


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Усачева Наталья Эдуардовна

**Фармакоэкономическая оценка эффективности превентивной химиотерапии
детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Новиков Василий Егорович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент
Мякишева Татьяна Владимировна

Смоленск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	14
1.1. Эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции у детей.....	14
1.2. Скрининг детского населения на туберкулезную инфекцию.....	20
1.3. Современные подходы к фармакотерапии туберкулезной инфекции у детей.....	24
1.4. Фармакоэкономические аспекты профилактики и лечения туберкулезной инфекции у детей	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ФЕДЕРАЛЬНОГО И РЕГИОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РЫНКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	44
3.1. Структурные изменения российского фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов	44
3.2. Анализ изменений в структуре регионального рынка противотуберкулезных препаратов (на примере Смоленской области)	55
ГЛАВА 4. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА	60
ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМОВ ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА	66
5.1. Анализ прямых затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска	66
5.2. Анализ прямых затрат на химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска.....	72
5.3. Анализ эффективности затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска.....	78
5.4. Анализ чувствительности.....	79
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Индивидуальная регистрационная карта.....	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) по-прежнему признает туберкулез (ТБ) одной из главных причин смерти от инфекционных заболеваний, ежегодно уносящей жизни более 1 миллиона человек по всему миру. В 2019 г. было выявлено около 10 миллионов новых случаев заболевания ТБ. Среди всех заболевших на долю детей пришлось 1,2 миллиона случаев [100]. Однако, несмотря на достаточно высокие значения, показатель оставался стабильным на протяжении нескольких лет и давал надежду на возможность достижения основных целей устойчивого развития по ликвидации ТБ в рамках стратегии «Остановить туберкулез» [136].

Российская Федерация (РФ) по данным ВОЗ входит в число стран с тяжелым бременем по ТБ [12, 100, 101]. До 2020 г. прослеживалась тенденция к снижению основных показателей по заболеванию. Число зарегистрированных пациентов с впервые выявленным активным ТБ начиная с 2008 г. стабильно снижалось от 84,7 до 41,2 в 2019 г. (на 100 000 населения). Смертность от ТБ в 2019 г. составила 5,1 на 100 000 населения, что в 4 раза меньше по сравнению с 2005 г., на который приходился максимум данного показателя – 22,6 на 100 000 населения [12, 13, 36, 50]. Заболеваемость ТБ в 2020 г. составила 32,4 на 100 000 человек населения [61]. Вместе с тем, уменьшение объемов охвата профилактическими осмотрами граждан страны (2019 г. – 35,2%; 2020 г. – 22,7%), заставляет усомниться в объективности полученных данных по заболеваемости ТБ [57, 61].

Динамика основных показателей по ТБ у детей отражает общую ситуацию по заболеванию в стране [35, 64]. Заболеваемость с 2005 г. упала в 2,4 раза и в 2019 г. приобрела значение равное 9,0 на 100 000 детей. Смертность от ТБ с 0,22 в 2005 г. снизилась до 0,03 на 100 000 детского населения в 2019 г. – спад в 7,3 раза [11, 42, 43, 56, 60]. Однако, увеличилось число пациентов детского возраста с лекарственной устойчивостью (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). В 2019 г.

число детей, выделяющих ЛУ штаммы возбудителя, выросло до 45,8 на 100 000 населения по сравнению с 2017 г., на который пришлось 36,5 случаев на 100 000 детей. Доля пациентов под диспансерным наблюдением с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в РФ в 2019 г. составила 56,7% от числа всех больных [6, 35, 36, 50, 56, 57].

Чтобы не допустить дальнейшего распространения ТБ, в особенности с устойчивостью к имеющимся противотуберкулезным препаратам (ПТП), необходимо усилить мероприятия направленные на профилактику заболевания [18, 48, 112, 136]. Прежде всего стоит обратить внимание на группы риска, которые в большей степени подвержены инфицированию. Среди детей выявлены две группы высокого риска: дети из контакта с больным ТБ и дети с измененной чувствительностью к аллергенам туберкулезным [23, 64, 83]. Наличие установленного контакта с больным ТБ повышает риск заболевания, по разным данным, в 8-32 раза [3, 30, 49, 88, 95]. Важной составляющей работы по снижению вероятности развития активной формы заболевания является назначение превентивной химиотерапии. Достоверно известно, что назначение ПТП с профилактической целью у детей из групп риска снижает развитие ТБ в 7-8 раз [6, 97, 124, 143].

Конкретные рекомендации по профилактике заболевания у детей из очагов туберкулезной инфекции с ЛУ МБТ не утверждены. В реальной клинической практике назначают режимы превентивной химиотерапии, которые не учитывают спектр ЛУ у источника инфекции [26]. В настоящее время рассматривается возможность проведения превентивной химиотерапии с использованием препаратов резервного ряда [4, 116, 127].

Несомненно, превентивная химиотерапия в группах риска должна быть высокоэффективной. Иначе может быть дальнейшее прогрессирование заболевания и развитие локальных активных форм ТБ у ребенка, в том числе с ЛУ возбудителя [8]. Немаловажным следствием неэффективной превентивной химиотерапии является увеличение расходов на оказание медицинской помощи пациентам с ТБ. Дополнительно к затратам пошедшим на химиопрофилактику

расходуется деньги на лечение развившегося активного ТБ. Фармакотерапия одного случая ТБ с ЛУ возбудителя в среднем обходится в 500 000 руб. [31]. Оптимальный подход к выбору режима превентивной химиотерапии в группах риска по заболеванию ТБ позволит сэкономить значительные финансовые средства.

Таким образом, актуальность данной научно-исследовательской работы продиктована необходимостью разработки оптимальных подходов к профилактике туберкулезной инфекции в группах высокого риска, что позволит предотвратить рост заболеваемости и смертности от ТБ, что в свою очередь обеспечит рациональное и более эффективное расходование денежных ресурсов.

Степень разработанности проблемы темы исследования

Проблема эффективности имеющихся режимов превентивной химиотерапии у детей из разных групп риска является актуальной. В настоящее время в отечественной литературе отсутствуют данные, сравнивающие эффективность различных схем превентивной химиотерапии с учетом факторов риска развития ТБ. Опираясь на результаты зарубежных исследователей нецелесообразно в виду различий режимов по составу и продолжительности применения [46, 142, 143].

Дискутабельным остается вопрос назначения превентивных режимов химиотерапии детям, находившимся в очагах туберкулезной инфекции с ЛУ возбудителя [8, 37]. Предпринимаются попытки оптимизации подходов к ведению таких пациентов как в мире, так и в РФ. Проводят исследования по сокращению сроков превентивной химиотерапии, полному исключению монотерапии, включению в схемы профилактики препаратов резервного ряда [4, 108, 116, 126, 131].

Разобраться с особенностями превентивного лечения детей из групп высокого риска по заболеванию ТБ, а также определить эффективность используемых подходов могут помочь данные фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований реальной клинической практики ведения пациентов с данной нозологией, в том числе в рамках отдельного субъекта РФ.

Фармакоэкономический анализ дает возможность оценить эффективность затрат на превентивное лечение туберкулезной инфекции разными режимами у пациентов с высокой степенью риска развития ТБ.

Эффективные профилактические мероприятия, направленные на снижение заболеваемости детей ТБ в группах высокого риска, позволят обеспечить рациональное и более эффективное распределение ресурсов в системе здравоохранения [104].

Цель исследования – оценить эффективность режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска в Смоленской области на основании фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа.

Задачи исследования:

- 1) Оценить структуру ассортимента фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов в Российской Федерации в динамике за период с 2015 по 2019 гг.
- 2) Проанализировать особенности регионального фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов за период с 2015 по 2019 гг.
- 3) Изучить структуру и оценить эффективность врачебных назначений в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, находившихся под диспансерным наблюдением в ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» в период с 2015 по 2019 гг.
- 4) Рассчитать прямые медицинские затраты на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска.
- 5) Рассчитать дополнительные затраты, пошедшие на химиотерапию активного туберкулеза у детей из групп высокого риска, в случае неэффективного превентивного лечения.
- 6) Оценить фармакоэкономическую эффективность превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска с использованием метода «затраты-эффективность».

Научная новизна

Впервые изучены структурные изменения фармацевтического рынка ПТП, разрешенных к применению на территории РФ, в период внесения поправок в федеральное законодательство, касающегося оказания медицинской помощи пациентам с туберкулезной инфекцией. Отмечено увеличение номенклатуры ПТП с 2015 по 2019 гг. на 28,3%, в том числе для лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя.

Проведен activity based costing (ABC) анализ ассортимента противотуберкулезных препаратов, закупаемых ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» в период с 2015 по 2019 гг. Установлено, что состав закупаемых лекарственных препаратов (ЛП) для этиотропной фармакотерапии туберкулеза менялся согласно обновленным требованиям федерального законодательства. Наибольший удельный вес в объеме закупок заняли ПТП резервных рядов.

Впервые проанализирована структура врачебных назначений в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, находившихся под диспансерным наблюдением в ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» в период с 2015 по 2019 гг. Выявлено, что превентивную химиотерапию в большинстве случаев проводили двумя ПТП первого ряда (изониазид и пипразинамид): 90,9% у детей из контакта и 60,4% у детей без установленного контакта. Выполнена оценка эффективности стандартных режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска в долгосрочном периоде. Эффективность превентивной химиотерапии детей из контакта в зависимости от режима находилась в пределах 0,80-0,82 (отношение не заболевших туберкулезом детей к количеству детей в группе наблюдения), у детей без установленного контакта – в пределах 0,93-0,95.

Впервые определены и рассчитаны прямые затраты на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска. Для

детей из контакта они составили в расчете на 1 ребенка: при режиме с 1 ПТП – 102 277,4 руб.; при режиме с 2 ПТП – 101 018,9 руб. Для детей без установленного контакта: при режиме с 1 ПТП – 20 584,9 руб.; при режиме с 2 ПТП – 98 439,5 руб. Рассчитаны дополнительные затраты, пошедшие на химиотерапию активного туберкулеза у детей из групп риска, в случае неэффективного превентивного лечения. Они существенно выше для детей из установленного контакта с больным ТБ, особенно после превентивного лечения 1 ПТП: на 1 ребенка из контакта – 241 638,1 руб.; на 1 ребенка без установленного контакта – 126 877,3 руб. После превентивной химиотерапии 2 ПТП затраты на лечение туберкулеза составили: для 1 ребенка из контакта – 181 932,2 руб.; для 1 ребенка без установленного контакта – 126 454,0 руб.

Впервые дана оценка эффективности режимов превентивной химиотерапии детей из групп высокого риска с использованием методов фармакоэкономического анализа. По коэффициенту «затраты-эффективность» наиболее предпочтительным оказался режим превентивной фармакотерапии туберкулеза у детей без установленного контакта с использованием 2 ПТП (241 820,9 руб.). Наиболее затратным и наименее эффективным – режим с 1 ПТП у детей из установленного контакта с больным туберкулезом (429 894,4 руб.).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты подробного изучения подходов к превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска в условиях реальной клинической практики на уровне отдельно взятого субъекта РФ позволяют объективно оценить эффективность проводимых мероприятий и методически обосновать пути их оптимизации.

В ходе изучения структуры отечественного фармацевтического рынка ПТП в динамике за период с 2015 по 2019 гг. были выявлены значительные изменения в номенклатуре введенных в обращение ЛП. Эта информация расширяет осведомленность врачей, организаторов здравоохранения, чья практическая деятельность связана с оказанием медицинской помощи по профилю «Фтизиатрия», о новых ПТП, лекарственных формах (ЛФ) и дозировках.

На основании полученных данных фармакоэпидемиологического исследования были выделены основные подходы к превентивному лечению детей из групп высокого риска по заболеванию ТБ. Подтверждена низкая эффективность используемых в настоящее время режимов превентивной химиотерапии у детей из установленного контакта с больным ТБ.

В результате проведенного фармакоэкономического анализа стандартных режимов превентивного лечения туберкулезной инфекции детей из групп высокого риска были выделены и рассчитаны основные статьи расходов на ведение пациентов. Дальнейший анализ эффективности затрат подтвердил низкую рентабельность действующих подходов к профилактике туберкулезной инфекции у детей из установленного контакта с больным ТБ.

На основе полученных результатов даны рекомендации по оптимизации превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, которые следует учитывать при выборе ПТП для химиотерапии, а также при разработке методических рекомендаций по профилактике ТБ как на федеральном, так и на региональном уровне.

Методология и методы исследования

Научно-исследовательская работа была выполнена в два этапа. На первом этапе – теоретическом – были изучены данные отечественных и зарубежных исследований, затрагивающие подходы к ведению детей с туберкулезной инфекцией. Отдельное внимание было уделено поиску информации о рекомендованных к назначению в педиатрии ПТП и эффективности превентивной химиотерапии.

Второй этап – практический – предполагал изучение российского фармацевтического рынка ПТП, структуры врачебных назначений в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, оценку эффективности используемых режимов превентивной фармакотерапии.

При выполнении научно-исследовательской работы на всех этапах были использованы следующие методы: общенаучные (анализ, классификация,

наблюдение, описание, сравнение, счет), специальные (контент-анализ, фармакоэпидемиологический анализ, фармакоэкономический анализ).

При выполнении статистических расчетов использовали среду R и программу SPSS Statistics 28.0.1. Проверку нормальности распределения данных выполнили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В условиях ненормального распределения значений прибегали к использованию методов непараметрической статистики: расчет критерия Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Положения, выносимые на защиту:

1. Ассортимент ПТП, представленных на фармацевтическом рынке РФ, включает все группы, рекомендованные к применению в международной практике. В структуре ассортимента отмечено преобладание ПТП второго ряда – 45,6% в 2015 г. и 48,8% в 2019 г. (с учетом всех ЛФ и дозировок). Наблюдается рост числа комбинированных ПТП с фиксированными дозами – на 17 позиций. Однако отсутствуют ЛФ, рекомендованные к применению в педиатрии. Структура приобретаемых Смоленским регионом лекарственных препаратов для профилактики и лечения ТБ соответствует современным требованиям федерального законодательства. В группу наиболее затратных ПТП (по расходам на закупку) входят бедаквилин, линезолид, циклосерин, капреомицин, а также комбинированные ПТП в фиксированных дозах.
2. Структура врачебных назначений в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска соответствует отечественным рекомендациям. Часто назначаемым режимом был изониазид в комбинации с пипразинамидом, продолжительностью приема 3 месяца: 90,9% – дети из контакта, 60,4% – дети без установленного контакта.
3. Эффективность режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из установленного контакта с больным ТБ оказалась недостаточной, вне зависимости от применяемой схемы. В период наблюдения ТБ развился у 18,2% детей из контакта и у 5,9% детей без установленного контакта.

Это свидетельствует о необходимости пересмотра подходов к профилактике заболевания у детей из эпидемически опасных очагов.

4. Анализ эффективности затрат выявил нерациональное расходование средств федерального и регионального бюджетов в рамках превентивной фармакотерапии туберкулезной инфекции у детей из установленного контакта с больным ТБ, по причине недостаточной эффективности проводимых профилактических мероприятий. На 1 случай эффективной превентивной фармакотерапии ТБ у ребенка из очага туберкулезной инфекции затратили в среднем около 387 478,4 руб. Высокие расходы были связаны с развитием активного ТБ и последующими затратами на лечение. Действующие в настоящее время режимы превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции применимы и экономически выгодны только у детей без установленного контакта с больным ТБ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов научно-исследовательской работы обоснована многолетним периодом наблюдения (с 2015 по 2019 гг.), использованием современных рекомендаций по проведению фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа, достаточным объемом проанализированного ретроспективного материала. Кроме того, надежность полученных данных подтверждена статистическими методами обработки информации и согласуется с результатами похожих исследований отечественных и зарубежных авторов.

Результаты исследования были представлены и обсуждены на совместных заседаниях кафедр фармакологии и фтизиопульмонологии Смоленского государственного медицинского университета (СГМУ) (2020, 2021, 2022 гг.), на проблемной комиссии «Материнство и детство» СГМУ (2020, 2022 гг.), доложены на VIII Ежегодной конференции московских фтизиатров «Туберкулез и Covid-19 в мегаполисе» (Москва, 2020 г.), на XII Ежегодном Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика,

лечение и профилактика» (Москва, 2020 г.), на Международной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные вопросы, достижения и инновационные подходы в охране здоровья населения» (Самарканд, 2021 г.), на IX и X Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2021 г., 2022 г.).

Тема диссертации утверждена Ученым советом СГМУ (протокол № 8 от 17.11.2020 г.). Номер государственной регистрации АААА-А20-120112690074-1.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология; области исследований специальности, в частности пунктам 16, 17, 18 паспорта научной специальности.

Публикации по теме исследования

По результатам исследования автором было опубликовано 10 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 4; статей в изданиях индексируемых в международной базе данных Scopus – 2. Публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 4.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, включающего 146 источников, в том числе 80 на русском языке и 66 на английском. Работа иллюстрирована 21 рисунками и 14 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

1.1. Эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции у детей

Эпидемиология детского ТБ тесно связана с таковой у взрослых и отражает общую обстановку по заболеванию в стране [6, 35]. В течение последних пяти лет в РФ отмечалось стабильное снижение основных показателей по заболеванию, в том числе среди детского населения (рисунок 1) [50, 54-57].

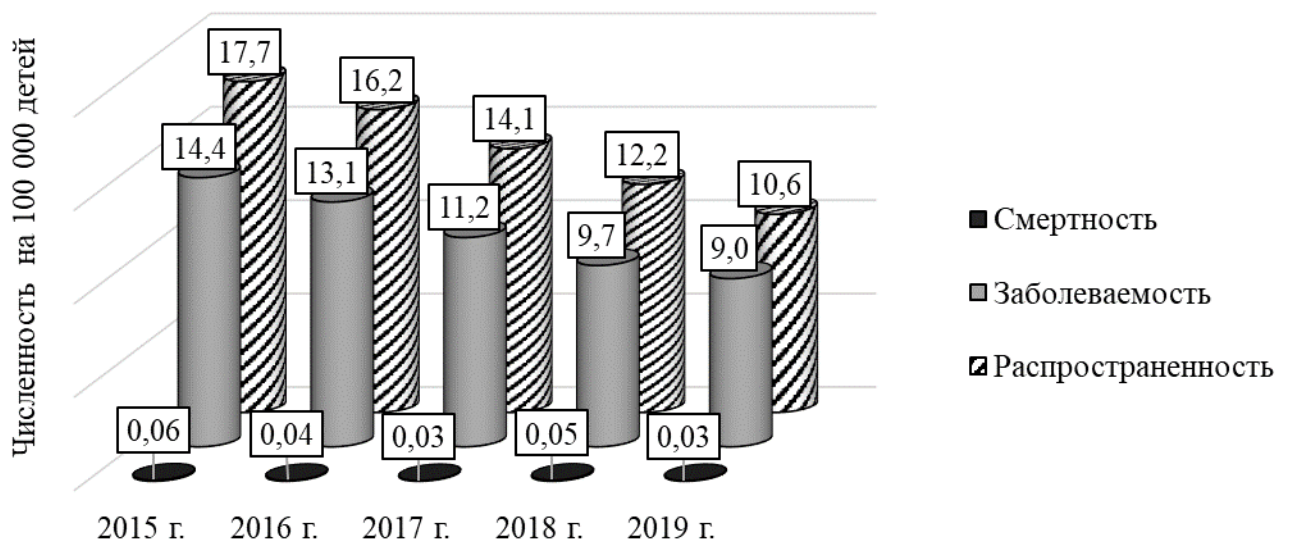


Рисунок 1 – Динамика основных показателей по туберкулезу в России среди детского населения в 2015-2019 гг.

Как известно, в детском возрасте заболевание чаще протекает в форме ТБ внутригрудных лимфатических узлов. Характерной особенностью инфекции у детей является скудное бактериовыделение [64, 77]. В 2019 г. только 251 ребенок являлся бактериовыделителем [50, 57].

При этом обеспокоенность вызывает нарастание числа детей с ЛУ возбудителя ТБ [35]. В действительности, это полностью отражает аналогичную ситуацию у взрослых. Стремительными темпами идет рост пациентов всех

возрастов, инфицированных штаммами МБТ с МЛУ или широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [12, 36]. Устойчивость МБТ к таким ПТП как изониазид и рифампицин указывает на МЛУ. В случае развития ШЛУ, штаммы возбудителя приобретают резистентность не только к изониазиду и рифампицину, но и к фторхинолонам, канамицину, и/или амикацину, и/или капреомицину [42, 71]. В России с 2015 по 2019 гг. доля детей с МЛУ (среди бактериовыделителей) увеличилась в 1,2 раза: 2015 г. – 38,6%; 2016 г. – 37,0%; 2017 г. – 36,5%; 2018 г. – 43,2%; 2019 г. – 45,8% [50, 54-57].

Другим немаловажным фактором, отягощающим эпидемиологическую ситуацию по ТБ, стал рост числа пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В 2019 г. среди детей впервые вставших на диспансерный учет у 2,5% (66 человек) ТБ был сочетан с ВИЧ-инфекцией [50, 57, 73].

По прогнозам ВОЗ к 2025 г. РФ будет находиться в списке 30 стран с наиболее тяжелой эпидемиологической ситуацией по ТБ, отягощенному МЛУ и ВИЧ [101]. В связи с этим, важно помнить, что развитие ТБ можно предотвратить, в первую очередь, путем раннего обнаружения пациентов с повышенном риском инфицирования и заболевания ТБ [91, 104, 111, 112, 129].

В целях профилактики распространения туберкулезной инфекции в нашей стране предусмотрено проведение массового обследования (скрининга) здорового населения на предмет инфицирования МБТ. Благодаря этому можно обнаружить ТБ еще на ранних стадиях [11, 42]. Профилактическое обследование детского населения проводят с 12-месячного возраста до 17 лет включительно. Основным методом скрининга является применение кожных диагностических проб с туберкулином [25, 47, 66]. Охват профилактическими осмотрами детей возрос: с 68,1% в 2015 г. до 73,7% в 2019 г. (на 100 000 населения) [50, 54, 57]. Проводимый скрининг позволяет сформировать группы повышенного риска по заболеванию и охватить диспансерным наблюдением и лечением детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) [11, 47]. Состояние ЛТИ характеризуется присутствием МБТ в организме человека, обуславливая положительные реакции

на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные. При этом отсутствуют клинико-рентгенологические признаки заболевания активным ТБ [26]. Наблюдению у фтизиатра до 2019 г. подлежали следующие лица: впервые инфицированные МБТ (наблюдались в VIA группе диспансерного наблюдения (ГДН)); инфицированные МБТ с гиперергической чувствительностью к туберкулину (наблюдались в VIБ ГДН); инфицированные МБТ с нарастанием чувствительности к туберкулину (наблюдались в VIВ ГДН); из контакта с больным ТБ (наблюдались в IVA и IVБ ГДН, при наличии контакта соответственно с бактериовыделителем или больным без бактериовыделения, или больными животными). В 2019 г. произошли изменения порядка диспансерного наблюдения за больными ТБ; лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулезной инфекции, а также лицами с подозрением на ТБ и излеченными от ТБ. Все дети из контакта с больным ТБ, независимо от установления бактериовыделения у источника инфекции, наблюдаются в IVA ГДН. При установлении контакта с больным-бактериовыделителем диспансерное наблюдение устанавливается на срок излечения больного ТБ, с которым имелся контакт, и дополнительно на 1 год после излечения. В IVВ группе наблюдают детей находящихся или находившихся в контакте с больным ТБ сельскохозяйственным животным. Детей с подозрением на ТБ, установленным по результатам иммунодиагностики, ведут по VIA ГДН [44].

Дальнейшая работа в группах диспансерного учета заключается в проведении профилактических мероприятий с учетом возможных факторов риска, повышающих вероятность развития активного ТБ. В настоящее время принято выделять 5 групп факторов риска, которые могут быть специфическими (характерны для данного заболевания) или неспецифическими (общие для всех заболеваний) [23, 26]:

1. Эпидемиологические (специфические): контакт с больным ТБ человеком (тесный семейный, тесный квартирный, производственный случайный); контакт с больным ТБ животным.

