

На правах рукописи

О. Бар

Баронова Ольга Дмитриевна

**Пути совершенствования профилактики, выявления
и диагностики туберкулеза у детей, подростков, лиц молодого возраста**

14.01.16 – Фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Аксенова Валентина Александровна
Кудлай Дмитрий Анатольевич

Официальные оппоненты:

Шовкун Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующая кафедрой

Довгалоук Ирина Фёдоровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопедиатрия», главный внештатный детский специалист фтизиатр Министерства здравоохранения Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе

Морозова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «18» мая 2022 года в 11:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.06 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, ул. Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук



Павлова Ольга Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. В современной патологии инфекционных заболеваний туберкулез остается важной проблемой системы здравоохранения. Провозглашенная ВОЗ «Глобальная стратегия по туберкулезу после 2015 года» направлена на ликвидацию эпидемии туберкулеза [Равилоне М. К., Коробицин М. К., 2016; Global tuberculosis report 2014, WHO Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/91355>].

В Российской Федерации отмечается улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу среди всех возрастных категорий, в том числе детей и подростков [Аксенова В. А. и соавт. 2014; 2016; 2019; 2021; Васильева И. А. и соавт., 2017; Нечаева О. Б., 2018; 2020]. Внедрение в клиническую практику новых методов диагностики, таких как иммунодиагностический тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, спиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография, ускоренные этиологические методы исследования, – все это позволило значительно улучшить выявление активного и латентного туберкулеза среди детского населения [Аксенова В. А. и соавт., 2019; Барышникова Л. А. и соавт., 2017; Киселев В. И., 2009; Слогоцкая Л. В. и соавт., 2013; 2017; 2019; 2021; Старшинова А. А. и соавт., 2019]. Однако в субъектах Северо-Кавказского региона сохраняется ряд нерешенных проблем, таких как несвоевременная диагностика локальных форм туберкулеза у детей и подростков, высокий уровень заболеваемости туберкулезом среди детей из групп риска, особенно из очагов туберкулезной инфекции. Поиск новых подходов к профилактике и раннему выявлению туберкулеза среди детского населения с учетом региональных особенностей в настоящее время продолжается [Аксенова В. А., Севостьянова Т. А., 2015; Барышникова Л. А. и соавт., 2015; 2019; Богородская Е. М. и соавт., 2014; Довгалюк И. Ф., 2015; Кудлай Д. А. и соавт., 2020].

Наряду с внедрением новых диагностических технологий одним из главных компонентов многих национальных программ борьбы с туберкулезом является превентивное лечение пациентов с латентной туберкулезной инфекцией [Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией / ВОЗ, 2015; Краснов В. А. и соавт., 2016]. В современных условиях особое значение приобретает безопасность превентивного лечения детей, а также возможность применения противотуберкулезных препаратов пролонгированного действия [Борисов А. С., 2018; Самойлова А. Г. и соавт.,

2018; Sterling T. R. et al., 2010; 2011; 2015]. В связи с этим представляется актуальным изучение частоты развития нежелательных явлений при назначении различных схем превентивного лечения с анализом экономических затрат на организацию курса лечения.

Использование новой схемы превентивного лечения с включением изониазида и рифапентина приводит к снижению медикаментозной нагрузки путем приема противотуберкулезных препаратов 1 раз в неделю в течение трех месяцев, а также сохранения контроля со стороны медицинских работников за каждой принятой дозой препаратов. Важна также оценка риска развития активного туберкулеза и медико-экономической эффективности у детей, получивших химиотерапию изониазидом и рифапентином. Все вышеизложенное обусловило цель работы.

Цель исследования. Повышение эффективности методов профилактики, выявления и диагностики туберкулеза среди детей, подростков, лиц молодого возраста, оптимизация превентивного лечения пациентов с латентной туберкулезной инфекцией.

Задачи исследования

1. Изучить особенности эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Ставропольском крае в 1990–2019 гг. Оценить региональные особенности распространения туберкулеза среди детского населения Северо-Кавказского федерального округа.
2. Провести анализ результатов использования новой модели скрининга туберкулеза с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и последующей технологией лучевого исследования в Северо-Кавказском федеральном округе и его субъектах.
3. Дать социальную и клинико-эпидемиологическую характеристику группе детей, сформированной по положительным результатам кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.
4. Оценить эффективность и безопасность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией с использованием комбинации изониазида и рифапентина.
5. Проанализировать медико-экономическую эффективность превентивного лечения при использовании различных схем химиотерапии.
6. Изучить возможность использования кожной иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным с целью мониторинга эффективности

превентивного лечения у детей и лиц 18–24 лет.

Научная новизна. На основе сравнительного анализа и динамического наблюдения в 1990–2019 гг. выявлены региональные особенности развития эпидемии туберкулеза и определены факторы, влияющие на распространение туберкулеза среди детского населения в Северо-Кавказском федеральном округе, Ставропольском крае в сравнении с Российской Федерацией.

Комплексно изучены на примере Северо-Кавказского региона отдаленные результаты внедрения скрининга туберкулеза у детей с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Впервые дана социальная и клинико-эпидемическая характеристика группы детей, сформированной по положительным результатам кожной иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Впервые в РФ внедрена схема превентивного лечения лиц с латентной туберкулезной инфекцией с использованием изониазида и рифапентина. Доказана высокая эффективность и безопасность комбинации изониазида и рифапентина в сравнении с традиционными схемами превентивного лечения. Обоснована медико-экономическая целесообразность внедрения новой схемы превентивного лечения с изониазидом и рифапентином, при использовании которой уменьшаются затраты на лекарственные препараты для купирования побочных реакций и клинико-лабораторные исследования в случае развития нежелательных явлений.

Изучена динамика результатов иммунодиагностики с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у пациентов, получивших превентивное лечение.

Теоретическая и практическая значимость работы. Определены приоритетные направления профилактической работы среди детского населения Северо-Кавказского региона в условиях снижения эпидемии туберкулеза.

Внедрена новая модель скрининга с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и последующей технологией лучевого исследования в Северо-Кавказском регионе и субъектах округа.

Внедрена новая модель скрининга с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным среди лиц 18–24 лет в Ставропольском крае.

Обоснована медико-экономическая целесообразность использования схемы

превентивного лечения детей и подростков с ЛТИ в комбинации изониазида и рифапентина с целью оптимизации профилактических противотуберкулезных мероприятий.

Изданы в 2020 году Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», которые были одобрены Научно-практическим советом Минздрава России. В них отражены вопросы по использованию пролонгированного противотуберкулезного препарата рифапентин в схемах лечения активного туберкулеза у детей.

Подготовлены изменения для новой редакции Клинических рекомендаций «Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции у детей». В новой редакции Клинических рекомендаций будут отражены результаты проведенного исследования с использованием комбинации изониазида и рифапентина для организации химиотерапии детям с латентной туберкулезной инфекцией.

Методология и методы диссертационного исследования. Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее задачу повышения эффективности профилактики, выявления и диагностики туберкулеза у детей Северо-Кавказского региона, Ставропольского края. В качестве объектов исследования рассмотрены статистические показатели, характеризующие эпидемическую ситуацию по туберкулезу (заболеваемость, распространенность, смертность, охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез и др.). Единицы наблюдения: впервые выявленные больные с туберкулезом различных локализаций в возрасте 0–17 лет; впервые выявленные больные туберкулезом органов дыхания в возрасте 0–17 лет; пациенты с латентной туберкулезной инфекцией 0–17 лет; впервые выявленные больные туберкулезом органов дыхания 18–24 лет; лица с латентной туберкулезной инфекцией в возрасте 18–24 лет. Предмет исследования: оптимизация профилактических и лечебно-диагностических противотуберкулезных мероприятий у детей и лиц молодого возраста в Северо-Кавказском федеральном округе, в Ставропольском крае. Гипотеза исследования: изучение региональных особенностей организации профилактики, диагностики и своевременного выявления туберкулеза у детей, лиц молодого возраста, разработка путей решения имеющихся проблем на текущем этапе развития эпидемической ситуации по туберкулезу. Внедрение на основании полученных результатов научно обоснованных рекомендаций по совершенствованию специализированной противотуберкулезной медицинской помощи, что приведет к снижению заболеваемости туберкулезом детей и

лиц 18–24 лет.

Для установления влияния эпидемиологических и медико-социальных факторов на заболеваемость туберкулезом среди детского населения осуществлен ретроспективный анализ форм государственного статистического наблюдения (ФГСН № 8, № 33 и № 30), данных годовых отчетов ККПТД, субъектов СКФО – всего 195 документов.

Проведен экспертный анализ первичной учетной документации (медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом – ф. № 081/у, медицинская карта стационарного больного – ф. № 003/у) с целью изучения структуры клинических форм туберкулеза. Взяты в исследование 1 318 случаев заболевания туберкулезом органов дыхания СК в возрасте 0–17 лет (794 ребенка в возрасте 0–14 лет и 524 подростка). Для сравнительной характеристики выбраны два временных периода: 2000–2009 гг. и 2010–2019 гг., так как в эти периоды модели скрининга туберкулеза среди детей были различными. Проведена сравнительная оценка клинической структуры детей 0–17 лет СКФО в 2018–2019 гг. (388 человек). Дизайн исследования: сплошное, ретроспективное.

Проведено открытое проспективное одноцентровое исследование эффективности и безопасности лечения пациентов с ЛТИ с использованием изониазида и рифапентина в амбулаторных условиях (основная группа составила 87 человек). Для формирования контрольной группы пациентов, которым проводилось превентивное лечение с использованием традиционных схем, использованы ретроспективные данные медицинских карт стационарных больных – ф. № 003/у и медицинских карт амбулаторного больного туберкулезом – ф. № 081/у – 305 детей в возрасте 0–17 лет с латентной туберкулезной инфекцией.

Также исследована частота выявления ЛТИ у лиц в возрасте 18–24 лет из медицинской группы риска (4 159 человек) и среди студентов вузов (4 139 человек). Проведена оценка эффективности превентивного лечения лицам в возрасте 18–24 года с ЛТИ (141 человек) по результатам кожного теста с АТР и частоте развития активного туберкулеза.

Для решения поставленных в диссертационном исследовании цели и задач были использованы методы эмпирического исследования (описание, наблюдение, измерение и сравнение), специальные (клинико-лабораторные, этиологические, лучевые) и статистические. Статистическая обработка результатов, полученных в ходе

исследования, включала в себя описательную статистику: вычисляли среднее арифметическое значение и его стандартное отклонение ($M \pm s$), 95 % доверительный интервал (ДИ) для разницы средних, также рассчитывали медиану (Me). В зависимости от вида полученных результатов сравнительную оценку достоверности различий проводили с использованием t-критерия Стьюдента, метода четырехпольных таблиц с вычислением критерия χ^2 Пирсона, отношения шансов (ОШ). Для оценки эпидемиологических показателей за многолетний период (30 лет) проведен регрессионный анализ. Нулевая гипотеза об отсутствии различий (p) отвергалась при значении статистики критериев $p < 0,05$. Полученные результаты статистической обработки материалов исследования представлены в виде таблиц и диаграмм, построение которых осуществлено в программе Excel с последующим использованием редактора Microsoft Word.

Положения, выносимые на защиту:

1. Анализ эпидемиологических показателей по туберкулёзу в Северо-Кавказском регионе и Ставропольском крае свидетельствует о позитивных тенденциях среди детского населения. Однако сохраняется высокий уровень показателя заболеваемости туберкулезом детей из фтизиатрических групп риска (IV и VI группы диспансерного наблюдения), а также практически ежегодно регистрируются случаи заболевания туберкулезом среди детей до 1 года, что требует улучшения работы среди будущего окружения новорожденных, а также в очагах туберкулезной инфекции.
2. Внедрение новой модели скрининга туберкулеза среди детского населения Северо-Кавказского федерального округа и его субъектов привело к снижению заболеваемости туберкулезом детей и подростков, улучшению клинической структуры туберкулеза органов дыхания с преимущественным выявлением ограниченных форм туберкулеза, не представляющих эпидемическую опасность для окружающих.
3. Комбинация препаратов изониазида и рифапентина является эффективной и безопасной для пациентов с латентной туберкулезной инфекцией при сохранении чувствительности к препаратам первого ряда у предполагаемого источника инфекции. Снижение медикаментозной нагрузки при кратности приема противотуберкулезных препаратов 1 раз в неделю (всего 12 приемов) способствует повышению приверженности детей и их родителей к химиотерапии.
4. С целью оценки эффективности превентивного лечения необходимо

проводить мониторинг результатов иммунодиагностической пробы с АТР через 12 и 24 месяца наблюдения.

