



## Клинико-экономические аспекты повышения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

Ю. М. МАРКЕЛОВ, А. С. ЛЕСОНЕН

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить клинико-экономическую эффективность химиотерапии больных с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ).

**Материалы и методы.** Изучены численность и структура контингентов больных туберкулезом с МЛУ на территории Республики Карелия с 2008 по 2017 г. Рассчитана клинико-экономическая эффективность лечения пациентов с туберкулезом с МЛУ.

**Результаты.** Снижение числа больных с МЛУ в 2011-2017 гг. в Республике Карелия произошло в основном за счет повышения эффективности лечения больных с впервые выявленным туберкулезом с МЛУ возбудителя. Внедрение методов социальной поддержки (продуктовых наборов) и быстрого определения лекарственной устойчивости к рифампицину на установке Gene Xpert MTB/RIF сопровождалось повышением эффективности лечения – с 37,2% (2013 г.) до 58% (2014 г.), снижением отрывов от лечения и значительным снижением летальности, а также позволило сократить затраты на излечение одного больного туберкулезом с МЛУ с 1,68 млн руб. в 2012 г. до 0,77 млн руб. в 2014 г.

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, эффективность лечения, ПЦР-диагностика

**Для цитирования:** Маркелов Ю. М., Лесонен А. С. Клинико-экономические аспекты повышения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 50-54. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-50-54>

## Clinical and economic aspects of enhanced treatment efficacy of multiple drug resistant tuberculosis

YU. M. MARKELOV, A. S. LESONEN

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

ABSTRACT

**The objective of the study:** To evaluate the clinical and economic efficacy of chemotherapy in patients with newly diagnosed multiple drug resistant tuberculosis (MDR).

**Subjects and methods.** The number and structure of MDR tuberculosis patients living on the territory of the Republic of Karelia from 2008 to 2017 were studied. The clinical and economic efficacy of treatment of MDR tuberculosis patients was assessed.

**Results.** In 2011-2017, decrease in the number of MDR patients in the Republic of Karelia was mainly due to enhanced treatment efficacy of new MDR tuberculosis cases. The introduction of social support methods (food parcels) and express drug sensitivity testing to rifampicin using the Gene Xpert MTB/RIF was associated with higher treatment efficacy – from 37.2% (2013) to 58% (2014), the lower rate of treatment defaults, and significant decrease in mortality, as well as reduction of costs for curing of one MDR tuberculosis patient from 1.68 million rubles in 2012 up to 0.77 million rubles in 2014.

**Key words:** tuberculosis, multiple drug resistance, treatment efficacy, PCR diagnostics

**For citations:** Markelov Yu. M., Lesonen A. S. Clinical and economic aspects of enhanced treatment efficacy of multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 9, P. 50-54. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-50-54>

Для корреспонденции:

Маркелов Юрий Михайлович  
E-mail: [markelov@petrsu.ru](mailto:markelov@petrsu.ru)

Correspondence:

Yury M. Markelov  
Email: [markelov@petrsu.ru](mailto:markelov@petrsu.ru)

Клинико-экономические исследования, проведенные ранее, показали, что стоимость стационарного этапа лечения одного пациента с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) в 80-120 раз превышает затраты на лечение одного больного туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ) [2]. Несмотря на высокие затраты на лечение больных с МЛУ-ТБ, эффективность химиотерапии (ХТ) у таких пациентов остается невысокой и составляет 48% по РФ при целевом показателе, принятом Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), 75% [1]. В Ре-

спублике Карелия (РК) эффективность лечения пациентов с МЛУ-ТБ колеблется от 30 до 50%. Основными причинами этого являются поздняя диагностика туберкулеза, длительность определения лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя (более 1-1,5 мес.), отказ пациента от лечения или прерывание его («отрыв от лечения») в результате большой (не менее 20 мес.) продолжительности, а также наличия множества нежелательных явлений от принимаемых препаратов II ряда. Неэффективное лечение МЛУ-ТБ приводит к его дальнейшему распространению и формированию туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ),

которая составляет в РФ 14,3% от числа МЛУ-ТБ и превышает в 1,5 раза данные ВОЗ (ШЛУ-ТБ 9,5-9,7% от всех случаев МЛУ-ТБ) [3, 4].

Цель исследования: оценить клинико-экономическую эффективность ХТ больных с впервые выявленным МЛУ-ТБ.