2. Медико-биологические (специфические): отсутствие вакцинации против ТБ.
3. Медико-биологические (неспецифические): наличие сопутствующего хронического заболевания, среди которых такие социально-значимые болезни как сахарный диабет, инфекции мочевыводящих путей, анемии [43] и другие; первичные и вторичные иммунодефициты, ВИЧ; часто болеющие дети (частые острые респираторные вирусные инфекции).
4. Возрастно-половые (неспецифические): младший возраст (дети до 3-х лет); пубертатный и подростковый возраст (от 13 до 17 лет).
5. Социальные (неспецифические): алкоголизм и наркомания у родителей; пребывание родителей в местах лишения свободы, безработица родителей; беспризорность детей и подростков, попадание детей в детские приюты, детские дома, социальные центры; родители, лишённые родительских прав; статус мигрантов и беженцев.

Главным фактором риска заболевания можно считать специфический эпидемиологический фактор [30, 64]. Известно, что первичное инфицирование МБТ наиболее часто происходит в детском возрасте после длительного контакта с больным ТБ человеком-бактериовыделителем [6]. Очевидно, что необходимо повышать качество работы по обнаружению так называемых очагов туберкулезной инфекции и совершенствованию профилактических мероприятий в них [37, 94, 95]. Очаг туберкулезной инфекции – место основного пребывания больного ТБ и его окружение [41, 77]. К критериям эпидемиологической опасности очага относят следующие: локализация туберкулезного процесса у больного; массивность выделения больным МБТ, их жизнеспособность и факт установления ЛУ и вирулентности популяции бактерий; качество соблюдения пациентом и его окружением противоэпидемического режима; присутствие в очаге детей, подростков, беременных женщин и других лиц с повышенной восприимчивостью к бактериальному заражению; характер жилища (общежитие, коммунальная или отдельная квартира, индивидуальный дом, учреждение закрытого типа), определяющего возможность изоляции больного, теснота

общения с контактными, их количество, а также уровень санитарно-коммунального благоустройства жилища (горячее и холодное водоснабжение и т.д.); социальный статус самого пациента [41].

Очаги ТБ по своей эпидемиологической характеристике весьма неоднородны. В зависимости от риска возникновения новых заболеваний их делят на 5 групп [41]:

- очаги с наибольшим риском заражения ТБ (I группа) – сформированы больными ТБ органов дыхания, выделяющими МБТ. В этих очагах сочетаются все или большая часть неблагоприятных факторов: проживают дети и подростки, имеют место грубые нарушения больным противоэпидемического режима, тяжелые бытовые условия. Такие условия чаще можно встретить в общежитиях, коммунальных квартирах, учреждениях закрытого типа, в которых невозможно выделить для больного отдельную комнату. Это социально отягощенные очаги. Среди них необходимо выделять «территориальные» очаги ТБ. Территориальный очаг ТБ – это квартира, в которой проживает больной ТБ органов дыхания с обильным бактериовыделением (МБТ определяются методом бактериоскопии мазка мокроты или дают сплошной рост при посеве на питательные среды), лестничная клетка и подъезд этого дома, и группа близлежащих домов, объединенных общим двором.
- с меньшим риском (II группа) – очаги, в которых проживают больные ТБ органов дыхания, выделяющие МБТ, но проживающие в отдельных квартирах без детей и подростков, где больной соблюдает санитарно-гигиенический режим. Это социально благополучные очаги.
- с минимальным риском (III группа) – очаги, где проживают больные активным ТБ органов дыхания без установленного при взятии на учет выделения МБТ, но проживающие с детьми и подростками. Эту группу очагов формируют также больные с внелегочными локализациями ТБ с выделением МБТ и без выделения МБТ, с наличием язв и свищей.
- с потенциальным риском (IV группа) – формируется из очагов, в которых у больных активным ТБ органов дыхания установлено прекращение выделения

МБТ в результате лечения (условные бактериовыделители), проживающие без детей и подростков и не имеющие отягощающих факторов. К этой же группе относят очаги, где больной, выделяющий МБТ, выбыл (умер). Это контрольная группа очагов.

- очаги зоонозного типа (V группа).

Дети и подростки, длительно находившиеся или проживающие в очагах с ТБ имеют высокую вероятность заболевания [3, 29, 30]. Заболеваемость ТБ детей из контакта с больным-бактериовыделителем в 35 раз выше, чем у детей, не имеющих в анамнезе установленный контакт [16, 49, 118]. Ранее была отмечена тенденция к увеличению доли больных ТБ детей, выделяющих уже ЛУ штаммы МБТ [96]. Зачастую спектр устойчивости к ПТП у выделенного возбудителя схож с таковым у источника инфекции. Это свидетельствует об изначальном заражении детей резистентными штаммами и указывает на неэффективность проводимых противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции [88, 95, 119, 102].

Профилактическая работа во всех выявленных очагах ТБ включает проведение противоэпидемических мероприятий и превентивной химиотерапии с назначением ПТП. Противоэпидемические мероприятия сводятся к разобщению контактных лиц с источником инфекции, а также дезинфекции в очаге заражения. Превентивную химиотерапию проводят всем контактным лицам из очага инфекции и назначают им медицинское обследование 2 раза в год [7, 26, 41]. Исследования отечественных и зарубежных авторов подтверждают высокую эффективность превентивного лечения у контактных лиц и пациентов с ЛТИ. Своевременно назначенная профилактика ПТП снижает вероятность развития активного ТБ в несколько раз [4, 37, 124].

1.2. Скрининг детского населения на туберкулезную инфекцию

Действующая в РФ система организации раннего выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков, основанная на массовом обследовании здоровых граждан, складывалась в течении многих лет [77]. Её основу составляет иммунодиагностика – совокупность диагностических тестов, позволяющих обнаружить реакцию иммунной системы на наличие МБТ в организме человека. В настоящее время главной задачей, которую решает массовая иммунодиагностика, является формирование групп высокого риска по заболеванию ТБ и их дальнейшее комплексное обследование для исключения активных локальных форм ТБ [5, 47].

Имеются отличия в иммунодиагностике ТБ у детей различного возраста, которые обусловлены необходимостью определения наличия поствакцинального иммунитета и его напряженности для детей до 7 лет [5, 66]. Детей младше 8 лет рекомендовано обследовать при помощи внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении – туберкулином (проба Манту) [25, 42]. Биологическая активность диагностического препарата (регистрационный номер – ЛСР-002841/07) измеряется в туберкулиновых единицах [15]. Действие туберкулина основано на выявлении клеточного иммунного ответа на введение специфических для МБТ антигенов. Внутрикожное введение препарата с двумя туберкулиновыми единицами вызывает специфическую кожную реакцию, по которой в дальнейшем можно судить о присутствии в организме возбудителя туберкулезной инфекции [42].

В условиях плановой иммунизации детей вакциной для профилактики ТБ (вакцина Бацилла Кальмета-Герена – БЦЖ) [70] возникает необходимость в дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии [62, 66]. Связано это с тем, что туберкулин содержит в своем составе весь комплекс антигенов МБТ. По этой причине туберкулезную инфекцию у детей чаще определяют по изучению динамики результатов иммунологической пробы [33, 47, 66].

После постановки пробы Манту оценивают полученную реакцию. Иммуный ответ может быть отрицательным (полное отсутствие инфильтрата-папулы и гиперемии; уколочная реакция 0-1 мм); сомнительным (инфильтрат-папула 2-4 мм или только гиперемия любого размера без инфильтрата); положительным (инфильтрат-папула диаметром 5 мм и более). При этом, положительная реакция в зависимости от размера папулы и наличия везикуло-некротической реакции, лимфангоита может быть слабоположительной (папула 5-9 мм), средней интенсивности или умеренной (папула 10-14 мм), выраженной (папула 15-16 мм), гиперергической (у детей и подростков папула 17 мм и более или папула любого размера при наличии везикуло-некротической реакции, лимфангоита, отсевов) [25, 26, 42].

Среди детей 8-17 лет ежегодный скрининг рекомендовано проводить при помощи пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – препарат Диаскинтест® (регистрационный номер – ЛСР-006435/08) [15]. Это объясняется отсутствием необходимости отбора детей после 7 лет на ревакцинацию против ТБ, а также большой частотой обнаружения у детей положительных реакций на пробу Манту [25, 33].

Антиген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, разведенный в стерильном изотоническом фосфатном буферном растворе, с консервантом (фенол). Препарат содержит два компонента, присутствующие в вирулентных штаммах МБТ и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ [42]. Действие кожной пробы основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для МБТ антигены. Вводят диагностический препарат внутрикожно и наблюдают специфическую кожную реакцию. Частота положительных реакций у лиц, больных ТБ с активным процессом (чувствительность пробы), находится на высоком уровне (98-100%); частота отрицательных реакций у лиц, не инфицированных МБТ или излеченных от ТБ

(специфичность), составляет 90-100%. Главное преимущество пробы с АТР – это отсутствие положительной реакции, связанной с вакцинацией [9, 33, 47].

Проба с АТР позволяет диагностировать ТБ и проводить оценку активности процесса, выявлять лиц с высоким риском развития активного заболевания, проводить дифференциальную диагностику поствакцинальной и инфекционной аллергии, оценить эффективность противотуберкулезного лечения [6, 76].

Выделяют следующую градацию результатов диагностики с АТР: отрицательная – полное отсутствие инфильтрата и гиперемии или при наличии уколочной реакции до 2-3 мм (возможно в виде «синячка»); сомнительная – при наличии гиперемии любого размера без папулы; положительная – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера. Положительные реакции уточняются и выделяют: слабо выраженную – при наличии инфильтрата размером до 5 мм; умеренно выраженную – при размере инфильтрата 5-9 мм; выраженную – при размере инфильтрата 10 мм и более; гиперергическую – при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангите, лимфадените независимо от размера инфильтрата [25, 26, 42].

С момента регистрации препарата Диаскинтест® и начала его широкого использования в диагностике туберкулезной инфекции отечественными авторами выполнены сравнительные исследования эффективности теста с пробой Манту [6, 9, 33, 29, 48]. Применение пробы Манту достоверно чаще выявляет активный ТБ у детей. Диаскинтест® дает положительные результаты у детей с ЛТИ. Выявляемость ТБ среди детей и подростков, отобранных для дообследования, повышается в десятки раз, если отбор проводился с помощью пробы с АТР, что в дальнейшем приводит к снижению заболеваемости [78].

Иммунодиагностику с целью профилактики ТБ у детей без вакцинации, с сахарным диабетом, язвенной болезнью, хроническими неспецифическими заболеваниями бронхолегочной и мочевыводящей систем в анамнезе, ВИЧ-инфицированных и др. проводят 2 раза в год [26]. Это позволяет повысить эффективность работы по раннему выявлению ТБ в общей лечебной сети.

Кожные иммунологические тесты рассматриваются как основные в диагностике туберкулезной инфекции у детей старшего возраста и подростков [47].

Кроме кожных тестов с аллергенами в нашей стране разрешены к применению современные диагностические тесты *in vitro*, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами интерферона-гамма (ИНФ- γ) [42]. В международной практике метод называется *interferon-gamma release assay* (IGRA). Одним из зарегистрированных и разрешенных к применению в нашей стране является Т-SPOT.TB. Исследованиями подтверждена значимость проб на высвобождение ИНФ- γ [21, 86, 133]. Лица с положительным ответом на такой тест заболевают ТБ в течение последующих лет чаще, чем туберкулиноположительные [140]. Принимая во внимание механизм действия теста Т-SPOT.TB, можно предположить, что он дает меньше ложноположительных и ложноотрицательных реакций [81, 105]. Исследование 2017 г. продемонстрировало чувствительность и специфичность для Т-SPOT.TB – 92,1% и 98,3%, а для пробы с АТР – 77-90% и 81-98% соответственно [133]. Наряду с высокой чувствительностью и специфичностью данный диагностикум достаточно дорогостоящий. В нашей стране он относится к альтернативным методам иммунодиагностики ТБ [25, 42].

Другим методом диагностики туберкулезной инфекции является Квантифероновый тест (QuantiFERON®-TB Gold). По механизму действия также, как и Т-SPOT.TB относится к методу IGRA. Тест имеет ряд преимуществ перед кожными пробами. В многочисленных исследованиях была доказана его высокая диагностическая информативность [21, 98, 114, 132, 146].

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что все используемые методы иммунодиагностики ТБ показывают достаточно высокую эффективность на разных этапах туберкулезного процесса и могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике. Вместе с тем «эталонного» метода для определения состояния ЛТИ у детей до сих пор нет. Целесообразно сочетать постановку тестов *in vivo* и *in vitro* в сложных и спорных случаях диагностики ТБ у детей [25, 42].

1.3. Современные подходы к фармакотерапии туберкулезной инфекции у детей

Основой ведения пациентов любого возраста с туберкулезной инфекцией является назначение этиотропной фармакотерапии – химиотерапии [26, 77]. В России лечение пациентов с туберкулезной инфекцией строится на методических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения (МЗ) РФ. В настоящее время действуют положения Приказа МЗ РФ № 951 от 29 декабря 2014 г. и № 1246 н от 24 ноября 2020 г. [42, 45]. В соответствии с приказами разработаны и утверждены клинические рекомендации, конкретизирующие оказание противотуберкулезной помощи разным категориям граждан, в том числе для детей и подростков [26, 27, 71-74].

Лекарственные препараты для лечения туберкулеза органов дыхания разделены на три ряда с учетом лекарственной чувствительности МБТ [42]. Противотуберкулезные препараты первого ряда – это основные препараты для лечения ТБ, вызванного чувствительными штаммами МБТ. К ним относятся: изониазид, пипразинамид, рифампицин, рифабутин, этамбутол, стрептомицин [42]. В случае выявления у пациента МБТ с МЛУ (устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину), прибегают к назначению препаратов второго (резервного) ряда – канамицина, амикацина, капреомицина, левофлоксацина, моксифлоксацина, спарфлоксацина, бедаквилаина, протионамида, этионамида, циклосерина, теризидона, аминосалициловой кислоты [42, 71]. К третьему ряду, также резервному, относят антибактериальные препараты: линезолид, меропенем, имипенем+циластатин, амоксициллин+клавулановая кислота. Их рекомендуют для лечения ТБ органов дыхания с ШЛУ возбудителя (устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, любому препарату из группы фторхинолонов и одному из инъекционных противотуберкулезных антибиотиков второго ряда: канамицину и/или амикацину и/или капреомицину) и пре-ШЛУ (устойчивость МБТ к фторхинолону (офлоксацину или левофлоксацину) или, по крайней мере, к одному инъекционному антибиотику второго ряда (капреомицину, канамицину

или амикацину), а также в других случаях при невозможности формирования режима из пяти эффективных препаратов [42, 115]. Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать в качестве резервных ПТП деламанид (зарегистрирован в РФ в 2020 г.), клофазимин и претоманид [141, 143]. Но в России последние два препарата в схемы терапии пока официально не включены.

В 2019 г. ВОЗ представила новый подход к формированию режимов химиотерапии ТБ, с включением комбинаций новых препаратов с противотуберкулезной активностью. В частности, пересмотрены группы препаратов по очередности включения в режим химиотерапии при выявлении МБТ с МЛУ или устойчивостью к рифампицину. К группе А отнесены левофлоксацин (или моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид; к группе В – клофазимин и циклосерин/теризидон; к группе С (при невозможности использования препаратов групп А и В) – этамбутол, деламанид, пиразинамид, имипенем+циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид, аминосалициловая кислота [119, 120, 141].

Этиотропная фармакотерапия назначается с целью подавления роста и размножения популяции МБТ в организме и излечения больного [42]. При этом важен комплексный подход к химиотерапии туберкулезной инфекции, предполагающий сочетанное применение противотуберкулезных и антибактериальных препаратов для воздействия на возбудителя инфекции, и ЛПР для профилактики, и коррекции нежелательных лекарственных реакций (НЛР), возникающих в период лечения. По данным литературы, самыми частыми НЛР на фоне применения химиотерапии у пациентов с туберкулезной инфекцией являются реакции токсического характера (гепатотоксичность, гастротоксичность, нефротоксичность) и аллергические реакции [10, 20, 79, 82, 113]. Частота возникновения НЛР со стороны печени составляет 44-60% случаев, что подтверждают результаты исследований многих авторов [19, 20]. Установлено, что гепатотоксичность чаще связана с приемом ПТП первого ряда – рифампицин (67%), пиразинамид (30%) и изониазид (7%) [19, 20]. Основными препаратами для профилактики и устранения возникающих НЛР являются

гепатопротекторы и препараты витаминов группы В, в частности пиридоксина гидрохлорид [60]. К сожалению, рациональность использования гепатопротекторов до конца не доказана в связи с отсутствием достаточного количества научных данных, полученных в соответствии с принципами доказательной медицины [39].

В педиатрии противотуберкулезные и антибактериальные препараты назначают в максимальных терапевтических дозах (таблица 1), с учетом возраста и массы тела ребенка, при контролируемом непрерывном ежедневном приеме в соответствии с назначенным режимом химиотерапии [42].

Режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных и антибактериальных препаратов, с указанием длительности и кратности их приема, сроков и содержания контрольных исследований, организационные формы проведения лечения [42]. Окончательный режим химиотерапии выбирают только по результатам определения лекарственной чувствительности МБТ [75], а при изменении характера чувствительности к применяемым препаратам проводят корректировку используемого режима химиотерапии [27, 42, 71] (таблица 1).

Таблица 1 – Рекомендуемые суточные дозы противотуберкулезных и антибактериальных препаратов для детей, и подростков

Препарат	Суточная доза		Путь введения
	Суточная, мг/кг	Максимальная, мг/сут	
Изониазид	5-10-15 мг/кг	600мг	внутрь, в/в, в/м, внутрикавернозно, ингаляционно
Рифампицин	10-15 мг/кг	600 мг	внутрь, в/в
Пиразинамид	15-20 мг/кг	1500 мг	внутрь
Этамбутол	15-25 мг/кг	1000 мг	внутрь
Стрептомицин	15-20 мг/кг	1000 мг	в/в, в/м
Канамицин	15 мг/кг	750мг	в/в, в/м

Продолжение Таблицы 1

Амикацин	15-25 мг/кг	1000 мг	в/в, в/м
Левифлоксацин	10-20 мг/кг	750 мг	внутри, в/в
Моксифлоксацин	10-15 мг/кг	400 мг	внутри, в/в
Протионамид	10-20 мг/кг	500 мг	внутри
Этионамид	10-20 мг/кг	500 мг	внутри
Капреомицин	15-20 мг/кг	1000 мг	в/в, в/м
Циклосерин	10-20 мг/кг	750 мг	внутри
Теризидон	10-20 мг/кг	750 мг	внутри
Амино-салициловая кислота	150-200 мг	10000 мг	внутри, в/в
Бедаквилин	Старше 6 лет (15-30 кг) 200 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 100 мг 3 раза в неделю (с 3 недели перерыв между приемом препарата не менее 48 часов) Старше 12 лет (более 30 кг) – 400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 раза в неделю (с 3 недели перерыв между приемом препарата не менее 48 часов)		внутри
Линезолид	10-12-15 мг/кг	600 мг	внутри, в/в
Амоксициллин+клавулановая кислота	20-45 мг/кг (в пересчете на амоксициллин)	3000 мг	внутри
Имипенем+циластатин	15 мг/кг	2000 мг	в/в
Меропенем	10-20 мг/кг	3000 мг	в/в
Рифапентин	с 12-летнего возраста по 10 мг/кг	600 мг 2-3 раза в неделю	внутри

Примечание: В/в – внутривенно, в/м – внутримышечно

Химиотерапия ТБ органов дыхания включает два последовательных этапа [42]. Первый этап – интенсивная фаза лечения, которая направлена на уничтожение максимального количества МБТ. Именно на первом этапе лечения устраняют острые проявления заболевания, останавливают бактериовыделение,

предотвращают развитие ЛУ, уменьшают инфильтративные и деструктивные изменения в тканях. Второй этап – фаза продолжения лечения. На этом этапе воздействуют на сохранившиеся МБТ и предупреждают их размножение. Двухэтапное лечение способствует последовательной инволюции туберкулезного процесса, стойкому клиническому эффекту и предупреждает реактивацию ТБ [42, 77].

При назначении противотуберкулезного лечения и выборе режима химиотерапии обязательно учитывают эпидемическую опасность больного, тяжесть течения заболевания, наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний и состояний. Нередко врачам-фтизиатрам приходится прибегать к назначению индивидуализированного лечения, при построении которого обращают внимание на фармакокинетику ПТП и их взаимодействие между собой [42, 72, 74]. Для лечения пациентов с ТБ органов дыхания разработаны и утверждены несколько режимов химиотерапии (рисунок 2).

Чувствительность МБТ к ПТП сохранена	Чувствительность МБТ к ПТП не сохранена
интенсивная фаза 2-3 HR/RbZE[S] фаза продолжения 4 HZ/Rpt 4 HRE 5HRE 12 HR/Rb/Rpt 12 HR/RbE[Z] 6 HR/RbE[Z]	интенсивная фаза 3 R/RbEZLfx/Sfx/Mfx[Pto/Eto] [Km/Am/Cm] 6REZLfx фаза продолжения 6 RZLfx/Sfx/Mfx[E][Pto/Eto] 9 R/RbZE[Lfx/Sfx/Mfx][Pto/Eto] 3-6 REZ
интенсивная фаза 2-3 HR/RbZE фаза продолжения 4 HZ/Rpt 5HRZ/E 9 HR/RbE[Z] 6 HR/Rb/RptE[Z]	интенсивная фаза 4-8 Lfx/Mfx/SfxBqLzdCs/TrdPto/Eto [Km/Am/Cm][Z][E][PAS] [Tpp] фаза продолжения 5-18 Lfx/Mfx/SfxCs/TrdPto/EtoPAS [E][Z][Lzd]
	интенсивная фаза 8 BqLzdLfx/Mfx/SfxCs/Trd Am/Km/CmZ[E][Pto/Eto][PAS] [AmxImp/mp][Tpp] фаза продолжения 12-18 Lfx/Mfx/LfxCs/TrdZ[PAS] [E][Pto/Eto][AmxImp/MP]

Рисунок 2 – Режимы химиотерапии туберкулеза органов дыхания [42, 74]

Примечание: Цифры перед аббревиатурой препаратов указывают на продолжительность лечения (мес.); косая линия (/) обозначает «или»; в квадратных скобках указан альтернативный препарат; сокращения названий препаратов: H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Rpt- рифапентин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Sfx – спарфлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Bq – бедаквилин, Lzd – линезолид, Amx – амоксициллин+клавулановая кислота, Imp – имипенем+циластатин, Mr – меропенем, Trp – тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат.

Первый и третий режим используют в случае диагностирования ТБ с чувствительностью возбудителя к ПТП; второй, четвертый и пятый – при ТБ с ЛУ возбудителя [42, 45].

Первый режим химиотерапии назначают детям с бактериовыделением и с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. Курс лечения длительностью не менее 6 месяцев проводят 4 ПТП первого ряда в фазу интенсивной терапии (не менее 2 месяцев, 60 доз) и двумя-тремя препаратами в фазу продолжения (не менее 4 месяцев, 120 доз). Для достижения абациллирования по первому режиму в фазу интенсивного лечения рекомендуют применять комбинацию изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола. Применение этамбутола может стать причиной развития неврита зрительного нерва [82]. В связи с чем, препарат назначают детям только по решению врачебной комиссии. Этамбутол может быть заменен на стрептомицин, но только в случае установления сохраненной к нему чувствительности выделенных МБТ. Вместо рифампицина можно использовать рифапентин [58]. От рифампицина препарат отличается пролонгированным действием и меньшим риском возникновения НЛР со стороны печени. Стоит учитывать, что назначение рифапентина возможно только детям, достигшим 12-летнего возраста [15]. К фазе продолжения переходят при отсутствии бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований, и установления положительной клинико-рентгенологической динамики. По решению врачебной комиссии фаза интенсивной терапии может быть продлена. В фазу продолжения применяют

изониазид с рифампицином или изониазид с рифампицином и этамбутолом. При наличии противопоказаний для этамбутола его можно заменить на пиразинамид. Детям с ВИЧ-инфекцией, получающим антиретровирусную терапию, рекомендовано применение рифабутина вместо рифампицина [73].

Дети с ТБ и установленной ЛУ МБТ к изониазиду и чувствительностью к рифампицину, либо из контакта с таким характером чувствительности проходят лечения по второму режиму. Длительность режима должна составлять не менее 9 месяцев (интенсивная фаза – не менее 3 месяцев, 90 доз; фаза продолжения – не менее 6 месяцев, 180 доз). В интенсивной фазе комбинируют 4 ПТП как первого, так и второго ряда с учетом результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя. Рекомендуемая схема: рифампицин, пиразинамид и этамбутол с левофлоксацином в течение 6 месяцев – интенсивная фаза; рифампицин, пиразинамид и этамбутол до 9-12 месяцев в фазу продолжения. Назначение левофлоксацина и других фторхинолонов допускается после решения врачебной комиссии. Ранее группу фторхинолонов не рекомендовали к применению у детей. Однако недавние исследования подтвердили безопасность и возможность использования левофлоксацина как для лечения, так и для профилактики ТБ органов дыхания у детей младше 15 лет [120, 127, 137].