5. Внедрение новой модели скрининга с использованием иммунодиагностической пробы с АТР у лиц в возрасте 18–24 лет позволяет своевременно выявлять пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, активным туберкулезом на стадии малых форм.

Степень достоверности. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом выборки, использованием принципов доказательной медицины и современных методов исследования. Научные выводы отвечают поставленным в работе задачам. Рекомендации, сформулированные по результатам проведенных исследований, подкреплены фактическими данными, отраженными в приведенных таблицах и рисунках. Интерпретация результатов исследования проведена с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: межрегиональной конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза в ЮФО и СКФО» (Кисловодск, 2014); научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезной инфекции у детей, подростков, взрослого населения» (Черкесск, 2016); 4-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Ялта, 2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии во фтизиатрии» (Москва, 2016); 5-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Казань, 2017); 27-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2017); 6-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Сочи, 2018); научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез на Северном Кавказе: мультидисциплинарная проблема» (Владикавказ, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в

Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (Москва, 2018); 21-м Конгрессе педиатров России (Москва, 2019); 7-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Калининград, 2019); 11-м съезде фтизиатров России (Владикавказ, 2019); 29-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 2019); научно-практической конференции «Будущее без туберкулеза: интеграция усилий на стыке специальностей» (Екатеринбург, 2020); 8-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулёза у детей и подростков» (Москва, 2020); 9-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулёза у детей и подростков» (Ялта, 2021); на рабочих совещаниях Министерства здравоохранения СК, заседаниях региональной общественной организации «Ставропольское общество фтизиатров» (2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019).

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу Министерства здравоохранения Российской Федерации, министерства здравоохранения Ставропольского края, министерства социальной защиты Ставропольского края, медицинских организаций, находящихся в ведении министерства здравоохранения Ставропольского края. Также полученные данные использовались при подготовке лекций и семинаров для студентов, клинических ординаторов, проходивших обучение на цикле «Фтизиатрия», а также врачей-фтизиатров, врачей-педиатров, организаторов здравоохранения в процессе последипломной подготовки в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. На основании результатов исследования разработаны и внедрены: 7 приказов Министерства здравоохранения Ставропольского края по совершенствованию специализированной противотуберкулезной медицинской помощи (Приложение А); 3 методических пособия Ставропольского государственного медицинского университета; Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», 2020 г. и «Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции у детей», 2021 г.

Личный вклад автора. Вклад автора заключается в самостоятельной формулировке цели и задач исследования, составлении базы данных пациентов, сбора

теоретического и клинического материала, анализе эпидемических показателей, характеризующих ситуацию по туберкулёзу в субъектах Северо-Кавказского региона. Автором проведен аналитический обзор 281 отечественной и 122 зарубежных научных публикаций.

При непосредственном участии автора реализованы мероприятия по совершенствованию профилактики туберкулеза, в том числе внедрение новых методов скрининга туберкулеза среди детей и подростков, лиц 18–24 лет в Северо-Кавказском федеральном округе. Для оценки эффективности нового метода скрининга проанализированы данные о 1 318 пациентах с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте 0–17 лет. Также под непосредственным руководством автора проводилось внедрение новой схемы превентивного лечения пациентов с ЛТИ в противотуберкулезных медицинских организациях края с проведением анализа эффективности и безопасности различных схем превентивного лечения у 392 детей и 141 пациента в возрасте 18–24 лет.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с личным участием автора. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации, осуществлено оформление диссертационной работы и автореферата.

Соответствие работы паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют шифрам и формулам специальности: 14.01.16 – Фтизиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2, 4 области исследования паспорта специальности «Фтизиатрия». Область исследований – клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, а также превентивная химиотерапия у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией детского возраста и лиц в возрасте 18–24 лет.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, в том числе 1 клинические рекомендации. Из 30 научных работ, отражающих основные результаты диссертации - 12 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в Перечень ВАК при Минобрнауки России и международные базы данных, из них 4 статьи – в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России и 8 статей в журналах, входящих в международные базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, Springer.

Объем и структура диссертации. Текст диссертации изложен на 306 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Полученные результаты исследования иллюстрированы 57 таблицами и 54 рисунками. Список литературы включает 403 источника, в том числе 122 в зарубежных изданиях.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект, материал и методы исследования. Исследование проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» (далее – ККПТД). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Методы исследования, источники информации и объемы наблюдения представлены в программе диссертационного исследования, которая состоит из этапов в соответствии с поставленными задачами (Таблица 1).

Таблица 1 – Программа исследования

Цель: повышение эффективности методов профилактики, выявления и диагностики туберкулеза среди детей, подростков и лиц молодого возраста, оптимизация превентивного лечения лицам с латентной туберкулезной инфекцией		
Исследование	Материалы	Методы
Предварительный этап		
Проанализировать территориальные характеристики и медико-демографические показатели СК и СКФО, изучить структуру и организацию противотуберкулезной службы СК	Данные динамики медико-демографических показателей, сведения о численности населения СК в 1990–2019 гг. Результаты оказания противотуберкулезными медицинскими организациями специализированной медицинской помощи населению в СКФО в 2010–2019 гг. Источники: электронный ресурс Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по СК, по СКФО, статистический сборник эпидемиологических показателей СК	Информационно-аналитический

Продолжение таблицы 1

Анализ литературы	Рассмотрено 403 литературных источника	Аналитический
Этап 1. Изучить эпидемическую ситуацию по туберкулезу среди детей и подростков в Ставропольском крае (1990–2019 гг.). Выявить региональные особенности распространения туберкулеза среди детского населения в Ставропольском крае, Северо-Кавказском Федеральном округе и Российской Федерации		
Изучить эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в СК, СКФО, РФ	Основные статистические показатели, позволяющие оценить эпидемическую ситуацию по туберкулезу в СК в период нарастания эпидемии туберкулеза с 1990 года по 1999, период максимального распространения туберкулеза с 2000 года по 2009 и в период спада эпидемии с 2010 по 2019 гг., в СКФО за 2010–2019 гг. Источники: статистические сборники СК, ФГСН № 8, № 33, данные годовых отчетов ККПТД, субъектов СКФО	Аналитический, статистический Тип исследования: ретроспективный
Этап 2. Провести анализ противотуберкулезных профилактических мероприятий в Ставропольском крае в 2010–2019 гг. и оценить эффективность работы по улучшению качества профилактической и лечебно-диагностической помощи детям с латентной и активной туберкулезной инфекцией		
Оценить организацию раннего выявления туберкулеза среди детей Ставропольского края	Сведения об охвате профилактическими исследованиями на туберкулез детского населения, диспансерной работе среди детей в группах риска по развитию туберкулеза в СК в 2010–2019 гг. Источники: статистический сборник эпидемиологических показателей СК, данные годовых отчетов	Аналитический, статистический Тип исследования: ретроспективный
Изучить динамику показателя заболеваемости активным туберкулезом, в том числе в группах риска среди детского населения СК в 2010–2019 гг.	Данные о численности впервые выявленных больных туберкулезом, численности контингентов всех возрастных категорий в 2010–2019 гг. Источники: формы ФГСН № 8, № 33, данные годовых отчетов ККПТД за 1992–2019 гг. «Журнал регистрации больных туберкулезом (ф. № 03-ТБ/у и № 03-ТБ/МЛУ), «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (ф. № 081/у), «Медицинская карта стационарного больного» (ф. № 003/у)	Аналитический, статистический Тип исследования: ретроспективный

Продолжение таблицы 1

Этап 3. Изучить эффективность выявления и клиническую структуру туберкулеза среди детей, лиц 18–24 лет в СК, СКФО с использованием различных технологий скрининга туберкулеза		
Изучить результаты внедрения скрининга туберкулеза среди детей и подростков с использованием пробы с АТР и последующей технологией лучевого обследования (СКТ ОГП) в СК	Данные о 1 318 пациентах с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте 0–17 лет: 780 детей в 1-м периоде (2000–2009 гг.), 538 – во 2-м (2010–2019 гг.). Источники: формы ФГСН № 8, № 33, данные годовых отчетов ККПТД за 2000–2019 гг. «Журнал регистрации больных туберкулезом (ф. № 03-ТБ/у и № 03-ТБ/МЛУ), «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (ф. № 081/у), «Медицинская карта стационарного больного» (ф. № 003/у)	Аналитический, статистический Тип исследования: ретроспективный, когортный
Изучить результаты внедрения скрининга туберкулеза среди детей и подростков по пробе с АТР и последующим лучевым обследованием в СКФО	Данные о 388 пациентах СКФО с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте от 0 до 17 лет за 2018–2019 гг., Источники: формы ФГСН № 8, № 33, данные годовых отчетов субъектов СКФО за 2018–2019 гг.	Аналитический, статистический Тип исследования: ретроспективный, когортный
Этап 4. Провести анализ факторов риска, возрастных и клинических особенностей в группе риска развития туберкулеза, сформированной по положительным результатам пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным		
Проанализировать социальный статус, возрастные, клинические, эпидемиологические особенности детей, взятых в группу риска развития туберкулеза с положительными результатами пробы с АТР	Данные о 392 детях 2–17 лет с ЛТИ за 2015–2019 гг. Источники: «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (ф. № 081/у), «Медицинская карта стационарного больного» (ф. № 003/у)	Аналитический, эпидемиологический, метод анкетирования, статистический, Тип исследования: ретроспективный, когортный
Провести оценку клинических и эпидемиологических особенностей у лиц молодого возраста с ЛТИ	Данные о 4 159 лицах в возрасте 18–24 лет из медицинской группы риска развития туберкулеза. Данные о 150 пациентах 18–24 лет с ЛТИ за 2015–2019 гг. Источники: «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (ф. № 081/у), «Медицинская карта стационарного больного» (ф. № 003/у)	Аналитический, эпидемиологический, статистический Тип исследования: ретроспективный, когортный

Продолжение таблицы 1

Этап 5. Изучить особенности проведения превентивного лечения среди детского населения и лиц молодого возраста в СК. Оценить эффективность и безопасность превентивного лечения детей и подростков с использованием новой схемы с изониазидом и рифапентином и традиционных схем химиотерапии. Провести сравнительный анализ экономической эффективности использования схемы с изониазидом и рифапентином и других схем профилактического лечения		
Оценить эффективность и безопасность превентивного лечения детей и подростков с использованием схемы с включением изониазида и рифапентина в сравнении с другими схемами химиотерапии	Данные о 392 пациентах с ЛТИ за период с 2016 по 2019 гг., получавших превентивное лечение в ККПТД, Краевом туберкулезном санатории «Дружба», в т. ч. 87 детей, лечение которых проведено с использованием изониазида и рифапентина в возрасте от 12 до 17 лет (2015–2020 гг.). Источники: «Медицинская карта стационарного больного» (ф. № 003/у), «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (ф. № 081/у)	Аналитический, статистический, клинический Типы исследования: проспективный, ретроспективный, случай-контроль
Провести сравнение экономических затрат при использовании различных схем превентивного лечения детям с ЛТИ	Данные о 392 пациентах с ЛТИ за период с 2016 по 2019 гг., получавших превентивное лечение в ККПТД, Краевом туберкулезном санатории «Дружба». Источники: стандарты медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденные на региональном уровне, преискуронт ККПТД на 01.07.2020	Аналитический Тип исследования: ретроспективный, проспективный
Оценить эффективность и безопасность превентивного лечения у лиц 18–24 лет с латентной туберкулезной инфекцией	Данные о 141 пациенте 18–24 лет с латентной туберкулезной инфекцией, получавшем превентивное лечение в ККПТД (2015–2018гг.). Источники: «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (ф. № 081/у)	Статистический, аналитический, клинически Тип исследования: ретроспективный

При расчете статистических показателей использованы сведения данных из форм государственного статистического наблюдения по Ставропольскому краю, СКФО, Российской Федерации за 1990–2019 гг. (195 документов):

- форма № 30 «Сведения о лечебно-профилактическом учреждении» по Российской Федерации, Ставропольскому краю (2005–2019 гг.) – 15 документов;
- форма № 8 по Ставропольскому краю «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (1990–2019 гг.) – 30 документов;

- форма № 33 по Ставропольскому краю «Сведения о больных туберкулезом» (1990–2019 гг.) – 30 документов;
- форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» по субъектам СКФО (2010–2019 гг.) – 60 документов;
- форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом» по субъектам СКФО (2010–2019 гг.) – 60 документов.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2013. Вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m) при нормальном распределении. При сравнении независимых групп, в зависимости от типа данных, использовали t -критерий Стьюдента для связанных и несвязанных совокупностей (параметрический анализ), метод четырехпольных таблиц с вычислением критерия χ^2 Пирсона.