### Материалы и методы

Материалами исследования послужили статистические данные Республиканского противотуберкулезного диспансера (ГБУЗ «РПТД» РК): Ф. 33 «Движение контингентов больных туберкулезом» – данные раздела 5: «Бактериовыделители, состоящие на учете» с 2008 по 2017 г.; Ф. ВР-5МЛУ (Результаты химиотерапии среди больных с МЛУ по IV режиму) с 2012 по 2016 г., а также результаты определения ЛУ МБТ среди больных с МЛУ МБТ в бактериологической лаборатории ГБУЗ «РПТД» на территории РК. В бактериологической лаборатории ГБУЗ «РПТД» использовались посевы на плотные среды Левенштейна – Йенсена и Финна II, а также на жидкую среду Middlebrook 7H9 с последующей детекцией роста МБТ в системе MGIT-960. До 2014 г. получение культуры и определение ЛУ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) I и II ряда проводились с использованием жидких сред Middlebrook 7H9 с детекцией роста МБТ в системе MGIT-960. С 2014 г. параллельно с детекцией культуры на жидких и плотных средах проводилось определение МБТ и ЛУ к рифампицину (R) на установке Gene Xpert MTB/RIF: при устойчивости к R, ХТ – по IV стандартному режиму с последующей ее коррекцией согласно результатам ЛУ, полученной на жидких средах. Анализ эффективности ХТ проводился в когортах 2012, 2013 и 2014 г. у 38, 43 и 34 больных с впервые выявленным МЛУ-ТБ соответственно. Среди когорт больных сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией составляло от 5,2 до 8,8% и статистически значимо не отличалось. Число больных ШЛУ-ТБ составило в когорте 2012 г. 4/38 (10,5%) больных, 2013 г. – 4/43 (9,3%), 2014 г. – 5/34 (14,7%); туберкулезом с преШЛУ (устойчивость к фторхинолонам): в 2012 г. – 3/38 (7,9%) больных, в 2013 г. – 4/43 (9,3%), в 2014 г. – 4/34 (11,8%). В связи с высокой частотой ЛУ к канамицину всем больным МЛУ-ТБ в стандартный режим ХТ включался капреомицин.

Расчет экономической эффективности лечения одного пациента (N) проводился на основании анализа затрат исходя из числа больных, взятых на лечение по IV режиму (лечение больных МЛУ-ТБ), и фактических результатов лечения. Длительность и стоимость стационарного этапа лечения рассчитаны исходя из средней длительности пребывания в стационаре больных МЛУ-ТБ во время I фазы интенсивной ХТ в соответствии с утвержденными бюджетными ассигнованиями ГБУЗ «РПТД» РК и результатов эффективности

лечения согласно общепринятым критериям по следующей формуле:

$$N = \frac{\text{стоимость лечения всех пациентов}}{\text{число излеченных пациентов}}.$$

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с применением описательного анализа.

### Результаты исследования

Анализ динамики числа больных МЛУ-ТБ в РК, состоящих на диспансерном учете (Ф. 33), показан в табл. 1. Сокращение числа больных произошло преимущественно за счет снятия с диспансерного учета пациентов в связи с «абациллированием» (графа 4, табл. 1). Сравнение соотношения, равного 1,26 числа «абациллированных» к умершим от туберкулеза в когорте 2008-2011 гг. («абациллировано» – 111 чел., умерло от туберкулеза – 88 чел.), и такого же соотношения, равного 1,85 когорты 2012-2017 гг. («абациллировано» – 211 чел., умерло от ТБ – 114 чел.), свидетельствует о повышении эффективности лечения больных МЛУ-ТБ в течение последних лет.

Анализ данных больных МЛУ-ТБ, взятых на лечение в 2012-2014 гг. (Ф. ВР-5МЛУ) (табл. 2), показал, что повышение эффективности ХТ наблюдалось в основном среди впервые выявленных больных начиная с 2013 г. При этом в 2014 г. зафиксированы уменьшение «отрывов» от лечения более чем в 2 раза (с 36,8 до 17,6%) и повышение эффективности лечения в 2 раза (с 28,9 до 58%).

Снижению частоты «отрывов» от лечения начиная с 2013 г. способствовало оказание социальной поддержки с использованием продуктовых наборов стоимостью 1 тыс. руб., которые пациенты получали ежемесячно на протяжении II фазы ХТ (амбулаторный этап лечения) при условии регулярного приема ПТП. В среднем на каждого пациента на продуктовые наборы было потрачено 14 тыс. руб.

