLR2, но TLR2 сам не оказывает существенного главного эффекта [74]. Это говорит о том, что многие важные гены могут влиять на туберкулез в сочетании с другими генами, но это могло быть не выявлено, потому что их индивидуальные эффекты не соответствуют критериям статистической значимости. Motsinger-Reif и др. использовали многофакторное понижение размерности для идентификации потенциального ген - ген взаимодействия между генами TLR4 и TNF- $\alpha$  (ФНО) [75]. Кроме того, хорошо известно, что ВИЧ влияет на патогенез туберкулеза, но большинство генетических эпидемиологических исследований были ограничены ВИЧ серонегативными индивидуумами. В работе [76] показано взаимодействие между ВИЧ и геном рецептора 1 TNF. Из-за того, что многие исследования исключали ВИЧ-позитивных людей, эта гипотеза остается относительно неисследованной. Подобно TNF- $\alpha$  пути, пути интерферон типа I и II были связаны с патогенезом ТБ и ВИЧ [77], а значит, и должны рассматриваться в будущих исследованиях взаимодействий ген-ВИЧ. Проблемой изучения эффектов взаимодействия является необходимость выборки гораздо более крупных размеров, как обсуждается Velez с соавт. [73].

Как Меллер соавт. недавно отметили в своем обзоре [78], количество работ по статистическим связям между генами-кандидатами и ТБ продолжает расти. И это без учета потенциально неопубликованных исследований, в которых не обнаружена значимая связь или имеется систематическая ошибка [78]. Однако, даже в опубликованном массиве литературы, имеется много противоречий между ассоциациями маркеров-признаков, и пока нет консенсуса в отношении генов, определяющих риск туберкулеза.

В обзоре Stein С.М. определены методологические причины противоречий между исследованиями [79]. Одним из важных факторов являются диагностические критерии заболевания ТБ, которые резко отличались в разных исследованиях. Имеющиеся ресурсы для диагностики туберкулеза отличаются в зависимости от страны, которые искажаются в зонах конфликта [80]. Различия в диагностических критериях в разных исследованиях

могут отражать различия в тяжести ТБ, что может привести к неправильной классификации случаев как контролей; это может иметь значительное влияние на появление в исследовании ошибок I и II типа. Невозможно стандартизировать диагностические определения, используемые во всех местах проведения исследования, но исследователи должны помнить о таких различиях при интерпретации их результатов. Мы настоятельно рекомендуем, чтобы исследователи характеризовали уровень экспозиции к МТБ у лиц без заболевания, которые должны включать TST / IGRA и тщательную эпидемиологическую характеристику. Новые исследования могут использовать дизайн домашних контактов, что облегчает характеристику всех этапов экспозиции к МТБ, заражения и заболевания [81]. Если дизайн исследования контакта в семьях не представляется возможным, супружеские контроли также идеально подходят в силу постоянной и длительной экспозиции.

Известно, что туберкулез проходит два этапа патогенеза, и ЛТБ предшествует заболеванию ТБ. Последние исследования показывают, что ЛТБ может иметь уникальное генетическое влияние [70,82,83]. Лица с ЛТБ представляют собой серьезнейшее препятствие для усилий по борьбе с туберкулезом [84]. Поскольку многие настоящие усилия по развитию вакцины будут направлены либо на предотвращение ЛТБ или прогрессирование туберкулеза, важно понять, факторы организма, влияющие на сдерживание МТБ инфекции. Тем не менее, изучение генетики ЛТБ также не просто. Индикация ответа Т клеток памяти посредством положительной кожной пробы и/или IGRA не обязательно подразумевает наличие жизнеспособных бацилл МТБ. В США, а также в других системах общественного здравоохранения, людей с положительной кожной пробой рассматривают, как имеющих жизнеспособные микроорганизмы, добавляя еще большую путаницу в этот фенотип. По Пэрриш и др., существует 2% -23% вероятность развития ТБ на протяжении жизни после приобретения Mtb инфекции (ЛТИ) [84]. Это иллюстрирует неоднородность этой клинической группы, так как риск развития активного ТБ может зависеть от различных известных и неизвестных факторов риска. Кроме того, профилактика ЛТБ изониазидом (INH) является стандартом лечения во многих научных исследованиях, так, что многие люди с "ЛТБ" на основе положительного TST / IGRA, генетически предрасположенные заболеть туберкулезом, могут не заболеть. Одним из способов изучения роли генетики организма хозяина при ЛТБ, может быть сравнение людей с положительным результатом TST (или IGRA), у которых развивается заболевание ТБ с теми, у которых ТБ не развивается. В идеале, такое исследование не будет включать лиц, получающих профилактику изониазидом, хотя, это неэтично во многих ситуациях. По этим

причинам, некоторые могут возразить, что с точки зрения общественного здоровья это более актуально для изучения генетики ТБ, а не ЛТБ.

Таким образом, важно принять **междисциплинарный подход** [85], чтобы разработать всеобъемлющую картину естественного течения МТБ инфекции и болезни. В нескольких исследованиях изучена генетика иммунологии ТБ [70,76,86- 88]. Исследования экспрессии генов с использованием микрочипов могут пролить свет на ответы макроорганизма к МТБ [89]. Протеомные исследования в дальнейшем выявят факторы организма, участвующие в патогенезе ТБ. Эти различные подходы должны быть проанализированы вместе, есть надежда определения более значимых клинических групп. Например, данные геномики, протеомики и иммунологии, в совокупности, могут лучше уловить гетерогенность у латентно инфицированных лиц.

Дополнительными осложняющими факторами в сравнении географически различными исследованиями являются потенциальные **различия подструктуры населения и неравновесное сцепление генов** среди населения. Мы рекомендуем, чтобы будущие исследования проанализировали достаточно ОНП, чтобы захватить неравновесное сцепление генов в изучаемой популяции. Анализы нескольких маркеров в пределах гена больше не развивает данную область, особенно в свете различий между популяциями по неравновесному сцеплению генов. Даже с достижениями в области генотипирования, многие исследования «старых» маркеров продолжают публиковаться. Выбор эталонной популяции для тега отбора SNP не прост [90]. Таким образом, плотное отображение SNP может потребоваться, в частности, в исследованиях африканских популяций. Опубликование модели неравновесного сцепления генов в данных исследованиях [82, 73, 91, 92], является хорошим началом. Кроме того, исследования, проведенные в смешанных популяциях должны пытаться изучить субструктуру населения, чтобы минимизировать этот источник смещения. Популяции различаются также по линиям МТБ, которые вызывают ТБ; необходимы будущие исследования, посвященные изучению **взаимодействия генов хозяина с генами МТБ**. Наконец, как и во всех генетических эпидемиологических исследованиях сложных признаков, **гены могут действовать смешанными способами. Гены могут взаимодействовать с другими генами и/или эпидемиологическими факторами**; эти потенциальные отношения следует не упускать из виду. Кроме того, слишком много исследователей (авторы и журнальные обозреватели) уделяют слишком много внимания р-значениям. Все р-значения должны сообщаться, даже если они больше, чем 0,05. Маркеры с р-значениями, превышающими 0,05- могут играть важную роль в их взаимодействии с другими маркерами или экологическими факторами. Исследователи

должны собрать достаточно данных, чтобы исследовать эти значимые биологические эффекты.

Ожидаются новые полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) туберкулеза. Учитывая вопросы, обсуждаемые в данном обзоре, нужно будет с осторожностью интерпретировать их результаты. Будут ли эти исследования пригодными в связи с гетерогенностью среди больных туберкулезом и контролями? В недавнем сводном анализе опубликованных GWAS обнаружено сообщение о реальных ассоциациях SNP-признаков, достигающие значимости ( $p < 10^{-5}$ ), имеют среднее отношение шансов 1,33, с межквартильным диапазоном 1.20-1.61 [93]. Таким образом, величины эффекта из ОНП, выявленных в ходе GWAS относительно невелики. Кроме того, доля наследственности, объясняемая этими вариантами колеблется от 1% до 50% [94, 95]. TB GWAS может предоставить новые доказательства патогенеза туберкулеза в биологии человека, но в целом клиническое значение этих полиморфизмов будет ограничено. Кроме того, GWAS других сложных признаков часто объединены с данными текущих исследований. По причине драматической гетерогенности среди исследований, описанных в данном обзоре, мета-анализ TB исследований генетической ассоциации должен проводиться с осторожностью [79].

В обзоре представлены только отдельные генетические детерминанты патогенеза туберкулеза. В силу значительного воздействия туберкулеза на здоровье населения, необходимы дополнительные исследования, и они должны быть многопрофильными по природе. Будущие исследования должны тщательно рассматривать определение фенотипа и генетические эпидемиологические принципы при проектировании, анализе и интерпретации результатов. В идеале, следует проводить культуральное подтверждение туберкулеза легких, тщательные эпидемиологические данные должны собираться у лиц без TB, чтобы лучше понять ЛTB и риск прогрессирования в TB, кроме того, генетические факторы населения должны быть тщательно охарактеризованы и рассматриваться в анализе.

Исследования генетической предрасположенности к туберкулезу у детей славянской национальности Краснодарского края выявили связь заболевания с аллелями \*04 и \*16, генетической устойчивости - с аллелями \*03, \*11, \*12 системы HLA локуса DR B1 [96]. Установлено также, что для больных больше характерен наследственный фактор парности двух аллелей DRB1 \*04 / \*04, \*16 / \*16, \*04 / \*16 с маркерным признаком предрасположенности к заболеванию, тогда как у здоровых новорожденных детей из популяции подобные наследственные компоненты вообще не обнаружены.

Прогрессирование возникшей инфекции *M. tuberculosis* в значительной степени обуславливается наследуемыми факторами предрасположенности к туберкулезу. При этом влияние на характер туберкулезного процесса, по данным авторов, оказывают оба изученные гены-кандидаты: аллели семейства HLA и NRAMP1. В частности, наиболее неблагоприятным является сочетание варианта G / G в локусе INT4 гена NRAMP1 и аллельных специфичностей \*04 и \*16 в локусе DRB1 гена HLA. Изучение наиболее часто встречаемых генотипов NRAMP1 — в интроне 4 (INT4) — C / C, C / G и G / G показало, что среди здоровых детей встречается генотип C / G на 14,8 % (55,9 против 41,1 %,  $p < 0,05$ ) чаще по сравнению с больными, в то же время гомозиготный генотип C / C у детей с локальным туберкулезом не был обнаружен вовсе, а в группе здоровых он встретился в 10,2 % случаев. Гомозиготный генотип G / G чаще (на 25,0 %) обнаруживается у больных детей по сравнению со здоровыми, при этом различие достоверно ( $p < 0,05$ ).

Ранее было описано, что белок 1 макрофагов, связанный с естественной резистентностью (NRAMP1), кодируемый геном SLC11A1, регулирует активацию макрофагов и связан с инфекционными и аутоиммунными заболеваниями. Соотношение между полиморфизмом SLC11A1 и восприимчивостью к туберкулезу было изучено в разных популяциях. Опубликованы результаты систематического обзора 36 опубликованных исследований по полиморфизму SLC11A1 и восприимчивости к туберкулезу (до 15 сентября 2010 г.) и количественно обобщены ассоциации наиболее широко изученных полиморфизмов с использованием мета-анализа [97]. В мета-анализе, значительные связи наблюдались между риском туберкулеза и широко изученными полиморфизмами SLC11A1 с суммарным отношением шансов 1,35 (95% ДИ, 1.17-1.54), 1.25 (95% ДИ, 1.04-1.50), 1.23 (95% ДИ, 1.04-1.44), 1.31 (95% ДИ, 1.08-1.59) для 3'UTR, D543N, iNT4, и 5' (GT) N, соответственно. Не было отчетливой неоднородности между исследованиями, и ассоциации различались не существенно в стратифицированном анализе по отношению к изученной популяции и базиса исследования. Выявленная связь между полиморфизмом SLC11A1 и восприимчивостью к туберкулезу подтверждает гипотезу, что NRAMP1 может играть важную роль в защите хозяина от развития туберкулеза.

Как отмечено выше, клинический туберкулез развивается лишь у меньшей части лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза. Генетические эпидемиологические данные показывают, что туберкулез легких имеет сильный компонент генетики человека. Предыдущие генетические находки в менделевской предрасположенности к более тяжелым микобактериальным инфекциям, в том числе, вызванным *M. tuberculosis*, подчеркнули важность регуляторной системы интерлейкин 12 (IL-12) /  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) интерферон в

антимикобактериальном иммунитете. В Марокко было проведено исследование ассоциации между туберкулезом легких и панелью однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), охватывающей 14 основных генов системы Ил-12 / IFN- $\gamma$ . Анализы основывались на обнаружении семейного образца с последующей репликацией в популяции методом случай-контроль [98]. Из 228 ОНП, протестированных семейных образцов, 6 STAT4 ОНП были связаны с туберкулезом легких ( $P = 0,0013-0,01$ ). Авторы воспроизвели аналогичное направление ассоциаций для 1 кластера из 3 ОНП, охватывающих промоторную область STAT4. В объединенной выборке, ассоциация была сильнее среди молодых субъектов (начало туберкулеза легких в возрасте <25 лет) с отношением шансов развития туберкулеза легких 1,47 (1.06-2.04) в rs897200 для GG по сравнению с лицами с AG / AA. Предыдущие функциональные эксперименты показали, что G аллель rs897200 был связан с более низкой экспрессией STAT4, что поддерживает мнение об ассоциации туберкулеза легких с полиморфизмом промотор-области STAT4, которые могут повлиять на экспрессию STAT4.

Важным компонентом врожденной иммунной системы человека является ген14 кластера дифференцировки (CD14), однако его роль при туберкулезе слабо изучена. Повышенные уровни CD14 в плазме у больных туберкулезом по сравнению со здоровыми контролями связаны с полиморфизмом промотора (C-159T) гена CD14. В последние несколько лет сообщалось о соотношении между полиморфизмом CD14 -159 C> T (rs2569190) и риском туберкулеза в различных этнических группах населения. Однако эти исследования привели к противоречивым результатам. Проведен системный анализ публикаций о связи между полиморфизмом CD14 -159 C> T и риском ТБ [99]. Всего 1389 случаев заболевания туберкулезом и 1421 контролей были включены в это исследование и выполнен мета-анализ для выяснения связи между полиморфизмом CD14 -159 C> T и восприимчивостью к туберкулезу. Объединенные отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) были рассчитаны для генетических моделей отличия аллелей, сравнения гомозиготных, сравнения гетерозиготных, доминантных и рецессивных генотипов. Было установлено, что носительство T аллеля в значительной степени связано с повышенным риском ТБ (T против C:  $p$ -значение = 0,023; OR = 1,305, 95% ДИ = 1,038 для 1,640). Аналогично, гомозиготный мутантный TT генотип также показал повышенный в 1,6 раза риск развития туберкулеза (TT против ЦК,  $p$ -значение = 0,040, или = 1,652, 95% ДИ = 1,023 для 2,667). Кроме того, доминантная генетическая модель продемонстрировала повышенный риск развития ТБ (TT против CC + CT:  $p$ -значение = 0,006, или = 1,585, 95% ДИ = 1,142 для 2,201). Исследование показывает, что полиморфизм гена CD14 (-159 C> T),

содействует повышенной восприимчивости к ТБ. Более того, этот мета-анализ также обосновывает необходимость последующих крупных исследований случай-контроль со стратифицированной совокупностью и биологической характеристикой для валидационных исследований.

Витамин D оказывает свое действие через рецептор витамина D (VDR), который действует как транскрипционный фактор. В прошлом для выяснения ассоциации полиморфизма ApaI гена VDR и риска заболевания туберкулезом было выполнено много исследований типа случай-контроль. Однако, эти исследования показали противоречивые результаты. Для изучения потенциальной взаимосвязи между полиморфизмом ApaI гена VDR и риском туберкулеза был проведен мета-анализ [100]. Выявлено снижение риска туберкулеза при сопоставлении аллелей (a против A:  $p = 0,009$ ; OR = 0,869, 95% ДИ = 0,782 до 0,965), сравнения гомозиготных (aa против A.A.:  $p = 0,006$ ; OR = 0,724, 95% ДИ = 0,575 для 0,910) и гетерозиготных генотипов (AA против AA:  $p = 0,698$ ; OR = 0,948, 95% ДИ = 0,722 для 1,243). Аналогично, доминантные (aa + Aa против AA:  $p = 0,032$ ; OR = 0,842, 95% ДИ = 0,720 для 0,985) и рецессивные (aa против AA + Aa:  $p = 0,027$ ; OR = 0,796, 95% ДИ = 0,650 в 0,975) модели также продемонстрировали снижение риска туберкулеза, в то время как гетерозиготный генотип (Aa против AA:  $P = 0,109$ , или = 0,873, 95% ДИ = 0,740 для 1,030) не показал никаких ассоциаций с риском туберкулеза. Мета-анализ показал, что ApaI полиморфизм гена VDR значительно связан со снижением риска туберкулеза. Тем не менее, необходимы дальнейшие крупные исследования с группами населения, чтобы проанализировать эту ассоциацию.

Лиганда 5 хемокинов CC (CCL5), играет ключевую роль в воспалительной реакции, привлекая мононуклеары при туберкулезной инфекции. Исследования ассоциации полиморфизма CCL5 -28 C> G (rs2280788) и риска ТБ показали противоречивые результаты среди различных этнических групп населения. С целью изучения взаимосвязи между полиморфизмом CCL5 -28 C> G и восприимчивостью к ТБ был проведен мета-анализ [101]. Шесть исследований, включающие 1324 случаев заболевания туберкулезом и 1407 контролей были вовлечены в этот мета-анализ. Вариант аллеля (G против C:  $p = 0,257$ ; OR = 1,809, 95% ДИ = 0,649 для 5,043), гетерозиготных (CG против ЦК:  $p = 0,443$ ; OR = 1,440, 95% ДИ = 0,567 для 3,658) и гомозиготных (GG против ЦК:  $p = 0,160$ ; OR = 5,140, 95% ДИ = 0,524 для 50,404) носителей не показали повышенного риска по сравнению с индивидами, имеющими генотип CC. Ассоциации так же не были найдены в доминантной (GG + CG против CC:  $p = 0,295$ ; OR = 1,802, 95% ДИ = 0,599 для 5,412) и рецессивной (GG против CC + CG:  $p = 0,188$ ; OR = 3,533, 95% ДИ = 0,541 для 23,085) моделях. Результаты данного

мета-анализа показывают, что генетический полиморфизм -28 C> G в CCL5 не связан с повышенным риском туберкулеза. Необходимы последующие более крупные исследования для анализа взаимосвязи между полиморфизмом CCL5 -28 C> G и риском заражения туберкулезом.

Ранее сообщалось об ассоциации генетических вариантов хемокинов, CCL2 [MCP-1 (хемоаттрактант моноцитов протеина-1)], CCL5 [RANTES (регулируется по активации, в норме экспрессируется и секретируется Т-клетками)] и, соответственно, их рецепторов CCR2 и CCR5, с восприимчивостью к туберкулезу легких в определенных этнических группах населения. В том числе, они были изучены в первобытном племени Сахария, Северная Центральная Индия, имеющем высокую распространенность туберкулеза. 215 больных и 215 контролей из данного племени были генотипированы на полиморфизмы в CCL2 (-2518A / G, -362G / C) методом ПЦР-ПДРФ и в CCR2 (V64I), CCL5 (-403G / G) и CCR5 (-59029G /) методом АРМС-ПЦР [102]. Частоты 'AA' генотипа и 'A' аллеля -403G / A были найдены значительно выше у больных, чем в контрольной группе (относительный риск OR 2,616 [95% ДИ, 1.302-5.320] и OR, 1,348 [95% ДИ, 0.980- 1,853], соответственно). С другой стороны, частоты генотипа "AA" и аллеля 'A' V64I были значительно ( $p = 0,05$  и  $0,04$ , соответственно) выше в контрольной группе, чем у больных. Кроме того, было обнаружено, генотип "AA" V64I, обеспечивает значительную ( $p = 0,05$ ) защиту от высокой бактериальной нагрузки ( $3 +$ ). Точно так же, сравнение частот различных комбинаций этих полиморфизмов показало усиление ассоциации -403G / A с восприимчивостью и ассоциацию V64I с устойчивостью к туберкулезу в племени Сахария. Тем не менее, не было найдено значимой связи других полиморфизмов ни с резистентностью, ни с восприимчивостью к туберкулезу. Таким образом, полученные авторами данные подтверждают ассоциацию полиморфизмов -403G/A и V64I с генетической предрасположенностью и устойчивостью к ТБ, соответственно, отдельно или в комбинации с другими полиморфизмами у представителей племени Сахария.

Факторы, определяющие развитие заболевания туберкулезом полностью неясны. Предположив, что некоторые штаммы *Mycobacterium tuberculosis*, в большей степени способны вызвать распространенную болезнь, чем другие, и могут быть связаны с полиморфизмом в генах организма хозяина, ответственных за врожденную иммунную реакцию на инфекцию *M. Caws* с соавт. сравнили генотип хозяина и бактерий у 187 вьетнамских взрослых с туберкулезным менингитом (ТБМ) и 237 вьетнамских больных с неосложненным туберкулезом легких [103]. Генотип хозяина у больных туберкулезом также был сравнен с генотипом пуповинной крови 392 контролей из того же населения.

Изоляты микобактерий туберкулеза генотипировали по полиморфизму крупных последовательностей. Были определены полиморфизмы в генах хозяев, кодирующих домен Toll рецептора интерлейкина 1, содержащий адаптерный белок (TIRAP) и Toll-подобный рецептор-2 (TLR-2). Была обнаружена значительная защитная связь между евро-американской линией микобактерий туберкулеза и легочным туберкулезом, а не менингеальным туберкулезом (ОШ развития ТВМ - 0,395, 95% ДИ - 0.193-0.806,  $p = 0,009$ ), что свидетельствует, что эти штаммы менее способны к внелегочному распространению, чем другие в исследуемой популяции. Также было обнаружено, что люди с С аллелем TLR-2 T597C аллеля чаще, чем другие, болеют туберкулезом, вызванным генотипом Восточноазиатский / Пекинский (OR = 1,57 [95% ДИ 1,15-2,15]). Получены свидетельства того, что генотип *M. tuberculosis* влияет на фенотип клинической болезни и впервые показано значимое взаимодействие между генотипами хозяина и бактерий и развитием туберкулеза.

Публикации, касающиеся ассоциации полиморфизмов (TLR2) G2258A и T597C толл-подобного рецептора 2 с восприимчивостью к туберкулезу легких (ЛТБ) являются противоречивыми. Для изучения связи между полиморфизмов G2258A и T597C TLR2 с восприимчивостью к ЛТБ был проведен мета-анализ [104]. В анализ были включены 6 исследований, удовлетворяющих критериям, насчитывающие 1301 случаев и 1217 контролей по генотипу G2258A и 8 исследований, насчитывающих 2175 случаев и 2069 контролей по генотипу T597C. Обнаружено, что аллель TLR2 2258G и генотип 2258GG связаны со снижением восприимчивости к ЛТБ (А против G: OR = 3,02, 95% ДИ: 2.22-4.12,  $p < 0,001$ , GA + AA против GG: OR = 2,69, 95% ДИ = 1.49-4.87,  $p = 0,001$ ). В анализе подгрупп, аллель 2258G и генотип 2258GG также проявляли защитный эффект в отношении риска ЛТБ в Азии (против G: OR = 2,95, 95% CI: 1.91-4.55,  $p < 0,001$ ; GA + AA против GG: OR = 3,59, 95% ДИ: 2.23-5.78,  $p < 0,001$ ), тогда как среди кавказцев ассоциация не наблюдалась. Не найдено существенной ассоциации между полиморфизмом T597C и ЛТБ в аллельной модели (С против Т: OR = 0,95, 95% ДИ: 0.86-1.04,  $P = 0,28$ ), в ко-доминантной модели (СС против ТТ: OR = 0,88, 95% ДИ = 0.92-1.40,  $P = 0,25$ ; КТ против ТТ: OR = 0,92, 95% ДИ = 0.80-1.06,  $P = 0,28$ ), в рецессивной модели (СС против ТТ + ТС: OR = 0,96, 95% ДИ: 0.80-1.16,  $P = 0,69$ ), или в доминирующей модели (ТС + СС против ТТ: OR = 0,93, 95% ДИ = 0.76-1.15,  $P = 0,51$ ). В этнически специфическом анализе ассоциации полиморфизма T597C с восприимчивостью к ЛТБ, ассоциация все еще не была значительной. Таким образом, аллель 2258G TLR2 может обеспечить защитное действие против

восприимчивости к ЛТВ, особенно среди азиатов, в то время как полиморфизм T597C TLR2 не может быть связан с восприимчивостью к ЛТВ.

Большое количество исследований посвящено изучению роли полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов (TLR) в восприимчивости к туберкулезу (ТБ) в различных популяциях, однако их результаты противоречивы и неубедительны. Проведен мета-анализ ассоциаций между полиморфизмом G1805T TLR1, T597C, T1350C, G2258A TLR2 и C745T TLR6 и риском ТБ путем сравнения с использованием различных генетических моделей [105]. Всего 16 исследований из 14 статей были включены в этот обзор. Значительные связи наблюдались между полиморфизмами 2258AA TLR2 (AA против AG + AG, ИЛИ 5,82, 95% ДИ 1.30-26.16, P = 0,02) и 745TT TLR6 (TT против КТ + СС, ИЛИ 0,61, 95 % ДИ 0.39-0.97, p = 0,04) и риском ТБ. При анализе подгрупп по этническому признаку, африканцы и испаноязычные американцы с аллелем 1805T TLR1, имели повышенную восприимчивость, в то время как азиаты и европейцы с аллелем 2258A TLR2 имели повышенную восприимчивость к ТБ. Мета-анализ показал, что G2258A TLR2 связан с повышенным риском туберкулеза, особенно у азиатов и европейцев. G1805T TLR1 связан с повышенным уровнем ТБ у африканцев и американских выходцев из Латинской Америки. C745T TLR6 связан со сниженным риском ТБ. Полученные результаты требуют подтверждения в будущих крупномасштабных функциональных исследованиях в различных популяциях.

Ранее сообщалось о связи между NOD2 и риском развития ТБ, но результаты предыдущих исследований остаются спорными. Для оценки связи между полиморфизмом NOD2 и риском ТБ был выполнен мета-анализ [106]. В общей сложности были включены 2215 случаев и 1491 контроля из 7 исследований случай-контроль. В мета-анализе была обнаружена значительная связь между полиморфизмом Arg702Trp и риском ТБ (OR = 0,43, 95% ДИ = 0.20-0.90, p = 0,02). Тем не менее, было найдено значимой связи между полиморфизмом Arg587Arg (OR = 1,31, 95% ДИ = 0.83-2.07, p = 0,25) и Gly908Arg (OR = 0,78, 95% ДИ = 0.21-2.87, p = 0,71) и риском ТБ. Настоящий мета-анализ показал, что полиморфизм Arg702Trp NOD2, вероятно, будет защитным фактором от туберкулеза. Тем не менее, полиморфизмы Arg587Arg и Gly908Arg не могут быть генетическими факторами риска для восприимчивости к ТБ.

Таким образом, большую роль в восприимчивости к туберкулезу и его развитию играют факторы хозяина. Имеется ряд доказательств в пользу генетической предрасположенности к ТБ. Проведены многочисленные исследования генов «кандидатов», и несколько исследований по масштабному сканированию генома с использованием анализа сцепления, однако в них было много несогласованности. Сложные признаки, такие

как восприимчивость к туберкулезу, наследуемость которых зависит от ряда генов, зависит от нескольких факторов, в том числе от межгенных взаимодействий и взаимодействия генов с окружающей средой. Показано, что многие важные гены могут влиять на туберкулез в сочетании с другими генами, но это могло быть не выявлено, потому что их индивидуальные эффекты не соответствовали критериям статистической значимости. Методологическими причинами противоречий между исследованиями могут быть различия в определении фенотипа заболевания - диагностических критериях туберкулеза, различия в дизайне эпидемиологических исследований, потенциальные различия подструктуры населения и неравновесное сцепление генов среди населения, а также комплексные генетические эффекты. Необходимо собрать достаточно данных, чтобы исследовать эти значимые биологические эффекты.

Таким образом, вышеприведенные эпидемиологические исследования, доказывают сложность и многофакторность туберкулеза, и свидетельствует о необходимости изучения движущих факторов риска и причинных механизмов развития заболевания, особенно в странах с сохраняющейся напряженной эпидемиологической ситуацией, как Казахстан. Распространение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза усиливает необходимость выявления условий и тенденций течения эпидемиологического процесса, вклада различных эндогенных и внешних факторов определяющих восприимчивость к туберкулезной инфекции и развитию резистентности к противотуберкулезным препаратам. Использование современных молекулярно-генетических методов, системный подход в изучении характеристик пациента, даст возможность оценить индивидуальный риск развития заболевания, возможное клиническое течение, ответ на лечение и тяжесть инфекции. Внедрение подходов основанных на персонализированной медицине в систему текущего эпидемиологического надзора позволит определить рациональные меры борьбы с эпидемией и повышения эффективности лечебно-профилактических программ.

## 2. Дизайн, материалы и методы исследования

### 2.1 Дизайн исследования

Для выполнения поставленной цели и задач исследования в настоящей работе применен комбинированный дизайн, который включает:

- 1) исследование случай-контроль
- 2) проспективное когортное исследование
- 3) молекулярно-эпидемиологическое исследование
- 4) исследования генетической восприимчивости к хозяину (человека) к туберкулезу.

*Исследование случай-контроль* проведено в четырех регионах Казахстана: г.Алматы, Алматинской, Костанайской, Кызылординской областях. Все участники исследования прошли 60-минутное самостоятельное компьютерное интервью в ACASI (Audio Computer-Assisted Self-Interview) на казахском или русском языках. При необходимости обученный персонал ЦИГЗЦА оказывал помощь участникам исследования. Сбор биоматериала для генотипирования (венозная кровь) осуществлен у всех участников исследования, давших согласие. Согласно утвержденным стандартным операционным процедурам (СОП) у больных ТБ осуществлен сбор существующей культуры МБТ. Для картирования индивидуальных данных сотрудниками ЦИГЗЦА определены и внесены в электронную базу GPS-координаты участников исследования.

*Проспективное когортное исследование* проведено в г.Алматы и Алматинской области. Все участники отслеживались в течение года. После прохождения базового интервью они были привлечены для проведения 6-ти и 12-ти месячных оценочных интервью.

#### *Выборка исследования*

Исследование было проведено в следующих регионах и кластерах:

- **город Алматы (7 - все районы):** Алатауский, Алмалинский, Жетысуский, Медеуский, Турксибский, Ауэзовский, Бостандыкский районы.
- **Алматинская область (6):** Алакольский район, Балхашский район, Енбекшиказахский район, Жамбылский район, г.Капчагай, Саркандский район.
- **Кызылординская область (8 - все):** Аральский, Жалагашский, Жанакорганский, Казалинский, Кармакшинский, г. Кызылорда, Сырдарьинский, Шиелийский.

Для репрезентативности выборки, равномерного представления городского и сельского населения в исследовании, в кластерную выборку в Костанайской области вошли все города области (4) и случайным образом выбранные районы (5).

**Костанайская область (9):** г.Аркалык, г. Костанай, г.Лисаковск, г. Рудный, Наурзумский район, Федоровский район, Мендыкаринский район, Житикаринский район, Костанайский район

#### *Размер выборки*

Размер выборки составил 1600 человек: больные впервые выявленным туберкулезом легких, здоровые контрольные участники (контактные из числа членов домохозяйств индекс-участников; внесемейные или внешние контроли).

#### *Критерии отбора*

Случаи определялись как новые случаи легочного ТБ, диагностированные не ранее трех месяцев от даты проведения скрининга.

#### *Универсальные критерии пригодности:*

- возраст 18 лет и старше на момент скрининга;
- наличие постоянного места жительства и адрес, по которому проживают не менее 3 месяцев;
- наличие других взрослых членов семьи, проживающих с ним вместе;
- способность свободно понимать и говорить по-русски или казахски;
- отсутствие серьезных психиатрических или когнитивных нарушений, способных помешать предоставлению информированного согласия и заполнению анкет проекта.
- отсутствие серьезных соматических заболеваний, которые могут привести к ухудшению и/или летальному исходу в течение года после скрининга (для участников когортного исследования в г.Алматы и Алматинской области).

## 2.2 Программа исследования

Программа исследования включает несколько основных этапов работы (таблица 1).

Таблица 1 - Программа исследования

Этапы исследования	Объекты исследования (количественная характеристика)	Предмет исследования	Методы исследования	Источники информации
1	2	3	4	5
<b>I. Формирование групп исследования в 4-х изучаемых регионах</b>				
Рекрутинг участников исследования	<i>Индекс-случаи</i> Прескринировано (744); Скринировано (566); Рекрутировано (563); <i>Семейный контроль</i> Скринировано (513); Рекрутировано (512); <i>Внешний контроль</i> Прескринировано (545); Скринировано (526); Рекрутировано (525)	1. Демографическое и социально-экономические показатели, образ жизни, статус здоровья, психическое здоровье, социальная поддержка, насилие и стигма, услуги в области здравоохранения	Случай контроль Проспективное исследование когорты Социологический (интервьюирование)	Форма прескрининга (1289) Форма скрининга (1605) Форма информированного согласия (1600) Базовая оценочная анкета в Датстат (1600)
Проведение 6 и 12 месячных интервью	1. Участники исследования (когорты) подлежащие наблюдению	1. Сравнительная оценка изучаемых переменных, эволюция случая, заражение контактных, исходы лечения, социальная адаптация больных ТБ, наличие стигмы, удовлетворенность лечением, качество жизни	Проспективное исследование когорты Социологический (интервьюирование)	Оценочная анкета 6 месяцев (360) Оценочная анкета 12 месяцев (325)

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
III. Сбор биоматериала и формирование банка ДНК в рамках основного исследования				
Сбор и транспортировка биообразцов в организации участвующие в проекте	Биообразцы: 1. Образцы цельной венозной крови (1559) 2. Образцы культуры МБТ (126) 2. Образцы ДНК МБТ (126)	2. Клинические и лабораторные данные: форма ТБ-01 (только для индекс-случаев)	Ретроспективный анализ Молекулярно-генетический Лабораторный	Индивидуальная регистрационная карта (1600)
IV. Дополнительный сбор биоматериала и формирование банка ДНК M. tuberculosis в рамках субкомпонента исследования				
Сбор культуры МБТ, лабораторной и клинической информации на больных новыми случаями ТБ (пациенты, имеющие положительную культуру МБТ)	ИРК (559) Образцы культуры МБТ (559) Образцы ДНК МБТ (559)	ИРК: 1) данные из истории болезни 2) характеристик а социально-профессионального статуса 3) характеристик а факторов риска 4) результаты лабораторного исследования мокроты	Ретроспективный анализ (Выкопировка данных из медицинской карты больного ТБ-01) Молекулярно-генетический	Индивидуальная регистрационная карта (ИРК) (559) Образцы ДНК МБТ (559)
V. Выделение ДНК и генетический анализ биоматериала				
Генетический анализ	ДНК выделенная из венозной крови ДНК МБТ	гены, полиморфизмы	Секвенирование, анализ геномной ДНК, методы генотипирования микобактерий (MIRU-VNTR--типирование), метод постановки ПЦР в реальном времени	ИРК, база данных
VI. Картографирование индивидуальных и популяционных данных				
Визуализация данных	Случаи ТБ и МЛУ ТБ, Индивидуальные и популяционные данные	Характеристики случаев и их координаты	Геоинформационное картирование, пространственное распределение показателя на основе весов обратных пропорциональных расстояний (spatial analysis)	База данных проекта

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
VII. Формирование единой базы данных проекта				
Контроль качества и обработка полученных данных	Заполненные анкеты в Датстат Заполненная компьютеризованная ИРК	-	Статистический	Компьютерные программы DatStat, SPSS 15,0, Excel, MSAccess 2010

### 2.3 Методы анализа данных применяемые в исследованиях случай-контроль и когортных исследованиях

В данной работе использовались два основных дизайна эпидемиологических аналитических исследований – исследование методом «случай-контроль» и когортное исследование. Исследование методом случай-контроль – это вид неконтролируемого эпидемиологического исследования, когда испытуемых включают в ту или иную группу, основываясь на наличии (случай) или отсутствии (контроли) у них заболевания, в нашем случае ТБ. В нашем исследовании были сформированы две контрольные группы – внутрисемейные и соседские контроли. Вывод о связи воздействующего фактора и заболевания осуществляется на основе сравнения подверженности воздействию фактору в группе случаев и контрольной группе. В его основе лежит следующее предположение: «Если поражение неким фактором является более распространенным среди случаев, чем среди контролей, то это воздействие может быть связано с заболеванием, и может являться причиной» [107]. Если какой-то фактор риска проявляется только среди случаев и нигде более, значит, существует строгая зависимость между этим фактором риска и заболеванием. Иными словами, мы хотим посмотреть, является ли воздействие определенного фактора риска более распространенным среди тех, кто заболел, и в этом случае мы говорим о наличии этого фактора риска. И, наоборот, если распространенность фактора выше среди тех, кто не заболел, это является свидетельством того, что фактор носит защитный характер.

Показатель, который вычисляют для того, чтобы определить насколько распространенным было воздействие фактора, называют шансом (odd) и вычисляют путем деления числа подвергшихся воздействию данного фактора на число не подвергшихся этому воздействию. Затем шанс среди случаев сравнивают с шансом среди контролей путем

деления. Отношение шансов (odds ratio, OR) связанное с воздействием определенного фактора вычисляют по следующей формуле:

$$OR = \text{Шанс для случаев} / \text{Шанс для контролей (ad/bc)}$$

В Алматинской области и г.Алматы было проведено когортное исследование, сформированы три когорты (больные ТБ, внутрисемейные с соседские контроли), которые были обследованы три раза – в начале исследования, через 6 и 12 месяцев. В процессе анализа будут использованы следующие переменные исхода: заболеваемость ТБ среди контролей, уровень стигматизации и дискриминации в отношении больных ТБ, характеристики здоровья и т.д. В каждой когорте будет определено число участников исследования с указанными характеристиками и вычислен риск наступления события путем деления на общее количество участников. Сравнение переменных исхода между когортами осуществляется с помощью вычисления показателя относительного риска (relative risk – RR), то есть результата деления риска в одной когорте на риск в другой когорте.

Исходя из вышеприведенных определений,  $OR > 1$  или  $RR > 0$  для факторов риска, и  $OR < 1$  или  $RR < 0$  для защитных факторов. Вследствие того, что исследование является выборочным, показатели, которые мы получаем, являются эстиматами, то есть представляют собой оценку истинного значения изучаемого показателя. Поскольку истинное значение не известно, оно оценивается путем вычисления 95% доверительного интервала (ДИ), который для 95% всех возможных выборок будет содержать истинное значение данного параметра (OR или RR). Это позволяет экстраполировать полученные данные от выборки случаев и контролей на популяцию населения в целом. Существуют три возможных интерпретации 95% доверительных интервалов соотношения шансов (OR) и относительного риска (RR) в зависимости от фактических значений его нижней и верхней границы:

- 1 верхнее и нижнее значение доверительного интервала больше единицы,
- 2 верхнее и нижнее значение доверительного интервала меньше единицы,
- 3 верхнее значение доверительного интервала больше единицы, а нижнее значение доверительного интервала меньше единицы.