Для оценки влияния признака применялся однофакторный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95 доверительного интервала (95 % ДИ). С помощью коэффициента множественной корреляции и уравнения множественной линейной регрессии, проведена оценка интенсивности взаимосвязей между факторными признаками (показателями заболеваемости туберкулезом детей и подростков в РФ, СКФО, СК за период 2010–2019 гг.), (<http://www.biometrika.tomsk.ru/>). Также проведена оценка степени корреляции между показателями заболеваемости туберкулезом детей, подростков и другими показателями, характеризующими развитие эпидемической ситуацию по туберкулезу в Ставропольском крае, СКФО, РФ в 1990–2019 гг.

Достоверным для всех используемых процедур статистического анализа считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты статистической обработки полученных данных исследования представлены в виде таблиц, рисунков и диаграмм, построение которых проводилось в программе Excel с последующим использованием редактора Microsoft Word.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение эпидемиологических показателей по туберкулезу в СК за 1990–2019 гг. позволило определить в крае три периода эпидемического процесса: 1-й период (1990–1999 гг.), когда в крае отмечался неуклонный рост всех основных эпидемических показателей: показатель заболеваемости вырос с 34,8 до 58,6 на 100 000

населения, смертность – с 7,3 до 17,0 на 100 000 населения; 2-й самый неблагоприятный период (2000–2009 гг.), когда отмечались максимальные значения эпидемических показателей (пик заболеваемости туберкулезом регистрировался в 2000 году – 76,4 на 100 000 населения, пик показателя смертности отмечен в 2004 году на уровне 20,5 случаев на 100 000 населения); 3-й период стабилизации и поэтапного улучшения эпидемической ситуации (2010–2019 гг.), характеризующийся снижением заболеваемости и смертности от туберкулеза. В 2019 году заболеваемость и смертность от туберкулеза были ниже, чем в благополучном 1989 году (27,5 и 3,5 на 100 000 населения, соответственно).

Сравнительный анализ заболеваемости детей 0–14 лет в СК, РФ и СКФО (округ выделен из состава ЮФО в 2010 году) свидетельствует о том, что во все периоды 30-летнего наблюдения показатель заболеваемости детей СК был ниже, чем в РФ и поставим с показателем детской заболеваемости в СКФО в 2010–2019 гг. (Рисунок 1).

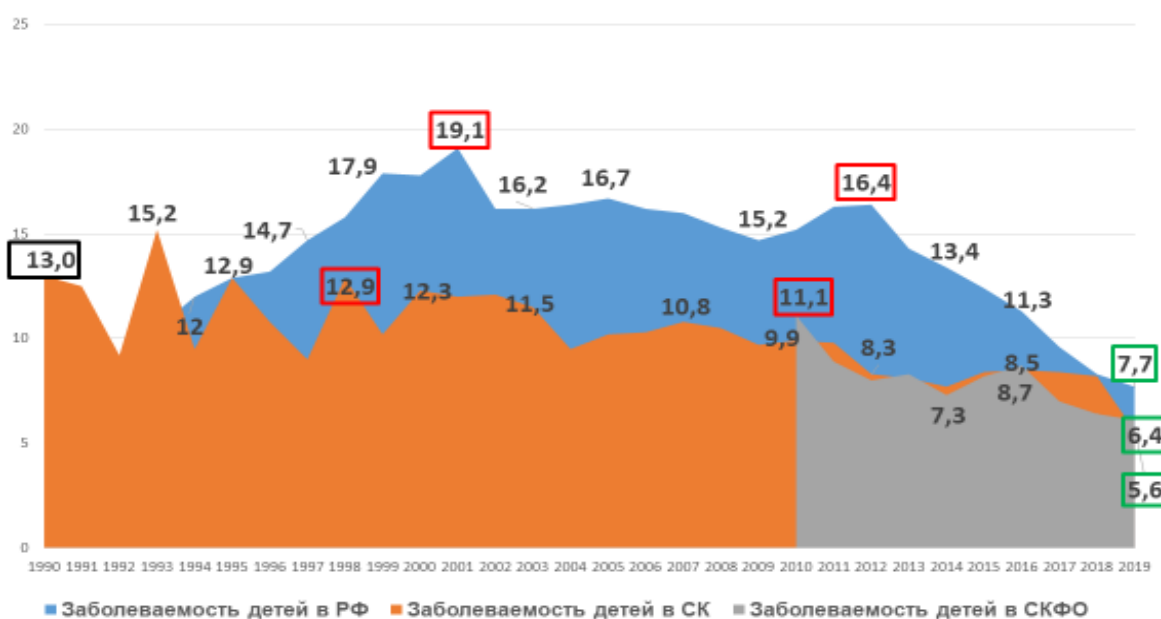


Рисунок 1 – Динамика детской заболеваемости туберкулезом в СК, РФ, СКФО в 1990–2019 гг. (ФГСН № 33 на 100 000 населения)

При сравнении динамики показателя заболеваемости подростков в СК, РФ и СКФО отмечено, что во все периоды 30-летнего наблюдения уровень заболеваемости подростков края был ниже, чем в России и в округе (2010–2019 гг.), что отражено на рисунке 2.

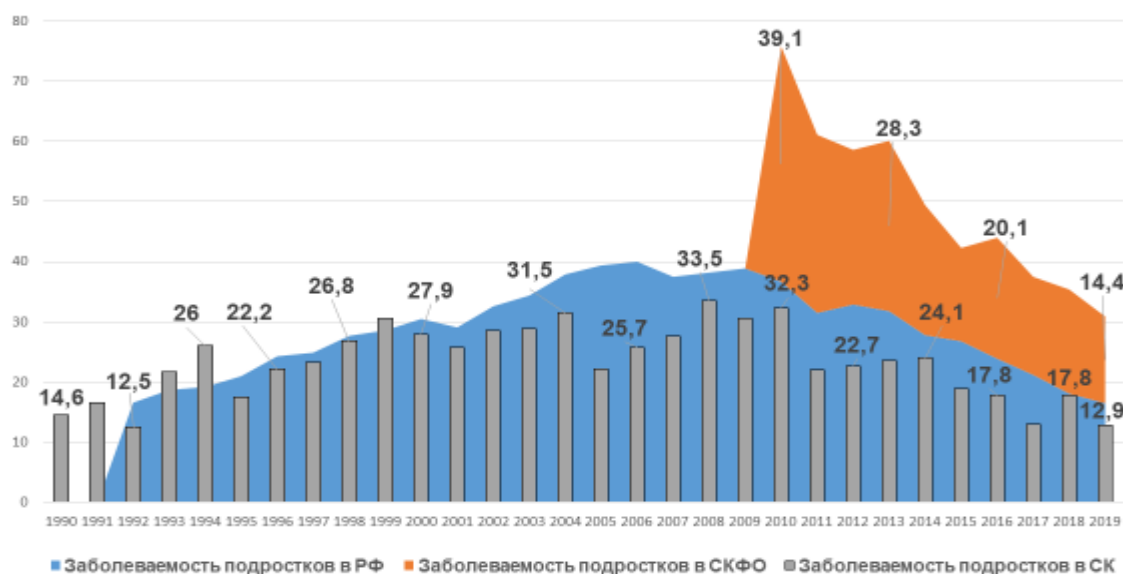


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости туберкулезом подростков в СК, РФ, СКФО в 1990–2019 гг. (ФГСН № 33 на 100 000 населения)

Основными факторами, обусловившими более низкие значения показателя заболеваемости детей и подростков в СК в сравнении со среднероссийскими показателями, являлись низкий уровень распространения ВИЧ-инфекции в регионе и хорошая организация профилактических противотуберкулезных мероприятий в крае. К 2019 году показатель заболеваемости сочетанной патологией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) в СК был почти в 3 раза ниже, чем в РФ (3,0 и 8,5 на 100 000 населения, соответственно), показатель распространенности сочетанной патологии – на 65 % ниже, чем в РФ (12,9 и 19,7 на 100 000 населения, соответственно). На 01.01.2020 г. в регионе абсолютное число детей в возрасте 0–17 лет с ВИЧ-инфекцией составило 61 человек, под диспансерным наблюдением состояло два ребенка с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

В СК охват профилактическими осмотрами с 2000 по 2019 годы был традиционно выше, чем в среднем по России: в 2002 г. профилактическими осмотрами на туберкулез в крае было охвачено 73,4 % населения края (58,5 % – в РФ), в 2019г. – 80,1 % населения края (73,7 % в РФ). В 2010–2019 гг. охват подростков края флюорографическими осмотрами зарегистрирован на уровне $(86,8 \pm 4,8) \%$; охват скринингом с использованием внутрикожных проб детей 0–14 лет также был высоким – $91,8 \pm 0,3$ (ФГСН № 61).

В период с 1995 по 2019 годы в СК сохранялся высокий охват вакцинацией против туберкулеза детей до одного года (не менее 95 %), что необходимо для предупреждения

развития тяжелых, генерализованных форм туберкулеза, а том числе туберкулеза центральной нервной системы (ЦНС). В 2010–2019 гг. охват вакцинацией БЦЖ новорожденных детей в родильных домах детей был удовлетворительным, в среднем составил за десятилетний период наблюдения $(89,2 \pm 3,1) \%$ (ФГСН № 5). Среди детей первого года жизни в 2010–2019 гг. охват вакцинацией в среднем составил $(97,4 \pm 0,86) \%$. Ревакцинация детям 6–7 лет проведена в среднем в $(90,7 \pm 6,5) \%$ случаев.

При анализе повозрастной заболеваемости детского населения края с 1990 по 2019 годы установлено, что во все периоды наблюдения заболеваемость туберкулезом преобладала среди детей школьного возраста. Отдельно проведен анализ ситуации по туберкулезу у детей до одного года, так как заболеваемость детей первого года жизни является своеобразным маркером неблагополучия эпидемической ситуации по туберкулезу в регионе. В 1990–2019 гг. в крае всего было зафиксировано 37 случаев заболевания туберкулезом детей первого года жизни. Показатель заболеваемости туберкулезом детей 0–1 года в СК был все годы 30-летнего наблюдения ниже, чем соответственный показатель в РФ (3,6 и 6,1 на 100 000 детей в возрасте 0–1 года в 2005 году; 3,0 и 4,9 на 100 000 детей в 2019 году, соответственно). Однако у каждого второго ребенка туберкулез внутригрудных лимфатических узлов протекал в осложненной форме, туберкулезный менингоэнцефалит диагностирован у 7 детей. Двое детей умерли от прогрессирования тяжелого распространенного туберкулеза с поражением ЦНС [5,4 %; 95 % ДИ: 1,7–14,2].

В 2010–2019 гг. на фоне улучшения эпидемической ситуации в крае зарегистрировано уменьшение численности детей из групп риска развития туберкулеза почти в 2,3 раза (17 247 человек в 2010 году, 7 614 человек в 2019 году). В этот период отмечена положительная динамика показателя заболеваемости туберкулезом из IV ГДН: в 2010 году заболеваемость детей из контакта с больными туберкулезом была 314,1 на 100 000 населения, в 2019 году – 198,4 на 100 000 населения. Однако средний показатель заболеваемости детей 0–17 лет из контакта за 10-летний период составил $300,6 \pm 100,1$, что в 30 раз выше, чем средний показатель детской заболеваемости 0–17 лет ($10,0 \pm 1,8$). Показатель заболеваемости детей 0–17 лет из VI ГДН, которая формировалась по результатам иммунодиагностических проб в 2010–2019 гг., превышал значение показателя заболеваемости детей 0–17 лет в 10,6 раза ($106,6 \pm 72,7$ и $10,0 \pm 1,8$,

соответственно). Заболеваемость туберкулезом у детей 0–17 лет из VI ГДН не снижалась в течение 10 лет и составила 64,2 в 2010 году и 75,8 на 100 000 населения в 2019 году.