Назначение третьего режима химиотерапии показано детям с ТБ без бактериовыделения и риска развития МЛУ. Длительность интенсивной фазы не должна быть менее 2 месяцев (60 доз), фазы продолжения – не менее 4 месяцев (120 доз). Для лечения в интенсивной фазе используют 4 ПТП – изониазид, пиразинамид, рифампицин и этамбутол. Фаза продолжения включает применение изониазида с пиразинамидом или изониазида с рифампицином и пиразинамидом. Вместо пиразинамида в трехкомпонентной схеме допускается использование этамбутола.

Четвертый режим химиотерапии назначают детям с ТБ органов дыхания и установленной устойчивостью возбудителя к рифампицину и изониазиду, и чувствительностью к препаратам группы фторхинолонов при неизвестной лекарственной чувствительности к другим ПТП, а также пациентам с риском

МЛУ возбудителя. Для лечения таких детей (с МЛУ МБТ) используют ПТП, разделенные на три группы в зависимости от их эффективности. Группу А составляют левофлоксацин или моксифлоксацин с бедаквилином и линезолидом [103, 134]. Бедаквилин новый препарат из группы диарилхинолинов, одобренный к использованию у детей [15]. Клинические исследования подтвердили его эффективность и безопасность [2, 87, 92, 99, 107]. Циклосерин и теризидон входят в группу В. Группа С включает этамбутол, пипразинамид, имипенем+циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид или протионамид, аминосалициловую кислоту. Канамицин и капреомицин назначают только по жизненным показаниям из-за их высокой токсичности. Лечение пациентов с МЛУ по четвертому режиму необходимо проводить не менее 18-20 месяцев (длительный режим) или не менее 9-12 месяцев (короткий режим). Короткий режим показан в случае исключения устойчивости к препаратам группы фторхинолонов и инъекционным антибиотикам, и в случаях ограниченных и «малых» форм ТБ у детей. Схема лечения по четвертому режиму состоит минимум из 5 препаратов: левофлоксацин или моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид, циклосерин или теризидон и/или протионамид или этионамид. Четвертый режим может быть стандартным или индивидуализированным. Индивидуализированный режим показан пациентам с ТБ органов дыхания, с установленной ЛУ возбудителя к изониазиду и рифампицину и чувствительностью к препаратам группы фторхинолонов при известных результатах чувствительности к ПТП второго (резервного) ряда.

Использование стандартного пятого режима химиотерапии оправдано у пациентов с ТБ органов дыхания при подозрении на ШЛУ возбудителя без бактериологического подтверждения, а также из достоверного тесного контакта с больным ТБ с ШЛУ МБТ. Индивидуализированный пятый режим необходим детям с ТБ органов дыхания, с установленной ЛУ возбудителя к изониазиду и рифампицину в сочетании с установленной или предполагаемой устойчивостью к офлоксацину. Продолжительность фармакотерапии по пятому режиму – не менее 18-24 месяцев (интенсивная фаза – не менее 6-8 месяцев; фаза продолжения – не

менее 12 месяцев). Сроки лечения для пациентов с ограниченными неосложненными процессами с хорошей положительной динамикой могут быть сокращены до 15-17 месяцев. В интенсивную фазу терапии используют не менее 6 препаратов, к которым сохранилась чувствительность. Рекомендуется включение в схемы бедаквила, линезолида, левофлоксацина. В фазу продолжения назначают 4 препарата с добавлением моксифлоксацина или левофлоксацина и других препаратов с сохраненной чувствительностью [50].

Эффективность и безопасность противотуберкулезной фармакотерапии детей зависят от продолжительности и непрерывности лечения. Неоправданно короткий курс или преждевременный отказ от химиотерапии не позволяют достигнуть конечного клинического эффекта, следствием чего являются обострение и прогрессирование туберкулезного процесса. Длительное применение химиотерапии у детей опасно возникновением НЛР с развитием грубых нарушений клеточного метаболизма и постепенным снижением чувствительности МБТ к лекарствам. Чтобы избежать возникновения серьезных НЛР исследуют возможность сокращения длительности курсов химиотерапии [1, 63, 106].

Одной из основных причин раннего прекращения химиотерапии ТБ (особенно у детей) является неудобство приема большого числа препаратов [129]. Этому аспекту фармацевтической помощи в детской фтизиатрии посвящены исследования последних лет. Были разработаны комбинированные ПТП с фиксированными дозами. Доказано повышение приверженности к лечению в случае использования таких препаратов. Кроме того, комбинирование ПТП дает возможность суммировать их терапевтический эффект. Уничтожение МБТ происходит быстрее, а вероятность формирования ЛУ снижается [89, 93, 115]. Недавно проведенное отечественное многоцентровое наблюдательное исследование продемонстрировало, что прием комбинированных ПТП с фиксированными дозами у пациентов с впервые выявленным ТБ или его рецидивом при сохраненной чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину

в схемах первого и третьего режимов химиотерапии был эффективным и характеризовался достаточной безопасностью и переносимостью [65].

Еще одной причиной недостаточной эффективности противотуберкулезной химиотерапии у детей может быть отсутствие на фармацевтическом рынке России специальных детских ЛФ для ПТП [68]. Ряд ученых указывают на необходимость расширения ассортимента используемых ПТП путем разработки и внедрения пероральных жидких ЛФ, таблеток для диспергирования в полости рта [22, 127]. Ведутся исследования по разработке инновационных ЛФ для лечения ТБ путем включения ПТП в наночастицы, нанокапсулы и липосомы для дальнейшего направленного транспорта в очаг инфекции [22].

1.4. Фармакоэкономические аспекты профилактики и лечения туберкулезной инфекции у детей

Фармакоэкономика как наука изучает в сравнительном плане соотношение между расходами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни пациентов при различных схемах лечения или профилактики заболевания [24, 69]. Фармакоэкономический анализ позволяет определить преимущества и сравнить затраты между разными инструментами здравоохранения (применение ЛП и ЛФ, режимов фармакотерапии, комбинаций лекарственных средств и т.д.). Основным достоинством фармакоэкономического анализа является то, что он позволяет выявить наиболее эффективные и наименее затратные пути лечения и профилактики различных заболеваний путем рационального применения лекарственных средств [138].

Фармакоэкономические исследования весьма актуальны во фтизиатрической практике, где для лечения и профилактики туберкулезной инфекции применяются различные режимы химиотерапии, которые отличаются не только перечнем используемых ЛП, но и длительностью их применения и, естественно, финансовыми затратами [40]. Для оценки эффективности противотуберкулезной химиотерапии используются разные методы

иммунодиагностики. Однако, несмотря на актуальность фармакоэкономических исследований во фтизиатрической практике, соответствующих работ по оценке медицинских технологий и фармакотерапевтических подходов в данной области недостаточно. В международных базах научной литературы чаще встречаются труды иностранных ученых по клинико-экономической оценке химиотерапии ТБ у взрослых пациентов [125, 144].

В России проведены исследования по фармакоэкономике ТБ, в основном среди взрослого населения [14, 28, 31, 32, 38, 51, 52]. Несколько работ последних лет было посвящено клинико-экономической оценке методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции у детей (проба Манту и проба с АТР) [59, 80]. Так, Солодун И.Ю. и соавторы при сравнении пробы Манту и пробы с АТР в скрининговом обследовании детей и подростков на ТБ выяснили, что с экономической точки зрения более выгодным является применение АТР. Подобные результаты были получены в исследованиях и других авторов [59].

В 2014 году отечественные ученые опубликовали результаты исследования по использованию T-SPOT.TB у иммуносупрессированных детей. Было установлено, что расходы на диагностику туберкулезной инфекции с помощью T-SPOT.TB компенсируются за счет уменьшения денег, потраченных на дополнительное обследование и проведение превентивной химиотерапии пациентам с ложноположительными кожными тестами [21]. Полученные данные хорошо согласуются с материалами, изложенными зарубежными авторами [105, 114], которые подтвердили рентабельность использования T-SPOT.TB отдельно или в сочетании с туберкулиновой кожной пробой в скрининге ТБ среди близких контактов.

Исследованию фармакоэкономической эффективности превентивного лечения детей с ЛТИ в нашей стране посвящены отдельные работы последних нескольких лет [4, 8]. Так, в 2020 году были представлены данные по использованию режима превентивной химиотерапии с рифапентином и изониазидом. Было доказано, что прием такого сочетания препаратов один раз в неделю не только способствует повышению комплаентности пациента, но и

экономически более выгодный по сравнению со стандартными схемами [8]. Похожие результаты получили иностранные ученые [90, 108, 109, 125, 139, 144].

Tan N. Doan с соавторами в своем фармакоэкономическом исследовании сравнили различные режимы использования рифапентина и выявили, что ежедневный прием изониазида и рифапентина в течение одного месяца оказался наименее дорогим и наиболее эффективным, чем режим изониазид+рифапентин еженедельно в течение трех месяцев, или только изониазид ежедневно в течение девяти месяцев [90].

В систематическом обзоре, представленном Suzanne M. Marks и соавторы, проанализированы эффективность и затраты для пиразинамидсодержащих схем превентивной химиотерапии, используемых для ведения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией из установленного контакта с МЛУ. В качестве альтернативного варианта превентивной химиотерапии изучалась схема с этамбутолом и антибиотиком из группы фторхинолонов. У лиц, принимавших пиразинамидсодержащие схемы, зафиксирована большая частота возникновения НЛР и, как следствие, прекращение химиотерапии. Экономическая эффективность была наибольшей при использовании альтернативного режима – фторхинолон/этамбутол [117, 122].

Применение изониазида в виде монотерапии ЛТИ в течении 9 месяцев (стандартный режим превентивной химиотерапии, рекомендованный ВОЗ) оказалось менее эффективным с экономической точки зрения, чем назначение режима с рифапентином или рифампицином [84, 109, 125]. Отечественных публикаций по фармакоэкономической оценке использования одного изониазида в рамках курса превентивной химиотерапии не обнаружено. Нет данных и по оценке фармакоэкономической эффективности превентивной химиотерапии ТБ у детей, состоящей из двух компонентов – изониазида и пиразинамида, изониазида и этамбутола.

В России для профилактического лечения детей с ЛТИ применяют два режима превентивной химиотерапии [26]. Чаще назначается двухкомпонентный режим превентивной химиотерапии, который включает применение ПТП первого

ряда – изониазида и пиразинамида, вместо пиразинамида может быть включен этамбутол или рифампицин. Длительность профилактического лечения составляет от 3 до 6 месяцев (90 и 180 доз соответственно). В исключительных случаях используют монотерапию изониазидом в течение не менее 6 месяцев.

Предложенные варианты ведения пациентов с ЛТИ не учитывают чувствительность МБТ к препаратам первого ряда у возможного источника заражения, с которым у ребенка произошел контакт. Поэтому такой подход к превентивной химиотерапии ТБ у детей не всегда оказывается эффективным. В последнее время отечественными и зарубежными авторами публикуются исследования, направленные на совершенствование профилактического лечения детей из очагов туберкулезной инфекции [4, 8, 90, 108, 109]. В частности, результаты метаанализа, проведенного Аксеновой В.А. и соавторами, демонстрируют возможность применения препаратов группы фторхинолонов (левофлоксацин и моксифлоксацин) для превентивного лечения детей из групп высокого риска по ТБ [8]. В другом исследовании подтверждается эффективность назначения детям с ЛТИ комбинации левофлоксацина с этамбутолом или этионамидом [4]. Однако клинических рекомендаций, основанных на результатах фармакоэкономических исследований, для превентивного лечения детей из контакта с источником инфекции, выделяющим МБТ с МЛУ, до сих пор не разработано.

Таким образом, эффективность противотуберкулезной профилактики зависит от продолжительности и непрерывности лечения. Неоправданно короткий курс или преждевременный отказ от химиопрофилактики не позволяют достигнуть конечного клинического эффекта, следствием чего являются обострение туберкулезного процесса, переход ЛТИ в активные формы ТБ. Длительное применение химиотерапии у детей опасно возникновением НЛР с развитием грубых нарушений клеточного метаболизма. Нарушение режима приема ПТП грозит расширением спектра устойчивости возбудителя инфекции. Для повышения комплаентности детей к противотуберкулезной химиотерапии необходимы комбинированные ПТП с фиксированными дозами в специальных

ЛФ для детей. Доказано повышение приверженности к лечению в случае использования таких препаратов.

Выбор режима превентивной химиотерапии зависит от выявленных факторов риска и от результатов иммунодиагностики. Используемые в РФ режимы химиопрофилактики детей с ЛТИ не учитывают чувствительность МБТ к ПТП у возможного источника заражения. Оптимизация превентивной химиотерапии детей из групп высокого риска по заболеванию ТБ позволит повысить эффективность проводимой фармакотерапии, приведет к рациональному расходованию финансовых ресурсов, что улучшит эпидемическую обстановку по заболеванию в целом [111, 121, 128]. Для этого необходимы исследования по оценке клинико-экономической эффективности различных режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей [104].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование эффективности режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции в группах риска проводили по схеме, изображенной на рисунке 3.



Рисунок 3 – Этапы исследования эффективности режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска

На первом этапе настоящего исследования была собрана и проанализирована информация, затрагивающая существующие подходы к ведению пациентов с туберкулезной инфекцией. Особое внимание уделяли данным, касающимся проведения противотуберкулезных мероприятий среди детского населения. В качестве материалов для первого этапа исследования использовали: нормативно-правовые акты, принятые в РФ (приказы, постановления и др.) и регулирующие оказание медицинской помощи пациентам

с ТБ; рекомендации по ведению пациентов с ЛТИ и с разными формами ТБ; учебные пособия по профилю «Фтизиатрия»; инструкции к лекарственным и диагностическим препаратам, применяемым для профилактики и лечения туберкулезной инфекции; научные статьи, метаанализы, систематические обзоры. Источниками получения материалов были: справочно-правовая система по законодательству РФ (Гарант); сайты общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров» и Всемирной организации здравоохранения; электронная версия Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС); библиографические и реферативные базы данных – Scopus, PubMed, Cochrane, Google Scholar, MedlinePlus, Elibrary.ru. При обзоре литературы использовали общенаучные (анализ, синтез, обобщение) методы исследования [85].

В практической части исследования было выделено три направления, представленных на рисунке 3. Временной горизонт исследования составил 5 лет (2015-2019 гг.). Такой выбор был обусловлен, с одной стороны, изменениями нормативно-правового регулирования в области оказания медицинской помощи пациентам с туберкулезной инфекцией [67], с другой стороны, необходимостью оценки эффективности превентивной химиотерапии, которую можно заключить по прошествии двух лет от начала установления диспансерного наблюдения.

Исследование структуры отечественного фармацевтического рынка лекарственных средств, применяемых для профилактики и лечения туберкулезной инфекции проводили по состоянию на 2015 г., 2017 г., 2019 г. Основным источником информации о зарегистрированных на территории РФ ПТП послужила электронная версия ГРЛС. Из реестра извлекали информацию по каждому международному непатентованному наименованию (МНН): торговое название, ЛФ, дозировка, страна-производитель. На основании полученных данных строилась обобщающая таблица за каждый год и проводилось сравнение представленного ассортимента ПТП.

В рамках исследования структуры регионального рынка ПТП была изучена информация о закупках лекарственных средств для нужд ОГБУЗ «Смоленский областной клинический противотуберкулезный диспансер» за 2015-2019 гг.

Собранные данные были использованы для проведения ABC-анализа. Данный анализ относят к вспомогательным методам фармакоэкономического анализа, который позволяет сформировать группы наиболее и наименее затратных ЛП определенных групп. Методика предполагает ранжирование номенклатурыкупаемых препаратов на три группы: группа А – наиболее затратная, 80% расходов; группа В – среднетратная, 15%; группа С – наименее затратная, 5% расходов. В основе разделения групп лежит принцип Парето, модифицированный под анализ закупок лекарственных средств, согласно которому на 20% ассортимента приходится 80% всех затрат [24]. Анализ расходов проводили в три этапа. Первоначально была сформирована таблица со списком закупленных медицинским учреждением ПТП, в которой абсолютные значения затрат расположили в порядке убывания и вывели итоговую сумму расходов. Вторым этапом определили накопительный процент, по которому формировали группы А, В и С. Результатом выполненного исследования стало выделение наиболее затратных ЛП для профилактики и лечения ТБ на региональном уровне. Заключительным этапом анализа закупок стало сопоставление ассортимента ПТП, зарегистрированных на территории РФ с номенклатурой препаратов, фактическикупаемых и используемых противотуберкулезным учреждением.

Целевой группой для исследования эффективности режимов превентивной химиотерапии стали дети из групп высокого риска заболевания ТБ. В рамках фармакоэпидемиологического анализа был проведен сплошной ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт детей, состоящих в 2015-2019 гг. под диспансерным наблюдением в ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» в IV (наблюдаемые в связи с установлением контакта с источником инфекции) и VI (с измененной чувствительностью к аллергенам туберкулезным) группах учета. Для включения в анализ были установлены критерии: отсутствие данных о ТБ или о клинически излеченном ТБ, назначение и завершение минимум одного курса превентивной химиотерапии в течение диспансерного наблюдения, отсутствие в анамнезе ребенка данных о инфицировании ВИЧ, и других социально значимых

заболеваниях. По результатам ретроспективного анализа была произведена выборка из 156 амбулаторных карт. Необходимые данные из медицинской документации заносили в специально разработанную на каждого пациента индивидуальную регистрационную карту.

Всех детей (N=156), соответствующих критериям включения, разделили на 2 группы: 1-я группа (n=55) – дети из установленного контакта с больным ТБ; 2-я группа (n=101) – дети без установленного контакта с больным ТБ, состоящие под диспансерным наблюдением в связи с измененной чувствительностью иммунологических проб.

Главным критерием для оценки эффективности режимов превентивной химиотерапии у детей из групп риска считали отсутствие клинико-рентгенологических данных, подтверждающих активный ТБ в течение периода диспансерного наблюдения. Расчет проводили по формуле:

$$Ef = \frac{N_{\text{без ТБ}}}{N_{\text{общ}}} \times 100 \% ; \quad \text{где} \quad (1)$$

Ef – effectiveness – эффективность режима превентивной химиотерапии;

$N_{\text{без ТБ}}$ – число детей, не заболевших туберкулезом;

$N_{\text{общ}}$ – общее число детей в группе риска;

Текущую оценку эффективности превентивной химиотерапии проводили по результатам иммунодиагностики в динамике за 2 года.

Фармакоэкономический анализ позволяет сравнить эффект и затраты при применении нескольких лекарственных средств в рамках конкретной нозологии. При этом, допускается сопоставлять не только отдельные лекарственные средства, но и различные схемы, режимы фармакотерапии [24, 69, 138]. Фармакоэкономическое исследование проводили с точки зрения организаторов здравоохранения на уровне отдельной медицинской организации. Временной горизонт фармакоэкономического анализа составил 2 года. Как отмечалось ранее, эффективным признавали режим превентивной химиотерапии, по результатам которого дети не заболевали ТБ.

Одним из главных этапов любого фармакоэкономического анализа является определение и расчет всех затрат, напрямую или косвенно связанных с применением лекарственного средства. В нашем исследовании были учтены только прямые медицинские затраты (затраты на фармакотерапию, диагностические исследования, визиты к врачу, госпитализацию в стационар). Стоит отметить, что рассчитывались не только расходы, понесенные в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции. В случае неэффективного профилактического лечения и как следствие развившегося ТБ, дополнительно рассчитывали стоимость химиотерапии активного заболевания.

При определении затрат на фармакотерапию, учитывали стоимость ПТП, а также препаратов для профилактики и коррекции НЛР. Для этого определяли: стоимость 1 мг действующего вещества (руб.), среднюю суточную дозу (мг), среднюю стоимость суточной дозы (руб.), среднюю стоимость курсовой дозы (руб.). Информацию по стоимости ЛП брали из закупочной документации медицинской организации. Расходы на диагностические исследования, визиты к врачу и госпитализацию получили из ежегодного отчета учреждения и преискуранта на оказание платных медицинских услуг. Формулы для расчета прямых медицинских затрат представлены ниже:

Затраты на фармакотерапию (руб.) (2)

$$C_p = C_{1\text{мг}} \times D_c \times D_k;$$

$$Z_{\text{хп/хт}} = C_p \times Ч;$$

Затраты на диагностические исследования (руб.) (3)

$$Z_d = C_d \times Ч;$$

Затраты на госпитализацию (руб.) (4)

$$Z_r = C_r \times Ч;$$

Затраты на визит к врачу (руб.) (5)

$$Z_b = C_b \times Ч;$$

Примечание: C_p – стоимость режима, руб., $C_{1\text{мг}}$ – стоимость 1 мг действующего вещества, C_d – стоимость диагностического исследования, C_r – стоимость госпитализации, C_b – стоимость визита к врачу, D_c – доза суточная, D_k – доза курсовая, $Z_{\text{хп}}$ – затраты на химиопрофилактику/химиотерапию, Z_d – затраты на

диагностические исследования, Z_r – затраты на 1 случай госпитализации, Z_v – затраты на визит к врачу, $Ч$ – частота назначения/предоставления медицинской услуги.

В качестве главного метода фармакоэкономического исследования был выбран анализ эффективности затрат. Критерий «затраты-эффективность» подразумевает соотношение затрат с результатами от применения лекарственного средства (схемы или режима). Для выполнения данного анализа необходимо рассчитать показатель соотношения «затраты-эффективность» по формуле [138]:

$$CER = \frac{DC}{Ef}; \quad \text{где} \quad (6)$$

CER – cost-effectiveness ratio – соотношение «затраты-эффективность»;

DC – direct cost – прямые затраты на превентивную химиотерапию;

Ef – effectiveness – эффективность режима превентивной химиотерапии.

Поскольку исследование не предполагало определение и расчет других видов затрат кроме прямых, то и в формуле (6) их не стали указывать.

Для определения устойчивости полученных результатов был проведен анализ чувствительности, который показывает, как могут измениться данные, если изменить один или несколько исходных параметров в формулах для расчета [138].

При выполнении статистических расчетов использовали среду R и программу SPSS Statistics 28.0.1. Проверку нормальности распределения данных выполнили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В условиях ненормального распределения значений прибегали к использованию методов непараметрической статистики: расчет критерия Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ФЕДЕРАЛЬНОГО И РЕГИОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РЫНКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

3.1. Структурные изменения российского фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов

Одно из важных изменений, которое произошло в период 2015-2019 гг. в области оказания медицинской помощи больным ТБ в разрезе лекарственного обеспечения, коснулось структуры ПТП, применяемых для лечения пациентов с данной нозологией. Число рядов ПТП было расширено с двух до трех. Это было продиктовано необходимостью выделения резервных препаратов, возможных к применению у пациентов с ТБ, с ЛУ возбудителя (в частности, при ШЛУ возбудителя). Структура номенклатуры ПТП также претерпела определенные качественные и количественные изменения. Так, в первый ряд переместился рифабутин (полусинтетический антибиотик из группы ансамицинов, ранее относившийся к резервным), во второй ряд были официально добавлены новые препараты теризидон и бедаквилин. Количество антибактериальных препаратов группы фторхинолонов, рекомендованных для лечения туберкулезной инфекции было сокращено до трех представителей: левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин (рисунок 4) [123].