В случае, когда верхняя и нижняя границы доверительного интервала больше единицы, мы можем утверждать, что истинное значение OR или RR для изучаемого фактора, которое находится в пределах указанных границ, также больше единицы. Это говорит нам о том, что изучаемый фактор является значимым для заболевания фактором

риска. В случае, когда обе границы доверительного интервала OR или RR меньше единицы, мы можем утверждать, что фактор является значимым для заболевания защитным фактором. В случае, когда верхнее значение доверительного интервала OR или RR больше единицы, а нижнее значение доверительного интервала меньше единицы, возникает ситуация неопределенности, потому что истинное значение OR или RR для изучаемого фактора может быть больше единицы (фактор риска) либо меньше единицы (защитный фактор). Поэтому в этом случае мы не можем сделать вывод о характере влияния изучаемого фактора.

В исследовании был использован «matching», который в переводе с английского означает «спаривание», в смысле образования устойчивых пар, то есть спаривание случаев и контролей. При спаривании отбор контролей осуществляется таким образом, чтобы они были схожи со случаями по одной или нескольким характеристикам. Цель спаривания заключается в том, чтобы исключить влияние потенциальных факторов смешивания (или смешивающих факторов) при изучении выбранных для исследования ассоциаций фактор-заболевание. Этим «спаривание» похоже на стратифицированный анализ, где для исключения влияния фактора смешивания анализ проводится отдельно по каждой из страт, каждая из которых имеет свое значение фактора смешивания. Спаривание является целесообразным, когда мы знаем, что (1) нет необходимости изучать ассоциацию выбранного фактора спаривания с заболеванием; (2) фактор спаривания относится к фактору риска заболевания, то есть является потенциальным фактором смешивания; (3) подбор «контролей» путем спаривания экономит временные и трудовые ресурсы; (4) когда размер выборки небольшой и мы хотим увеличить силу исследования, чтобы выявить факторы риска.

Статистический анализ данных исследования случай контроль состоит из двух основных этапов – одномерного и многомерного. В ходе одномерного анализа вычисляется значение соотношения шансов и его 95% доверительный интервал для каждого потенциального фактора воздействия (фактора риска или защитного фактора). При этом устанавливаются факторы, показавшие статистически значимую связь с ТБ (95% доверительный интервал соотношения шансов не содержит 1; значение  $p$  меньше 0,05). Полученные значения соотношения шансов являются грубыми (crude OR), они не учитывают влияния смешивающих факторов. Чтобы определить независимое влияние воздействующих факторов на исход, то есть получить уточненное значение соотношения шансов (adjusted OR), на этапе анализа данных используются несколько методов многомерного анализа данных (стратифицированный анализ – stratified analysis,

логистическая регрессия – logistic regression, анализ на основе уровня склонности – propensity score analysis). Из этих методов наибольшее распространение получила логистическая регрессия.

Для анализа данных, полученных от спаренных случаев и контролей (matched case-control study), используются стратифицированный анализ категориальных данных Мантеля-Хензеля и условная логистическая регрессия. Для многомерного анализа результатов когортного исследования будет использована негативная биномиальная регрессия. Перечисленные методы статистического анализа применены в настоящем исследовании. Сбор данных производился с использованием программы DatStat. Для обработки статистических данных была использована программа R.

## 2.4 Накопление и управление данными проекта

В проекте сбор и накопление данных осуществлялись на индивидуальном и популяционном уровне ( рисунок 1).

Индивидуальный уровень обеспечивался специально разработанными анкетами-интервью, а также клиническим сбором данных. Компьютеризированные анкеты-интервью были созданы с помощью системы Datstat ([www.datstat.com](http://www.datstat.com)), и были представлены тремя видами: базовые, 6 и 12-месячные интервью. DatStat является программным обеспечением для сбора и анализа данных, который широко используется для выполнения исследовательских проектов во всем мире. Преимущество программы заключается в возможности работы в online и offline и безопасном хранении данных. Она позволяет надёжно кодировать данные, а также проводить их обработку.

Индивидуальная регистрационная карта (ИРК) – написана на базе MS Access 2007 и используется для сбора клинической и лабораторной информации. База ИРК позволяет делать запросы и экспортировать данные в Excel и пакет SPSS для последующей статистической обработки данных.

Популяционный уровень – предназначен для сбора агрегированных данных, относящихся к районам, областям и республике в целом. Программной средой для этих данных является система НИСТ (Национальная Информационная Система по Туберкулезу), описанная в соответствующем разделе отчета. Сбор статистических данных производился из официальных источников: Национальный центр проблем туберкулеза, Агентство по статистике Республики Казахстан, Министерство Здравоохранения и Министерство охраны окружающей среды.

Интерактивные карты – являются универсальным методом для накопления, управлением и отображением данных. Интерактивная карта — это электронная карта, работающая в режиме двухстороннего диалогового взаимодействия человека (пользователя) и компьютера и представляет собой визуальную информационную систему. Важно отметить, что для интерактивных карт расширяется понятие информативности. Помимо информации, воспринимаемой пользователем при чтении карты, интерактивные карты обладают скрытой информацией, которую можно получить, выполнив на карте определенные действия (например, при наведении курсора на объект).

Основным программным пакетом является ArcGis (компания ERSI, <http://www.arcgis.com>), вспомогательными программами – MS Access, Excel, ExpertGPS. Геобазы позволяют использовать индивидуальные данные вместе со статистическими. ArcGIS представляет собой полную систему, которая позволяет собирать, организовывать, управлять, анализировать, обмениваться и распределять географическую информацию локально и посредством сетей ( рисунок 2 ). Карты проекта реализованы в локальном виде, т.е. в виде файлов ArcGis. Также разработаны сетевые версии карт с доступом через сайт проекта [http://tbkzproject.org/?page\\_id=1461](http://tbkzproject.org/?page_id=1461) . Подробные инструкции работы с локальной и сетевой версиях этого пакета картографии представлены в базе ArcGis <http://resources.arcgis.com> и <http://doc.arcgis.com/ru/arcgis-online/index.html>.

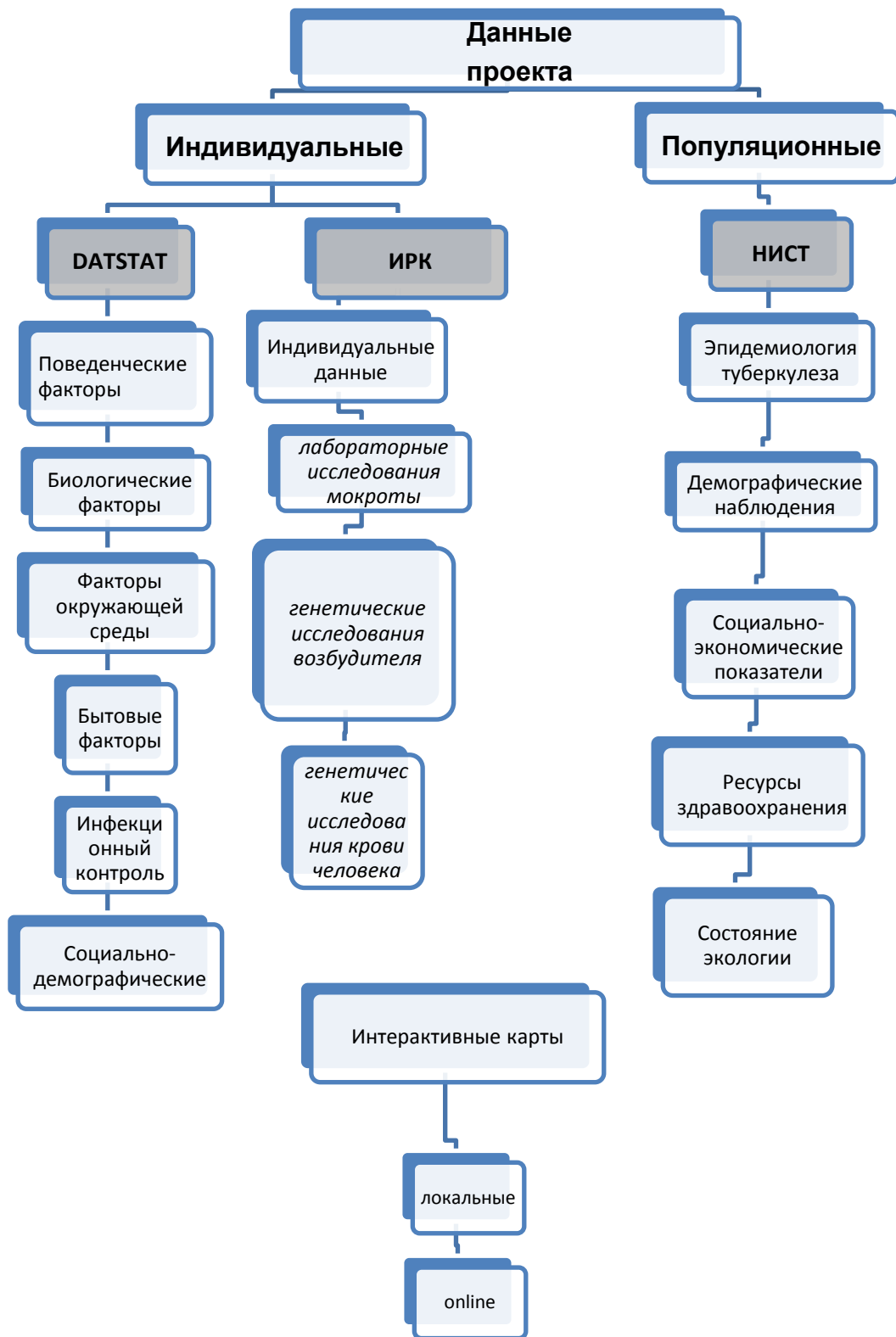


Рисунок 1 - Схема данных проекта



Рисунок 2 - Схема сетевого сервиса карт Arcgis

#### *Оборудование для проекта*

Для работы сотрудников проекта используется стандартное компьютерное оборудование: портативные компьютеры и рабочие станции базовой конфигурации (Pentium IV 1,7-2,6 Ghz, RAM 2-4 Gb, HDD – от 250 Gb, DVD-RW, Wi-Fi ). На всех компьютерах установлено лицензионное программное обеспечение OS Windows7-Windows8 , MS Office 2010, антивирус Касперского. Для работы в полевых условиях использованы портативные компьютеры стандартной конфигурации. Установлено лицензионное программное обеспечение, в том числе база данных для пилотного сбора данных, а также анкеты в формате DatStat. Для передачи собранных данных и связи использовалась 3G технология, предоставленная компанией Beeline. Для работы во всемирной сети использовано стандартное программное обеспечение с необходимым уровнем безопасности (firewall), корпоративный почтовый сервере SSL протоколом, SFTP сервер для передачи данных партнёрам. Для резервирования данных проекта используется внешние backup hdd диски с технологией шифрования данных.

#### *Данные проекта*

Все карты ГИС, программа НИСТ и вспомогательная информация были сохранены и выпущены на 3-х DVD. Все данные проекта сохраняются на отдельных жестких дисках, избранные, наиболее важные данные размещаются на сайте проекта <http://tbkzproject.org>.

## 2.5 Результаты выполнения полевых исследований в изучаемых регионах Казахстана

### 2.5.1 Общие количественные результаты выполнения полевой фазы исследования

Всего за весь период реализации полевой фазы на территории г. Алматы, Алматинской, Костанайской, Кызылординской областей в исследование рекрутировано 1600 участников соответствующих критериям отбора: а) согласившихся принять участие в исследовании; б) имеющих постоянное место жительства и адрес, по которому проживают не менее 3 месяцев; в) имеющих контактных; г) не имеющих психических и когнитивных нарушений; д) свободно владеющих казахским или русским языком. Проведен их компьютеризированный опрос в Датстат, заполнены индивидуальные регистрационные карты участников (ИРК), осуществлен сбор венозной крови (1559 образцов) и существующая культура МБТ (126 образцов). Все биологические образцы были транспортированы в лабораторию геномики ЦНЖ (г.Астана). Отказались от сдачи венозной крови 41 человек. В соответствии с протоколом исследования процедура сдачи венозной крови является добровольной и отказ не является критерием исключения из проекта.

Согласно протоколу исследования на всех участников исследования получены формы информированного согласия. Результаты и объем выполненных полевых исследований представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты выполненных полевых работ в количественном выражении

Объекты исследования	2012 г.	2013 г.	2014 г. (5 мес.)	Всего
<b>Основное исследование (интервью, сбор биоматериала)</b>				
Участники исследования (чел.)	182	773	645	1600
Образцы венозной крови (шт.)	182	754	623	1559
Образцы культуры <i>M.tuberculosis</i> (шт.)	18	37	71	126
<b>Субкомпонент исследования (сбор культуры <i>M.tuberculosis</i> для генотипирования)</b>				
Образцы культуры <i>M.tuberculosis</i> (шт.)	44	281	234	559

Всего проведено 2285 интервью с выездом в районы выборки изучаемых регионов (таблица. 3).

Таблица 3 – Общее количество компьютерных интервью в DatStat

Компьютерное интервью	Количество
Базовое интервью (baseline)	1600
Интервью 6 месяцев (6 month follow-up)	360
Интервью 12 месяцев (12 month follow-up)	325
<b>Всего</b>	<b>2285</b>

Рекрутинг индекс-участников и семейного контроля в четырех изучаемых регионах осуществлялся совместно с исполнителями проекта, прошедшими обучение процедурам исследования и этическим аспектам на тренинге.

В разрезе изучаемых регионов к 25 мая 2014 года в исследование набрано:

- г. Алматы – 134 человека;
- Алматинская область – 524 человек;
- Костанайская область – 427 человек;
- Кызылординская область - 515 человек.

Этапы рекрутинга и причины непригодности представлены на рисунке 3.

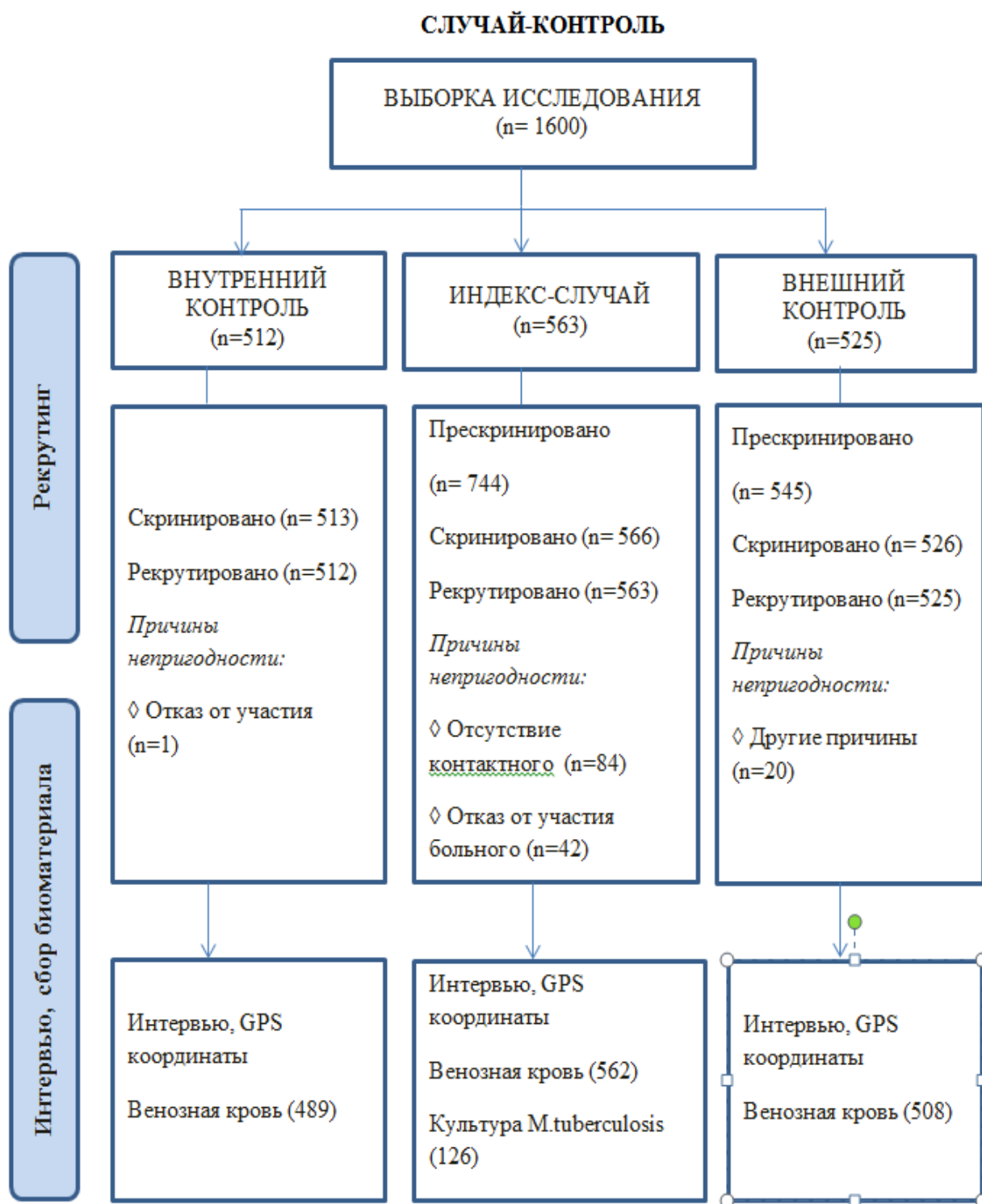


Рисунок 3 – Рекрутинг и сбор данных в исследовании случай-контроль

## 2.5.2 Количественные результаты выполнения проспективного исследования когорты в г.Алматы и Алматинской области

В рамках проспективного исследования когорт в г.Алматы и Алматинской области осуществлено наблюдение участников исследования в течение 12 месяцев.

### *Шестимесячные интервью участников исследования*

Целью проведения шестимесячного интервью является сравнительная оценка и характеристика изучаемых переменных (демографические, социально-экономические, поведенческие и т.д.), эволюция случая, заражение контактных, исходы лечения, социальная адаптация больных ТБ, наличие стигмы, удовлетворенность лечением.

Всего проведено 360 шестимесячных интервью с выездом к месту проживания участников. Каждый участник получил компенсацию в размере 2250 тенге за потраченное время. Процент удержания участников в исследовании (retention rate) составляет **90,45%**. Так, из 398 участников не прошли 6 месячное интервью 38 человек. Из них в г.Алматы - 15 человек; Алматинской области - 23 человек. Причинами стали смена контактных телефонов и адреса проживания (27 чел.), отказ от дальнейшего участия в исследовании (8 чел.), психофизическое состояние, не позволяющее пройти анкетирование (2 чел.), смерть (1 чел.). Из 38 человек индекс-участники составили 17 человек; контактные – 13 человек; внесемейные контроли – 8 человек.

### *Двенадцатимесячное интервью участников исследования*

Целью двенадцатимесячного интервью является оценка исходов и эффективности лечения для индекс-случаев, сравнительная оценка и характеристика комплекса изучаемых переменных в 3-х группах исследования.

Всего проведено 325 двенадцатимесячных интервью. Каждый участник получил компенсацию в размере 2250 тенге. Процент удержания участников (retention rate) был равен **81,7%**. Из 398 участников не прошли 12 месячное интервью 73 человека. Из них в г.Алматы - 22 человека; Алматинской области- 51 человек. Причинами неучастия были смена контактных телефонов и адреса проживания (54 чел.), отказ от дальнейшего участия в исследовании (14 чел.), психофизическое состояние, не позволяющее пройти анкетирование (1 чел.), смерть (4 чел.). По группам их число составило: индекс-участников – 21 человек; контактных – 22 человека; внесемейных контролей – 30 человек.

### 2.5.3 Дополнительный сбор культуры *M.tuberculosis* у больных новыми случаями ТБ в изучаемых регионах

С целью сбора биоматериала для генотипирования и создания банка ДНК осуществлен сбор культуры *M.tuberculosis* и клинико-лабораторной информации в четырех изучаемых регионах. Всего в рамках субкомпонента исследования осуществлен сбор культуры *M.tuberculosis* 559 больных новыми случаями ТБ в изучаемых регионах Казахстана, из них в г.Алматы - 148; Алматинской области - 50; Костанайской области - 211; Кызылординской области – 150 (таблица 4). Все образцы были транспортированы из регионов в НРЛ НЦПТ (г.Алматы). В референс-лаборатории культуры были инактивированы и в последующем доставлены в лабораторию геномики ЦНЖ НУ (г.Астана) с соблюдением правил техники безопасности и температурного режима.

Таблица 4 – Количество культур МБТ в разрезе регионов

<b>Регион</b>	<b>2012 г.</b>	<b>2013 г.</b>	<b>2014 г. (5 мес.)</b>	<b>Всего</b>
г.Алматы	8	60	80	148
Алматинская область	5	27	18	50
Кызылординская область	20	91	39	150
Костанайская область	11	103	97	211
<b>Итого</b>	<b>44</b>	<b>281</b>	<b>234</b>	<b>559</b>

Ответственными за сбор клинической и лабораторной информации и сбор культуры МБТ в рамках субкомпонента исследования были врачи-фтизиатры и бактериологи ПТД г.Алматы, г.Талдыкорган, г. Кызылорды и г. Костанай, прошедшие обучение исследовательским процедурам на тренинге 7-8 июня 2012 г. и имеющие сертификацию по этике Колумбийского университета. Протокол субкомпонента исследования одобрен этическими комитетами НЦПТ МЗ РК и ЦНЖ НУ.

### 2.5.4 Сбор и транспортировка биобразцов (венозной крови)

Забор крови осуществлялся согласно протоколу исследования, сотрудниками ЦИГЗЦА имеющими соответствующую сертификацию по этике и инфекционному контролю Колумбийского университета. Забор проводился в два вакутейнера объемом 9 мл и 4 мл венозной крови каждый. Пробирки, а также иглы и держатели к ним получены от ЦНЖ. Собранная кровь хранилась при температуре +4 °С. С момента забора образца от участника

до помещения в стационарный холодильник ЦИГЗЦА пробирки находились в сумке с хладоэлементами, обеспечивавшей данный температурный режим. Пробирки маркировались с указанием уникального персонального кода (ID) участника. На каждый образец крови заполнялась индивидуальная регистрационная карта участника

#### 2.5.5 Безопасность исследователей (персонала)

При проведении компьютеризированного опроса и сбора венозной крови у индекс-участников, согласно требованиям инфекционного контроля, в противотуберкулезных учреждениях города и области исследователи (координаторы по рекрутингу, медицинские сестры) были обеспечены индивидуальными средствами защиты: одноразовые халаты, шапочки и респираторы марки «KleenGuard, respirator FFP2D, M20, EN 149:2001 FFP2D». После работы средства защиты утилизировались в специальную корзину.

### 3 Комплексное изучение социально-экономических, поведенческих и биологических факторов индивидуального риска развития туберкулеза

#### 3.1 Оценка факторов риска развития ТБ по результатам исследования случай-контроль

В данной главе представлены результаты анализа демографических, социальных и поведенческих факторов риска развития ТБ на основании базового интервью в г. Алматы, Алматинской, Костанайской и Кызылординской областях, выбранных для проведения настоящего исследования. Дизайн «связанный случай-контроль» использован для оценки роли различных факторов путем сравнения индекс-случаев с контрольными из домохозяйств и случайным образом выбранных контрольных из сообщества.

Выборка включает 1600 человек рекрутированных в исследование в период с июня 2012 г по май 2014 г. Выборка разделена на три группы: 562 индекс-участника с зарегистрированным легочным ТБ; 515 контактных из домохозяйств участников и 523 внешних контрольных из сообщества.

Индекс-случаи определялись как новые случаи легочного ТБ, диагностированные в течение трех месяцев на момент проведения интервью. Другие критерии отбора были универсальными для всех участников исследования и включали: а) возраст 18 лет или старше на момент скрининга; б) наличие постоянного адреса и проживание по этому адресу более трех месяцев ; с) наличие других взрослых членов в домохозяйстве; е) свободное владение и понимание русского или казахского языка; ф) отсутствие серьезных психических или умственных нарушений, которые могли бы помешать возможности предоставить информированное согласие и пройти интервью. И контрольные из домохозяйств, и контрольные из сообщества не должны были иметь ранее диагностированные случаи легочного туберкулеза. Контактный из домохозяйства был связан с индекс-случаем по национальности. Контрольный участник из сообщества был из домохозяйства, выбранного случайным образом и расположенного поблизости от ТБ случая. Для выбора контактных участников из домохозяйств или сообщества использовался метод Киша, если в домохозяйстве проживало более одного контактного соответствующего критериям отбора.

В кластерную выборку по Алматинской области вошли 6 административных районов: Алакольский, Балхашский, Енбекшиказахский, Жамбылский, Саркандский районы и город Капчагай;

В городе Алматы (7 - все районы): Алатауский, Алмалинский, Жетысуский, Медеуский, Турксибский, Ауэзовский, Бостандыкский районы.

В Костанайской области (9): Аркалык г.а., Костанай г.а., Лисаковск г.а., Рудный г.а., Наурзумский район, Федоровский район, Мендыкаринский район, Житикаринский район, Костанайский район.

В Кызылординской области (8 - все): Аральский, Жалагашский, Жанакорганский, Казалинский, Кармакшинский, Сырдарьинский, Шиелыйский районы и город Кызылорда.

744 больных новыми случаями ТБ, зарегистрированные в этих регионах в период с апреля 2012 по март 2014, прошли предварительный скрининг, 566 из них отвечали критериям отбора и 562 согласились участвовать в исследовании.

#### *Сбор данных и методы статистического анализа*

Социально-демографическая, поведенческая информация была собрана среди участников в ходе 60-минутного аудио компьютерного самостоятельного интервью (ACASI). Инструмент исследования был запрограммирован в DatStat, пакете программного обеспечения, предоставляющем видео презентации вопросов и вариантов ответов в компьютере на казахском и русском языках. Все интервью проводились в отдельных комнатах, где ассистент исследователя при необходимости оказывал помощь участникам. Данные были собраны в период с июня 2012 по май 2014.

Статистический анализ проводился в R версии 3.0.1. Для исследования связей между ТБ-статусом и факторами риска, указанными в литературе, рассчитывались двухмерные соотношения шансов (СШ) Мантеля-Хенцеля. Для уточненной оценки эффекта была использована условная логистическая регрессия. Анализ проводился по двум базам данных путем сравнения индекс-случаев ТБ с соответствующими контролями из домохозяйств и внешними контролями (из сообщества). Переменные были включены в модели условной логистической регрессии, если уровень значимости (p-value) двухмерной связи был ниже 0,10 или они имели эпидемиологическую значимость. Переменные, включенные в окончательную модель: возраст, пол, страна рождения, образование, занятость, семейное положение, проживание в арендованном жилье, тюремное заключение, курение, регулярное употребление алкоголя, сахарный диабет, железодефицитная анемия, вирусный гепатит С и ВИЧ-инфекция. Прогностическая точность моделей регрессии оценивалась посредством классификационных таблиц.

#### *Социально-демографическая характеристика респондентов*

В целом в исследование вошло 1600 человек, из них 861 женщин (53,8%) и 739 мужчин (46,2%). В таблице 5 представлено распределение респондентов по полу, возрасту, уровню образования и социально-профессиональному статусу. В группе индекс-случаев

было больше лиц мужского пола (n= 309; 55,0%). В группе внутреннего контроля преобладали женщины (n=323; 62.7%), что обусловлено критериями включения в исследование, такими как проживание в одном домохозяйстве с индекс-участником и соответствие по возрасту (не младше/старше 10 лет). В выборку вошли респонденты различных возрастных групп. В группе больных новыми случаями легочного туберкулеза выявлено больше лиц молодого возраста - 18-24 лет (n=151; 26,9%) и 25-34 лет (n=163; 29,0%) по сравнению с внутрисемейным и внешним контролем.

Большинство участников исследования имели среднее (n=447; 27,9%) и среднее специальное образование (n=688; 43,0%). Высшее образование имели всего 17,9% респондентов. Разность значений по уровню образования не достоверна в трех группах сравнения.

Таблица 5 - Распределение участников исследования по полу, возрасту, уровню образования и социально-профессиональному статусу в разрезе изучаемых групп (n=1600)

		Индекс-случай		Внутренний контроль		Внешний контроль		Всего	
		Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
<b>Пол</b>	Женщины	253	45.0	323	62.7	285	54.5	861	53.80
	Мужчины	309	55.0	192	37.3	238	45.5	739	46.20
<b>Возраст</b>	18-24	151	26.9	55	10.7	70	13.4	276	17.30
	25-34	163	29.0	119	23.1	130	24.9	412	25.80
	35-44	98	17.4	120	23.3	133	25.4	351	21.90
	45-54	95	16.9	124	24.1	114	21.8	333	20.80
	55+	55	9.8	97	18.8	76	14.5	228	14.30
<b>Образование</b>	неполное среднее	41	7.3	45	8.7	36	6.8	122	7.60
	среднее	172	30.6	137	26.6	138	26.4	447	27.90
	среднее специальное	242	43.1	221	42.9	225	43.0	688	43.00
	незаконченное высшее	24	4.3	15	2.9	17	3.3	56	3.50
	высшее	83	14.8	97	18.8	107	20.5	287	17.90
<b>Социально-профессиональный статус</b>	Работник государственного сектора	104	18,5	122	23,7	159	30,4	385	24,1
	Работник негосударственного сектора	172	30,6	132	25,6	139	26,6	443	27,7
	Индивидуальный предприниматель	31	5,5	42	8,2	38	7,3	111	6,9
	Студент	50	8,9	13	2,5	16	3,1	79	4,9
	Пенсионер	96	17,1	108	21,0	86	16,4	290	18,1
	Безработный, способен работать	81	14,4	76	14,8	72	13,8	229	14,3
	Безработный, не способен работать	25	4,4	20	3,9	11	2,1	56	3,5

Значительная доля участников исследования работали в государственном и негосударственном секторе экономики (24,1 и 27,7% соответственно). На момент опроса не имели работу, при этом были способны работать 14,3% опрошенных. Среди индекс-случаев выявлено больше студентов (n=50; 8,9%), по сравнению с контролями.

По национальному статусу 75,6% опрошенных являлись казахами. На момент исследования 1060 респондентов, или 65,0%, состояли в браке. Среди индекс-случаев больше лиц никогда не состоявших в браке, что возможно обусловлено молодым возрастом индекс-участников (рисунок 4). Имели детей 77,7% опрошенных, из них каждый второй участник имел детей в возрасте до 18 лет.

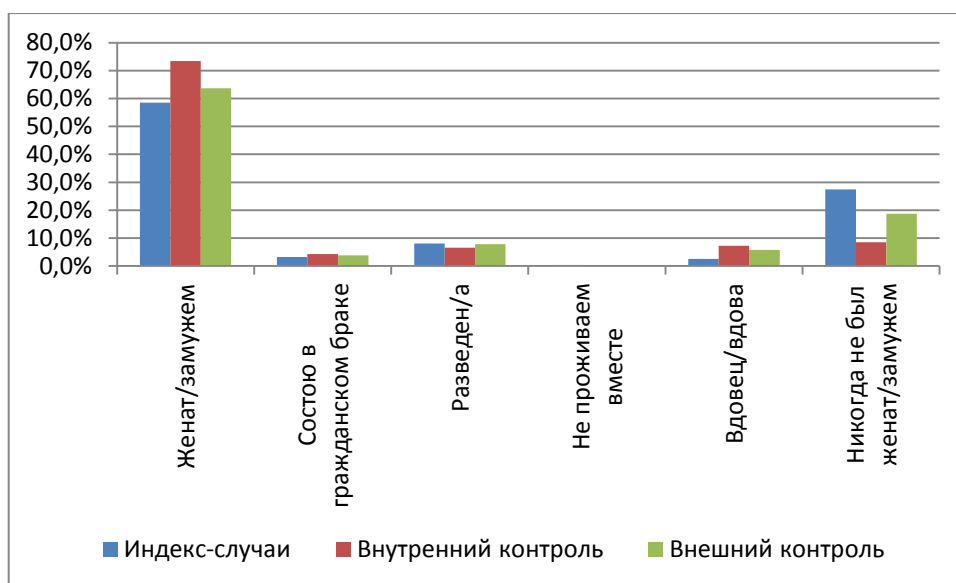


Рисунок 4 – Распределение участников исследования по семейному положению (n=1600)

В целом проживали в собственном доме или доме/квартире семьи 48,6% и 40,8% респондентов соответственно. Арендовали квартиру/дом практически каждый десятый опрошенный (9,4%). Проживали по два человека в одной комнате около 50% респондентов, более двух человек в одной комнате проживали в 6,5% домохозяйств.

Среди домохозяйств имели электричество - 99,7%, холодную воду - 80,1% и горячую воду - всего 32,1%. При строительстве домохозяйств использовались для покрытия полов: дерево – 67,9%, линолеум -21,9%, бетонная стяжка-5,8%; для покрытия крыши: шифер – 64,5%, цементное волокно – 19,2%, металл (жесть) – 19,2%; стен: кирпич – 24%, саман - 24%, каркасно-камышитовый материал -18,8% и бетон-10,6%. Большинство респондентов проживали в домохозяйствах использующих современные санитарно-гигиенические устройства. Так, выгребные ямы с настилом отметили 65,6% респондентов, сливной унитаз

с системой общей канализации – 28,3%. Разность значений по условиям проживания между больными ТБ и их контролями не достоверна.

В целом для приготовления пищи участники исследования использовали газ (84,5%), уголь (37,5%), дрова (38,3%) и электричество (5,5%). Основным источником питьевой воды в домохозяйствах являлись водопроводная вода (56,9%), колонка (27,7%) и колодец (7,3%). В качестве основного метода очистки питьевой воды опрошенные применяли ее кипячение и всего 7,7% респондентов использовали фильтры.

Почти все участники исследования имели мобильные телефоны (92,8%). Наличие городских телефонов отметили 60,1% респондентов, персональных компьютеров (45,6%) и собственного автомобиля (24,5%).

Финансовый долг на момент интервью имели 460 человек, или 28,8%. В течение последних 12 месяцев финансовую помощь от родственников, друзей, не проживающих в данном домохозяйстве, получали 10,2 % респондентов. Ответили, что в последние 90 дней не имели достаточно денег для покупки еды каждый день 27,5% респондентов.

#### *Знания о туберкулезе*

В целом респонденты показали высокую информированность о симптомах и путях передачи туберкулеза. В качестве основных симптомов заболевания опрошенные назвали кашель более 2-3 недель-64,5%, потливость по ночам-64,75%, потерю веса-65,4%, вялость-58,0%, потерю аппетита-58,9%, кровь в мокроте-55,9% и наличие боли в грудной клетке-51,8%. О воздушно-капельном пути передачи инфекции осведомлены 93,4% опрошенных. При подозрении на туберкулез каждый второй опрошенный ответил, что обратился бы к фтизиатру, 26,2% в городскую больницу и 24,1% в поликлинику. Знали о том, что туберкулез полностью излечим при правильном лечении, 94,3% участников исследования. 96,7% опрошенных были готовы принять дома своего члена семьи на поддерживающее лечение после стационара.

В группе больных новыми случаями ТБ, каждый пятый респондент сообщил, что кто-то из членов семьи когда-либо болел туберкулезом, 17,3% сообщили, что имели контакт с больным ТБ из близкого окружения (друзья, соседи, коллеги).

#### *Миграция и мобильность*

Все участники исследования в соответствии с критериями отбора граждане Казахстана и в большинстве своем (n=1461; 91,4%) были рождены в Казахстане. Незначительное

количество родились в России (2,7%), Узбекистане (2,9%) и других соседних странах. За последние 5 лет, 7,4% (n=119) респондентов проживали вне дома в течение трех и более месяцев, при этом среди индекс-случаев таких проживавших вне дома оказалось почти в 1,5 раза больше, чем среди внешних контролей (10,3% и 7,1%) и в 2 раза больше (10,3% и 4,7%), чем среди внутренних. При этом, только 6% респондентов (n=97) указывают на перемещение между странами и городами, что говорит о возможном пребывании в медицинских и пенитенциарных учреждениях.

#### *Тюремное заключение*

Около 4% респондентов находились когда либо в своей жизни в местах лишения свободы (n=59). Доля респондентов, отметивших пребывание в тюремном заключении среди индекс-участников (n=33; 5,9%) более чем в 2 раза превышает таковую среди внутренних и внешних контролей (n=13; 2,5% и n=13; 2,5% соответственно).

#### *Курение*

Потребление некурительного табака (насвай) когда-либо в жизни в группе индекс-участников было выше (n=51; 9,1%) по сравнению с обеими контрольными группами (n=16; 3,1% и n=24; 4,6% соответственно). Практически каждый второй индекс-участник отметил потребление курительного табака (n=250; 44,6%) когда либо в жизни. Среди внутренних и внешних контролей курение в течение жизни было распространено меньше, однако также было значительным и составляло n=147; 28,5% и n=172; 32,9% соответственно. За последний год курили 35,4% индекс-участников, что достоверно выше показателей курения за этот же период в группе внутренних и семейных контролей (n=16; 3,1% и n=24; 4,6% соответственно).

#### *Потребление алкоголя и наркотиков*

В целом выявлено низкое потребление алкоголя среди респондентов (n=94; 5,9%). Однако на отдельные вопросы, касающиеся собственного употребления алкоголя, либо отношения окружающих к потреблению, респонденты давали непоследовательные ответы, указывая на возможную неискренность. Например, на вопрос «Считаете ли Вы необходимым снизить свое потребление алкоголя», в среднем 8,8% респондентов ответили утвердительно и при этом количество таких ответов среди индекс-участников было выше (n=56; 10,0%), чем в контрольных группах (n=36; 7,0% и n=49; 9,4% соответственно).

Потребление наркотиков в целом среди респондентов было тоже низким. Неинъекционные опиоидные наркотики в среднем употребляли только 0,7% респондентов, однако количество таковых в группе индекс-участников было выше (1,2%), чем в группе внутренних и внешних контролей (0,4% в обеих группах). Только 0,6% (n=10) респондентов признались в употреблении инъекционного героина. При этом количество признавшихся в инъекционном использовании героина было выше в группе индекс-участников 0,9%, чем в группах внутреннего 0,4% и внешнего 0,6% контролей. Признались в употреблении марихуаны большее количество участников исследования (n=44; 2,8%), при этом при этом потребление марихуаны среди индекс-участников (n=26; 4,6%) более чем в 2 раза превышало потребление среди группы внешнего контроля (n=11; 2,1%) и более чем в 3 раза среди группы семейного контроля (n=7; 1,4% соответственно).

#### *Сопутствующие заболевания*

##### *Гепатит С*

Доля респондентов с выявленным гепатитом С выше в группе больных ТБ (n=12; 2,1%), чем в группах семейного и внешнего контроля (n=4; 0,8% и n=7; 1,3% соответственно).