Статистический анализ эпидемиологических показателей, характеризующих ситуацию по туберкулезу в СК, позволил выявить заметную корреляционную связь между показателями детской заболеваемости и показателями распространенности бациллярного туберкулеза ($r = 0,746$, $p < 0,0001$) и распространенности фиброзно-кавернозного туберкулеза ($r = 0,737$, $p < 0,0001$), общей распространенности ($r = 0,699$, $p < 0,0001$), распространенности деструктивного туберкулеза ($r = 0,669$, $p < 0,0001$), общей заболеваемости туберкулезом ($r = 0,378$, $p < 0,05$).

Также наиболее выраженная корреляционная связь установлена между показателями заболеваемости подростков и показателями общей заболеваемости туберкулезом ($r = 0,830$, $p < 0,0001$), распространенности бациллярного туберкулеза ($r = 0,746$, $p < 0,0001$), распространенности ($r = 0,598$, $p < 0,001$) и смертности от туберкулеза ($r = 0,545$, $p < 0,05$).

В связи с вышеизложенным можно сделать вывод, что на заболеваемость туберкулезом среди детского населения во все периоды наблюдения существенное влияние оказывают частота вновь выявленного туберкулеза и «бациллярное ядро» туберкулезной инфекции.

Результаты статистического анализа в виде оценки парных обусловленностей свидетельствуют о высокой степени корреляции и достоверности ($p < 0,05$) между показателями заболеваемости детского населения 0–14 лет РФ, СКФО и СК за 2010–2019 гг. (на 100 000 населения) (использовались результаты корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену, <http://www.biometrika.tomsk.ru/>):

- коэффициент корреляции по Пирсону составил 0,71449 ($p = 0,0201$), 0,64039 ($p = 0,0461$);
- коэффициент корреляции по Спирмену составил 0,696979 ($p = 0,006$), 0,77812 ($p = 0,007$).

При оценке парных обусловленностей между показателями заболеваемости детей 15–17 лет РФ, СКФО и СК за 2010–2019 гг. (на 100 000 населения) определена высокая степень корреляции и достоверности ($p < 0,05$):

- коэффициент корреляции по Пирсону составил 0,92868 ($p = 0,0005$), 0,88863 ($p = 0,0001$);

- коэффициент корреляции по Спирмену составил 0,69697 ($p = 0,006$), 0,77812 ($p = 0,008$).

Математическое сравнение показателей заболеваемости туберкулезом детей и подростков России, СКФО и СК показало высокую интенсивность корреляционных связей (коэффициенты корреляции близки к единице). Таким образом, несмотря на региональные особенности, тенденции в распространении туберкулеза в крае соответствуют эпидемической ситуации по Северо-Кавказскому региону и Российской Федерации. Все вышеизложенное позволяет сделать вывод, что результаты проведенного анализа могут быть использованы для проведения организационных мероприятий не только в СК, но и в других территориях округа и России.

Сравнительный анализ различных моделей скрининга туберкулеза среди детского населения был проведен по данным статистических наблюдений по СК, СКФО. Оценка результатов внедрения новой модели скрининга туберкулеза у детей и подростков проведена по результатам клинических наблюдений среди пациентов 0–17 лет, заболевших туберкулезом. Выделены два временных периода: 2000–2009 гг. и 2010–2019 гг. Туберкулез органов дыхания (ТОД) всего диагностирован у 1 318 детей: в 1-м периоде у 780 детей 0–17 лет – 89,4 % [95 % ДИ: 87,3–91,3] и у 538 человек – 94,4 % [95 % ДИ: 92,4–96,0] во 2-м периоде (χ^2 / p : 10,9 / < 0,001).

В первом периоде выявление ТОД проводилось детям и подросткам с использованием пробы Манту с 2 ТЕ, с 15 лет использовался флюорографический метод. Во втором периоде скрининг туберкулеза проводился среди детей 8–17 лет преимущественно с использованием внутрикожной пробы с АТР. Детям дошкольного возраста, отобранном в группы риска по результатам пробы Манту с 2 ТЕ, в индивидуальном порядке выполнялись иммунодиагностические пробы с АТР. Также с диагностической целью лицам старше 15 лет применялся флюорографический метод. Так как эти два временных периода отличаются в основном изменением метода скрининга детей и подростков в возрасте 8–17 лет – кожная проба с АТР заменила кожную туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ, то эффективность такой замены определялась сравнением доли активного выявления туберкулеза и сопоставлением особенностей клинической структуры туберкулеза органов дыхания у заболевших детей в эти периоды. При оценке выявления ТОД с использованием различных моделей скрининга отмечено преимущественное

выявление туберкулеза при профилактических осмотрах во второй период наблюдения среди детского населения края (Таблица 2).

Таблица 2 – Выявление ТОД при профилактических осмотрах

Период	В т. ч. по возрастам		
	0–17 лет n / %	0–14 лет n / %	15–17 лет n / %
1-й (2000–2009 гг.)	563 / 780 (72,2) ***	342 / 443 (77,2) ***	221 / 337 (65,6) ***
2-й (2010–2019 гг.)	470 / 538 (87,4) ***	318 / 351 (90,6) ***	152 / 187 (81,3) ***
χ^2 / p	43,3 / $p < 0,001$	25,1 / $p < 0,001$	14,5 / $p < 0,001$
<i>Примечание: n – абсолютные значения; *** – достоверность различий ($p < 0,001$) при сравнении данных в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.</i>			

Внедрение нового метода скрининга среди лиц 15–17 лет привело к изменению подходов к выявлению ТОД среди данной возрастной категории (Таблица 3).

Таблица 3 – Выявление ТОД среди лиц 15–17 лет в периоды наблюдения (n = 524)

Методы выявления	I период (2000–2009 гг.) (n = 337) n [%; 95 % ДИ]	II период (2010–2019 гг.) (n = 187) n [%; 95 % ДИ]	χ^2 / p	ОШ
Флюорографический осмотр	280 *** [83,1; 79,0–86,7]	81*** [43,3; 36,6–50,2]	88,7 / < 0,001	6,4
Иммунодиагностика	4 *** [1,2; 0,5–2,6] (проба Манту с 2 ТЕ)	71*** [38,0; 31,5–44,8] (проба с АТР)	132,7 / < 0,001	0,02
Выявление при обращении с жалобами	53 [15,7; 12,3–19,7]	35 [18,7; 13,9–24,5]	0,8 / > 0,05	0,8
<i>Примечания: n – абсолютные значения; *** – достоверность различий ($p < 0,001$) при сравнении данных в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов.</i>				

Если в 1-м периоде практически единственным методом активного выявления туберкулеза среди подростков было флюорографическое исследование органов грудной полости, то во 2-м периоде иммунодиагностика с использованием пробы с АТР не уступала по значимости в выявлении ТОД флюорографическому методу (81/187 и 71/187,

χ^2 / p : 1,1 / $> 0,05$). Оценка качества выявления ТОД среди подростков 15–17 лет показала, что скрининг с использованием теста с АТР был значительно эффективней, чем массовое обследование по пробе Манту с 2 ТЕ (более чем в 30 раз), (χ^2 / p : 132,7 / $< 0,001$, ОШ = 0,02). Внедрение пробы с АТР и использование СКТ ОГП у лиц с положительным результатом иммунодиагностической пробы с АТР позволило выявлять активный туберкулез в тех случаях, когда патологические изменения до 5–6 мм в легких, внутригрудных лимфатических узлах флюорографическим методом не визуализировались. Изменения в технологии выявления активного туберкулеза при новом методе скрининга отразились на клинической структуре туберкулеза среди детей и подростков.

В клинической структуре туберкулеза у детей 0–14 лет в оба периода наблюдения преобладали первичные формы туберкулеза. Отмечена тенденция увеличения доли первичных форм во 2-м периоде [79,5 %, 95 % ДИ: 75,2–83,3], против [73,6 %, 95 % ДИ: 69,5–77,4] в 1-м периоде, $p = 0,05$, ОШ = 0,72. Бактериовыделение и деструкции в легких у детей в оба временных периода встречались одинаково часто: в 1-м периоде – [5,2 %, 95 % ДИ: 3,5–7,4], во 2-м периоде – [3,4 %, 95 % ДИ: 2,0–5,5], ($p > 0,05$), ОШ = 1,55.

Значимые изменения были установлены при анализе клинической структуры туберкулеза у детей 15–17 лет в двух временных периодах. В 1-м периоде у заболевших туберкулезом подростков преобладала инфильтративная форма (58,5 %). Во 2-м периоде ее доля уменьшилась до 49,7 %, ($p = 0,06$). Значительно выросла доля очаговых форм – с 17,2 % до 27,3 % ($p < 0,05$). Другие формы туберкулеза статистически значимых различий по периодам не имели (Таблица 4).

Таблица 4 – Структура клинических форм ТОД у детей 15–17 лет в сравниваемые периоды

Клиническая форма туберкулеза	Сравниваемые периоды			
	2000–2009 гг., n = 337		2010–2019 гг., n = 187	
	n / %	95 % ДИ	n / %	95 % ДИ
Очаговая	58 / 17,2**	13,6–21,4	51 / 27,3**	21,5–33,7
Инфильтративная	197 / 58,5	53,3–63,5	93 / 49,7	42,9–56,6
Диссеминированная	35 / 10,4	7,6–13,8	20 / 10,7	7,1–15,4
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	4 / 1,2	0,5–2,6	3 / 1,6	0,6–3,8
Экссудативный плеврит	38 / 11,3	8,4–14,8	17 / 9,1	5,8–13,5
Другие формы	5 / 0,6	0,2–1,6	3 / 1,6	0,6–3,8
<i>Примечания: n – абсолютные значения, ** – достоверность различий ($p < 0,01$) при сравнении данных в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона, ДИ – доверительный интервал.</i>				

Деструкция легочной ткани выявлена у 108/337 [32,0 % 95 % ДИ: 27,4–37,0] подростков в 1-м периоде, во 2-м периоде у 37/187 подростков [19,8 %, 95 % ДИ: 14,8–25,6], ($\chi^2 = 9,03$, $p < 0,05$), ОШ = 1,91. Бактериовыделение зарегистрировано у 101/337 подростков (30,0 %, 95 % ДИ: 25,4–34,9) и 38/187 человек [20,3 %, 95 % ДИ: 15,3–26,2], соответственно, ($\chi^2 = 5,75$, $p < 0,05$), ОШ = 1,68.

На основании вышеизложенных данных следует, что внедрение новой модели скрининга с использованием пробы с АТР и выполнением СКТ ОГП детям 8–17 лет, отобранным по положительному результату кожного теста, привело не только к улучшению выявления туберкулеза среди детского населения, особенно среди лиц 15–17 лет, но и к изменению клинической структуры туберкулеза с преобладанием малых и ограниченных форм без деструкций в легких и без бактериовыделения. Эти выводы подтверждаются данными, полученными при изучении результатов внедрения нового метода скрининга с использованием теста с АТР в субъектах СКФО.