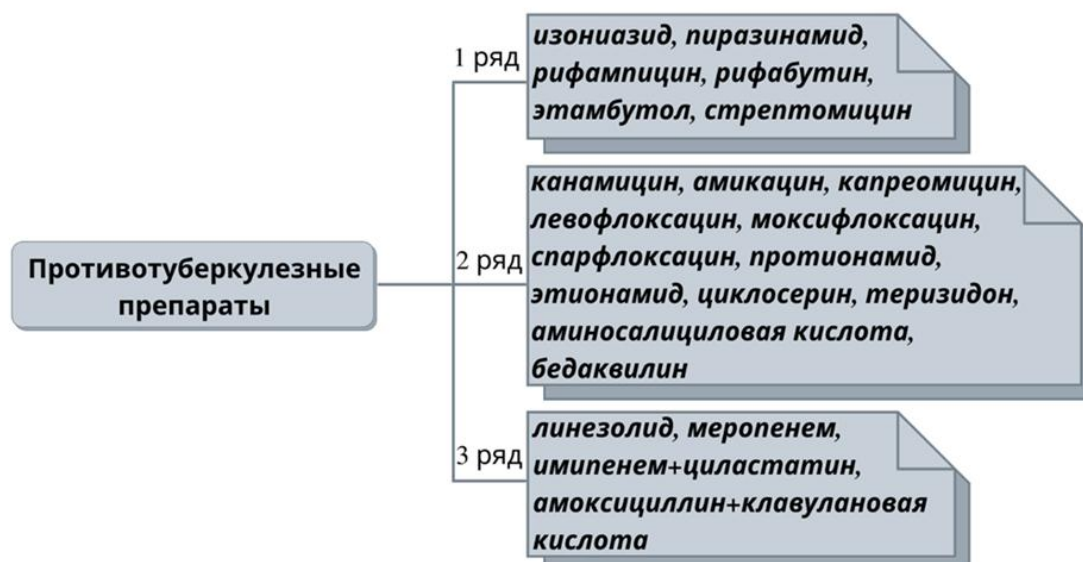


Рисунок 4 – Действующая классификация противотуберкулезных препаратов в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 951 от 29 декабря 2014 г. [42]

Дальнейший анализ структуры федерального фармацевтического рынка ПТП проводили по каждому МНН, с учетом всех ЛФ и дозировок.

Согласно международной анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ), препараты, применяемые для лечения туберкулезной инфекции, в 2019 г. разделены на 12 групп (таблица 2). Ассортимент ПТП за 2019 г. сравнивали с таковым за 2015 г.

Таблица 2 – Динамика изменения структуры рынка противотуберкулезных препаратов, зарегистрированных и разрешенных к применению на территории Российской Федерации за 2015-2019 гг.

Код по АТХ	Международное непатентованное наименование	Количество ЛП, абс. (доля в %)	
		2015 г. (N=513)	2019 г. (N=658)
<i>Комбинации пенициллинов (в том числе с ингибиторами бета-лактамаз)</i>			
J01CR02	Амоксициллин в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз	80 (15,6)	79 (12,0)
<i>Карбапенемы</i>			
J01DH02	Меропенем	39 (7,6)	48 (7,3)

Продолжение Таблицы 2

J01DH51	Имипенем в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз	14 (2,7)	15 (2,3)
<i>Фторхинолоны</i>			
J01MA09	Спарфлоксацин	1 (0,2)	3 (0,5)
J01MA12	Левифлоксацин	79 (15,4)	95 (14,4)
J01MA14	Моксифлоксацин	17 (3,3)	49 (7,4)
<i>Стрептомицины</i>			
J01GA01	Стрептомицин	6 (1,2)	5 (0,8)
<i>Прочие аминогликозиды</i>			
J01GB04	Канамицин	10 (2,0)	7 (1,1)
J01GB06	Амикацин	18 (3,5)	22 (3,3)
<i>Другие антибактериальные препараты</i>			
J01XX08	Линезолид	11 (2,1)	43 (6,5)
<i>Аминосалициловая кислота и ее производные</i>			
J04AA01	Аминосалициловая кислота	28 (5,5)	39 (5,9)
<i>Антибиотики</i>			
J04AB01	Циклосерин	12 (2,4)	23 (3,5)
J04AB02	Рифампицин	38 (7,4)	30 (4,6)
J04AB04	Рифабутин	9 (1,8)	8 (1,2)
J04AB30	Капреомицин	26 (5,1)	38 (5,8)
<i>Гидразиды</i>			
J04AC01	Изониазид	24 (4,7)	25 (3,8)
<i>Производные тиокарбамида</i>			
J04AD01	Протионамид	12 (2,4)	10 (1,5)
J04AD03	Этионамид	3 (0,6)	3 (0,5)
<i>Прочие ПТП</i>			
J04AK01	Пиразинамид	19 (3,7)	13 (2,0)
J04AK02	Этамбутол	19 (3,7)	25 (3,8)
J04AK03	Теризидон	18 (3,5)	31 (4,7)
J04AK05	Бедаквилин	1 (0,2)	1 (0,2)
<i>Комбинации противотуберкулезных препаратов</i>			
J04AM	Разные комбинации противотуберкулезных препаратов*	10 (1,9)	19 (2,9)
J04AM02	Изониазид в комбинации с рифампицином	5 (1,0)	6 (0,9)
J04AM03	Изониазид в комбинации с этамбутолом	5 (1,0)	3 (0,5)
J04AM05	Изониазид в комбинации с пиразинамидом и рифампицином	3 (0,6)	6 (0,9)
J04AM06	Изониазид в комбинации с пиразинамидом, рифампицином и этамбутолом	6 (1,7)	12 (1,8)

Примечание:* – Комбинации, не имеющие детализированного кода по АТХ

Как следует из таблицы, представители всех групп ПТП, рекомендованных в соответствии с АТХ классификацией для лечения туберкулезной инфекции, имелись на фармацевтическом рынке России. Ассортимент находившихся в

обращении на территории РФ ПТП, с учетом всех ЛФ и дозировок по состоянию на 2019 г. составлял 658 позиций. Это в 1,2 раза больше, чем в 2015 г. Увеличение ассортимента ПТП произошло за счет добавления новых товарных позиций, составляющих первый и второй ряд. Количественные изменения в рядах средств для лечения туберкулезной инфекции представлены на рисунке 5.

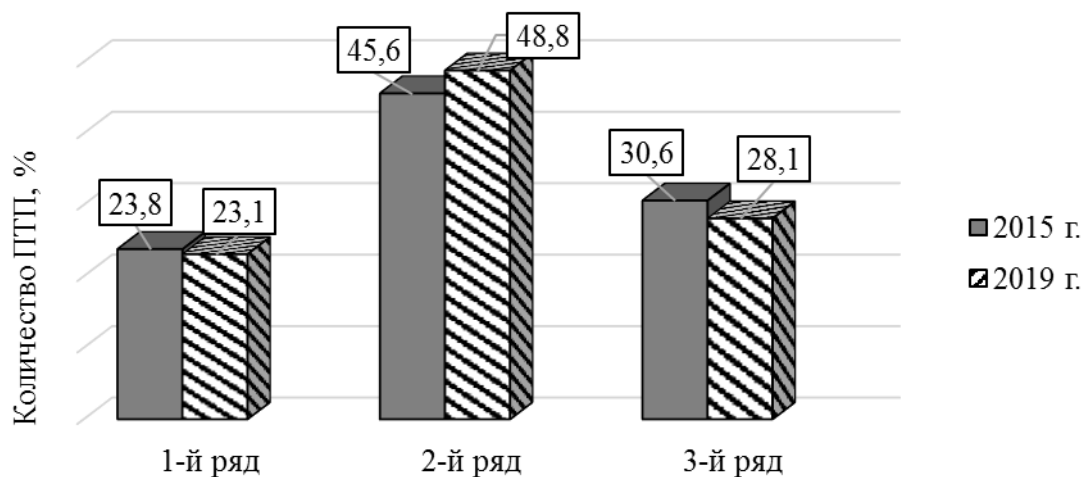


Рисунок 5 – Динамика количественных изменений в рядах противотуберкулезных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке России в 2015-2019 гг.

Рост количества представителей основного ряда связан с расширением товарных единиц среди уже имеющихся ПТП. Вполне логичным является увеличение номенклатуры препаратов второго ряда, что продиктовано стремительным распространением ЛУ МБТ к основным препаратам. Изменения ассортимента третьего ряда не связаны с распространенностью и заболеваемостью туберкулезом с ШЛУ возбудителя. Комбинации пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз и антибиотики группы карбапенемов широко используют для лечения других инфекционных заболеваний. В связи с чем, изменение ассортимента препаратов данных групп никак не связано с эпидемической ситуацией по ТБ.

В настоящее время, широкое распространение получили комбинированные ПТП в фиксированных дозах. За исследуемый промежуток времени число таких препаратов увеличилось. В 2015 г. доля фиксированных комбинаций в общей структуре ассортимента используемых ПТП насчитывала 5,7% (29/513). За пять

лет был отмечен прирост таких препаратов в абсолютном выражении и в 2019 г. на фармацевтическом рынке России их доля составила 7,1% (46/658). Основные преимущества фиксированных комбинаций ПТП – удобство приема в результате уменьшения количества таблеток и, как следствие, высокая комплаентность со стороны пациента, повышение контроля лечения со стороны медперсонала. Широкая приверженность врачей и пациентов комбинированным ПТП объясняется также уверенностью в их качестве, рациональном сочетании действующих компонентов с учетом лекарственных взаимодействий, сравнительно хорошей переносимостью и безопасностью, что меньше требует дополнительной корректирующей фармакотерапии [65, 89, 93, 115].

Далее изменения в структуре ассортимента ПТП рассматривали по каждому ряду в отдельности.

Состав ПТП первого ряда с учетом всех форм выпуска был представлен 122/513 (23,8%) позициями в 2015 г. и 152/658 (23,1%) в 2019 г. Большинство разнообразий товарных единиц пришлось на высокоэффективные ПТП рифампицин (36,9% – 2015 г.; 19,7% – 2019 г.) и изониазид (19,7% – 2015 г.; 43,4% – 2019 г.) (рисунок 6).

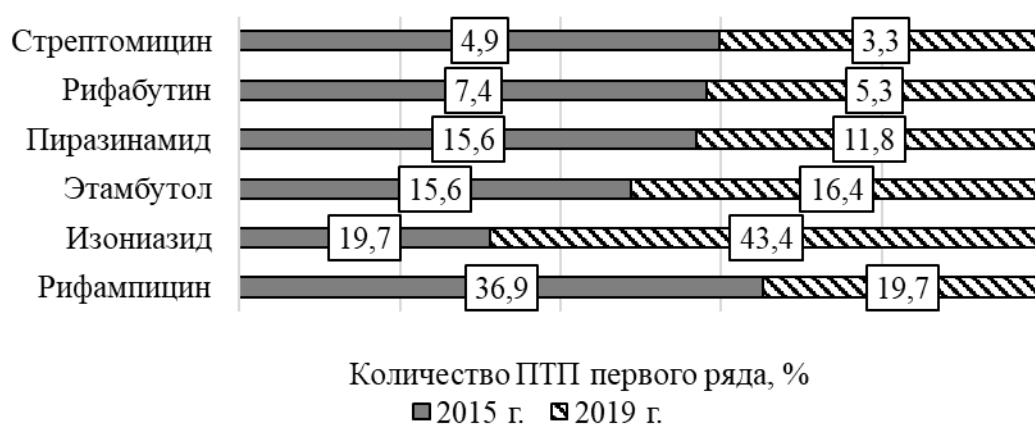


Рисунок 6 – Структурные изменения ассортимента противотуберкулезных препаратов первого ряда на фармацевтическом рынке России за 2015-2019 гг.

Несмотря на то, что рифампицин занимал одну из лидирующих позиций в общей структуре ПТП к 2019 г. число находившихся в обращении на территории РФ препаратов рифампицина уменьшилось до 19,7%. Подобная

ситуация отмечена для пиразинамида (спад до 11,8%), рифабутина (спад до 5,3 %) и стрептомицина (спад до 3,3%). Для изониазида и этамбутола, напротив, наблюдали увеличение ассортимента: на 23,7% и 0,8% соответственно.

Распределение номенклатуры препаратов основного ряда по производственному признаку показало, что большая часть производства в 2019 г. была сосредоточена в РФ – 69,7%. Важно отметить, что за 5 лет доля отечественных производителей выросла на 22,2% (рисунок 7).

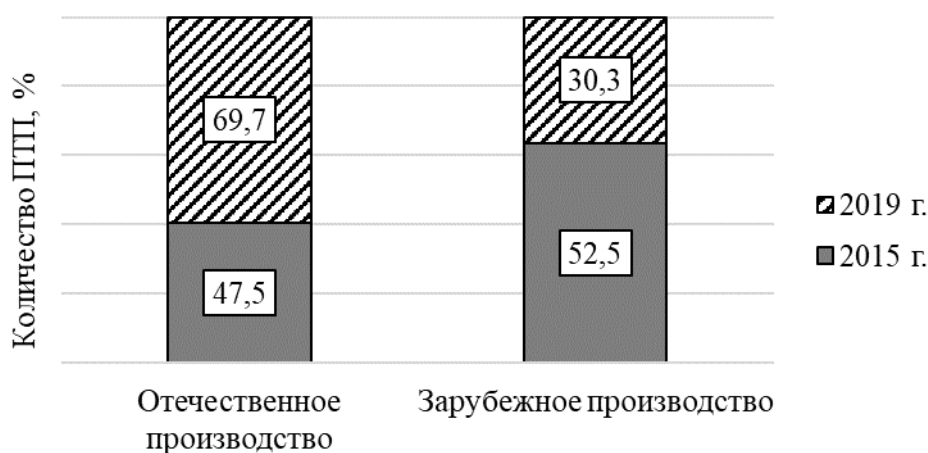


Рисунок 7 – Сравнение ассортимента противотуберкулезных препаратов первого ряда по производственному признаку

Среди стран-экспортеров, как и 5 лет назад, преобладала Индия – 23,7%. В число зарубежных стран-изготовителей с меньшей долей (менее 6,6%) поставляемых ПТП первого ряда входили Германия, Украина, Италия, Республика Беларусь. Стоит отметить, что критерием отнесения ПТП к отечественному производству являлась локализация всех технологических циклов на территории РФ.

Следующим этапом исследования было сравнение ассортимента ЛФ среди ПТП основного ряда. Выбранная часть сегмента представлена разнообразием ЛФ как для энтерального, так и для парентерального применения. Выявлено, что центральное место среди ЛФ за анализируемые периоды занимали таблетки (в том числе кишечнорастворимые) – 61,3% (2015 г.) и 69,1% (2019 г.). Другая твердая ЛФ – капсулы, составляла 15,1% от всего ассортимента ЛФ, и их доля в структуре увеличилась на 0,3% с 2015 г. Лекарственные формы в виде инъекций и

инфузий (в том числе порошки, лиофилизаты для приготовления раствора) составили 15,8% позиций. Это значительно ниже, чем в 2015 г. – на 8,1%. Преобладание таблетированных форм в структуре ПТП основного ряда оправдано удобством применения, в первую очередь за счет отсутствия необходимости участия медицинского персонала, что позволяет назначать препараты амбулаторно, как для профилактики, так и для лечения туберкулезной инфекции.

Противотуберкулезные препараты второго ряда используют при лечении туберкулезной инфекции с ЛУ возбудителя. В связи с этим, увеличение ассортимента препаратов данной группы имеет важное значение для лекарственного обеспечения пациентов особенно с МЛУ и ШЛУ МБТ. На рисунке 8 показана динамика структурных изменений ПТП второго ряда за 5 лет.

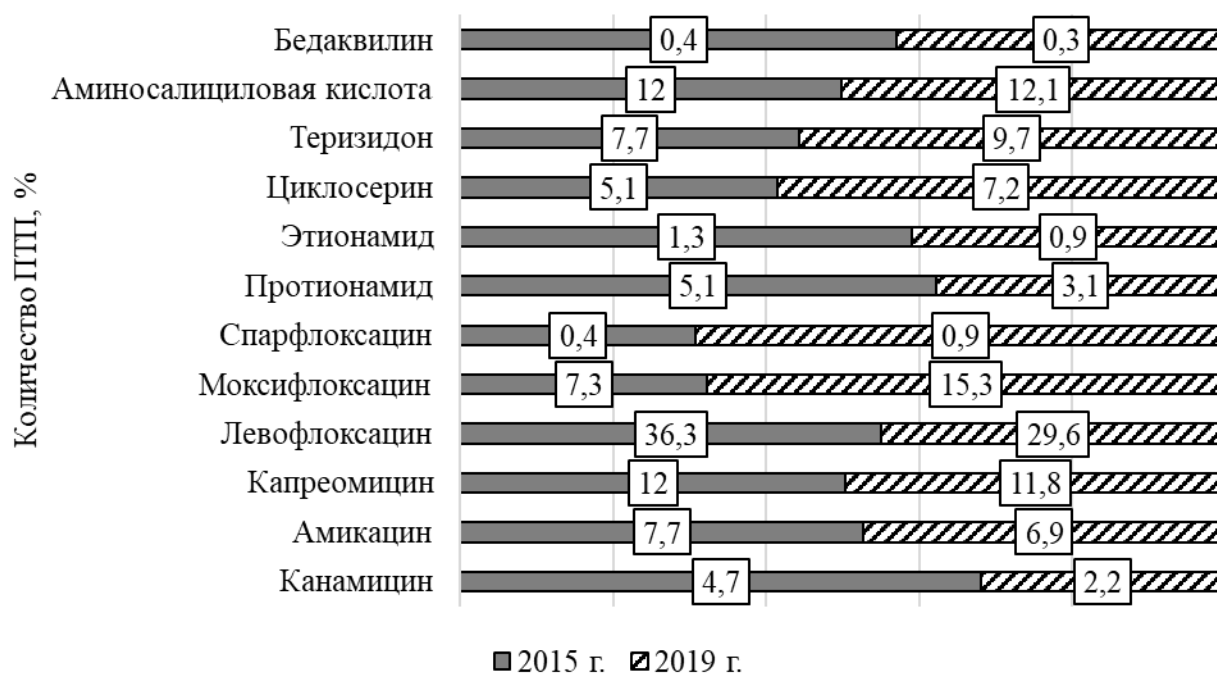


Рисунок 8 – Структурные изменения ассортимента противотуберкулезных препаратов второго ряда на фармацевтическом рынке России за 2015-2019 гг.

В общем перечне ПТП второго ряда увеличилось количество товарных позиций для таких высокоэффективных средств, как: циклосерин, теризидон, моксифлоксацин, спарфлоксацин. Бедаквилин по-прежнему был представлен только одним препаратом под торговым названием «Сиртуро» (таблетки по 100 мг) [15].

Распределение ПТП второго ряда по производственному признаку представлено на рисунке 9.

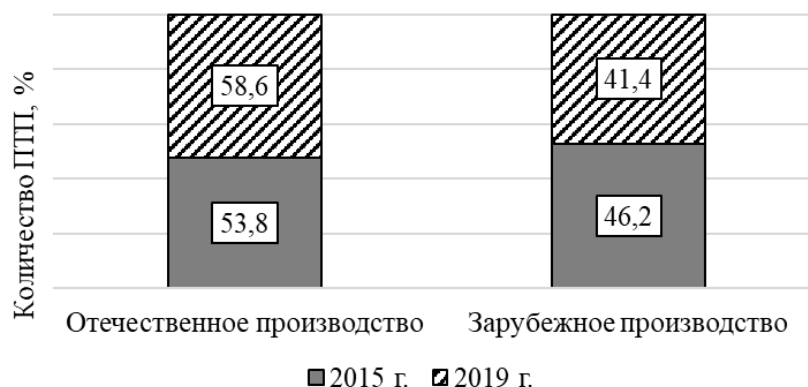


Рисунок 9 – Сравнение ассортимента противотуберкулезных препаратов второго ряда по производственному признаку

Номенклатура ПТП второго ряда, произведенных на отечественных фармацевтических предприятиях к 2019 г. возросла на 4,8% по сравнению с 2015 г. К основным странам-экспортерам ПТП второго ряда относились: Индия – 25,2%, дальше в убывающей последовательности – Китай, Германия, Словения и другие страны.

При изучении структуры ЛФ для ПТП второго ряда за 2019 г. выявили преобладание твердых форм (таблетки – 41,4%, капсулы – 16,5%, гранулы – 2,8 %). Подобные значения были характерны и для ассортимента 2015 г.: таблетки – 43,6%, капсулы – 13,2%, гранулы – 3,8%. На ЛФ для парентерального введения (порошки и растворы для инъекций и инфузий) пришлось 39,4% и 35,2% товарных позиций (в 2015 и 2019 гг., соответственно). Стоит отметить, что зарегистрированы глазные формы для некоторых ПТП (капли – 4,1%), которые удобно применять в терапии ТБ глаз.

Третий ряд ПТП, также резервный, включает антибактериальные препараты широкого спектра действия и, как отмечалось ранее, рекомендуется для лечения туберкулеза с ШЛУ возбудителя. В первый год введения ассортимент данной группы насчитывал 157 препаратов (рисунок 10).

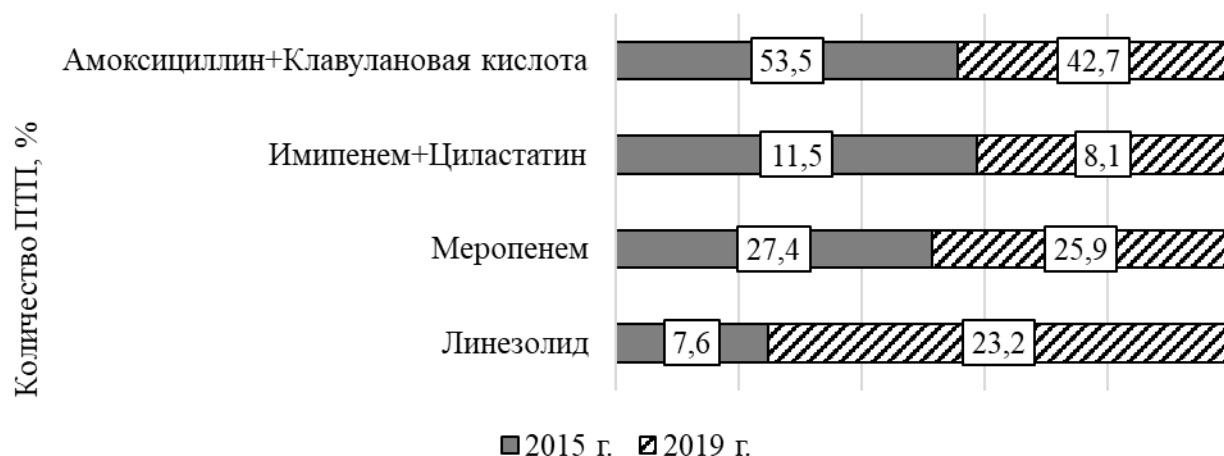


Рисунок 10 – Структурные изменения ассортимента противотуберкулезных препаратов третьего ряда на фармацевтическом рынке России за 2015-2019 гг.

На рисунке зафиксирован значительный прирост товарных вариаций для высокоэффективного в отношении ЛУ МБТ антибиотика линезолида – на 15,6% за пять лет. Колебания в количестве остальных препаратов оказались несущественными.

В отличие от предыдущих двух групп ПТП большинство представителей третьего ряда производили в зарубежных странах (54,6% в 2019 г.). Тем не менее доля отечественных производителей выросла на 4,6%. Главный экспортер ПТП третьего ряда – Индия (21,6%). Препараты для лечения ТБ, составляющие третий ряд, помимо Индии поставляли фирмы из Китая, Италии, Великобритании и др. (рисунок 11).

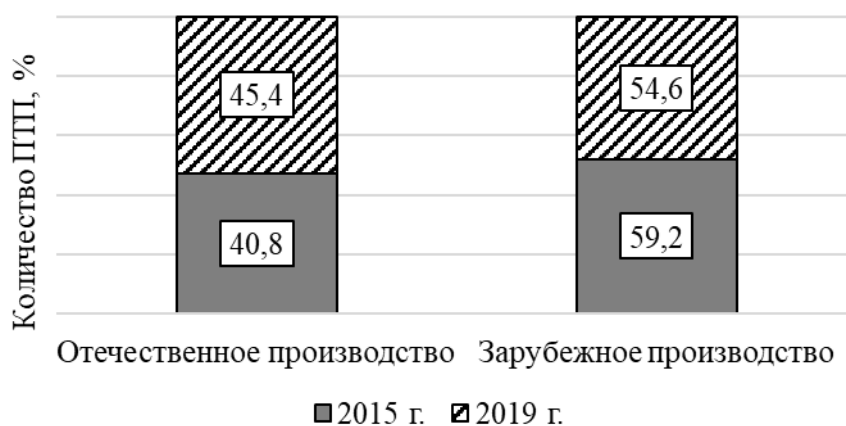


Рисунок 11 – Сравнение ассортимента противотуберкулезных препаратов третьего ряда по производственному признаку

Отличительной особенностью структуры ЛФ антибактериальных препаратов третьего ряда явилось преобладание форм для парентерального введения: 57,3% – 2015 г.; 48,1% – 2019 г. На таблетки пришлось по 32,5% и 43,2% позиций в 2015 и 2019 гг. соответственно. Менее 10% ассортимента занимали порошки и гранулы для приготовления суспензий.