##### *ВИЧ-инфекция*

Отмечается высокая доля лиц, прошедших тестирование на ВИЧ-инфекцию среди всех 3 групп (80% в среднем). При этом, среди индекс-участников доля прошедших тестирование гораздо выше и приближается к 100% (94,5%), что связано с обязательным обследованием на ВИЧ-инфекцию среди больных ТБ. В двух других группах доли составляют 75,9% (семейный контроль) и 68,8% (внешний контроль). Среди всех лиц с положительным результатом тестирования на ВИЧ (n=8; 0,5%), значительное число составляют индекс участники (n=7; 1,2%).

##### *Диабет*

Заболевания сердца были отмечены в среднем у 9,5% (n=152) респондентов, при этом у индекс-участников они были зафиксированы в меньшей мере (n=43; 7,7%). Была подтверждена роль диабета в качестве одного из ведущих факторов риска – в группе больных ТБ доля больных диабетом составила 7,1% по сравнению с двумя другими группами (0,6% и 1,1% соответственно).

### *Железодефицитная анемия*

Доля больных с железодефицитной анемией была достоверно выше среди индекс-участников (n=79; 14,3%), чем среди внутренних (n=58; 11,3%) и внешних (n=50; 9,6%) контролей.

### *Другие заболевания*

Доля больных раком среди индекс-участников также превышала таковую в двух других контрольных группах и составляла 1% и 0% соответственно. Доля заболеваний мочевыводящих путей в целом среди респондентов составляла 9,7%, а астмы и респираторного тракта 23,6%. При этом достоверных различий в распространенности этих заболеваний среди групп не отмечалось. Высокое артериальное давление (5,7%, 11,3% и 13,8%) заболевания суставов (3%, 5,2% и 6,5%) и хронические боли (11,2%, 15,7% и 18,2%) чаще встречались среди внутренних и внешних контролей, чем среди индексов.

## 3.2 Оценка связи социально-демографических, поведенческих и других признаков с новыми случаями ТБ с бактериовыделением и без бактериовыделения

Результаты бактериологии мокроты содержались в Индивидуальной регистрационной карте, которая заполнялась на каждый случай ТБ, включенный в исследование. На момент постановки диагноза среди 562 индекс-случаев положительные результаты бактериологии были отмечены у 201 (35,8%) больного, отсутствие бактериовыделения – у 356 (63,3%) больных. У пяти больных (0,9%) результаты бактериологии отсутствовали. Чтобы установить, модифицирует ли статус бактериовыделения состав факторов риска ТБ и силу их связи, нами был проведен статистический анализ потенциальных факторов риска отдельно для случаев ТБ с бактериовыделением и без бактериовыделения.

В состав изучаемых факторов риска вошли:

- Социально- демографические признаки
  - Пол
  - Возраст
  - Национальность
  - Семейное положение
  - Уровень образования
  - Статус занятости

- Характеристики уровня жизни
  - Проживание в арендованном жилище
  - Наличие долгов
- Миграция
  - Рождение за пределами Казахстана
  - Пребывание в течение трех месяцев и более в другом населенном пункте в течение последних пяти лет
- Опыт пребывания в местах лишения свободы
  - Поведенческие факторы
  - Курение
  - Употребление насвая
  - Опыт регулярного употребления алкоголя
  - Опыт употребления наркотиков
- Сопутствующие заболевания
  - Диабет
  - Болезни органов дыхания
  - Железодефицитная анемия
  - Известный положительный ВИЧ-статус
  - Известный положительный результат тестирования на вирусный гепатит С

Кроме того, были рассчитаны значения соотношения шансов ТБ с индексом массы тела и потерей веса в течение 12 месяцев, предшествующих исследованию.

Для изучения влияния статуса бактериовыделения на состав и силу связи факторов риска были рассчитаны значения соотношения шансов отдельно для триплетов (случай-семейный контроль-внешний контроль), в которых случаи ТБ были с бактериовыделением и без бактериовыделения, а также для всех триплетов вне зависимости от результатов бактериологии. Соотношения шансов также были распределены на две группы в зависимости от категории контролей, используемых для сравнения со случаями – семейные и внешние контроли. Таким образом, для каждого потенциального фактора риска или защитного фактора были вычислены шесть значений соотношения шансов, характеризующих связь ТБ с этим фактором, с использованием следующих шести наборов данных: все случаи ТБ и семейные контроли; случаи ТБ с бактериовыделением и семейные контроли; случаи ТБ без бактериовыделения и семейные контроли; все случаи ТБ и

внешние контроли; случаи ТБ с бактериовыделением и внешние контроли; случаи ТБ без бактериовыделения и внешние контроли (таблицы 6 и 7). Расчет значений соотношения шансов производился на основе модели условной логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной использовался статус ТБ (случай или контроль), а в число независимых переменных помимо изучаемого фактора входили все социально-демографические признаки (пол, возраст, национальность, семейное положение, уровень образования и статус занятости). В результате, при вычислении значений соотношения шансов было учтено влияние социально-демографических признаков как смешивающих факторов.

При сравнении случаев ТБ, имевших бактериовыделение на момент постановки диагноза, с семейными контролями были выявлены следующие факторы, статистически значимо связанные с ТБ-статусом: пол (женщины – защитный фактор), возраст (возрастная группа 18-24 лет – как фактор риска), национальность (по сравнению с казахами русские и представители других национальностей – защитный фактор), образование (среднее образование и ниже как фактор риска по сравнению с высшим образованием), семейное положение (состояние в браке как защитный фактор), опыт пребывания в местах лишения свободы, опыт миграции в течение последних пяти лет, употребление насвая, курение, опыт регулярного употребления алкоголя, опыт употребления наркотиков, диабет. Расчеты соотношения шансов для известного положительного статуса ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С был невозможен вследствие отсутствия этих инфекций у соответствующих контролей. При сравнении случаев ТБ без бактериовыделения с семейными контролями ряд вышеперечисленных факторов утратили статистическую значимость с ТБ. Остались следующие факторы, сохранившие статистическую значимость связи: возраст, семейное положение, опыт миграции, употребление насвая и диабет. К ним добавились наличие долгов и железодефицитная анемия. При сравнении значений соотношения шансов была обнаружена следующая закономерность: сила связи для большинства факторов риска для случаев ТБ без бактериовыделения была ниже, чем для случаев ТБ с бактериовыделением. Например, опыт миграции – соотношение шансов равно 5,29 и 3,08 для случаев ТБ с бактериовыделением и без бактериовыделения соответственно; курение – 3,63 и 1,38; употребление насвая – 6,89 и 2,46, опыт употребления наркотиков – 6,95 и 2,14; опыт регулярного употребления алкоголя – 6,46 и 1,19; опыт пребывания в местах лишения свободы – 4,67 и 3,16; диабет – 57,26 и 14,53.

Таблица 6 - Связь факторов с новыми случаями ТБ, с новыми случаями ТБ с бактериовыделением, с новыми случаями ТБ без бактериовыделения при сравнении случаев с семейными контролями

	Случаи n (%)	Случаи (МБТ+) n (%)	Случаи (МБТ-) n (%)	Семейные контроли n (%)	aOR* случаи vs семейные контроли	aOR* случаи (МБТ+) vs семейные контроли	aOR* случаи (МБТ-) vs семейные контроли
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Пол</b>							
Женщины	292 (52)	107 (53)	185 (52)	286 (55,5)	0,84 (0,63-1,13)	0,52 (0,28-0,97) **	1 (0,7-1,42)
Мужчины	270 (48)	95 (47)	171 (48)	229 (44,5)	1,0	1,0	1,0
<b>Возраст</b>							
18-24	151 (26,9)	46 (22,8)	104 (29,2)	55 (10,7)	5,9 (3,15-11,06) **	6,12 (1,91-19,56) **	6,68 (3,06-14,59) **
25-34	163 (29)	59 (29,2)	103 (28,9)	119 (23,1)	3,45 (2,02-5,91) **	2,48 (0,95-6,46)	4,49 (2,26-8,9) **
35-44	98 (17,4)	40 (19,8)	56 (15,7)	120 (23,3)	1,72 (1-2,96) **	1,44 (0,55-3,75)	1,86 (0,94-3,7)
45-54	95 (16,9)	35 (17,3)	60 (16,9)	124 (24,1)	1,75 (0,96-3,18)	1,19 (0,42-3,38)	2,31 (1,08-4,91) **
55+	55 (9,8)	22 (10,9)	33 (9,3)	97 (18,8)	1,0	1,0	1,0
<b>Национальность</b>							
Казахи	432 (76,9)	144 (71,3)	286 (80,3)	397 (77,1)	1,0	1,0	1,0
Русские	78 (13,9)	33 (16,3)	44 (12,4)	69 (13,4)	0,37 (0,13-1,03)	0,07 (0,01-0,96) **	0,45 (0,11-1,76)
Другие	52 (9,3)	25 (12,4)	26 (7,3)	49 (9,5)	0,52 (0,2-1,39)	0,06 (0-0,9) **	0,75 (0,24-2,34)
<b>Образование</b>							
Неполное среднее и ниже	41 (7,3)	18 (8,9)	23 (6,5)	45 (8,7)	2,04 (1,05-3,97) **	5,72 (1,5-21,83) **	1,54 (0,65-3,65) **
Среднее	172 (30,6)	56 (27,7)	115 (32,3)	137 (26,6)	2,53 (1,48-4,33) **	3,44 (1,26-9,43) **	2,15 (1,1-4,19) **
ПТУ, колледж	242 (43,1)	90 (44,6)	151 (42,4)	221 (42,9)	1,91 (1,22-2,99) **	1,73 (0,75-3,98)	1,96 (1,13-3,41) **
Высшее, включая незаконченное высшее	107 (19)	38 (18,8)	67 (18,8)	112 (21,7)	1,0	1,0	1,0

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Статус занятости</b>							
Имели работу, включая частных предпринимателей	307 (54,6)	114 (56,4)	191 (53,7)	296 (57,5)	1,03 (0,77-1,39)	1,06 (0,62-1,81)	1,08 (0,75-1,55)
Не имели работу (студенты, пенсионеры, безработные)	255 (45,4)	88 (43,6)	165 (46,3)	219 (42,5)	1,0	1,0	1,0
<b>Семейное положение</b>							
Состоят в браке	347 (61,7)	122 (60,4)	222 (62,4)	400 (77,7)	0,53 (0,35-0,79) **	0,48 (0,23-0,98) **	0,53 (0,31-0,9) **
Не состоят в браке	215 (38,3)	80 (39,6)	134 (37,6)	115 (22,3)	1,0	1,0	1,0
<b>Платят арендную плату за жилье</b>							
Нет	502 (89,3)	175 (86,6)	323 (90,7)	466 (90,5)	1,0	1,0	1,0
Да	60 (10,7)	27 (13,4)	33 (9,3)	49 (9,5)	1,46 (0,62-3,41)	1,68 (0,37-7,59)	1,59 (0,51-4,99)
<b>Имеют долги</b>							
Нет	400 (71,2)	153 (75,7)	244 (68,5)	355 (68,9)	1,0	1,0	1,0
Да	162 (28,8)	49 (24,3)	112 (31,5)	160 (31,1)	1,18 (0,81-1,71)	0,68 (0,35-1,31)	1,72 (1,06-2,77) **
<b>Имеют опыт пребывания в местах лишения свободы</b>							
Нет	541 (96,3)	190 (94,1)	348 (97,8)	508 (98,6)	1,0	1,0	1,0
Да	21 (3,7)	12 (5,9)	8 (2,2)	7 (1,4)	3,45 (1,3-9,11) **	4,67 (1,02-21,47) **	3,16 (0,64-15,52)
<b>Родились в Казахстане</b>							
Нет	50 (8,9)	20 (9,9)	30 (8,4)	41 (8)	1,75 (0,87-3,52)	2,58 (0,75-8,87)	1,66 (0,66-4,16)
Да	512 (91,1)	182 (90,1)	326 (91,6)	474 (92)	1,0	1,0	1,0
<b>В течение последних 5 лет жили в другом месте в течение 3-х и более месяцев</b>							
Нет	504 (89,7)	180 (89,1)	321 (90,2)	491 (95,3)	1,0	1,0	1,0
Да	58 (10,3)	22 (10,9)	35 (9,8)	24 (4,7)	3,71 (1,74-7,93) **	5,29 (1,32-21,25) **	3,08 (1,18-8,07) **

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Употребляли насвай</b>							
Нет	511 (90,9)	178 (88,1)	328 (92,1)	499 (96,9)	1,0	1,0	1,0
Да	51 (9,1)	24 (11,9)	28 (7,9)	16 (3,1)	2,87 (1,55-5,31) **	6,89 (1,98-23,92) **	2,46 (1,11-5,43) **
<b>Курили в течение последних 12 месяцев</b>							
Нет	363 (64,6)	110 (54,5)	251 (70,5)	397 (77,1)	1,0	1,0	1,0
Да	199 (35,4)	92 (45,5)	105 (29,5)	118 (22,9)	1,77 (1,3-2,41) **	3,63 (1,93-6,82) **	1,38 (0,94-2,03)
<b>Когда-либо употребляли алкоголь регулярно</b>							
Нет	524 (93,2)	180 (89,1)	341 (95,8)	495 (96,1)	1,0	1,0	1,0
Да	38 (6,8)	22 (10,9)	15 (4,2)	20 (3,9)	1,87 (0,96-3,64)	6,46 (1,48-28,28) **	1,19 (0,5-2,85)
<b>Употребляли наркотики</b>							
Нет	30 (5,3)	18 (8,9)	11 (3,1)	11 (2,1)	1,0	1,0	1,0
Да	532 (94,7)	184 (91,1)	345 (96,9)	504 (97,9)	3,07 (1,39-6,78) **	6,95 (1,7-28,38) **	2,14 (0,62-7,37)
<b>Был диагностирован диабет</b>							
Нет	522 (92,9)	176 (87,1)	342 (96,1)	512 (99,4)	1,0	1,0	1,0
Да	40 (7,1)	26 (12,9)	14 (3,9)	3 (0,6)	23,78 (6,81-82,99) **	57,26 (6,74-486,49) **	14,53 (2,76-76,41) **
<b>Была диагностирована астма или другие заболевания органов дыхания</b>							
Нет	430 (76,5)	152 (75,2)	277 (77,8)	398 (77,3)	1,0	1,0	1,0
Да	132 (23,5)	50 (24,8)	79 (22,2)	117 (22,7)	1,01 (0,58-1,74)	0,97 (0,36-2,59)	1,08 (0,54-2,16)
<b>Была диагностирована железодефицитная анемия</b>							
Нет	483 (85,9)	179 (88,6)	300 (84,3)	457 (88,7)	1,0	1,0	1,0
Да	79 (14,1)	23 (11,4)	56 (15,7)	58 (11,3)	1,41 (0,93-2,12)	0,88 (0,43-1,82)	1,82 (1,07-3,09) **

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Имеют известный положительный результат теста на вирусный гепатит С</b>							
Нет	550 (97,9)	194 (96)	353 (99,2)	511 (99,2)	1,0	1,0	1,0
Да	12 (2,1)	8 (4)	3 (0,8)	4 (0,8)	11,52 (1,38-96,2)**	-	3,18 (0,32-31,45)
<b>Имеют известный положительный результат теста на ВИЧ-инфекцию</b>							
Нет	555 (98,8)	198 (98)	353 (99,2)	515 (100)			
Да	7 (1,2)	4 (2)	3 (0,8)	0 (0)	-	-	-
<b>Индекс массы тела</b>							
<18,5	73 (13)	35 (17,3)	38 (10,7)	17 (3,3)	3,02 (1,6-5,71)**	10,64 (2,35-48,11)**	1,83 (0,84-3,97)
18,5-24,9	393 (69,9)	130 (64,4)	259 (72,8)	287 (55,7)	1,0	1,0	1,0
25-29,9	70 (12,5)	27 (13,4)	43 (12,1)	149 (28,9)	0,35 (0,24-0,53)**	0,36 (0,18-0,72)**	0,36 (0,21-0,61)**
30+	26 (4,6)	10 (5)	16 (4,5)	62 (12)	0,32 (0,18-0,57)**	0,29 (0,1-0,83)**	0,33 (0,16-0,68)**
<b>Потеря веса в течение последних 12 месяцев</b>							
Нет	342 (60,9)	104 (51,5)	236 (66,3)	490 (95,1)	1,0	1,0	1,0
Да	220 (39,1)	98 (48,5)	120 (33,7)	25 (4,9)	19,91 (10,15-39,06)**	28 (7,73-101,33)**	24,62 (9,84-61,62)**

\* aOR – adjusted odds ratio (уточненное соотношение шансов), вычислено на основе модели условной логистической регрессии с включением социально-демографических признаков (пол, возраст, национальность, семейное положение, занятость, уровень образования)

\*\* p<0,05

Таблица 7 - Связь факторов с новыми случаями ТБ, с новыми случаями ТБ с бактериовыделением, с новыми случаями ТБ без бактериовыделения при сравнении случаев с внешними контролями

	Случаи n (%)	Случаи (МБТ+) n (%)	Случаи (МБТ-) n (%)	Внешние контроли n (%)	aOR* случаи vs внешние контроли	aOR* случаи (МБТ+) vs внешние контроли	aOR* случаи (МБТ-) vs внешние контроли
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Пол</b>							
Женщины	292 (52)	107 (53)	185 (52)	283 (54,1)	0,87 (0,67-1,12)	1,11 (0,7-1,77)	0,81 (0,58-1,12)
Мужчины	270 (48)	95 (47)	171 (48)	240 (45,9)	1,0	1,0	1,0
<b>Возраст</b>							
18-24	151 (26,9)	46 (22,8)	104 (29,2)	70 (13,4)	3,25 (1,93-5,46)**	3,83 (1,48-9,95)**	3,51 (1,83-6,72)**
25-34	163 (29)	59 (29,2)	103 (28,9)	130 (24,9)	2,08 (1,31-3,29)**	1,84 (0,81-4,19)	2,46 (1,38-4,38)**
35-44	98 (17,4)	40 (19,8)	56 (15,7)	133 (25,4)	1,08 (0,68-1,73)	1,12 (0,51-2,44)	1,12 (0,61-2,05)
45-54	95 (16,9)	35 (17,3)	60 (16,9)	114 (21,8)	1,26 (0,77-2,06)	1,16 (0,49-2,72)	1,48 (0,79-2,78)
55+	55 (9,8)	22 (10,9)	33 (9,3)	76 (14,5)	1,0	1,0	1,0
<b>Национальность</b>							
Казахи	432 (76,9)	144 (71,3)	286 (80,3)	380 (72,7)	1,0	1,0	1,0
Русские	78 (13,9)	33 (16,3)	44 (12,4)	83 (15,9)	0,5 (0,26-0,96)**	0,22 (0,06-0,75)**	0,82 (0,36-1,89)
Другие	52 (9,3)	25 (12,4)	26 (7,3)	60 (11,5)	0,55 (0,31-0,99)**	0,76 (0,3-1,93)	0,39 (0,17-0,92)**
<b>Образование</b>							
Неполное среднее и ниже	41 (7,3)	18 (8,9)	23 (6,5)	36 (6,9)	1,99 (1,09-3,64)**	2,69 (0,93-7,81)	1,72 (0,81-3,67)
Среднее	172 (30,6)	56 (27,7)	115 (32,3)	138 (26,4)	1,71 (1,12-2,61)**	1,27 (0,61-2,64)	1,9 (1,11-3,24)**
ПТУ, колледж	242 (43,1)	90 (44,6)	151 (42,4)	225 (43)	1,54 (1,06-2,23)**	1,46 (0,78-2,73)	1,61 (1-2,58)**
Высшее, включая незаконченное высшее	107 (19)	38 (18,8)	67 (18,8)	124 (23,7)	1,0	1,0	1,0
<b>Статус занятости</b>							
Имели работу, включая частных предпринимателей	307 (54,6)	114 (56,4)	191 (53,7)	336 (64,2)	0,74 (0,56-0,99)**	0,95 (0,6-1,52)	0,61 (0,42-0,89)**
Не имели работу (студенты, пенсионеры, безработные)	255 (45,4)	88 (43,6)	165 (46,3)	187 (35,8)	1,0	1,0	1,0

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Семейное положение</b>							
Состоят в браке	347 (61,7)	122 (60,4)	222 (62,4)	353 (67,5)	1,03 (0,76-1,39)	1,25 (0,75-2,1)	0,97 (0,65-1,44)
Не состоят в браке	215 (38,3)	80 (39,6)	134 (37,6)	170 (32,5)	1,0	1,0	1,0
<b>Платят арендную плату за жилье</b>							
Нет	502 (89,3)	175 (86,6)	323 (90,7)	480 (91,8)	1,0	1,0	1,0
Да	60 (10,7)	27 (13,4)	33 (9,3)	43 (8,2)	1,36 (0,85-2,16)	1,03 (0,49-2,2)	1,44 (0,77-2,72)
<b>Имеют долги</b>							
Нет	400 (71,2)	153 (75,7)	244 (68,5)	385 (73,6)	1,0	1,0	1,0
Да	162 (28,8)	49 (24,3)	112 (31,5)	138 (26,4)	1,34 (0,98-1,82)	0,57 (0,32-1,03)	1,96 (1,32-2,91)**
<b>Имеют опыт пребывания в местах лишения свободы</b>							
Нет	541 (96,3)	190 (94,1)	348 (97,8)	515 (98,5)	1,0	1,0	1,0
Да	21 (3,7)	12 (5,9)	8 (2,2)	8 (1,5)	2,87 (1,11-7,43)**	4,71 (0,88-25,27)	1,58 (0,46-5,36)
<b>Родились в Казахстане</b>							
Нет	50 (8,9)	20 (9,9)	30 (8,4)	48 (9,2)	1,2 (0,73-1,97)	0,91 (0,42-1,99)	1,37 (0,7-2,68)
Да	512 (91,1)	182 (90,1)	326 (91,6)	475 (90,8)	1,0	1,0	1,0
<b>В течение последних 5 лет жили в другом месте в течение 3-х и более месяцев</b>							
Нет	504 (89,7)	180 (89,1)	321 (90,2)	486 (92,9)	1,0	1,0	1,0
Да	58 (10,3)	22 (10,9)	35 (9,8)	37 (7,1)	1,42 (0,82-2,47)	1,56 (0,54-4,48)	1,46 (0,73-2,95)
<b>Употребляли насвай</b>							
Нет	511 (90,9)	178 (88,1)	328 (92,1)	499 (95,4)	1,0	1,0	1,0
Да	51 (9,1)	24 (11,9)	28 (7,9)	24 (4,6)	2,33 (1,36-4)**	3,78 (1,5-9,51)**	2,29 (1,11-4,74)**
<b>Курили в течение последних 12 месяцев</b>							
Нет	363 (64,6)	110 (54,5)	251 (70,5)	387 (74)	1,0	1,0	1,0
Да	199 (35,4)	<b>92 (45,5)</b>	105 (29,5)	136 (26)	1,87 (1,36-2,58)**	2,73 (1,61-4,64)**	1,56 (1-2,43)**
<b>Когда-либо употребляли алкоголь регулярно</b>							
Нет	524 (93,2)	180 (89,1)	341 (95,8)	487 (93,1)	1,0	1,0	1,0
Да	38 (6,8)	22 (10,9)	15 (4,2)	36 (6,9)	1,1 (0,64-1,92)	1,72 (0,73-4,04)	0,72 (0,32-1,59)

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Употребляли наркотики</b>							
Нет	30 (5,3)	18 (8,9)	11 (3,1)	14 (2,7)	1,0	1,0	1,0
Да	532 (94,7)	184 (91,1)	345 (96,9)	509 (97,3)	2,17 (1,08-4,36)**	2,2 (0,86-5,64)	1,66 (0,51-5,45)
<b>Был диагностирован сахарный диабет</b>							
Нет	522 (92,9)	176 (87,1)	342 (96,1)	517 (98,9)	1,0	1,0	1,0
Да	40 (7,1)	26 (12,9)	14 (3,9)	6 (1,1)	10,58 (4,13-27,11)**	30,19 (5,84-156,12)**	5,02 (1,39-18,1)**
<b>Была диагностирована астма или другие заболевания органов дыхания</b>							
Нет	430 (76,5)	152 (75,2)	277 (77,8)	394 (75,3)	1,0	1,0	1,0
Да	132 (23,5)	50 (24,8)	79 (22,2)	129 (24,7)	0,98 (0,58-1,64)	1,48 (0,6-3,64)	0,76 (0,38-1,49)
<b>Была диагностирована железодефицитная анемия</b>							
Нет	483 (85,9)	179 (88,6)	300 (84,3)	473 (90,4)	1,0	1,0	1,0
Да	79 (14,1)	23 (11,4)	56 (15,7)	50 (9,6)	1,54 (1,02-2,35)**	0,71 (0,37-1,39)	2,82 (1,53-5,18)**
<b>Имеют известный положительный результат теста на вирусный гепатит С</b>							
Нет	550 (97,9)	194 (96)	353 (99,2)	516 (98,7)	1,0	1,0	1,0
Да	12 (2,1)	8 (4)	3 (0,8)	7 (1,3)	1,91 (0,66-5,55)	1,42 (0,33-6,07)	1,87 (0,33-10,58)
<b>Имеют известный положительный результат теста на ВИЧ-инфекцию</b>							
Нет	555 (98,8)	198 (98)	353 (99,2)	522 (99,8)			
Да	7 (1,2)	4 (2)	3 (0,8)	1 (0,2)	4,49 (0,53-37,99)	1,88 (0,19-18,85)	-
<b>Индекс массы тела</b>							
<18,5	73 (13)	35 (17,3)	38 (10,7)	21 (4)	2,29 (1,31-3,99)**	3,31 (1,27-8,67)**	2,06 (1,01-4,2)**
18,5-24,9	393 (69,9)	130 (64,4)	259 (72,8)	293 (56)	1,0	1,0	1,0
25-29,9	70 (12,5)	27 (13,4)	43 (12,1)	141 (27)	0,44 (0,31-0,63)**	0,44 (0,24-0,8)**	0,43 (0,28-0,68)**
30+	26 (4,6)	10 (5)	16 (4,5)	68 (13)	0,33 (0,19-0,58)**	0,44 (0,19-1,04)	0,3 (0,14-0,65)**
<b>Потеря веса в течение последних 12 месяцев</b>							
Нет	342 (60,9)	104 (51,5)	236 (66,3)	493 (94,3)	1,0	1,0	1,0
Да	220 (39,1)	98 (48,5)	120 (33,7)	30 (5,7)	9,44 (5,78-15,41)**	15,67 (6,15-39,94)**	7,8 (4,17-14,62)**

\* aOR – adjusted odds ratio (уточненное соотношение шансов), вычислено на основе модели условной логистической регрессии с включением социально-демографических признаков (пол, возраст, национальность, семейное положение, занятость, уровень образования) \*\* p<0,05

В целом, при сравнении с внешними контролями факторы риска выражены в меньшей степени, нежели при сравнении с семейными контролями. Анализ взаимосвязи ТБ с бактериовыделением и различных признаков при сопоставлении случаев ТБ с внешними контролями выявил меньшее количество факторов риска. К ним относятся: молодой возраст, принадлежность к казахской национальности, употребление насвая, курение и диабет. Но и эти факторы продемонстрировали меньшую связь, когда расчет показателей осуществлялся в группе ТБ без бактериовыделения с соответствующими внешними контролями.

Таким образом, мы можем констатировать, что случаи ТБ в зависимости от статуса бактериовыделения различаются по распространенности факторов риска. В группе случаев ТБ без бактериовыделения они выражены меньше. Кроме того, семейные контроли имеют больше защитных факторов и меньше факторов риска по сравнению с внешними контролями, что позволяет им не заболеть ТБ при наличии постоянного контакта и источником ТБ-инфекции в домохозяйстве. Особо следует отметить случаи ТБ без бактериовыделения, которые как установлено в исследовании, практически не отличаются от внешних контролей по степени распространенности факторов риска ТБ.

### 3.3 Многомерный анализ факторов риска туберкулеза в целом по выборке и в разрезе регионов

В модели условной логистической регрессии, включающей все случаи и внутрисемейные контроли, были выявлены следующие переменные, имеющие значимую связь с ТБ: возраст (18-24 по сравнению с 55 лет и старше: СШ=5,26 (95%ДИ=2,50-11,07); 25-34 по сравнению с 55 лет и старше: СШ=3,30 (95%ДИ=1,69-6,43); индекс массы тела (ИМТ<18.5 по сравнению с ИМТ $\geq$ 30: СШ=15,83 (95%ДИ=5,70-43,95); ИМТ=18.5-24.99 по сравнению с ИМТ $\geq$ 30: СШ=4,84 (95%ДИ=2,29-10,24)); имеют долги (СШ=1,64 (95%ДИ=1,00-2,69)); был диагностирован диабет (СШ=40,47 (95%ДИ=10,23-160,13)); состоят в браке (СШ=0,58 (95%ДИ=0,34-0,97)) (рисунок 5).

В многомерном анализе данных, проведенном среди всех случаев и внешних контролей, значимую связь с ТБ показали следующие признаки: возраст (18-24 по сравнению с 55 лет и старше: СШ=2,84 (95%ДИ=1,48-5,47); 25-34 по сравнению с 55 лет и старше: СШ=1,99 (95%ДИ=1,10-3,60); индекс массы тела (ИМТ<18.5 по сравнению с ИМТ $\geq$ 30: СШ=12,52 (95%ДИ=5,04-31,11); ИМТ=18.5-24.99 по сравнению с ИМТ $\geq$ 30: СШ=5,51 (95%ДИ=2,74-11,07); ИМТ=25.5-29.99 по сравнению с ИМТ $\geq$ 30: СШ=2,20

(95%ДИ=1,07-4,52)); проживают в арендованном жилище (СШ=1,86 (95%ДИ=1,07-3,22)); курили в течение последних 12 месяцев (СШ=1,94 (95%ДИ=1,26-2,99)); был диагностирован диабет (СШ=21,35 (95%ДИ=7,43-61,35)); имеют работу (СШ=0,68 (95%ДИ=0,48-0,96)) (рисунок 6).

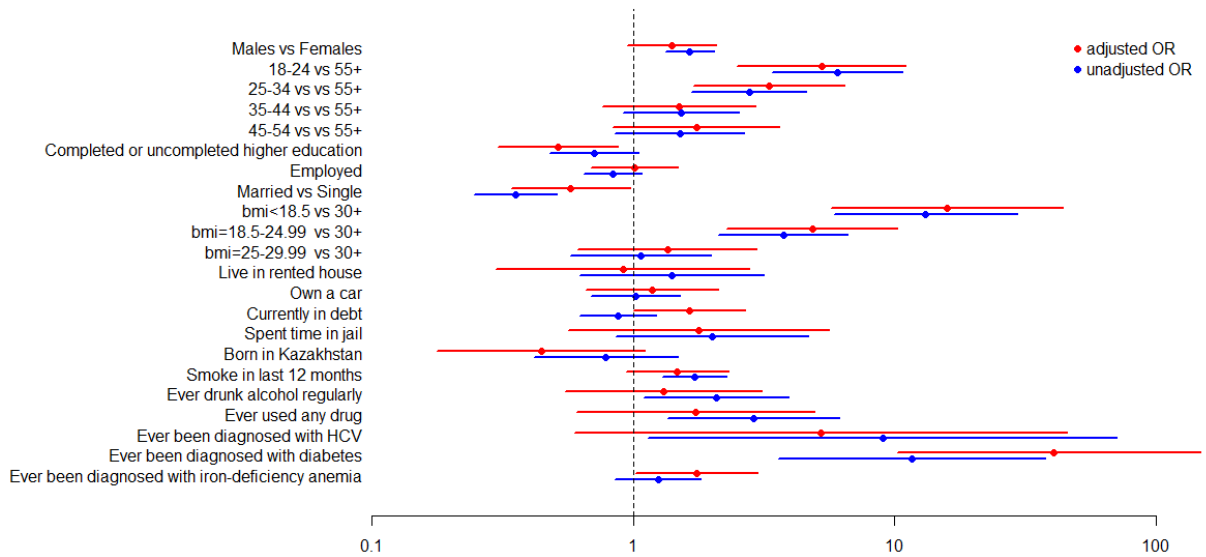


Рисунок 5 – Факторы, ассоциированные с ТБ среди индекс-случаев по сравнению с внутрисемейными контролями

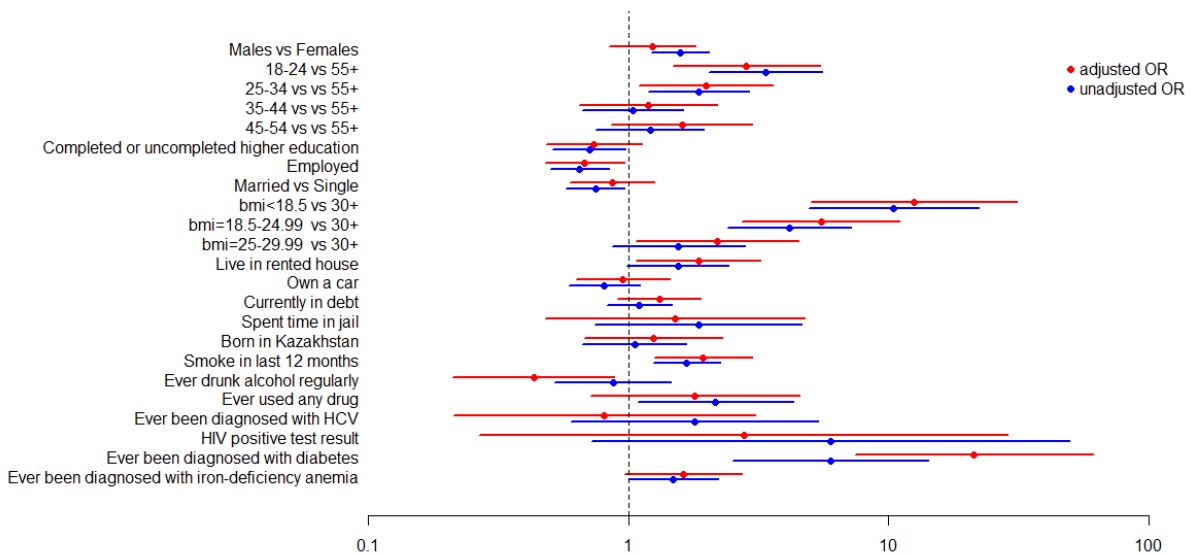


Рисунок 6 – Факторы, ассоциированные с ТБ среди индекс-случаев по сравнению с внешними контролями

*Анализ социально-демографических, поведенческих, биологических факторов риска туберкулеза в разрезе изучаемых регионов*

Модели условной логистической регрессии с ТБ статусом в качестве зависимой переменной были созданы отдельно для: 1) г.Алматы и Алматинской области; 2) Кызылординской области; 3) Костанайской области. Признаки, показавшие высокую связь с ТБ в общих моделях, показали также статистическую значимость в областных моделях. К этим признакам относится возраст, индекс массы тела и наличие диабета (таблицы 8,9,10). В отдельных региональных моделях факторами риска были социально-экономическое положение (образование, статус занятости, наличие долгов, проживание в арендованном жилище). Факт рождения в Казахстане был защитным фактором в Алматинской области и в г.Алматы. В Костанайской области в модели с внешними контролями этот же признак был фактором риска. Железодефицитная анемия была выявлена в качестве фактора риска в Кызылординской области.

