

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «ФТИЗИАТРИЯ»

На правах рукописи

Лугинова Евдокия Федоровна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ
У ДЕТЕЙ КРАЙНЕГО СЕВЕРА С УЧЕТОМ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ,
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ
ТУБЕРКУЛЕЗА**

14.01.16. – фтизиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Аксенова Валентина Александровна

Якутск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	20
1.1 Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера.	20
1.2 Эпидемиологические показатели туберкулеза в Российской Федерации и мире.	23
1.3 Туберкулез среди детского населения.	28
1.4 Новое в диагностике, лечении, профилактике туберкулеза и организации противотуберкулезной помощи детскому населению.	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	43
2.1 Дизайн исследования.	43
2.2 Территориальная и социальная характеристика Республики Саха (Якутия).	55
2.3 Характеристика организации медицинской службы и медико-демографические показатели Республики Саха (Якутия).	58
2.4 Методы исследования.	61
2.4.1 Методика оценки результатов иммунологических тестов.	61
2.4.2 Лучевые методы диагностики.	62
2.4.3 Микробиологические и молекулярно-генетические методы исследования мокроты и смывов из ротоглотки.	62
2.4.4 Иммунологические методы исследования.	63
2.4.5 Методы дополнительного исследования.	64
2.4.6 Методы статистического анализа.	65
ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ И СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ (НА ПРИМЕРЕ ЯКУТИИ).	69
3.1 Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Республике Саха (Якутия) в 1997–2018 гг.	69

3.2 Интенсивность эпидемического процесса в отдельных социально-территориальных зонах и районах Республики Саха (Якутия)	77
3.3 Структура впервые выявленного туберкулеза у детей пяти социально-территориальных зон в разные периоды эпидемической ситуации и в период внедрения новых технологий диагностики.	95
3.4 Влияние эпидемиологических и социально-гигиенических факторов на заболеваемость туберкулезом у детей в различных социально-территориальных зонах Республики Саха (Якутия)	108
ГЛАВА 4 СОСТОЯНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И В ОТДЕЛЬНЫХ СОЦИАЛЬНО-ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ЗОНАХ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)	123
4.1 Организация раннего выявления туберкулеза у детей.	123
4.2 Организация обследования и профилактической работы с детьми после массовой иммунодиагностики и роль пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в выявлении групп риска и больных туберкулезом.	128
4.3 Организация специфической профилактики и динамика частоты осложнений на вакцинацию против туберкулеза.	135
4.4 Эффективность профилактической работы с детьми в очагах туберкулезной инфекции.	145
ГЛАВА 5 ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА В ПЕРИОД ВНЕДРЕНИЯ НОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И СТАНДАРТНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ.	158
5.1 Эпидемиологические аспекты заболевания туберкулезом и методы его выявления у детей.	158
5.2 Клинико-рентгенологические и лабораторные проявления туберкулеза органов дыхания у детей в зависимости от возраста.	169
5.3 Показатели иммунодиагностических тестов у больных туберкулезом	

органов дыхания.	183
5.4 Эффективность лечения туберкулеза органов дыхания у детей в период внедрения стандартных режимов химиотерапии.	188
ГЛАВА 6 ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ И ЛЕЧЕБНО- ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ).	199
6.1 Оптимизация работы детских туберкулезных санаториев и ее эффективность.	199
6.2 Эффективность внедрения схемы маршрутизации пациентов с различными проявлениями туберкулезной инфекции.	205
6.3 Оптимизация комплексного превентивного лечения с применением иммунокорректора ликопид у детей из контактов с больными туберкулезом.	213
6.4 Межведомственное взаимодействие как мера интенсификации работы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у детей.	223
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	229
ВЫВОДЫ.	254
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	258
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	260
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	262
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	312
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Перечень приказов МЗ РС (Я), изданных при непосредственном участии автора.	320
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Сигнальная карта противотуберкулезного диспансера в отдел опеки и попечительства муниципального образования о выявлении семей, находящихся в трудной жизненной ситуации, об отказе родителей от обследования и лечения ребенка, влекущих угрозу жизни и здоровью несовершеннолетнего.	322
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) АКТ расследования случая заболевания туберкулезом ребенка (0–17 лет) в очаге туберкулезной инфекции.	323

ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Протокол эпикриза диспансерного наблюдения за детьми и подростками из очагов туберкулеза и контактов с бактериовыделителями.	326
--	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

В последние годы в Российской Федерации отмечается улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу, что обусловлено стабилизацией общественных и социальных процессов в стране, успешной реализацией мероприятий по развитию стратегии борьбы с туберкулезом [73; 144]. Несмотря на это, данные регистрируемой заболеваемости туберкулезом в разрезе федеральных округов существенно различаются, и наибольшие ее значения стабильно отмечаются на территориях Сибири и Дальнего Востока [73; 105; 106; 182; 247].

Уровень заболеваемости туберкулезом среди детского населения находится в прямой зависимости от общей эпидемической ситуации и на некоторых территориях Дальнего Востока и Сибири заболеваемость детей все еще выше, чем в других регионах России [7; 90; 138; 163; 182; 217].

В последние годы все чаще ставится вопрос о необходимости пересмотра системы раннего выявления и профилактики туберкулеза среди детского населения, которая в течение длительного времени существенно не менялась. Сохраняется острой проблема гипердиагностики инфицирования микобактериями туберкулеза с необоснованным назначением профилактического лечения, осложнений на вакцинацию против туберкулеза, заболеваемости детей в очагах туберкулезной инфекции и контактировавших с бактериовыделителями [158; 178; 193; 196; 221].

Наиболее сложными регионами при организации медицинской помощи населению являются территории Крайнего Севера, что обусловлено низкой плотностью населения, огромными расстояниями между населенными пунктами, неблагоприятными климатическими условиями [47; 127; 166; 213; 223; 238].

Комплекс экстремальных климатогеографических, социально-экономических и экологических факторов Крайнего Севера оказывает отрицательное воздействие на состояние здоровья подрастающего поколения [47; 116; 128; 194], вследствие

чего среди них отмечается высокая частота первичной заболеваемости [36; 39; 72; 159; 189; 190; 231; 237].

В регионах Крайнего Севера особенно обострены проблемы организации специализированной помощи детскому населению, что подтверждается недостаточной эффективностью профилактических противотуберкулезных мероприятий, высокой частотой заболеваемости туберкулезом, наличием у детей сопутствующих заболеваний, недостатками диагностической работы [63; 162; 239]. Сохраняющаяся сложная эпидемическая обстановка по туберкулезу среди детского населения Дальнего Востока определила актуальность данной научной работы.

Степень разработанности темы диссертации

Проблеме оказания противотуберкулезной помощи детскому населению Крайнего Севера уделено достаточно большое внимание, но научные исследования в основном проведены в период социально-экономического кризиса в стране и значительного ухудшения эпидемической ситуации. Исследования последних лет в основном носят фрагментарный характер и посвящены изучению отдельных эпидемиологических и клинических составляющих туберкулеза у детей, эффективности некоторых методов диагностики и профилактики заболевания.

В проведенных научных исследованиях по организации профилактических и лечебно-диагностических мероприятий среди детского населения не был реализован комплексный подход, в связи с чем, до настоящего времени многие проблемы остаются не решенными. Данный факт отчетливо прослеживается по уровню заболеваемости туберкулезом в регионах Дальнего Востока и на территориях, приравненных к Крайнему Северу.

В исследованиях последних лет отмечается рост численности пациентов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, что требует новых подходов в организации работы с группами риска, разработки методов превентивного лечения детей из контактов с бациллярными больными.

Нуждаются в совершенствовании вопросы организации и повышения качества диспансерного наблюдения детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции с учетом внедрения новых технологий диагностики и раннего выявления заболевания.

В работах исследователей недостаточно освещены проблемы туберкулеза среди детского населения в новых реалиях течения эпидемического процесса и пути их решения. Остается неизученной современная характеристика туберкулеза органов дыхания у детей Крайнего Севера, отсутствуют исследования по межведомственному взаимодействию для комплексного решения проблем туберкулеза среди детского населения.

Таким образом, улучшение системы организации противотуберкулезных мероприятий среди детского населения в регионах с высоким уровнем заболеваемости является одной из актуальных задач современной фтизиатрии. Решение этой проблемы возможно путем оптимизации профилактической и лечебно-диагностической помощи детям с учетом территориальных особенностей региона.

Цель исследования

Оптимизация противотуберкулезных мероприятий у детей Крайнего Севера с учетом эпидемиологических, медико-социальных и клинических особенностей туберкулеза.

Задачи исследования

1. Изучить многолетнюю (1997–2018 гг.) динамику основных эпидемиологических показателей туберкулеза среди населения Республики Саха (Якутия).
2. Изучить структуру впервые выявленного туберкулеза у детей различных социально-территориальных зон Республики Саха (Якутия) в разные периоды эпидемической ситуации и в период внедрения новых технологий диагностики.

3. Оценить влияние эпидемиологических и социально-гигиенических факторов на заболеваемость туберкулезом у детей в отдельных социально-территориальных зонах региона Крайнего Севера.

4. Изучить состояние профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детского населения в разные периоды эпидемической ситуации в отдельных социально-территориальных зонах Республики Саха (Якутия).

5. Провести анализ эффективности работы по повышению качества лечебно-диагностической и профилактической помощи детям с различными проявлениями туберкулезной инфекции.

6. Определить особенности клинического течения туберкулеза органов дыхания у детей в условиях Крайнего Севера в период внедрения новых технологий диагностики и стандартных режимов химиотерапии.

7. Разработать и оценить эффективность внедрения комплекса организационных, профилактических и лечебно-диагностических противотуберкулезных мероприятий у детей с учетом региональных особенностей Республики Саха (Якутия).

Научная новизна

Впервые определена региональная неравномерность распространенности туберкулезной инфекции среди детского населения Республики Саха (Якутия) по социально-территориальным зонам на фоне постепенного улучшения общей эпидемической ситуации по туберкулезу.

Впервые разработан принцип организации работы с детским населением в «территориальных очагах» с целью своевременного выявления и профилактики заболевания с рациональной маршрутизацией детей из групп риска и больных туберкулезом.

Впервые за многолетний период определены особенности туберкулезной инфекции у детей Крайнего Севера (на примере Якутии): развитие заболевания в периоде первичного инфицирования с высокой долей гиперергических реакций на

пробу с АТР, малосимптомное клиническое течение, рост числа пациентов с бактериовыделением и первичной множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

Доказана эффективность диагностики туберкулеза с использованием методов ускоренного определения возбудителя (молекулярно-генетические методы, Gen-Xpert, системы BASTEC-960), рентгеновской компьютерной томографии органов дыхания, иммунологического теста с АТР, маршрутизации пациентов с различными проявлениями туберкулезной инфекции, которые позволяют сократить в 1,8 раза сроки наблюдения детей в «0» группе диспансерного учета.

Предложен эффективный метод профилактики туберкулеза у часто болеющих детей из контактов с бациллярными больными, включающий в себя использование двух противотуберкулезных препаратов в комплексе с иммунокорректором ликолипид в условиях детского туберкулезного санатория.

Доказана высокая эффективность межведомственного взаимодействия в реализации противотуберкулезных мероприятий среди детского населения Крайнего Севера (на примере Якутии), позволяющего снизить заболеваемость туберкулезом среди детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложена региональная организационно-функциональная модель управления детской санаторной службой фтизиатрического профиля, позволяющая оптимизировать работу санаториев и улучшить показатели их деятельности.

Обоснована необходимость и эффективность комплексного превентивного лечения с включением иммунокорректора ликолипид часто болеющих детей из контактов с бациллярными больными в условиях детского туберкулезного санатория.

Предложена методика информирования противотуберкулезным диспансером отдела опеки и попечительства муниципальных образований о

выявлении семей, находящихся в трудной жизненной ситуации, об отказе родителей от обследования и лечения ребенка, влекущих угрозу жизни и здоровью несовершеннолетнего.

Разработана маршрутизация детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции, которая позволяет правильно организовать поток пациентов, нуждающихся в обследовании с применением современных методов диагностики и тем самым добиться сокращения сроков обследования детей.

Предложена схема межведомственного взаимодействия для усиления мер борьбы с туберкулезом среди детского населения региона Крайнего Севера, научно обоснованы организационные мероприятия и управленческие решения, которые направлены на предупреждение и раннее выявление заболевания у детей.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее задачу оптимизации организационных, профилактических и лечебно-диагностических противотуберкулезных мероприятий у детей региона Крайнего Севера, на основе данных, полученных в ходе изучения влияния эпидемиологических, медико-социальных факторов, организации профилактических и лечебно-диагностических мероприятий. Объектами исследования явились показатели туберкулеза (заболеваемость, распространенность, первичная инфицированность); больные с впервые выявленным туберкулезом различной локализации в возрасте 0–14 лет; дети с латентной туберкулезной инфекцией; дети с осложнениями на вакцинацию против туберкулеза; больные туберкулезом органов дыхания в возрасте 0–17 лет. Предмет исследования: результативность оптимизации организационных, профилактических и лечебно-диагностических противотуберкулезных мероприятий у детей региона Крайнего Севера. Гипотеза исследования: выделение основных проблем организации профилактики и раннего выявления туберкулеза у детей и внедрение на основе полученных данных научно обоснованных рекомендаций по оптимизации противотуберкулезных

мероприятий, что позволит снизить заболеваемость туберкулезом среди детского населения.

Проведен ретроспективный анализ учетно-отчетных форм федерального статистического наблюдения (ФСН № 8, № 33), статистических сборников ЯРМИАЦ, данных годовых отчетов РПТД для установления влияния эпидемиологических и медико-социальных факторов, организации профилактических мероприятий (вакцинация БЦЖ, охват профилактическими осмотрами и превентивным лечением, изоляцией детей в ДТС) на заболеваемость туберкулезом среди детского населения. Для установления структуры клинических форм туберкулеза и частоты осложнений проведен экспертный анализ первичной учетной документации (медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом – ф. № 081/у, медицинская карта стационарного больного – ф. № 003/у) 1 789 больных с впервые выявленным туберкулезом в возрасте от 0 до 14 лет, 272 больных туберкулезом органов дыхания в возрасте от 0 до 17 лет. Изучены карты регистрации 86 больных с осложнением после иммунизации туберкулезной вакциной. Дизайн исследования: когортное, ретроспективное. В исследовании использованы данные медицинских карт стационарных больных – ф. № 003/у – 445 детей с латентной туберкулезной инфекцией из контактов с бациллярными больными, в т. ч. 80 из которых получали превентивное лечение в комплексе с иммунокорректором ликолипид. Дизайн исследования: случай-контроль.