Таким образом, анализ сегмента ПТП на отечественном рынке показал, что фтизиатрическая служба располагает большим ассортиментом препаратов для лечения туберкулезной инфекции, в том числе с ЛУ возбудителя. Это позволяет персонализировано подходить к выбору препаратов с учетом стадии и тяжести заболевания, возраста пациента и особенностей функционирования органов, систем организма. Имеющийся ассортимент зарегистрированных на территории РФ ПТП и их комбинаций во многом соотносится с ассортиментом представленном на международном фармацевтическом рынке и соответствуют Перечню ВОЗ «Примерный перечень основных лекарственных средств» для лечения туберкулезной инфекции [53].

За последние 5 лет на территории РФ было зарегистрировано и перерегистрировано порядка 500 ПТП. Ассортимент ПТП дополнился новым рядом, который в 2019 г. включал 185 препаратов с учетом всех ЛФ и дозировок. Вектор производства ПТП постепенно сместился в сторону отечественных изготовителей, что, по-нашему мнению, является благоприятным фактором для системы лекарственного обеспечения. Наличие в структуре ассортимента ПТП большого числа твердых ЛФ (таблетки, капсулы, гранулы) помогает врачу продолжать химиотерапию в амбулаторных условиях и сводит к минимуму неприятные болезненные ощущения, возникающие у пациента при введении ПТП парентерально. Однако, при анализе изменений структуры фармацевтического рынка ПТП в РФ прослеживается нерешенность одной из проблем лекарственного обеспечения определенных категорий пациентов с туберкулезной инфекцией – детей. В составе ПТП отсутствуют ЛФ, более удобные к применению в педиатрии. Лекарственные препараты для профилактики и лечения ТБ, за некоторым исключением, выпускали в дозировках для взрослых пациентов.

Соответственно, перед применением у ребенка такие ЛФ как, например, таблетки необходимо делить, что является нерациональным, а иногда и опасным.

Полученные данные позволили построить ассортиментные макроконтуры целевого сегмента фармацевтического рынка России за 2015 и 2019 гг. (рисунок 12).

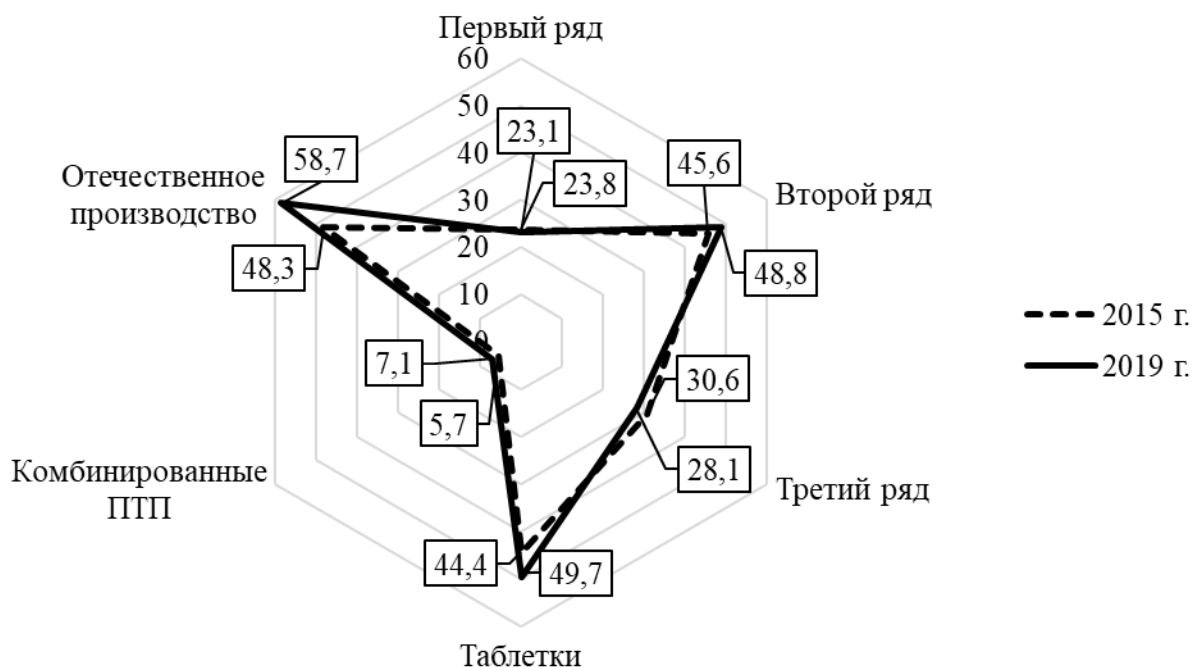


Рисунок 12 – Показатели макроконтура федерального рынка противотуберкулезных препаратов за 2015-2019 гг. (доля в %)

Их сравнительный анализ свидетельствует о том, что за исследуемый пятилетний период времени произошли некоторые структурные изменения на российском фармацевтическом рынке препаратов для профилактики и лечения ТБ. Основные перемены коснулись как качественных, так и количественных характеристик групп препаратов. Отмечен рост количества комбинированных ПТП с фиксированным составом, а также возросла доля отечественных фирм, производящих ПТП.

3.2. Анализ изменений в структуре регионального рынка противотуберкулезных препаратов (на примере Смоленской области)

Исследование регионального рынка ЛП позволяет сформировать взгляд на особенности лечения какой-либо нозологии в отдельно взятом субъекте РФ и выявить характерные именно для выбранной области черты оказания медицинской помощи. Поэтому вслед за изучением всего ассортимента ПТП, введенных в разное время в обращение на территории России, приступили к анализу структуры закупаемых для профилактики и лечения туберкулезной инфекции препаратов, применяемых в условиях типичной клинической практики на уровне медицинской противотуберкулезной организации Смоленской области. Исследование было выполнено в динамике за 2015, 2017 и 2019 гг. Инструментом для решения поставленной задачи выбран АВС-анализ.

По данным, полученным из закупочной документации за исследуемый период, были сформированы 3 таблицы, отражающие затраты на все ПТП, используемые в медицинской организации. Препараты учитывали по МНН, с учетом всех ЛФ и дозировок. Для каждой позиции был посчитан накопительный процент и выделены целевые группы: «А» – наиболее затратная, 80% расходов; «В» – средnezатратная, 15% расходов; «С» – малозатратная, 5% расходов (таблицы 3-5).

Таблица 3 – Анализ затрат на противотуберкулезные препараты за 2015 г.

Противотуберкулезный препарат	Общие затраты, абс. (руб.)	Затраты к итогу, %	Накопительный %	Группа
Аминосалициловая кислота	6 407 904,78	22,68	22,68	А
Геризидон	4 143 512,12	14,66	37,34	
Левифлоксацин	2 656 562,34	9,40	46,74	
Циклосерин	2 652 444,40	9,39	56,13	
Ломефлоксацин + Пиразинамид + Протионамид + Этамбутол + Пиридоксин (Протиокомб)	2 494 800,00	8,83	64,96	
Изониазид + Ломефлоксацин + Пиразинамид + Этамбутол + Пиридоксин (Ломекомб)	2 445 795,00	8,66	73,61	
Моксифлоксацин	1 512 870,05	5,35	78,97	

Продолжение Таблицы 3

Рифампицин	1 143 911,80	4,05	83,01	В
Капреомицин	1 080 860,00	3,83	86,84	
Бедаквилин	1 080 169,20	3,82	90,66	
Этамбутол	771 457,30	2,73	93,39	
Рифабутин	616 215,60	2,18	95,57	
Пиразинамид	285 120,00	1,01	96,58	С
Гатифлоксацин	281 596,00	1,00	97,58	
Протионамид	257 410,28	0,91	98,49	
Изониазид	214 302,00	0,76	99,25	
Офлоксацин	104 280,00	0,37	99,62	
Стрептомицин	42 350,00	0,15	99,77	
Канамицин	41 500,00	0,15	99,91	
Ломефлоксацин	24 438,00	0,09	100	
Итого:	28.257.498,87			

Таблица 4 – Анализ затрат на противотуберкулезные препараты за 2017 г.

Противотуберкулезный препарат	Общие затраты, абс. (руб.)	Затраты к итогу, %	Накопительный %	Группа
Бедаквилин	3 567 955,50	17,69	17,69	А
Изониазид + Пиразинамид + Рифампицин + Этамбутол + Пиридоксин (Изокомб)	2 948 159,13	14,62	32,30	
Теризидон	1 833 832,00	9,09	41,39	
Циклосерин	1 779 779,98	8,82	50,22	
Натрия парааминосалицилат/Амино-салициловая кислота	1 732 660,00	8,59	58,81	
Капреомицин	1 411 899,00	7,00	65,81	
Рифампицин	1 271 420,00	6,30	72,11	
Линезолид	1 170 312,01	5,80	77,91	
Пиразинамид	843 650,00	4,18	82,09	
Моксифлоксацин	775 746,07	3,85	85,94	
Левифлоксацин	630 722,77	3,13	89,06	
Спарфлоксацин	467 875,50	2,32	91,38	
Этамбутол	365 945,00	1,81	93,20	
Рифабутин	307 999,80	1,53	94,73	
Изониазид + Пиразинамид + Пиридоксин	294 900,00	1,46	96,19	С
Амикацин	213 528,48	1,06	97,25	
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	177 210,00	0,88	98,12	
Изониазид	160 700,00	0,80	98,92	
Протионамид	125 182,00	0,62	99,54	
Этионамид	50 465,22	0,25	99,79	
Канамицин	42 000,00	0,21	100,00	
Итого:	20 171 942,46			

Таблица 5 – Анализ затрат на противотуберкулезные препараты за 2019 г.

Противотуберкулезный препарат	Общие затраты, абс. (руб.)	Затраты к итогу, %	Накопительный %	Группа
Бедаквилин	4 799 790,70	17,70	17,70	А
Аминосалициловая кислота	3 800 618,64	14,01	31,71	
Циклосерин	3 684 811,80	13,59	45,30	
Капреомицин	2 637 603,69	9,73	55,03	
Изониазид+Пиразинамид+Рифампицин+Этамбутол+Пиридоксин (Изокомб)	2 079 000,00	7,67	62,69	
Линезолид	1 843 943,20	6,80	69,49	
Ломефлоксацин+Пиразинамид+Протионамид+Этамбутол+Пиридоксин (Протиокомб)	1 611 855,00	5,94	75,44	
Теризидон	1 488 838,05	5,49	80,93	
Пиразинамид	1 344 000,00	4,96	85,88	В
Спарфлоксацин	693 447,87	2,56	88,44	
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	581 724,00	2,15	90,59	
Моксифлоксацин	577 400,92	2,13	92,71	
Протионамид	458 329,05	1,69	94,40	С
Этамбутол	440 200,00	1,62	96,03	
Левифлоксацин	438 469,89	1,62	97,64	
Изониазид	249 800,00	0,92	98,57	
Рифампицин	186 300,00	0,69	99,25	
Амикацин	172 460,80	0,64	99,89	
Канамицин	30 240,00	0,11	100,00	
Итого:	27 118 833,61			

В 2015 г. в группу наиболее затратных препаратов попали 8 наименований. Среди них оказались ПТП второго ряда (натрия парааминосалицилат или аминосалициловая кислота, левофлоксацин, моксифлоксацин, теризидон, циклосерин). Кроме того, значительная часть денежных средств была использована на закупку комбинированных ПТП: ломефлоксацин+пиразинамид+протионамид+пиридоксин (Протиокомб®), изониазид+лемефлоксацин+пиразинамид+этамбутол+пиридоксин (Ломекомб®). Стоит отметить, что в группу «В» вошел новый, на тот момент времени, ПТП для лечения ТБ с ЛУ возбудителя – бедаквилин. В группе «С» можно было заметить три представителя из антибактериальных препаратов группы фторхинолонов, которые были исключены новым Приказом Министерства здравоохранения РФ из официальных рядов ПТП: гатифлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин.

Отнесение указанных препаратов в группу малозатратных можно объяснить именно снижением объемов закупок. Общая сумма затраченных денег составила 28 257 498,87 руб.

По прошествии двух лет, структура закупок претерпела изменения. В 2017 г. самыми ресурсоемкими стали препараты: бедаквилин, линезолид, аминосалициловая кислота, рифампицин, пиразинамид, циклосерин, фиксированная комбинация изониазид+пиразинамид+рифампицин+этамбутол+пиридоксин (Изокомб®), теризидон и капреомицин. Линезолид является антибиотиком класса оксазолидинонов, который был включен в третий ряд ПТП, применяемых в случае развития ТБ с ШЛУ. Бедаквилин, ПТП второго ряда за два года переместился из группы «В» в группу «А». Группа «В» пополнилась новой комбинацией ПТП, удобной для использования в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции – изониазид+пиразинамид+пиридоксин (Фтизопирам® В6). Все фторхинолоны, включенные в список ПТП оказались в группе средnezатратных. Общая стоимость закупленных ПТП за анализируемый год – 20 171 942,46 руб.

В 2019 г. в числе наиболее затратных остались: бедаквилин, теризидон, циклосерин, аминосалициловая кислота, изониазид+пиразинамид+рифампицин+этамбутол (Изокомб®), линезолид. Также, в группу «А» попал комбинированный ПТП – ломефлоксацин+пиразинамид+протионамид+этамбутол+пиридоксин (Протиокомб®), в 2015 г. уже находившейся в данной группе. Общая стоимость закупки составила – 27 118 833,61 руб.

Изучая динамику затрат на применение ПТП, можно сделать заключение, что большая часть всех расходов (около 80%) приходится на препараты второго и третьего ряда – применяемые для лечения пациентов с ЛУ возбудителя. Разумно предположить, что каждый случай развития такой формы туберкулезной инфекции будет в разы увеличивать расходы на лечение, по сравнению с издержками на ведение пациентов без ЛУ возбудителя. Кроме этого, очевидна экономия денежных средств в случае эффективной превентивной химиотерапии. Как отмечалось ранее, с целью профилактики туберкулезной инфекции в группах

риска используют ПТП первого ряда, которые по результатам ABC-анализа за ряд лет, чаще попадали в группу «В» или группу «С», как наименее затратные (меньше 15% всех расходов).

ГЛАВА 4. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА

Эпидемиологические показатели по ТБ среди детского населения в Смоленской области динамично снижаются, отражая общую тенденцию в целом по России. В 2015 г. заболеваемость ТБ детей в возрасте от 0 до 17 лет составила 10,3 (на 100 000 населения). В 2019 г. показатель снизился до 6,1 (на 100 000 населения). Детская смертность от ТБ отсутствует. Вероятность инфицирования ТБ среди детского населения Смоленского региона в 2019 г. составила 1,1% (снижение на 0,2% по сравнению с 2015 г.). Доля пациентов, взятых под диспансерное наблюдение с «виражом» туберкулиновых проб, снизилась незначительно. В 2015 г. данный показатель у детей в возрасте от 0 до 14 лет был равен 0,7%, в возрасте от 15 до 17 лет – 0,4%. За пять лет удалось уменьшить количество детей с «виражом» в возрасте от 0 до 14 лет до 0,6%, в возрасте от 15 до 17 лет до 0,3%. Доля пациентов 0-14 лет, наблюдаемых в связи с гиперергическими значениями иммунологических проб за исследуемый период времени снизилась на 0,2% (2019 г. – 0,3%). Среди детей старшего возраста (15-17 лет), наоборот, отмечено увеличение показателя на 0,2% (2019 г. – 0,9%) [54-57].

Методом сплошного ретроспективного анализа медицинской документации согласно установленным критериям включения была сформирована когорта из 156 детей. В соответствии с целью исследования пациенты были разделены на 2 группы на основании установления контакта с больным ТБ: 1-я группа – дети из установленного контакта (n=55), 2-я группа – дети без установленного контакта (n=101) (таблица 6).

Таблица 6 – Половозрастная характеристика детей из групп риска по заболеванию туберкулезом

Признак	1-я группа (n=55)	2-я группа (n=101)
Пол	Девочки – 56,0% (31) Мальчики – 44,0% (24)	Девочки – 49% (49) Мальчики – 51,0% (52)
Возраст	Возраст: 8,2±4,0 (от 2 до 17)	Возраст: 9,7±3,7 (от 3 до 17)

Анализ структуры контактов указал на преобладание случаев тесных домохозяйственных/недомохозяйственных контактов (мама, папа, бабушка, дедушка и др.) – 90,9% (n=50). Случайные контакты и так называемые «контакты в обществе» отмечены у 9,1% (n=5) детей. В очагах туберкулезной инфекции с ЛУ возбудителя пребывали 23,6% (n=13) детей. Спектр устойчивости МБТ включал как ПТП первого ряда – изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, стрептомицин, так и второго ряда – протионамид, этионамид, амикацин, канамицин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, капреомицин, циклосерин. Средняя продолжительность диспансерного наблюдения для детей из 1-й группы составила 2,4±1,2 года, для 2-й группы – 2,9±1,3 года.

Всем пациентам в сформированных группах был назначен курс превентивной химиотерапии противотуберкулезными препаратами первого ряда (рисунок 13).

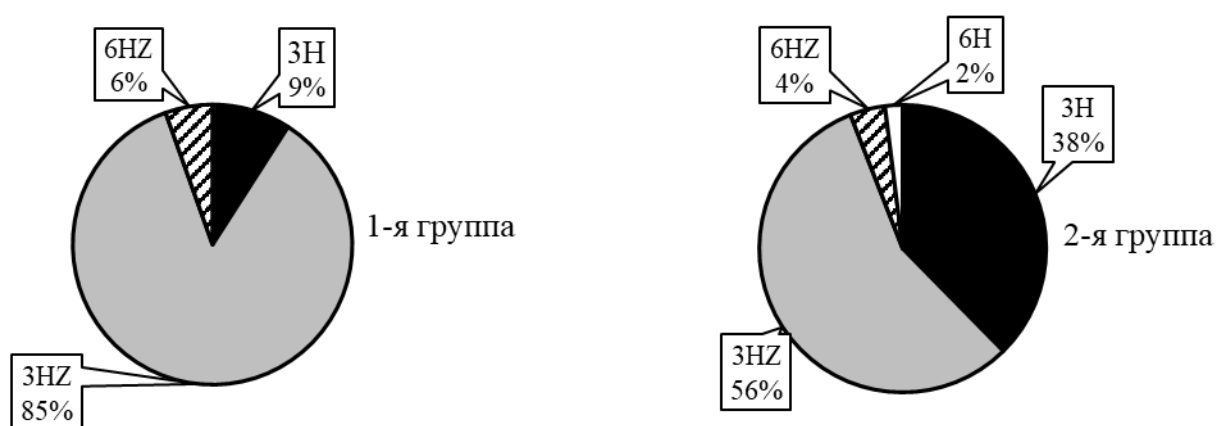


Рисунок 13 – Структура назначений в рамках превентивной химиотерапии детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом

Примечание: Н – изониазид, Z – пиразинамид. Цифрами указана продолжительность курса (мес.).

Чаще превентивное лечение проводили режимом, включающим 2 ПТП первого ряда (изониазид+пиразинамид): 1-я группа – 90,9% (n=50), 2-я группа – 60,4% (n=61). Одновременно с основными ПТП были назначены средства профилактики и коррекции возможных НЛР – карсил, фосфоглив, пиридоксина гидрохлорид. В связи с этим, побочные эффекты отмечали редко и только при назначении двухкомпонентного режима: 1-я группа – 3,6% (n=2), 2-я группа – 0,9% (n=1). Все реакции относились к устранимым, не требующим отмены лечения (гепатотоксичность, гастротоксичность). Были отмечены случаи прерывания лечения по причинам, не связанным с возникновением НЛР. Зачастую это был отказ родителей от дальнейшей превентивной химиотерапии. Дети из 2-й группы наблюдения не заканчивали полный курс превентивной химиотерапии в 5,9% (n=6) случаях. В 1-й группе лечение прекратили 3,6% (n=2) детей.

В случае неэффективности выбранного подхода к профилактике ТБ, решением врачебной комиссии медицинской организации назначают повторный курс превентивной химиотерапии. В 1-й группе новый курс был проведен у 27,3% человек, во 2-й – 24,8% человек.

Значения средних суточных доз соответствовали рекомендуемым для детей: изониазид – 300 мг, пиразинамид – 750 мг, этамбутол – 400 мг, карсил – 105 мг, фосфоглив – 225 мг, пиридоксина гидрохлорид – 20 мг. Все препараты были представлены ЛФ (таблетки, капсулы) и назначены внутрь. Стоит отметить, что всем детям после контакта с больным ТБ с ЛУ возбудителя был назначен режим с 2 ПТП.

Среднее число курсов превентивной химиотерапии на 1 ребенка в случае первоначально назначенной монотерапии (изониазид) составило: 2 курса на ребенка из 1-й группы и 1,3 курсов на пациента из 2-й группы. В случае недостаточной эффективности режима с 2 ПТП среднее количество курсов повторной терапии составили 1,6 и 1,3 для пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Число пациентов, которым потребовалось назначение новых курсов превентивной химиотерапии и среднее число курсов на 1 пациента

свидетельствуют о неэффективности стандартных подходов к оказанию медицинской помощи, направленной на профилактику туберкулезной инфекции у детей из очагов туберкулезной инфекции, в том числе из очагов с ЛУ возбудителя.

Превентивная химиотерапия не требует обязательной госпитализации в стационар, в отличие от лечения больных активным ТБ, эффективность которого во многом зависит от комплаентности пациента и зачастую требует постоянного наблюдения со стороны медицинского персонала. Тем не менее, 41,8% (n=23) детей из группы с установленным контактом наблюдались стационарно. Среднее количество койко-дней составило 52,7. В группе детей без установленного контакта с больным туберкулезом госпитализированы были 25,7% (n=26) детей. Продолжительность пребывания в стационаре составила 60,8 дней.

Основная цель назначения превентивной химиотерапии – снизить вероятность развития активных форм ТБ в группах высокого риска. В качестве индикаторов эффективности терапии принято считать отдаленные результаты – число детей, не заболевших ТБ в течение 2-х лет с момента взятия под диспансерное наблюдение и начала профилактических мероприятий; а также результаты текущей оценки лечения – стабилизация или снижение ответной иммунологической реакции на внутрикожное введение АТР (рисунок 14-15).

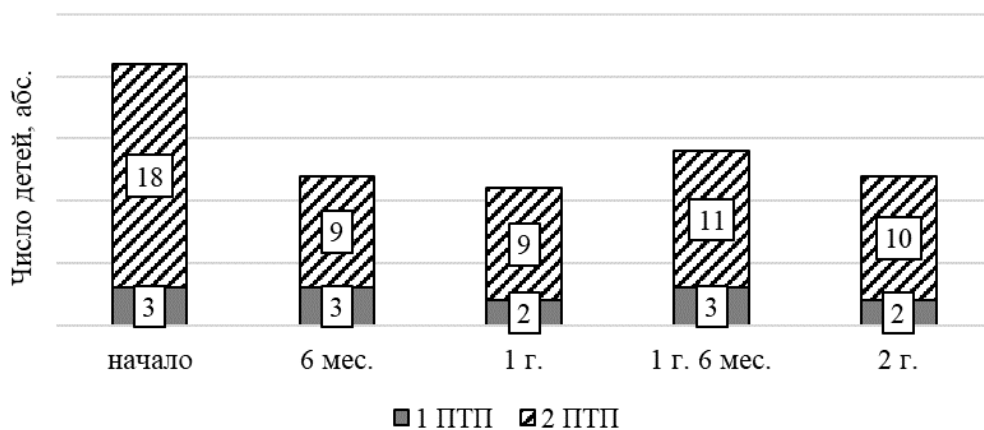


Рисунок 14 – Число детей в 1-й группе с положительной реакцией на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в динамике

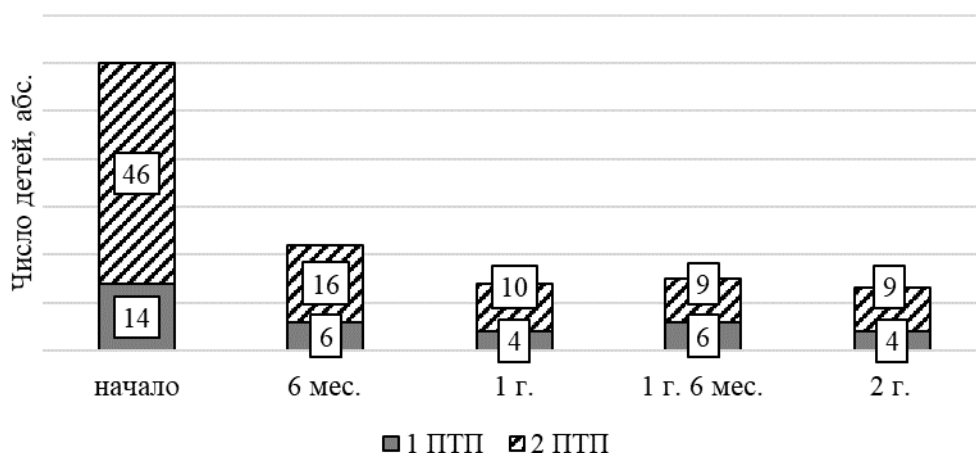


Рисунок 15 – Число детей во 2-й группе с положительной реакцией на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в динамике

Уменьшение числа детей с положительной кожной реакцией на введение аллергена через 2 года чаще наблюдали в группе детей без установленного контакта с больным ТБ вне зависимости от выбранного режима, несмотря на сравнительно высокие средние значения размера папулы у детей данной группы: на 10 и 37 пациентов при назначении 1 ПТП и 2 ПТП соответственно. Для детей с установленным контактом, наоборот, отмечена недостаточная эффективность стандартных режимов превентивной химиотерапии. Об этом свидетельствует разница в количестве пациентов с положительной реакцией на пробу с АТР на начало лечения и через 2 года: при приеме 1 ПТП – 1 человек; 2 ПТП – 8 человек.