Таблица 8 – Факторы, ассоциированные с ТБ, по сравнению с внутрисемейными и внешними контролями по результатам двух моделей условной логистической регрессии (г.Алматы и Алматинская область)

	Регрессионная модель «случай - внутренний контроль»			Регрессионная модель «случай - внешний контроль»		
	СШ	нижняя граница 95% ДИ	верхняя граница 95% ДИ	СШ	нижняя граница 95% ДИ	верхняя граница 95% ДИ
1	2	3	4	5	6	7
Мужчины vs Женщины	1,48	0,71	3,08	0,97	0,45	2,05
18-24 vs 55+	9,04	1,85	44,13	7,50	1,98	28,41
25-34 vs vs 55+	4,03	1,07	15,27	2,02	0,69	5,95
35-44 vs vs 55+	1,62	0,42	6,22	0,65	0,21	1,99
45-54 vs vs 55+	1,55	0,39	6,18	1,69	0,49	5,77
Высшее или незаконченное высшее образование vs среднее и ниже	1,04	0,37	2,93	0,66	0,27	1,66
Имеют работу, включая предпринимателей vs незанятые, включая пенсионеров и студентов	1,25	0,61	2,54	1,07	0,56	2,04
Состоят в браке vs Не в браке	0,30	0,11	0,84	0,42	0,21	0,84
ИМТ<18.5 vs 30+	12,66	2,13	75,20	8,02	1,80	35,71
ИМТ=18.5-24.99 vs 30+	3,15	0,88	11,29	2,97	0,92	9,57
ИМТ=25-29.99 vs 30+	0,81	0,19	3,53	0,97	0,26	3,66
Проживают в арендованном жилище	1,13	0,20	6,33	4,11	1,72	9,83

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7
Владеют автомобилем	0,76	0,28	2,08	0,82	0,36	1,88
Имеют долги	1,21	0,53	2,73	2,07	1,07	4,04
Имеют опыт пребывания в местах лишения свободы	0,53	0,06	4,80	0,32	0,04	2,53
Рождены в Казахстане	0,14	0,03	0,74	0,34	0,11	1,08
Курили в течение последних 12 месяцев	1,90	0,84	4,31	2,55	1,15	5,65
Когда-либо употребляли алкоголь регулярно	0,78	0,18	3,36	0,20	0,06	0,69
Когда-либо употребляли наркотики	0,79	0,12	5,29	2,00	0,21	18,84
Когда-либо диагностирован диабет	46,31	4,01	535,50	19,19	3,24	113,68
Когда-либо диагностирована железодефицитная анемия	1,48	0,57	3,88	1,38	0,54	3,52

Таблица 9 – Факторы, ассоциированные с ТБ, по сравнению с внутрисемейными и внешними контролями по результатам двух моделей условной логистической регрессии (Кызылординская область)

1	Регрессионная модель «случай - внутренний контроль»			Регрессионная модель «случай - внешний контроль»		
	СШ	нижняя граница 95% ДИ	верхняя граница 95% ДИ	СШ	нижняя граница 95% ДИ	верхняя граница 95% ДИ
1	2	3	4	5	6	7
Мужчины vs Женщины	1,61	0,78	3,32	1,66	0,79	3,48
18-24 vs 55+	7,75	2,06	29,13	0,43	0,12	1,57
25-34 vs vs 55+	3,86	1,24	11,98	0,98	0,30	3,15
35-44 vs vs 55+	1,18	0,39	3,53	0,59	0,18	1,95
45-54 vs vs 55+	2,10	0,55	8,05	1,54	0,44	5,39
Высшее или незаконченное высшее образование vs среднее и ниже	0,41	0,14	1,24	1,56	0,68	3,58
Имеют работу, включая предпринимателей vs незаняты, включая пенсионеров и студентов	0,59	0,28	1,26	0,26	0,12	0,53
Состоят в браке vs Не в браке	0,54	0,20	1,48	0,68	0,30	1,53
ИМТ<18.5 vs 30+	37,87	4,22	339,85	26,01	3,32	203,65
ИМТ=18.5-24.99 vs 30+	8,11	1,84	35,84	8,77	1,81	42,57
ИМТ=25-29.99 vs 30+	1,93	0,41	8,99	1,11	0,24	5,14
Проживают в арендованном жилище	3,52	0,31	40,30	2,61	0,48	14,24
Владеют автомобилем	2,48	0,78	7,92	1,61	0,61	4,26
Имеют долги	9,29	2,70	31,98	2,68	0,91	7,90

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7
Курили в течение последних 12 месяцев	1,59	0,63	4,04	3,57	1,35	9,40
Когда-либо диагностирован диабет	73,58	7,17	755,60	65,83	5,25	824,96
Когда-либо диагностирована железодефицитная анемия	25,81	3,31	201,10	34,15	2,71	430,82

Таблица 10 – Факторы, ассоциированные с ТБ, по сравнению с внутрисемейными и внешними контролями по результатам двух моделей условной логистической регрессии (Костанайская область)

	Регрессионная модель «случай - внутренний контроль»			Регрессионная модель «случай - внешний контроль»		
	СШ	нижняя граница 95% ДИ	верхняя граница 95% ДИ	СШ	нижняя граница 95% ДИ	верхняя граница 95% ДИ
Мужчины vs Женщины	1,44	0,67	3,08	1,40	0,61	3,19
18-24 vs 55+	1,60	0,36	7,12	5,84	1,29	26,39
25-34 vs vs 55+	1,87	0,44	7,99	2,57	0,70	9,47
35-44 vs vs 55+	1,63	0,39	6,85	2,00	0,54	7,31
45-54 vs vs 55+	1,20	0,29	5,05	3,56	0,99	12,84
Высшее или незаконченное высшее образование vs среднее и ниже	0,41	0,17	1,02	0,43	0,20	0,94
Имеют работу, включая предпринимателей vs незанятые, включая пенсионеров и студентов	0,78	0,38	1,58	1,21	0,52	2,86
Состоят в браке vs Не в браке	0,75	0,26	2,16	1,36	0,58	3,16
ИМТ<18.5 vs 30+	9,71	1,89	49,94	59,98	6,37	565,02
ИМТ=18.5-24.99 vs 30+	3,54	0,96	13,04	10,95	2,55	46,95
ИМТ=25-29.99 vs 30+	1,55	0,44	5,50	6,91	1,60	29,75
Проживают в арендованном жилище	0,13	0,01	2,26	0,55	0,15	2,00
Владеют автомобилем	1,71	0,43	6,78	0,58	0,29	1,15
Имеют долги	0,68	0,30	1,57	0,91	0,47	1,79
Рождены в Казахстане	0,75	0,21	2,71	3,42	1,17	10,00
Курили в течение последних 12 месяцев	1,82	0,83	4,01	1,40	0,58	3,38
Когда-либо употребляли алкоголь регулярно	1,28	0,41	4,03	1,19	0,37	3,85
Когда-либо употребляли наркотики	2,93	0,83	10,29	1,53	0,48	4,86
Когда-либо диагностирована железодефицитная анемия	1,64	0,74	3,66	1,25	0,52	2,98

### 3.4 Оценка значений популяционного атрибутивного риска развития ТБ

В ходе исследования нами были выявлены следующие факторы риска развития ТБ:

- Мужской пол
- Принадлежность к возрастной группе 18-24 года
- Принадлежность к казахской национальности
- Среднее образование и ниже
- Проживание не в браке
- Опыт пребывания в местах лишения свободы
- Опыт миграции в течение последних 5 лет
- Курение
- Употребление насвая
- Регулярное употребление алкоголя
- Употребление наркотиков
- Диабет

Часть установленных факторов риска относится к немодифицируемым, т.е. их нельзя контролировать или изменять, например, социально-демографические признаки. Другие признаки подвергаются внешнему воздействию и путем изменения их распространенности можно повлиять на заболеваемость ТБ. Чтобы оценить вклад фактора риска в общую заболеваемость в эпидемиологии широко используется популяционный атрибутивный риск, который показывает, какую долю случаев можно предотвратить, если элиминировать или полностью убрать этот фактор риска. Формула для расчета популяционного атрибутивного риска:

$$PAR = P_e (RR_e - 1) / [1 + P_e (RR_e - 1)],$$

где  $P_e$  – распространенность фактора риска в популяции,  $RR_e$  – относительный риск заболевания, связанный с данным фактором риска.

Учитывая дизайн нашего исследования (случай-контроль), мы не можем вычислить относительный риск. Но поскольку ТБ не относится к распространенным заболеваниям, то есть уровень заболеваемости не превышает 5%, для оценки значения относительного риска мы можем использовать значения соотношения шансов, рассчитанных на основе полученных данных. На последнем этапе было проведено уточнение значения популяционного атрибутивного риска на основе распространенности фактора риска среди больных ТБ. Результаты расчета популяционного атрибутивного риска представлены в таблице 11.

Таблица 11- Оценка значения популяционного атрибутивного риска для модифицируемых факторов риска

Модифицируемые факторы риска	Соотношение шансов при сравнении МБТ+ с внешними контролями	Распространение фактора риска среди внешних контролей (Pe)	Популяционный атрибутивный риск (PAR)
Опыт пребывания в местах лишения свободы	4,71	1,5%	2,6%
Опыт миграции в течение последних 5 лет	1,56	7,1%	1,9%
Курение	2,73	26,0%	15,5%
Употребление насвая	3,78	4,6%	5,7%
Регулярное употребление алкоголя	1,72	6,9%	2,4%
Употребление наркотиков	2,2	2,7%	1,6%
Диабет	30,2	1,1%	12,2%

Поскольку популяционный атрибутивный риск учитывает не только силу связи между фактором риска и ТБ, но также и распространенность фактора риска в популяции, ранжирование факторов риска на его основе отличается от ранжирования по силе ассоциации. Так, среди модифицируемых факторов риска наибольший вклад в заболеваемость ТБ вносит курение и диабет. Среди остальных факторов риска можно выделить употребление насвая, опыт пребывания в местах лишения свободы и регулярное употребление алкоголя.

Оценка атрибутивного риска позволила установить, что до 42% случаев туберкулеза может быть предотвращено, если элиминировать семь модифицируемых факторов риска. Значительная доля случаев ТБ обусловлена воздействием курения и сахарного диабета. Оба этих фактора риска обуславливают до 28% новых случаев туберкулеза. Остальные пять факторов риска, включая миграцию, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков и насвая, опыт пребывания в местах лишения свободы, ответственны за 14% случаев туберкулеза. Воздействие этих факторов ограничено относительно их низкой распространенностью среди населения.

### 3.5 Сравнительный анализ качества жизни больных ТБ в рамках проспективного исследования когорты

Качество жизни (КЖ), является комплексной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанной на его субъективном восприятии [108-110]. Согласно мнению экспертов ООН, социальная категория качества жизни включает 12 параметров, из которых на первом месте стоит здоровье.

В рамках когортного компонента исследования, проведенного в г.Алматы и Алматинской области нами проведен опрос больных легочным туберкулезом с целью оценить показатели качества жизни через 6 и 12 месяцев после включения в исследование. Оценка проводилась на основании субъективного восприятия индивида с использованием международного опросника ВОЗ (WHOQOL-BREF) по четырем шкалам: физическое и психологическое благополучие, самовосприятие, микросоциальная поддержка и социальное благополучие. Краткая версия опросника WHOQOL-BREF состоит из 26 вопросов с унифицированными ответами, 24 из них группируются в 4 шкалы, 2 вопроса (первый и второй) учитываются изолированно. Нами была использована уже ранее апробированная русская версия вопросника с обратным переводом на казахский язык. Дополнительных изменений в вопроснике не было. Ответы на каждый из 26 вопросов представляли собой шкалу от 1 до 5. Для определения значений характеристик качества жизни в каждой сфере по шкале от 0 до 100 сначала были вычислены средние значения ответов на каждый вопрос; затем они были агрегированы по четырем сферам. На заключительном этапе эти показатели были преобразованы линейно от 0 до 100 в зависимости от того представляют они наименее или наиболее благоприятные последствия для здоровья. Для всех шкал при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья максимальное значение было равно 100, то есть чем выше показатель по каждой шкале, тем лучше качество жизни по данному параметру.

Четыре сферы качества жизни включали себя следующие элементы:

- физическое здоровье

- ежедневная активность
- зависимость от медикаментов и медицинской помощи
- энергичность и усталость
- мобильность
- боль и дискомфорт

- сон и отдых
  - способность работать
- психологическое самочувствие
- внешний вид
  - отрицательные чувства
  - положительные чувства
  - самоуважение
  - духовность / религия / личные убеждения
  - мышление, обучение, память и концентрация
- социальные отношения
- персональные отношения
  - социальная поддержка
  - сексуальная активность
- характеристика окружения
- финансовые ресурсы
  - свобода, физическая безопасность и личная безопасность
  - медицинская и социальная помощь: доступность и качество
  - обстановка в семье
  - возможности для приобретения новой информации и навыков
  - участие и возможности для отдыха / досуга
  - физическая среда (загрязнение / шум / трафик / климат)
  - транспорт

Сбор данных о качестве жизни больных ТБ осуществлялся во время повторных опросов, т.е. по прошествии шести и двенадцати месяцев после начального измерения (базового оценочного интервью). Оба замера качества жизни имели 116 больных ТБ в г.Алматы и Алматинской области.

Характеристики качества жизни больных ТБ и их динамика представлены на рисунке 7. Установлено, что суммарная оценка по шкале «физическое здоровье» среди изучаемой группы в целом не превышала 78 баллов из 100 возможных на момент шестимесячного интервью. Вместе с тем, в динамике наблюдалось снижение показателя «физическое здоровье» до 70 баллов, что свидетельствует об ухудшении восприятия своего здоровья больными ТБ в течение года наблюдения.

Невысокие оценки получены по показателям психологического самочувствия и микросоциальной поддержки (69 баллов по каждой шкале соответственно). Данные показатели характеризуют наличие депрессии, тревожных переживаний, психическое неблагополучие и наличие поддержки или практической помощи со стороны семьи, друзей и окружения. Обращает на себя внимание статистически значимое ухудшение восприятия всех четырех сфер качества жизни в динамике.

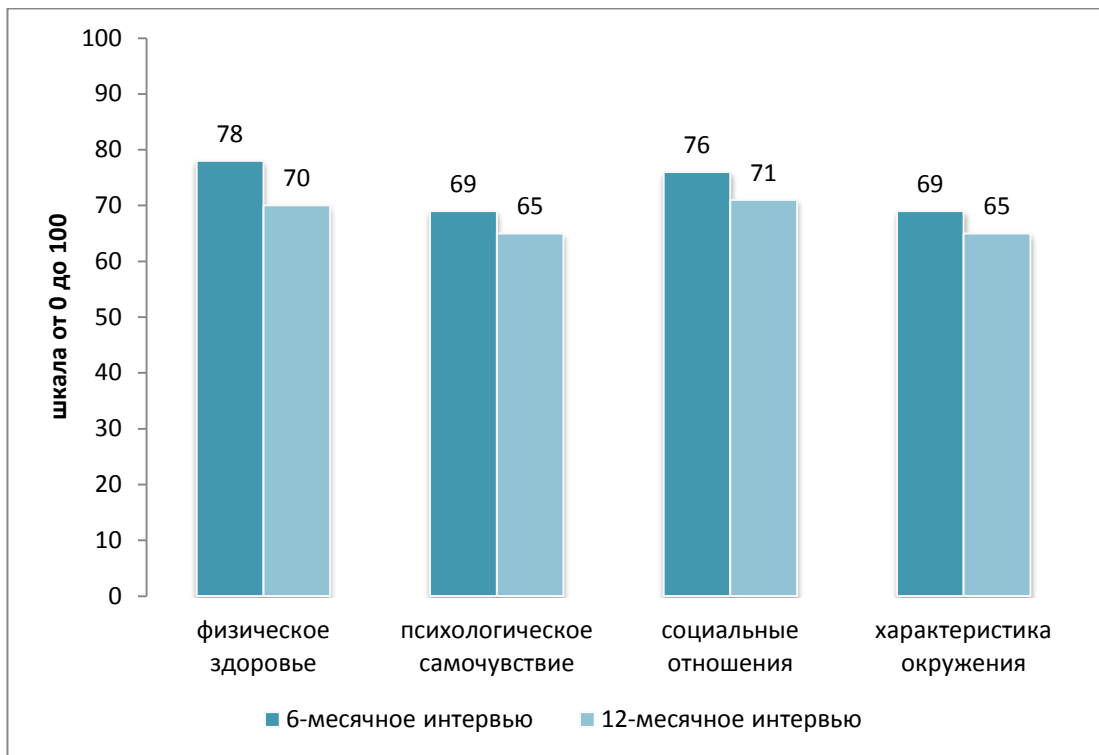


Рисунок 7 Качество жизни больных ТБ, измеренное по методике ВОЗ после 6 и 12 месяцев от базового (начального) исследования

Два вопроса анкеты, касающиеся самооценки качества жизни и самооценки здоровья учитывались изолированно. Установлено, что в целом больные удовлетворительно оценивали свое здоровье и качество жизни. Вместе с тем, при повторном измерении данные показатели были снижены на 4 пункта (Рисунок 8).

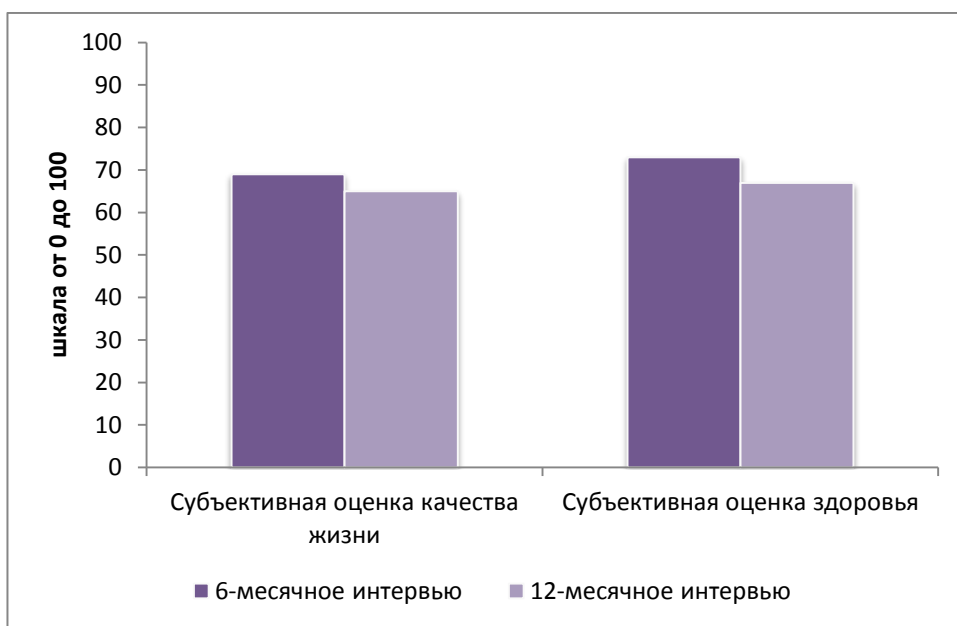


Рисунок 8 Субъективная оценка качества жизни больных ТБ и состояния их здоровья по шкале от 0 до 100 после 6 и 12 месяцев от базового (начального) исследования

Таким образом, сравнительный анализ средних по четырем шкалам показывает, что имеет место снижение всех показателей качества жизни среди больных ТБ в течение года наблюдения. Если принять во внимание, что больные ТБ были рекрутированы в исследование в течение трех месяцев с момента постановки соответствующего диагноза, все шестимесячные интервью проходили в течение шести-девяти месяцев, а двенадцатимесячные – двенадцати-пятнадцати месяцев после регистрации заболевания. Соответственно, первое измерение качества жизни в большинстве случаев совпадало по времени с прохождением противотуберкулезного лечения, а второе измерение имело место после завершения противотуберкулезного лечения. Ухудшение качества жизни после завершения лечения имеет объяснимые причины. Изменение образа жизни, вызванное переменной статуса (от длительного периода болезни к здоровому состоянию), может быть сопряжено с проблемами социальной адаптации и повышенным уровнем стресса. Больные, особенно из социально-уязвимых слоев населения, не могут обеспечить необходимые для реабилитации условия проживания и питания, что гарантировалось государством в условиях стационара. Ухудшение качества жизни, которое воспринимается больными ТБ после завершения лечения, свидетельствует об актуальности мероприятий по реабилитации выздоровевших людей с целью их возвращения к нормальной деятельности, трудовой и социальной адаптации.

Таким образом, на основании вышеприведенного комплексного анализа данных были сделаны следующие **ВЫВОДЫ**:

- Статистически значимую и устойчивую связь с ТБ имели следующие модифицируемые и немодифицируемые факторы: молодой возраст, мужской пол, образование (неполное среднее и среднее), пребывание в местах лишения свободы, миграция (в том числе внутренняя), курение (включая насвай), употребление наркотиков, низкий индекс массы тела и наличие сахарного диабета.
- Выявлены региональные особенности распределения факторов риска ТБ. В отдельных регионах факторами риска были социально-экономическое положение (образование, статус занятости, наличие долгов, проживание в арендованном жилище). Факт рождения в Казахстане был защитным фактором в Алматинской области и г.Алматы. Железодефицитная анемия была выявлена в качестве фактора риска в Кызылординской области.
- Установлены значимые различия в распространенности факторов риска между больными туберкулезом с бактериовыделением (МБТ+) и без бактериовыделения (МБТ-). У больных туберкулезом без бактериовыделения выявлена меньшая выраженность выявленных факторов риска, что делает эту группу схожей с общей популяцией, представленной в этом исследовании группой внешнего контроля.
- Оценка атрибутивного риска позволила доказать, что до 42% случаев туберкулеза может быть предотвращено, если элиминировать семь модифицируемых факторов риска. Значительная доля случаев ТБ обусловлена воздействием курения и сахарного диабета. Оба этих фактора риска обуславливают до 28% новых случаев туберкулеза. Остальные пять факторов риска, включая миграцию, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков и насвая, опыт пребывания в местах лишения свободы, ответственны за 14% случаев туберкулеза.
- Отмечено снижение всех показателей качества жизни среди больных ТБ через 12 месяцев после включения в исследование, что свидетельствует о снижении субъективной оценки своего здоровья и качества жизни после завершения больными противотуберкулезного лечения. Это подтверждает актуальность мероприятий по реабилитации выздоровевших людей с целью их возвращения к нормальной деятельности, трудовой и социальной адаптации.

Данное исследование имеет ряд сильных сторон. Прежде всего, это первое исследование «случай-контроль» в Республике Казахстан, позволяющие последовательно

оценить сложные факторы риска ТБ и их влияние. Оно также имеет ряд ограничений, например, данные были перекрестные, что не позволяло нам определить временные связи между факторами риска и инфекцией ТБ. Поскольку данные, полученные в этом исследовании, включают в себя только информацию со слов респондентов, ошибка памяти может быть еще одним ограничивающим фактором.

## 4 Оценка факторов определяющих развитие лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и исходы лечения

### 4.1 Факторы риска развития лекарственной устойчивости в Казахстане

По оценкам ВОЗ, в 2012 г. было зарегистрировано около 450 000 случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ). В Казахстане в настоящее время отмечается высокая распространенность МЛУ ТБ.

Нами изучены данные эпидемиологического надзора за случаями ТБ зарегистрированными в период с 1 января 2007 по 31 декабря 2012 г.. Для изучения факторов, связанных с лекарственно устойчивым ТБ, были использованы модели множественной логистической регрессии. В качестве индикатора МЛУ ТБ было использовано отнесение больного к IV категории, который включает случаи множественной и широкой лекарственной устойчивости, а также полирезистентного ТБ с исходом «неудача лечения».

Из Национального регистра больных ТБ были проанализированы индивидуальные данные 160 738 пациентов, в том числе 85 908 (53%) новых случаев легочного ТБ. В общей сложности 14 252 (17%) случаев легочного ТБ были классифицированы как лекарственно устойчивые, в том числе 9 082 (64%) случаев выявлены как лекарственно устойчивые через три месяца и более после их первичной регистрации. Медиана времени от первичной регистрации до выявления случая МЛУ ТБ составила 4 месяца. В течение трех месяцев со дня регистрации пациенты с большой долей вероятности классифицировались как МЛУ ТБ или ШЛУ ТБ, если они: были мужского пола (AOR [adjusted odds ratio] = 1.10, 95% CI [confidence interval] = 1.03-1.16), моложе (AOR = 0.99, 95% CI = 0.99-0.99), имели контакт с ТБ больным (AOR = 1.80, 95% CI = 1.63-1.99), имели диабет (AOR = 2.84, 95% CI = 2.46-3.28), были ВИЧ-инфицированными (AOR = 2.60, 95% CI = 2.11-3.20) (рисунок 9).

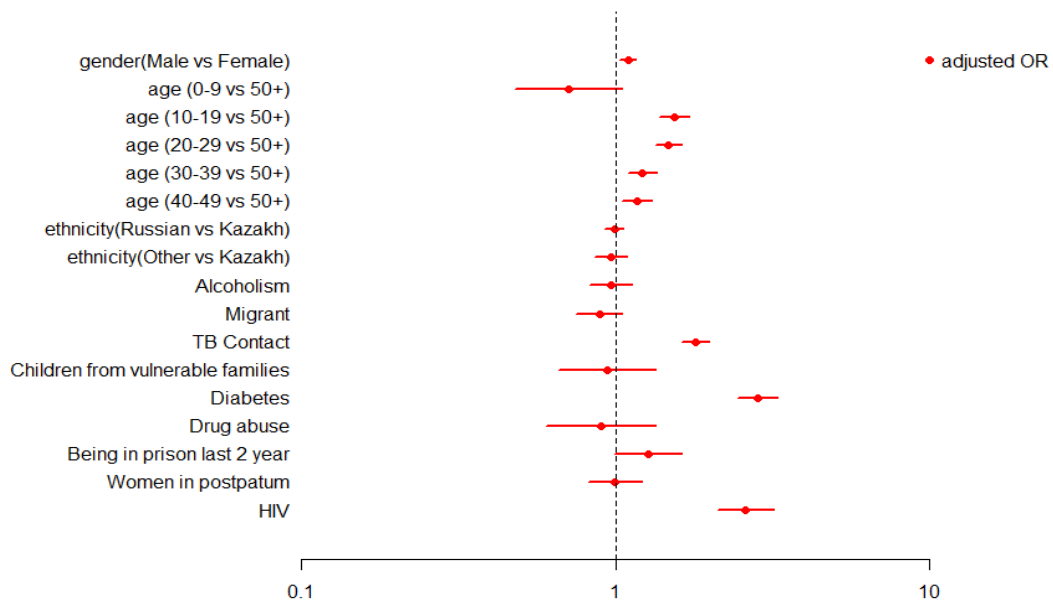


Рисунок 9 – Факторы риска перевода больного ТБ в четвертую категорию в течение первых трех месяцев после регистрации

К концу периода наблюдения пациенты с большей вероятностью классифицировались как МЛЮ ТБ, если они: были мужского пола (AOR = 1.15, 95% CI = 1.10-1.19), моложе (AOR = 0.99, 95% CI = 0.99-0.99), детьми из уязвимых групп (AOR = 1.33, 95% CI = 1.07-1.65), мигрантами (AOR = 1.35, 95% CI = 1.22-1.49), сообщали об алкогольной зависимости (AOR = 1.77, 95% CI = 1.63-1.93), имели контакт с больными ТБ (AOR = 2.23, 95% CI = 2.08-2.38), отбывали наказание в последние два года (AOR = 1.70, 95% CI = 1.45-1.99), имели диабет (AOR = 4.07, 95% CI = 3.69-4.50), были ВИЧ-инфицированными (AOR = 1.51, 95% CI = 1.28-1.78) (рисунок 10).

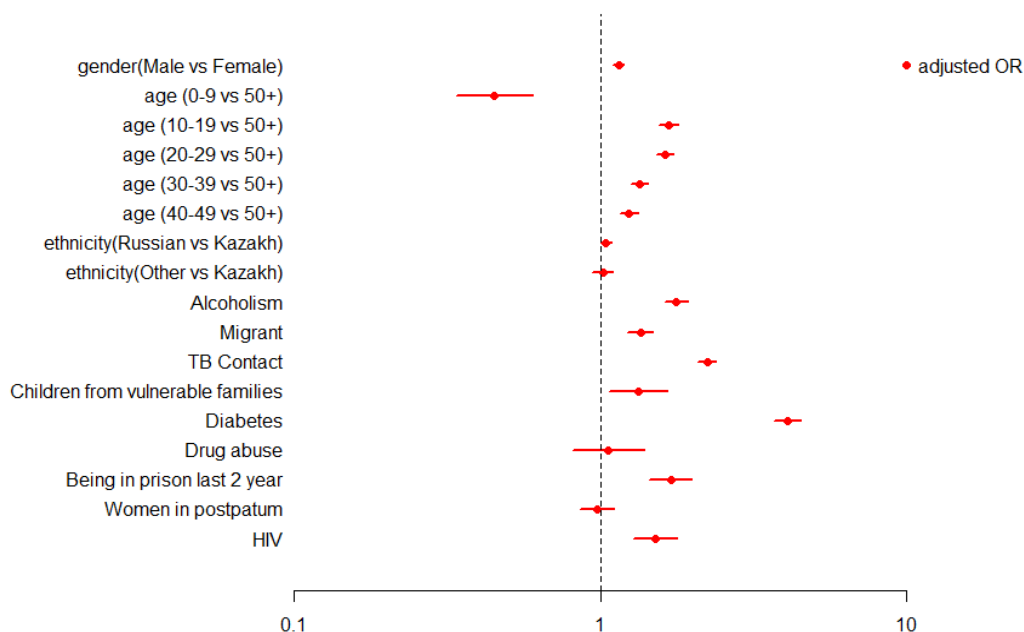


Рисунок 10 - Факторы риска перевода больного ТБ в четвертую категорию вне зависимости от периода наблюдения

Факторы, связанные с ранней регистрацией МЛУ ТБ (в течение первых трех месяцев), включают коморбидность с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом. Последующее выявление МЛУ ТБ связано с социальными и поведенческими факторами, такими как миграция, злоупотребление алкоголем, и опыт тюремного заключения. Выявленные социальные и поведенческие факторы риска должны быть учтены для своевременного выявления больных ТБ с риском развития МЛУ ТБ. Поведенческие и социальные интервенции, направленные на уязвимые слои населения, должны быть разработаны и внедрены в комплексный пакет лечебных услуг в целях обеспечения приверженности к лечению и профилактики МЛУ ТБ.

#### 4.2 Влияние ВИЧ-инфекции на исходы лечения и развитие лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам среди новых случаев туберкулеза

В глобальном масштабе значительная часть случаев ТБ регистрируется среди людей, живущих с ВИЧ. Наличие ВИЧ-инфекции осложняет течение ТБ, увеличивает вероятность неблагоприятных исходов, включая развитие лекарственной устойчивости. На основе данных Национального электронного регистра больных ТБ были проанализированы основные эпидемиологические тенденции сочетанной инфекции ВИЧ-ТБ среди больных

ТБ, а также влияние ВИЧ-инфекции на исходы лечения и развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ ТБ).

Использованы данные о новых случаях ТБ, зарегистрированных в 2007-2012 годах в Национальном электронном регистре больных ТБ (всего – 98 801 случаев; в 2007 году – 18 748 случаев; в 2012 году – 13 729 случаев). В качестве индикатора МЛУ ТБ было использовано отнесение больного к IV категории, которая включает случаи множественной и широкой лекарственной устойчивости, а также полирезистентного ТБ с исходом «неудача лечения». Лечение считалось успешным, если были зарегистрированы исходы лечения «вылечен» или «лечение завершено». Использованы внесенные в регистр результаты тестирования на ВИЧ-инфекцию. Результаты тестирования на ВИЧ доступны для большинства случаев (>95%).

В 2007 г. было зарегистрировано 16 848 случаев ТБ, а 2012 – 11 863 случаев ТБ (заболеваемость в 2007 г. составила 109,4 на 100 000 населения, 2012 г – 71,4 на 100 000 населения) (рисунок 11). При этом наблюдался рост количества ВИЧ положительных среди новых случаев с 79 случаев в 2007 году до 225 случаев в 2012 г. С учетом снижения новых случаев ТБ и повышения случаев ВИЧ инфекции, распространенность ВИЧ среди новых случаев выросла практически в 4 раза – с 0.5% до 1.9% (рисунок 12).

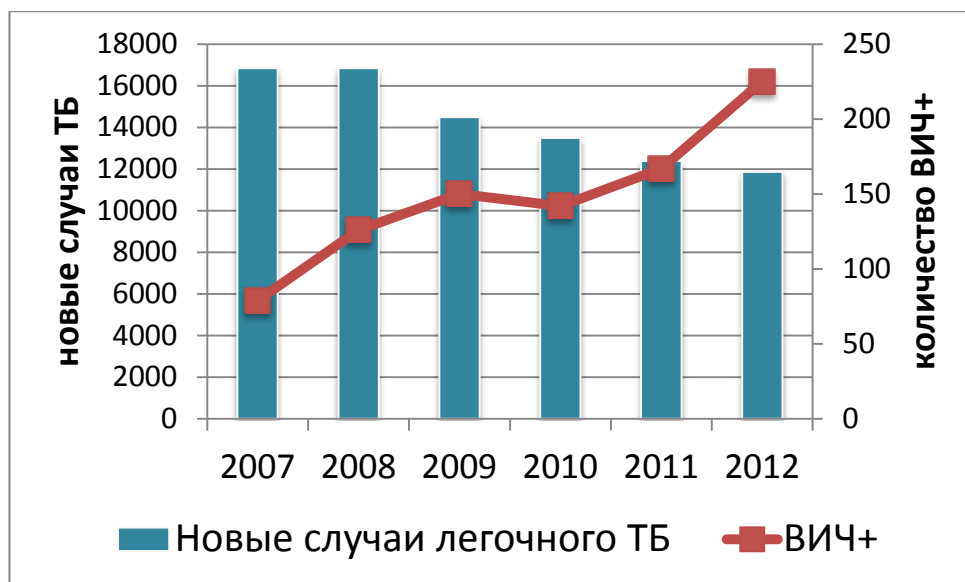


Рисунок 11 - Количество новых случаев легочного ТБ: всего и с положительным ВИЧ-статусом (Казахстан, 2007-2012)

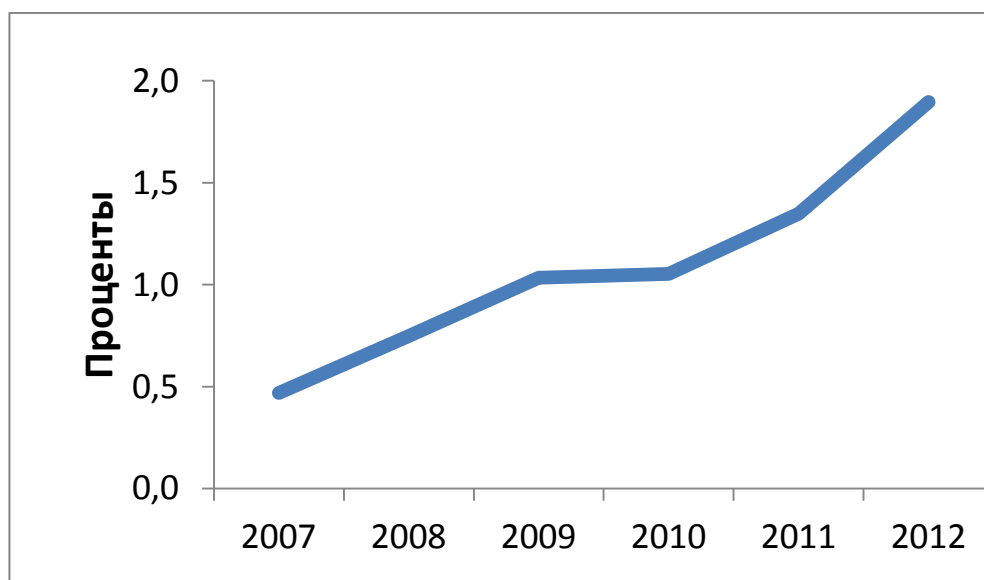


Рисунок 12 - Распространенность ВИЧ-инфекции среди новых случаев легочного ТБ

Среди больных ТБ с ВИЧ-инфекцией по сравнению с остальными больными было больше мужчин (68,6% и 55,9%), лиц, употребляющих наркотики (15,2% и 0,2%), находившихся в местах лишения свободы в течение последних 2 лет (4,0% и 1,1%). Средний возраст больных с сочетанной инфекцией составил 35 лет (межквартильный интервал: 29,4-39,7), среди остальных больных - 33,5 лет (22,3-43,3). Двухмерный и многомерный анализ связи ВИЧ статуса случаев ТБ и факторов риска выявил следующие значимые факторы риска: употребление наркотиков, возраст 30-39 лет, 40-49 лет, 20-29 лет, опыт пребывания в местах лишения свободы, алкоголизм. ТБ больные с диабетом, больные в возрасте 10-19 лет и женщины в послеродовом периоде имели меньший шанс иметь ВИЧ-инфекцию т.е. эти факторы были защитными (рисунок 13).

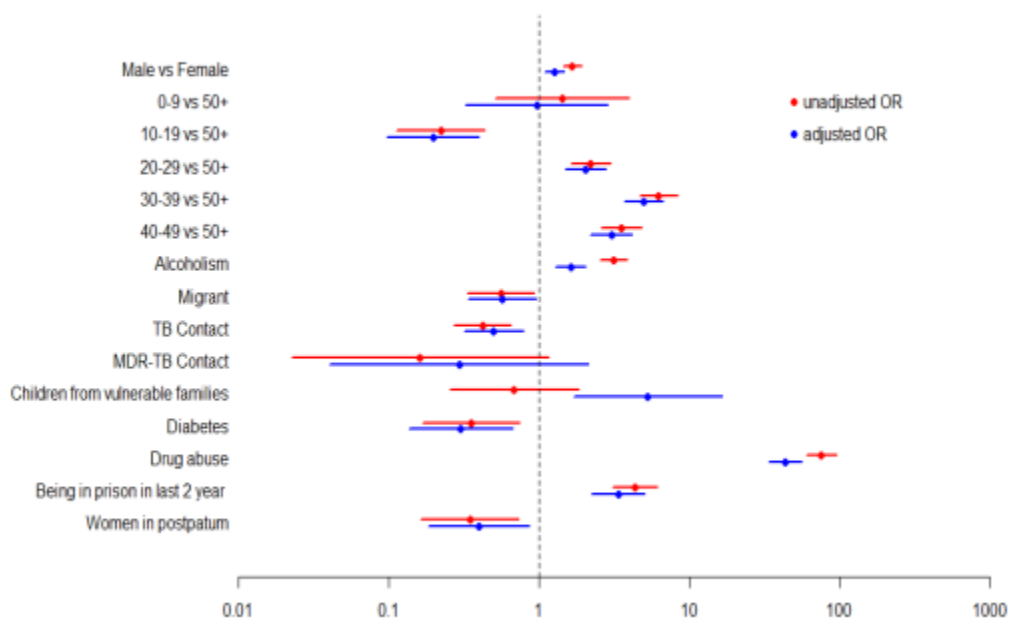


Рисунок 13 – Факторы риска ТБ/ВИЧ

Доля больных ТБ/ВИЧ, переведенных в категорию IV (МЛУ ТБ), была выше в полтора раза по сравнению с другими больными (21,2% и 15,0% соответственно) (OR=1,42; 95%ДИ=1,26-1,59) (таблица 12).

Таблица 12 - Связь ТБ/ВИЧ и МЛУ ТБ

	МЛУ ТБ (категория IV)	Остальные случаи ТБ	Соотношение шансов	Скорректированное соотношение шансов (95% ДИ)
	n (row %)	n (row %)	(95% ДИ)	(95% ДИ)
ВИЧ+	209 (23.5%)	680 (76.5%)	1.55 (1.33-1.82)	1.56 (1.31-1.85)
ВИЧ-	14043 (16.5%)	70967 (83.5%)	1	1

Распространенность неуспешных исходов лечения среди случаев ВИЧ-ТБ (52,8%, 483/914) по сравнению с остальными больными (21,4%, 16638/77815) была выше в 2,47 раза (Относительный Риск [OR]=2,47; 95% Доверительный интервал [ДИ]=2,32-2,63), уровень смертности среди случаев ВИЧ-ТБ (21,2%, 194/914) был выше почти в 10 раз, чем среди остальных больных (2,3%, 1763/77815) (OR=9,37;95%ДИ=8,20-10,7) (таблица 13).

Таблица 13 – Влияние ТБ/ВИЧ на исходы лечения

	Неуспешные исходы	Успешные исходы	Соотношение шансов (95% ДИ)	Скорректированное соотношение шансов* (95% ДИ)
	n (row %)	n (row %)		
ВИЧ+	330 (46.7%)	376 (53.3%)	6.91 (5.95-8.03)	4.73 (4.01-5.57)
ВИЧ-	7398 (11.3%)	58253 (88.7%)	1	1

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о росте числа случаев сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ в Казахстане. Наличие ВИЧ-инфекции ухудшает исходы лечения ТБ, повышает риск смертности и ассоциируется с повышенной вероятностью развития лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, что может служить препятствием для достижения целей в области борьбы с туберкулезом.

#### 4.3 Исходы лечения ТБ в зависимости от результатов теста на лекарственную чувствительность

Для изучения предикторов неудачных исходов лечения по категориям резистентности ТБ были использованы модели множественной логистической регрессии. Из 160 738 случаев ТБ результаты тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) были задокументированы у 68 350 (42.5%) случаев; из них 25 358 (37.1%) были МЛУ ТБ; у 53 484 (78.3%) случаев были доступны исходы лечения. Неуспешные исходы (смерть, нарушение режима лечения, неудача лечения) были зарегистрированы у 5967 (18%) и 7416 (38%) случаев нерезистентного и МЛУ ТБ соответственно. Среди случаев нерезистентного туберкулеза неудачное лечение с большей вероятностью регистрировалось, если пациенты были: мужского пола (AOR = 1.31, 95% CI = 1.22-1.40), старше (AOR = 1.02, 95% CI = 1.02-1.02), не были этническими казахами (AOR = 1.83, 95% CI = 1.72-1.95), мигрантами (AOR = 1.74, 95% CI = 1.49-2.03), имели контакт с МЛУ ТБ пациентом (AOR = 3.17, 95% CI = 2.08-4.83), отбывали тюремное наказание в последние два года (AOR = 1.80, 95% CI = 1.50-2.15), сообщали об алкогольной зависимости (AOR = 2.28, 95% CI = 2.09-2.49), сообщали о наркотической зависимости (AOR = 2.51, 95% CI = 1.92-3.28), имели сахарный диабет (AOR = 1.62, 95% CI = 1.36-1.93), были ВИЧ-инфицированными (AOR = 2.71, 95% CI = 2.12-3.47),

сообщали о слабой приверженности медикаментозному лечению ТБ (AOR = 10.62, 95% CI = 8.66-13.04) (рисунок 14).