Системный скрининг более 3-х лет проводился с 2016 года в Ставропольском крае, Республике Ингушетия и Карачаево-Черкесской Республике. В остальных республиках новая модель скрининга фактически использовалась с 2019 года. Было изучено 388 случаев заболевания ТОД детей 0–17 лет в субъектах СКФО в 2018–2019 гг. В первую группу включены дети из регионов, где длительность скрининга с использованием пробы

с АТР составила более 3-х лет. Во вторую группу включены дети, проживающие в республиках, где иммунодиагностика с АТР выполнялась детям менее 3-х лет. Результаты сравнительного анализа клинической структуры ТОД детей 0–14 лет представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Структура клинических форм ТОД у детей 0–14 лет

Клиническая форма	Группы сравнения			
	1-я группа (n = 107)		2-я группа (n = 154)	
	n / %	95 % ДИ	n / %	95 % ДИ
Туберкулез ВГЛУ	70 / 65,4***	56,6–73,5	52 / 33,8***	27,0–41,1
Первичный туберкулезный комплекс	12 / 11,2	6,6–17,7	12 / 7,8	4,6–12,4
Первичные формы	82 / 76,6***	68,5–83,5	64 / 41,6***	34,3–49,1
Диссеминированная	4 / 3,7*	1,5–8,0	20 / 13,0*	8,6–18,6
Экссудативный плеврит	3 / 2,8	1,0–6,6	10 / 6,5	3,6–10,8
Очаговая	10 / 9,4	5,2–15,4	19 / 12,3	8,1–17,8
Инфильтративная	8 / 7,5***	3,9–13,0	38 / 24,7***	18,7–31,6
Другие формы	0	0	3 / 1,9	0,7–4,6
Примечания: n – абсолютные значения, *** – достоверность различий ($p < 0,001$) при сравнении данных в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона, ДИ – доверительный интервал.				

В 1-й группе в клинической структуре ТОД преобладали первичные формы: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и первичный туберкулезный комплекс, общая доля этих форм составляла 82/107 (76,6 % – 1-я группа) и 64/154 (41,6 % – 2-я группа), $p < 0,001$. Среди детей с ТОД во 2-й группе преобладали вторичные формы туберкулеза: у 90/154 (58,4 %) против 25/107 (23,4 %), ($\chi^2 = 30,11$, $p < 0,001$), что свидетельствует о несвоевременной диагностике туберкулеза в субъектах СКФО, где новая модель скрининга туберкулеза находилась на стадии внедрения.

Также были установлены значимые различия по числу бактериовыделителей в группах сравнения: в 1-й группе бактериовыделение встречалось у 3 детей из 107 [2,8 %, 95 % ДИ: 1,0–6,6], во 2-й группе – у 29 из 154 детей [18,8 %, 95 % ДИ: 13,5–25,2], ($\chi^2 = 13,62$, $p < 0,001$), ОШ = 0,12.

Анализ клинической структуры туберкулеза среди подростков СКФО не выявил значимых различий, что может быть обусловлено небольшим числом наблюдений. Однако определены значительные различия в числе бактериовыделителей среди

подростков в группах сравнения: бактериовыделение подтверждено лабораторными методами у 9/46 подростков 1-й группы [19,6 %, 95 % ДИ: 10,9–31,4 %] и 43/81 [53,1 %, 95 % ДИ: 42,9–63,1] во 2-й группе ($\chi^2 = 13,63$, $p < 0,001$), ОШ = 0,19. Подобные различия отмечены при оценке количества деструктивных изменений в легких, которые были выявлены у 10/46 [21,7 %, 95 % ДИ: 12,6–33,9] подростков в 1-й группе, во 2-й группе у 34/81 подростков [42,0 %, 95 % ДИ: 32,2–52,2], ($\chi^2 = 5,31$, $p < 0,05$), ОШ = 0,38, что отражено на рисунке 3.

В связи с вышеуказанным можно заключить, что изменение технологии скрининга туберкулеза в Северо-Кавказском регионе привело к улучшению клинической структуры туберкулеза среди детей 0–14 лет и 15–17 лет с преобладанием малых, ограниченных локальных форм, не представляющих эпидемическую опасность для окружающих.

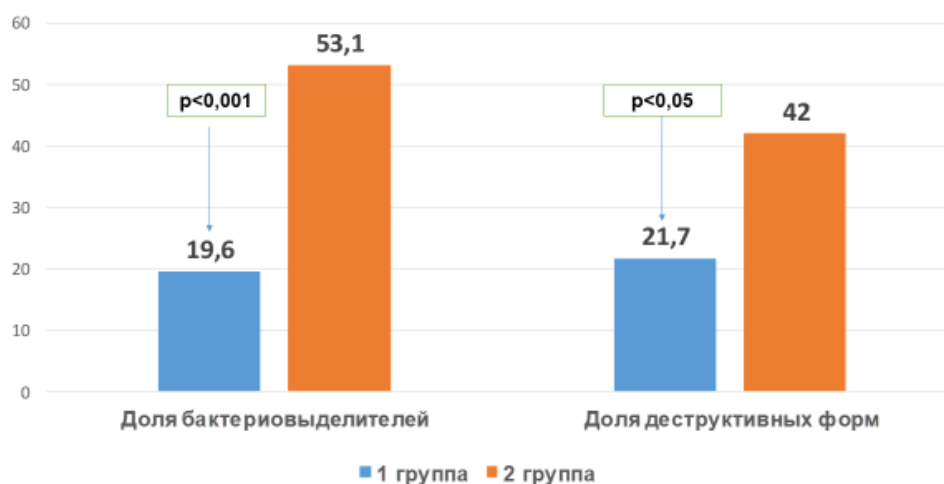


Рисунок 3 – Доля бактериовыделителей и лиц с деструктивными формами среди подростков в группах сравнения (в %)

Изучены особенности группы риска развития туберкулеза, сформированной по положительным результатам пробы с АТР. Все дети, включенные в исследование ($n = 392$), были разделены на 3 группы по возрасту. В 1-ю группу вошли дети в возрасте 2–7 лет ($n = 89$), во 2-ю группу – дети 8–14 лет ($n = 182$), в 3-ю группу – дети 15–17 лет ($n = 121$).

Для составления социальной характеристики группы детей, включенных в исследование, собиралась информация по следующим признакам: социальный статус семьи (полная семья, неполная семья, проживание вне семьи в социальных учреждениях),

трудовая занятость родителей (или законных представителей), место проживания (городская или сельская местность), особенности образа жизни родителей (алкоголизм, употребление психотропных веществ), материальная обеспеченность.

Установлено, что в неполных семьях проживали 133 из 392 детей [33,9 %; 95 % ДИ: 29,5–38,6], 8 детей были изъяты из семьи и проживали в социальных учреждениях [2,0 %; 95 % ДИ: 1,1–3,6]. Большая часть детей проживала в сельской местности – 205 из 392 человек [52,3 %; 95 % ДИ: 47,5–57,1]. Постоянную работу имели менее 30% родителей пациентов – 117 из 392 [29,8 %; 95 % ДИ: 25,6–34,4]. У каждого пятого ребенка родители злоупотребляли алкоголем, приемом психоактивных веществ (73 из 392), [18,6 %; 95 % ДИ: 15,1–22,6].

При оценке материального обеспечения семей (величина прожиточного минимума в СК в 2016–2019 гг. составила $(8\,969,9 \pm 1\,066,8)$ рублей) самое тяжелое положение отмечено в семьях у детей 1-й группы, где доход на одного члена семьи ниже прожиточного минимума зафиксирован достоверно чаще (50,6 %), чем в семьях детей 2-й и 3-й группы (33,5 %, 32,2 %, соответственно), $p < 0,05$. Анализ социальных условий проживания детей, включенных в исследование, показал, что социальные риски преобладали у детей 1-й группы (в возрасте 2–7 лет): половина детей проживала в неполных семьях, преимущественно в сельской местности, где у 86,3 % родителей не было постоянной работы, в каждой третьей семье отмечено злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами (30,1 %), что предполагает низкий культурный уровень поведения в семье, а также недостаточно сформированные санитарно-гигиенические навыки.

Изучение эпидемиологического анамнеза показало, что контакт с больными туберкулезом установлен у 131 пациента из 392 [33,4 %; 95 % ДИ: 29,0–38,1]. У 102 детей определен контакт с бактериовыделителями: контакт с больными при лекарственной чувствительности возбудителя к ПТП 1 ряда установлен у 53 детей [40,5 %; 95 % ДИ: 32,7–48,6], контакт с больными МЛУ-ТБ – у 49 детей [37,4 %; 95 % ДИ: 29,8–45,5]. Среди детей 1-й группы частота контакта с МЛУ-ТБ была выше (56,5 %), чем среди детей 2-й и 3-й группы (36,5 %, 26,5 %, соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, у большинства детей дошкольного возраста, проживающих в семьях с низким социальным статусом, преобладал контакт с больными МЛУ-ТБ, что имеет неблагоприятное прогностическое значение.

Вакцинация БЦЖ/БЦЖ-М была проведена 391 ребенку (99,7 %). Поствакцинальный рубчик сформирован у 310 детей (79,1 %). Средний размер поствакцинального знака составил $(3,8 \pm 0,9)$ мм. Более половины детей и подростков, взятых в исследование, имели сопутствующую патологию – 208 из 392 человек (53,1 %). В клинической структуре сопутствующей патологии преобладали заболевания ЛОР-органов (хронические аденоидиты, хронический тонзиллиты и др.) – у 102/208 человека (49,0 %). Нередко встречалась глистная инвазия – у 34/208 человека (16,3 %). Заболевания органов дыхания диагностированы у 21/208 пациентов (10,1 %), аллергические заболевания – у 19/208 пациентов (9,1 %). Другие заболевания встречались в 15,5 % случаев.

При анализе результатов иммунодиагностики по пробе с АТР в сравниваемых группах (Таблица 6), установлено, что в 1-й и 3-й группах преобладали гиперергические результаты кожного теста.

Таблица 6 – Результаты тестов с АТР в группах сравнения

Изучаемые признаки	1-я группа n = 89		2-я группа n = 182		3-я группа n = 121	
	n	%, 95 % ДИ	n	%, 95 % ДИ	n	%, 95 % ДИ
Сомнительная (n = 4)	2	2,3 0,7–6,1	2	1,1 0,3–3,0	0	0
Положительная (n = 176)	35	39,3* 30,2–49,1	93	51,1 44,1–58,0	48	39,7* 31,7–48,1
Гиперергическая (n = 212)	52	58,4* 48,6–67,7	87	47,8 40,9–54,8	73	60,3* 51,9–68,3
<i>Примечания: n – абсолютные значения, * – достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении данных с использованием критерия χ^2 Пирсона, ДИ – доверительный интервал.</i>						

Всем 392 детям, взятым в исследование с положительным результатом пробы с АТР, было выполнено рентгенологическое исследование – СКТ ОГП. По результатам СКТ ОГП кальцинаты в легочной ткани, внутригрудных лимфатических узлах размером до 5 мм выявлены у 52 детей из 392 (13,3 %). В группах сравнения не определено достоверных различий по числу случаев выявления мелких кальцинатов в органах грудной полости. Однако установлено, что среди детей с положительным (сомнительным) результатом кожного теста кальцинаты выявлены только у 7 человек из 180 (3,9 %): у 4 детей во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ) у 3 детей – в легочной ткани. Средний размер кальцинатов составил $(3,7 \pm 0,7)$ мм. Среди детей с гиперергическим результатом пробы с АТР кальцинаты визуализировались по данным

СКТ ОГП у 45 детей из 212 (21,2 %), $p < 0,001$. Преобладали кальцинаты во ВГЛУ – у 31 из 45 детей (68,9 %). Средний размер кальцинатов составил $(4,1 \pm 0,4)$ мм (рисунок 4).

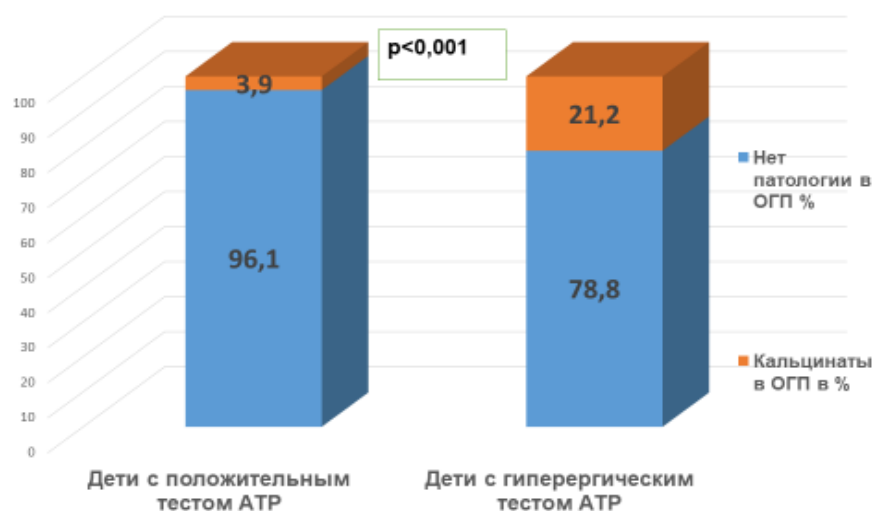


Рисунок 4 – Доля детей с кальцинами при положительной (сомнительной) и гиперергической пробе с АТР (в %, $p < 0,001$)

В группе детей с положительным результатом пробы с АТР **проведена оценка эффективности и безопасности различных схем превентивного лечения.** С этой целью были проанализированы результаты превентивного лечения 392 детей, получавших химиотерапию 3–6 месяцев в 2016–2020 гг.