При анализе эффективности стандартных режимов превентивной химиотерапии по заболеваемости ТБ не учитывали деление режимов на однокомпонентные и двухкомпонентные. Оценивали действенность терапии в целом, в сравниваемых группах (рисунок 16).

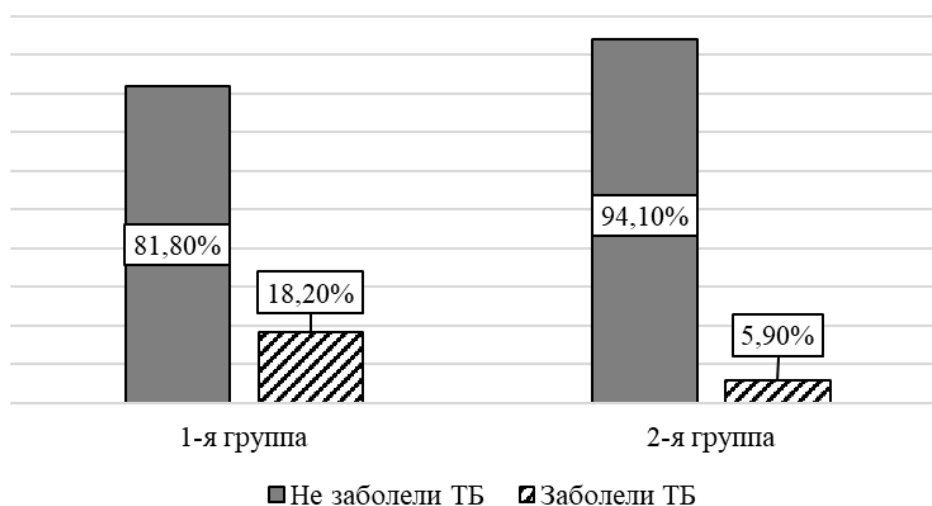


Рисунок 16 – Доля детей, заболевших туберкулезом после превентивной химиотерапии

Большее число случаев развития активного ТБ пришлось на детей из 1-й группы ($p < 0,05$). Это свидетельствует о низкой эффективности проводимых схем превентивной химиотерапии у детей из очагов туберкулезной инфекции, в том числе с ЛУ возбудителя. Проведенный анализ эффективности стандартных режимов превентивной химиотерапии детей в условиях реальной клинической практики указал на низкую результативность используемых подходов особенно в отношении детей с установленным контактом. Зачастую дети длительно находились в контакте с близкими родственниками, в том числе с бактериовыделителями. Во многих очагах была выявлена МЛУ и ШЛУ возбудителя. Данный факт мог сыграть ключевую роль в снижении эффективности превентивной химиотерапии.

ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМОВ ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА

5.1. Анализ прямых затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска

Фармакоэкономический анализ профилактики и лечения ТБ, как и любого другого заболевания, требует учета всех возможных затрат. Поэтому первым этапом стал расчет затрат на превентивную фармакотерапию туберкулезной инфекции путем определения стоимости ПТП, а также стоимости лекарственных препаратов для профилактики и коррекции НЛР.

На стадии фармакоэпидемиологического анализа врачебных назначений в рамках превентивной фармакотерапии у детей из групп высокого риска заболевания ТБ удалось выделить часто назначаемые ЛП: изониазид (H), пиразинамид (Z), пиридоксин, экстракт плодов расторопши пятнистой (карсил) или комбинация глицирризиновой кислоты с фосфолипидами (фосфоглив). В связи с этим, прямые медицинские затраты на профилактику развития ТБ определяли только для перечисленных препаратов (таблица 7).

Таблица 7 – Стоимость курсовой дозы для лекарственных препаратов, входящих в режимы превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции

Международное непатентованное наименование	Форма выпуска	Стоимость 1 мг, руб.	Средняя суточная доза, мг	Средняя стоимость суточной дозы, руб.	Средняя стоимость курсовой дозы, руб.	
					90	180
Изониазид	таблетки 100 мг и 300 мг (№ 100)	0,0026	300	0,78	70,2	140,4
Пиразинамид	таблетки 500 мг (№ 100)	0,0043	750	3,23	290,7	581,4

Продолжение Таблицы 7

Пиридоксин	таблетки 10 мг № 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 250, 500	0,1	20	2,00	180,0	360,0
Карсил	капсулы 90 мг № 30; 110 мг № 30; таблетки, покрытые оболочкой 35 мг № 80, 180	0,1	105	10,05	945,0	1890,0
Фосфоглив	капсулы 285 мг № 50; 365 мг № 20, 30, 50, 100, 200, 300	0,04	225	9,00	810,0	1620,0

Вычисление стоимости каждого из режимов и среднее значение прямых медицинских затрат на превентивную фармакотерапию (с учетом применения лекарственных препаратов для профилактики и коррекции НЛР) на 1 ребенка из групп риска вычисляли по формуле (2). Результаты продемонстрированы в таблице 8.

Таблица 8 – Среднее значение затрат на фармакотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска

Режим превентивной химиотерапии	1-я группа			2-я группа			
	<i>3 H</i>	<i>3 HZ</i>	<i>6 HZ</i>	<i>3 H</i>	<i>6 H</i>	<i>3 HZ</i>	<i>6 HZ</i>
Стоимость режима, руб.	250,2	1418,4	2836,8	250,2	500,4	1418,4	2836,8
Частота назначения	1,0	0,9	0,1	0,95	0,05	0,9	0,1
Затраты на превентивную химиотерапию, руб.	250,2	1276,6	283,7	237,7	25,02	1276,6	283,7

Примечание: H – изониазид, Z – пиразинамид. Цифрами указана продолжительность курса (мес.).

Существенных различий (помимо назначения монотерапии изониазидом на 6 месяцев во 2-й группе детей) в структуре и частоте назначений в двух сравниваемых группах не выявлено. В связи с этим, затраты на превентивную

фармакотерапию туберкулезной инфекции оказались сопоставимыми. На одного ребенка из 1-й группы в среднем затратили 1 810,44 руб., из 2-й группы – 1 823,02 руб. Едва заметный перевес в сумме расходов на пациента из 2-й группы связан с назначением изониазида длительностью на 6 месяцев. Наибольший удельный вес в структуре затрат, в обеих группах, занимал двухкомпонентный режим – 3НЗ.

В случае отсутствия положительной динамики по результатам иммунодиагностики, врачебной комиссией принималось решение о назначении повторного курса превентивной химиотерапии. Дополнительные расходы также были учтены (рисунок 17).

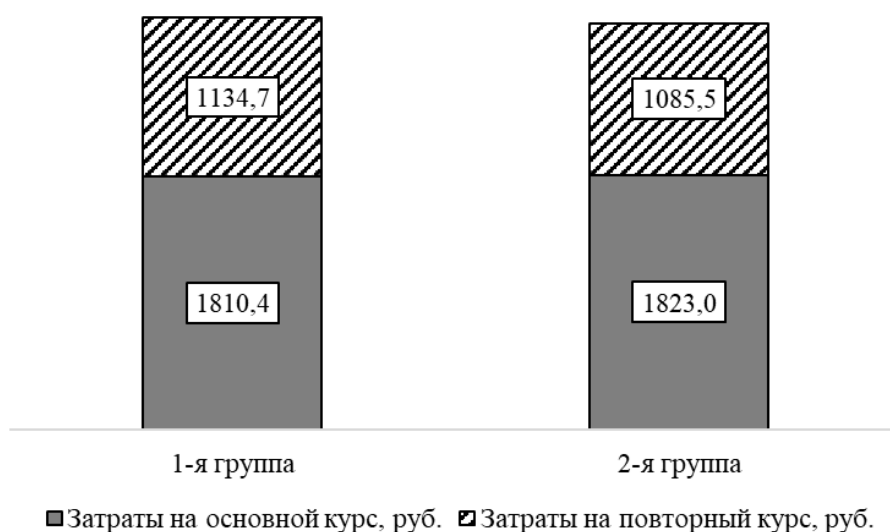


Рисунок 17 – Среднее значение затрат на фармакотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска с учетом частоты назначения повторных курсов

В 1-й группе новый курс был проведен у 27,3% человек, во 2-й – у 24,8% человек. Это может быть связано как с низкой комплаентностью пациента (неудобство применения нескольких ЛП в один прием), так и с недостаточной эффективностью данной схемы превентивной химиотерапии. Назначение дополнительных курсов превентивной химиотерапии детям в 1-й группе влечет за собой увеличение затрат с 1 810,4 до 2 945,1 руб. Во 2-й группе расходы выросли с 1 823,02 до 2 908,5 руб. При этом, малозначимый перевес оказался уже в группе детей из установленного контакта с больным ТБ. Это можно расценивать как

результат недостаточной эффективности применения режима с изониазидом и пиразинамидом у детей из 1-й группы, что в результате поспособствовало возникновению необходимости в дополнительном курсе и увеличению, пусть и незначительному, издержек.

Наравне с затратами на применение ЛП необходимо было учесть расходы на сопутствующие медицинские услуги: диагностические исследования, визиты к врачу и госпитализацию. Поэтому завершающим этапом в вычислении общих прямых медицинских затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска стало определение данных издержек. Диагностический минимум включал такие исследования: постановка кожных иммунологических проб (проба Манту и проба с АТР), проведение компьютерной томографии (КТ) или/и обзорной рентгенограммы органов грудной клетки (ОР ОГК), посев мокроты на плотную питательную среду, бактериоскопия мокроты/люминисцентная микроскопия на МБТ, посев на жидкую питательную среду на ВАСТЕК MGIT-320, анализ мокроты методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Расчеты выполнили по формулам: (3-5). Полученные результаты иллюстрирует таблица 9.

Таблица 9 – Стоимость медицинских услуг в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции для детей из групп риска с учетом назначенного режима

Вид медицинской услуги	Стоимость медицинской услуги, руб.	Превентивная химиотерапия 1 ПТП				Превентивная химиотерапия 2 ПТП			
		Частота проведения		Затраты на 1 пациента, руб.		Частота проведения		Затраты на 1 пациента, руб.	
		<i>1-я группа</i>	<i>2-я группа</i>	<i>1-я группа</i>	<i>2-я группа</i>	<i>1-я группа</i>	<i>2-я группа</i>	<i>1-я группа</i>	<i>2-я группа</i>
Госпитализация в стационар	216 561,32	0,4	0,05	86 624,53	10 828,16	0,4	0,4	86 624,53	86 624,53
Обращение в медицинскую организацию в период диспансерного учета	1 371,07	4,0	2,1	5 484,28	2 879,25	3,5	2,8	4 798,75	3 839,00
Постановка пробы Манту	394,00	6,5	3,1	2 561,00	1 221,40	3,2	2,2	1 260,80	866,80
Постановка пробы АТР	440,60	7,3	2,2	3 216,38	969,32	3,5	2,7	1 542,10	1 189,62
КТ ОГК	2 036,40	0,6	0,8	1 221,84	1 629,12	0,7	0,8	1 425,48	1 629,12
ОР ОГК	515,50	0,4	0,3	206,20	154,65	0,6	0,4	309,30	206,20
Посев на плотную питательную среду	573,20	1,8	2,2	1 031,76	1 261,04	2,9	1,98	1 662,28	1 134,94
Бактериоскопия мокроты/люминесцентная микроскопия на МБТ	309,40	3,6	2,6	1 113,84	804,44	3,3	2,8	1 021,02	866,32
Посев на жидкую питательную среду на ВАСТЕК MGIT-320	2 349,55	-	-	-	-	0,1	-	234,96	-
Анализ мокроты методом ПЦР	605,00	-	-	-	-	0,02	0,02	12,10	12,10
Итого:				101 459,8	19 747,3			98 891,3	96 368,6

Как видно из полученных результатов, наибольшую разницу по сумме затрат на медицинские услуги наблюдали при назначении режима с 1 ПТП. При использовании данного режима у детей из 1-й группы риска расходы в расчете на одного пациента составили 101 459,8 руб., что в почти в 5 раз превосходит аналогичный показатель во 2-й группе ($p < 0,05$). Наибольший удельный вес в структуре затрат занимает случай госпитализации пациента в стационар. Стоимость пребывания на больничной койке включает: питание, заработную плату с начислениями, мягкий инвентарь и прочие расходы на содержание 1 койки в сутки. Частота визитов к врачу была также выше для детей из 1-й группы, что не могло не отразиться на итоговой сумме затрат. При назначении схемы с 2 ПТП, длительностью 3-6 месяцев, достоверных различий в издержках не выявлено.

На графике приведена итоговая сумма всех затрат (фармакотерапия, диагностические исследования, визиты к врачу, госпитализация), пошедших на превентивное лечение детей из групп риска по заболеванию ТБ (рисунок 18).

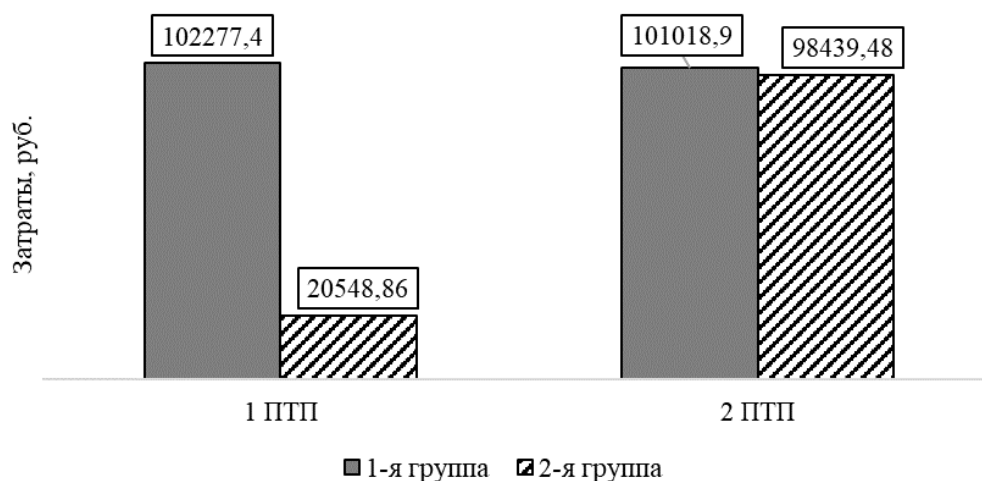


Рисунок 18 – Итоговая сумма всех затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп риска

Превентивная химиотерапия оказалась более затратной для детей с таким фактором риска, как установленный контакт с больным ТБ, в том числе с МЛУ возбудителя инфекции. В случае применения двухкомпонентной схемы

профилактики, различие в затраченных денежных средствах незначительно. Однако, использование одного изониазида у детей в 1-й группе оказалось достаточно ресурсоемким ($p < 0,05$).

Выполненный и описанный ранее ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ выявил низкую эффективность стандартных режимов превентивной химиотерапии у детей из установленного контакта с больным ТБ (1-я группа), в сравнение с пациентами, без наличия такого контакта (2-я группа). В последующем, к уже выделенным финансовым ресурсам прибавили издержки, связанные с лечением развившегося активного ТБ.

5.2. Анализ прямых затрат на химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска

В случае развития ТБ у детей в исследуемых группах риска после превентивной химиотерапии целесообразно рассчитать дополнительные расходы, связанные уже с химиотерапией заболевания. В рамках химиотерапии ТБ назначают минимум 4 ПТП. Весь процесс лечения разделен на 2 фазы: 1-я – интенсивная фаза, 2-я – фаза продолжения. Для определения стоимости применения препаратов на курс лечения ТБ были вычислены показатели, отражающие стоимость 1 мг (руб.), среднюю суточную дозу (мг), среднюю стоимость суточной дозы (руб.) и среднюю стоимость дозы на курс лечения (руб.) (таблица 10).

Таблица 10 – Стоимость курсовой дозы для лекарственных препаратов, входящих в режимы химиотерапии туберкулезной инфекции

Международное непатентованное наименование (МНН)	Форма выпуска	Стоимость 1 мг, руб.	Средняя суточная доза, мг	Средняя стоимость суточной дозы, руб.	Средняя стоимость курсовой дозы, руб.				
					90	120	180	240	360
Изониазид	таблетки 100 мг и 300 мг (№ 100)	0,0026	300	0,78	70,2	93,6	140,4	-	-
Пиразинамид	таблетки 500 мг (№ 100)	0,0043	750	3,23	290,7	-	581,4	775,2	1162,8
Рифампицин	капсулы 150 мг и 300 мг (№ 20)	0,0123	150	1,85	166,5	222,0	-	-	-
Этамбутол	таблетки 400 мг и 600 мг (№ 100)	0,0088	400	3,52	316,8	-	-	-	-
Амикацин	порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения 1000 мг флакон № 1; 500 мг флакон № 1-50 (коробка картонная)	0,0727	1000	72,70	-	-	-	17 448,0	-
Левифлоксацин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой 750 мг (№ 5, 10); 500 мг (№ 10); 250 мг (№ 5, 10)	0,0088	750	6,60	-	-	-	1 584,0	2 376,0
Протионамид	таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг (№ 50)	0,0248	750	18,60	-	-	-	4 464,0	6 696,0
Аминосалициловая кислота	таблетки, кишечнорастворимые покрытые пленочной оболочкой 1000 мг (№ 500)	0,0174	9000	156,60	-	-	-	37 584,0	-
Пиридоксин	таблетки 10 мг № 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 250, 500	0,1	20	2,00	180,0	240,0	360,0	480,0	720,0
Карсил	капсулы 90 мг № 30; 110 мг. № 30; таблетки, покрытые оболочкой 35 мг № 80, 180	0,1	105	10,05	945,0	1260,0	1890,0	2520,0	3780,0
Фосфоглив	капсулы 285 мг № 50; 365 мг № 20, 30, 50, 100, 200, 300	0,04	225	9,00	810,0	1080,0	1620,0	2160,0	3240,0

Как видно из таблицы, состав назначений значительно шире, по сравнению со схемами превентивной химиотерапии. В наборе ПТП увеличилось количество препаратов первого ряда (рифампицин (R), этамбутол (E)) и появились представители резервной группы (второй ряд) – амикацин (Am), левофлоксацин (Lfx), протионамид (Pto), аминосалициловая кислота (PAS). Выраженный удельный вес в структуре стоимости режимов занимают аминосалициловая кислота и амикацин: 37 584,00 руб. и 17 448,00 руб. соответственно. Оба ПТП были использованы в составе четвертого режима химиотерапии, назначенного пациенту из 1-й группы для лечения ТБ с МЛУ. Несомненно, высокие затраты на фармакотерапию ТБ связаны не только с повышенной стоимостью самих ПТП, относящихся к резервным, но и с увеличением сроков лечения. По нашим данным, максимальный период лечения составил 20 месяцев (600 доз на курс лечения): 8 месяцев (240 доз) – интенсивная фаза, 12 месяцев (360 доз) – фаза продолжения.

Следующим шагом явилось определение затрат на фармакотерапию ТБ для 1 ребенка из групп риска по уже известной формуле (2). Результаты отображены на рисунках 19-20.

После превентивной химиотерапии 1 ПТП		
Стоимость режима химиотерапии	✖ Частота назначения	⊖ Затраты на химиотерапию
3HRZE 4HR (3627,30 руб.)	1	3627,3 руб.
После превентивной химиотерапии 2 ПТП		
3HRZE 4HR (3627,30 руб.)	0,9	3264,57 руб.
8AmLfxZPtoPas 12LfxZPto (79140,00 руб.)	0,1	7914,00 руб.

Рисунок 19 – Среднее значение затрат на фармакотерапию туберкулеза для детей из установленного контакта с больным туберкулезом (1-я группа)



Рисунок 20 – Среднее значение затрат на фармакотерапию туберкулеза для детей без установленного контакта с больным туберкулезом (2-я группа)

Детям из 1-й группы, в случае развития ТБ после превентивной химиотерапии 1 ПТП, назначали третий режим лечения, стоимость которого, с учетом частоты назначения в изучаемой группе, составила 3627,3 руб. на 1 пациента. Аналогичными были затраты на химиотерапию 1 ребенка из 2-й группы. В случае применения двухкомпонентного режима в рамках превентивной химиотерапии, расходы на лечение развившегося заболевания в расчете на 1 ребенка в 1-й и 2-й группах, соответственно составили: 11178,6 руб. и 3627,3 руб. Стоимость терапии ТБ в 1-й группе получилась выше ($p < 0,05$), за счет возникновения необходимости назначения четвертого режима, в структуре которого имеются ресурсоемкие ПТП второго ряда.

Подобно методике учета затрат в рамках превентивной химиотерапии, для полного отображения прямых медицинских расходов, пошедших на лечение заболевания, была вычислена стоимость диагностических исследований, визитов к врачу и госпитализации в стационар (таблица 11).

Таблица 11 – Стоимость медицинских услуг в рамках химиотерапии туберкулеза у детей из групп высокого риска с учетом проведенной ранее превентивной химиотерапии

Вид медицинской услуги	Стоимость медицинской услуги, руб.	Превентивная химиотерапия 1 ПТП				Превентивная химиотерапия 2 ПТП			
		Частота проведения		Затраты на 1 пациента, руб.		Частота проведения		Затраты на 1 пациента, руб.	
		<i>1-я группа</i>	<i>2-я группа</i>	<i>1-я группа</i>	<i>2-я группа</i>	<i>1-я группа</i>	<i>2-я группа</i>	<i>1-я группа</i>	<i>2-я группа</i>
Госпитализация в стационар	216 561,32	1,0	0,5	216 561,3	108 280,7	0,7	0,5	151 592,9	108 280,7
Обращение в медицинскую организацию в период диспансерного учета	1 371,07	6,0	6,0	8 226,4	8 226,4	6,0	6,0	8 226,4	8 226,4
Постановка пробы Манту	394,00	4,1	2,7	1 615,4	1 063,8	4,1	2,7	1 615,4	1 063,8
Постановка пробы АТР	440,60	5,3	4,7	2 335,2	2 070,8	5,3	4,7	2 335,2	2 070,8
КТ ОГК	2 036,40	3,0	0,5	6 109,2	1 018,2	0,9	0,5	1 832,8	1 018,2
ОР ОГК	515,50	1,0	1,0	515,5	515,5	0,6	0,3	309,3	154,7
Посев на плотную питательную среду	573,20	3,0	2,0	1 719,6	1 146,4	2,4	2,0	1 375,7	1 146,4
Бактериоскопия мокроты/люминесцентная микроскопия на МБТ	309,40	3,0	3,0	928,2	928,2	5,3	2,8	1 639,8	866,3
Посев на жидкую питательную среду на ВАСТЕК MGIT-320	2 349,55	-	-	-	-	0,7	-	1 644,7	-
Анализ мокроты методом ПЦР	605,00	-	-	-	-	0,3	-	181,5	-
Итого:				238 010,8	123 250,0			170 753,7	122 827,3

Вне зависимости от назначенного режима профилактики туберкулезной инфекции сумма затрат на сопутствующие медицинские услуги, в случае лечения ТБ у ребенка из установленного контакта (1-я группа) оказалась выше, чем для ребенка с измененной чувствительностью к аллергенам (2-я группа): на 114 760,8 руб. – при монокомпонентном режиме ($p < 0,05$) и на 47 926,4 руб. – при двухкомпонентном режиме. Наибольший удельный вес в структуре расходов занял случай госпитализации – в среднем 146 178,9 руб.