Повышению эффективности лечения начиная с 2014 г. способствовало внедрение быстрой диагностики устойчивости МБТ к рифампицину (маркеру МЛУ МБТ) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на установке Gene Xpert MTB/RIF.

Проведен анализ влияния социальной поддержки (продуктовых наборов) и внедрения ПЦР-диагностики на клинико-экономическую эффективность ХТ среди 115 больных с впервые выявленным легочным МЛУ-ТБ, взятых на лечение в 2012-2014 гг. (2012 г. – 38 чел.; 2013 г. – 43 чел.; 2014 г. – 34 чел.). При расчете затрат на лечение учитывали стоимость лечения в интенсивной фазе ХТ, проводившейся в стационаре, и в фазе продолжения, проводившейся в амбулаторных условиях (табл. 3).

Стоимость интенсивной фазы включала затраты на лекарственные препараты, обследование, стоимость питания и пребывания в стационаре с учетом стоимости одного койко-дня в стациона-

Таблица 1. Динамика больных ТБ с МЛУ, состоящих на диспансерном учете в Республике Карелия (по Ф. 33, табл. 2 500)

Table 1. Changes in MDR TB patients registered in the Republic of Karelia (Form no. 33, Table 2500)

Год	Впервые выявленные	Прогрессирование	Рецидив	Абациллирование	Умерло от туберкулеза	Умерло от других причин	Прибыло из других регионов	Выбыло	Наблюдалось на конец года на диспансерном учете
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2008	29	19	6	35	21	8	13	7	160
2009	39	27	4	20	35	7	16	8	174
2010	46	20	5	26	21	7	15	17	188
2011	39	18	5	30	11	8	13	12	201
2012	35	17	4	32	24	15	7	4	182
2013	26	18	4	40	17	13	7	18	142
2014	41	12	6	34	18	7	2	7	134
2015	35	16	8	35	22	7	6	12	121
2016	39	8	6	51	24	8	9	7	91
2017	27	8	5	19	9	14	4	3	90
Всего за 2008-2017 гг.	356	163	53	322	202	94	92	95	1 483
% к состоящим на диспансерном учете на конец года	24	11	3,6	21,7	13,6	6,3	6,2	6,4	100

Таблица 2. Результаты лечения новых случаев ТБ с МЛУ в Республике Карелия (2012-2014 гг.)

Table 2. Treatment outcomes of new MDR TB cases in the Republic of Karelia (2012-2014)

Показатель	Новые случаи больных МЛУ-ТБ					
	2012 г.		2013 г.		2014 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эффективная химиотерапия	11	28,9	16	37,2	21	58
Неэффективная химиотерапия	3	7,9	3	7	3	8,8
Отрыв от лечения	14	36,8	7	16,3	6	17,6
Умерли от туберкулеза	7	18,4	12	27,9	2	5,8
Умерли от других причин	0	0	3	7	1	2,9
Выбыли	3	7,9	2	4,7	1	2,9
Итого	38	100	43	100	34	100

ре. Стоимость лекарственных препаратов в сутки на одного больного составляла 602,6 руб. (пиразинамид – 5,0 руб., левофлоксацин – 154,0 руб., протионамид – 13,0 руб., циклосерин – 143,0 руб., капреомидин – 130,0 руб., аминосалициловая кислота – 157,6 руб.). Количество доз в интенсивной фазе составляло 240, стоимость ХТ – 144 624,0 руб. соответственно. Количество койко-дней (120) рассчитывали, исходя из сроков среднего пребывания на койке больных МЛУ-ТБ и прекращения бактериовыделения (по бактериоскопии). На данный койко-день влияли также показатели высокой летальности и частые отрывы от лечения, что сокращало средние сроки пребывания в стационаре. Стоимость 1 койко-дня в стационаре составляла 1 500,0 руб. и складывалась из стоимости питания – 150 руб., коммунальных услуг, оплаты труда медицинского персонала и др. Стоимость обследования одно-