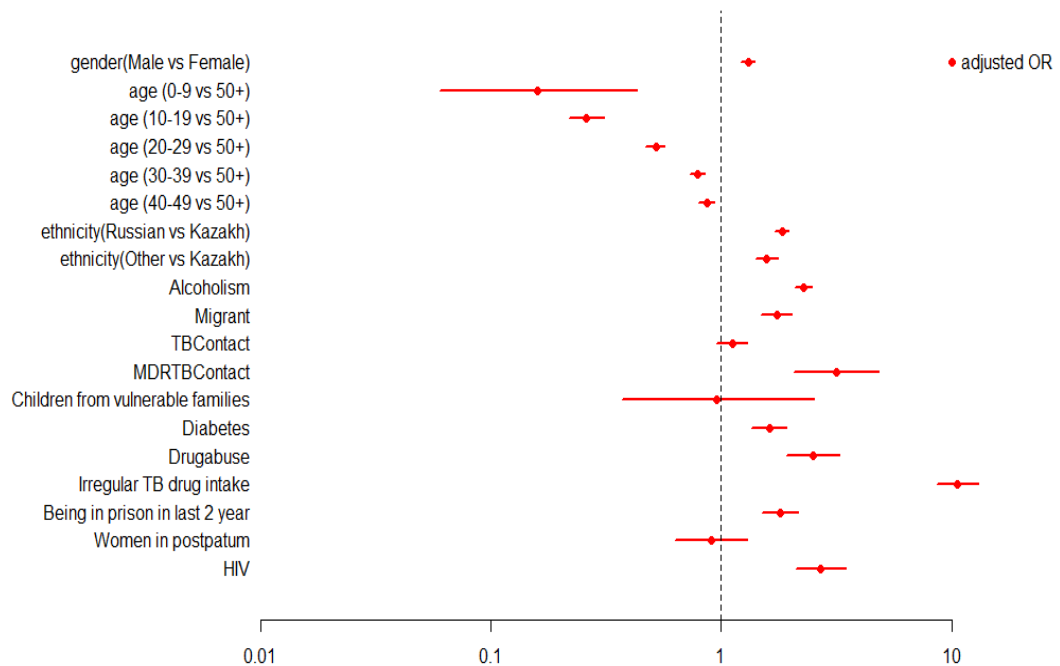


Рисунок 14 – Предикторы неуспешного лечения ТБ среди случаев с отрицательным результатом ТЛЧ

Случаи МЛЮ ТБ с большей вероятностью классифицировались как неудачное лечение, если пациенты были: мужского пола (AOR = 1.44, 95% CI = 1.34-1.55), молодого возраста (AOR = 1.02, 95% CI = 1.02-1.02), не были этническими казахами (AOR=1.65, 95% CI=1.55-1.77), мигрантами (AOR = 1.41, 95% CI = 1.21-1.64), отбывали тюремное наказание в последние два года (AOR = 1.65, 95% CI = 1.43-1.91), сообщали об алкогольной зависимости (AOR = 1.67, 95% CI = 1.51-1.85), сообщали о наркотической зависимости (AOR = 2.31, 95% CI = 1.68-3.19), были ВИЧ-инфицированными (AOR = 2.16, 95% CI = 1.54-3.02), сообщали о слабой приверженности медикаментозному лечению (AOR = 3.99, 95% CI = 3.57-4.46) (рисунок 15).

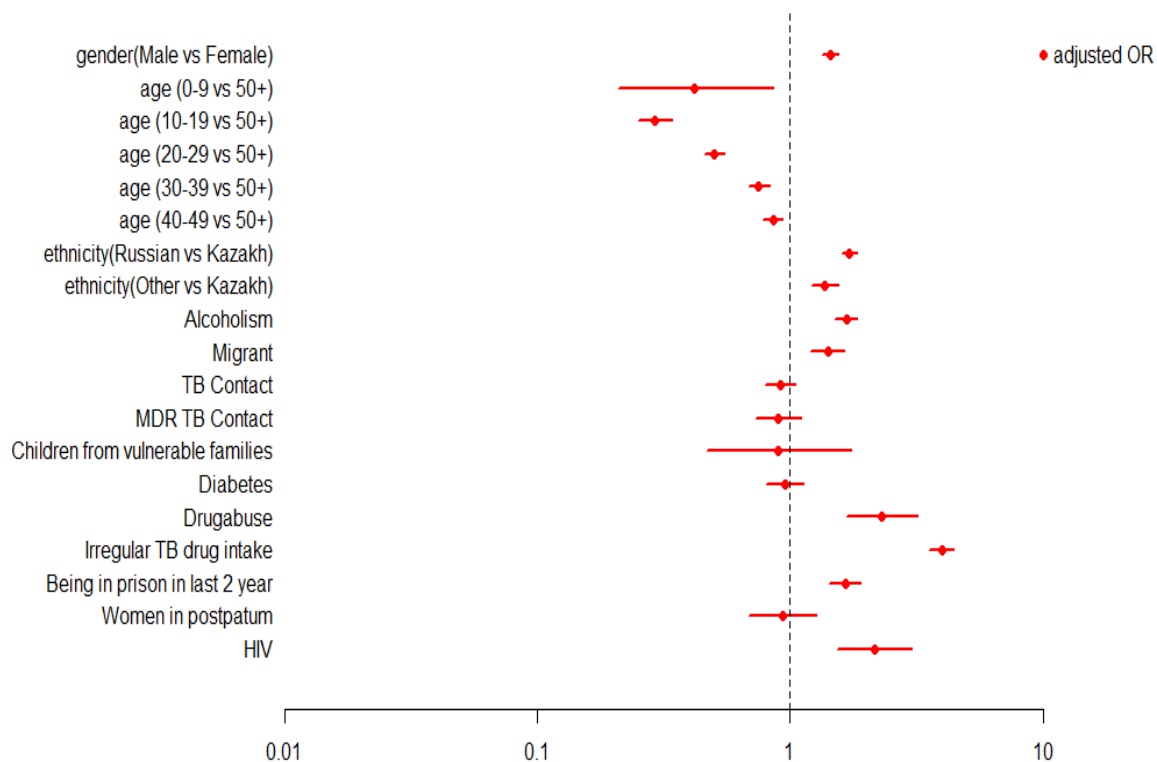


Рисунок 15 - Предикторы неуспешного лечения ТБ среди случаев с положительным результатом ТЛЧ на изониазид и рифампицин

Факторы, связанные со случаями неуспешного лечения, как нерезистентного, так и МЛУ ТБ, схожи и включают старший возраст, уязвимое социальное положение, алкогольную и наркотическую зависимости, ВИЧ-инфекцию и низкую приверженность лечению. Для улучшения результатов лечения необходимо усилить акцент на социальные и поведенческие интервенции, направленные на выявленные факторы риска, в комплексном подходе к вопросам лечения туберкулеза

## 5 Разработка и внедрение модели кратко- и среднесрочного прогнозирования уровня заболеваемости туберкулеза и развития эпидемического процесса

Математическое моделирование является одним из самых действенных инструментов для прогнозирования эпидемиологической ситуации по туберкулезу, которое используется для разработки противотуберкулезных программ и оценки их эффективности.

Одним из распространенных методов прогнозирования является интегрированная модель авторегрессии и скользящего среднего (Autoregressive integrated moving average - ARIMA), которая широко используется в мире для предсказания случаев различных заболеваний, в том числе туберкулеза. Модель прогнозирования ARIMA использует исторические данные о заболеваемости и способна учесть сезонные особенности, то есть уменьшение или увеличение регистрации случаев в зависимости от месяца. Развитие компьютерной техники, появление программ обработки данных, находящихся в свободном доступе, создают благоприятные условия для применения ARIMA в целях прогнозирования количества новых случаев туберкулеза в краткосрочной и среднесрочной перспективе.

Для прогнозирования количества новых случаев ТБ нами была построена модель прогнозирования заболеваемости ARIMA. Для ее построения использованы существующие данные из Национального регистра ТБ о количестве случаев, зарегистрированных ежемесячно за период с 2007 по 2012 годы. Наилучшим образом месячную заболеваемость ТБ описывает сезонная модель ARIMA(0,1,1)(1,0,1) (рисунок 16).

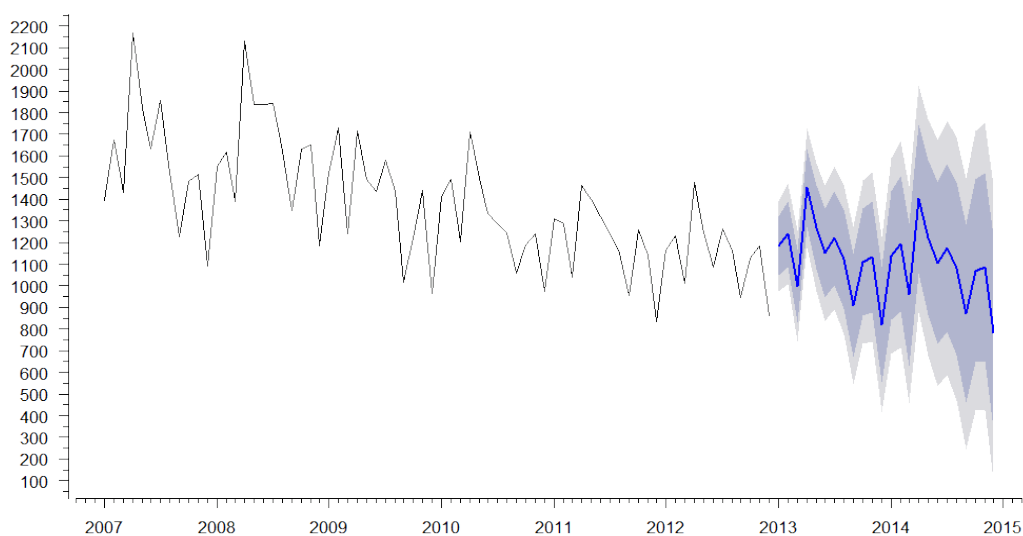


Рисунок 16 - Количество новых случаев ТБ по месяцам в 2007-2012 годах и прогноз на 2013-2014 годы

Прогноз заболеваемости ТБ учитывает как сезонность, так и общий тренд на снижение количества новых случаев. Вместе с тем, обращает внимание большая величина размаха оценок. Так, 95% интервальная оценка новых случаев в декабре 2014 года находится в пределах от 338 до 1467 случаев.

Чтобы повысить точность прогнозирования, были определены оптимальные модели ARIMA для каждого региона Казахстана: 14 областей и города Астана и Алматы. Поскольку регионы отличаются по климатическим условиям, социально-демографическим и экономическим характеристикам, динамика регистрации новых случаев туберкулеза в регионах ожидаемо представлена разными моделями ARIMA (табл.14).

Таблица 14 - Оптимальные модели ARIMA, представляющие динамику регистрации новых случаев туберкулеза в административных регионах Казахстана

Регион	Модель ARIMA
Акмолинская область	SARIMA(2,1,0)(2,0,0) <sub>12</sub>
Актюбинская область	SARIMA(2,1,1)(1,0,1) <sub>12</sub>
Алматинская область	SARIMA(2,0,2)(1,0,1) <sub>12</sub>
Атырауская область	SARIMA(1,1,1)(1,0,0) <sub>12</sub>
Западно-Казахстанская область	SARIMA(2,1,0)(0,0,1) <sub>12</sub>
Жамбыльская область	SARIMA(1,1,1)(2,0,0) <sub>12</sub>
Карагандинская область	SARIMA(0,0,0)(0,1,1) <sub>12</sub>
Костанайская область	SARIMA(2,1,0)(1,0,0) <sub>12</sub>
Кызылординская область	ARIMA(4,1,2)
Мангистауская область	SARIMA(1,1,1)(1,0,0) <sub>12</sub>
Южно-Казахстанская область	SARIMA(2,1,1)(2,0,0) <sub>12</sub>
Павлодарская область	SARIMA(1,1,1)(1,0,0) <sub>12</sub>
Северо-Казахстанская область	SARIMA(0,1,1)(1,0,1) <sub>12</sub>
Восточно-Казахстанская область	SARIMA(0,1,1)(2,0,0) <sub>12</sub>
г.Астана	SARIMA(0,1,1)(1,1,1) <sub>12</sub>
г.Алматы	SARIMA(1,0,0)(2,0,1) <sub>12</sub>
Республика Казахстан	SARIMA(0,1,1)(1,0,1) <sub>12</sub>

Уточненный вариант прогноза по Казахстану представляет собой обобщение региональных моделей, при этом его дисперсия ниже, чем у модели, построенной только на основе данных по республике (рисунок 17).

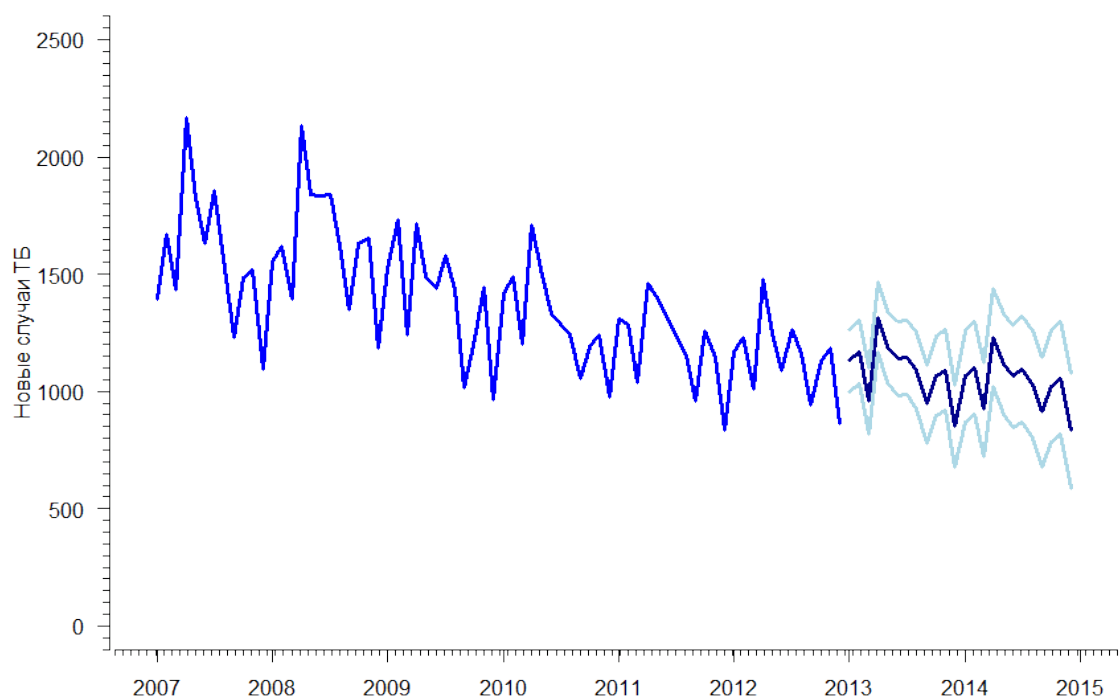


Рисунок 17 - Месячная заболеваемость ТБ в 2007-2012 годах и уточненный прогноз на 2013-2014 годы (Республика Казахстан) с использованием региональных данных

Прогнозные значения новых случаев ТБ на 2013-2014 годы с помесечной разбивкой представлен в таблице 15.

Таблица 15 - Прогноз месячной заболеваемости в 2013-2014 годах

Год		Прогноз	Нижняя граница 95% интервала	Верхняя граница 95% интервала
1	2	3	4	5
2013	Jan	1132	999	1265
	Feb	1168	1030	1306
	Mar	957	815	1099
	Apr	1317	1168	1467
	May	1189	1036	1342
	Jun	1139	983	1295
	Jul	1145	985	1305
	Aug	1090	927	1253
	Sep	946	779	1112
	Oct	1068	898	1237

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5
	Nov	1091	918	1264
	Dec	852	676	1028
2014	Jan	1063	871	1256
	Feb	1098	900	1296
	Mar	922	720	1125
	Apr	1231	1023	1440
	May	1116	903	1330
	Jun	1065	847	1283
	Jul	1094	871	1317
	Aug	1029	801	1257
	Sep	911	679	1143
	Oct	1023	786	1260
	Nov	1057	816	1298
	Dec	832	587	1077

Выполненный прогноз заболеваемости ТБ был среднесрочным, поскольку предсказывал новые случаи заболевания по месяцам в течение двух лет (всего 24 оценки). Вышеприведенный прогноз заболеваемости был проверен с учетом доступных данных о количестве новых случаев ТБ, зарегистрированных в 2013 году (таблица 15, рисунок 18).

Таблица 16 – Прогнозные и фактические значения количества зарегистрированных новых случаев туберкулеза в 2013 году

	Модель 1. Данные регистрации за 2012 год		Модель 2. Модель SARIMA (0,1,1)(1,0,1) <sub>12</sub> на основе республиканских данных		Модель 3. Суммирование региональных моделей ARIMA		Фактическое количество зарегистрированных новых случаев туберкулеза в 2013 году
	Прогноз	АПО*	Прогноз	АПО*	Прогноз	АПО*	
Январь	1166	10.5	1183	12.1	1132	7.3	1055
Февраль	1230	7.2	1239	8.0	1168	1.8	1147
Март	1012	10.7	998	9.2	957	4.7	914
Апрель	1480	13.8	1453	11.8	1317	1.3	1300
Май	1247	10.3	1270	12.3	1189	5.1	1131
Июнь	1086	5.0	1149	11.1	1139	10.2	1034
Июль	1262	8.8	1221	5.3	1145	-1.3	1160
Август	1163	19.8	1123	15.7	1090	12.3	971
Сентябрь	944	7.8	908	3.7	946	8.0	876
Октябрь	1128	17.5	1111	15.7	1068	11.3	960
Ноябрь	1182	22.6**	1131	17.3**	1091	13.2**	964
Декабрь	863	12.2	820	6.6	852	10.8	769

\* абсолютная процентная ошибка

\*\* самое большое значение АПО

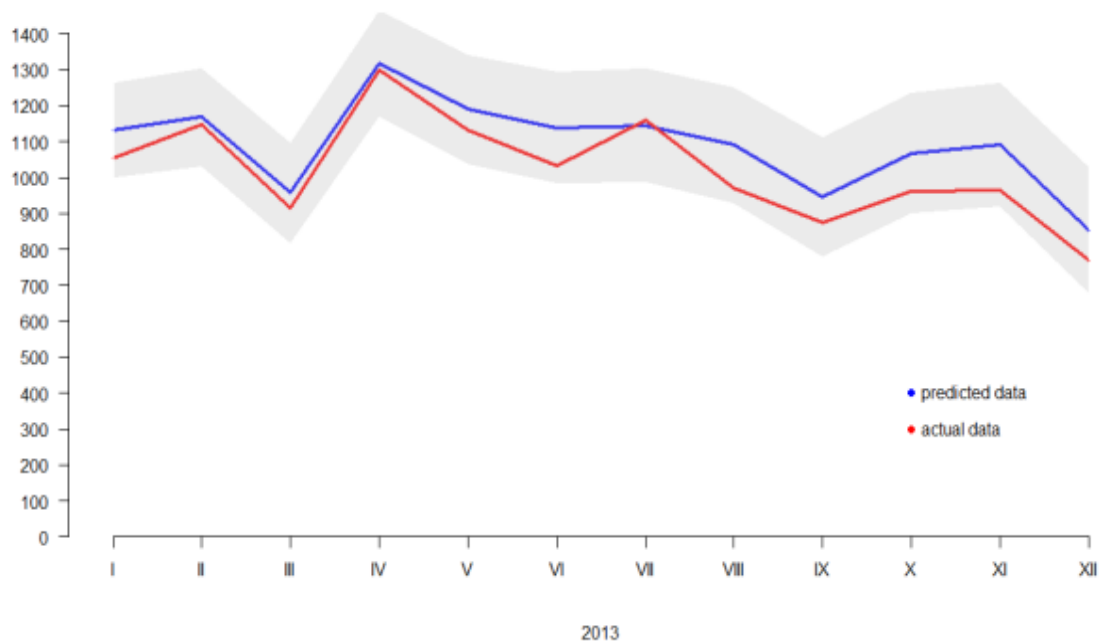


Рисунок 18 – Прогнозные значения с указанием 95% доверительного интервала, построенные на основе моделей ARIMA, и фактические данные месячной заболеваемости ТБ в Казахстане в 2013 году

Сопоставление прогнозных и фактических данных продемонстрировало валидность подхода по обобщению региональных сезонных моделей ARIMA для предсказания числа новых случаев заболевания ТБ, поскольку все 12 фактических значения месячной заболеваемости находились в пределах спрогнозированного 95% доверительного интервала. Вместе с тем, ошибка прогнозов, как разница прогнозного и фактического значений, была преимущественно положительной (11 из 12). То есть прогнозные значения в основном были больше, чем фактические данные, что может быть связано либо с усилением предпринимаемых противотуберкулезных мероприятий, либо с воздействием других неучтенных факторов.

Таким образом, разработанная методика кратко- и среднесрочного прогнозирования заболеваемости туберкулезом и развития эпидемического процесса может использоваться для определения и планирования объема контрольных и превентивных мероприятий. Актуальность применения предложенных методов прогнозирования в значительной степени обусловлена особенностями эпидемиологической ситуации в стране. Учитывая то, что эти методы являются для специалистов противотуберкулезных организаций новыми, в утвержденных методических рекомендациях изложены все детали их применения.

Мероприятия по практическому внедрению модели прогнозирования заболеваемости ТБ предусмотрены в Комплексном плане по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан на 2014-2020 годы.

## 6 Картографирование и пространственный анализ распространности ТБ и МЛУ ТБ

### 6.1 Картографирование популяционных и индивидуальных данных собранных в ходе исследования

Для решения исследовательских задач проекта созданы интерактивные карты, позволяющие отображать ключевую информацию на географических картах разного масштаба. Создание карт и работа в них осуществлялась в пакете ArcGis. Пакет ArcGIS позволяет визуализировать большие объёмы статистической информации, имеющей географическую привязку. В этой программной среде создаются и редактируются карты всех масштабов: от странового до районного, а также карты отдельных городов. Кроме того в ArcGIS встроен широкий инструментарий анализа пространственной информации.

Общая концепция картографирования проекта представлена на рисунке 19.



Рисунок 19 -- Концепция работы с картами Arcgis

В предыдущие годы проекта были разработаны векторные карты Казахстана и пилотных областей. В них были внедрены информационные слои по демографии, социально-экономическим показателям, экологии и эпидемиологической ситуации с акцентом на туберкулез. Данные карты доступны по ссылкам на сайте проекта [http://tbkzproject.org/?page\\_id=538](http://tbkzproject.org/?page_id=538).

За текущий год были разработаны карты предназначенные для отображения результатов и процессов полученных при накоплении данных анкетирования (базовое анкетирование Datstat), клинических, бактериологических и генетических исследований (индивидуальная регистрационная карта).

Данные собственных исследований по проекту включают в себя четыре блока карт в разрезе изучаемых областей: г. Алматы, Алматинская область, Кызылординская область, Костанайская область. Слой наблюдений с геопривязками (координаты) формируется по признаку. Сформированы следующие показатели:

1. Зона покрытия исследований
2. Распределение по полу
3. Распределение по возрасту
4. Распределение по категориям
5. Распределение по факторам риска
6. Распределение по результатам лечения

Зона покрытия исследований показывает распределение наблюдений исследований (на общей карте страны (рисунок 20)). Точки – непосредственно случай-контроли, выделенная зона – определяет уровень концентрации или дисперсии (1st) наблюдаемых случаев (с географическими координатами) вокруг геометрического среднего центра (зона областей).

Распределение по полу представляет расположение наблюдений по половому признаку: мужчина, женщина (рисунок 21, на примере Кызылординской области).

Распределение по возрасту охватывает 4 возрастные группы: 18-24, 25-39, 40-54, и старше 55 лет (рисунок 22, на примере города Алматы)

Распределение по категориям показывает 4 категории ТБ пациентов, исследуемых в проекте: категория I, II, III, IV (рисунок 23, на примере Костанайской области).

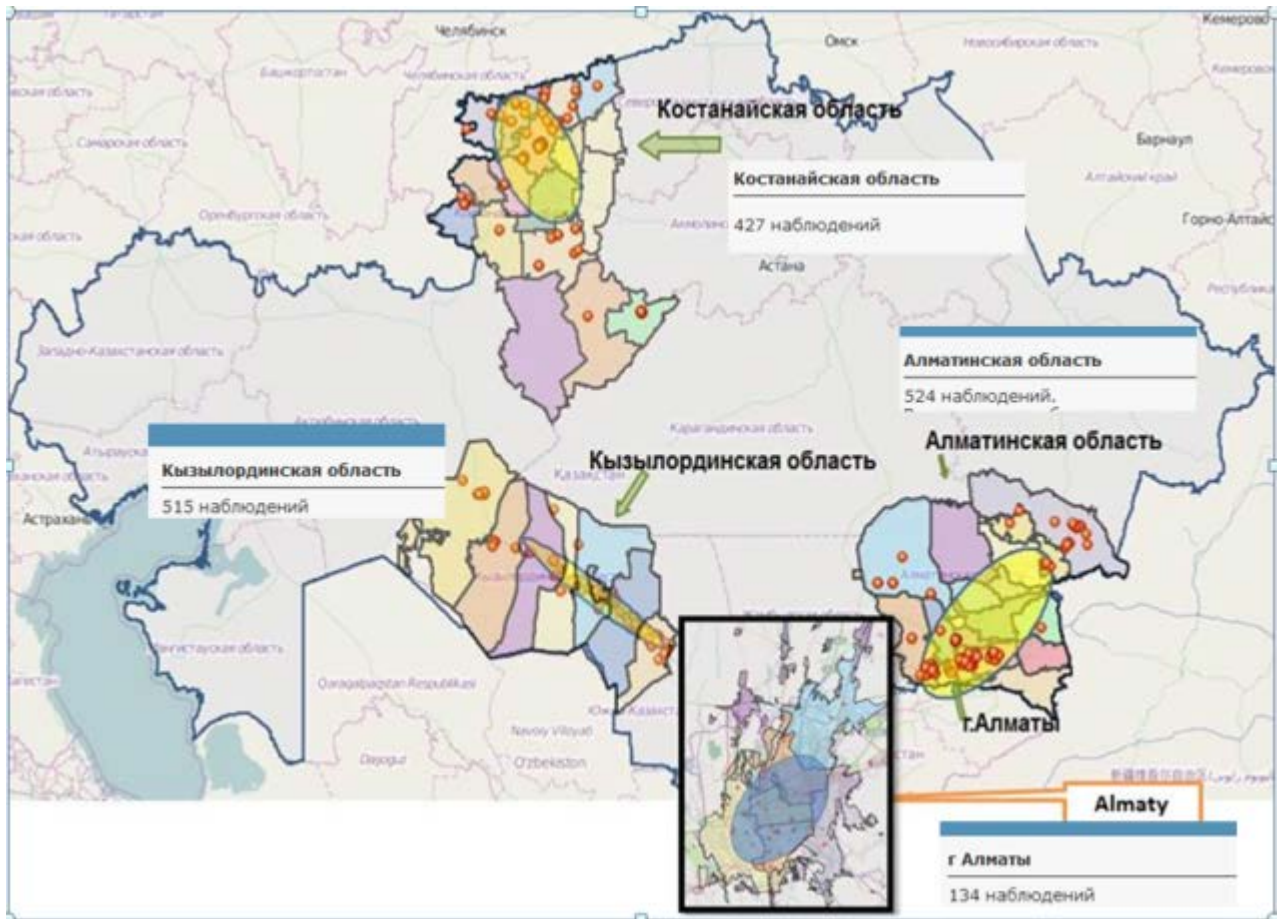


Рисунок 20 Распределение наблюдений по пилотным областям

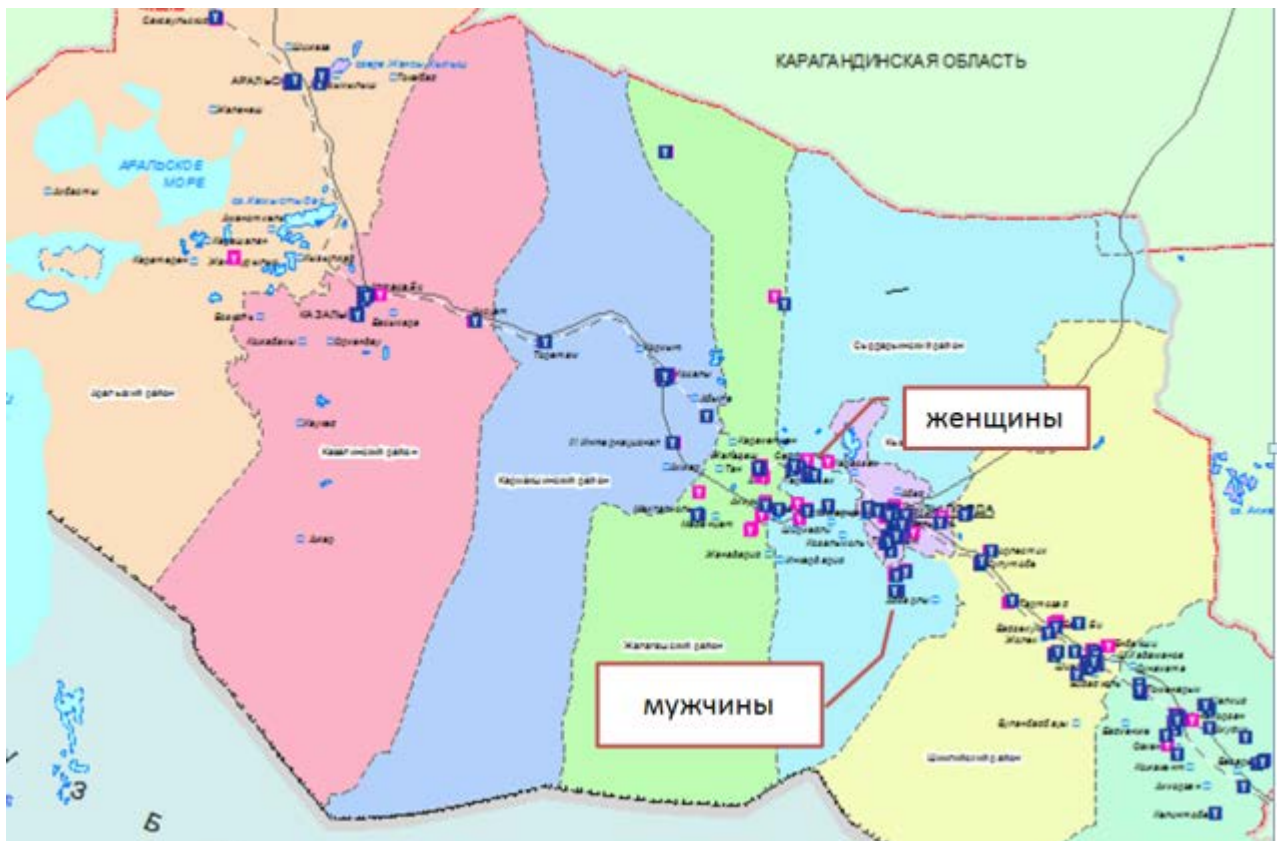


Рисунок 21 Распределение наблюдений по полу

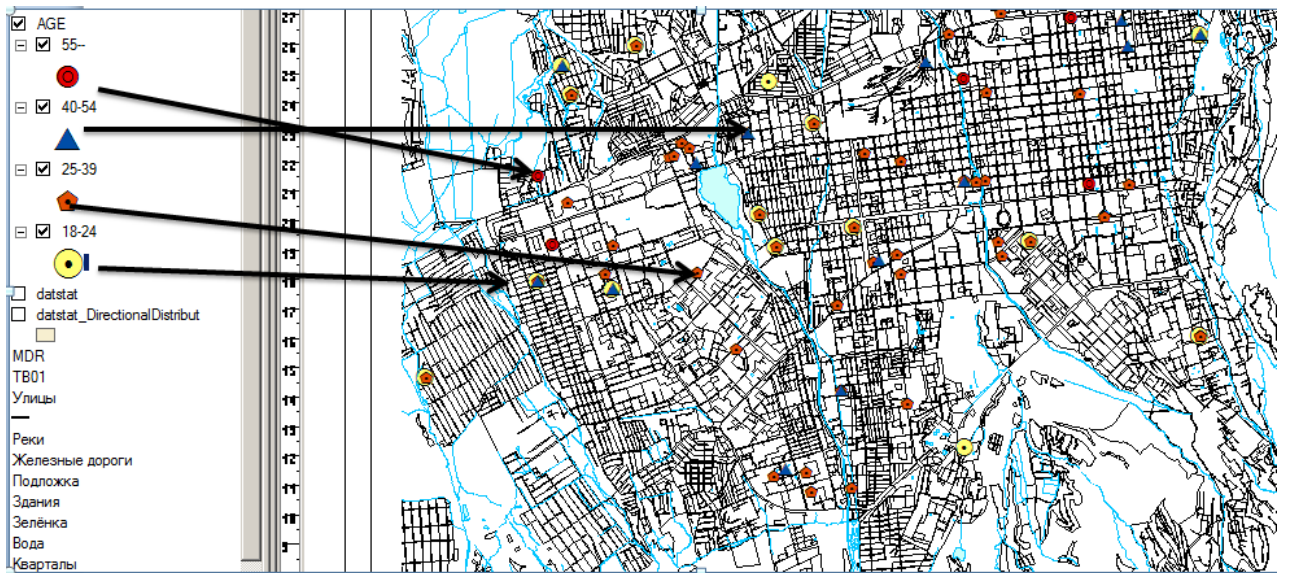


Рисунок 22 Распределение наблюдений по возрастным группам

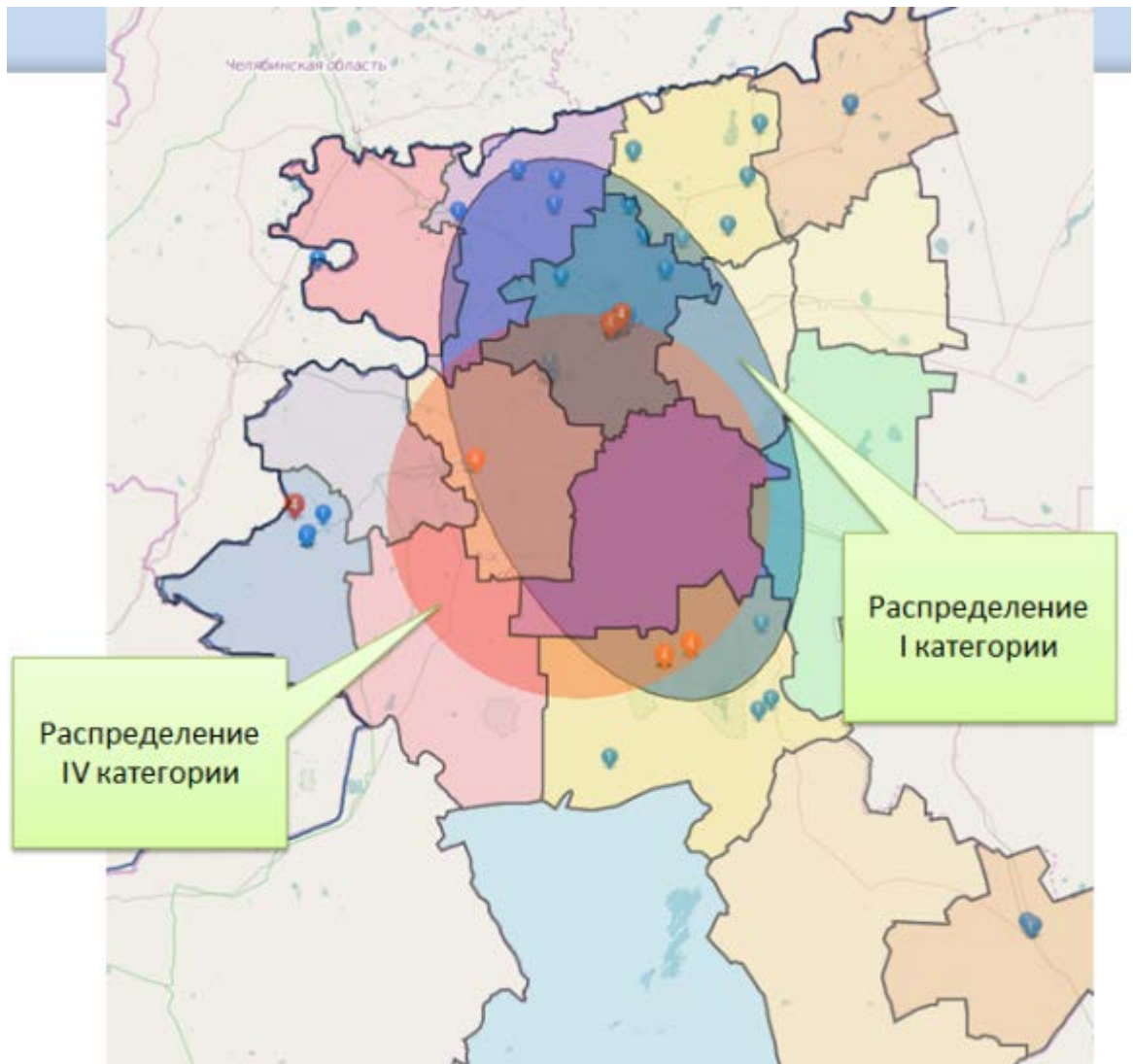


Рисунок 23 Распределение наблюдений по категориям

В качестве факторов риска включены следующие переменные: сахарный диабет, контактный с ТБ, женщина в послеродовом периоде, алкоголь. На рисунке 24 представлен пример распределения данных факторов на примере исследований в Кызылординской области.