Для решения поставленных цели и задач исследования использованы методы эмпирического исследования (наблюдение, описание, измерение, сравнение), специальные (клинические, лабораторные, бактериологические, лучевые) и статистические. Статистические методы включали в себя описательную статистику, вычисляли среднее значение, стандартное отклонение, 95 % доверительный интервал, рассчитывали медиану (Me). Сравнительную оценку достоверности различий, в зависимости от типа данных, проводили с использованием t-критерия Стьюдента, критерия Краскела – Уоллиса, метода четырехпольных таблиц с вычислением критерия χ^2 Пирсона. Взаимосвязь признаков оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для

оценки многолетней тенденции эпидемиологических показателей проведен регрессионный анализ. Для кластерного анализа эпидемиологических показателей использовали метод Ward, степени различия объектов исследования – квадрат Евклидова расстояния. Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) при проверке статистических гипотез принималось равным 5 %. 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. Многолетнее (1997–2018 гг.) комплексное изучение основных эпидемиологических показателей туберкулеза Республики Саха (Якутия) позволило определить неравномерность распространенности туберкулезной инфекции среди детского населения в социально-территориальных зонах с выделением «территориальных очагов» как основу для разработки мер профилактики, лечения и диагностики заболевания у детей.

2. В условиях снижения во всех социально-территориальных зонах Республики Саха (Якутия) основных эпидемиологических показателей туберкулеза, сохраняются районы с неблагополучным и особо неблагополучным типом интенсивности эпидемического процесса, что обусловлено медико-социальными (алкоголизм, многодетность, низкий уровень материального благополучия) и эпидемическими факторами (недостаточная работа в очагах туберкулезной инфекции).

3. Проведение профилактических мероприятий в период стабилизации эпидемической ситуации, включающее своевременное обследование в противотуберкулезном диспансере, использование пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, позволяют качественно формировать группы высокого риска, снизить численность детей для диспансерного наблюдения и пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, подлежащих превентивному лечению.

4. Своевременное проведение профилактических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции, использование детского туберкулезного санатория как лечебно-диагностического и оздоровительного центра с применением новых технологий диагностики, выявление и лечение сопутствующих заболеваний у детей, контролируемое проведение комплексного превентивного лечения с иммунокорректором ликопид снижают частоту заболевания туберкулезом в 3 раза.

5. Внедрение современных высокочувствительных методов диагностики привело к росту регистрации у детей малых форм туберкулеза с малосимптомным клиническим течением заболевания, выявления первичного туберкулезного комплекса, к увеличению доли бактериовыделителей с первичной множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, снижению частоты внелегочных локализаций туберкулеза.

6. Оптимизация работы детских туберкулезных санаториев путем внедрения региональной организационно-функциональной модели управления санаторной службой, схемы маршрутизации пациентов с различными проявлениями туберкулезной инфекции позволили улучшить целевые показатели деятельности санаториев, снизить в 2 раза выявляемость активного туберкулеза у детей, госпитализированных в санаторий, сократить сроки диагностики заболевания в 1,8 раза.

7. Разработанная методика межведомственного взаимодействия учреждений здравоохранения с другими ведомствами привела к интенсификации проводимых противотуберкулезных мероприятий среди детского населения, что позволило повысить охват детей профилактическими осмотрами, снизить заболеваемость в очагах туберкулеза в 3 раза, повысить долю районов с благоприятной эпидемической ситуацией в 1,5 раза, снизить частоту осложнений на вакцинацию БЦЖ в 5 раз, заболеваемость туберкулезом среди детей в 2 раза.

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования обеспечивалась достаточным объемом выборки, использованием адекватных поставленной цели и задачам исследования, принципов доказательной медицины и современных методов статистической обработки.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 1-м съезде детских врачей Республики Саха (Якутия) (Якутск, 2010); 3-м съезде педиатров ДФО «Современные вопросы педиатрии» (Якутск, 2014); 5-м съезде фтизиатров России с международным участием (Воронеж, 2015); 7-м Всероссийском конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (Якутск, 2012), межрегиональной научно-практической конференции «Совершенствование организации противотуберкулезных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока» (Якутск, 2013); 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Москва, 2014); научно-практической конференции, посвященной 70-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза «Эффективное решение проблемы туберкулеза: от научной идеи к медицинской практике» (Новосибирск, 2014); 4-м Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2015); симпозиуме с международным участием «Новые приоритеты противотуберкулезной работы в циркумполярных регионах Арктики» (Якутск, 2015); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии» (Якутск, 2015); 6-м Конгрессе с международным участием «Экология человека на Севере» (Якутск, 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 «Актуальные вопросы профилактики, раннего

выявления, лечения и реабилитации детей и подростков с различными проявлениями туберкулезной инфекции» (Казань, 2017); краевой научно-практической конференции «Региональные особенности оказания противотуберкулезной помощи детям Сибири и Дальнего Востока» (Петропавловск-Камчатский, 2017); межрегиональной научно-практической конференции «Современное пациентоориентированное здравоохранение: новые горизонты» (Якутск, 2017); межрегиональной научно-практической конференции «Предупреждение распространения туберкулезной инфекции в циркумполярных регионах России. Актуальные проблемы сочетанных инфекций (ВИЧ/ТБ/гепатиты)» (Якутск, 2018), международной научной конференции «Научные исследования стран ШОС: синергия и интеграция» (Пекин, Китай, 2019); юбилейной научно-практической конференции «Новые горизонты фтизиатрии», посвященной 75-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза (Новосибирск, 2019); коллегиях Министерства здравоохранения РС (Я); ежегодных совещаниях главных врачей районных ПТД и районных педиатров РС (Я), кузовых совещаниях фтизиатров РС (Я) (2007–2018 гг.).

Диссертационная работа апробирована на заседании Ученого совета Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» (Якутск, 2018).

Диссертация выполнена в рамках Государственного контракта № 6512 от 06.09.2017 на выполнение научно-исследовательской работы «Многофакторное исследование состояния здоровья коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) с целью оптимизации региональных программ по улучшению качества жизни жителей республики с учетом территориальных, этнических особенностей в условиях современного социально-экономического развития» и в соответствии с договором № 4044-10/17 от 04.10.2017 между Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова» и Государственным бюджетным учреждением Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» по выполнению задачи «Разработка

алгоритма организационно-методических мероприятий для комплексных, синхронизированных и согласованных действий специалистов различных направлений в соответствии с требованиями современной стратегии по выявлению и лечению туберкулеза в Республике Саха (Якутия)».

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования использованы при разработке Программы модернизации здравоохранения РС (Я) 2011–2012 гг., подготовке проекта ее реализации по разделу педиатрической помощи, республиканских целевых программ по развитию медицинской помощи детскому населению РС (Я), составлении государственных докладов «О состоянии здоровья населения Республики Саха (Якутия)» за 2007–2018 гг., подготовке лекций и семинаров для фтизиатров, педиатров, организаторов здравоохранения в процессе последипломной подготовки в Медицинском институте СВФУ им. М. К. Аммосова.

Результаты исследования внедрены в работу Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства здравоохранения РС (Я), Министерства образования и науки РС (Я), Министерства труда и социальной защиты населения РС (Я), ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия», ГБУ РС (Я) «РДТС им. Т. П. Дмитриевой», ЦРБ, ДТС, ПТД РС (Я).

На основании результатов исследования издано: 14 приказов Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) по совершенствованию педиатрической и противотуберкулезной помощи детскому населению; методическое пособие «Туберкулиновые пробы в диагностике туберкулеза у детей и подростков»; «Инструкция по проведению профилактических мероприятий по туберкулезу в детских образовательных учреждениях»; пособия для врачей «Профилактическая работа среди детей и подростков из окружения лекарственно-устойчивого туберкулеза», «Методика совершенствования организации работы детских туберкулезных санаториев»; методическое пособие «Организация работы по раннему выявлению туберкулеза у детей и подростков в учреждениях общей лечебной сети»; «Инструкция по выявлению туберкулеза

среди населения Республики Саха (Якутия)».

Автор принимал участие в подготовке Приложения № 13 «Положение об организации деятельности консультативно-диагностических и реабилитационных центров для детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции» приказа Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2003 № 109, Федеральных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции у детей», утвержденных РОФ в 2014 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, в том числе 1 монография, 25 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 18 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования (Scopus, Web of Science).

Объем и структура работы

Работа изложена на 326 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 4 глав с собственными результатами исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 420 источниками, из которых 158 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 59 таблиц и 36 рисунков.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, составлены формы для статистической обработки полученной информации, базы данных о пациентах. Автором лично получен, обработан и проанализирован

материал работы, представленный в диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации. Результаты исследования внедрены в практику лично автором. Автор принимала непосредственное участие в сборе годовых отчетов по детской противотуберкулезной службе РС (Я), в составлении комплексных планов развития противотуберкулезной помощи детскому населению на региональном и федеральном уровнях.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера

Российская Федерация относится к северным странам, поскольку 61,8 % ее территории составляют регионы так называемого Крайнего Севера. Известно, что термин «Крайний Север» является собирательным географическим понятием для обозначения суровых по природе и климату, социально и экономически отсталых, малонаселенных, наиболее дальних северных территорий России [222].

Произошедшие в стране перемены политического строя в конце 80-х и начале 90-х гг. прошлого столетия вызвали социально-экономический кризис, который в комплексе с другими факторами вызвал снижение показателей общественного здоровья [68; 206; 208]. Социально-экономический кризис на фоне экстремальных климатогеографических и экологических условий особенно остро отразился на жизни и здоровье коренных жителей Крайнего Севера и на развитии демографических процессов этого региона. Несмотря на это, в регионах Крайнего Севера всегда отмечался высокий уровень рождаемости и низкий показатель смертности [34; 109; 214; 222; 223; 238; 251].

Интенсивное промышленно-экономическое освоение богатых природных ресурсов Крайнего Севера не обеспечивается адекватными мерами по защите природной среды от загрязнений и сохранению здоровья населения, что приводит к увеличению распространенности болезней крови и кроветворных органов, болезней органов дыхания и злокачественных новообразований [95; 142; 194]. Между тем в проводимых научных исследованиях не всегда отмечается объективный пересмотр методологических основ и методических подходов с учетом условий жизни, факторов окружающей среды, характера гигиенического поведения, наследственной предрасположенности, уровня развития и доступности медицинской помощи в регионах Крайнего Севера [20; 213; 223].

Считается, что интегральным показателем, отражающим состояние здоровья, качество медицинской помощи женщинам и детям, является

младенческая смертность – чуткий барометр социального, экономического и санитарного благополучия общества [261; 399]. В регионах Крайнего Севера показатель младенческой смертности на протяжении длительного времени сохранялся довольно высоким, но имел тенденцию к постепенному снижению [70; 237]. Здесь также отмечается и высокий показатель материнской смертности, особенно в сельской местности [24; 58; 77].

Для детей Крайнего Севера характерны низкий уровень иммунной защиты, факторы риска неинфекционных заболеваний, различные функциональные отклонения, хронические неспецифические заболевания органов дыхания, патология органов зрения, а уровень заболеваемости детей в 1,2–1,7 раз выше среднероссийских [27; 36; 39; 72; 128; 143; 159; 189; 190; 214; 232].

По мнению ряда авторов, на заболеваемость и продолжительность жизни аборигенных народов Крайнего Севера, влияют наследственно-генетические и этнические факторы [143; 195; 252]. С таким суждением не согласен М. А. Тырылгин [222], который приводит убедительные данные, что средняя продолжительность жизни не характеризует качество здоровья популяции, а является гигиеническим эквивалентом уровня социально-экономического развития, в первую очередь – качества медицинского обслуживания населения. С мнением М. А. Тырылгина отчасти согласны и другие исследователи, считающие, что качество оказания медицинской помощи определяется состоянием экономики, уровнем общественного здоровья, новыми технологиями, системой управления службой здоровья, уровнем подготовки специалистов [11; 190].

Одним из механизмов решения проблем общественного здравоохранения является внедрение передовых технологий, инновационных продуктов, которые бы расширили возможности современной медицины, способствуя модернизации системы здравоохранения и повышению его эффективности [98; 133; 166]. Но считается, что на территориях Крайнего Севера проблемы реформирования и функционирования здравоохранения обострены особо, что обусловлено дефицитом финансирования, нехваткой медицинских кадров,

неудовлетворительной материально-технической базой, огромными расстояниями, низкой плотностью населения [34; 99; 185]. По данным В. И. Стародубова и соавт. [208], 56 % всех врачебных кадров в субъектах России, в том числе 61,3 врачей стационаров и 49,9 % врачей амбулаторно-поликлинических учреждений, оказались сосредоточены в ЛПУ административных центров. Аналогичная ситуация просматривается и на территориях, приравненных к регионам Крайнего Севера, в частности, в РС (Я), где наибольшая укомплектованность врачами отмечается в г. Якутске, наименьшая – в отдаленных районах Арктической зоны. Закрепление медицинских кадров в сельской местности затруднено нерешенностью социально-бытовых вопросов, в т. ч. обеспечения жильем медицинских работников [54; 55; 56; 223].

Решение задач по повышению уровня медицинского обслуживания на Крайнем Севере, в том числе по обеспечению населения доступной специализированной медицинской помощью, возлагается на внедрение современных информационных технологий, методов дистанционного оказания консультативной медицинской помощи и обмена специализированной информацией. В целях устранения дефицита медицинских кадров утверждена также программа «Земский доктор», создаются мобильные выездные бригады специалистов (педиатрическая, хирургическая, офтальмологическая, наркологическая) [12; 54; 57; 166; 190]. Но эффективность бригадного метода оказания противотуберкулезной помощи в регионах Крайнего Севера сдерживают экономические, транспортные и технические проблемы [223].

Для повышения мотивации специалистов к качественному результату труда и привлечения кадров предлагаются улучшение качества рабочей среды, включающее создание соответствующих условий труда, реформу кадровой политики, оптимизацию организации первичной медико-санитарной помощи [28; 89]. По данным государственного доклада «О состоянии здоровья населения РС (Я) за 2011 г.», из общего числа лечебных учреждений в республике 72 % находятся в приспособленных помещениях, 77 – не имеют благоустройства [55].

Одной из жизненно важных форм оказания медицинской помощи на

территориях Крайнего Севера является санитарная авиация, которая особенно необходима для обслуживания населения труднодоступных отдаленных территорий. По данным государственного доклада «О состоянии здоровья населения РС (Я) за 2017 год», в республике в 2017 г. всего осуществлено более одной тысячи вылетов, а расходы по сравнению с 2012 г. выросли на 37 %, что свидетельствует о дороговизне содержания парка санитарной авиации и его обслуживания [57].

Отмечаются трудности при оказании населению Крайнего Севера противотуберкулезной помощи, обусловленные низкой плотностью населения, труднодоступностью территорий, недостаточной укомплектованностью врачами-фтизиатрами (Чукотский автономный округ – 74,2 %, Камчатский край – 77, Мурманская область – 79,9). В связи с чем, авторы отмечают несвоевременность проведения противоэпидемических мероприятий в очагах инфекции, трудности своевременного обследования населения для активного выявления туберкулеза и изоляции больных [145; 162; 223], а заключительная дезинфекция, из-за отдаленности очагов от районных центров, проводится в 60–70 % случаев от необходимого, камерная обработка налажена только в 15 районах [17].