Таким образом, прямые медицинские затраты на химиотерапию ТБ на 1 пациента из групп риска, включающие стоимость фармакотерапии, диагностические исследования, визиты к врачу и госпитализацию, составили: при использовании режима превентивной химиотерапии с 1 ПТП – 241 638,12 руб. (1-я группа) и 126 877,3 руб. (2-я группа); в случае назначения режима с 2 ПТП – 181 932,2 руб. (1-я группа) и 126 454,0 руб. (2-я группа).

На заключительном этапе вычисления затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции детей из групп высокого риска суммировали расходы на предотвращение развития заболевания и на лечение развившегося ТБ. Результаты представлены на рисунке 21.

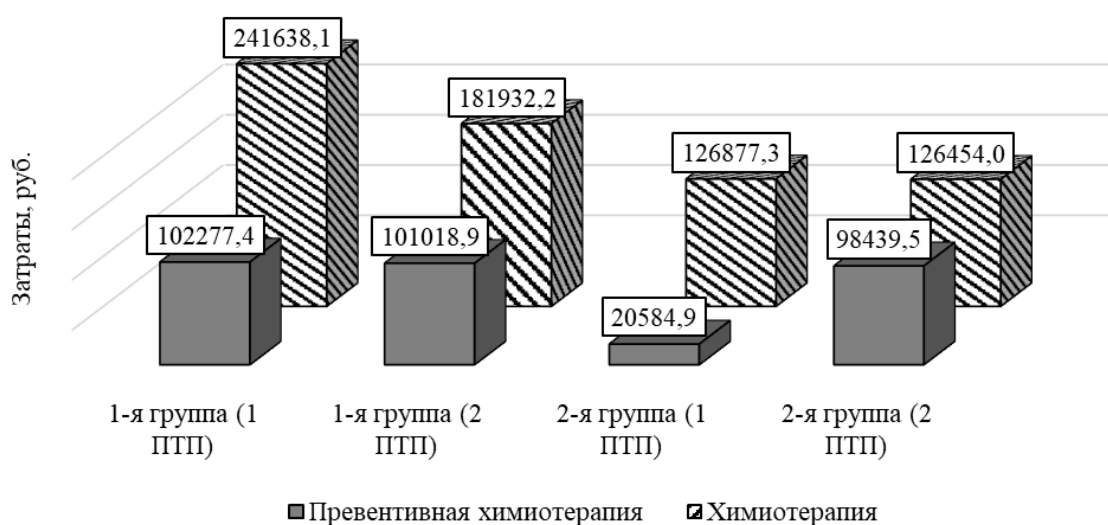


Рисунок 21 – Итоговая сумма всех затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, с учетом дополнительных расходов на лечение заболевания

На рисунке приведены комплексные затраты на превентивную химиотерапию и химиотерапию туберкулезной инфекции в сравниваемых группах риска, в зависимости от режима, используемого для профилактики заболевания. Назначение режима превентивной химиотерапии с 1 ПТП детям из установленного контакта с больным ТБ обходится системе здравоохранения в 2,3 раза дороже ($p < 0,05$), чем назначение этого же режима детям без установленного контакта. Это свидетельствует о недостаточной эффективности выбранного подхода к профилактике ТБ в отношении детей из очагов туберкулезной инфекции и указывает на нерациональное расходование ограниченных средств бюджета. Ведение пациентов из 1-й группы режимом с 2 ПТП также оказалось более дорогостоящим, по сравнению с детьми из 2-й группы. Однако, разница в сумме расходов менее значительная – прирост в 1,3 раза.

5.3. Анализ эффективности затрат на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска

Итогом проведения настоящего исследования стало вычисление показателя «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio – CER). Критерий «затраты-эффективность» позволил определить расходы, связанные с применением режима превентивной химиотерапии на единицу эффективности этого режима (таблица 12).

Таблица 12 – Фармакоэкономические показатели применения режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп риска

Показатель	1 ПТП		2 ПТП	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Общие затраты на превентивную химиотерапию, руб.	343 915,5	147 462,2	282 951,1	224 893,5
Эффективность режима, абс.	0,80	0,95	0,82	0,93
Коэффициент «затраты-эффективность» (CER), руб.	429 894,4*	155 223,4	345 062,3	241820,9

Примечание: * – достоверность различий со 2-ой группой

Превентивная химиотерапия 1 ребенка из установленного контакта с больным ТБ, вне зависимости от выбранного режима, с учетом клинической эффективности оказалась более дорогостоящей: в 2,8 раз при назначении 1 ПТП ($p < 0,05$) и в 1,4 раза при применении 2 ПТП, по сравнению с аналогичными показателями у детей группы без установленного контакта с больным ТБ.

Проведенный фармакоэкономический анализ применения режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска подтвердил необходимость изменения подходов к профилактике ТБ, в случае установления у пациента контакта с больным ТБ. Возможной причиной недостаточной эффективности и как следствие высоких затрат на превентивные мероприятия на 1 ребенка из 1-й группы риска стало нахождение ребенка в очаге туберкулезной инфекции, в том числе с МЛУ возбудителя. Инфицирование изначально нечувствительными к основным ПТП штаммами МБТ могло способствовать отсутствию положительной динамики по результатам иммунодиагностики и в конечном итоге привело к активации заболевания.

5.4. Анализ чувствительности

Для выявления изменчивости полученных результатов фармакоэкономического анализа от перемены исходных параметров в расчетах был выполнен однофакторный анализ чувствительности. В качестве изменяемого исходного значения выбрали затраты на госпитализацию пациента в стационар, как самую ресурсоемкую статью расходов на превентивное лечение детей из групп высокого риска заболевания ТБ. Объем затрат оценивали при изменении указанного параметра на величину от -60% до 60% (таблица 13-14).

Таблица 13. Однофакторный анализ чувствительности коэффициента «затраты-эффективность» (в руб.) при изменении стоимости госпитализации (режим с 1 ПТП)

Диапазон изменений	-60%	-40%	-20%	0%	20%	40%	60%
1-я группа	267473,4	321613,7	375754,1	429894,4	484034,7	538175,0	592315,4
2-я группа	18447,8	64039,7	109631,5	155223,4	200815,2	246407,1	291998,9

Таблица 14. Однофакторный анализ чувствительности коэффициента «затраты-эффективность» (в руб.) при изменении стоимости госпитализации (режим с 2 ПТП)

Диапазон изменений	-60%	-40%	-20%	0%	20%	40%	60%
1-я группа	186602,8	239422,7	292242,5	345062,3	397882,2	450701,9	503521,8
2-я группа	102103,9	148676,3	195248,6	241820,9	288393,3	334965,6	381537,9

Полученные значения указывают на стабильность коэффициента «затраты-эффективность» в группах сравнения при изменении стоимости госпитализации и подтверждают выводы о высоких затратах на эффективную превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции 1 ребенка из установленного контакта с больным ТБ (1-я группа) по сравнению с ребенком без установленного контакта (2-я группа).

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ежегодно ТБ уносит жизни более 1 миллиона людей во всем мире. Несмотря на это, за десятки лет борьбы с заболеванием удалось достигнуть значительного прогресса в ликвидации ТБ [101]. Туберкулез можно успешно лечить при условии ранней диагностики и назначения эффективных средств этиотропной терапии [143]. Однако, большинство ПТП применяются уже довольно долго и МБТ смогла выработать механизмы защиты. За счет мутаций в отдельных генах возбудитель становится устойчивым к отдельным ПТП. Лекарственная устойчивость у МБТ в настоящее время является одной из главных проблем, препятствующих завершению эпидемии ТБ [112, 136, 143]. Другой причиной роста заболеваемости и смертности от ТБ служит ВИЧ. Быстрый прирост числа пациентов с ВИЧ-инфекцией провоцирует увеличение больных с сочетанием ВИЧ/ТБ [73]. Согласно ежегодному докладу ВОЗ, в 2019 г. от ТБ умерли 1,2 миллион людей, из них 209 000 ВИЧ-положительных. В РФ заболеваемость населения ТБ в 2019 г. достигла значения 41,2 на 100 000 населения. Причем, заболеваемость ТБ ВИЧ-инфицированного населения в 60,8 раз выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов. Предполагается, что именно рост количества населения с ЛУ возбудителя и сочетанием ВИЧ/ТБ негативно повлияют на эпидемиологическую ситуацию по ТБ [50, 57, 100].

Рассматривать обстановку по ТБ среди детского населения отдельно от взрослого является неправильным. Известно, что инфицирование МБТ детей происходит после контакта с больным взрослым. Поэтому эпидемиологическая ситуация по ТБ среди взрослого населения достоверно коррелирует с таковой у детского населения. Увеличение основных показателей по заболеванию у людей трудоспособного возраста несомненно повлечет рост таковых и у детей [35, 64]. Детская заболеваемость в РФ с 2005 г. упала в 2,4 раза и в 2019 г. приобрела значение равное 9,0 на 100 000 детей. Смертность от ТБ с 0,22 на 100 000 детей (в 2005 г.) снизилась до 0,03 на 100 000 детей (в 2019 г.) – спад в 7,3 раза [6, 35, 57].

Начиная с 2015 года, после принятия стратегии «Остановить туберкулез», началась активная работа в направлении к полной ликвидации ТБ до 2030 г. [136]. Однако, внезапное появление в 2020 г. и широкое молниеносное распространение новой инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), отбросило результаты успешной борьбы с ТБ на годы назад. Число людей с впервые выявленным ТБ сократилось с 7,1 миллионов, зарегистрированных в 2019 г., до 5,8 миллионов в 2020 г. Снижение данного показателя является следствием ограничения доступности для пациентов мероприятий по диагностике заболевания [34, 61]. Рост смертности от ТБ был обусловлен отсутствием необходимого своевременно назначенного этиотропного лечения: число людей, умерших от ТБ в 2020 г. составило 1,3 миллиона, что на 100 000 тысяч превышает аналогичный показатель 2019 г. [101]. Таким образом, общество получило не просто ухудшение ситуации по ТБ, но и одновременное присутствие другой болезни инфекционной природы, влекущей за собой миллионы смертей во всем мире. Лучшим инструментом в борьбе с туберкулезной инфекцией в современных реалиях по-прежнему остается ее раннее обнаружение и при необходимости назначение профилактического лечения [104, 111, 145].

Требуется активная работа по обнаружению пациентов, составляющих так называемые группы риска по заболеванию ТБ [3, 23, 83]. Считается, что проведение превентивной химиотерапии в таких группах позволяет снизить риск развития ТБ в 7-8 раз [4]. Однако, все потенциальные пациенты находятся под влиянием факторов разной степени опасности. В связи с чем, представляется необоснованным назначение одинаковых схем превентивной химиотерапии пациентам с неравнозначной вероятностью инфицирования и заболевания.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности стандартных режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции детей из групп высокого риска. Одна из групп была сформирована детьми, которые находились в контакте с больным ТБ (установленный контакт). Наличие установленного контакта с больным ТБ повышает риск заболевания, по разным данным, в 8-32 раза [3, 4, 83, 88, 91]. Ежегодное увеличение числа пациентов

детского возраста с ЛУ МБТ вызывает беспокойство. Рост данного показателя может быть вызван инфицированием уже устойчивыми штаммами возбудителя в очагах туберкулезной инфекции. Сходство в резистентности к ПТП у источника инфекции и контактных лиц обнаруживается в 70% случаев [3, 30]. В 2019 г. число детей, выделяющих ЛУ штаммы возбудителя, в целом по России, выросло до 45,8 на 100 000 человек населения, по сравнению с 2017 г., на который пришлось 36,5 случаев (на 100 000 детей, соответственно). Таким образом, проблема заболеваемости детей в очагах ТБ является актуальной [56, 57].

Однако, до конца не ясными являются подходы к профилактике туберкулезной инфекции у детей из контакта с больным ТБ. Отсутствуют утвержденные рекомендации по профилактике заболевания у детей из очагов туберкулезной инфекции с ЛУ МБТ. В реальной практике назначают стандартные режимы превентивной химиотерапии, которые не учитывают спектр ЛУ у источника инфекции, с которым произошла встреча. Неэффективная превентивная фармакотерапия может спровоцировать дальнейшее прогрессирование заболевания и развитие осложненных форм ТБ у ребенка, в том числе с ЛУ возбудителя [16, 30, 135]. Появление резистентности к изониазиду и рифампицину (МЛУ) ограничивает возможности в лечении ТБ у детей. Современные схемы химиотерапии ТБ с ЛУ возбудителя включают такие препараты как бедаквилин, линезолид, клофазимин, претоманид эффективность и безопасность которых при назначении в детской практике еще недостаточно изучены [87].

Благодаря ежегодно проводимому скринингу населения РФ на туберкулезную инфекцию удается выявить пациентов с ЛТИ, а также пациентов с активным туберкулезным процессом или с остаточными посттуберкулезными изменениями. В случае обнаружения больных ТБ их изолируют и назначают химиотерапию или, в зависимости от тяжести протекания процесса, другие методы лечения. В остальных случаях принимается решение о назначении превентивной химиотерапии. Таким образом, скрининг на туберкулезную инфекцию позволяет обнаружить людей в наибольшей степени подверженных

заболеванию ТБ и сформировать группы высокого риска с их дальнейшим наблюдением [11, 25, 29].

Сегодня мы располагаем достаточным набором средств и методов для диагностики ТБ. В России наибольшее распространение получила иммунодиагностика, основанная на введении в организм человека аллергенов туберкулезных с целью получения реакции иммунной системы, при наличии у человека МБТ. Скрининг детского населения проводят двумя пробами: проба с аллергеном туберкулезным очищенным жидким в стандартном разведении – проба Манту; проба с АТР – препарат Диаскинтест®. Специфичность и эффективность данных проб подтверждена многолетним опытом применения, отраженным в ряде научных публикаций как зарубежных, так и российских авторов [9, 21, 33, 48, 80, 86]. К альтернативным методам диагностики детей на ТБ принадлежит группа тестов (*in vitro*), основанных на высвобождении Т-лимфоцитами гамма-интерферона – QuantiFERON®-TB Gold и T-SPOT.TB. Метаанализы, проведенные с целью обобщения результатов применения данных тестов указали на их высокую информативность при диагностике ТБ [98, 105, 114, 133, 146]. Однако, широкого распространения в рамках массовой иммунодиагностики в РФ данный метод не получил по причине высоких денежных затрат на его выполнение.

В ходе обзора научных публикаций, затрагивающих профилактику и лечение туберкулезной инфекции у детей, было выявлено несколько неразрешенных по сей день проблем. Помимо неясности подходов к профилактике ТБ у детей из установленного контакта, о которых было упомянуто ранее, имеются проблемы с особенностями применения ПТП в педиатрии. Так, проведенный в рамках настоящей научно-исследовательской работы контент-анализ российского фармацевтического рынка средств для профилактики и лечения туберкулезной инфекции показал, что подавляющая часть применяемых ПТП не удовлетворяет потребностям в педиатрической практике. Отсутствуют ЛФ, удобные для использования у детей. Хотя попытки разработки детских ЛФ для ПТП предпринимались ранее, дальнейшего развития они так и не получили.

Для многих средств этиотропной фармакотерапии туберкулезной инфекции у детей отсутствуют дозировки, позволяющие не прибегать к разделению таблеток с большей дозировкой действующего вещества. Стоит отметить, что определить точность дозирования таких поделенных ЛФ сложно. Одной из возможных причин изменения концентрации активных компонентов в лекарственном препарате при разделении, может быть, изменение веса ЛФ по причине потери вспомогательных веществ.

Важно заметить, что в целом ассортимент введенных в оборот на территории РФ ПТП довольно широкий. В 2019 г. на фармацевтическом рынке были представлены 658 позиций ПТП. Ежегодно увеличивалось количество товарных позиций для препаратов второго (резервного) ряда, применяемого для лечения ТБ с МЛУ возбудителя.

Анализ закупок лекарственных препаратов для профилактики и лечения ТБ на уровне Смоленского областного противотуберкулезного клинического диспансера позволил выделить группы наиболее затратных ПТП. Начиная с 2015 г. самыми ресурсоемкими являлись препараты резервных рядов (бедаквилин, линезолид и другие), а также комбинированные ПТП с фиксированными дозами. Структуракупаемых за счет средств федерального и регионального бюджетов ЛП для лечения и профилактики ТБ соотносилась с рекомендуемыми к применению ПТП. После изменения некоторых нормативно-правовых актов, затрагивающих вопросы оказания противотуберкулезной помощи, процесс закупки быстро адаптировался. Так, например, с 2015 года перестали закупать антибиотики группы фторхинолонов (гatifлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин), ранее входившие во второй ряд ПТП.

Возвращаясь к вопросу об уточнении подходов к превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из контакта с больным ТБ, стоит отметить о недостаточном количестве научных публикаций, оценивающих эффективность применяемых в настоящее время режимов. В России стандартными являются два режима превентивной химиотерапии: изониазид в комбинации с пиразинамидом/рифампицином/этамбутолом длительностью 3 (0А

режим) и 6 месяцев (0Б режим). Кроме этого, допускается назначение монотерапии изониазидом минимум на 6 месяцев. Фармакоэпидемиологический анализ, представленный в нашей работе, установил соответствие врачебных назначений рекомендациям по профилактике туберкулезной инфекции. В целом, эффективность применяемых режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из установленного контакта с больным ТБ (в том числе из очагов с ЛУ возбудителя) оказалась недостаточной по сравнению с детьми, которые находились под диспансерным наблюдением в связи с измененной реакцией на введение туберкулина. Среди числа детей из очагов туберкулезной инфекции после профилактики заболели 10 человек (18,2%). Это подтверждает мнение о необходимости изменения подходов к профилактике ТБ у контактных лиц. Возможным решением может стать разработка рекомендаций по превентивной химиотерапии ТБ с включением в схемы препаратов второго ряда.

Для того, чтобы сформировать полную картину видения эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий, важно включать в исследование фармакоэкономический анализ. Данный подход позволяет оценить эффективность медицинского вмешательства с экономической точки зрения. В РФ можно встретить единичные труды посвященные анализу эффективности затрат на профилактику ТБ в группах риска. Самое последнее исследование оценивало возможность применения схемы превентивной химиотерапии с изониазидом и рафапентином (12 доз на курс) как с клинической, так и с экономической точки зрения [8]. Немногим больше обнаружено отечественных публикаций по теме фармакоэкономического анализа лечения ТБ с ЛУ возбудителя [28, 31, 32, 52,]. Представленные данные указывают на колоссальные расходы, которые несет система здравоохранения в рамках терапии ТБ с ЛУ возбудителя. Фармакотерапия ТБ с ЛУ в среднем обходится в 500 000 тыс. руб. [31]. Чтобы не допустить развития ТБ, в особенности осложненного ЛУ МБТ, важно своевременно выявлять пациентов, подверженных воздействию факторов риска и проводить необходимые высокоэффективные противотуберкулезные мероприятия, включающие, в том числе, назначение превентивной химиотерапии.

Проведенный в рамках данной научной работы фармакоэкономический анализ эффективности режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска выявил нерациональное расходование бюджетных денег, в связи с низкой эффективностью и высокой стоимостью стандартных подходов к профилактике заболевания у детей из установленного контакта с больным пациентом, по сравнению с детьми из группы без установленного контакта. Удорожание противотуберкулезной помощи было связано с необходимостью назначения повторных курсов превентивной химиотерапии, госпитализацией пациента в стационар. Помимо затрат на непосредственно профилактику заболевания, нами были рассчитаны и учтены затраты, возникшие в случае неэффективной превентивной химиотерапии – затраты на лечение активного ТБ. Общие затраты на одного ребенка из сравниваемых групп риска составили: 626 866,6 руб. – 1-я группа; 372 355,4 – 2-я группа. При определении эффективности затрат с помощью метода «затраты-эффективность» выявили, что 1 случай успешной превентивной химиотерапии в группе детей с установленным контактом обошелся в 2,8 раза дороже при назначении 1 ПТП и в 1,4 раза при применении 2 ПТП, по сравнению с аналогичными показателями у детей группы без установленного контакта с больным ТБ.

Таким образом, оптимизация подходов к выбору режима превентивной химиотерапии детей в группах высокого риска заболевания ТБ позволит не только снизить заболеваемость, но и сэкономит значительное количество ограниченных средств бюджета.

ВЫВОДЫ

1. Российский фармацевтический рынок противотуберкулезных препаратов 2015-2019 гг. был представлен широким ассортиментом товарных позиций. В 2019 г. в обращении находились 658 препаратов, в сравнении с 2015 г. прирост составил 28,27%. Отмечено увеличение номенклатуры препаратов для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на 87 позиций с учетом всех лекарственных форм и дозировок. Вектор производства с каждым годом смещался в пользу отечественных производителей и в 2019 г. 57,45% ассортимента противотуберкулезных препаратов изготавливали в России. Среди зарегистрированных препаратов для профилактики и лечения туберкулезной инфекции отсутствовали лекарственные формы и дозировки, рекомендованные к применению в педиатрии.

2. В структуре противотуберкулезных препаратов, закупаемых Смоленским регионом, были представлены все группы, рекомендованные к назначению в РФ. Состав приобретаемых лекарственных препаратов для этиотропной фармакотерапии менялся согласно обновленным требованиям Федерального законодательства. После 2015 г. из закупок исключили несколько представителей группы фторхинолонов – ломефлоксацин, офлоксацин, гатифлоксацин. Наибольший удельный вес в объеме закупок заняли противотуберкулезные препараты резервных рядов (бедаквилин, теризидон, циклосерин, капреомицин, линезолид, аминосалициловая кислота), а также комбинации противотуберкулезных препаратов в фиксированных дозах. Наименее ресурсоемкими препаратами оказались: изониазид, амикацин, канамицин.

3. Состав врачебных назначений в рамках превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска, в целом, соответствовал рекомендациям, действующим в России. Превентивное лечение в подавляющем большинстве случаев проводили режимом, включающим два противотуберкулезных препарата первого ряда (изониазид и пипразинамид): 1-я группа – 90,9%, 2-я группа – 60,4%. Монотерапию изониазидом чаще назначали

детям из 2-й группы (без установленного контакта с больным туберкулезом). Выбор схемы превентивной химиотерапии происходил без учета спектра чувствительности возбудителя в очаге заражения. Неэффективность стандартных режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции потребовала назначения повторных курсов профилактического лечения у 27,3% детей 1-й группы и у 24,8% детей 2-й группы. Активный туберкулез развился у 18,2% детей 1-й группы и 5,9% детей 2-й группы.

4. Прямые медицинские затраты на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции одного ребенка из групп высокого риска (затраты на фармакотерапию, диагностические исследования, визиты к врачу, госпитализацию) оказались выше, чем для ребенка без установленного контакта. Необходимость назначения дополнительного курса превентивной химиотерапии повлекла за собой увеличение затрат на фармакотерапию до 2 945,1 руб. в 1-й группе и до 2 908,5 руб. во 2-й группе. Наибольшую разницу по сумме затрат на медицинские услуги для одного пациента наблюдали при назначении режима с одним изониазидом детям из установленного контакта с больным туберкулезом – 101 459,8 руб., что почти в 5 раз превосходит аналогичный показатель у пациентов без установленного контакта. Наибольший удельный вес в структуре затрат занимал случай госпитализации пациента в стационар – 216 561,32 руб. Общая сумма всех расходов на профилактику туберкулеза у 1 ребенка в группах риска составила: 203 296,3 руб. и 119 024,4 руб. для 1-й и 2-й группы, соответственно.

5. Детям из 1-й группы в 90% случаев назначали третий режим химиотерапии и в 10% – четвертый режим. Среднее значение затрат – 14 805,9 руб. Во 2-й группе всем детям рекомендовали третий режим химиотерапии – 100%. Расходы на 1 пациента составили – 7254,6 руб. Сумма затрат на сопутствующие медицинские услуги, в случае лечения туберкулеза у ребенка из установленного контакта (1-я группа) оказалась выше, чем для ребенка с измененной чувствительностью к аллергенам (2-я группа): на 114 760,8 руб. – на монокомпонентном режиме и на 47 926,4 руб. – при двухкомпонентном режиме.