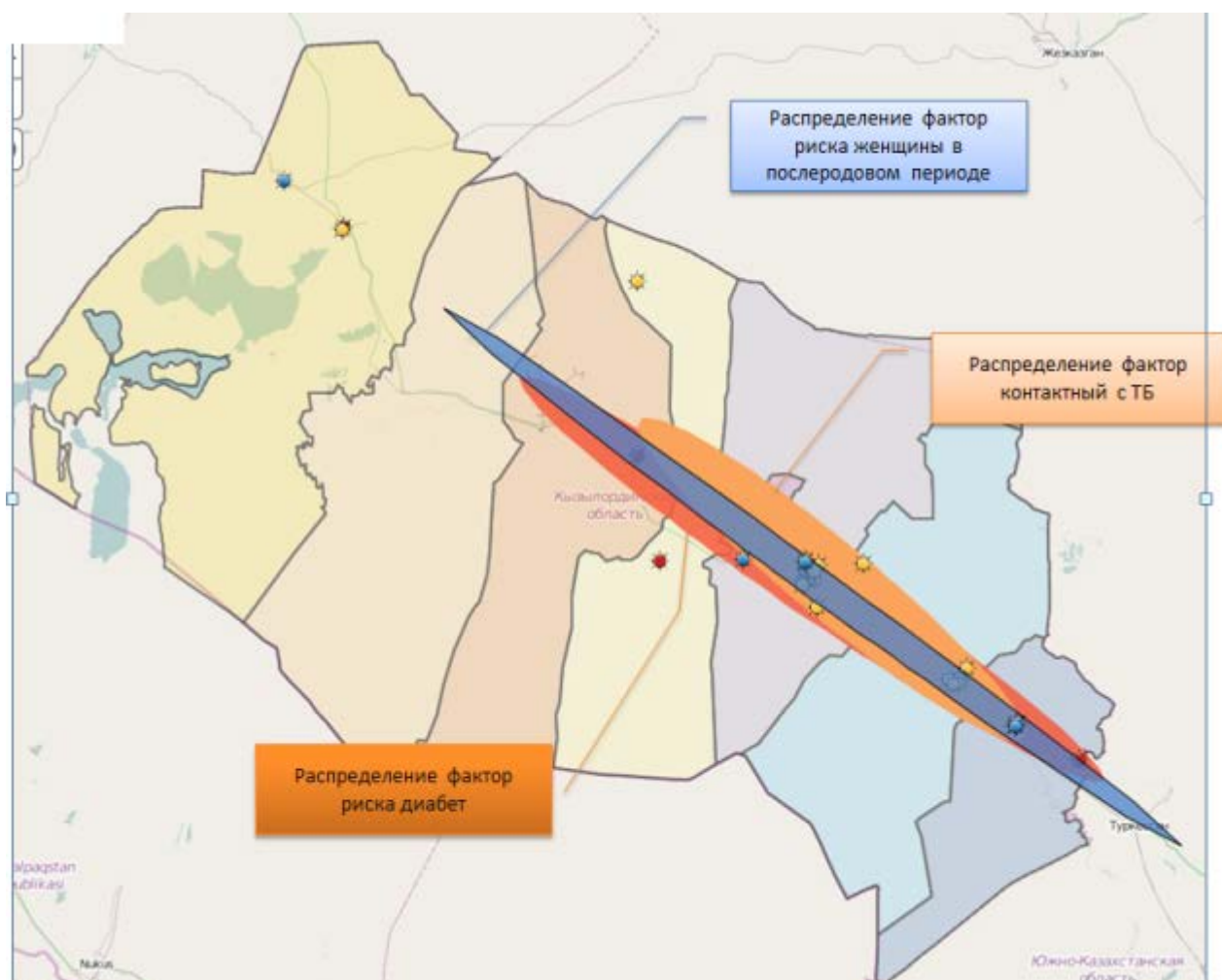


Рисунок 24 Распределение наблюдений по факторам риска

Результаты лечения включают три категории: вылечен, неудача лечения и переведен в IV группу (МЛУ). На рисунке 25 выведен пример распределения исходов лечения в Костанайской области.

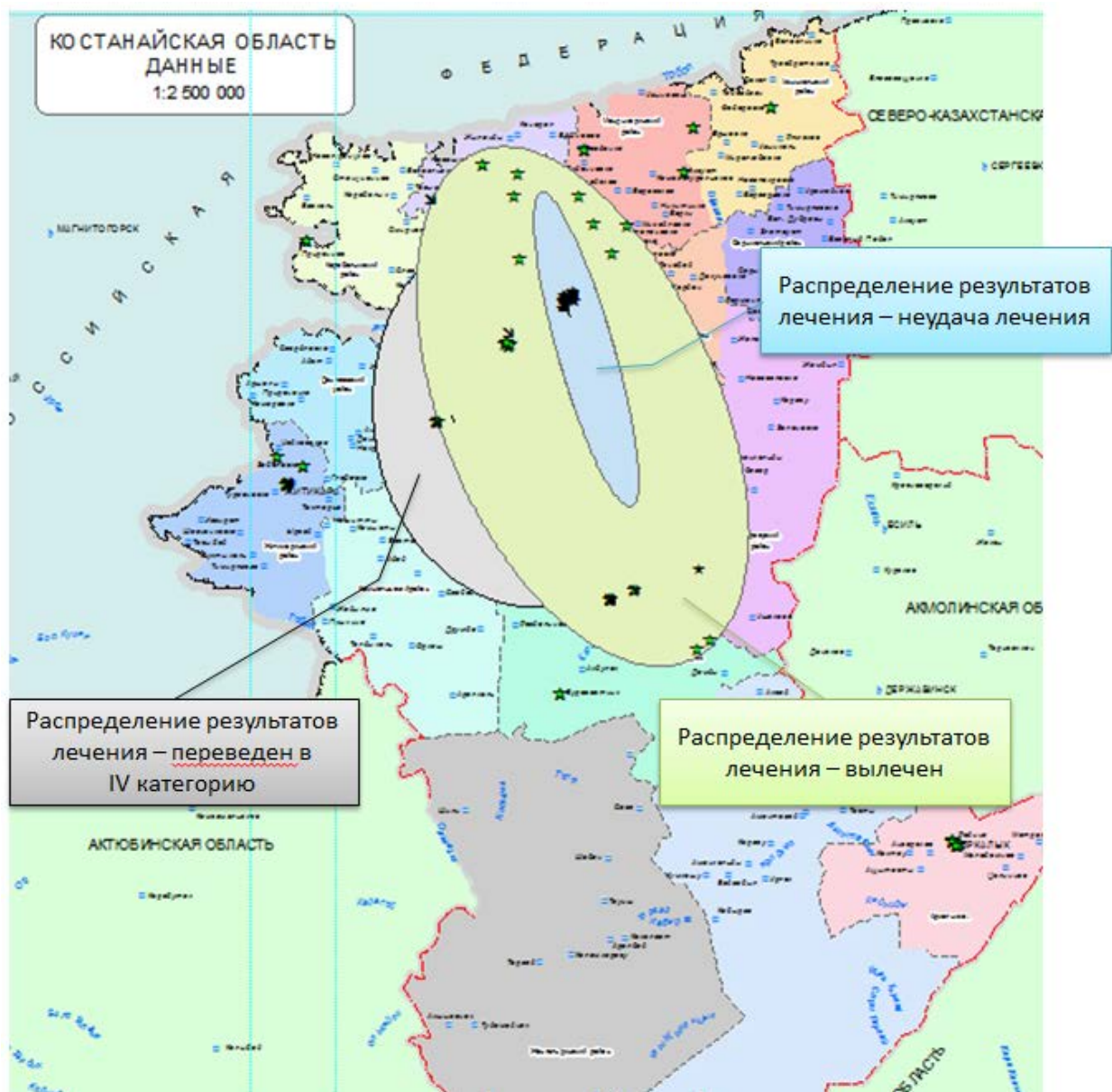


Рисунок 25 Распределение наблюдений по исходам лечения

Все слои сохраняются незасимым образом, что позволяет размещать их на одной карте без ограничений. Таким образом, на одной карте (в локальном или сетевом формате) можно собрать все необходимые показатели исследования или наблюдений. Приложив информацию по демографическим показателям, экономической, экологической и эпидемиологической ситуации можно сгенерировать мультифункциональную информационную карту. Прототипом такой информационной системы является представленная в настоящем отчете информационная система НИСТ.

## 6.2 Пространственный анализ распределения случаев ТБ и МЛУ ТБ (на примере Кызылординской области)

Для изучения особенностей пространственного распределения МЛУ ТБ в Кызылординской области нами было проведено картирование случаев ТБ и МЛУ ТБ и на его основе пространственный анализ распространённости МЛУ ТБ по Кызылординской области в 2007-2012 годах. Для определения значения распространённости МЛУ ТБ был использован метод весов, обратно пропорциональных расстоянию (Inverse Distance Weighting – IDW).

Общая формула для определения значения  $u$  в конкретной точке  $x$  основана на случаях ТБ  $u_i = u(x_i)$ , где  $u = 1$  для МЛУ ТБ и  $u = 0$  для нерезистентного случая ТБ:

$$u(\mathbf{x}) = \begin{cases} \frac{\sum_{i=1}^N w_i(\mathbf{x}) u_i}{N}, & \text{if } d(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i) \neq 0 \text{ for all } i \\ u_i, & \text{if } d(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i) = 0 \text{ for some } i \end{cases}$$

где веса определяются по формуле:

$$w_i(\mathbf{x}) = \frac{1}{d(\mathbf{x}, \mathbf{x}_i)^p}$$

Пространственный анализ был проведён с использованием программы статистической обработки R (версия 3.0.1) с пакетами FNN, gstat, splancs и ggplot2. На рисунках изображена локализация и концентрация случаев ТБ и МЛУ ТБ в Кызылординской области по годам за период с 2007 по 2012 год (рисунки 26, 27, 28, 29, 30, 31).

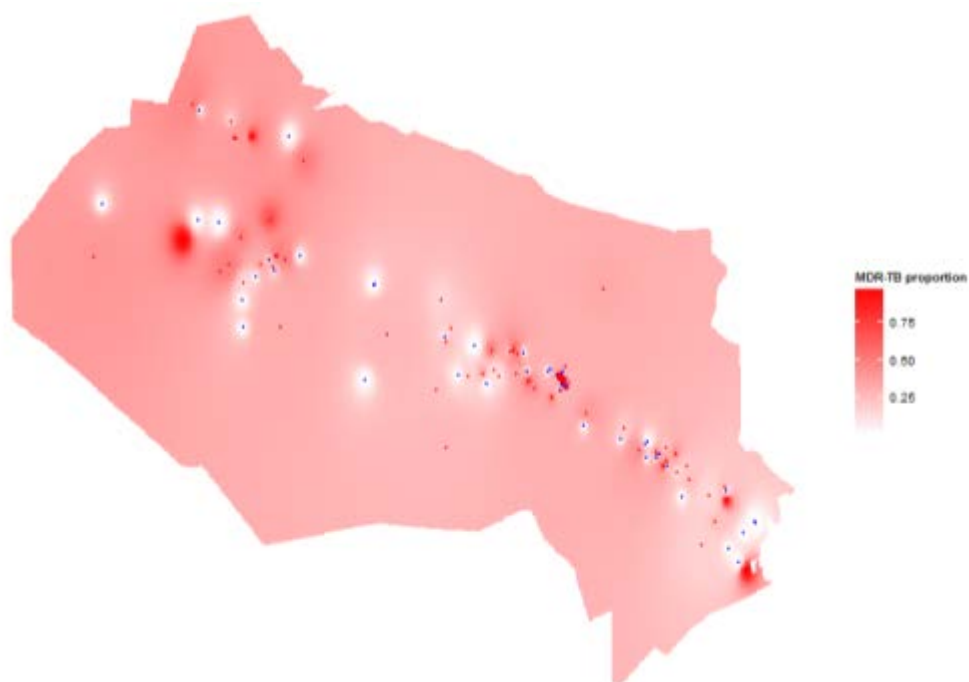


Рисунок 26 – Пространственное распределение случаев ТБ и МЛУ ТБ в Кызылординской области за 2007 год с картированием распространённости МЛУ ТБ, вычисленной методом весов, обратно пропорциональных расстоянию

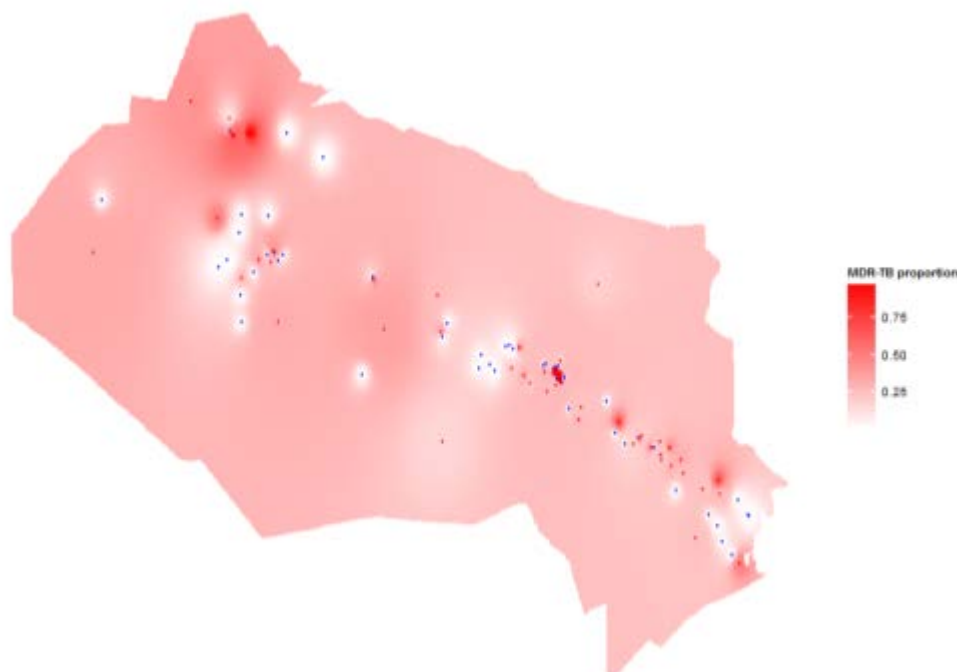


Рисунок 27 – Пространственное распределение случаев ТБ и МЛУ ТБ в Кызылординской области за 2008 год с картированием распространённости МЛУ ТБ, вычисленной методом весов, обратно пропорциональных расстоянию

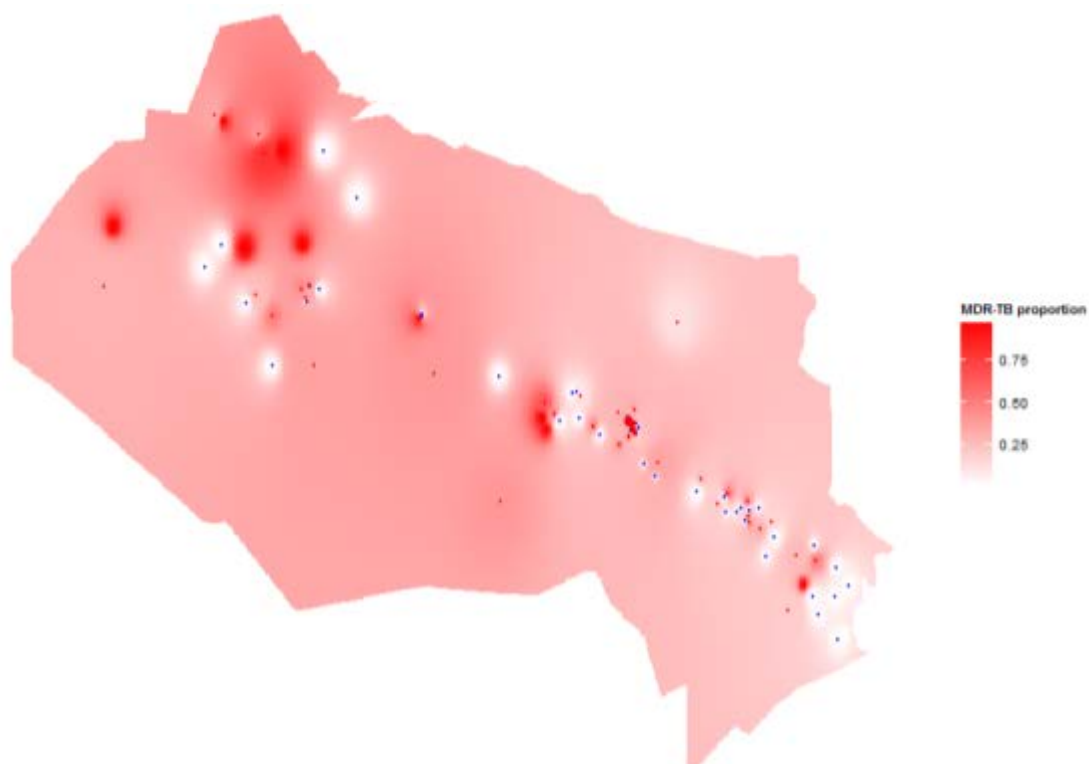


Рисунок 28 – Пространственное распределение случаев ТБ и МЛУ ТБ в Кызылординской области за 2009 год с картированием распространённости МЛУ ТБ, вычисленной методом весов, обратно пропорциональных расстоянию

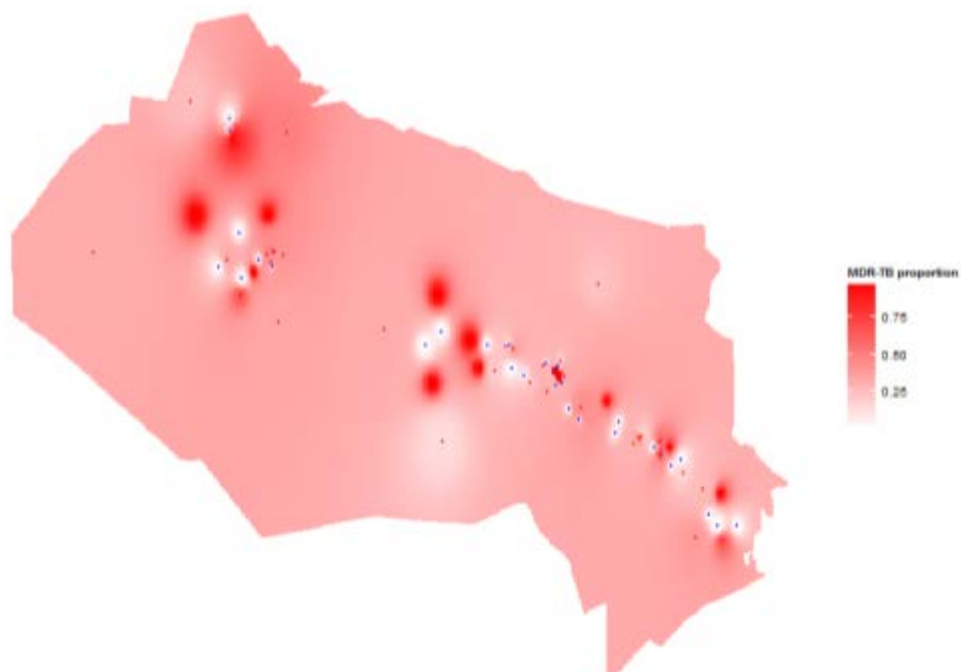


Рисунок 29 – Пространственное распределение случаев ТБ и МЛУ ТБ в Кызылординской области за 2010 год с картированием распространённости МЛУ ТБ, вычисленной методом весов, обратно пропорциональных расстоянию

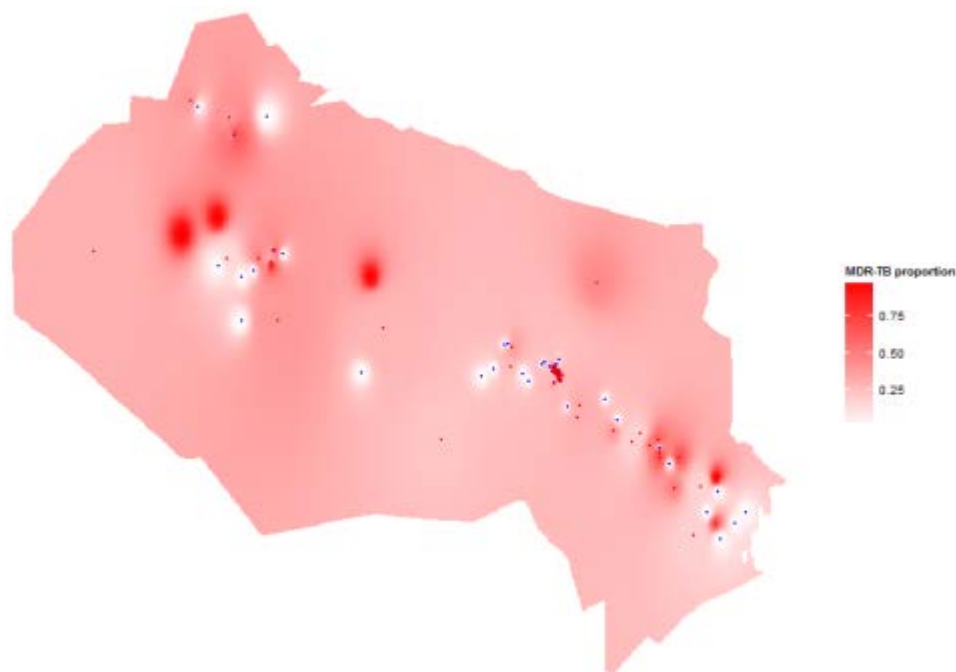


Рисунок 30 – Пространственное распределение случаев ТБ и МЛУ ТБ в Кызылординской области за 2011 год с картированием распространённости МЛУ ТБ, вычисленной методом весов, обратно пропорциональных расстоянию

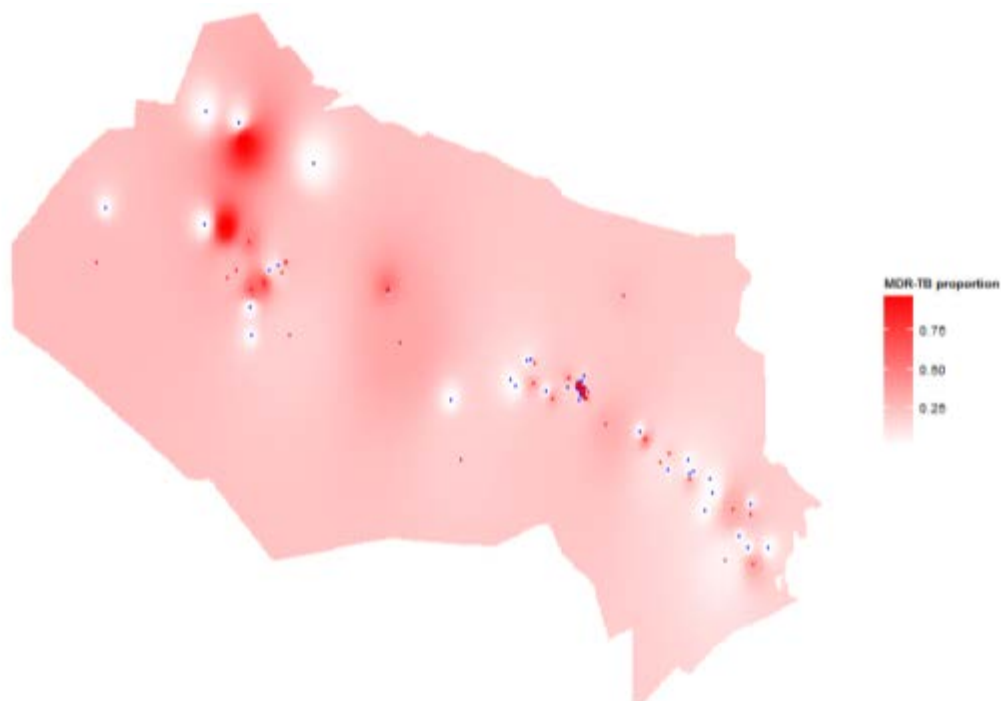


Рисунок 31 – Пространственное распределение случаев ТБ и МЛУ ТБ в Кызылординской области за 2012 год с картированием распространённости МЛУ ТБ, вычисленной методом весов, обратно пропорциональных расстоянию

Таким образом, случаи МЛУ ТБ распределены в пространстве неравномерно. Вместе с тем, участки с повышенной распространённостью МЛУ ТБ меняются год от года, то есть мы не можем утверждать, что существуют отдельные территории, для которых постоянно характерна высокая распространённость.

Картирование первичных и вторичных случаев МЛУ ТБ способно очертить территории, где необходимо усилить мероприятия по профилактике первичной резистентности путем своевременного выявления существующих случаев МЛУ ТБ, а также территории с высокой распространённостью вторичной резистентности, где должно прилагаться больше усилий мер по повышению приверженности лечению ТБ.

## 7 Разработка и внедрение Национальной информационной системы по туберкулезу

В основу работы Национальной интерактивной информационной системы (НИСТ) положен алгоритм запросов от пользователей (рисунок 32). Пользователь запрашивает и получает данные путем выбора показателей, заложенных в систему. При формировании запроса учитываются три переменные: показатель, географический охват и временной промежуток. Программа распространяется в виде архива для локального использования на персональном компьютере. Время перевыпуска новой версии определяется поступлением новых данных за определённый промежуток времени.

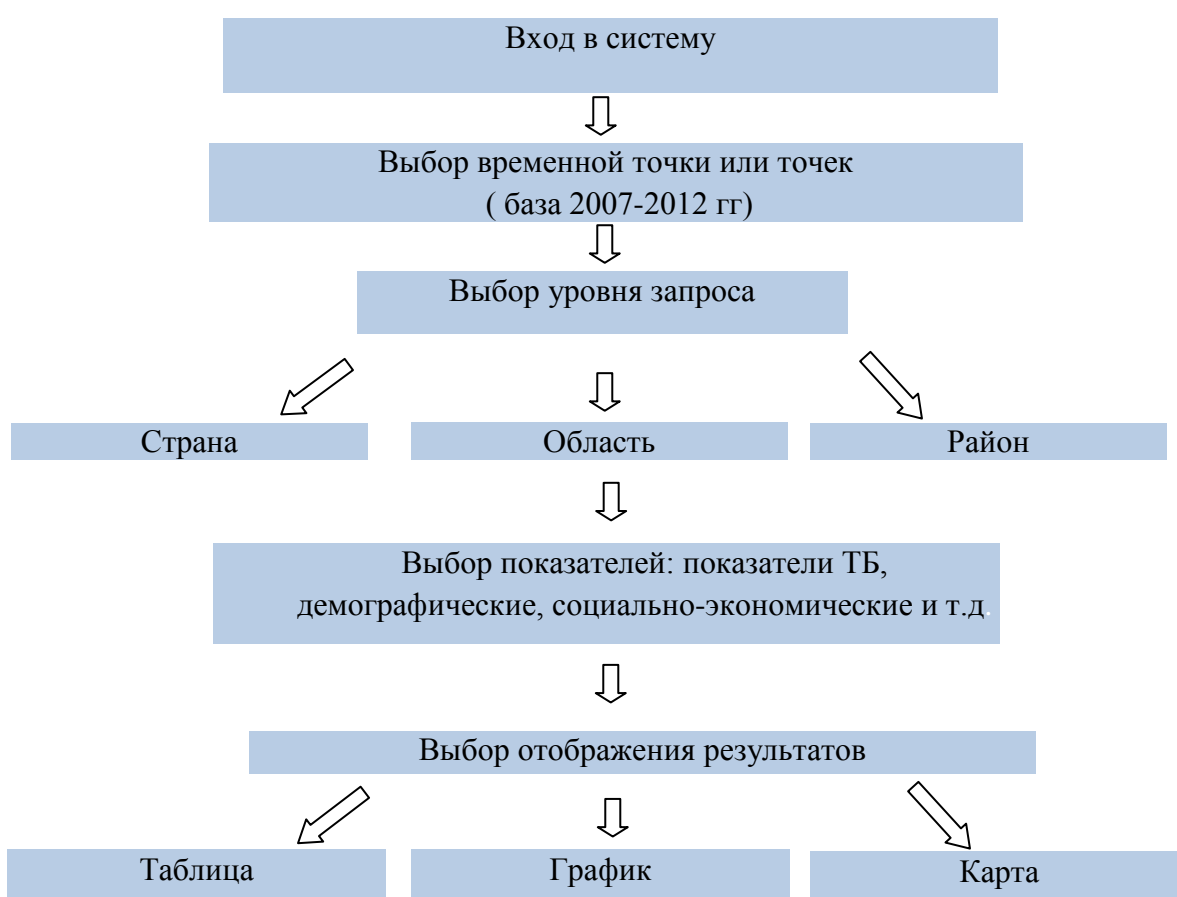


Рисунок 32 – Схема работы системы НИСТ

Программа имеет два блока: пользовательский и административный. Пользователь получает информацию по самостоятельному запросу. Администратор имеет возможности вводить данные по схеме: показатель - географическая локализация (страна, область,

район); временная точка (год, квартал или месяц). Кроме того, администратор имеет возможность создавать свои варианты показателей, территорий и временных точек.

Сбор статистических данных производится из различных источников: Национальный центр проблем туберкулеза, Агентство по статистике Республики Казахстан, Министерство здравоохранения и Министерство охраны окружающей среды.

За прошедший период работы определены необходимые для наблюдений и анализа показатели. Они разделены на 5 групп:

#### 1. Эпидемиология туберкулеза

- Число зарегистрированных новых случаев
- Новые случаи внелёгочного ТБ
- Новые случаи ТБ МБТ(-)
- Новые случаи ТБ МБТ(+)
- Повторные случаи, рецидив
- Рецидив ТБ лёгких МБТ(-)
- Рецидив внелёгочного ТБ
- Неудача лечения
- Неудача лечения лёгких МБТ(-)
- Неудача лечения внелёгочного ТБ
- Лечение после перерыва
- Лечение после перерыва ТБ лёгких МБТ(-)
- Лечение после перерыва ВЛ ТБ
- Распределение по диагнозам ТБ, новые случаи
- Внелёгочной ТБ других органов
- Другие формы лёгочного ТБ
- ТБ костей и суставов
- Милиарный ТБ лёгких
- Мозговых оболочек и ЦНС
- Мочеполовых органов
- Плевриты
- Фиброзно-кавернозный ТБ лёгких
- Распределение по локализации ВЛ ТБ
- Лечение после перерыва ВЛ ТБ
- Неудача лечения внелёгочного ТБ
- Новый случай внелёгочного ТБ
- Рецидив внелёгочного ТБ
- Распределение по локализации -,легочныйТБ
- Лечение после перерыва ТБ лёгких МБТ(-)
- Лечение после перерыва
- Неудача лечения ТБ лёгких МБТ(-)
- Неудача лечения
- Новый случай ТБ лёгких МБТ(-)
- Новый случай ТБ легки - МБТ(+)
- Рецидив ТБ лёгких МБТ(-)

- Рецидив
- Смертность от всех случаев ТБ
- От активных форм ТБ
- ТБ с бактериовыделением
- Лечение после перерыва
- Неудача лечения
- Рецидив

## 2. Демографические показатели

- Среднегодовое число населения всего
- Население, мужчины
- Население, женщины
- Всего населения, возраст 0-14
- % городского населения
- % населения, 0-14, всего
- Показатель рождаемости число живорожденных, на 1000 населения, всего
- Число живорождённых, всего
- Число живорождённых, мужчины
- Число живорождённых, женщины
- Показатель смертности на 1000 населения
- Естественный прирост на 1000 населения
- Количество браков, на 1000 населения
- Количество зарегистрированных браков
- Количество зарегистрированных разводов, на 1000 населения
- Количество разводов

## 3. Социально-экономические показатели

- Среднедушевые номинальные денежные доходы населения (тенге)
- Доходы населения, использованные на потребление (тенге на душу в месяц)
- Глубина бедности, в %
- Денежные расходы домохозяйств, (тенге на душу в месяц)
- Средняя жилая площадь жилья домохозяйств (м<sup>2</sup>)
- Потребление основных продуктов питания населением (кг/год на чел)
  - "Мясо"
  - "Овощи"
  - "Молочные изделия"
  - "Сахар, кондитерские изделия"
  - "Хлебобулочные изделия"

## 4. Ресурсы здравоохранения

- Количество врачей, (без стоматологов) физ. лиц, на 10 000 населения
- Количество врачей, физических лиц
- Врачи, ФЛ, фтизиатры

- Врачи, ФЛ, фтизиатры на 10000 чел. населения
- Общ.кол-во ср.медперсонала со спец.ср.мед.образов., ФЛ (все ведомства)
- Общ.кол-во ср.медперсонала со спец.ср.мед.образов., ФЛ на 10000 нас.
- Количество медсестёр, ФЛ на 10 000 населения
- Количество учреждений, оказывающих стационарную помощь, все ведомства
- Общее количество больничных коек. Система Минздрава.
- Общее количество больничных коек на 10000 человек населения. Система Минздрава.

## 5. Состояние экологии

- Выбросы в атмосферу загрязняющих веществ (тыс.тонн)
- Выбросы жидких и газообразных загрязняющих веществ(тыс.тонн)
- Выбросы твёрдых загрязняющих веществ (тыс.тонн)
- Выбросы загрязняющих атмосферу веществ (на душу населения, кг)
- Количество источников выбросов загрязняющих веществ, ед.
- Радиационный гамма-фон, мк Зв/ч

Возможности практической работы с НИСТ.

### 1. Функция обзора группы показателей

Программа позволяет выбрать группу родственных показателей (до 30 за один раз) и посмотреть их динамику по времени в разрезе одной географической области. Для примера (рисунок 33) выбраны все показатели по эпидемиологии ТБ на уровне страны за период 2007-2012 гг.

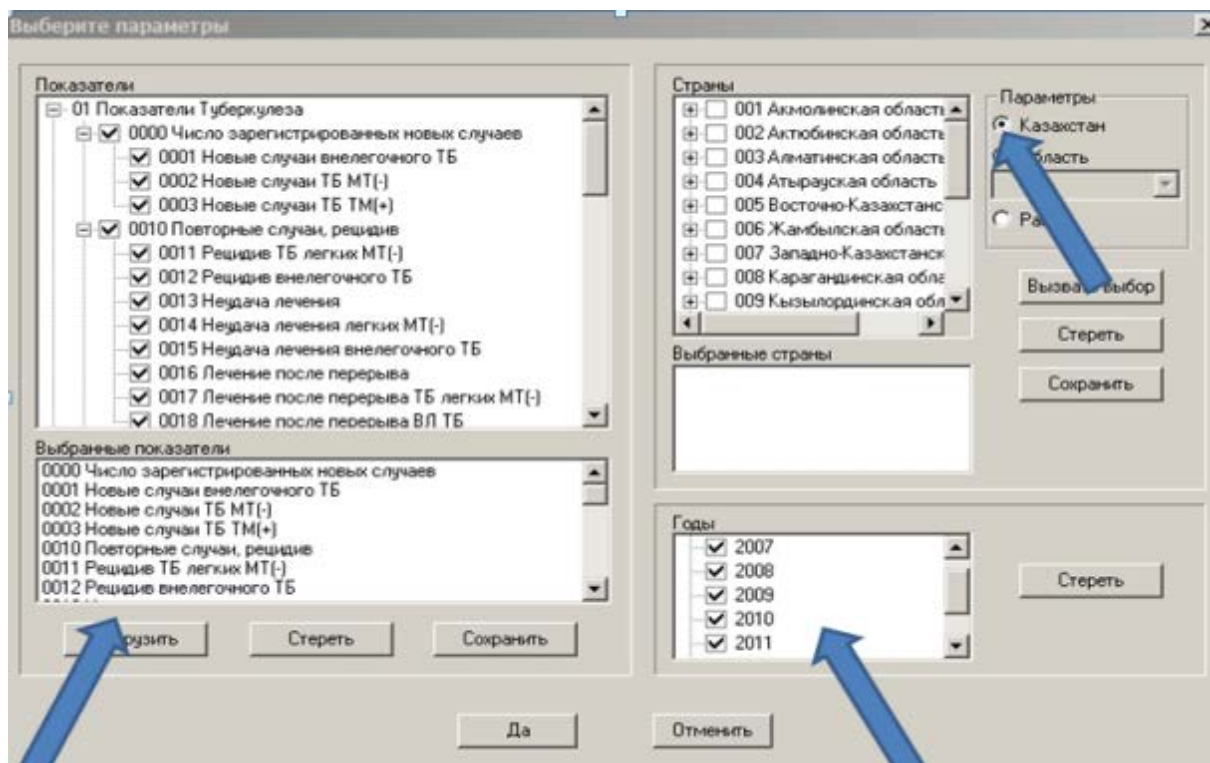


Рисунок 33 - Составление запроса на выборку показателей

В данном примере были получены данные по эпидемиологии ТБ по областям Казахстана за период 2007-2012 гг.; данные представлены в абсолютных цифрах. Такой обзор позволяет увидеть региональное распределение эпидемии (рисунки 34).

Число зарегистрированных новых случаев							
Страны	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
1 Акмолинская область	1146	1286	1173	898	754	694	
2 Актюбинская область	1002	880	695	618	598	588	
3 Алматинская область	1599	1661	1524	1498	1433	1480	
4 Атырауская область	838	778	624	609	578	560	
5 Восточно-Казахстанская область	1940	1841	1731	625	1544	1418	
6 Жамбылская область	1021	1188	922	863	824	820	
7 Западно-Казахстанская область	672	895	655	580	525	472	
8 Карагандинская область	1792	1589	1319	1220	1122	1076	
9 Кызылординская область	1049	983	765	746	692	662	
10 Костанайская область	1325	1314	1032	974	946	908	
11 Мангыстауская область	635	646	526	512	458	457	
12 Павлодарская область	1104	1059	843	731	681	665	
13 Северо-Казахстанская область	1041	1013	771	625	503	502	
14 Южно-Казахстанская область	1960	2088	1888	1907	1749	1678	
15 г. Алматы	940	1116	1052	993	985	931	
16 г. Астана	751	1352	1277	1125	1004	852	
17 Казахстан	18815	19649	16797	15639	14396	13763	

Новые случаи внелегочного ТБ							
Страны	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
1 Акмолинская область	32	80	88	82	66	39	
2 Актюбинская область	54	157	129	101	83	92	
3 Алматинская область	314	326	209	265	215	219	
4 Атырауская область	9	43	19	20	22	36	
5 Восточно-Казахстанская область	89	188	216	203	205	163	
6 Жамбылская область	69	150	101	98	104	98	
7 Западно-Казахстанская область	20	44	60	44	59	41	
8 Карагандинская область	152	234	199	184	170	158	
9 Кызылординская область	167	142	127	132	95	112	
10 Костанайская область	147	140	121	99	126	96	
11 Мангыстауская область	80	75	83	69	50	47	
12 Павлодарская область	136	141	95	71	86	70	
13 Северо-Казахстанская область	77	112	67	56	43	52	
14 Южно-Казахстанская область	421	580	442	434	445	412	
15 г. Алматы	46	120	94	120	99	113	
16 г. Астана	105	213	163	148	129	120	
17 Казахстан	1918	2745	2276	2126	1997	1868	

Рецидив ТБ легких МТ(-)							
Страны	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
1 Акмолинская область	115	173	170	114	126	114	
2 Актюбинская область	233	193	219	214	242	183	
3 Алматинская область	94	92	87	117	138	134	
4 Атырауская область	60	85	131	171	191	197	
5 Восточно-Казахстанская область	138	274	265	281	252	199	
6 Жамбылская область	95	120	103	103	127	148	
7 Западно-Казахстанская область	138	196	215	220	198	138	
8 Карагандинская область	228	290	296	282	262	269	
9 Кызылординская область	260	211	135	77	90	92	
10 Костанайская область	119	113	119	93	130	115	
11 Мангыстауская область	115	114	129	177	129	174	
12 Павлодарская область	223	250	318	268	295	256	
13 Северо-Казахстанская область	56	76	94	74	122	96	
14 Южно-Казахстанская область	239	244	232	361	339	276	
15 г. Алматы	92	105	128	125	131	141	
16 г. Астана	111	140	175	179	167	188	
17 Казахстан	2460	2676	2816	2896	2939	2720	

Рисунок 34 - Пример списка показателей ТБ

2. Функция сравнения показателя в заданных областях по двум временным точкам позволяет сравнить данные по годам в упорядоченной столбиковой диаграмме (рисунок 35). На полученном рисунке видно, что количество новых случаев ТБ снизилось за 5 лет (2007 и 2012 годы) по всем регионам страны. Исключение составляет два городских конгломерата – Алматы и Астана, где положительный прирост абсолютного числа заболевших, возможно, связан с ростом населения, миграционными потоками и другими причинами.