Таким образом, из вышеизложенного следует, что в регионах Крайнего Севера до настоящего времени наблюдаются проблемы в организации качественной и доступной медицинской помощи. В связи с этим должны разрабатываться и внедряться новые организационные формы, в т. ч. при оказании специализированной противотуберкулезной помощи населению с учетом региональных особенностей территорий, что является крайне актуальным для неблагополучных по туберкулезу регионов Российской Федерации.

1.2 Эпидемиологические показатели туберкулеза в Российской Федерации и мире

Борьба с туберкулезом остается одной из важнейших задач мирового сообщества в целом, что оказывает влияние на основные направления развития

глобального общественного здравоохранения [40; 246; 362; 384].

По данным ВОЗ, в 2018 г. в мире заболело туберкулезом 10,0 млн человек, умерло – 1,3 млн. Масштаб эпидемии туберкулеза в разных странах существенно разнится. В большинстве стран с высоким уровнем дохода отмечено менее 10 новых случаев на 100 000 населения, в 30 странах с высоким бременем туберкулеза – 150–400, а в ряде стран (Мозамбик, Филиппины, Южная Африка) – более 500 случаев на 100 000 населения. По данным ВОЗ, в 2017 г. 87 % всех новых случаев заболевания туберкулезом зарегистрировано в 30 странах, а 2/3 – в 8 странах мира (Индия, Китай, Индонезия, Филиппины, Пакистан, Нигерия, Бангладеш, Южная Африка) [420].

Наиболее низкие показатели регистрации больных туберкулезом отмечаются в странах Европейского (3,1 %) и Американского (2,6) региона [53]. Миграция из стран с высокой заболеваемостью в страны с низкой заболеваемостью продолжает усиливаться во всем мире [295; 416], что можно предотвратить скрининговыми исследованиями на туберкулез и превентивным лечением мигрантов и среди групп высокого риска заболевания, что является экономически эффективным [2; 268; 299; 301; 313; 366; 374; 393; 412].

В странах с низким уровнем заболеваемости обращается особое внимание на пациентов с латентной туберкулезной инфекцией и группы высокого риска, лечение которых позволяет обеспечить экономию финансовых расходов и предотвратить новые случаи заболевания туберкулезом [292; 297; 317, 331; 335; 342; 346; 373; 375; 382; 410]. В то же время в ряде работ отмечается, что с помощью скрининга усиливается контроль за мигрантами, а не за постоянным населением. Это приводит к поздней диагностике заболевания и смертности от туберкулеза среди постоянных жителей Европы [340]. В исследованиях указывается на необходимость партнерства со всеми заинтересованными сторонами, интенсификацию научных исследований [389].

В докладе ВОЗ отмечается, что в последние годы бремя туберкулеза снижается по всему миру, но недостаточно быстрыми темпами, что составляет в среднем 2 % в год. Смертность от туберкулеза снижается примерно на 3 % в год,

а общее снижение данного показателя в период 2000–2017 гг. составило 42 %. По данным ВОЗ, в РФ темпы снижения показателя заболеваемости составляют в среднем 5 % в год, что обусловлено усилением работы по снижению бремени туберкулеза и контроля за ходом ее выполнения на самом высоком политическом уровне [420].

Многими исследователями отмечается, что в последние годы в России удалось добиться стабильно устойчивого снижения показателя заболеваемости и смертности, как в целом по стране, так и во многих ее регионах [73; 74; 75; 108; 126; 145; 182; 219; 246]. Отмечается, что снижение показателей заболеваемости туберкулезом в РФ происходит в связи с улучшением организации плановых профилактических осмотров с целью выявления туберкулеза [50; 181; 234; 247].

На фоне наступления в РФ стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу продолжает нарастать проблема ТБ с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, в т.ч. с МЛУ МБТ [40; 41; 218], как и в других странах мира [325; 359; 360; 397]. Данная проблема в настоящее время является крайне актуальной, в связи с чем находит отражение во многих исследованиях отечественных и зарубежных авторов [244; 260; 282; 332; 379; 390]. Отмечается, что наиболее важными факторами развития ТБ с МЛУ являются неполное, неадекватное или прерванное лечение активного туберкулеза или контакт с больным, выделяющим МБТ с МЛУ [41; 230; 326; 417].

В настоящее время, по данным ВОЗ и исследователей, успех лечения туберкулеза с МЛУ не выше 55 % во всем мире [308; 367]. При лечении таких больных резко возрастают затраты, как финансового, так и организационного характера. Показано, что лечение больного туберкулезом с МЛУ МБТ в 100 раз выше стоимости лечения больного туберкулезом с ЛЧ МБТ и только максимальное обеспечение больных эффективным лечением и соблюдение мер инфекционного контроля позволяют уменьшить бациллярное ядро инфекции [65; 114; 218; 365; 409], а для определения у больных МЛУ МБТ необходимы современные ускоренные методы определения ЛЧ МБТ [30; 176; 179; 323]. Требуется также и стандартизация режимов химиотерапии, разработка новых

режимов лечения, применение новых ПТП, хирургических методов лечения [44; 242; 304; 401; 403]. В единичных исследованиях указывается, что требуются новые модели оказания медицинской помощи пациентам с МЛУ-ТБ, в которых основное место занимает амбулаторная помощь [358], что противоречит принципам отечественной фтизиатрии о необходимости изоляции бациллярных больных.

По мнению исследователей, проблема туберкулеза с МЛУ МБТ в будущем станет проблемой и среди детского населения [289; 340; 347; 370] и является прогностически неблагоприятным признаком по развитию эпидемического процесса по туберкулезу в целом [14; 66; 144; 216; 368]. В связи с этим остро стоит проблема профилактики распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ среди детского населения.

Выделяется отдельной проблемой современной фтизиатрии и сочетанный ТБ с ВИЧ-инфекцией [102; 164; 303; 318; 419]. В 2017 г. в мире зарегистрировано 0,9 млн новых случаев туберкулеза у ВИЧ-позитивных людей, 72 % которых имели место в странах Африки [327]. Отмечается высокая смертность среди больных туберкулезом с ВИЧ, и эта проблема приобретает в последние годы высокую актуальность [305; 316; 355; 386; 387].

В РФ, по данным О. Б. Нечаевой, ежегодно растет соотношение показателей заболеваемости туберкулезом инфицированных и неинфицированных среди постоянного населения (2009 г. – 28,5, 2017 г. – 53,3 (1 779,6 на 100 000 инфицированных ВИЧ против 33,4 на 100 000 населения) [144]. По данным исследователей, в большинстве случаев зарегистрированы поздние стадии ВИЧ-инфекции, т. е., как правило, ВИЧ-инфекция предшествовала туберкулезу [164]. По прогнозам исследователей, дальнейшее распространение сочетанной ТБ-ВИЧ-инфекции может привести к ухудшению эпидемических показателей по туберкулезу и стать причиной серьезного ущерба здоровью населения [324; 327].

Несмотря на существующие проблемы, начиная с 2009 г. в РФ отмечается устойчивое снижение показателя заболеваемости туберкулезом. Данный факт является косвенным свидетельством стабилизации общественных процессов в

стране и уровня жизни населения [145; 246].

Положительные тенденции в эпидемиологии туберкулеза наметились в последние годы и в регионах ДФО, традиционно считающихся наиболее неблагополучными в РФ. Только за последние 10 лет (2007–2016 гг.) показатель заболеваемости туберкулезом в ДФО снизился на 36,1 %, но все еще сохраняется выше показателя РФ в 1,8 раз [217].

По данным О. Б. Нечаевой, за 2017 г. наиболее тяжелая эпидемическая ситуация по туберкулезу среди регионов ДФО сохранялась в Амурской области (76-е ранговое место), Приморском крае (82-е), Еврейской автономной области (79-е) и в Чукотском автономном округе (83-е ранговое место) [144]. В целом в регионах ДФО, как и в РФ, отмечается также рост числа больных с МЛУ/ШЛУ МБТ [106; 245]. Данный показатель в округе в 2016 г. повысился до 7,6 на 100 000 населения против 3,1 в 2007 г. В ДФО отмечается рост численности больных с сочетанной ТБ-ВИЧ-инфекцией, но данный показатель по территориям субъекта имеет существенные различия. А в среднем по ДФО, в отличие от других округов РФ, этот показатель остается низким и доля впервые выявленных больных ТБ-ВИЧ-инфекцией составляет менее 10 % [40; 217].

Среди 5 субъектов РФ, вся территория которых относится к регионам Крайнего Севера (Республика Саха (Якутия), Мурманская область, Камчатский край, Магаданская область, Чукотский автономный округ), наиболее сложная эпидемическая ситуация до настоящего времени сохраняется в Чукотском автономном округе, где заболеваемость в 2018 г. составила 187,9 (2017 г. – 147,2, 2016 г. – 172 на 100 000 населения), и Камчатском крае с показателем заболеваемости 63,8 (2017 г. – 70,1, 2016 г. – 74,5 на 100 000 населения). По показателю смертности Чукотский автономный округ относится также к наиболее сложным регионам РФ (2016–2018 гг. – 22,2 на 100 000 населения). Тем не менее, эти регионы относятся к территориям с высоким уровнем организации выявления туберкулеза, в связи с чем, по прогнозам, снижение заболеваемости в этих субъектах РФ может происходить длительно [182].

Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза, принятая Всемирной

ассамблеей здравоохранения в мае 2014 г., представляет собой концепцию, которая включает в себя целевые показатели глобального масштаба по сокращению смертности от туберкулеза на 90 %, снижению частоты новых случаев заболевания на 80 % с 2015 по 2030 гг. В стратегии ВОЗ сформулированы 3 основных компонента, необходимых для эффективной борьбы с эпидемией туберкулеза: комплексное лечение и профилактика, ориентированные на пациента; энергичная политика и поддерживающие системы; интенсификация исследований и инноваций [420].

Таким образом, до настоящего времени ситуация по туберкулезу в мире и в РФ продолжает оставаться напряженной. Проблему усугубляют миграционные процессы, рост туберкулеза с МЛУ МБТ и туберкулеза сочетанного с ВИЧ-инфекцией, трудности в достижении эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ, низкий охват профилактическими осмотрами населения на туберкулез, отсутствие новых форм организации противотуберкулезных мероприятий. Наиболее сложная эпидемическая ситуация до настоящего времени наблюдается в регионах ДФО и территориях РФ, приравненных к Крайнему Северу России, где эпидемическая обстановка во многом определяется не только уровнем организации своевременного выявления больных туберкулезом и профилактикой заболевания, но и социально-экономическими факторами. Вышеуказанное диктует необходимость поиска и разработки новых форм организации профилактических мероприятий среди населения с учетом территориальных особенностей регионов Крайнего Севера.

1.3 Туберкулез среди детского населения

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим показателем, который чутко реагирует на изменения эпидемической ситуации. Много исследований посвящено различным проблемам туберкулеза среди детского населения [100; 220; 221; 262; 267; 278; 279; 280; 309; 314; 338; 351; 388; 411]. Согласно данным ВОЗ, в мире в 2017 г. заболело туберкулезом 1 млн детей,

а умерло – 230 000 (включая детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом). Около 6 % всех новых случаев заболеваний туберкулезом приходится на детей в возрасте от 0 до 15 лет, при этом 72 % зарегистрированных случаев туберкулеза у детей отмечается в странах Юго-Восточной Азии и Африканского региона ВОЗ [420]. В странах с высоким бременем туберкулеза доля детей в структуре пациентов составляет 6 %, 1/2 всех впервые выявленных больных туберкулезом детей – дети 11–14 лет, а туберкулез внелегочной локализации у детей – в 70,2 % случаев, т. е. в три раза чаще легочной локализации [284; 396].

Исследователи отмечают высокий уровень заболеваемости и смертности от туберкулеза среди детей в развивающихся странах мира и считают туберкулез клинически плохо выявляемым заболеванием [272; 280; 343; 354; 356; 392]. Несвоевременное выявление туберкулеза у детей и позднее начало лечения в подавляющем большинстве случаев отмечаются в регионах, отдаленных от пунктов медицинского обслуживания [285; 334]. Туберкулез у детей чаще всего бывает без бактериовыделения и лечение осуществляется как при туберкулезе, вызванном штаммами МБТ с сохраненной ЛЧ [107; 212]. Считается, что для борьбы с туберкулезом у детей должны быть разработаны глобальная программа контроля и экономически эффективная стратегия [277; 281; 294; 306; 350].

Изучение в РФ характера тенденции заболеваемости туберкулезом детского населения в 1970–2010 гг. показало, что достижение ее снижения в 1980 и 1989 гг. связано с внедрением в практическое здравоохранение вакцинации против туберкулеза, химиопрофилактики и санитарных дезинфекционных мероприятий. Рост заболеваемости с 1992 до 2001 г. авторы связывают с неблагоприятной социально-экономической ситуацией в стране [134].

В 1992–2001 г., показатель заболеваемости вырос почти в 2 раза (1992 – 9,4, 2001 г. – 19,1 на 100 000 детей) [243]. В последующие годы (2001–2007 гг.), по данным М. В. Шиловой, показатель заболеваемости среди детей в РФ был стабильным, но в ряде территорий (Калининградская, Магаданская области, Республика Саха (Якутия), Северная Осетия-Алания) уровень заболеваемости детей либо превышал, либо составлял около 50 % от общего показателя. В то же

время в 13 субъектах наблюдался рост показателя заболеваемости детей при снижении общего показателя заболеваемости. По мнению автора, все эти данные свидетельствуют о недостатках в диагностике туберкулеза, как у взрослых, так и у детей. С 2007 по 2009 г. показатель заболеваемости снижался на 10,4 %. В 2010 г. территориальный показатель заболеваемости составил 15,2 на 100 000 детей. Повышение заболеваемости среди детей отмечено в Центральном, Южном, Сибирском и Дальневосточном федеральном округах [245]. В структуре показателя заболеваемости туберкулезом всего населения в России доля детей в 2013 г. составила 3,1 % (в 1999 г. – 3,8 %) [246].

В России, по данным официальной статистики, в последние годы отмечено снижение уровня заболеваемости туберкулезом среди детей (2014 г. – 13,2 %, 2018 г. – 8,3 %), аналогичная ситуация наблюдается и среди подростков (2014 г. – 27,8 %, 2018 г. – 18,4 %). Показатель заболеваемости среди детского населения РФ в 2018 г. снизился на 37,1 %, подростков – на 33,8 % по сравнению с 2014 г. [196]. Но, по мнению ряда исследователей, в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах ситуация сохраняется неблагоприятной [108; 145; 160; 163]. Изменение динамики заболеваемости в виде ее снижения отмечают в последние годы и в Северо-Западном регионе России [221].