Общие расходы на химиотерапию туберкулеза на 1 пациента из групп риска составили: 1-я группа – 423 570,3 руб., 2-я группа – 253 331,3 руб. Назначение режима превентивной химиотерапии с одним противотуберкулезным препаратом детям из установленного контакта с источником инфекции обошлось системе здравоохранения в 1,7 раза дороже, чем назначение этого же режима детям без установленного контакта. Общие затраты (превентивная химиотерапия и химиотерапия) на 1 ребенка из 1-й группы составили – 626 866,6 руб., из 2-й группы – 372 355,6 руб. (в 1,7 раз).

б. Превентивная химиотерапия 1 ребенка из установленного контакта, вне зависимости от выбранного режима, с учетом клинической эффективности оказалась более дорогостоящей: в 2,8 раз при назначении монотерапии изониазидом и в 1,4 раза при применении комбинации изониазида и пиразинамида, по сравнению с аналогичными показателями у детей группы без установленного контакта. Коэффициент «затраты-эффективность» для пациента из 1-й группы составил: 429 894,4 руб. при режиме с одним препаратом и 345 062,3 руб. при режиме с двумя препаратами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из контакта по туберкулезу рекомендуются режимы, включающие два противотуберкулезных препарата первого ряда. Для профилактики заболевания у детей без установленного контакта одинаково эффективно использование одно- и двухкомпонентных режимов.
2. При выборе противотуберкулезных препаратов для превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из установленного контакта следует учитывать чувствительность микобактерий туберкулеза у источника инфекции.
3. Результаты фармакоэкономического анализа, показавшие низкую эффективность стандартных режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из эпидемических очагов по туберкулезу, рекомендуется использовать при разработке методических рекомендаций по оптимизации режимов и схем профилактики туберкулеза.
4. Анализ ассортимента противотуберкулезных препаратов на фармацевтическом рынке России показал недостаточное количество удобных к применению у детей лекарственных форм. Разработка отечественных противотуберкулезных препаратов для педиатрической практики в специальных лекарственных формах и дозировках, повысит эффективность профилактических и лечебных мероприятий по борьбе с туберкулезом у детей.
5. Теоретические и практические материалы проведенного исследования по анализу структуры фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов, фармакоэпидемиологическому и фармакоэкономическому анализу применения различных режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей рекомендуется использовать в курсах повышения квалификации врачей-фтизиатров, инфекционистов, клинических фармакологов и других специалистов, работающих в области фтизиатрии и имеющих отношение к применению противотуберкулезных препаратов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ABC – Activity-based costing (ABC – анализ);

IGRA – interferon–gamma release assays;

АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

БЦЖ – Бацилла Кальмета – Герена;

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ИНФ- γ – интерферон-гамма;

ЛП – лекарственный препарат;

ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция;

ЛУ – лекарственная устойчивость;

ЛФ – лекарственная форма;

МБТ – микобактерия туберкулеза;

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость;

МНН – международное непатентованное наименование;

НЛР – нежелательные лекарственные реакции;

ПТП – противотуберкулезные препараты;

РФ – Российская Федерация;

ТБ – туберкулез;

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова, В.А. Короткие курсы химиотерапии у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом / В.А. Аксенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 34-39.
2. Аксенова, В.А. Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение) / В.А. Аксенова [и др.] // Медицинский Совет. – 2020. – Т. 17. – С. 91-97.
3. Аксенова, В.А. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития туберкулеза у детей с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / В.А. Аксенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 11-17.
4. Аксенова, В.А. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / В.А. Аксенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 36-43.
5. Аксенова, В.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее / В.А. Аксенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-67.
6. Аксенова, В.А. Эпидемиология туберкулеза у детей / В.А. Аксенова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 8-43.
7. Бармина, Н.А. Организация работы с детьми и подростками в очагах туберкулезной инфекции / Н.А. Бармина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С.80-3.
8. Баронова, О.Д. Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией / О. Д. Баронова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 25-31.
9. Баронова, О.Д. Отдаленные результаты применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для выявления туберкулеза в

Ставропольском крае / О.Д. Баронова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 22-27.

10. Борзакова, С.Н. Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом / С.Н. Борзакова, А.Р. Рейзис // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 91-97.

11. Бородулина, Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современные рекомендации / Е.А. Бородулина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – Т. 49, № 2. – С. 29-33.

12. Васильева, И.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в российской федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза / И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21.

13. Васильева, И.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза / И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 8-16.

14. Васильева, И.А. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью / И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 7-14.

15. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.

16. Губкина, М.Ф. Характеристика туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта / М.Ф. Губкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 17-22.

17. Губкина, М.Ф. Эффективность ориентированной на пациента химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей из эпидемических очагов

- туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью / М.Ф. Губкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 20-25.
18. Зинченко, Ю.С. Туберкулез сегодня: основные направления исследований по профилактике, диагностике и лечению / Ю.С. Зинченко [и др.] // Russian Biomedical Research. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 24-34.
19. Иванова, Д.А. Отменить или подождать? : показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 47-54.
20. Иванова, Д.А. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29.
21. Игнатьева, В.И. Клинико-экономическое моделирование результатов использования T-SPOT.TB у иммуносупрессированных детей / В.И. Игнатьева [и др.] // Фармакоэкономика. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 12-19.
22. Ким, М.Е. Противотуберкулезные лекарственные формы: ассортимент, основные преимущества, перспективы технологического совершенствования / М.Е. Ким, К.Б. Мурзагулова, Э.Ф. Степанова // Фармация и фармакология. – 2016. – № 3. – С. 38-55.
23. Киселева, И.А. Факторы риска заболеваемости туберкулезом населения Российской Федерации / И.А. Киселева, Э.А. Зайнуллина, Н.Е. Симонович // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 192-200.
24. Клинико-экономический анализ [Текст] / под ред. П. А. Воробьева. – 3-е изд. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 778 с.
25. Клинические рекомендации «Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_4.pdf.
26. Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_1.pdf.

27. Клинические рекомендации «Туберкулез органов дыхания у детей» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_3.pdf.
28. Коломиец, В.М. Фармакоэкономический анализ эффективности основного курса лечения туберкулеза в условиях стационара / В.М. Коломиец [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 1. – С. 45-50.
29. Корецкая, Н.М. Оценка эпидемиологической опасности очагов туберкулезной инфекции для проживающих в них детей по результатам внутрикожных проб / Н.М. Корецкая [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 1. – С. 52-57.
30. Корнева, Н.В. Прогностические факторы развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией / Н.В. Корнева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 6. – С. 14-19.
31. Маркелов, Ю.М. Анализ бюджетных затрат при различной эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Ю.М. Маркелов [и др.] // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2021. – Т. 9. – № 3. – С. 5-9.
32. Маркелов, Ю.М. Клинико-экономические аспекты повышения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / Ю.М. Маркелов, А.С. Лесонен // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 50-54.
33. Михеева, И.В. Сравнительная оценка методов алергодиагностики туберкулеза у детей / И.В. Михеева, Е.Ю. Бурдова, А.А. Мельникова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 88, № 3. – С. 41-44.
34. Нечаева, О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 7-19.
35. Нечаева, О.Б. Туберкулез у детей России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12-20.

36. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.
37. Никифорова, Н.А. Роль факторов риска в развитии туберкулеза у детей из очагов с устойчивостью микобактерий к рифампицину / Н.А. Никифорова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 18-25.
38. Николенко, Н.Ю. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Н.Ю. Николенко, Д.А. Кудлай, Н.П. Докторова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 235-248.
39. Новиков, В.Е. Фармакология гепатопротекторов / В.Е. Новиков, Е.И. Климкина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 2-20.
40. Новиков, В.Е. Фармакоэкономические аспекты химиотерапии детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом / В.Е. Новиков [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 229-235.
41. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения РФ № 109 от 21 марта 2003 г. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/4179360/>.
42. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения РФ № 951 от 29 дек. 2014 г. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/70849840/>.
43. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих [Электронный ресурс] : постановление Правительства РФ № 715 от 1 дек. 2004 г. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/12137881/>.
44. Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и

излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16-17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932 н [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения РФ № 127 н от 13 марта 2019 г. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/72275106/>.

45. Об утверждении стандартов медицинской помощи детям при туберкулезе [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения РФ № 1246 н от 24 ноябр. 2020 г. – Режим доступа:

<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102120023>.

46. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1>.

47. Овсянкина, Е.С. Методы скрининга туберкулезной инфекции у детей и их роль в формировании групп риска и диагностике заболевания / Е.С. Овсянкина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 108-115.

48. Овсянкина, Е.С. Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков / Е.С. Овсянкина [и др.] // Рос вестн перинатол и педиатр. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 76-80.

49. Овсянкина, Е.С. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом / Е.С. Овсянкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 20-23.

50. Основные показатели по туберкулезу за 2019 год [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://last.mednet.ru/images/materials/СМТ/tuberkulez-2019.pdf>.

51. Плавинский, С.Л. Оценка клинико-экономической эффективности интерферона-гамма в лечении туберкулеза / С.Л. Плавинский, П.И. Шабалкин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – Т. 22, № 6. – С. 276-280.

52. Подгаева, В.А. Фармакоэкономическая оценка стоимости стационарного лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / В.А. Подгаева [и др.] // Фармакоэкономика. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 71-72.

53. Примерный перечень основных лекарственных средств, 21-й перечень [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331990/WHO-EURO-2020-476-40211-53802-rus.pdf>.
54. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений Российской Федерации за 2015-2016 годы [Текст]: (статистические материалы). – М.: ЦНИИОИЗ, 2017. – 102 с.
55. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений Российской Федерации за 2016-2017 годы [Текст]: (статистические материалы). – М.: ЦНИИОИЗ, 2018. – 95 с.
56. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений Российской Федерации за 2017-2018 годы [Текст]: (статистические материалы). – М.: ЦНИИОИЗ, 2019. – 101 с.
57. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений Российской Федерации за 2018-2019 годы [Текст]: (статистические материалы). – М.: ЦНИИОИЗ, 2020. – 99 с.
58. Самойлова, А.Г. Противотуберкулезный антибиотик рифапентин: перспективы клинического использования / А.Г. Самойлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 55-61.
59. Солодун, И.Ю. Клинико-экономический анализ применения метода диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков с использованием аллергена туберкулезного рекомбинантного / И.Ю. Солодун [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 49-56.
60. Старшинова, А.А. Применение гепатопротекторов на фоне химиотерапии туберкулеза: обзор отечественных и зарубежных исследований / А.А. Старшинова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 63-69.
61. Старшинова, А.А. Туберкулез в условиях новой коронавирусной инфекции / А.А. Старшинова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 105-109.

62. Суходольская, В.В. Некоторые аспекты проблемы профилактики туберкулеза у детей раннего возраста (обзор зарубежной литературы) / В.В. Суходольская // Научные ведомости Серия Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41, № 2. – С. 327-337.
63. Токтогонова, А.А. Опыт применения краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / А.А. Токтогонова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 36 41.
64. Туберкулез у детей и подростков [Текст] / под ред. В.А. Аксеновой. – М., 2007. – 272 с.
65. Тюлькова, Т.Е. Многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование применения комбинированных противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом легких / Т.Е. Тюлькова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 46-56.
66. Тюлькова, Т.Е. Особенности диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей / Т.Е. Тюлькова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 67-68.
67. Усачева, Н.Э. Нормативно-правовое регулирование в области оказания противотуберкулезной помощи детям и подросткам / Н.Э. Усачева [и др.] // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2018. – № 1. – С. 11-25.
68. Усачева, Н.Э. Структурные изменения российского фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов / Н.Э. Усачева [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 245-254.
69. Фармакоэкономика [Текст] / под ред. Р. И. Ягудиной, А. Ю. Куликова, В. Г. Серпика. – Ростов н/Д : Феникс, 2018. – 237 с.
70. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_5.pdf.

71. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2018.pdf.
72. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec3.pdf.
73. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec4.pdf.
74. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks/tub_deti.pdf
75. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec8.pdf
76. Фролова, Ю.В. Скрининговые обследования детского населения на туберкулезную инфекцию и их эффективность / Ю.В. Фролова, Т.В. Мякишева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 148-152.
77. Фтизиатрия [Текст] : нац. рук. / под ред. М. И. Перельмана. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с.
78. Шилова, Е.П. Проявления туберкулезной инфекции у детей при положительной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным / Е.П. Шилова, Л.В. Поддубная, И.М. Степченко // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 32-37.
79. Щегерцов, Д.Ю. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Д.Ю. Щегерцов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43.

80. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономическое исследование лекарственных средств для диагностики туберкулезной инфекции / Р.И. Ягудина, И.Ю. Зинчук // Фармакоэкономика. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 11-15.
81. Ahmed, A. Interferon- γ Release Assays in Children <15 Years of Age / A. Ahmed [et al.] // Pediatrics. – 2020. – Vol. 145, N 1. – e20191930.
82. Athulnadh, B. Review on Pediatric Adverse Effects of First Line Anti-Tubercular Drugs / B. Athulnadh [et al.] // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. – 2020. – Vol. 10, N 6. – P. 216-8.
83. Basu Roy, R. Tuberculosis susceptibility and protection in children / R. Basu Roy [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2019. – Vol. 19, N 3. – P. e96-e108.
84. Borisov, A.S. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection / A.S. Borisov [et al.] // MMWR. Morbidity and mortality weekly report. – 2018. – Vol. 67, N 25. – P. 723–726.
85. Busetto, L. How to use and assess qualitative research methods / L. Busetto, W. Wick, C. Gumbinger // Neurol. Res. Pract. – 2020. – N 2. – P. 14.
86. Campbell, J.R. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis / J.R. Campbell, N. Winters, D. Menzies // BMJ. – 2020. – Vol. 368. – P. m549.
87. D'Ambrosio, L. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review / L. D'Ambrosio [et al.] // J Thorac Dis. – 2017. – Vol. 9, N 7. – P. 2093-2101.
88. Dayal, R. Tuberculosis Burden among Household Pediatric Contacts of Adult Tuberculosis Patients / R. Dayal [et al.] // Indian journal of pediatrics. – 2018. – Vol. 85, N 10. – P. 867-871.
89. Denti, P. Optimizing dosing and fixed-dose combinations of rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide in pediatric patients with tuberculosis: a prospective population pharmacokinetic study / P. Denti [et al.] // Clin Infect Dis. – 2021. – ciab908.

90. Doan, T.N. Cost-effectiveness of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid compared with other standard treatment regimens for latent tuberculosis infection: a decision analysis study / T.N. Doan [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2019. – Vol. 74, N 1. – P. 218-227.
91. Dodd, P.J. Potential effect of household contact management on childhood tuberculosis: a mathematical modelling study / P.J. Dodd [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2018. – Vol. 6, N 12. – P. e1329-e1338.
92. Esposito, S. Efficacy, safety, and tolerability of a 24-month treatment regimen including delamanid in a child with extensively drug-resistant tuberculosis / S. Esposito [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95, N 46. – P. e5347.
93. Faust, L. The Roll-out of Child-friendly Fixed-dose Combination TB Formulations in High-TB-Burden Countries: A Case Study of STEP-TB / L. Faust [et al.] // *J Epidemiol Glob Health.* – 2019. – Vol. 9, N 3. – P. 210-216.
94. Fox, G.J. Household contact investigation to improve tuberculosis control / G.J. Fox, P.J. Dodd, B.J. Marais // *Lancet Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19, N 3. – P. 235-237.
95. Fox, G.J. Latent tuberculous infection in household contacts of multidrug-resistant and newly diagnosed tuberculosis / G.J. Fox [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* – 2017. – Vol. 21, N 3. – P. 297-302.
96. Fox, G.J. Preventing the spread of multidrug-resistant tuberculosis and protecting contacts of infectious cases / G.J. Fox [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2017. – Vol. 23, N 3. – P. 147-153.
97. Fraser, A. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multipledrug-resistant pulmonary tuberculosis / A. Fraser [et al.] / *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2006. – N 2. – CD005435.
98. Ghadiri, K. Comparison between Quanti-FERON-TB Gold In-Tube test and tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis in children: A cross-section study / K. Ghadiri [et al.] // *J Acute Dis [serial online].* – 2020. – Vol. 9, N 2. – P. 73-77.

99. Ghosh, S. Compassionate use of delamanid in adults and children for drug-resistant tuberculosis: 5-year update / S. Ghosh [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2021. – Vol. 57, N 5. – 2002483.
100. Global tuberculosis report 2019 [Electronic resource] / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2019. – 283 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565714>.
101. Global tuberculosis report 2021 [Electronic resource] / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2021. – 57 p. – URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>.
102. Grandjean, L. Tuberculosis in household contacts of multidrug – resistant tuberculosis patients / L. Grandjean [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 9, N 15. – P. 1164-1169.
103. Haley, C.A. Novel 6-Month Treatment for Drug-Resistant Tuberculosis, United States / C.A. Haley [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 27, N 1. – P. 332-334.
104. Haley, C.A. Treatment of Latent Tuberculosis Infection / C.A. Haley // *Microbiol Spectr.* – 2017. – Vol. 5, N 2.
105. Hamada, Y. Framework for the evaluation of new tests for tuberculosis infection / Y. Hamada [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2021. – Vol. 58, N 2. – P. 2004078.
106. Hatzenbuehler L.A. Treatment of tuberculosis infection in children / L.A. Hatzenbuehler, J.R. Starke // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. – 2018. – Vol. 16, N 9. – P. 695-708.
107. Huynh, J. Multidrug-resistant tuberculosis infection and disease in children: a review of new and repurposed drugs / J. Huynh, B.J. Marais // *Ther Adv Infect Dis.* – 2019. – N 6, P. 2049936119864737.
108. Jo, Y. Cost-effectiveness of scaling up short course preventive therapy for tuberculosis among children across 12 countries / Y. Jo [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 31. – P. 100707.

109. Johnson, K.T. Cost-effectiveness of Preventive Therapy for Tuberculosis With Isoniazid and Rifapentine Versus Isoniazid Alone in High-Burden Settings / K.T. Johnson [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 67, N 7. – P. 1072-1088.
110. Kempker, R.R. Clinical Outcomes Among Patients With Drug-resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline- or Delamanid-Containing Regimens / R.R. Kempker [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 71, N 9. – P. 2336-2344.
111. Kendall, E.A. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis / E.A. Kendall, M.O. Fofana, D.W. Dowdy // *Lancet Respir Med*. – 2015. – Vol. 3, N 12. – P. 963-972.
112. Kendall, E.A. What will it take to eliminate drug-resistant tuberculosis? / E.A. Kendall [et al.] // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2019. – Vol. 23, N 5. – P. 535-546.
113. Laghari, M. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis / M. Laghari [et al.] // *Int J Mycobacteriol [serial online]*. – 2020. – Vol. 9, N 3. – P. 281-288.
114. Lapphra, K. Performance and correlation of QuantiFERON-TB Gold, T-SPOT.TB and tuberculin skin test in young children with tuberculosis exposure or tuberculosis disease / K. Lapphra [et al.] // *Asian Pac J Trop Med [serial online]*. – 2020. – Vol. 13, N 9. – P. 423-5.
115. Lima, G.C. Efficacy and safety of a four-drug fixed-dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / G.C. Lima [et al.] // *Braz J Microbiol*. – 2017. – Vol. 48, N 2. – P. 198-207.
116. Malik, A.A. Tuberculosis Preventive Therapy for Individuals Exposed to Drug-resistant Tuberculosis: Feasibility and Safety of a Community-based Delivery of Fluoroquinolone-containing Preventive Regimen / A.A. Malik [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 70, N 9. – P. 1958–1965.
117. Marks, S.M. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant

Tuberculosis / S.M. Marks, S.R. Mase, S.B. Morris // Clin Infect Dis. – 2017. – Vol. 64, N 12. – P. 1670-1677.

118. Martinez, L. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis / L. Martinez [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, N 10228. – P. 973-984.

119. Migliori, G.B. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network / G.B. Migliori [et al.] // International journal of infectious diseases. – 2020. – 92S. – P. S15-S25.

120. Nahid, P. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline / P. Nahid [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2019. – Vol. 200, N 10. – P. e93-e142.

121. Nathavitharana, R.R. Treatment as prevention and other interventions to reduce transmission of multidrug-resistant tuberculosis / R.R. Nathavitharana [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2019. – Vol. 23, N 4. – P. 396-404.

122. Njire, M. Pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis: Review and update / M. Njire [et al.] // Advances in medical sciences. – 2016. – Vol. 61, N 1. – P. 63-71.

123. Novikov, V.E. Modern approaches to pharmacotherapy of tuberculosis infection in children / V.E. Novikov, N.E. Usacheva, T.V. Myakisheva // Research Results in Pharmacology. – 2021. – Vol. 7, N 4. – P. 47–53.

124. Padmapriyadarsini, C. Is Chemoprophylaxis for Child Contacts of Drug-Resistant TB Patients Beneficial? A Systematic Review / C. Padmapriyadarsini [et al.] // Tuberc Res Treat. – 2018. – 3905890.

125. Pease, C. Cost-effectiveness analysis of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid compared to isoniazid monotherapy in a Canadian arctic setting / C. Pease [et al.] // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11, N 5. – P. e047514.

126. Pease, C. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic

review with network meta-analyses / C. Pease [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2017. – Vol. 17. – P. 265.

127. Purchase, S.E. Acceptability of a Novel Levofloxacin Dispersible Tablet Formulation in Young Children Exposed to Multidrug-resistant Tuberculosis / S.E. Purchase [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2019. – Vol. 38, N 6. – P. 608-610.

128. Roadmap towards ending TB in children and adolescents [Electronic resource] / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2018. – 32 p. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274374/9789241514668-eng.pdf>.

129. Santos, J.C. Preventive therapy compliance in pediatric tuberculosis - A single center experience / J.C. Santos [et al.] // *Pulmonology.* – 2020. – Vol. 26, N 2. – P. 78-83.

130. Scriba, T.J. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial / T.J. Scriba [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21, N 3. – P. 354-365.

131. Seddon, J.A. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP) / J.A. Seddon [et al.] // *Trials.* – 2018. – N 19. – n. pag.

132. Shah, I. Comparison of tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in Bacillus Calmette–Guerin-vaccinated children / I. Shah, J. Kathwate, N.S. Shetty // *Lung India.* – 2020. – Vol. 37, N 1. – P. 24-29.

133. Sharma, S.K. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting / S.K. Sharma [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. e0169539.

134. Singh, B. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis / B. Singh [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 3, N 3. – P. CD012836.

135. Tahan, T.T. Tuberculosis in childhood and adolescence: a view from different perspectives / T.T. Tahan, B.M.A. Gabardo, A.M.O. Rossoni // *Jornal de Pediatria.* – 2020. – Vol. 96, Supp. 1. – P. 99-110.

136. The end TB strategy [Electronic resource] / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2015. – 16 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19>.
137. Tiberi, S. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies / S. Tiberi [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2018. – Vol. 18, N 7. – P. e183-e198.
138. Tonin, F.S. Principles of pharmacoeconomic analysis: the case of pharmacist-led interventions / F.S. Tonin [et al.] // *Pharm Pract (Granada)*. – 2021. – Vol. 19, N 1. – P. 2302.
139. Tseng, S.Y. Hepatotoxicity, efficacy and completion rate between 3 months of isoniazid plus rifapentine and 9 months of isoniazid in treating latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis / S.Y. Tseng [et al.] // *J Chin Med Assoc*. – 2021. – Vol. 84, N 11. – P. 993-1000.
140. Vonasek, B. Screening tests for active pulmonary tuberculosis in children / B. Vonasek [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – N 6. – P. CD013693.
141. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment [Electronic resource] / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2020. – 132 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
142. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment [Electronic resource] / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2020. – 56 p. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf>.
143. WHO operational handbook on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents [Electronic resource] / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2022. – 246 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>.

144. Yuen, C.M. Cost of Delivering 12-Dose Isoniazid and Rifapentine Versus 6 Months of Isoniazid for Tuberculosis Infection in a High-Burden Setting / C.M. Yuen [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73, N 5. – P. e1135–e1141.
145. Zellweger, J.P. Latent tuberculosis and TB control today / J.P. Zellweger // *Clinica Chimica Acta*. – 2019. – S. 1. – n. pag.
146. Zubarioglu, T. Evaluation of QuantiFERON tuberculosis Gold In-Tube assay for diagnosis of active tuberculosis in children / T. Zubarioglu [et al.] // *J Paediatr Child Health*. – 2020. – Vol. 56, N 4. – P. 581-585.