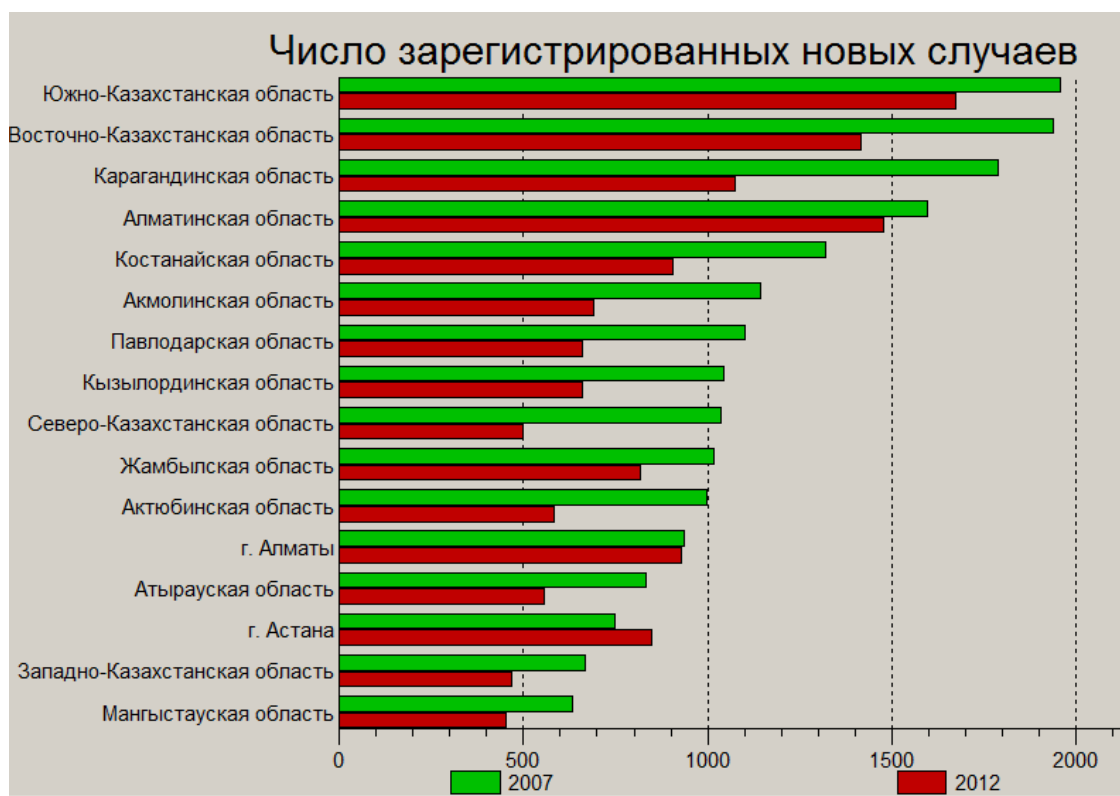


Рисунок 35 – Пример сравнения количества новых случаев ТБ за 2007 и 2012 гг.

### 3. Функция временного ряда

Позволяет построить диаграмму по выбранным временным точкам и областям. На рисунке 36, представлен пример такого выбора: количество врачей фтизиатров по областям Казахстана за период 2007-2012гг. Выходные данные показывают, что количество фтизиатров остаётся практически неизменным на протяжении шести лет. Колебание показателя наблюдается в Алматинской, Карагандинской и Акмолинской области. Чтобы прояснить причины этих изменений, можно проанализировать данные по общей заболеваемости ТБ, по демографическим процессам, а также по факторам риска ТБ присутствующих в этих регионах.

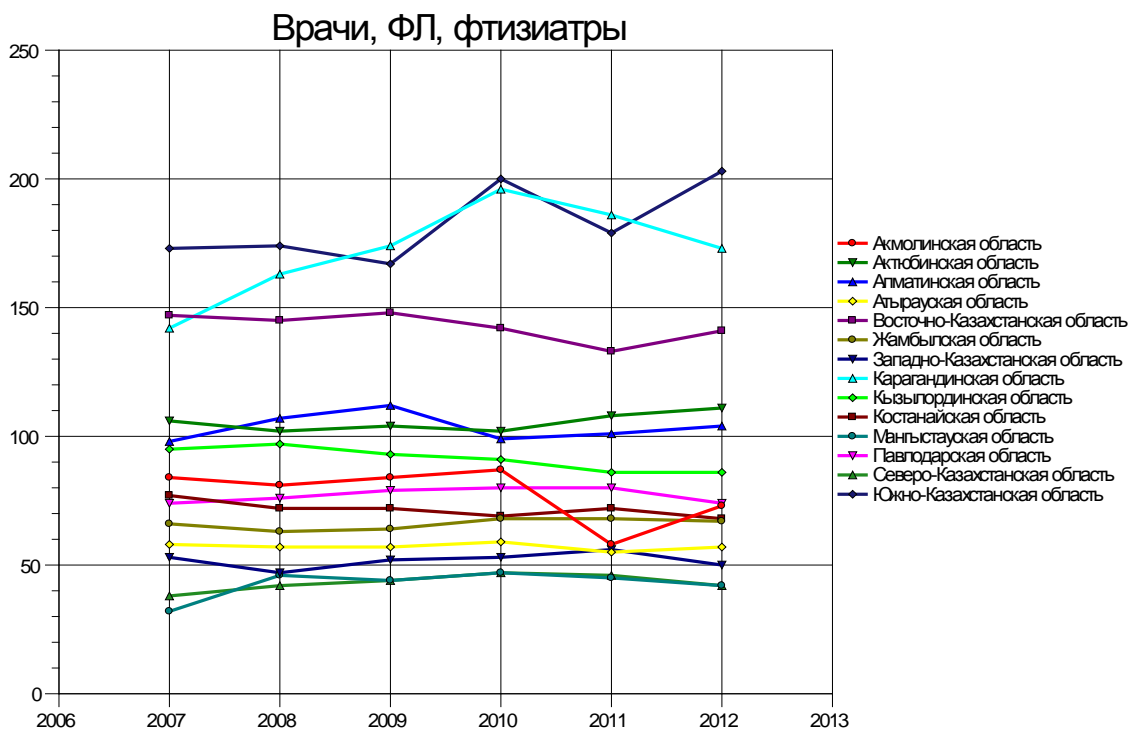


Рисунок 36 - Пример временного ряда за 6 лет по числу фтизиатров в областях

#### 4. Функция Рассеянная диаграмма

Цель: Визуализировать взаимосвязь между двумя показателями (рисунок 37).

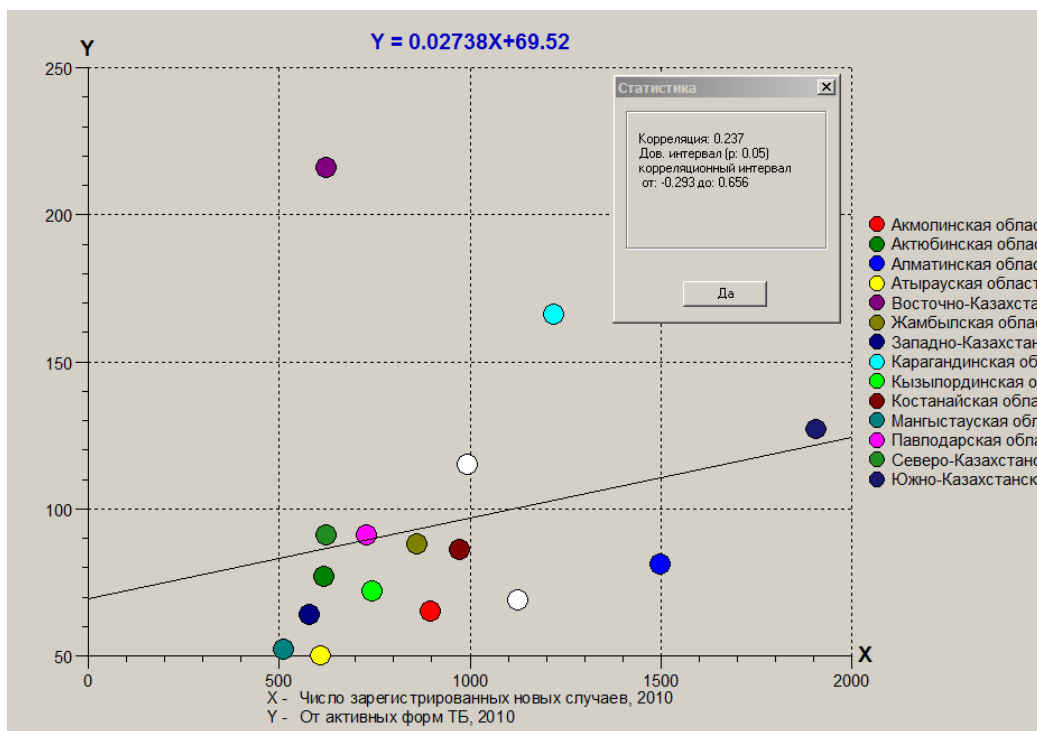


Рисунок 37 - Образец выполнения запроса в виде рассеянной диаграммы

В данном примере сравнивалось число новых случаев ТБ и смертность от активных форм ТБ за один год. Показанный на данной выборке доверительный интервал коэффициента корреляции демонстрирует отсутствие статистически значимой связи (корреляции) между выбранными признаками (числом новых случаев ТБ и смертности от активных форм ТБ) за данный промежуток времени (2010 год), поскольку нижняя граница интервала меньше 0, а верхняя – больше 0. При выполнении запроса также строится формула регрессии, которая показана на графике в виде линии. Здесь же присутствует возможность выделения определённой группы значений, что бы отбросить экстремальные значения для вычисления уточненной корреляции (например, выделение группы областей имеющих примерно одинаковый уровень смертности или заболеваемости ТБ).

## 5. Функция «Обзор страны»

Позволяет быстро просмотреть все показатели для выбранной области и определить те из них, по которым данный географический район имеет очень низкие или высокие значения, указывая на возможную проблему или другие специфические характеристики страны (рисунок 38).

Акмолинская область				
Индикаторы	2010	2011	2012	
0000 Число зарегистрированных новых случаев	898 - 53%	754 - 41%	694 - 41%	
0001 Новые случаи внелегочного ТБ	82 - 29%	66 - 24%	39 - 6%	
0002 Новые случаи ТБ МТ(-)	551 - 53%	424 - 35%	384 - 41%	
0003 Новые случаи ТБ МТ(+)	265 - 35%	264 - 47%	270 - 59%	
0010 Повторные случаи, рецидивы	177 - 12%	152 - 12%	183 - 24%	
0011 Рецидивы ТБ легких МТ(-)	114 - 24%	126 - 12%	114 - 12%	
0012 Рецидивы внелегочного ТБ	15 - 18%	12 - 12%	12 - 0%	
0013 Неудача лечения	41 - 47%	50 - 71%	27 - 53%	
0014 Неудача лечения легких МТ(-)	7 - 59%	20 - 82%	2 - 35%	
0015 Неудача лечения внелегочного ТБ	2 - 71%	1 - 65%	...	
0016 Лечение после перерыва	56 - 59%	31 - 47%	10 - 29%	
0017 Лечение после перерыва ТБ легких МТ(-)	8 - 47%	4 - 47%	3 - 24%	
0018 Лечение после перерыва ВЛ ТБ	...	...	...	
0020 Распределение по диагнозам ТБ, новые случаи	...	...	...	
0021 Внелегочный ТБ других органов	...	20 - 29%	13 - 35%	
0022 Другие формы легочного ТБ	810 - 47%	683 - 41%	649 - 41%	
0023 Костей и суставов	11 - 35%	7 - 12%	6 - 12%	
0024 Мелкий ТБ легких	...	...	1 - 35%	
0025 Мозговых оболочек и ЦНС	...	...	...	
0026 Мочеполовых органов	2 - 35%	6 - 71%	2 - 29%	
0027 Плевриты	41 - 35%	32 - 24%	17 - 6%	
0028 Фиброзно-кавернозный ТБ легких	1 - 59%	1 - 71%	...	
0030 Распределение по локализации ВЛ ТБ	...	...	...	
0031 Лечение после перерыва ВЛ ТБ	...	...	...	
0032 Неудача лечения внелегочного ТБ	2 - 71%	1 - 65%	...	
0033 Новый случай внелегочного ТБ	82 - 29%	66 - 24%	39 - 6%	
0034 Рецидив внелегочного ТБ	15 - 12%	12 - 12%	12 - 0%	
0040 Распределение по локализации легочный ТБ	...	...	...	
0041 Лечение после перерыва ТБ легких МТ(-)	8 - 47%	4 - 47%	2 - 24%	
0042 Лечение после перерыва	56 - 59%	31 - 47%	10 - 29%	
0043 Неудача лечения ТБ легких МТ(-)	7 - 59%	20 - 82%	2 - 35%	
0044 Неудача лечения	41 - 47%	50 - 71%	27 - 53%	
0045 Новый случай ТБ легких МТ(-)	551 - 53%	424 - 35%	384 - 41%	
0046 Новый случай ТБ легочн- МТ(+)	265 - 35%	264 - 47%	270 - 59%	
0047 Рецидивы ТБ легких МТ(-)	114 - 24%	126 - 12%	114 - 12%	
0048 Рецидивы	177 - 12%	152 - 12%	183 - 24%	
0050 Смертность от всех случаев ТБ	...	...	...	
0051 От активных форм ТБ	65 - 18%	51 - 18%	41 - 12%	
0060 ТБ с бактериовыделением	...	...	...	
0061 Лечение после перерыва	56 - 59%	...	10 - 29%	
0062 Неудача лечения	41 - 47%	50 - 71%	27 - 53%	
0063 Рецидивы	177 - 12%	152 - 12%	183 - 24%	

Рисунок 38 - Образец выполнения запроса на уровне области

Представляются конкретные значения показателей и соответствующий перцентиль. Выбор перцентилей возможен от 10 до 90%. Значение показателя в зелёном, если оно находится в пределах 80-ти средних перцентилей. Значение показателя в жёлтом, если оно находится в пределах 6-10 или 91-95 перцентилей. Значение показателя в красном, если оно ниже 5-той или выше 95-той перцентилей.

- б. Функция «СОЗДАНИЕ ВРЕМЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ», располагающаяся в пункте меню «Параметры», позволяет вычислять новые показатели, используя

готовые формулы  $C * \left(\frac{I_1}{I_2}\right)$ ,  $C * (I_1 * I_2)$ ,  $I_1 + I_2$ ,  $I_y - I_{y-1}$ ,  $C * \left(\frac{I_y - I_{y-1}}{I_{y-1}}\right)$ ,

Движущееся среднее

имеющиеся в базе данных, например (рисунок 39).

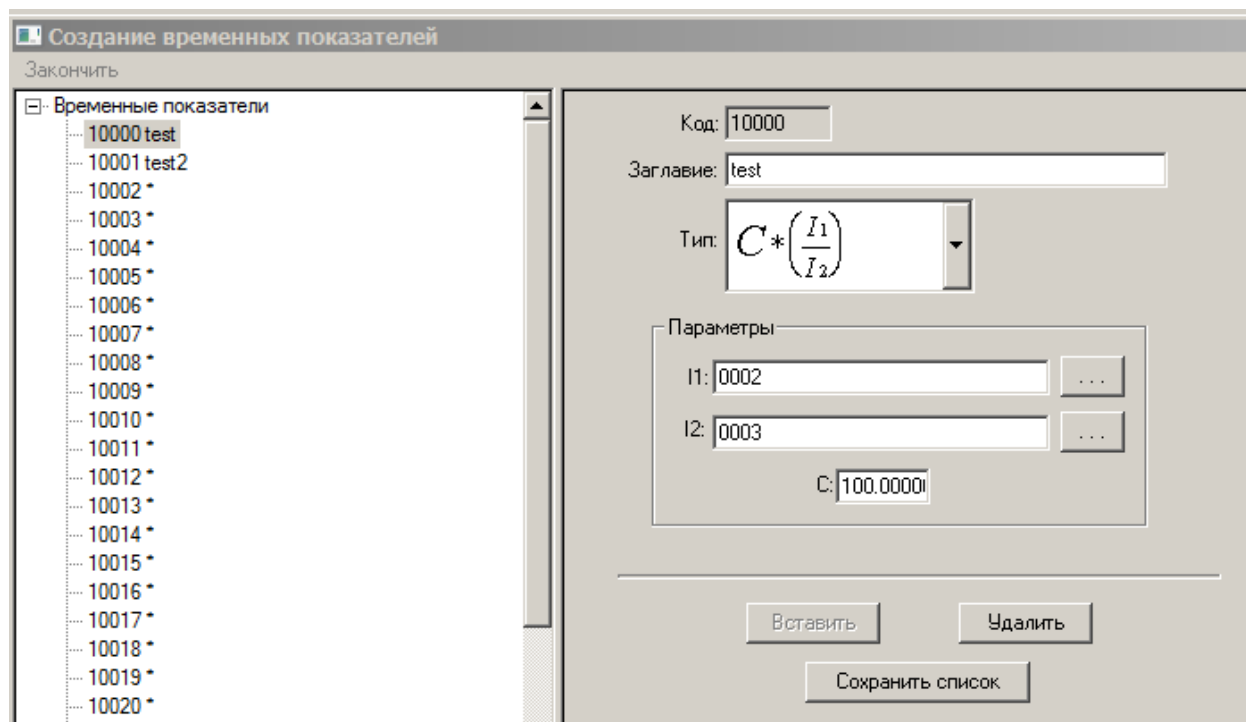


Рисунок 39 – Вычисление дополнительных показателей в системе НИСТ

*В описание программы добавлен «Режим редактирования данных»*

НИСТ имеет режим редактирования данных по схеме: показатель - географическая локализация (страна, область, район); временная точка (год, квартал или месяц) (рисунок 40). Кроме того, администратор может создавать свои варианты показателей, территорий и временных точек.



Рисунок 40 - Алгоритм редактирования НИСТ

В блоке редактирования DPS Data Manager имеются два раздела (рисунок 41):

1. "Tools" - инструментальные средства позволяющие дополнять/удалять/ редактировать данные связанные с определённой областью.
2. "Utilities" - инструментальные средства, позволяющие импортировать или вручную редактировать общие элементы данных для всех географических областей.

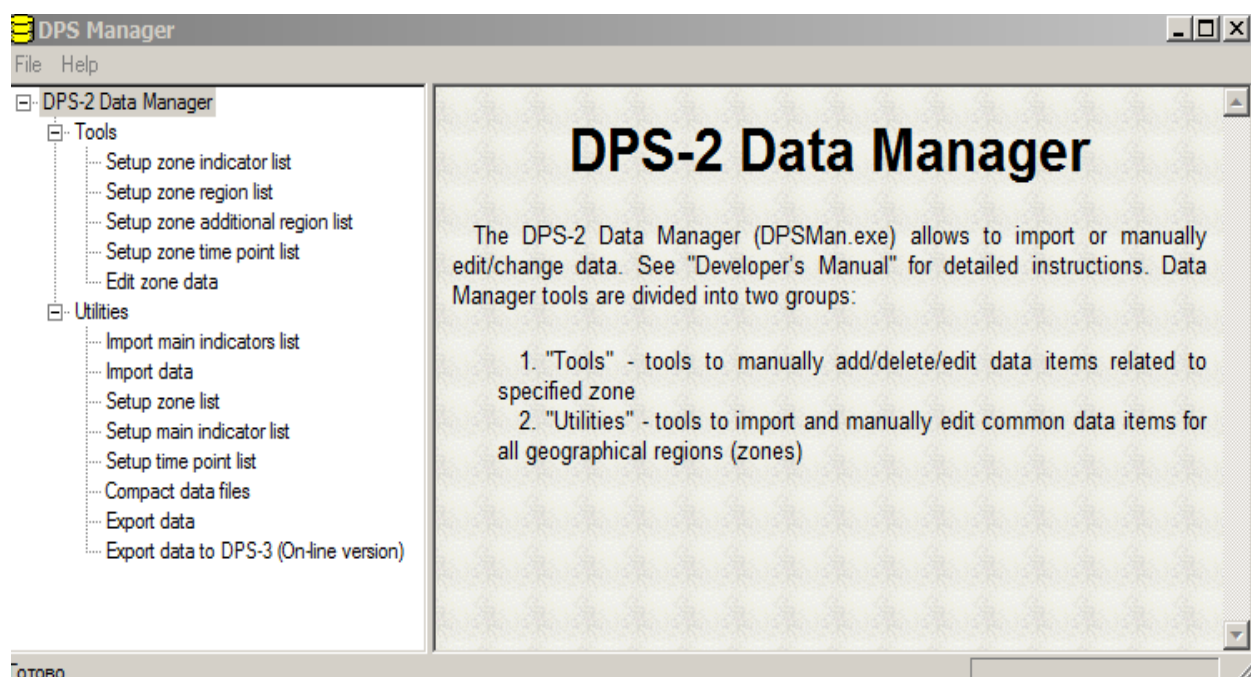


Рисунок 41 Блок редактирования НИСТ

### *Практическая значимость НИСТ:*

Основное предназначение системы состоит в том, чтобы в удобной для пользователя, графической и табличной форме показать статистические данные, сопряжённые с географической областью. Кроме того, существует возможность одновременного выбора нескольких показателей для их сравнения и сопоставления, как по отдельным отчетным периодам, так и в динамике.

НИСТ является системой сбора, анализа и распространения агрегированных данных, включает все географические области страны и позволяет анализировать показатели на трех уровнях – национальном, областном и районном. Система содержит как данные по туберкулезу, так и комплекс других показателей, необходимых для отслеживания и лучшего понимания эпидемиологии туберкулезной инфекции. НИСТ позволяет оценить геопространственное распределение и распространение ТБ инфекции, визуализировать эпидемиологический процесс, а также основные факторы, влияющие на него. Использование интерактивной системы сбора и распространения информации в работе противотуберкулёзной службы позволит определить приоритетные направления эпидемиологического надзора и контроля, предложить меры по оптимизации профилактики.

Система имеет неоспоримое преимущество перед другими информационными системами, а именно:

- бесплатность (программа не использует никакие коммерческие продукты и алгоритмы)
- лёгкость во внедрении (не требует особых знаний пользователей, для редактирования – достаточно изучения методической инструкции)
- минимальные технические требования к характеристикам компьютера (PI-IV, RAM – от 256 Mb, HDD – от 2 Gb, video – интегрированное, OS – от win98 – win 8)
- простота программирования (программа использует свободный программный код, что позволяет модифицировать их под нужды других информационных систем)

Система НИСТ рекомендована для установки и использования в Министерстве здравоохранения, НЦПТ, а также в других учреждениях здравоохранения, связанных с решением проблем туберкулеза.

Возможности системы ограничены оперативностью обновления данных. От того, насколько быстро будут собираться, и загружаться актуальные данные, будет зависеть ее практическая ценность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем отчете представлены результаты, полученные за четыре года исследования, а именно показатели выполнения полевой фазы исследования (рекрутинг, сбор данных), комплексная оценка данных в целом и в разрезе изучаемых регионов, анализ пространственных переменных и прогнозных моделей.

Для решения задач 1 и 2 исследования выполнен набор участников, сбор и анализ изучаемой информации. Всего с начала реализации полевой фазы в г.Алматы, Алматинской, Костанайской, Кызылординской областях в исследование «случай-контроль» набрано 1600 человек, удовлетворяющих критериям отбора и согласившихся принять участие в исследовании. В соответствии с протоколом исследования все участники прошли компьютерное самостоятельное интервью в Datstat. Для генетического анализа осуществлен сбор венозной крови (1559 образцов) и существующей культуры МБТ (126 образцов), которые в дальнейшем были транспортированы в лабораторию ЦНЖ НУ, в г.Астана. На всех участников исследования получены формы информированного согласия и заполнена индивидуальная регистрационная карта участника.

Из 1600 участников в когортное исследование вошли 398 человек, проживающих на территории г.Алматы и Алматинской области, которые были отслежены в течение года с целью оценки динамики изучаемых переменных (социально-экономические, поведенческие и т.д.), эволюции случая, заражения контактных, исходов лечения, социальной адаптации больных ТБ, наличие стигмы, удовлетворенности лечением. В данной когорте проведены 6-ти и 12-ти месячные интервью, процент удержания составил 90,5% и 81,7% соответственно.

Для решения задачи 3 исследования выполнен анализ и моделирование тенденций развития эпидемического процесса туберкулезной инфекции. Осуществлено прогнозирование количества новых случаев ТБ и построена модель расчета будущей заболеваемости ARIMA. В анализе использованы существующие данные из Национального регистра ТБ о количестве случаев, зарегистрированных ежемесячно за период с 2007 по 2012 годы. Прогноз заболеваемости был проверен с учетом доступных данных о количестве новых случаев ТБ, зарегистрированных в 2013 году. Детальный алгоритм работы с моделью прогнозирования представлен в разработанных и утвержденных методических рекомендациях. Деятельность по практическому внедрению модели прогнозирования предусмотрена в Комплексном плане по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан на 2014-2020гг.

Для реализации картографического компонента исследования сформирована в Microsoft Access 2010 база геоданных Казахстана (масштаб 1:10 000 000), пилотных областей: Алматинская, Костанайская, Кызылординская области (масштаб 1:2 500 000), и г.Алматы (масштаб 1:50 000). Разработана структура и дизайн базы геоданных, определены форматы ввода и вывода данных; созданы и откорректированы векторные основы для карт масштабов 1:2 500 000; 1:50 000 с векторными слоями и аннотациями; разработана компоновка и дизайн тематических карт по факторам, определяющим восприимчивость к туберкулезу и по заболеваемости населения туберкулезом в разрезе пилотных областей Казахстана: Алматинская, Костанайская, Кызылординская области, и г.Алматы. В программном обеспечении ArcGIS Desktop 9 составлены карты по демографической, социально-экономической, эпидемиологической и экологической ситуации в разрезе Республики Казахстан и пилотных областей: Алматинская, Костанайская, Кызылординская области (масштаб 1:2 500 000), и г.Алматы (масштаб 1:50 000). Разработаны процедуры для геокартирования индивидуальной заболеваемости. Все больные туберкулезом и их контроли включены в географический анализ. Адрес места жительства на момент установления диагноза туберкулеза, пол, возраст, диагноз, факторы риска и исходы лечения геокодировались с использованием пакета ARCGIS 9. После геокодирования все полученные слои группировались в разрезе пилотных областей. Оценка пространственного распространения числа случаев в пределах определенной территории представляет отчетливое географическое распространение заболевания.

Проведена работа по модернизации и наполнению Национальной информационной системы по туберкулезу (НИСТ). Определены основные показатели необходимые для отслеживания эпидемии туберкулеза. Глубина вносимых данных по эпидемиологии туберкулеза и демографической ситуации увеличена до уровня административных районов, что обеспечивает возможность выполнения запросов на национальном, областном и районном уровнях. Система НИСТ позволяет в удобной для пользователя, графической и табличной форме показать статистические данные, сопряжённые с географической областью. Кроме того, существует возможность одновременного выбора нескольких показателей для их сравнения и сопоставления, как по отдельным отчетным периодам, так и в динамике. Основное предназначение системы состоит в том, чтобы анализировать и распространять агрегированные данные, проводить оценку их геопространственного распределения и распространения, выполнить визуализацию эпидемиологического процесса. Система является бесплатной и может быть установлена на компьютеры с минимальными техническими характеристиками.

Для изучения особенностей пространственного распределения МЛУ ТБ проведено картирование случаев ТБ и МЛУ ТБ и на его основе приведены данные по пространственному анализу распространенности МЛУ ТБ в 2007-2012 годах в Кызылординской области. Установлено, что случаи МЛУ ТБ распределены в пространстве неравномерно. Вместе с тем, участки с повышенной распространенностью МЛУ ТБ меняются год от года, то есть мы не можем утверждать, что существуют отдельные территории, для которых постоянно характерна высокая распространенность.

Выполнен комплексный анализ социально-демографических, поведенческих, биологических факторов риска туберкулеза среди общей выборки участников исследования, а также в разрезе изучаемых регионов на основании чего были сделаны **ВЫВОДЫ:**

- Статистически значимую и устойчивую связь с ТБ в целом по выборке имели следующие признаки: молодой возраст, мужской пол, образование (неполное среднее и среднее), пребывание в местах лишения свободы, миграция (в том числе внутренняя), курение (включая насвай), употребление наркотиков, низкий индекс массы тела и наличие сахарного диабета. В целом, выявленные факторы риска подтвердили данные мировой литературы о факторах риска туберкулеза.
- Результаты анализа по отдельным регионам выявили некоторые региональные особенности распределения факторов риска. В отдельных регионах факторами риска были социально-экономическое положение (образование, статус занятости, наличие долгов, проживание в арендованном жилище). Факт рождения в Казахстане был защитным фактором в Алматинской области и в г. Алматы. В Костанайской области в модели с внешними контролями этот же признак был фактором риска. Железодефицитная анемия была выявлена в качестве фактора риска в Кызылординской области.
- Выявлены значимые различия в распространенности факторов риска между больными туберкулезом с бактериовыделением (МБТ+) и без бактериовыделения (МБТ-). У больных туберкулезом без бактериовыделения выявлена меньшая выраженность выявленных факторов риска, что делает эту группу схожей с общей популяцией, представленной в этом исследовании группой внешнего контроля.
- Факторы, связанные с ранней регистрацией МЛУ ТБ, включают коморбидность с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом.
- Выявлены следующие значимые факторы риска ТБ/ВИЧ: употребление

наркотиков, возраст 30-39 лет, 40-49 лет, 20-29 лет, опыт пребывания в местах лишения свободы, алкоголизм. Доля больных ТБ/ВИЧ, переведенных в категорию IV (МЛУ ТБ), была выше в полтора раза по сравнению с другими больными. Распространенность неуспешных исходов лечения среди случаев ТБ/ВИЧ по сравнению с остальными больными была выше в 2,47 раза, уровень смертности среди случаев ТБ/ВИЧ был выше почти в 10 раз, чем среди остальных больных.

- Факторы, связанные со случаями неуспешного лечения, как нерезистентного, так и МЛУ ТБ, схожи и включают мужской пол, старший возраст, миграцию, алкогольную и наркотическую зависимости, ВИЧ-инфекцию и низкую приверженность лечению.

- Выявлен фактор риска *табакокурение* в настоящее время не регистрируемый в Национальном регистре больных ТБ.

- Установлено, что 42% случаев туберкулеза может быть предотвращено, если элиминировать семь модифицируемых факторов риска. Значительная доля случаев ТБ обусловлена воздействием курения и сахарного диабета. Оба этих фактора риска обуславливают до 28% новых случаев туберкулеза. Остальные пять факторов риска, включая миграцию, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков и насвая, опыт пребывания в местах лишения свободы, ответственны за 14% случаев туберкулеза.

- Отмечено снижение всех показателей качества жизни среди больных ТБ через 12 месяцев после включения в исследование, что свидетельствует о снижении субъективной оценки своего здоровья и качества жизни после завершения больными противотуберкулезного лечения. Это подтверждает актуальность мероприятий по реабилитации выздоровевших людей с целью их возвращения к нормальной деятельности, трудовой и социальной адаптации.

Таким образом, данное исследование позволило последовательно оценить сложные факторы риска ТБ и их влияние, на основе которых сделаны следующие рекомендации.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

*Для повышения эффективности диагностики и лечения туберкулеза:*

1. Увеличить использование и улучшить качество бактериологических, культуральных и молекулярно-генетических методов диагностики и соответственно снизить количество случаев постановки диагноза на основании результатов лучевой диагностики и клинических данных. В условиях низкой распространенности ВИЧ-

- инфекции, диагноз туберкулеза без бактериовыделения (МБТ-) выставляется неоправданно часто (63,3% среди всех индекс-случаев в настоящем исследовании).
2. Рекомендовать проведение динамического наблюдения среди больных с симптомами туберкулеза, но без бактериовыделения для изучения исходов среди них, а также факторов риска сероконверсии.
  3. Пересмотреть подходы к лечению группы больных с симптомами туберкулеза без бактериовыделения (МБТ-). При отсутствии у больного факторов риска, характерных для больного туберкулезом, рекомендуется наблюдать их по «О» группе в установленные приказом сроки и не назначать противотуберкулезное лечение.
  4. Учитывать выявленные социальные и поведенческие факторы риска, такие как миграция, злоупотребление алкоголем, и опыт тюремного заключения, для своевременного выявления больных ТБ с повышенным риском развития МЛУ ТБ.
  5. Разработать интервенции, направленные на коррекцию факторов риска неуспешного лечения, такие как алкогольная и наркотическая зависимости, ВИЧ-инфекция и низкая приверженность лечению.
  6. Усовершенствовать комплекс мероприятий по реабилитации выздоровевших людей с целью их возвращения к нормальной деятельности, трудовой и социальной адаптации.

*Для улучшения эффективности профилактики и раннего и своевременного выявления туберкулеза:*

- Скорректировать мероприятия по профилактике и выделению групп риска с учетом выявленных семи модифицируемых факторов риска: курение, сахарный диабет, миграция, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков и насвая, а также опыт пребывания в местах лишения свободы. Совместно с центрами здорового образа жизни, усовершенствовать комплекс мероприятий по элиминации и снижению роли этих факторов в развитии туберкулеза в популяции. Обратить особое внимание на борьбу и снижение последствий курения и сахарного диабета.
- Разработать научно-обоснованную классификацию групп риска и номограммы риска развития туберкулеза. Номограммы риска туберкулеза позволят провести оценку общего риска и рекомендовать профилактические мероприятия, подходящие для соответствующей группы лиц.

*Для совершенствования эпидемиологического надзора и контроля туберкулеза в Казахстане:*

- Использовать обобщенную сезонную модель прогнозирования заболеваемости ARIMA как для планирования ответных мероприятий, в частности закупа противотуберкулезных препаратов, так и для оценки деятельности, направленной на борьбу с туберкулезом.
- Применять систему НИСТ специалистам противотуберкулезной службы для оценки геопространственного распространения ТБ инфекции, факторов, влияющих на эпидемический процесс.
- Использовать пространственные методы анализа и картирование первичных и вторичных случаев МЛУ ТБ для выявления территорий, где необходимо усилить мероприятия по профилактике первичной резистентности путем своевременного выявления существующих случаев МЛУ ТБ, а также территории с высокой распространенностью вторичной резистентности, где должно прилагаться больше усилий мерам по повышению приверженности лечению.
- Включить в Национальный регистр больных ТБ табакокурение (в том числе некурительный табак насвай) в качестве значимого фактора риска развития туберкулеза.

Результаты исследования были представлены на международных научных конференциях и опубликованы в научных изданиях (приложение А).

Отчет утвержден решением Ученого совета ЧУ «Центр наук о жизни» от \_\_ \_\_\_\_\_ 2014 года, № \_\_\_\_ .

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Global Tuberculosis Report 2013 // [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html)
- 2 WHO. World health statistics// <http://www.who.int/whosis/whostat/2012/en/index.html>; 2012.
- 3 Комплексный план по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан на 2014-2020 годы // [www.mz.gov.kz](http://www.mz.gov.kz)
- 4 Национальный Центр Проблем Туберкулеза. Анализ эпидемиологической ситуации в РК, 2013 г.
- 5 Ридер Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом /пер. с англ. – М., 2001. -192 с.
- 6 Raviglione M. The TB epidemic from 1992 to 2002 //Tuberculosis. – 2003. – Vol. 83, No. 1. – P. 4-14.
- 7 Snider D., Roper W. The new tuberculosis //N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326, No. 10. – P. 703-705.
- 8 Dye C. Tuberculosis 2000-2010: Control but not elimination //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2000. – Vol.4. –P. 146-152.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Ракишев Г.Б., Агзамова Р.А. //Фтизиопульмонология. – 2005. – №1(7). – С. 13-17.
- 12 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.
- 13 Исмаилов Ш.Ш. Эпидемиологическая ситуация по ТБМЛУ в Республике Казахстан //Фтизиопульмонология. - 2006. - № 2 (10). - С. 71-73.
- 14 Программа усиления борьбы с туберкулезом в Республике Казахстан на 2004 - 2006 годы. - 2004.
- 15 Национальный Центр Проблем Туберкулеза. Анализ эпидемиологической ситуации в РК за 3 квартал 2014 г.