В 2018 г. из 5 регионов, входящих в состав Крайнего Севера, наиболее высокие показатели заболеваемости туберкулезом среди детей отмечены в Чукотском автономном округе (102,7 на 100 000 детского населения), где также сохраняется высоким и показатель общей заболеваемости (2018 г. – 187,9, 2017 г. – 147,2, 2016 г. – 172 на 100 000 населения) и бациллярности (2018 г. – 229,5, 2017 г. – 204,7, 2016 г. – 204,7 на 100 000 населения) [145]. Между тем достаточно много исследований посвящено проблемам туберкулеза среди детского населения Крайнего Севера [62; 63; 64; 67; 140; 162; 239], но все они носят фрагментарный характер и не позволяют комплексно решать имеющиеся проблемы.

При ранжировании всех факторов, влияющих на заболеваемость туберкулезом среди детей и подростков, определяющее значение придается эпидемиологическим, социальным, медико-биологическим факторам [3; 6; 150;

209; 211; 233]. Среди социальных факторов наибольшую роль играют неудовлетворительные материально-бытовые условия, несбалансированное питание, низкий образовательный и культурный уровень семьи, наличие вредных привычек у членов семьи [62; 80; 167].

Отмечается высокая заболеваемость туберкулезом среди детей, проживающих в неудовлетворительных жилищных условиях в семьях с низким доходом [17; 199; 224]. Показано, что дети из социально-дезадаптированных семей чаще болеют туберкулезом, чем дети из благополучных семей [168; 177; 259]. По мнению многих авторов, социальный статус семьи во многом определяет также и раннюю диагностику, течение и исходы заболевания у детей и подростков [61; 147; 186; 235].

Наиболее опасными и прогностически неблагоприятными являются семейные контакты с бациллярными больными асоциального поведения и очаги смерти [23; 262; 352]. Считается, что выяснение контакта с больным имеет решающее значение [168; 199], так как в очагах массивного бактериовыделения отмечается высокая инфицированность и заболеваемость детей [4; 158; 224; 254].

Следует отметить, что регистрируются случаи выявления туберкулеза у родителей после установления диагноза у детей, что, в основном, обусловлено отсутствием регулярных профилактических осмотров у взрослого населения. В связи с этим основными методами профилактики туберкулеза у детей являются также и своевременное выявление взрослых больных, надежная изоляция детей от бактериовыделителей [117; 146; 150; 380; 383]. У детей из контактов с больным туберкулезом диагностируют тяжелые формы заболевания и осложненное течение, что свидетельствует об эпидемической опасности контакта с инфекцией [8; 216; 319; 337; 418]. Вклад очагов, образованных лицами без определенного места жительства и мигрантами, в формирование бациллярного ядра считается небольшим, но имеет стойкую тенденцию роста [23; 133]. Все это требует усиления профилактической работы с контактными лицами в очагах инфекции.

До настоящего времени ведутся дискуссии по проведению профилактических мероприятий с детьми. Так, некоторые исследователи

рекомендуют проведение скрининга на туберкулез только среди детей, имеющих различные факторы риска [197; 281; 287; 294; 295]. Между тем отмечается множество факторов, повышающих риск развития туберкулеза у детей, в т. ч. генетическая предрасположенность, близкородственный контакт с бациллярным больным, низкий социальный уровень жизни [209; 262].

По мнению ряда исследователей, группой риска по туберкулезу являются дети с латентной туберкулезной инфекцией и наличием сопутствующих заболеваний. Таким детям авторы рекомендуют проведение повторного курса превентивной терапии двумя ПТП [25; 46; 198]. Но в то же время ученые обращают внимание на наличие у детей различной сопутствующей патологии, которая влияет на переносимость лечения [140; 183]. При проведении превентивного лечения отмечены трудности организационного характера, что связано в основном с доступностью медицинских организаций, низкой приверженностью к лечению, гепатотоксичностью ПТП [283; 286; 292; 317].

Анализ факторов риска в развитии локального туберкулеза у детей показал, что это ранний возраст, контакт с больными туберкулезом внутри семьи, некачественная вакцинация БЦЖ [16; 18; 38; 46; 137; 224; 240; 350]. Многие авторы указывают, что у детей раннего возраста чаще, чем у других, отмечаются дефекты профилактики, отказы родителей от госпитализации и превентивного лечения, недостатки обследования и наблюдения в группах риска по туберкулезу. Кроме того, у них отмечается наличие в анамнезе неэффективных курсов лечения по поводу заболеваний органов дыхания (пневмонии, обструктивного бронхита) [18; 118; 130; 165].

Особая категория больных туберкулезом – это подростки, изучению особенностей клинического течения туберкулеза у которых посвящено много исследований [13; 29; 60; 64; 79; 119; 131; 241; 275; 405]. По данным многих авторов, для подростков особенно характерно влияние различных социальных факторов риска и связанное с ними позднее выявление заболевания [79; 186; 235; 249; 272; 415].

Сочетание медико-биологических факторов приобретает особое значение

при наличии эпидемиологических и социальных факторов и определяет особенности клинического течения туберкулеза [1; 60; 186; 248; 324; 396]. В настоящее время одной из актуальнейших проблем отечественного здравоохранения является рост числа детей, относящихся к группе так называемых часто болеющих детей. У данной категории пациентов в силу частых острых и хронических заболеваний страдают отдельные звенья иммунитета, и они наиболее подвержены риску развития туберкулеза, в сравнении со здоровыми детьми [125; 161; 191]. А переход у детей туберкулеза из латентной в активную форму заболевания определяется многими факторами, ведущим из которых является состояние иммунного статуса, в связи с чем рекомендованы своевременная их диагностика и назначение различных методов специфической и неспецифической терапии [42; 111; 117; 154; 169; 207].

Отмечается, что превентивное лечение может быть эффективным только в конкретных группах риска, включая детей с ослабленным иммунитетом и детей в возрасте до 5 лет. В исследованиях часто указывается о применении у детей изониазида, изониазида с пиразинамидом или этамбутолом для превентивного лечения [259; 297; 336]. Но, до настоящего времени, в публикациях нет однозначного мнения по схемам, длительности превентивного лечения и дозировкам ПТП, также не решены вопросы превентивного лечения детей, контактировавших с больными, выделяющими МБТ с МЛУ.

Следует обратить внимание на то, что, несмотря на проведение профилактических мероприятий, отмечается чрезвычайно высокий уровень заболеваемости туберкулезом среди детей и подростков, состоящих на диспансерном учете в ПТД [42; 59]. Приводятся данные, что в 2015 г. показатель заболеваемости туберкулезом среди детей из групп риска в 13,7 раз превысил суммарный показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–17 лет. По мнению автора [247], это обусловлено недостатками в проведении превентивных мероприятий и уменьшением показаний к назначению химиопрофилактики.

Проведенный анализ исследований показал, что имеются определенные

трудности в создании функциональных педиатрических программ борьбы с туберкулезом. В достижении эффективности превентивного лечения, по мнению исследователей, мешает предполагаемая ее неэффективность, страх получения у пациентов лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, отсутствие адекватного мониторинга при ее проведении, трудности соблюдения пациентами длительных непрерывных курсов лечения [263; 311; 345; 351; 361; 376; 392; 394].

Таким образом, туберкулез среди детского населения является одной из актуальных медико-социальных проблем, как в мире, так и в России. Наиболее сложная эпидемическая ситуация сохраняется в ряде регионов ДФО и северных территорий РФ. В отечественной литературе данные о туберкулезе, особенностях организации профилактических мероприятий среди детей в регионах Крайнего Севера весьма малочисленны и недостаточно информативны. В публикациях показано, что система оказания противотуберкулезной помощи детскому населению в настоящее время испытывает серьезные затруднения из-за отсутствия комплексного подхода в решении имеющихся проблем. В связи с этим изучение данной проблемы с учетом влияния эпидемиологических, социально-гигиенических факторов, территориальных особенностей организации противотуберкулезной помощи и качества ее оказания детскому населению в условиях Крайнего Севера представляется актуальным вследствие высокой распространенности данной патологии среди детей.

1.4 Новое в диагностике, лечении, профилактике туберкулеза и организации противотуберкулезной помощи детскому населению

Во фтизиатрии в настоящее время для диагностики туберкулеза у детей и подростков используются новые научно-технические достижения: иммунологические тесты *in vitro* и *in vivo*, ускоренные методы бактериологической диагностики, молекулярно-генетические методы, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и другие инструментальные методы исследования. Внедрение новых технологий позволяет

выявлять туберкулез у детей на самой ранней стадии, повышает качество диагностики заболевания [26; 48; 112; 147; 197; 225; 239; 258; 307; 310; 322; 349; 400; 414], но, несмотря на это, диагностика туберкулеза у детей до настоящего времени имеет значительные трудности [140; 200; 372; 413; 418].

Исследователями отмечается, что долгое время основным методом выявления туберкулеза у детей была туберкулинодиагностика, которая имела в свое время ряд преимуществ над другими методами [21; 96; 103; 104; 132; 169; 177; 211; 364], но интерпретация ее результатов при массовой вакцинации детей и у лиц с аллергической патологией всегда вызывала определенные трудности [154; 215].

В Российской Федерации профилактическими осмотрами на туберкулез, по данным литературных источников, охватывается от 36,5 до 96 % детского населения. Охват обследованием зависит как от организационно-методической работы, так и от наличия препаратов для иммунодиагностики в достаточном объеме [33; 85; 145; 177].

В начале нынешнего столетия стала очевидной недостаточная эффективность туберкулиновой диагностики, так как для детей очень важна диагностика перехода латентной инфекции в заболевание [7; 48; 207; 333; 336]. В последние годы внедряются новые технологии в диагностике туберкулеза в виде тестов – QuantiFERON, IGRA, T-SPOT, широко обсуждаются их достоинства и недостатки [210, 270, 280, 339, 414]. По мнению ряда авторов, эти тесты не позволяют с достоверностью выявлять активный и латентный туберкулез и более эффективны для выявления групп людей с повышенным риском прогрессирования заболевания, в т. ч. с ВИЧ-инфекцией [269; 315; 329; 375].

В Российской Федерации в 2008 г. зарегистрирован тест с АТР, который разработан на основе специфических для вирулентных МБТ секреторных белков ESAT-6 и CPF-10. С 2010 г. в России стал внедряться квантифероновый тест (QuantiFERON-TB Gold) [147; 149], с 2012 г. – T-SPOT.TB. В России была создана и зарегистрирована тест-система «Тубинферон», которая близка по принципу действия к квантифероновому тесту [149]. В работе Л. И. Мордовской [88]

показана высокая эффективность данного метода в диагностике туберкулеза у детей. Ввиду дороговизны эти методы, кроме пробы с АТР, не могут применяться в качестве массового скрининга на туберкулез.

Широко обсуждается эффективность РМ с 2ТЕ и пробы с АТР [19; 45; 78; 112; 153; 178]. В последние годы в многочисленных исследованиях показано положительное влияние применения пробы с АТР в диагностике туберкулеза у детей [7; 10; 16; 26; 122; 201; 274]. Между тем до настоящего времени продолжаются исследования по сопоставлению результатов применения различных иммунологических тестов у детей [148; 180; 258].

Отмечается, что квантифероновый тест и тубинферон являются более чувствительными при иммунопатологических состояниях (ТБ-ВИЧ-инфекция, генерализованный туберкулез), но тубинферон более чувствителен при определении активности инфекции у инфицированных детей. Ряд авторов отмечает высокую информативность квантиферонового теста и пробы с АТР – при заболевании туберкулезом [19; 204]. Показано наличие положительных реакций на тубинферон у 51,5 % больных инфильтративным туберкулезом, а на пробу с АТР – в 93,9 случаев [88]. В то же время некоторые авторы наблюдали низкую чувствительность кожных тестов у людей с иммунодефицитными состояниями [336]. Как метод скрининга на туберкулез детского населения в настоящее время хорошо зарекомендовал себя тест с АТР, который позволяет также мониторировать и течение туберкулезной инфекции от латентного состояния до клинически выраженного туберкулеза [26; 69; 112; 135; 197; 205; 210; 225].

В последние годы, когда повсеместно отмечается рост численности больных с МЛУ МБТ, необходимо раннее выявление бактериовыделителей и их эффективное лечение [6; 15; 255; 276; 379; 400]. В этих целях разрабатываются и внедряются новые методы и технологии диагностики [14; 22; 43; 192; 328; 332; 377; 381; 383]. Широко стали применяться молекулярные технологии, которые позволяют в течение суток с весьма высокой чувствительностью и специфичностью выявить ДНК МБТ в диагностическом материале и дать

характеристику мутации в генах, связанных с возникновением ЛУ к ПТП [255; 271; 385; 400]. Внедряются новые технологии: ПЦР, система ВАСТЕС MGIT 960, тест-система Sensititre MycoTB, проводится сравнительный анализ эффективности применения этих методов [86; 148; 296; 406]. Но основной проблемой в этиологической верификации туберкулеза у детей является отсутствие у подавляющего большинства из них бактериовыделения [61; 87; 100; 274; 296; 385].

Флюорография (ФЛГ) является методом скрининга на туберкулез. Считается, что высокий охват профилактическими осмотрами способствует улучшению контроля за эпидемической ситуацией и раннему выявлению туберкулеза [245]. Как правило при профилактических ФЛГ-осмотрах у подростков выявляется ограниченный туберкулезный процесс в легких [79; 167; 262].

Среди лучевых методов для диагностики туберкулеза у детей и подростков отлично зарекомендовала себя рентгеновская компьютерная томография. Данному методу диагностики посвящены многочисленные исследования, изучаются диагностические возможности этого метода. РКТ позволяет оценивать динамику эффективности химиотерапии, определять оптимальные сроки хирургического лечения больных туберкулезом [49; 85; 101; 200; 239; 250; 321; 322; 348].

Установлено, что применение РКТ-исследования позволяет определить нормальную характеристику ВГЛУ по их плотности, размерам, гомогенности. Состояние внутригрудных лимфатических узлов у детей до внедрения РКТ-исследования оценивали по «косвенным признакам», которые впервые были показаны в работах Н. К. Борисовой [32]. Положительным моментом методики РКТ-исследования является и возможность визуализировать патологические изменения в легких, определить локализацию и характер этих изменений [9; 49; 93; 110; 202; 353]. В то же время имеются работы, которые рекомендуют воздержаться от рутинного применения метода РКТ-исследования у детей из-за риска облучения. Авторы пишут о необходимости количественного определения

рисков развития заболевания, особенно в субклиническую фазу [392].

Показано, что РКТ-исследование в комплексе с иммуногенетическими методами, углубленной туберкулиновой диагностикой и серологическими реакциями позволяет исключить специфический процесс. А при решении вопроса об активности изменений в легких, выявленных в ходе РКТ, рекомендуют ориентироваться и на результаты пробы с АТР [93; 202; 395]. В ряде публикаций указано улучшение диагностических возможностей, благодаря более широкому применению иммунологической пробы с АТР и РКТ [122; 196; 221; 253].