го больного составляла 10 918,0 руб. и, согласно утвержденным стандартам, включала бактериоскопию мокроты, посев мокроты на плотные среды с определением ЛУ МБТ, клинический анализ крови каждый месяц, обзорную рентгенограмму грудной клетки, рентгенотомографическое исследование каждые 2 мес., биохимическое исследование крови (АЛТ, АСАТ, тимоловые пробы, билирубин), электрокардиографию, общий анализ мочи, анализ крови на ВИЧ, RW, HCV, HBS. Стоимость определения ЛУ МБТ к ПТП I и II ряда в системе MGIT-960 (получение культуры и определение ЛУ к ПТП I и II ряда) составляла 14 700 руб. Таким образом, общая стоимость затрат на пациента в период интенсивной фазы ХТ составила 368 224,0 руб. (табл. 3).  
Стоимость II фазы лечения включала затраты на лекарственную терапию и обследование. Стоимость лекарственных препаратов на одного

больного в сутки составляла 315,0 руб. (пиразинамид – 5,0 руб., левофлоксацин – 154,0 руб., протионамид – 13,0 руб., цикloserин – 143,0 руб.). Количество доз во II фазе 360, стоимость ХТ составляла 113 400,0 руб. на одного пациента соответственно. Стоимость обследования в период амбулаторного лечения – 6 086,0 руб., общая стоимость в период амбулаторного лечения составила 119 486,0 руб. соответственно (табл. 3).

Таким образом, общая стоимость проведения лечения одного пациента с МЛУ-ТБ, включая за обе фазы ХТ без применения социальной поддержки (продуктовых наборов) и использования ПЦР-диагностики, составляет 487 728,0 руб. (табл. 3). Учитывая число больных, взятых на лечение в 2012 г. (38 чел.), в 2013 г. (43 чел.), в 2014 г. (34 чел.), предполагаемые затраты составили в 2012 г. 18 533 664 руб., в 2013 г. – 20 972 304 руб. в 2014 г. – 16 582 752 руб. С учетом стоимости продуктовых наборов в размере 14 тыс. руб. на каждого пациента затраты в 2013 г. увеличились до 21 574 304 руб. С учетом количества излеченных пациентов (в 2012 г. – 11 чел., в 2013 г. – 16 чел.) затраты на излечение 1 пациента в 2012 г. составили 1 684 878 руб., в 2013 г. – 1 348 394 руб. Начиная с 2014 г. пациентам перед началом ХТ в обязательном порядке проводилась ПЦР-диагностика ЛУ МБТ к рифампицину на установке Gene Xpert МТБ/RIF. С учетом того, что это позволяло сократить время определения устойчивости к рифампицину (маркеру МЛУ МБТ) на 21 день по сравнению с использованием MGIT-960, расчет затрат на лечение пациента скорректирован: сокращена длительность пребывания пациента в стационаре на 21 день и добавлена стоимость 1 ПЦР-исследования (3 500 руб.), что дало экономию в 28 тыс. руб. (затраты на 1 день пребывания в стационаре 1 500 руб. × 21) – 3 500 руб.) Стоимость лечения всех пациентов в 2014 г. с использованием продуктовых наборов и применением метода ПЦР-диагностики составила 16 106 752,0 руб. = ((487 728,0 – 1500 × 21) + 14 000 + 3500) × 34. Применение метода ПЦР-диагностики позволило сэкономить за 2014 г. 952 тыс. руб. (17 058 752,0 руб. – 16 106 752,0 руб.).

Клинико-экономическая эффективность, отражающая показатель фактически затраченных средств на лечение за определенный период к числу излеченных пациентов, в 2012 г. составила

1 684 878 руб. на одного излеченного пациента, в 2013 г. – 1 348 394 руб., в 2014 г. – 766 988 руб. при этом число пациентов, взятых на лечение в 2014 г., составило 34 человека, а число излеченных – 21 человек (эффективность лечения – 58%). На рисунке представлена динамика затрат на излечение 1 пациента с впервые выявленным МЛУ-ТБ с 2012 по 2014 г.



Рис. Стоимость излечения одного пациента с впервые выявленным МЛУ-ТБ, млн руб.

Fig. Costs of curing one patient with newly diagnosed MDR TB, million rubles

Таким образом, использование продуктовых наборов и быстрого определения ЛУ МБТ к рифампицину (маркеру МЛУ) на установке Gene Xpert МТБ/RIF сопровождалось повышением эффективности ХТ с 37,2 до 58% и сокращением затрат на излечение 1 пациента в 1,75 раза (с 1 348 394 руб. в 2013 г. до 766 988 руб. в 2014 г.). Как показало исследование, число излеченных пациентов в 2014 г. при введении ПЦР-диагностики увеличилось на 20,8% по сравнению с 2013 г., в том числе и за счет значительного сокращения летальности (с 27,9% в 2013 г. до 5,8% в 2014 г. из-за быстрого назначения адекватной ХТ) (табл. 2).