В 2019–2020 гг. было проведено открытое проспективное одноцентровое исследования эффективности и безопасности лечения пациентов с ЛТИ с использованием изониазида и рифапентина (HRpt) в амбулаторных условиях (1-я группа была представлена 87 детьми в возрасте от 12 до 17 лет включительно) в сравнении с традиционными схемами (2-я группа – 305 детей в возрасте 2–17 лет).

Превентивный курс лечения комбинацией HRpt проводили в течение трех месяцев. В этот период дети планово делали 12 визитов к врачу. Кратность назначения рифапентина – один раз в неделю. Суточная дозировка препарата назначалась из расчета 10 мг/кг массы тела. Изониазид также назначали один раз в неделю в дозировке 10–15 мг/кг массы тела (но не более 0,6 г в сутки). Препараты изониазид и рифапентин дети принимали в присутствии медицинских работников после еды, так как прием пищи не снижает биодоступность рифапентина.

Другие схемы превентивного лечения ЛТИ были назначены в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями. Наиболее часто (238 из 392 человек – 60,7 %) использовалась комбинация изониазида и пиразинамида (HZ), так как эта схема могла применяться у детей как при наличии сведений о контакте с больными с МЛУ-ТБ, так и при отсутствии данных о МЛУ возбудителя у источника контакта. Схему с включением изониазида и рифампицина (HR) получал 21 ребенок (5,4 %). Изониазид с этамбутолом (HE) были назначены 46 детям (11,7 %) (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение детей в группах сравнения в зависимости от схемы лечения ЛТИ (n = 392)

Схема превентивного лечения		Дозы ПТП (мг/кг)	Число пациентов		
			n	%	95 % ДИ
Rpt (1-я группа)		H 10–15 (не более 0,6 в сутки) Rpt – 10	87	22,2	18,4–26,4
2-я группа	HZ	H – 10; Z – 25–30	238	60,7	55,9–65,3
	HR	H – 10; R – 10	21	5,4	3,6–7,8
	HE	H – 10; E – 20–25	46	11,7	8,9–15,1
<i>Примечания: n – абсолютные значения, ДИ – доверительный интервал.</i>					

Оценку безопасности схем превентивного лечения проводили с учетом удельного веса нежелательных явлений (НЯ) на прием ПТП (не более 10 % пациентов с НЯ, повлекшими за собой отмену препаратов) на основании жалоб, самочувствия, результатов клинических и биохимических анализов крови и мочи. Перед началом лечения выполняли общий анализ крови (ОАК) и мочи (ОАМ), биохимический анализ крови, в котором оценивали обмен билирубина, АСТ, АЛТ. Мониторинг переносимости превентивного лечения проводился ежемесячно с проведением ОАК, ОАМ, оценкой биохимических показателей. При необходимости выполнялись другие клинико-инструментальные исследования.

Всего было зарегистрировано 39 случаев НЯ из 392 (9,9 %, 95 % ДИ: 7,4–13,1). Для анализа использовали клиническую классификацию с разделением НЯ на аллергические, токсические, токсико-аллергические. Определено, что среди нежелательных явлений преобладали токсические реакции – у 22 детей (56,4 %, 95 % ДИ: 42,1–69,9).

Аллергические реакции при химиотерапии (сыпь, зуд, эозинофилия в анализах крови) зарегистрированы у 11 детей (28,2 %, 95 % ДИ: 17,0–42,1), токсико-аллергические НЯ – у 6 детей (15,4 %, 95 % ДИ: 7,5–27,4). Также была определена частота и сроки развития нежелательных явлений (НЯ) в зависимости от схемы превентивного лечения ЛТИ. Большинство НЯ развивалось в течение 4–6 недель от начала химиотерапии – у 32 детей из 38 (82,0 %, 95 % ДИ: 69,5–90,7) (Таблица 8).

Таблица 8 – Частота нежелательных явлений при лечении ЛТИ в группах сравнения

Схема лечения	Нежелательные явления			Сроки развития НЯ при приеме ПТП		
	п	%, 95 % ДИ	χ^2/p	до 2-х недель	4–6 недель	более 6 недель
HRpt (n = 87)	4	4,6*** 1,9–9,7	—	0	2	2
HZ (n = 238)	21	8,8 5,9–12,7	1,6 / p = 0,2	6	10	5
HR (n = 21)	10	47,6*** 29,8–66,0	27,8 / p < 0,001	2	8	0
HE (n = 46)	4	8,7 3,6–17,9	0,9 / p = 0,3	2	2	0
Всего (n = 392)	39	9,9 7,4–13,1	—	10 (25,6) 15,0–39,3	22 (56,4) 42,1–69,9	7 (18,0) 9,3–30,5
Примечание: n – абсолютные значения, *** – различие между группами (схемы HRpt и HR) достоверно при использовании статистического критерия χ^2 Пирсона (p < 0,001), ДИ – доверительный интервал.						

Как следует из таблицы 8, нежелательные явления регистрировали в группе сравнения при приеме всех комбинаций препаратов первого (основного) ряда. Отмечена высокая доля НЯ при приеме изониазида и рифампицина (47,6 %), данные получены при малой выборке наблюдений. Среди детей, получавших HRpt, не было случаев развития НЯ, в том числе гепатотоксических, требовавших отмены лечения или проведения патогенетической терапии. Лишь у 4 детей из 87 (4,6 %, 95 % ДИ: 1,9–9,7) в гемограмме определялось повышение эозинофилов до $(9,5 \pm 1,9)$ %: у двоих детей через 1 месяц лечения, еще у двоих детей – через 2 месяца лечения (исключены другие возможные

причины эозинофилии). Число случаев развития НЯ было достоверно ниже при использовании схемы HRpt по сравнению со схемой HR ($p < 0,001$). Достоверных различий по развитию числа НЯ при использовании схемы HRpt в сравнении с HZ и HE не получено, хотя тенденция более частого развития НЯ при последних схемах очевидна.

Во всех группах наблюдения были эпизоды досрочного прерывания химиотерапии. Прекращение химиотерапии было связано как с НЯ, когда, несмотря на проводимое патогенетическое лечение, риск от использования ПТП превышал пользу превентивного лечения, так и с отказами родителей от лечения даже при хорошей переносимости ПТП. При использовании схемы HR зарегистрирована наибольшая доля пациентов, досрочно прекративших лечение при развитии гепатотоксических НЯ – 23,8 % (5 детей из 21). При использовании схемы HZ прерывание терапии, связанное с токсическим действием ПТП, составило 5,9 % (14 детей из 238). В случаях применения схемы HE не завершили курс лечения 8,7 % пациентов. Всего досрочно прекратили превентивное лечение 42 из 392 детей (10,7 %, 95 % ДИ: 8,1–13,9), из них у 15 детей родители отказались от полного курса превентивного лечения (3,8 %, 95 % ДИ: 2,4–5,9). При использовании схемы HRpt практически все пациенты завершили превентивный курс лечения 85 из 87 человека (97,7 %, 95 % ДИ: 93,8–99,3) (Рисунок 5).

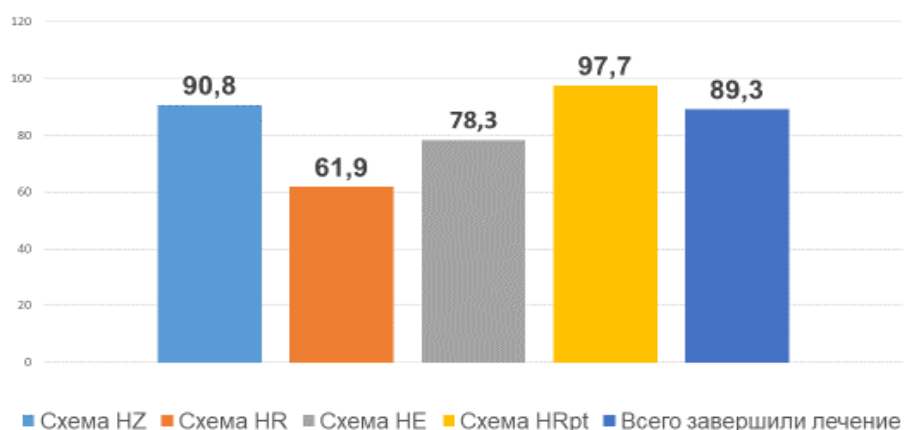


Рисунок 5 – Доля детей, завершивших профилактическое лечение ЛТИ при различных схемах превентивного лечения (в %)

В 2020 году условиях распространения COVID-19 с целью повышения приверженности к химиотерапии в ККПТД был внедрен метод видеофиксации приема ПТП. В семьях, где имелись необходимые электронные ресурсы, каждый прием ПТП

регистрировался в виде изображения и отправлялся в ККПТД по системе быстрого обмена сообщениями в мессенджерах. При необходимости также с детьми или их родителями осуществлялись текущие консультации и ответы на вопросы, согласовывались дальнейшие действия. Использование видеоконтроля способствовало полному завершению курса лечения.

Проведена комплексная оценка эффективности превентивного лечения.

Установлено, что проведение химиотерапии и курса лечения сопутствующей патологии среди детей с интоксикационными, респираторными проявлениями ($n = 24$), а также с физикальными изменениями, определенными при первичном осмотре ($n = 19$), привело к исчезновению клинических и физикальных отклонений во всех случаях, $\chi^2 / p - 24,8 / < 0,001$. Среди 208 детей с ЛТИ, имевших сопутствующие заболевания, удалось добиться клинического излечения у 91 ребенка (43,8 %, 95 % ДИ: 37,4–50,3). У остальных 117 детей достигнута стабилизация сопутствующей патологии (56,2 %, 95 % ДИ: 49,7–62,6), $\chi^2 / p - 6,5 / < 0,01$.

Сравнение результатов иммунодиагностики через 24 месяца после проведенного превентивного курса лечения вне зависимости от схемы ПТП показало отсутствие статистически значимой разницы в группах. Среди всех детей, взятых в наблюдение, только у 18 человек из 392 (4,6 %, 95 % ДИ: 2,9–6,9) сохранялась гиперергическая чувствительность к АТР, конверсия положительных проб с АТР в отрицательные зафиксирована у 62 пациентов из 392 (15,8 %, 95 % ДИ: 12,6–19,5), $p > 0,05$.

Основным критерием медицинской эффективности превентивного курса лечения является отсутствие случаев развития активного туберкулеза в течение двух лет после проведенной химиотерапии. Среди 87 детей основной группы, получавших комбинацию изониазида и рифапентина, локальных форм туберкулеза через 24 месяца наблюдения не зарегистрировано. В группе сравнения (305 детей) заболел туберкулезом один ребенок. При статистической обработке данных эффективности химиотерапии в группах сравнения значимых различий не установлено ($\chi^2 = 0,29$, $p > 0,05$).

Также был проведен анализ экономических затрат на организацию превентивного лечения ЛТИ среди детей и подростков. В сравниваемых группах были учтены расходы, связанные с оказанием медицинской помощи детям в виде стоимости фармакотерапии ПТП, клинико-лабораторных исследований с целью ежемесячного мониторинга побочного действия препаратов и лекарственных средств для профилактики

нежелательных явлений, а также затрат при устранении побочных реакций. Результаты экономических расчетов представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Расчеты затрат на проведение превентивного лечения в группах сравнения (руб.)