Одним из признанных методов профилактики туберкулеза является вакцинация. По данным ВОЗ, в 2017 г. о проведении вакцинации сообщили 158 стран, в 120 из них охват иммунизацией составил не менее 90 % [420]. Во многих исследованиях подчеркивается роль вакцинации БЦЖ в предупреждении заболевания туберкулезом у детей раннего возраста [5; 62; 118; 124; 139; 363]. В связи с чем вакцинация БЦЖ, как один из методов профилактики туберкулеза, не потеряла своей актуальности и сохранена в календаре прививок [193; 298; 378].

Для специфической профилактики туберкулеза в РФ используются вакцины БЦЖ и БЦЖ-М. По развитию постпрививочного знака через 1 год после прививки и по длительности сохранения поствакцинальной аллергии доказана высокая эффективность обеих вакцин [132, 363]. Во многих исследованиях доказано, что вакцинация привела к снижению смертности от туберкулеза среди детского населения, особенно среди детей раннего возраста, а также из контактов с бактериовыделителями [5; 37; 52; 76; 82; 115; 124].

Особое внимание уделяется оценке качества и эффективности вакцинации БЦЖ, что определяется измерением размера поствакцинного рубчика [35; 92; 104; 224]. По данным разных авторов, у больных туберкулезом детей отмечается некачественная иммунизация против туберкулеза [62; 156; 216; 236].

Охват новорожденных детей вакцинацией БЦЖ в РФ составляет ежегодно 97–98 % из числа подлежащего населения. Отечественными учеными доказано, что специфическая профилактика новорожденных снижает среди них показатель

смертности от туберкулеза. В то же время следует отметить, что вакцинация БЦЖ не снижает риск развития туберкулеза у детей при наличии контакта с больным [193, 240].

Приказом Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» утвержден новый порядок прививок против туберкулеза. Согласно данному приказу, для вакцинации новорожденных применяется вакцина БЦЖ-М, но в субъектах Российской Федерации, где показатель заболеваемости превышает 80 на 100 000 населения, для вакцинации новорожденных применяется вакцина БЦЖ. Также ею прививают новорожденных при наличии в окружении больных туберкулезом. Ревакцинация БЦЖ проводится однократно детям в возрасте 6–7 лет вакциной БЦЖ [174].

Однако вопрос о вакцинации против туберкулеза все еще вызывает полемику из-за противоречивых данных об эффективности этого мероприятия и высокой частоты реакций и осложнений на нее [5; 76; 193]. Между тем в литературе отсутствуют рекомендации по комплексному решению этой проблемы, в т. ч. по организации мероприятий для повышения качества вакцинации БЦЖ и снижения частоты осложнений после прививок.

Как известно, широко проводимые профилактические мероприятия способны предупредить заболевание туберкулезом у контактирующих лиц при условии их своевременного и качественного проведения [59; 61; 364]. Исследователи отмечают некачественное проведение профилактических мероприятий среди контактных лиц в очагах туберкулеза [4; 62; 155; 162; 291]. Отмечается, что полноценное профилактическое лечение по поводу контакта со взрослыми больными получали лишь 15 % детей. При этом дети в основном получали один фтивазид, а дети в возрасте до 1 года ни в одном случае не получали химиопрофилактику [38; 117], что также требует разработки новых подходов в повышении качества данного раздела работы. Проблемы профилактики туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией и из

контактов с больными требуют разработки мер по усилению эффективности превентивного лечения. Предложены варианты превентивного лечения данной категории детей, но до настоящего времени четко не определены эффективная схема терапии и сроки лечения.

Изучение иммунологической реактивности детей с латентной туберкулезной инфекцией показало, что проникновение в организм ребенка МБТ – это недостаточное условие для развития заболевания. Установлена роль состояния естественной устойчивости и уровень специфической защиты. По мнению исследователей, у больных туберкулезом детей, наблюдается тенденция к снижению клеточного звена иммунитета [169; 170; 184; 248; 259; 288; 290; 297; 334; 408], и с профилактической целью рекомендованы различные новые технологии [3; 31; 59; 97; 376]. В работе Е. Ю. Власовой [42] показана эффективность лечения с применением специфических и неспецифических методов терапии. Другие исследователи применяли низкоинтенсивное лазерное излучение для снижения чувствительности к туберкулину, электрофорез туберкулина, различные методы иммунореабилитации [67; 117; 136; 249].

С целью профилактики туберкулеза и повышения иммунитета рекомендовано детям из групп риска включать в комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий прививки вакцинами «Вакцигрипп» и «Пневмо-23». Для совершенствования иммунизации детей декретированного возраста рекомендуют интеграцию общей сети и противотуберкулезной службы в определении сроков проведения неспецифической иммунизации детей [129]. В целях профилактики заболевания предлагается усиление превентивного лечения путем применения 2 ПТП в течение 3–5 месяцев [13; 134; 150]. В то же время некоторые авторы отмечают 4 основных барьера для достижения высокой эффективности лечения туберкулеза у детей: 1) ошибки дозирования препаратов; 2) время и трудоемкость в подготовке и введении лекарств; 3) применение только одного изониазида для превентивного лечения может привести к возникновению резистентности МБТ к препарату; 4) несоблюдение режимов превентивного лечения [26; 346].

В настоящее время внедрены также различные методы лечения туберкулеза у детей и подростков, в т. ч. авторы рекомендуют методы патогенетического воздействия на специфический процесс, использование комбинированных ПТП [65; 84; 123; 151; 152; 256; 293; 330; 391; 407], но крайне актуальной стала проблема ЛУ МБТ среди пациентов детского и подросткового возраста [83; 94; 255; 273; 323; 344; 347; 357; 365; 377; 401]. Частота выявления туберкулеза с ЛУ МБТ у подростков, по данным разных авторов, составляет от 37,6 до 79 %, в основном за счет первичной ЛУ, которая колеблется от 50 до 60 % [84; 119; 230; 270].

В целях борьбы с МЛУ МБТ рассматриваются вопросы применения новых ПТП (бедаквилин, деламамид) в педиатрической практике [323; 360], коллапсотерапия и хирургическое лечение, различные пути введения ПТП, изменение сроков лечения, использование высоких дозировок ПТП, новые технологии иммунореабилитационной терапии [141; 241; 249; 377].

До настоящего времени основной проблемой химиотерапии туберкулеза и лечения латентной туберкулезной инфекции у детей являются возрастные ограничения в применении ряда ПТП, отсутствие дозировок ПТП для детей, риск возникновения побочных реакций, что требует разработки препаратов с фиксированными детскими дозами [266; 312; 320; 344; 369; 371; 391]. Но в целом у детей и подростков эффективность химиотерапии туберкулеза подтверждается многочисленными исследованиями и в результате комплексного лечения достигается положительная динамика по результатам клинико-лабораторных, рентгенологических данных и иммунологических тестов [107; 253; 404; 418].

В исследованиях ряда авторов показано наличие замедленной динамики заболевания у детей с ЛУ МБТ, по сравнению с пациентами с сохраненной ЛЧ [6; 84; 119; 230]. Но многие исследователи, несмотря на это, отмечают высокую эффективность лечения туберкулеза и у детей с МЛУ МБТ [255; 302; 368; 377; 398]. Хирургические методы лечения, чаще у подростков, являются дополнением к противотуберкулезной терапии. Данному вопросу посвящено немало работ, уделяется большое внимание определению показаний к хирургическому лечению,

технике оперативного вмешательства, осложнениям и наблюдениям за отдаленными результатами [51; 91; 300; 402; 403]. Показано, что отказ от хирургического вмешательства при наличии показаний ведет к ухудшению результатов лечения туберкулеза легких у больных с ЛУ МБТ и повышает частоту рецидивов и летальных исходов от туберкулеза [51; 157].

Приоритетным направлением противотуберкулезных мероприятий среди детей остаются профилактика и раннее выявление заболевания [8; 31; 117; 129; 171; 177; 264; 265; 279; 287]. Отмечается, что в профилактике заболевания у детей огромную роль играет своевременная изоляция из очага. Лишь в единичных работах отражены результаты внедрения новых форм организации работы детских санаториев [97; 120; 121; 146]. Тем не менее, рациональное использование санаторных коек, совершенствование организации их работы являются в настоящее время актуальными.

Очевидно, что для снижения заболеваемости туберкулезом среди населения, гораздо большее значение имеет постоянная, планомерная работа с потенциальным резервуаром инфекции. Исходы заболеваний практически полностью зависят от эффективности деятельности системы здравоохранения, в том числе от уровня квалификации медицинских работников, качества деятельности медицинских учреждений и доступности медицинской помощи [50; 73; 234; 306]. К настоящему времени, система противотуберкулезной помощи населению страны, по данным ряда авторов, оказалась достаточно дорогостоящей, а ее объемы в полной мере не выполняются [53; 104; 113]. Результаты многочисленных исследований по различным аспектам туберкулезной инфекции среди детского населения подтвердили наличие ряда проблем – трудностей раннего выявления, диагностики, профилактики заболевания, и свидетельствуют о необходимости их оптимизации в период стабилизации эпидемической ситуации и внедрения новых технологий диагностики.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» (далее – НПЦ «Фтизиатрия»).

Все исследования проведены при одобрении локального биоэтического комитета НПЦ «Фтизиатрия» и с добровольного информированного согласия законных представителей несовершеннолетних.

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

Таблица 1 – Программа исследования

Исследование	Материал	Метод
Предварительный этап		
Проанализировать территориальную и социальную характеристику Республики Саха (Якутия)	Климатогеографические данные, сведения о численности населения, характеристике социально-территориальных зон РС (Я). Источники: электронный ресурс Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РС (Я)	Информационно-аналитический
Изучить организацию медицинской службы и медико-демографические показатели Республики Саха (Якутия)	Данные динамики медико-демографических показателей РС (Я) с 2007 по 2018 г., кадровых ресурсов здравоохранения РС (Я), в т. ч. системы противотуберкулезной помощи населению. Источники: электронный ресурс Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РС (Я), сборники ЯРМИАЦ	Информационно-аналитический
Анализ литературы	Рассмотрено 420 литературных источников	Аналитический

Продолжение таблицы 1

Этап 1. Изучить многолетнюю (1997–2018 гг.) динамику основных эпидемиологических показателей туберкулеза среди населения Республики Саха (Якутия)			
Изучить эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Республике Саха (Якутия)	Эпидемиологические показатели по туберкулезу в РС (Я) за 1997–2018 гг. Источники: статистические сборники ЯРМИАЦ, формы ФСН № 8, № 33, данные годовых отчетов РПТД	Аналитический, статистический Тип исследования: ретроспективный	
Проанализировать интенсивность эпидемического процесса в отдельных социально-территориальных зонах и районах РС (Я)	Данные по туберкулезу среди детского населения пяти социально-территориальных зон (Арктическая, Смешанная, Сельская, Промышленная, г. Якутск), 34 районов и г. Якутска за 1997–2016 гг. Источники: Статистические сборники ЯРМИАЦ, формы ФСН № 8, № 33, данные годовых отчетов РПТД	Аналитический, статистический Тип исследования: ретроспективный	
Этап 2. Изучить структуру впервые выявленного туберкулеза у детей различных социально-территориальных зон Республики Саха (Якутия) в разные периоды эпидемической ситуации и в период внедрения новых технологий диагностики			
Изучить влияние внедрения новых технологий диагностики на структуру впервые выявленного туберкулеза у детей в отдельных социально-территориальных зонах РС (Я)	Данные о 1 789 пациентах с впервые выявленным туберкулезом в возрасте от 0 до 14 лет за период с 1997 по 2016 г., в т.ч. 1 252 ребенка в 1-м периоде (1997–2006 гг.), 537 – во 2-м (2007–2016 гг.). Источники: формы ФСН № 8, № 33, данные годовых отчетов РПТД за 1997–2016 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	

Продолжение таблицы 1

Этап 3. Оценить влияние эпидемиологических и социально-гигиенических факторов на заболеваемость туберкулезом у детей в отдельных социально-территориальных зонах региона Крайнего Севера		
Оценить влияние эпидемиологических и социально-гигиенических факторов на заболеваемость туберкулезом у детей в отдельных социально-территориальных зонах региона Крайнего Севера	Данные о социальной характеристике семей 1 789 детей с впервые выявленным туберкулезом в возрасте от 0 до 14 лет (1997–2016 гг.). Источники: «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (ф. № 081/у), «Медицинская карта стационарного больного» (ф. № 003/у)	Аналитический, статистический, клинический Тип исследования: ретроспективный, когортный
Этап 4. Изучить состояние профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детского населения в разные периоды эпидемической ситуации в отдельных социально-территориальных зонах Республики Саха (Якутия) и провести анализ эффективности работы по повышению качества лечебно-диагностической, профилактической помощи детям с различными проявлениями туберкулезной инфекции		
Проанализировать состояние организации раннего выявления туберкулеза у детей	Данные об охвате профилактическими осмотрами на туберкулез детского населения в пяти социально-территориальных зонах РС (Я) в двух периодах наблюдения. Источники: статистический сборник эпидемиологических показателей РС (Я), данные годовых отчетов РПТД за 1997–2018 гг.	Аналитический, статистический Тип исследования: ретроспективный
Изучить организацию обследования и профилактической работы с детьми после массовой иммунодиагностики и роль пробы с АТР в выявлении групп риска и больных туберкулезом	Данные об обследовании в ПТД детей после туберкулинодиагностики, профилактической работе с детьми в VI ГДУ и группах риска (1997–2016 гг.). Результаты обследования 8 545 детей в ПТД до (2002–2009 гг.) и после внедрения пробы с АТР (2010–2018 гг.). Источники: форма ФСН № 33, данные годовых отчетов РПТД за 1997–2018 гг.	Аналитический, статистический Тип исследования: ретроспективный

Продолжение таблицы 1

Оценить организацию специфической профилактики и динамику частоты осложнений на вакцинацию против туберкулеза	Данные о частоте отказов, структуре медицинских отводов от вакцинации БЦЖ, показателях качества вакцинации по социально-территориальным зонам РС (Я) в двух периодах наблюдения. Данные о 86 больных с осложнениями на прививки против туберкулеза. Источники: форма ФСН № 33, данные годовых отчетов РПТД за 1997–2018 гг., «Карта профилактических прививок» (форма № 063/у), «Карта регистрации больного с осложнением после иммунизации туберкулезной вакциной», «Акты расследования осложнений на вакцинацию БЦЖ» (1997–2018 гг.)	Аналитический, статистический Типы исследования: ретроспективный, проспективный
Изучить эффективность профилактической работы с детьми в очагах туберкулезной инфекции	Данные о 120 заболевших и 94 незаболевших туберкулезом детей в очагах инфекции (1997–2018 гг.). Показатели заболеваемости туберкулезом среди детей в очагах инфекции в пяти социально-территориальных зонах и в двух периодах наблюдения. Источники: «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), данные годовых отчетов РПТД за 1997–2018 гг.	Статистический, аналитический, клинический Типы исследования: ретроспективный, проспективный
Этап 5. Определить особенности клинического течения туберкулеза органов дыхания у детей в условиях Крайнего Севера в период внедрения новых технологий диагностики и стандартных режимов химиотерапии		
Изучить характеристику и клиническое течение туберкулеза органов дыхания у детей	Данные о 272 детях в возрасте 0–17 лет с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания (2013–2016 гг.). Источники: «Журнал регистрации больных туберкулезом (ф. №03-ТБ/у и №03-ТБ/МЛУ), «Медицинская карта стационарного больного» (ф. № 003/у), «Медицинская карта лечения больного туберкулезом» (ф. № 01-ТБ/у и № 01-ТБ/МЛУ)	Статистический, аналитический, клинический Типы исследования: ретроспективный, проспективный