- 16 I. Romieu and C. Trenga, "From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis," *Epidemiologic Reviews*, vol. 23, no. 2, pp. 288–301, 2001.
- 17 Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies.// PLoS Med. 2008 Jul 15;5(7):e152. doi: 10.1371/journal.pmed.0050152.
- 18 Sharma P, et al., Burgeoning double burden of tuberculosis and diabetes in India: Magnitude of the problem Strategies and solutions. //Clinical Epidemiology and Global Health (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cegh.2013.03.002>
- 19 Khan M. The Dual Burden of Overweight and Underweight in Developing Countries. Washington DC: Population Reference Bureau; 2006
- 20 Lonnroth K, Castro KG, Chakaya JM, et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet*. 2010 May 22;375(9728):1814–1829
- 21 Lonnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol*. 2010 Feb;39(1):149–155
- 22 Dye C, Bourdin Trunz B, Lonnroth K, Roglic G, Williams BG. Nutrition, diabetes and tuberculosis in the epidemiological transition. *PLoS One*. 2011;6(6):e21161
- 23 Goldhaber-Fiebert, J.D., Jeon, C.Y., Cohen, T., Murray, M.B. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants. // *Int J Epidemiol*. 2011. Apr; 40: 417–428. doi: 10.1093/ije/dyq238. Epub 2011 Jan 20.
- 24 Reis-Santos B, Gomes T, Locatelli R. et al. Treatment outcomes in tuberculosis patients with diabetes: a polytomous analysis using Brazilian surveillance system. // PLoS One. 2014 Jul 8;9(7):e100082. doi: 10.1371/journal.pone.0100082. eCollection 2014.
- 25 Raviglione MC, Snider DE, Kochi A (1995) Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 273: 220–226. doi: 10.1001/jama.1995.03520270054031
- 26 Comstock GW (1982) Epidemiology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 125: 8–15.
- 27 Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M (1999) Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J* 13: 1177–88. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.13e39.x
- 28 Sopori M (2002) Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2: 372–77. doi: 10.1038/nri803

- 29 Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, et al. (2003) Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 421: 384–88. doi: 10.1038/nature01339
- 30 Boelaert JR, Gomes MS, Gordeuk VR (2003) Smoking, iron, and tuberculosis. *Lancet* 362: 1243–44. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14529-1
- 31 Mason CM, Dobard E, Zhang P, Nelson S (2004) Alcohol exacerbates murine pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 72: 2556–63. doi: 10.1128/iai.72.5.2556-2563.2004
- 32 Szabo G (2012) Alcohol and susceptibility to tuberculosis. *Alcohol Health Res World* 21: 30–41.
- 33 Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, Brothers MJ, Nechemias C, et al. (1982) Infection and diabetes: The case for glucose control. *Am J Med* 72: 439–50. doi: 10.1016/0002-9343(82)90511-3
- 34 Stalenhoef JE, Alisjahbana B, Nelwan EJ, van der Ven-Jongejrijg J, Ottenhoff T, et al. (2008) The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27: 97–103. doi: 10.1007/s10096-007-0395-0
- 35 British Association for Parenteral and Enteral Nutrition Malnutrition Advisory Group (2000) Guidelines for Detection and Management of Malnutrition: 2000. Reddich, Wores. BAPEN.
- 36 Cegielski JP, Arab L, Cornoni-Huntley J (2012) Nutritional Risk Factors for Tuberculosis Among Adults in the United States, 1971–1992. *Am J Epidemiol* 176: 409–22. doi: 10.1093/aje/kws007
- 37 Rook GA, Hernandez-Pando R (1996) The pathogenesis of tuberculosis. *Annu Rev Microbiol* 50: 258–84. doi: 10.1146/annurev.micro.50.1.259
- 38 Chan J, Tanaka KE, Mannion C, Carroll D, Tsang MS, et al. (1997) Effects of protein calorie malnutrition on mice infected with BCG. *J Nutr Immunol* 5: 11–19. doi: 10.1300/j053v05n01\_03
- 39 Pednekar MS, Hakama M, Gupta PC (2012) Tobacco Use or Body Mass – Do They Predict Tuberculosis Mortality in Mumbai, India? Results from a Population-Based Cohort Study. *Plos One* 7: e39443. doi: 10.1371/journal.pone.0039443
- 40 Pednekar MS, Gupta PC, Hebert JR, Hakama M (2008) Joint effect of tobacco use and body mass on all-cause mortality in Mumbai, India: Results from a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 167: 330–40. doi: 10.1093/aje/kwm293
- 41 Tverdal A (1986) Body mass index and incidence of tuberculosis. *Eur J Respir Dis* 69: 355–62.

- 42 Villamore E, Mugusi F, Urassa W, Bosch RJ, Saathoff E, et al. (2008) A trial of the effect of micronutrient supplementation on treatment outcome, T cell counts, morbidity, and mortality in adults with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 197: 1499–1505. doi: 10.1086/587846
- 43 37. 42. Paton NI, Chua YK, Earnest A, Chee CB (2004) Randomized controlled trial of nutritional supplementation in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Am J Clin Nutr* 80: 460–65.
- 44 Res 15: 1377–1410. doi: 10.1016/0271-5317(95)02012-k
- 45 Rao RH (1984) The role of undernutrition in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 7: 595–601. doi: 10.2337/diacare.7.6.595
- 46 Meisinger C, Doring A, Thorand B, Heier M, Lowel H (2006) Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Am J Clin Nutr* 84: 483–89.
- 47 Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, et al. (2011) National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 377: 557–67. doi: 10.1016/s0140-6736(10)62037-5
- 48 .Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, et al. (2011) National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 378: 31–40. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60679-x
- 49 Patra J, Jha P, Rehm J, Suraweera W. Tobacco smoking, alcohol drinking, diabetes, low body mass index and the risk of self-reported symptoms of active tuberculosis: individual participant data (IPD) meta-analyses of 72,684 individuals in 14 high tuberculosis burden countries. // PLoS One. 2014 May 2;9(5):e96433. doi: 10.1371/journal.pone.0096433. eCollection 2014.
- 50 C Lienhardt, K Fielding, JS Sillah1, B Bah, et al. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case–control study in three countries in West Africa // Int J Epidemiol. 2005 Aug;34(4):914-23. Epub 2005 May 24
- 51 Gregory J. Fox, Simone E. Barry, Warwick J. Britton, Guy B. Marks Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // ERJ January 1, 2013 vol. 41no. 1 P. 140-156.

- 52 James A Seddon, Anneke C Hesselning, Peter Godfrey-Faussett et al. Risk factors for infection and disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a cross-sectional study // *BMC Infectious Diseases* 2013, **13**:392 doi:10.1186/1471-2334-13-39
- 53 I. Suárez-García, A. Rodríguez-Blanco, J. L. Vidal-Pérez, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* April 2009, Volume 28, Issue 4, pp 325-330.
- 54 Bonnie N. Young, Adrian Rendón, Adrian Rosas-Taraco et al. The Effects of Socioeconomic Status, Clinical Factors, and Genetic Ancestry on Pulmonary Tuberculosis Disease in Northeastern Mexico // *PLoS One*. 2014; 9(4): e94303. doi: [10.1371/journal.pone.0094303](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094303) PMID: PMC3984129
- 55 Cantwell MF, McKenna MT, McCray E, Onorato IM. Tuberculosis and race/ethnicity in the United States: impact of socioeconomic status. // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Apr;157(4 Pt 1):1016-2
- 56 Harling G, Ehrlich R, Myer L. The social epidemiology of tuberculosis in South Africa: a multilevel analysis. // *Soc Sci Med*. 2008 Jan;66(2):492-505. Epub 2007 Oct 24.
- 57 Shaobin Shang, Diane Ordway, Marcela Henao-Tamayo et al. Cigarette Smoke Increases Susceptibility to Tuberculosis—Evidence From In Vivo and In Vitro Models // *The Journal of Infectious Diseases*, February 28, 2011. DOI: 10.1093/infdis/jir009.
- 58 Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgign S, Kibret KT (2014) Association between HIV/AIDS and Multi-Drug Resistance Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(1): e82235. doi:10.1371/journal.pone.0082235
- 59 E Nava-Aguilera, N Andersson, E Harris, et al. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. // *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* (Impact Factor: 2.61). 02/2009; 13(1):17-26.
- 60 Mirsadraee M<sup>1</sup>, Saffari A, Sarafraz Yazdi M, Meshkat M. Frequency of tuberculosis in anthracosis of the lung: a systematic review. // *Arch Iran Med*. 2013 Nov;16(11):661-4. doi: 0131611/AIM.0010.
- 61 Jason R. Andrews, Farzad Noubary, Rochelle P. Walensky et al. Risk of Progression to Active Tuberculosis Following Reinfection With *Mycobacterium tuberculosis* // *Clin Infect Dis*. (2012) 54 (6):784-791. doi: 10.1093/cid/cir951.
- 62 Knut Lönnroth, Brian G Williams, Stephanie Stadlin, Ernesto Jaramillo, Christopher Dye Alcohol Use as a Risk Factor for Tuberculosis - A Systematic Review // *BMC Public Health* 2008, **8**:289 doi:10.1186/1471-2458-8-289.

- 63 Raviglione M, Snider D, Kochi A (1995) Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 273: 220–226.
- 64 Kaufmann SH, Baumann S, Nasser EA (2006) Exploiting immunology and molecular genetics for rational vaccine design against tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 10: 1068–1079.
- 65 Comstock G (1978) Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit Study. *Am Rev Resp Dis* 117: 621–624.
- 66 Kallmann F, Reisner D (1943) Twin studies on the significance of genetic factors in tuberculosis. *Am Rev Tuberculosis* 47: 549–574.
- 67 Bellamy R, Beyers N, McAdam K, Ruwende C, Gie R, Samaai P, Bester D, Meyer M, Corrah T, Collin M, Camidge D, Wilkinson D, Hoal-van Helden E, Whittle H, Amos W, van Helden P, Hill A (2000) Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: A genome-wide scan. *Proc Natl Acad Sci* 97: 8005–8009.
- 68 Mahasirimongkol S, Yanai H, Nishida N, Ridruechai C, Matsushita I, Ohashi J, Summanapan S, Yamada N, Moolphate S, Chuchotaworn C, Chaiprasert A, Manosuthi W, Kantipong P, Kanitwittaya S, Sura T, Khusmith S, Tokunaga K, Sawanpanyalert P, Keicho N (2009) Genome-wide SNP-based linkage analysis of tuberculosis in Thais. *Genes Immun* 10: 77–83.
- 69 Cooke GS, Campbell SJ, Bennett S, Lienhardt C, McAdam KP, Sow O, Gustafson P, Mwangulu F, van HP, Fine P, Hoal EG, Hill AV (2008) Mapping of a Novel Susceptibility Locus Suggests a Role for MC3R and CTSZ in Human Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 178: 203–207.
- 70 Stein CM, Zalwango S, Malone LL, Won S, Mayanja-Kizza H, Mugerwa RD, Leontiev DV, Thompson CL, Cartier KC, Elston RC, Iyengar SK, Boom WH, Whalen CC (2008) Genome scan of *M. tuberculosis* infection and disease in Ugandans. *PLoS ONE* 3: e4094. doi:10.1371/journal.pone.0004094.
- 71 Berrington WR, Hawn TR (2007) *Mycobacterium tuberculosis*, macrophages, and the innate immune response: does common variation matter? *Immunol Rev* 219: 167–186.
- 72 Bafica A, Scanga CA, Feng CG, Leifer C, Cheever A, Sher A (2005) TLR9 regulates Th1 responses and cooperates with TLR2 in mediating optimal resistance to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med* 202: 1715–1724.
- 73 Velez DR, Hulme WF, Myers JL, Weinberg JB, Levesque MC, Stryjewski ME, Abbate E, Estevan R, Patillo SG, Gilbert JR, Hamilton CD, Scott WK (2009) NOS2A, TLR4, and

IFNGR1 interactions influence pulmonary tuberculosis susceptibility in African-Americans. *Hum Genet* 126: 643–653.

74 Velez DR, Hulme WF, Myers JL, Stryjewski ME, Abbate E, Estevan R, Patillo SG, Gilbert JR, Hamilton CD, Scott WK (2009) Association of SLC11A1 with tuberculosis and interactions with NOS2A and TLR2 in African-Americans and Caucasians. *Int J Tuberc Lung Dis* 13: 1068–1076.

75 Motsinger-Reif AA, Antas PR, Oki NO, Levy S, Holland SM, Sterling TR (2010) Polymorphisms in IL-1beta, vitamin D receptor Fok1, and Toll-like receptor 2 are associated with extrapulmonary tuberculosis. *BMC Med Genet* 11: 37.

76 Stein CM, Zalwango S, Chiunda AB, Millard C, Leontiev DV, Horvath AL, Cartier KC, Chervenak K, Boom WH, Elston RC, Mugerwa RD, Whalen CC, Iyengar SK (2007) Linkage and association analysis of candidate genes for TB and TNFalpha cytokine expression: evidence for association with IFNGR1, IL-10, and TNF receptor 1 genes. *Hum Genet* 121: 663–673.

77 Giacomini E, Remoli ME, Gafa V, Pardini M, Fattorini L, Coccia EM (2009) IFN-beta improves BCG immunogenicity by acting on DC maturation. *J Leukoc Biol* 85: 462–468.

78 Moller M, de Wit E, Hoal EG (2010) Past, present and future directions in human genetic susceptibility to tuberculosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 58: 3–26.

79 Stein CM Genetic Epidemiology of Tuberculosis Susceptibility: Impact of Study Design. *PLoS Pathog* 7(1) (2011): e1001189. doi:10.1371/journal.ppat.1001189

80 Gustafson P, Gomes VF, Vieira CS, Jensen H, Seng R, Norberg R, Samb B, Naucler A, Aaby P (2001) Tuberculosis mortality during a civil war in Guinea-Bissau. *JAMA* 286: 599–603.

81 Guwattude D, Nakakeeto M, Jones-Lopez E, Maganda A, Chiunda A, Mugerwa R, Ellner J, Bukenya G, Whalen C (2003) Tuberculosis in household contacts of infectious cases in Kampala, Uganda. *Am J Epidemiol* 158: 887–898.

82 Thye T, Browne EN, Chinbuah MA, Gyapong J, Osei I, Owusu-Dabo E, Brattig NW, Niemann S, Rusch-Gerdes S, Horstmann RD, Meyer CG (2009) IL10 haplotype associated with tuberculin skin test response but not with pulmonary TB. *PLoS ONE* 4: e5420. doi:10.1371/journal.pone.0005420.

83 Cobat A, Gallant CJ, Simkin L, Black GF, Stanley K, Hughes J, Doherty TM, Hanekom WA, Eley B, Jais JP, Boland-Auge A, van HP, Casanova JL, Abel L, Hoal EG, Schurr E, Alcais A (2009) Two loci control tuberculin skin test reactivity in an area hyperendemic for tuberculosis. *J Exp Med* 206: 2583–2591.

- 84 Parrish NM, Dick JD, Bishai WR (1998) Mechanisms of latency in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol* 6: 107–112.
- 85 Comas I, Gagneux S (2009) The past and future of tuberculosis research. *PLoS Pathog* 5: e1000600. doi:10.1371/journal.ppat.1000600.
- 86 Wheeler E, Miller EN, Peacock CS, Donaldson IJ, Shaw MA, Jamieson SE, Blackwell JM, Cordell HJ (2006) Genome-wide scan for loci influencing quantitative immune response traits in the Belem family study: comparison of methods and summary of results. *Ann Hum Genet* 70: 78–97.
- 87 Hawn TR, Misch EA, Dunstan SJ, Thwaites GE, Lan NT, et al. (2007) A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides. *Eur J Immunol* 37: 2280–2289.
- 88 Shey MS, Randhawa AK, Bowmaker M, Smith E, Scriba TJ, de Kock M, Mahomed H, Hussey G, Hawn TR, Hanekom WA (2010) Single nucleotide polymorphisms in toll-like receptor 6 are associated with altered lipopeptide- and mycobacteria-induced interleukin-6 secretion. *Genes Immun* 11: 561–572.
- 89 Thuong NT, Dunstan SJ, Chau TT, Thorsson V, Simmons CP, Quyen NT, Thwaites GE, Thi Ngoc Lan N, Hibberd M, Teo YY, Seielstad M, Aderem A, Farrar JJ, Hawn TR (2008) Identification of tuberculosis susceptibility genes with human macrophage gene expression profiles. *PLoS Pathog* 4: e1000229. doi:10.1371/journal.ppat.1000229.
- 90 Baker A, Randhawa A, Shey M, de Kock M, Kaplan G, Adams M, Hanekom WA, Boom WH, Hawn TR, Stein CM (2009) Comparison of genotype frequencies in Toll-like receptor genes in Ugandans, South Africans, and African HapMap populations. Presented at the American Society of Human Genetics 59th annual meeting; 20–24 October 2009; Honolulu, Hawaii, United States of America. 1808/T/Poster Board #357.
- 91 Moller M, Nebel A, Valentonyte R, Van Helden PD, Schreiber S, Hoal EG (2009) Investigation of chromosome 17 candidate genes in susceptibility to TB in a South African population. *Tuberculosis (Edinb)* 89: 189–194.
- 92 Davila S, Hibberd ML, Hari DR, Wong HE, Sahiratmadja E, Bonnard C, Alisjahbana B, Szeszko JS, Balabanova Y, Drobniowski F, van Crevel R, van de Vosse E, Nejentsev S, Ottenhoff THM, Seielstad M (2008) Genetic association and expression studies indicate a role of toll-like receptor 8 in pulmonary tuberculosis. *PLoS Genet* 4: e1000218. doi:10.1371/journal.pgen.1000218.

- 93 Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, Manolio TA (2009) Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 9362–9367.
- 94 Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, McCarthy MI, Ramos EM, Cardon LR, Chakravarti A, Cho JH, Guttmacher AE, Kong A, Kruglyak L, Mardis E, Rotimi CN, Slatkin M, Valle D, Whittemore AS, Boehnke M, Clark AG, Eichler EE, Gibson G, Haines JL, Mackay TF, McCarroll SA, Visscher PM (2009) Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461: 747–753.
- 95 Miller E, Jamieson S, Joberty C, Fakiola M, Hudson D, Peacock C, Cordell H, Shaw M, Lins-Lainson Z, Ramos F, Silveira F, Blackwell J (2004) Genome-wide scans for leprosy and tuberculosis susceptibility genes in Brazilians. *Genes Immun* 5: 63–67.
- 96 Ставицкая Н . В . , Дорошенкова А . Е . , Тхакушинова Н . Х . , Молчанова Н . В . Влияние генетических факторов на характер специфического процесса при прогрессировании латентной туберкулезной инфекции у детей//Фундаментальные исследования. - № 8, 2010. – С. 69-74.
- 97 XiangWei Li, Yu Yang, Feng Zhou, et al. *SLC11A1* (NRAMP1) Polymorphisms and Tuberculosis Susceptibility: Updated Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2011; 6(1): e15831. Jan 25, 2011. doi: [10.1371/journal.pone.0015831](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015831) PMID: PMC3026788
- 98 Ayoub Sabri, Audrey V. Grant, Kristel Cosker et al. Association Study of Genes Controlling IL-12-dependent IFN- $\gamma$  Immunity: STAT4 Alleles Increase Risk of Pulmonary Tuberculosis in Morocco // *J Infect Dis*. Aug 15, 2014; 210(4): 611–618. 10.1093/infdis/jiu140
- 99 My Areeshi, Raju K Mandal, Aditya K Panda et al. CD14 -159 C>T Gene Polymorphism with Increased Risk of Tuberculosis: Evidence from a Meta-Analysis. // *PLoS ONE* (Impact Factor: 3.73). 01/2013; 8(5):e64747. DOI: 10.1371/journal.pone.0064747
- 100 Mohammad Yahya Areeshi, Raju Kumar Mandal, Aditya K Panda, Shafiul Haque Vitamin D Receptor ApaI Gene Polymorphism and Tuberculosis Susceptibility: A Meta-Analysis. // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* (Impact Factor: 1.44). 02/2014; DOI: 10.1089/gtmb.2013.0451
- 101 Mohammed A A Alqumber, Raju K Mandal, Shafiul Haque et al. A Genetic Association Study of CCL5 -28 C>G (rs2280788) Polymorphism with Risk of Tuberculosis: A Meta-Analysis. // *PLoS ONE* (Impact Factor: 3.73). 01/2013; 8(12):e83422. DOI: 10.1371/journal.pone.0083422
- 102 Gunja Mishra, Satish S Poojary, Prithvi Raj, Pramod Kumar Tiwari Genetic polymorphisms of CCL2, CCL5, CCR2 and CCR5 genes in Sahariya tribe of North Central India:

an association study with pulmonary tuberculosis. //Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases (Impact Factor: 3.22). 07/2012; 12(5):1120-7. DOI: 10.1016/j.meegid.2012.03.018

103 Maxine Caws, Guy Thwaites, Sarah Dunstan et al. The Influence of Host and Bacterial Genotype on the Development of Disseminated Disease with *Mycobacterium tuberculosis* // PLoS Pathog. Mar 2008; 4(3): e1000034. Published online Mar 28, 2008. doi: [10.1371/journal.ppat.1000034](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000034)

104 Wang JJ, Xia X, Tang SD. et al. Meta-analysis on the associations of TLR2 gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis susceptibility among Asian populations. //PLoS One. 2013 Oct 4;8(10):e75090. doi: 10.1371/journal.pone.0075090. eCollection 2013

105 Zhang Y, Jiang T, Yang X et al. Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. //Int J Biol Sci. 2013 Dec 28;10(1):103-8. doi: 10.7150/ijbs.7585. PLoS One. 2013 May 14;8(5):e63357. doi:

106 Wang C, Chen ZL, Pan ZF et al. NOD2 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. //Int J Biol Sci. 2013 Dec 28;10(1):103-8. doi: 10.7150/ijbs.7585.

107 Йохан Гисеке Современная эпидемиология инфекционных болезней // Европа.- 2004.-с.37

108 Ware, J.E., Brook, R.H., Davies-Avery, A., et al. (1980a) Conceptualization and Measurement of Health for Adults in the Health Insurance Study: Vol. I, *Model of Health and Methodology*, The RAND Corporation, R-1987/1-H EW.

109 Ware. John E. *MOS SF-36 Health Status Survey*. SPINE, 2000. Volume 25, Number 24, pp 3130–3139

110 Ware JE. *How to Score the Revised MOS Short-Form Health Scale (SF-36®)*. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center Hospitals, 1988.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Список опубликованных работ:

1. Даришева М.А., Жусупов Б.С., Терликбаева А.М., Гуляев П.И., Берикова Э.А., Аленова А.Х., Исмаилова А.Т., Муминов Т.А., Жакипбаева Б.Т., Акильжанова А.Р., Рахимова С.Р. Оценка факторов индивидуального риска развития туберкулеза // Медицина.- 2014.- №7/145.- С. 40-44.
2. Даришева М.А., Жусупов Б.С., Терликбаева А.М., Берикова Э.А., Аленова А.Х., Бесстрашнова Я.В., Акильжанова А.Р., Рахимова С.И. Влияние ВИЧ-инфекции на исходы лечения туберкулеза и развитие лекарственной устойчивости // Вестник КазНМУ.-2014.- №2(4).-С.71-72.
3. Аленова А.Х., Абилдаев Т.Ш., Рахимова С.Б. Современные методы молекулярной биологии и генетическое разнообразие микобактерий туберкулеза (Обзор) // Фтизиопульмонология.- 2013.- №1 (22).-С.45-47.
4. Муминов Т.А., Шопбаева Г.А., Жакипбаева Б.Т., Бейсембаева Ш.А., Рахимова С.Е., Терликбаева А.М. Исследование генов-кандидатов предрасположенности к туберкулезу // Журнал доказательной медицины Consilium. – 2013.-№ 1 ( 43). – С.40-43
5. Т.А.Муминов, Б.Т.Жакипбаева, Ш.А.Бейсембаева, К.Е.Берикханова, А.Р.Акильжанова, А.М.Терликбаева, М.А.Даришева Молекулярно- генетический мониторинг для изучения популяционной вариабельности штаммов МБТ // Медицина.-2013 -№ 5 (131). – С.40-45
6. A.Terlikbayeva, S.Hermosilla, S.Galea, N.Schluger, S.Yegeubayeva, T.Abildayev, T. Muminov, F. Akiyanova, L.Bartkowiak, Zh.Zhumadilov, A. Sharman, N. El-Bassel. Tuberculosis in Kazakhstan: analysis of risk determinants in national surveillance data // *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:262 doi:10.1186/1471-2334-12-262
7. Аленова А.Х., Абилдаев Т.Ш., Берикова Э.А., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т. Структура и алгоритмы новейших молекулярно- генетических технологий экспресс диагностики туберкулеза и лекарственной устойчивости в Республике Казахстан: метод. рекомендации.- Алматы, 2013. - 64с.
8. Жусупов Б.С., Абилдаев Т.Ш., Исаева Р.Б., Терликбаева А.М. и соавт. Прогнозирование заболеваемости туберкулезом в Республике Казахстан: метод.рекомендации. – г. Алматы, 2014. -20 с.
9. B. Zhussupov, S. Hermosilla, A. Terlikbayeva, A. Aifah, R. Tinglin, Zh. Zhumadilov, T. Abildayev , R.Issayeva. Time-Series Analysis on new TB cases in Kazakhstan (under review)

10. S. Hermosilla, N. El-Bassel, A. Aifah, A. Terlikbayeva, A. Sharman, Zh. Zhumadilov, K. Berikhanova, M. Darisheva, L. Gilbert, N. Schluger, S. Galea. Tuberculosis Among Injection Drug Users and Their Partners in Kazakhstan (under review)

11. B. Zhussupov, S. Hermosilla, A. Terlikbayeva, A. Aifah, X. Ma, Z. Zhumadilov, T. Abildayev, M. Darisheva, K. Berikhanova, S. Galea, N. Schluger, N. El-Bassel. Pulmonary tuberculosis risk factors in Almaty (under review)

Участие и выступление на международных конференциях:

1. Б. Жусупов. Прогнозирование заболеваемости туберкулезом населения. // I Международный форум РК и РФ по проблемам современной клинической лабораторной диагностики, 2-3 апреля 2014 г., г. Алматы, Казахстан.
2. М. Даришева. Влияние ВИЧ-инфекции на исходы лечения и развитие множественной лекарственной устойчивости среди зарегистрированных новых случаев в РК. // Четвертая Конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии, 12-13 мая 2014 г., г. Москва, Россия.
3. A. Terlikbayeva. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Kazakhstan. // Third International Scientific Conference “Regenerative Medicine & Healthy Aging”, 22-23 May 2014, Astana, Kazakhstan.
4. A. Terlikbayeva. USAID Study of Tuberculosis among Labor Migrants in Central Asia. // Third International Scientific Conference “Regenerative Medicine & Healthy Aging”, 22-23 May 2014, Astana, Kazakhstan.
5. B. Zhussupov. Spatio-temporal mapping of TB and MDR-TB cases. // Third International Scientific Conference “Regenerative Medicine & Healthy Aging”, 22-23 May 2014, Astana, Kazakhstan.
6. N. Schluger, A. Terlikbayeva, N. El-Bassel, Zh. Zhumadilov, M. Darisheva, B. Amirov. Risk factors for tuberculosis in Kazakhstan: a case control study. // Poster presentation, Annual American Thoracic Society Conference, Philadelphia, USA, May, 2013
7. A. Terlikbayeva. Genetic, social, and behavioral risk factors for tuberculosis: Preliminary results from a matched case-control study in Kazakhstan. // Oral presentation, International Scientific Conference «PERSONALIZED MEDICINE AND GLOBAL HEALTH», Astana, Kazakhstan, October 17-18, 2013.
8. S. Hermosilla, A. Terlikbayeva, B. Zhussupov, A. Aifah, E. Berikova, Z. Zhumadilov, R. Issayeva, N. Schluger, S. Galea. National Tuberculosis Surveillance System Reporting Check – A Kazakhstan Case Study. // Oral presentation, Union World Conference on Lung Disease, Barcelona, Spain, November 1, 2014.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

УТВЕРЖДЕН  
Республиканским советом  
по внедрению

А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Отдел планирования и прогнозирования в сфере здравоохранения  
НЦПТ

(наименование учреждения, где внедряется работа)

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ Методы кратко- и  
среднесрочного прогнозирования заболеваемости  
Туберкулезом в Республике Казахстан

РАБОТА ВКЛЮЧЕНА ИЗ НТП 2011-2014 гг.  
(республиканского, областного планов внедрения, НИИ,

заимствована из методических рекомендаций, статей, диссертаций, монографий – указать)

ФОРМА ВНЕДРЕНИЯ Методические рекомендации  
(непосредственное внедрение, лекции, семинары, подготовка  
методов кратко- и среднесрочного прогнозирования заболеваемости  
Туберкулезом в Республике Казахстан  
на рабочем месте и пр. – указать)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВНЕДРЕНИЕ И ИСПОЛНИТЕЛЬ Жусупов Б.С.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ Социальная  
(лечебно-диагностическая, экономическая,  
социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение Нет

Срок внедрения ноябрь - декабрь 2014 г.

Председатель комиссии \_\_\_\_\_  
Члены (ответственные за внедрение) \_\_\_\_\_  
Исполнитель Жусупов Б

Печать \_\_\_\_\_ Дата заполнения 30 октября 2014 г.



## ПРИЛОЖЕНИЕ В

УТВЕРЖДЕН  
Республиканским советом  
по внедрению

### А К Т

#### внедрения результатов научно-исследовательской работы

Отдел планирования и противочум. мероприятий,  
информационный отдел ИЦ ИТТ  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ Национальная  
информационная Система по Туберкулезу  
(НИИСТ)

РАБОТА ВКЛЮЧЕНА ИЗ ИТТ 2011-2014 22.  
(республиканского, областного планов внедрения, НИИ,

заимствована из методических рекомендаций, статей, диссертаций, монографий – указать)

ФОРМА ВНЕДРЕНИЯ По приглашению к кандидатскому  
ревью ТБ  
(непосредственное внедрение, лекции, семинары, подготовка  
на рабочем месте и пр. – указать)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВНЕДРЕНИЕ И ИСПОЛНИТЕЛЬ Гулеев П.И.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ Социальная  
(лечебно-диагностическая, экономическая,  
социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение нет

Срок внедрения ноябрь - декабрь 2014

Председатель комиссии \_\_\_\_\_  
Члены (ответственные за внедрение) \_\_\_\_\_  
Исполнитель Гулеев П.И.



Печать

Дата заполнения «20» октябрь 2014 г.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель директора по лечебной работе  
ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»  
МЗ Республики Беларусь

(подпись) \_\_\_\_\_  
Бабченка А.М.  
(инициалы, фамилия)  
« 24 » \_\_\_\_\_ 2014 г.

### АКТ о практическом использовании результатов исследования

в работе Республиканской референс-лаборатории  
(сфера, в которой нашли практическое применение результаты исследования)

Комиссия в составе заведующей Республиканской референс-лаборатории Залуцкой О.М., врача-бактериолога Республиканской референс-лаборатории Николенко Е.Н., настоящим подтверждает, что Республиканской референс-лабораторией ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» (название структурного подразделения организации)

*осуществлено внедрение в диагностический процесс*

методических рекомендаций «Структура и алгоритмы новейших молекулярно-генетических технологий экспресс диагностики туберкулеза и лекарственной устойчивости в Казахстане»  
(указываются конкретные научные результаты, которые нашли применение)

разработанных Аленовой А.Х., Абилдаевым Т.Ш., Жумадиловым Ж.Ш., Бериковой Э.А., Терликбаевой А.М., Берикхановой К.Е., БисмилдаВ.Л., Чингисовой Л.Г., Даришевой М.А.  
(фамилия, имя, отчество авторов исследования)

для повышения качества молекулярно-генетической диагностики туберкулеза,  
(указываются решаемые практические задачи),

на основании чего улучшилась молекулярно-генетическая диагностика туберкулеза.  
(приводятся конкретные результаты практического использования).

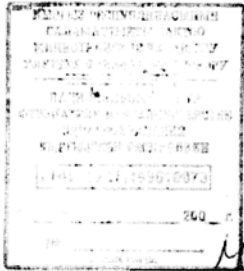
Члены комиссии:

(подпись) \_\_\_\_\_

Залуцкая О.М.  
(инициалы, фамилия)  
Николенко Е.Н.

21.04.2014

(дата)



УТВЕРЖДАЮ  
Республиканским советом по  
внедрению

АКТ

внедрения научно-исследовательской работ

Минского областного центра Фтизиатрии  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ Методические рекомендации  
Центра "Структура и алгоритмы новейшей  
молекулярно-генетической технологии экспресс  
диагностики ТБ и лек. устойчивости в Казахстане"  
РАБОТА ВКЛЮЧЕНА ИЗ научно-иссл.

(республиканского областного планов внедрения, НИИ)

\* (заимствована из методических рекомендаций, статей, диссертаций, монографий - указать)

ФОРМА ВНЕДРЕНИЯ непосредственное внедрение  
(непосредственное внедрение, лекции, семинары, подготовка)

на рабочем месте и пр. - указать

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВНЕДРЕНИЕ ИСПОЛНИТЕЛЬ Александр А. К.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ лечебно-диагностическая  
(лечебно-диагностическая, экономическая,

социальная - указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение

Срок внедрения II - IV кв 2014г.

Председатель комиссии Татьяна Беглова Г. В.  
Члены ответственность за внедрение Александр А. К. Цыганов А. Т.  
Исполнитель Александр Ф.



Дата заполнения «16» июля 2014г.

УТВЕРЖДЕН  
Республиканским советом по  
внедрению

АКТ

внедрения научно-исследовательской работы

Козьмодемьянский противотуберкулезный диспансер  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ Методика рекомендаций  
структура и методика работы лабораторно-диагностич-  
еской службы, экспресс-диагностика туберкулеза и ее  
карбонной активности в Якутске

РАБОТА ВКЛЮЧЕНА ИЗ плана НИР НИИТ МЗРК  
(республиканского, областного планов внедрения, НИИ)

заимствована из методических рекомендаций, статей, диссертаций, монографий – указать)

ФОРМА ВНЕДРЕНИЯ непосредственное внедрение  
(непосредственное внедрение, лекции, семинары, подготовка  
на рабочем месте  
на рабочем месте и пр. - указать)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВНЕДРЕНИЕ И ИСПОЛНИТЕЛЬ Александр Ю

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ клинико-диагностическая  
(лечебно-диагностическая, экономическая,  
социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение  
Методика – лабораторно-диагностическая

Срок внедрения III - IV кв 2014 г



Председатель комиссии \_\_\_\_\_

Члены (ответственные за внедрение) \_\_\_\_\_

Исполнитель Корниев

Печать

Дата заполнения "12" 09 2014 г.

**УТВЕРЖДЕН**  
**Республиканским советом**  
**по внедрению**

**А К Т**  
**внедрения результатов научно-исследовательской работы**

Казахстанский производственный объединитель  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

**НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ** Методические рекомендации  
структура и алгоритм новой компьютерной  
технологии экстренной диагностики функции и секретор-  
ной деятельности в Кукустане

**РАБОТА ВКЛЮЧЕНА ИЗ** книжки НИР НИИ ГТ МЗ РК  
(республиканского, областного планов внедрения, НИИ,

заимствована из методических рекомендаций, статей, диссертаций, монографий – указать)

**ФОРМА ВНЕДРЕНИЯ** непосредственное внедрение  
(непосредственное внедрение, лекции, семинары, подготовка  
сем работ на месте  
на рабочем месте и пр. – указать)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВНЕДРЕНИЕ И ИСПОЛНИТЕЛЬ** Кукустанкина Т  
Ав. Валерия Владимировна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ** лечебно-диагностическая  
(лечебно-диагностическая, экономическая,  
социальная – указать конкретно)

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение**  
Очень нужные материалы, изложить подробнее

**Срок внедрения** II - IV кв 2014 г

Председатель комиссии \_\_\_\_\_  
Члены (ответственные за внедрение) \_\_\_\_\_  
Исполнитель \_\_\_\_\_

Печать \_\_\_\_\_ Дата заполнения «07» 08 20 14 г. M



УТВЕРЖДЕН  
Республиканским советом по  
внедрению

АКТ

внедрения научно-исследовательской работы  
Защита - казахстанский противотуберкулезный фондископ  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ Медицинские рекомендации  
структура и алгоритм работы по лабораторно-генети-  
ческой технологии. Эссе функциональной диагностики и  
механической функции в кардиологии

РАБОТА ВКЛЮЧЕНА ИЗ плана НИР НИИ МЗРК  
(республиканского, областного планов внедрения, НИИ)

заимствована из методических рекомендаций, статей, диссертаций, монографий – указать)

ФОРМА ВНЕДРЕНИЯ семинары, лекции  
(непосредственное внедрение, лекции, семинары, подготовка  
на рабочем месте  
на рабочем месте и пр. - указать)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВНЕДРЕНИЕ И ИСПОЛНИТЕЛЬ Шибк Ш.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ лечебно-диагностическая  
(лечебно-диагностическая, экономическая,  
социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение  
Переходный лабораторно-генетический кабинет для работы

Срок внедрения III-IV кв 2014г



Председатель комиссии Шибк Ш.  
Члены (ответственные за внедрение)  
Исполнитель Шибк Ш.

Дата заполнения "05" 08. 2014г.

УТВЕРЖДЕН  
Республиканским советом по  
внедрению

АКТ

внедрения научно-исследовательской работы  
Актобаныншы ғылым орталығындағы диссертация  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ Методические рекомендации  
структура и алгоритмы профессии инженерно-тех-  
нической специальности "Эксперт-диагност" и  
маркетинговой деятельности в ИТ-сфере"

РАБОТА ВКЛЮЧЕНА ИЗ плана НИР ИТДБ МЗ РК  
(республиканского, областного планов внедрения, НИИ)

\_\_\_\_\_ заимствована из методических рекомендаций, статей, диссертаций, монографий – указать)

ФОРМА ВНЕДРЕНИЯ непосредственное внедрение  
на рабочем месте  
(непосредственное внедрение, лекции, семинары, подготовка  
на рабочем месте и пр. - указать)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВНЕДРЕНИЕ И ИСПОЛНИТЕЛЬ \_\_\_\_\_

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ Экономическая  
(лечебно-диагностическая, экономическая,  
социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение  
нет

Срок внедрения 14 - 15 июля 2014 г.

Председатель комиссии \_\_\_\_\_  
Члены (ответственные за внедрение) \_\_\_\_\_  
Исполнитель JK



Дата заполнения 14.08.2014

11

УТВЕРЖДЕН  
Республиканским советом по  
внедрению

АКТ

внедрения научно-исследовательской работы

Анна Ананьевна Иришвили проблемно-ориентированная методика диагностики  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ Методические рекомендации  
«Структура и содержание научных исследований в  
технологии экспресс-диагностики дисфункций  
мелкой моторики дошкольников в коррекционной

РАБОТА ВКЛЮЧЕНА ИЗ плана НИИ МЗРК  
(республиканского, областного планов внедрения, НИИ)

заимствована из методических рекомендаций, статей, диссертаций, монографий – указать)

ФОРМА ВНЕДРЕНИЯ непосредственное внедрение  
(непосредственное внедрение, лекции, семинары, подготовка  
на рабочем месте  
на рабочем месте и пр. - указать)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВНЕДРЕНИЕ И ИСПОЛНИТЕЛЬ Ананьева А.А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ лечебно-диагностическая  
(лечебно-диагностическая, экономическая,  
социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение  
Методика – настольная работа Кнегго

Срок внедрения III - IV кв. 2014 г.

Председатель комиссии \_\_\_\_\_

Члены (ответственные за внедрение) \_\_\_\_\_

Исполнитель \_\_\_\_\_

Печать



Дата заполнения "15" 09 2014 г.

УТВЕРЖДЕН  
Республиканским советом по  
внедрению

АКТ

внедрения научно-исследовательской работы

исследования влияния системы профилактики расизма  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ методические рекомендации  
«Взаимодействие органов внутренних дел со службами  
наркологической службы в целях профилактики  
наркотической зависимости в Республике Беларусь

РАБОТА ВКЛЮЧЕНА В план МВД МВД МЗРК  
(республиканского, областного плана внедрения, НИИ)

\_\_\_\_\_ (высказывания из методических рекомендаций, статей, диссертаций, монографий - указать)

ФОРМА ВНЕДРЕНИЯ методические рекомендации  
(непосредственно внедрение, лекции, семинары, подготовка  
на рабочем месте и пр. - указать)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВНЕДРЕНИЕ И ИСПОЛНИТЕЛЬ Григорьев А.И.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ методические рекомендации  
(лечебно-диагностическая, экономическая,  
социальная - указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществленного внедрение  
методические рекомендации - поставлена задача рассмотреть

Срок внедрения II - IV кв 2004 г.

Председатель комиссии \_\_\_\_\_

Члены (ответственные за внедрение) \_\_\_\_\_

Исполнитель Г.И.

Печать \_\_\_\_\_ Дата заполнения 19 04 2004 г.