Заключение

В течение 2011-2017 гг. в РК число больных МЛУ-ТБ, находящихся на конец года под диспансерным наблюдением, уменьшилось в 2 раза за счет увеличения числа пациентов, снятых с диспансер-

Таблица 3. Затраты при лечении одного пациента с МЛУ ТБ  
Table 3. Treatment costs per one MDR TB patients

Прямые затраты	Интенсивная фаза ХТ	Фаза продолжения ХТ
Стоимость койко-дней (120 дней) в том числе питание, руб.	198 000	-
Обследование, руб.	10 918	6 086
Получение культуры МБТ и определение ЛУ на MGIT-960, руб.	14 700	
Лекарственные препараты, руб.	144 624	113 400
Общая стоимость, руб.	368 244	119 486
Итого за 2 фазы, руб.	487 728	

ного наблюдения в связи с «абациллированием», показатель соотношения «абациллированных» пациентов к умершим от туберкулеза увеличился с 1,26 до 1,85. Снижение числа больных МЛУ-ТБ, находящихся на конец года под диспансерным наблюдением, произошло в основном за счет повышения эффективности их лечения. Выявление устойчивости МБТ к рифампицину методом ПЦР на установке Gene Xpert МБТ/RIF позволило ускорить

назначение ХТ по IV режиму, что сократило сроки стационарного лечения и в сочетании с социальной поддержкой (продуктовые наборы) сократило затраты на излечение одного пациента с МЛУ-ТБ с 1,3 млн до 738 тыс. руб. Установленное повышение эффективности ХТ и сокращение сроков пребывания больных в стационаре сочеталось со снижением частоты «отрывов» от лечения и значительным снижением показателя летальности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с МЛУ возбудителя в странах мира и в РФ // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-19.
2. Маркелов Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в Карелии // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 11-17.
3. Маркелов Ю. М., Вязовая А. А., Журавлев В. Ю., Марьяндышев А. О. Генотипическая характеристика микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Карелии: Ученые записки Петрозаводского государственного университета. «Серия естественные и технические науки». – 2010. – № 6 (111). – С. 31-33.
4. Маркелов Ю. М., Лесонен А. С., Костина О. Клинико-экономическая эффективность использования полимеразной цепной реакции – методики Gene Xpert в диагностике и лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 57-58.

#### REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. MDR tuberculosis in the Russian Federation and other countries. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5-19. (In Russ.)
2. Markelov Yu.M. Clinical and epidemiological specifics of multiple drug resistant tuberculosis and causes of its transmission in Karelia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 8, pp. 11-17. (In Russ.)
3. Markelov Yu.M., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Maryandyshev A.O. Genotyping characteristics of multiple drug resistant tuberculous mycobacteria in Karelia. *Uchenye Zapiski Petrozavodskogo Gosudarstvennogo Universiteta, Seriya Estestvennye i Tekhnicheskie Nauki*, 2010, no. 6 (111), pp. 31-33. (In Russ.)
4. Markelov Yu.M., Lesonen A.S., Kostina O. Clinical and economic efficiency of using polymerase chain reaction – Gene Xpert method in the diagnosis and treatment of multiple drug resistant tuberculosis. *Farmakoekonomika: Teoriya i Praktika*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 57-58. (In Russ.)

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»,  
185910, г. Петрозаводск, просп. Ленина, д. 33.

##### **Маркелов Юрий Михайлович**

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры  
факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных  
болезней и эпидемиологии.

E-mail: markelov@petrsu.ru

##### **Лесонен Анна Сергеевна**

кандидат фармацевтических наук,  
доцент кафедры фармакологии,  
организации и экономики фармации.

Тел.: 8 (8142) 76-98-71.

E-mail: kuzmanna@mail.ru

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petrozavodsk State University,  
33, Lenina Ave.,  
Petrozavodsk, 185910.

##### **Yury M. Markelov**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,  
Professor of the Faculty Department for Therapy,  
Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology.

Email: markelov@petrsu.ru

##### **Anna S. Lesonen**

Candidate of Pharmaceutical Sciences,  
Associate Professor of the Department of Pharmacology,  
Organization and Economics of Pharmacy.

Phone: +7 (8142) 76-98-71.

Email: kuzmanna@mail.ru

Поступила 14.10.2019

Submitted as of 14.10.2019