Окончание таблицы 1

Этап 6. Разработать и оценить эффективность внедрения комплекса организационных, профилактических и лечебно-диагностических противотуберкулезных мероприятий у детей с учетом региональных особенностей Республики Саха (Якутия)		
Изучить эффективность внедрения мероприятий по оптимизации работы детских туберкулезных санаториев	Показатели деятельности ДТС РС (Я) за 2007–2017 гг. Источники: данные годовых отчетов ДТС РС (Я) (2007–2017 гг.), меню-требования ДТС РС (Я) за 2007–2009 и 2015–2017 гг.	Статистический, аналитический Типы исследования: ретроспективный, проспективный
Оценить эффективность внедрения схемы маршрутизации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции	Данные о результатах обследования 5 742 детей в РДТС в возрасте от 2 до 14 лет за 2007–2017 гг. Источники: «Медицинская карта стационарного больного» (ф. № 003/у), данные годовых отчетов РДТС за 2007–2017 гг.	Статистический, аналитический Типы исследования: ретроспективный, проспективный
Оценить эффективность комплексного превентивного лечения с применением иммунокорректора ликопид детей из контактов с больными туберкулезом	Данные о 445 детях с латентной туберкулезной инфекцией из контактов с бациллярными больными, получавших превентивное лечение в РДТС, в т. ч. 80 с иммунокорректором ликопид в возрасте от 3 до 14 лет (2013–2016 гг.). Источники: «Медицинская карта стационарного больного» (ф. № 003/у), «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (ф. № 081/у)	Статистический, аналитический, клинический Типы исследования: ретроспективный, проспективный, случай-контроль
Оценить эффективность межведомственного взаимодействия как меры интенсификации работы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у детей	Показатели туберкулеза среди детского населения РС (Я). Источники: статистические сборники ЯРМИАЦ, статистический сборник эпидемиологических показателей РС (Я), формы ФСН № 8, № 33, данные годовых отчетов РПТД за 2007–2018 гг.	Статистический, аналитический Типы исследования: ретроспективный, проспективный

Для проведения исследования использована схема зонирования территории РС (Я), предложенная М. А. Тырылгиным [223], по которой можно дифференцировать социально-гигиенические показатели общественного здоровья. Всего выделено 5 социально-территориальных зон: Арктическая (11 районов), Смешанная (7), Сельская (11), Промышленная (5 районов) и г. Якутск, которые имеют различия по климатогеографическим условиям, транспортной доступности, площади территорий, численности населения и его материально-бытовым условиям.

Время исследования (с 1997 по 2016 г.) разделено на 2 периода: 1-й – с 1997 по 2006 г., период социально-экономического кризиса; 2-й – с 2007 по 2016 г., период относительной стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу, модернизации здравоохранения, внедрения новых методов диагностики и лечения туберкулеза.

Во 2-м периоде исследования нами разработаны и внедрены комплексные меры по совершенствованию и повышению качества противотуберкулезных мероприятий среди детского населения РС (Я): 14 приказов МЗ РС (Я), 6 учебно-методических пособий, региональная организационно-функциональная модель управления детской санаторной службой фтизиатрического профиля, схема маршрутизации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции, комплексный метод превентивного лечения с иммунокорректором липопид детей с латентной туберкулезной инфекцией из контактов с бациллярными больными, схема межведомственного взаимодействия для интенсификации работы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у детей. Внедрены «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей» [228], «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей» [227], «Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей» [226]. В НПЦ «Фтизиатрия» внедрены новые технологии диагностики туберкулеза: в 2006 г. РКТ-исследование (заведующий отделом лучевой диагностики д-р мед. наук

Л. П. Шепелева); в 2008 г. – автоматический анализатор ВАСТЕС MGIT 960 (заведующий бактериологической лабораторией д-р мед. наук Г. И. Алексеева); в 2009 г. – аллерген туберкулезный рекомбинантный (заведующий детским диспансерным отделением канд. мед. наук Н. М. Ощепкова); в 2013 г. – ПЦР-диагностика (заведующий иммунологической лабораторией д-р мед. наук Л. И. Мордовская); в 2016 г. – полуавтоматический анализатор Sensititre (заведующий бактериологической лабораторией д-р мед. наук Г. И. Алексеева).

На первом этапе исследования, для решения 1-й задачи, изучены показатели заболеваемости, распространенности, смертности населения от туберкулеза по данным официальной статистической отчетности РС (Я) за 1997–2018 гг. и проведен сравнительный анализ этих показателей в 2 периодах наблюдения (1997–2006 гг. и 2007–2016 гг.). Заболеваемость туберкулезом среди детского населения рассмотрена в сравнении в пяти социально-территориальных зонах республики (Арктическая, Смешанная, Сельская, Промышленная, г. Якутск), с данными РФ и ДФО. Все показатели рассчитаны с учетом численности населения.

Для комплексной оценки эпидемической ситуации по туберкулезу среди детей использовали алгоритм расчета интегрального показателя (ИП) по методике В. Л. Сазыкина [188], суть которого заключается в определении эпидемической обстановки в отдельных территориях за определенный промежуток времени. Для этого рассмотрели показатели, характеризующие ситуацию по туберкулезу у детей и подростков (заболеваемость туберкулезом, распространенность туберкулеза среди детей и подростков; показатель первичной инфицированности детей; охват туберкулиновой диагностикой детей и подростков; охват ФЛГ-осмотрами подростков; долю бактериовыделителей, лиц с осложненным туберкулезом, долю лиц с множественной лекарственной устойчивостью среди детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом) 35 районов РС (Я) в сравнении за 2006 и 2016 г.

Для более четкого представления полученных данных вычислялся коэффициент наглядности (K_n , %) по формуле в модификации В. А. Астафьева и

соавт. [160]. В зависимости от величины K_n каждый из 35 районов РС (Я) был отнесен к одной из 5 групп, отличающихся интенсивностью эпидемического процесса (оптимальная, благоприятная, типовая, неблагоприятная, особо неблагоприятная). По данным 2006 г., к районам с оптимальной интенсивностью эпидемического процесса отнесены те, которые имели коэффициент наглядности менее 10 % ($K_n < 10 \%$), с благоприятной – $K_n = 10,0–16,0 \%$, с типовой – $K_n = 16,1–22,0 \%$, с неблагоприятной – $K_n = 22,1–28,0 \%$, особо неблагоприятной – $K_n > 28 \%$. По показателям 2016 г., к районам с оптимальной интенсивностью эпидемического процесса отнесены те, которые имели коэффициент наглядности менее 5 % ($K_n < 5 \%$), с благоприятной – $K_n = 5,0–10 \%$, с типовой – $K_n = 10,1–15,0 \%$, с неблагоприятной – $K_n = 15,1–20,0 \%$, особо неблагоприятной – $K_n > 20 \%$.

На втором этапе исследования, для решения 2-й задачи, проанализированы структура клинических форм туберкулеза, частота регистрации «малых форм» туберкулеза, структура осложнений заболевания, частота бактериовыделения у 1 789 пациентов в возрасте 0–14 лет с впервые выявленным туберкулезом, зарегистрированных в 2 периодах наблюдения, и в сравнительном аспекте у 1 252 пациентов первого (1997–2006 гг.), и у 537 – второго периода (2007–2016 гг.). Кроме того, проведен сравнительный анализ указанных показателей у пациентов из пяти социально-территориальных зон РС (Я): из Арктической – 198 (11,1 %), Смешанной – 173 (9,7 %), Сельской – 571 (31,9 %), Промышленной – 81 (4,5 %), из г. Якутска – 766 (42,8 %). Пациенты распределены по возрасту: 0–2 года – 345 (19,3 %), 3–6 лет – 759 (42,4 %), 7–17 лет – 685 (38,3 %), по половой принадлежности: девочки – 914 (51,1 %), мальчики – 875 (48,9 %).

Туберкулез детям выставлен решением централизованной врачебной комиссии (ЦВК) по детству НПЦ «Фтизиатрия» на основании: анализа анамнеза жизни и заболевания, жалоб пациента, данных объективного осмотра, результатов иммунологических тестов, наличия изменений на рентгенограмме и компьютерной томограмме, результатов лабораторных исследований.

Пациенты отобраны методом сплошной выборки. Критерии отбора для включения в исследование: возраст (от 0 до 14 лет), наличие туберкулеза любой

локализации, год выявления заболевания – 1997–2016 гг. Критерии невключения: несоответствие критериям включения.

На третьем этапе исследования, для решения 3-й задачи, оценено влияние эпидемиологических и социально-гигиенических факторов на частоту заболеваемости туберкулезом у детей в отдельных социально-территориальных зонах РС (Я). Для этого изучили частоту контакта с больными туберкулезом, в т. ч. с выделяющими МБТ с МЛУ, социальную характеристику семей с детьми больными туберкулезом, количество детей в семье, жилищно-бытовые условия, финансовые доходы и социальное благополучие семей 1 789 пациентов из 5 социально-территориальных зон в двух периодах наблюдения.

На четвертом этапе исследования проведено решение 4-й и 5-й задач. С этой целью проанализировано состояние профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детского населения, изучены данные о результатах массовых профилактических осмотров на туберкулез, охват обследованием и наблюдением в ПТД детей из групп риска.

Изучена организация обследования и профилактической работы с детьми после массовой иммунодиагностики и роль пробы с АТР в выявлении групп риска и больных туберкулезом путем сравнительного анализа данных об обследовании в ПТД детей после туберкулинодиагностики, профилактической работе с детьми в VI ГДУ и группах риска в двух периодах наблюдения. Оценены результаты обследования детей в ПТД до (2002–2009 гг.) и после внедрения пробы с АТР (2010–2018 гг.). Рассмотрены результаты пробы Манту с 2ТЕ и теста с АТР у 436 больных туберкулезом детей, зарегистрированных в РС (Я) в 2010–2018 гг.

Для оценки состояния организации специфической профилактики туберкулеза анализированы данные о частоте отказов и медицинских отводов от вакцинации БЦЖ, показатели качества вакцинации БЦЖ в 5 социально-территориальных зонах РС (Я) в двух периодах наблюдения. Изучены данные о 86 больных с осложнениями на прививки против туберкулеза, выявленных в 1997–2018 гг. Критерии включения: наличие осложнения после противотуберкулезных прививок (V группа диспансерного учета), возраст 0–14 лет.

Критерии не включения: туберкулез, вызванный *M.tuberculosis*.

Анализ эффективности профилактической работы в очагах туберкулезной инфекции проведен на основании изучения в сравнительном аспекте показателей заболеваемости детей в эпидемических очагах туберкулеза в двух периодах наблюдения, данных о детях, состоявших в IVA и IVB ГДУ в 1997–2016 гг., данных о 120 заболевших и 94 незаболевших туберкулезом детей в очагах инфекции в 1997–2016 гг. Критерии включения: заболеваемость из IV группы диспансерного учета в течение 2 лет наблюдения, возраст от 0 до 14 лет. Критерии исключения: несоответствие критериям включения.

На пятом этапе, с целью решения 6-й задачи, изучены особенности клинического течения туберкулеза органов дыхания у детей в условиях Крайнего Севера в период внедрения новых технологий диагностики и стандартных режимов химиотерапии. В этот раздел исследования включены данные о 272 больных туберкулезом органов дыхания в возрасте от 0 до 17 лет, проходивших лечение и динамическое наблюдение в ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» в 2013–2016 гг. Критерии отбора для включения в исследование: возраст (от 0 до 17 лет), наличие туберкулеза органов дыхания. Критерии не включения: несоответствие критериям включения.

При поступлении в стационар обследование пациентов включало сбор анамнеза и жалоб, объективный осмотр. Проводились общеклинические лабораторные исследования, бактериологические исследования мокроты и/или смывов с ротоглотки, тесты на лекарственную чувствительность и рентгенологические исследования до и после лечения, а также в процессе химиотерапии в сроки согласно приказу Минздрава России от 13.02.2004 № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» [173]. Лечение проведено в соответствии со стандартными режимами химиотерапии, в т. ч. I режим получили 23, II – 3, III – 195, IV – 50, V – 1 больной. В процессе лечения велся постоянный мониторинг эффективности лечения согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей» [228]. Пациенты представлялись

на ВК для решения вопроса о продлении интенсивной фазы или о переходе на фазу продолжения. На ВК определялась эффективность лечения, которая оценивалась купированием интоксикационной и респираторной симптоматики, положительной динамикой по результатам лучевых методов исследования, прекращением бактериовыделения, снижением реакции на иммунологические тесты. Обе фазы химиотерапии пациенты в полном объеме получили в условиях круглосуточного стационара.

На шестом этапе исследования, для решения 7-й задачи, оценены результаты эффективности внедрения комплекса организационных, профилактических и лечебно-диагностических мероприятий у детей. Оценка результатов оптимизации работы детских туберкулезных санаториев РС (Я) выполнена путем ретроспективного анализа данных обследования 5 742 детей в возрасте от 2 до 14 лет, находившихся в РДТС им. Т. П. Дмитриевой в 2007–2017 гг. Эффективность внедрения региональной модели управления детскими санаториями оценена по отчетным данным РДТС и ДТС РС (Я) в сравнении до (2007–2009 гг.) и после (2015–2017 гг.) ее внедрения.

Изучение эффективности метода комплексного превентивного лечения детей из контактов с больными туберкулезом проведено на основании сравнительного проспективного исследования. В исследование включены 445 детей в возрасте от 3 до 14 лет, имевших контакт с больными туберкулезом, разделенные на 2 группы: 1-я (основная) – 80 детей, получавшие превентивное лечение 2 ПТП в сочетании с иммунокорректором ликопид по 1 мг в сутки один раз в день в течение 10 дней, общий курс превентивного лечения ПТП составлял 3 месяца; 2-ю группу (контрольную) составили дети, получавшие превентивное лечение без препарата ликопид. Применяли ликопид производства АО «ПЕПТЕК» (Россия). Сбор данных для этой группы исследования проводили с помощью ретроспективного анализа медицинской документации, критериям отбора соответствовали 365 пациентов.

Критерии включения в исследование: дети в возрасте от 3 до 14 лет, получающие контролируемое превентивное лечение в условиях РДТС; наличие

положительных реакций на иммунологические тесты, контакта с бактериовыделителем; наличие информированного письменного согласия законного представителя несовершеннолетнего на участие в клиническом исследовании. Критерии исключения: несоответствие критериям включения; наличие туберкулеза; отказ от санаторного лечения; отмена лечения.