Схемы превентивного лечения	Затраты на превентивное лечение (руб.)	Затраты на купирование НЯ, (руб.)	Затраты всего (руб.)	Затраты на одного пациента (руб.)
HRpt (n = 87)	1 058 877,0	0	1 058 877,0	12 171,0
HZ (n = 238)	2 929 090,0	307 604,4	3 236 694,4	13 599,6
HR (n = 21)	269 738,0	132 297,0	402 035,0	19 144,5
HE (n = 46)	613 012,0	30 994,8	644 006,8	14 000,2
HZ, HR, HE (n = 305)	3 811 840,0	470 896,2	4 282 736,2	14 041,8
Всего (n = 392)	4 870 717,0	470 896,2	5 341 613,2	13 626,6
<i>Примечание: n – абсолютные значения.</i>				

Результаты проведенных расчетов позволили определить, что экономические затраты на одного пациента при использовании схемы HRpt были ниже, чем при использовании других схем лечения ЛТИ. Наиболее затратной оказалась схема HR из-за развития побочных явлений: расходы на купирование токсических проявлений составили 32,9 % от стоимости профилактических мероприятий. При анализе экономических затрат на превентивное лечение одного пациента установлено, что проведение химиотерапии по стандартным схемам было дороже в 1,2 раза, чем при использовании схемы HRpt, в том числе затраты на одного человека при использовании схемы HZ были выше в 1,1 раза, HE – в 1,2 раза, HR – в 1,6 раза.

С целью улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу среди лиц молодого возраста в Ставропольском крае были внесены изменения в модель скрининга туберкулеза среди студентов вузов, лиц из групп риска развития туберкулеза. В группе медицинского риска в 2016–2018 гг. наблюдались пациенты в возрасте 18–24 лет, получавшие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), глюкокортикоидные гормоны, а также лица с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и бронхиальной астмой (4 159 человек). Положительный результат

пробы с АТР определен у 54 пациентов, что составило 1,3 %. Наиболее часто положительный результат иммунодиагностического теста определялся среди лиц, получавших ГИБП – 4,7 % (у 6 из 128 человек), $p = 0,002$. В остальных группах риска развития туберкулеза доля положительных тестов с АТР не превышала 1,5 %.

Также проведен анализ скрининга туберкулеза среди студентов вузов г. Ставрополя в возрасте 18–24 лет в 2016–2018 гг. Всего было обследовано 72 614 человек. Преобладающим методом скрининга оставалось флюорографическое исследование органов грудной клетки (68 475 человек за 3 года – 94,3 %). Иммунодиагностическим методом с АТР обследованы 4 139 человек, что составило 5,7 % от всех профилактических исследований.

Проба с АТР использовалась для скрининга туберкулеза в двух группах студентов 18–24 лет. В первую группу наблюдения были включены российские студенты, обучающиеся в Ставропольском государственном медицинском университете ($n = 1\,197$), которые могли иметь периодический контакт с больными туберкулезом при совмещении учебного процесса и работы в медицинских организациях края. По результатам проведенной иммунодиагностики положительный тест с АТР установлен у 9 студентов из 1 197 человек, что составило 0,8 %, при проведении СКТ ОГП рентгенологических признаков активного туберкулеза не установлено.

Вторая группа наблюдения была сформирована из иностранных студентов, прибывших на обучение в РФ ($n = 2\,192$). Среди иностранных студентов положительные результаты пробы с АТР определены у 141 человека из 2 942, что составило 4,8 %.

Всем студентам (российским и иностранным) с ЛТИ (150 человек) было показано проведение курса превентивного лечения, назначена химиотерапия 141 человеку на 3 месяца. Использовали комбинированный противотуберкулезный препарат «Изониазид + пиразинамид + витамин В₆». Прекратили прием ПТП 8 человек (5,7 %) из-за гепатотоксических проявлений на первом месяце лечения. Зафиксировано повышение уровня АЛТ, АСТ не более, чем в 2 раза без изменения общего билирубина и его фракций. Еще 5 студентов после двух месяцев приема ПТП прекратили лечение. Таким образом, завершили полный курс лечения 128 человек из 141 (90,8 %, 95 % ДИ: 85,6–94,5). Среди лиц в возрасте 18–24 лет, взятых в исследование, не установлено случаев развития активного туберкулеза.

Также с целью определения эффективности превентивного лечения оценивалась динамика теста с АТР через 12, 24 и 36 месяцев наблюдения. Размеры пробы с АТР при изначально нормергической чувствительности уменьшились с $(8,2 \pm 3,2)$ мм при взятии под диспансерное наблюдение до $(7,0 \pm 4,0)$ мм через 24 месяца, $(4,0 \pm 1,5)$ мм через 36 месяцев наблюдения (t-критерий Стьюдента – 1,98). При гиперергической чувствительности также отмечено уменьшение размеров теста с $(16,5 \pm 2,7)$ мм до $(11,1 \pm 3,5)$ мм через 24 месяца и $(12,0 \pm 2,3)$ мм через 36 месяцев наблюдения (t-критерий Стьюдента – 1,977).

Определение эффективности превентивного лечения по результатам иммунодиагностических проб с АТР. Эффективность превентивного лечения лиц с ЛТИ была оценена по конверсии положительных проб в отрицательные и по снижению числа гиперергических проб с АТР. В нашем наблюдении только у одного студента с положительным результатом теста произошла конверсия в отрицательный результат (Таблица 11). После курса превентивного лечения через 12 месяцев наблюдения число лиц с гиперергической чувствительностью к АТР уменьшилось с 79 (56,0 %) до 21 человека (14,9 %), через 24 месяца – до 10 человек (7,1 %), через 36 месяцев – до 4 человек (2,8 %), $p < 0,001$.

При сравнении динамики проб с АТР после проведения превентивного лечения детей 2–17 лет и пациентов 18–24 лет отмечено, что среди детей конверсия положительных проб с АТР в отрицательные после химиотерапии встречалась достоверно чаще, чем у лиц 18–24 лет (15,8 % и 0,7 % случаев, соответственно), $p < 0,001$. На фоне проведения превентивного лечения отмечается достоверное снижение числа гиперергических проб с АТР как у детей, так и у лиц 18–24 лет, ($p < 0,001$), что отражено в таблице 12.

Таблица 10 – Динамика пробы с АТР у детей 2–17 лет и лиц молодого возраста (18–24 лет) через 24 месяца наблюдения

Результаты иммунодиагностики	1-я группа (2–17 лет) n = 392		2-я группа (18–24 лет) n = 141	
	при взятии на учет n, %, 95 % ДИ	через 24 месяца n, %, 95 % ДИ	при взятии на учет n, %, 95 % ДИ	через 24 месяца n, %, 95 % ДИ
Отрицательный / сомнительный	4 (1,0) 0,4–2,2	62 (15,8)*** 12,6–19,5	0 (0)	1 (0,7)*** 0,2–2,6
Нормергический	176 (44,9)*** 40,2–49,7	312 (79,6)*** 75,5–83,2	62 (44,0)*** 36,3–51,9	130 (92,2)*** 87,3–95,5
Гиперергический	212 (54,1)*** 49,3–58,8	18 (4,6) *** 2,9–6,9	79 (56,0)*** 48,1–63,7	10 (7,1)*** 4,0–11,8
<i>Примечание: n – абсолютные значения, *** – достоверность различий ($p < 0,001$) при сравнении данных с использованием критерия χ^2 Пирсона, ДИ – доверительный интервал.</i>				

ВЫВОДЫ

1. По данным многолетних наблюдений (1990–2019 гг.) среди детского населения Ставропольского края выделены три периода развития эпидемического процесса: 1-й – с 1990 по 1999 гг., 2-й – с 2000 по 2009 гг. и 3-й – с 2010 по 2019 гг. Первый период характеризовался неуклонным ростом показателей заболеваемости детей и подростков, второй – их стабилизацией на высоком уровне, третий период – поэтапным снижением заболеваемости детей и подростков (с 9,9 до 5,6 на 100 000 детей; с 32,3 до 12,9 на 100 000 подростков).

2. Сдерживанию эпидемии туберкулеза в Северо-Кавказском федеральном округе способствовали низкие темпы распространения ВИЧ-инфекции в регионе. На эпидемическую ситуацию по туберкулезу среди детского населения существенное влияние оказывает численность больных туберкулезом с бактериовыделением.

3. На фоне снижения эпидемии туберкулеза выявлены нерешенные проблемы: заболеваемость туберкулезом детей 0–1 года сохраняется на уровне 3,0 на 100 000 детей, как и 30 лет назад. Средний показатель заболеваемости детей 0–17 лет из контакта за период 2010–2019 гг. составил $300,6 \pm 100,1$ на 100 000 контактных детей, что в 30 раз выше, чем средний показатель детской заболеваемости ($10,0 \pm 1,8$ на 100 000 детей 0–17 лет). Средний показатель заболеваемости детей, наблюдающихся в VI ГДН,

сформированной на основе результатов иммунодиагностики туберкулеза в 2010–2019 гг., превышает заболеваемость детей в 10,6 раза ($106,6 \pm 72,7$ и $10,0 \pm 1,8$ на 100 000 детей 0–17 лет соответствующих групп).

4. Внедрение в крае нового метода скрининга туберкулеза с использованием пробы с АТР у детей 8–17 лет позволило улучшить выявление туберкулеза при профилактических осмотрах. Активное выявление у детей выросло с 72,2 до 87,4 % ($p < 0,001$). Использование нового метода скрининга среди подростков позволило выявлять активный туберкулез на стадии малых и ограниченных клинических форм, доля бактериовыделения у подростков снизилась с 51,3 % до 19,6 % ($p < 0,001$), доля деструкций в легочной ткани – с 42,0 % до 21,7 % ($p < 0,05$).

5. Использование нового метода скрининга туберкулеза в Северо-Кавказском федеральном округе было эффективным в субъектах округа, где скрининг системно проводился более трех лет. Изменение технологии скрининга привело к улучшению клинической структуры туберкулеза в виде преобладания первичных форм у 76,6 % впервые заболевших детей 0–14 лет. При скрининге по пробе Манту с 2 ТЕ доля первичных форм в клинической структуре не превышала 41,6 % ($p < 0,001$).

6. Среди детей с положительным результатом пробы с АТР комплекс медико-социальных факторов риска развития туберкулеза превалирует у дошкольников (2–7 лет) в виде низкой материальной обеспеченности в каждой второй семье, алкогольной и наркотической зависимости родителей в каждой третьей семье, наличия контакта с больными МЛУ-ТБ у 56,5 % детей дошкольного возраста, высокой частоты сопутствующей патологии (у 67,4 % детей).

7. Установлено достоверно более частое выявление кальцинатов размером до 5 мм в легких и внутригрудных лимфатических узлах при гиперергическом характере пробы с АТР по сравнению с детьми, у которых проба с АТР была нормергической (21,2 % и 3,9 %, соответственно, $p < 0,001$).

8. Новый режим превентивного лечения детей с включением изониазида и рифапентина (HRpt) один раз в неделю в течение трех месяцев продемонстрировал достаточно высокий уровень безопасности. Нежелательные явления зарегистрированы у 4,6 % детей, принимавших HRpt, тогда как побочные явления при схемах HZ составили 8,8 %, HE – 8,7 %, HR – 47,6 %. Нежелательные явления при назначении схемы HRpt определялись в виде лабораторных изменений в общем анализе крови, не сопровождались

токсическими проявлениями, не требовали патогенетической коррекции и отмены превентивного лечения.

9. Снижение медикаментозной нагрузки при использовании схемы HRpt позволяет повысить приверженность детей и их родителей к лечению и избежать досрочного прекращения курса превентивной химиотерапии. Завершение полного курса лечения при использовании схемы HRpt составило 97,7 %.

10. Эффективность превентивного лечения с использованием схемы HRpt высокая, так как случаев развития активного туберкулеза в течение двух лет после химиотерапии не было. Статистических различий эффективности превентивного лечения при использовании разных схем не установлено ($\chi^2 = 0,29$, $p > 0,05$).

11. Внедрение схемы превентивного лечения изониазидом и рифапентином у детей и подростков является экономически целесообразным, так как уменьшаются затраты на коррекцию нежелательных явлений. Затраты на одного пациента при использовании схемы HRpt составили 12 171,0 рубль. Затраты на одного пациента при использовании схемы HR составили 19 144,5 рублей, при использовании схем HZ и HE – 13 599,6 рублей и 14 000,2 рублей, соответственно.

12. После проведения курса превентивного лечения определяется положительная динамика кожных тестов (пробы с АТР) в виде снижения доли гиперергических проб с 54,1 до 4,6 %, а также конверсия положительных проб в отрицательные у 15,8 % детей через 24 месяца наблюдения.