Из 116 пациентов, получавших превентивное лечение в комплексе с препаратом ликопид (1-я, основная, группа), распределены на исследование 80. Не соответствовали критериям 11, исключены – 25, в т. ч. 22 – по просьбе родителей переведены на амбулаторное лечение, у 3 – отменено лечение.

Эффективность терапии оценивали по динамике реакций на иммунологические тесты и показателей иммунного состояния на 6-м месяце от начала лечения; среднегодовому приросту весо-ростового показателя; суммарной частоте острых респираторных вирусных инфекций в первый год наблюдения; заболеваемости туберкулезом в течение 2 лет после лечения.

Изучение эффективности межведомственного взаимодействия проведено путем оценки основных эпидемиологических показателей туберкулеза среди детского населения РС (Я), охвата профилактическими осмотрами на туберкулез, динамике качества вакцинации, частоты осложнений на прививки против туберкулеза, заболеваемости детей в очагах туберкулезной инфекции.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ IBM SPSS STATISTICS 22. Вычисляли среднее значение, стандартное отклонение, 95 % доверительный интервал для пропорции, рассчитывали медиану (Me). Сравнительную оценку достоверности различий, в зависимости от типа данных, проводили с использованием t-критерия Стьюдента, критерия Краскела – Уоллиса, метода четырехпольных таблиц с вычислением критерия χ^2 Пирсона. Взаимосвязь признаков оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Для оценки многолетней тенденции эпидемиологических показателей проведен регрессионный анализ. Для выравнивания показателей динамического ряда использован метод наименьших квадратов. В качестве зависимой

переменной рассмотрены фактические уровни эпидемиологических показателей, в качестве независимой переменной – время. Для кластерного анализа эпидемиологических показателей использован метод Ward, степени различия объектов исследования – квадрат Евклидова расстояния. Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) при проверке статистических гипотез принималось равным 5 %. Полученные результаты статистической обработки материалов исследования представлены в виде таблиц и диаграмм, построение которых осуществлено в программе Excel с последующим использованием редактора Microsoft Word.

2.2 Территориальная и социальная характеристика Республики Саха (Якутия)

Исследование проведено в РС (Я) – крупнейшем по территории субъекте, расположенном в северо-восточной части РФ. Территория республики разделена на три часовых пояса, площадь составляет 3,1 млн км², свыше 40 % которой находится за Полярным кругом.

Республика Саха (Якутия) является одним из самых изолированных и труднодоступных регионов в транспортном отношении, так как 50 % территории не имеет круглогодичного транспортного сообщения. Территория республики представляет собой зону сплошной многовековой мерзлоты, мощность мерзлого слоя составляет 300–400 м. Природно-климатические условия РС (Я) характеризуются как экстремальные, отличаются продолжительным зимним и коротким летним периодами. Территория региона входит в пределы четырех природных зон: таежных лесов, тундры, лесотундры и арктической пустыни.

По данным Всероссийской переписи населения 2010 г., общая численность населения РС (Я) составила 958 528 человек. При этом удельный вес городского населения – 64,1 %, сельского – 35,9 %. В РС (Я) проживает более 120 национальностей, в т. ч. наибольший удельный вес имеют якуты (49,9 %) и русские (37,8 %) [187].

По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РС (Я), численность населения с денежными доходами ниже величины прожиточного минимума в 2018 г. составляла 183,6 тыс. человек или 19 % от общей численности населения, что несколько ниже, чем в 2007 г. (194,1 тыс. или 20,3 %). Численность безработного населения в 2018 г. также снизилась и составила 34,5 тыс. человек, против 38,1 тыс. в 2007 г. Среднедушевые доходы населения в РС (Я) в 2018 г. возросли, по сравнению с 2007 г., и составили 42 427 рублей (2007 г. – 15 571) [187].

В состав РС (Я) входит 35 муниципальных образований. Населенные пункты расположены на значительных расстояниях друг от друга и от столицы республики – г. Якутска. С целью дифференцирования социально-гигиенических показателей общественного здоровья была использована схема зонирования территории РС (Я), предложенная М. А. Тырылгиным в 2008 г. Всего в республике автором [223] выделено 5 социально-территориальных зон:

- Арктическая (11 районов): Абыйский, Аллаиховский, Анабарский, Булунский, Жиганский, Момский, Нижнеколымский, Среднеколымский, Оленекский, Усть-Янский, Эвено-Бытантайский;
- Смешанная (7 районов): Верхоянский, Томпонский, Верхнеколымский, Олекминский, Усть-Майский, Кобяйский, Хангаласский;
- Сельская (11 районов): Амгинский, Горный, Мегино-Кангаласский, Намский, Таттинский, Чурапчинский, Усть-Алданский, Нюрбинский, Сунтарский, Вилюйский, Верхневилуйский;
- Промышленная (5 районов): Алданский, Ленский, Мирнинский, Нерюнгринский, Оймяконский;
- г. Якутск.

К Арктической зоне М. А. Тырылгиным отнесены 11 заполярных и приполярных районов, имеющих обширную территорию с наиболее экстремальным климатом и тяжелыми социально-экономическими условиями. В этой зоне развиты оленеводство, охотничий и рыбный промысел. Удельный вес КМНС составляет 23,7 %, якутов – 44,5 %, прочих национальностей – 31,8 %

населения.

В Смешанную зону определены 7 районов, имеющих по отдельным районам животноводство, табунное коневодство, оленеводство, земледелие и небольшую горно-добывающую промышленность. Здесь доля якутов составляет 48,2 %, прочих национальностей – 46,5 %, представителей КМНС – 5,3 %. Удельный вес городского населения – 49,1 %, сельского – 50,6 %.

Сельскую зону составили 11 районов с развитым животноводством, табунным коневодством и земледелием. Доля якутов – 93,7 %, представителей прочих национальностей – 5,3 %, КМНС – 1 %. Удельный вес сельского населения составляет 87,7 %.

В Промышленную зону включены 5 районов, где развиты алмазная, угольная, нефтяная и газовая промышленности. Основное население составляют городское население (92,6 %) и прочие национальности (92,5 %). Доля якутов – лишь 6,0 %, представителей КМНС – 1,5 %.

Отдельно выделен г. Якутск как столица РС (Я), где проживает более 1/3 населения республики. В состав городского округа также входят 11 сел, где развито животноводство, птицеводство. В г. Якутске доля якутов составляет 42,3 %, прочих национальностей населения – 56,2 %, представителей КМНС – 1,5 %.

Арктическая зона занимает 1/3 территории республики и в этой зоне отмечается самая низкая плотность населения (0,04 жителя на 1 км²), а более высокая – в г. Якутске (93,1 %). В Промышленной зоне расположено больше городов (46,1 %) и поселков городского типа (42,8 %), а сельских населенных пунктов больше в Сельской зоне (49,8 %), чем в других.

Анализ благоустройства жилищного фонда в рассматриваемых зонах показал, что лучше всего коммунальной инфраструктурой: водопроводом, канализацией, горячим водоснабжением и ванной – обеспечены Промышленная зона и г. Якутск. Наиболее низкие показатели благоустройства жилищного фонда отмечаются в Сельской зоне, где центральное отопление имеет лишь 54,8 % жилищного фонда, что также по зонам является самым низким.

В РС (Я) доля автомобильных дорог общего пользования

межмуниципального значения, отвечающих нормативным требованиям, по данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РС (Я) в 2018 г. составляла 30,6 %, а муниципального значения – 23,3 %. Доля автомобильных дорог с твердым покрытием в 2018 г. составила 11 766 км [187]. Следовательно, проблема доступности дорог в республике еще не решена в полном объеме.

Таким образом, по основным характеристикам выделенные социально-территориальные зоны РС (Я) имеют существенные отличия друг от друга, как по протяженности территорий, так и по плотности населения, административно-территориальному делению, расстояниям и материально-бытовым условиям жизни населения. Один из самых важных условий жизни населения – жилищные условия, в республике характеризуются слабой социальной инфраструктурой, не обеспечивающей в полном объеме социально-гигиеническую основу здоровья, что особенно характерно для Сельской зоны. В связи с вышеуказанным, деление огромной территории РС (Я) на отдельные социально-территориальные зоны для определения особенностей эпидемической ситуации по туберкулезу является оправданным.

2.3 Характеристика организации медицинской службы и медико-демографические показатели Республики Саха (Якутия)

В Республике Саха (Якутия) населению медицинская помощь оказывается в трехуровневой системе, в т. ч. первый уровень медицинской помощи представлен фельдшерско-акушерскими пунктами, врачебными амбулаториями и участковыми больницами, второй – ЦРБ, третий – крупными ЛПУ республиканского значения [57].

В 2007 г. в РС (Я) численность врачей (физических лиц) составляла 5 003 человек, в 2018 г. – 5 899, среднего медицинского персонала (физических лиц) – 12 847 и 13 332, соответственно. Показатель обеспеченности врачами в 2007 г. в РС (Я) составил 52,2, в 2018 г. – 61 на 10 000 населения, средним

медицинским персоналом – 134,0 и 137,9 соответственно. В 2007 г. численность больничных коек в РС (Я) составляла 13 534, в 2018 г. – 9 452, что на 10 000 населения составило 145,8 и 97 соответственно. Обеспеченность населения РС (Я) фтизиатрическими койками по данным 2018 г. составила 7,9 на 10 000 населения (РФ – 3,8, ДФО – 6,71), врачами фтизиатрами – 14,1 на 100 000 населения (РФ – 4,8, ДФО – 7,1). Всего врачей фтизиатров по РС (Я) числится 143, укомплектованность фтизиатрами составила 84,8 %. Низкая укомплектованность фтизиатрами в 2018 г. отмечалась в Промышленной (63,1 %), Арктической (80,0 %) и Смешанной зонах (86,6 %) [187].

Врачей педиатров-фтизиатров в РС (Я) всего 52 человека, из них 20 (38,5 %) работают в ДТС, 7 (13,5 %) – в детском туберкулезном стационаре НПЦ «Фтизиатрия», 25 (48 %) – в ПТД. В районных ПТД работают 16 специалистов, в соответствии со штатным расписанием. Следовательно, из 35 муниципальных образований штатные должности врачей педиатров-фтизиатров имеют 18 (51,4 %), в остальных 17 (48,6 %) – детское население обслуживает участковый врач-фтизиатр ПТД. По состоянию на 01.01.2018 в РС (Я) функционирует детский туберкулезный стационар на 85 коек, 10 ДТС – на 440 мест. Обеспеченность детского населения санаторными койками составляет 1,9, больничными койками – 3,2, врачами фтизиатрами-педиатрами – 2,3 на 10 000 детского населения РС (Я), что является достаточным по численности детей.

В таблице 2 отражены показатели естественного движения РС (Я) в сравнении с данными РФ и ДФО.

Таблица 2 – Показатели естественного движения населения РФ, ДФО и РС (Я) в 2007–2018 гг. (на 1 000 населения)

Территория	2007 г.	2010 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Рождаемость					
РФ	11,3	12,5	12,9	11,5	10,9
ДФО	12,3	13,2	13,4	12,1	11,9
РС (Я)	16,1	16,8	16,0	14,5	13,1
Смертность					
РФ	14,6	14,2	12,9	12,4	12,4
ДФО	13,5	13,8	12,5	12,1	11,8
РС (Я)	9,7	9,8	8,4	8,1	7,8
Естественный прирост					
РФ	–3,3	–1,7	0	–0,9	–1, %
ДФО	–1,2	–0,6	0,9	0	0,1
РС (Я)	6,4	7,0	7,6	6,4	5,9

По медико-демографическим показателям РС (Я) входит в первую десятку субъектов РФ с самым высоким уровнем рождаемости [187], а естественное движение населения лучше, чем в РФ и ДФО. Показатель рождаемости в РС (Я) выше, чем в РФ и ДФО, а смертности – ниже. За весь период наблюдения (2007–2018 гг.) в РС (Я) отмечался положительный естественный прирост населения.

Таким образом, проведенный анализ организации медицинской службы РС (Я) показал, что за период с 2007 по 2018 г. отмечено увеличение обеспеченности населения врачами, средним медицинским персоналом, но при этом значительно сокращена численность круглосуточных больничных коек. В РС (Я) наблюдается низкая укомплектованность врачами фтизиатрами в Арктической, Смешанной и Промышленной социально-территориальных зонах. Противотуберкулезная служба, обслуживающая детское население имеет достаточно развитую сеть, в т. ч. стационар и 10 ДТС. Показатели естественного движения населения РС (Я) в 2007–2018 гг. были значительно лучше, чем в РФ и ДФО.

2.4 Методы исследования

2.4.1 Методика оценки результатов иммунологических тестов

Иммунологические тесты (РМ с 2 ТЕ, проба с АТР) проводились в целях диагностики туберкулеза, контроля за эффективностью превентивного лечения и химиотерапии. Оценка динамики чувствительности к тестам для определения сроков первичного инфицирования проводилась путем изучения данных «Сертификата профилактических прививок» пациентов.

Тесты проведены по стандартным методикам в соответствии с инструкцией применения препаратов.

Результаты пробы Манту с 2ТЕ оценивали через 72 часа и интерпретировали согласно приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951 [175] следующим образом:

- отрицательная – отсутствие инфильтрата, гиперемии, наличие реакции 0–1 мм;
- сомнительная – папула размером 2–4 мм, гиперемия любого размера;
- положительная – папула 5 и более мм.

Положительную реакцию на пробу Манту с 2ТЕ оценивали по размеру инфильтрата следующим образом: слабоположительная – 5–9 мм, средней интенсивности – 10–14, выраженная – 15–16, гиперергическая – 17 и более мм, наличие везикуло-некротической реакции независимо от размера инфильтрата, лимфангита или без него [228].

Результаты пробы с АТР также оценивали через 72 часа и интерпретировали согласно приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [175] следующим образом:

- отрицательная – отсутствие инфильтрата и гиперемии, наличие реакции до 2 мм или «синяка» до 1–3 мм в диаметре;
- сомнительная – гиперемия без инфильтрата;

- положительная – папула любого размера.

Интенсивность положительных реакций на пробу с АТР оценивалась по размеру инфильтрата следующим образом: слабо выраженная – до 5 мм; умеренно выраженная – 5–9 мм; выраженная – 10 и более мм, гиперергическая – при размере инфильтрата 15 и более мм, наличии везикуло-некротической реакции, независимо от размера папулы, с лимфангитом или без него [228].

2.4.2 Лучевые методы диагностики

Лучевые методы исследования проводились для диагностики туберкулеза и контроля за эффективностью превентивного лечения и химиотерапии. Они включали в себя: обзорную рентгенографию органов грудной клетки, линейную и спиральную компьютерную томографию.

Лучевые методы исследования проводились в соответствии со следующими приказами Минздрава России: от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [172]; от 13.02.2004 № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» [173]; от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [175].