13. Среди лиц в возрасте 18–24 лет из медицинской группы риска наиболее часто положительный результат пробы с АТР (4,7 % случаев) определялся в группе лиц, получавших генно-инженерные биологические препараты, $p = 0,002$. Среди лиц из контакта с больными туберкулезом, пациентов с хроническими заболеваниями, а также лиц, получавших цитостатическую и кортикостероидную терапию, доля положительных тестов с АТР не превышала 1,5 %.

14. Среди иностранных студентов, прибывших на обучение в Российской Федерации, латентная туберкулезная инфекция встречается в 6 раз чаще, чем среди российских студентов, что требует кроме флюорографического обследования проведения ежегодного скрининга с АТР, а также организации превентивного курса лечения иностранным студентам с латентной туберкулезной инфекцией.

15. При сравнении результатов иммунодиагностики после курса превентивного лечения у детей 2–17 лет и лиц в возрасте 18–24 лет через 24 месяца наблюдения отмечено, что у детей конверсия положительных проб с АТР в отрицательные встречалась достоверно чаще, чем у лиц 18–24 лет (15,8 % и 0,7 % случаев, соответственно, $p < 0,001$). Основным результатом химиотерапии можно считать значительное уменьшение числа гиперергических проб с АТР более, чем в 90 % случаев как у детей, так и у лиц 18–24 лет ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Массовое применение кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей 8–17 лет позволяет выявлять активный туберкулез на стадии малых, ограниченных локальных форм, не представляющих эпидемическую опасность для окружающих.

2. Включение пробы с АТР в схему профилактических осмотров иностранных студентов, прибывших на обучение в Российской Федерации, обеспечивает своевременное выявление активной и латентной туберкулезной инфекции.

3. Схема превентивного лечения детей с положительным результатом кожного теста с АТР должна назначаться с учетом эпидемического анамнеза особенно среди детей дошкольного возраста, так как у каждого второго ребенка 2–7 лет выявляется контакт с больными МЛУ-ТБ.

4. Использование для превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией комбинации препаратов изониазида и рифапентина один раз в неделю в течение трех месяцев является безопасным и эффективным. Снижение медикаментозной нагрузки позволяет повысить приверженность к лечению детей и их родителей и избежать досрочного прекращения химиотерапии с сохранением контроля за каждой дозой противотуберкулезного препарата.

5. Внедрение в клиническую практику схемы изониазида и рифапентина является экономически целесообразным, так как по сравнению с другими схемами химиотерапии снижаются затраты на коррекцию нежелательных явлений.

6. Для повышения приверженности к превентивному лечению необходимо использовать дистанционные консультации и видеоконтроль за приемом противотуберкулезных препаратов.

7. Оценка динамики иммунодиагностической пробы с АТР через 12 и 24 месяца может быть использована для мониторинга эффективности превентивного лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Терехина, Т. В. Эффективность использования Диаскинтест® у детей Ставропольского края / Т. В. Терехина, **О. Д. Баронова**, Н. Н. Моисеева // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 387–388.
2. Моисеева, Н. Н. Опыт новой технологии скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию в Ставропольском крае / Н. Н. Моисеева, **О. Д. Баронова**, Т. В. Терехина // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 55.
3. Одинец, В. С. Проблема сочетанной инфекции (ВИЧ-инфекция и туберкулез) в Ставропольском крае в 2013-2015гг. / В. С. Одинец, **О. Д. Баронова**, Н. С. Резникова // Актуальные проблемы организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией : сборник материалов V научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2013. – С. 12–13.
4. Одинец, В. С. ВИЧ-инфекция и ее влияние на заболеваемость туберкулезом в Ставропольском крае / В. С. Одинец, **О. Д. Баронова**, Т. А. Задремайлова // Седьмая научно-практической конференция республики Дагестан, посвященная 90-летию противотуберкулезной службы РД и 40-летию кафедры фтизиатрии ДГМА: сборник материалов конференции – Махачкала, 2015. – С. 63–64.
5. Результаты изучения распространенности табакокурения и отношения к здоровому образу жизни у больных туберкулезом / К. Р. Амлаев, В. Б. Зафирова, **О. Д. Баронова**, И. Б. Шикина // **Медицинский вестник Северного Кавказа**. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 428–431. (**Scopus**)
6. Зафирова, В. Б. Оценка пациентами медицинской фтизиатрической помощи (результаты анкетирования) / В. Б. Зафирова, К. Р. Амлаев, **О. Д. Баронова** // Врач. – 2015. – № 7. – С. 83–85.
7. Эффективность использования аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции детей и подростков в Ставропольском

крае / **О. Д. Баронова**, В. С. Одинец, Н. Н. Моисеева, Т. В. Терехина // **Туберкулез и болезни легких.** – 2016. – Т. 94, № 8. – С. 30–34. (ВАК)

8. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей и подростков / В. А. Аксенова, Н. Н. Моисеева, Н. И. Клевно, **О. Д. Баронова** [и др.] // **Вопросы практической педиатрии.** – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 9–17. (Scopus)

9. Результаты использования аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининге туберкулезной инфекции среди подростков и лиц молодого возраста / **О. Д. Баронова**, В. С. Одинец, Н. Н. Моисеева, Л. В. Рудомаха // **Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы.** – 2017. – № 6. – С. 90–95. (ВАК)

10. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у студентов вузов в Ставропольском крае в 2010–2016 гг. / **О. Д. Баронова**, В. С. Одинец, С. А. Акинина [и др.] // **Туберкулез и социально значимые заболевания.** – 2018. – № 2. – С. 58–59. (ВАК)

11. Организация профилактических медицинских осмотров в целях выявления туберкулеза в Ставропольском крае / **О. Д. Баронова**, С. А. Акинина, В. С. Одинец, Т. А. Задремайлова // **Здоровье населения и среда обитания: 22-я ежегодная Неделя медицины Ставрополя: сборник Материалов научно-практической конференции.** – Ставрополь, 2018. – С. 197–201.

12. Regular Screening of children for TB in the Russian Federation / V. A. Aksenova, L. A. Baryshnikova, N. I. Klevno [et al., including **O. D. Baronova**] // В книге «BEST PRACTICES IN CHILD AND ADOLESCENT TUBERCULOSIS CARE». – WHO, Geneva, Switzerland, 2018. – С. 60–61.

13. Отдаленные результаты применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для выявления туберкулеза в Ставропольском крае / **О. Д. Баронова**, В. С. Одинец, Н. Н. Моисеева [и др.] // **Туберкулез и болезни легких.** – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 22–27. (Scopus)

14. **Баронова, О. Д.** Опыт применения иммунологических тестов для диагностики туберкулеза в Ставропольском крае / **О. Д. Баронова**, В. С. Одинец, Т. А. Задремайлова // **Здоровье населения и среда обитания: 23-я ежегодная Неделя медицины Ставрополя: сборник материалов научно-практической конференции.** – Ставрополь, 2019. – С. 151–156.

15. **Баронова, О. Д.** Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Ставропольском крае / **О. Д. Баронова, Н. С. Резникова, В. С. Одинец** // Здоровье населения и среда обитания: 23-я ежегодная Неделя медицины Ставрополья: сборник материалов научно-практической конференции. – Ставрополь, 2019. – С. 169–172.

16. Латентная туберкулезная инфекция среди студентов, обучающихся в высших учебных заведениях / **О. Д. Баронова, В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, В. С. Одинец** // **Туберкулез и болезни легких.** – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 27–31. (Scopus)

17. **Баронова, О. Д.** Туберкулез у детей в возрасте до 1 года в Ставропольском крае за 30 лет (1990–2019 гг.) / **О. Д. Баронова, В. С. Одинец, С. А. Акинина** // **Туберкулез и социально значимые заболевания.** – 2020. – № 2. – С. 9–11. (ВАК)

18. **Баронова, О. Д.** Профилактика туберкулеза среди лиц молодого возраста / **О. Д. Баронова, К. Р. Амлаев, Л. В. Рудомаха** // **Врач.** – 2020. – № 7. – С. 49–53.

19. Многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование применения комбинированных противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом легких / **Т. Е. Тюлькова, Л. В. Мохирева, А. А. Старшинова, О. Д. Баронова** // **Туберкулез и болезни легких.** – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 46–57. (Scopus)

20. Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией / **О. Д. Баронова, В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, В. С. Одинец** // **Туберкулез и болезни легких.** – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 25–30. (Scopus)

21. **Моисеева, Н. Н.** Эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией / **Н. Н. Моисеева, О. Д. Баронова, В. С. Одинец.** – Текст: электронный // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков : тезисы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2020. – URL: Tezisy (humanhealth.ru).

22. **Баронова, О. Д.** Динамика повозрастной заболеваемости туберкулезом детей 0–17 лет в Ставропольском крае в 2009–2018 годы / **О. Д. Баронова, Н. Н. Моисеева, В. С. Одинец.** – Текст: электронный // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков : тезисы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2020. – URL: Tezisy (humanhealth.ru).

23. Туберкулез у детей. Клинические рекомендации / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, Л. А. Барышникова [и др., в том числе **О. Д. Баронова**] // Москва: РООИ «Здоровье человека», 2020. – 99 с.

24. **Баронова, О. Д.** Специфическая профилактика туберкулеза в Ставропольском крае / **О. Д. Баронова**, Т. В. Терехина, О. Е. Мощенко. – Текст : электронный // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков : тезисы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2021. – URL: Tezisy (humanhealth.ru).

25. Шалайко, Т. А. Комплексное лечение детей из групп высокого риска развития туберкулеза в условиях детского туберкулезного санатория / Т. А. Шалайко, **О. Д. Баронова**. – Текст: электронный // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков : тезисы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2021. – URL: Tezisy (humanhealth.ru).

26. **Баронова, О. Д.** Заболеваемость детей из очагов туберкулезной инфекции в Ставропольском крае / **О. Д. Баронова**, Т. В. Терехина, В. С. Одинец // XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» : материалы конгресса. – Москва, 2021. – С. 19.

27. **Баронова, О. Д.** Клиническая структура туберкулеза органов дыхания у подростков при разных моделях скрининга туберкулеза / **О. Д. Баронова**, С. А. Акинина // XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» : материалы конгресса. – Москва, 2021. – С. 19–20.

28. **Baronova, Olga D.** Safety Monitoring of Preventive Chemothotherapy in Children with Latent Tuberculosis Infection in the Stavropol Territory / **Olga D. Baronova** // Modern Global Economic System : Evolutional Development vs. Revolutionary Leap / **Springer Nature Switzerland**, 2021. – P. 633–641. DOI: 10.1007/ 978-3-030-69415-9_73 (**Scopus**)

29. **Баронова, О. Д.** Мониторинг профилактического лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией / **О. Д. Баронова**, Н. Н. Моисеева, В. С. Одинец // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 43–46. (**Scopus**)

30. Предикторы развития туберкулеза у детей и подростков, имеющих

положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным **О. Д. Баронова**, В. А. Аксенова, Л. А. Барышникова [и др.] // **Медицинский совет.** – 2021. – № 16. – С. 147–154.(Scopus)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинтрансаминаза
 АСТ – аспарагинтрансаминаза
 АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный
 БЦЖ/БЦЖ-М – вакцина для противотуберкулезной вакцинации
 ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ГДН – группа диспансерного наблюдения
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ККПТД – Краевой клинический противотуберкулезный диспансер
 ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция
 Минздрав России – Министерство здравоохранения Российской Федерации
 МЛУ – множественная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза
 МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя
 НЯ – нежелательные явления
 ОАК – общий анализ крови
 ОАМ – общий анализ мочи
 ПТП – противотуберкулезные препараты
 РФ – Российская Федерация
 СК – Ставропольский край
 СКТ ОГП – спиральная компьютерная томография органов грудной полости
 СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ
 ТЕ – туберкулиновые единицы
 ТОД – туберкулез органов дыхания
 ФГСН – форма государственного статистического наблюдения
 ЦНС – центральная нервная система
 ЮФО – Южный федеральный округ
 Н – изониазид
 R – рифампицин
 Rpt – рифапентин
 E – этамбутол
 Z – пиразинамид