Методом лучевой диагностики определяли количество пораженных внутригрудных лимфатических узлов, характер изменений в структуре лимфоузла и легочной ткани, фазу и течение специфического процесса. Исследования проведены на аппаратах «Multix-Protex» фирмы «Siemens», двухсрезовом спиральном компьютерном томографе «Somatom Emotion Duo» фирмы «Siemens».

2.4.3 Микробиологические и молекулярно-генетические методы исследования мокроты, смывов из ротоглотки

Для микробиологических исследований диагностическим материалом у

детей в основном служили мокрота и смывы с ротоглотки. Всем больным туберкулезом проводились микроскопия мазка мокроты по Цилю – Нельсену, микроскопия с окраской люминесцентными красителями, культуральные методы исследования на твердых и жидких средах. При получении роста культур МБТ определялись видовая принадлежность и чувствительность к ПТП.

Тесты на лекарственную чувствительность проводились на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена методом абсолютных концентраций. Кроме того, с целью правильного подбора режимов химиотерапии в НПЦ «Фтизиатрия» применялись молекулярно-генетические методы определения лекарственной чувствительности/устойчивости МБТ. При этом использовались мультиплексная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени и картриджная технология.

Заключение о наличии МБТ в диагностическом материале составлялось на основании выявления видоспецифичного генетического маркера (ДНК) МБТ или видоспецифичных белков-антигенов, а вывод о лекарственной устойчивости – на основании выявления мутаций в целевых участках генов МБТ, ассоциированных с лекарственной устойчивостью. Обследование пациентов проводили согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики» [229].

2.4.4 Иммунологические методы исследования

Исследование иммунного статуса проводилось в целях оценки эффективности применения иммунокорректора ликопид в комплексе с противотуберкулезными препаратами для превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией, имевших контакт с больными туберкулезом. Исследование иммунного статуса проведено 68 детям из 1-й группы (основная) и 100 из 2-й (контрольная) до лечения и через 6 месяцев после него. Полученные результаты сравнивали с данными 30 здоровых неинфицированных МБТ детей по данным кафедры педиатрии Медицинского

института СВФУ им. М. К. Аммосова.

Изменения иммунологических характеристик оценивали по состоянию клеточного и гуморального иммунитета. Материалом для данного исследования служила венозная кровь. Идентификацию мембранных маркеров различных клонов Т-лимфоидных популяций ($CD3^+/CD45^+$, $CD3^+/CD4^+/CD45^+$, $CD16^+ /CD56^+/CD45^+$, ИРИ) осуществляли с применением панели моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson» (США) на проточном цитофлюориметре FACSCalibur «Becton Dickinson», используя программное обеспечение «MultiSET™».

Для определения концентрации в крови основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) использован метод твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител (ОАО «Вектор БЕСТ», Новосибирск; ООО «Хема-Медика», Санкт-Петербург) с автоматизированным учетом результатов на ИФА ридере Multiscan Multisoft (Thermo LabSystem, Финляндия).

2.4.5 Методы дополнительного исследования

Наряду с общепринятыми применялись дополнительные методы исследования с целью диагностики туберкулеза и сопутствующей патологии.

Фибробронхоскопия с диагностической целью проведена 23 (8,4 %) пациентам из 272 больных туберкулезом органов дыхания при поступлении в стационар. Показаниями для проведения данного исследования были жалобы на длительный кашель (более 3–4 недель) с мокротой, наличие в анамнезе хронической бронхолегочной патологии.

Фибробронхоскопия проводилась под местной анестезией 2 %-м раствором лидокаина с применением фибробронхоскопом “Olympus CLE-10” (Япония). Выявленные в ходе исследования изменения состояния трахеобронхиального дерева оценивались в соответствии с классификацией J. M. Lemoine [341]: катаральный эндобронхит (гиперемия слизистой, слабо выраженный ее отек и скудный секрет); эндобронхит 1-й степени (гиперемия и отек слизистой со

слизистым секретом); эндобронхит 2-й степени (выраженный отек слизистой бронхов с обильным секретом и утолщенными устьями бронхов); дренажный эндобронхит (гиперемия, отек, изменение сосудистого рисунка, отделение секрета в бронхе, дренирующий очаг туберкулезного поражения).

2.4.6 Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ IBM SPSS STATISTICS 22. Количественные признаки представили в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего. При сравнении независимых групп, в зависимости от типа данных, использовали t -критерий Стьюдента для независимых групп, критерий Краскела – Уоллиса, метод четырехпольных таблиц с вычислением критерия χ^2 Пирсона. Для анализа силы и направления связи между количественными переменными использовали ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Для оценки многолетней тенденции эпидемиологических показателей проведен регрессионный анализ. Для выравнивания показателей динамического ряда использован метод наименьших квадратов. В качестве зависимой переменной были рассмотрены фактические уровни показателей заболеваемости, распространенности туберкулеза и первичной инфицированности детского населения, в качестве независимой переменной – время. Зависимая переменная имела нормальное распределение (значение p для критерия Шапиро – Уилка более 0,05). Для проверки соблюдения условия независимости наблюдений использован критерий Durban – Watson, значение которого равно 1,2 (допустимые значения – от 1 до 3). Построено уравнение тренда, имеющее вид $Y_t = a + bt$, где Y_t – расчетный уровень ряда за каждый период, a – свободный член, b – коэффициент регрессии; t – временная точка.

В качестве метода кластеризации был выбран метод Ward, степени различия объектов исследования – квадрат Евклидова расстояния. Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) при проверке статистических

гипотез принималось равным 5 %. Для кластерного анализа использованы показатели заболеваемости туберкулезом всего населения, детского населения и показатели первичной инфицированности МБТ детей (на 100 000 населения) за 2012–2014 гг. Рассчитаны средние значения показателей за анализируемый период и проведена кластеризация методом иерархического кластерного анализа в программе IBM SPSS Statistics 22. Определение оптимального числа кластеров проводилось путем анализа шагов агломерации и сравнения кластерных моделей с разным числом кластеров.

С целью комплексной оценки эпидемической ситуации по детскому туберкулезу использован алгоритм расчета интегрального показателя (ИП) «по сумме мест», описанный В. Л. Сазыкиным [188]. Сущность метода заключается в определении эпидемической обстановки на отдельных территориях с использованием статистических показателей, которые характеризуют различные стороны эпидемического процесса по туберкулезу. При этом методе каждый из показателей ранжируется от минимума к максимуму, или, наоборот, в зависимости от его значения в определенный отрезок времени, затем полученные данные суммируются, что и является интегральным показателем в виде суммы мест конкретного показателя или объекта.

Для более наглядного представления полученных данных далее вычислялся коэффициент наглядности (K_n , %) по формуле в модификации В. А. Астафьева и соавт. [160]:

$$K_n = \left(1 - \frac{S_x - S_p}{S_x - S_y} \right) \times 100,$$

где S_x – наихудшая сумма ранговых мест;

S_p – сумма ранговых мест конкретного объекта;

S_y – наилучшая сумма ранговых мест.

Наихудшая сумма ранговых мест (S_x) определялась по формуле:

$$S_x = x \times n_1,$$

где x – число членов динамического ряда, взятого для ранжирования;

n_1 – количество показателей, использованных для анализа.

Для расчета использованы данные отраслевых форм статистической отчетности за 2006 и 2016 г., характеризующие течение эпидемического процесса:

- 1) заболеваемость туберкулезом детей (на 100 000 детского населения);
- 2) заболеваемость туберкулезом подростков (на 100 000 подросткового населения);
- 3) распространенность туберкулеза среди детей (на 100 000 детского населения);
- 4) распространенность туберкулеза среди подростков (на 100 000 подросткового населения);
- 5) показатель первичной инфицированности (100 000 детей и подростков);
- 6) охват детей туберкулиновой диагностикой (%);
- 7) охват подростков туберкулиновой диагностикой (%);
- 8) охват флюорографическими осмотрами подростков (%);
- 9) доля бактериовыделителей среди детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания (%);
- 10) доля осложненных форм туберкулеза у детей с впервые выявленным туберкулезом (%);
- 11) доля осложненных форм туберкулеза у подростков с впервые выявленным туберкулезом (%);
- 12) доля лиц с множественной лекарственной устойчивостью среди детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом (%).

В процессе ранжирования территорий РС (Я) по результатам расчета ИП первое место присваивалось району, величина K_n в котором была наименьшей по

сравнению с K_n других районов. По показателям 2006 г., к районам с оптимальной интенсивностью эпидемического процесса отнесены те, которые имели коэффициент наглядности менее 10 % ($K_n < 10 \%$), с благоприятной – $K_n = 10\text{--}16 \%$, с типовой – $K_n = 16,1\text{--}22,0 \%$, с неблагоприятной – $K_n = 22,1\text{--}28,0 \%$, особо неблагоприятной – $K_n > 28 \%$. По показателям 2016 г., к районам с оптимальной интенсивностью эпидемического процесса отнесены те, которые имели коэффициент наглядности менее 5 % ($K_n < 5 \%$), с благоприятной – $K_n = 5\text{--}10,0 \%$, с типовой – $K_n = 10,1\text{--}15,0 \%$, с неблагоприятной – $K_n = 15,1\text{--}20,0 \%$, особо неблагоприятной – $K_n > 20 \%$.

Результаты статистической обработки материалов исследования представлены в виде таблиц и диаграмм, построение которых осуществлено в программе Excel с последующим использованием редактора Microsoft Word.

ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ И СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ (НА ПРИМЕРЕ ЯКУТИИ)

3.1 Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Республике Саха (Якутия) в 1997–2018 гг.

Для выбора основных направлений борьбы с туберкулезом и определения ее приоритетных задач необходимо знание реальной эпидемической обстановки, что требует углубленного анализа основных показателей туберкулеза – заболеваемости, распространенности, смертности. В связи с этим нами изучена многолетняя динамика основных показателей туберкулеза в РС (Я).

Установлено, что в 1997–2018 гг. показатель заболеваемости туберкулезом среди населения РС (Я) претерпел существенные изменения (рисунок 1) и с 1997 по 2001 г. имел отчетливую тенденцию к росту, затем до 2003 г. был период стабилизации, а в 2004 г. он достиг максимального уровня (84,1 на 100 000 населения).

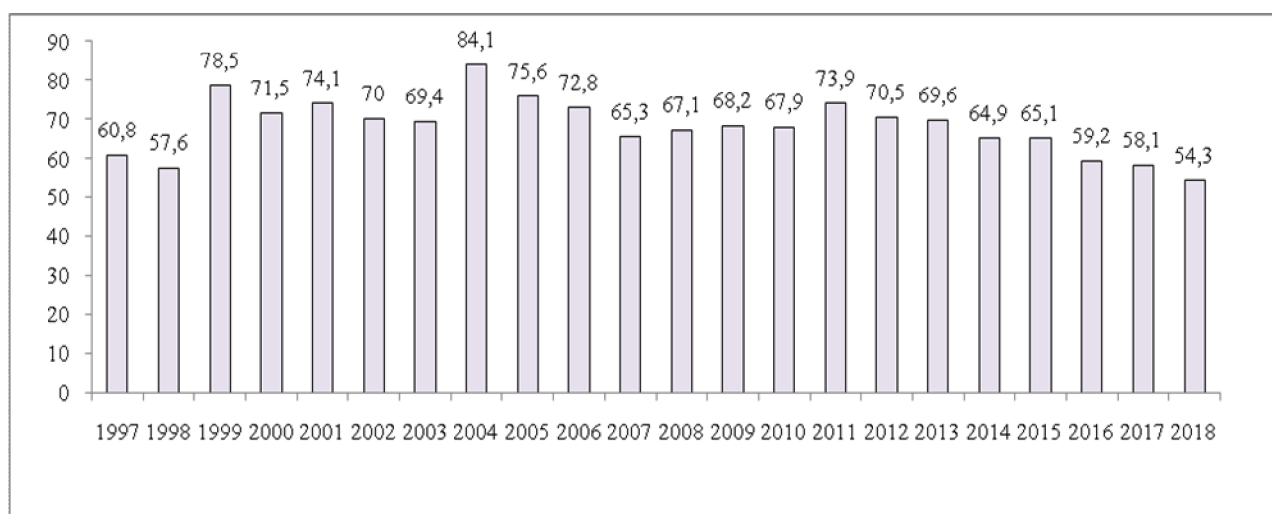


Рисунок 1 – Динамика показателя заболеваемости туберкулезом среди населения РС (Я) в 1997–2018 гг. (на 100 000 населения, ф. 8)

Начиная с 2007 г., в РС (Я) отмечена стабилизация показателя заболеваемости туберкулезом населения РС (Я), а отчетливая тенденция к его снижению наблюдалась с 2012 г. По данным государственной статистической отчетности, этот показатель в 2018 г. достиг минимума за последние годы (54,3 на 100 000 населения).

Произошли существенные изменения и в динамике показателя распространенности туберкулеза среди населения РС (Я) (рисунок 2). Так, неуклонный рост данного показателя отмечен с 1997 до 2001 г. (253,1 и 281,9 на 100 000 населения, соответственно).

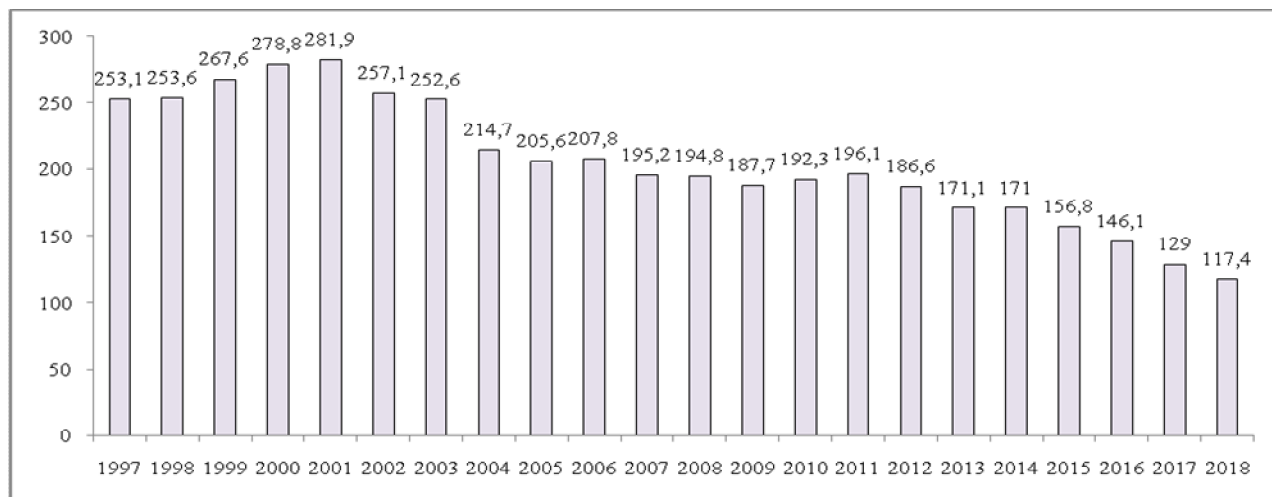


Рисунок 2 – Динамика показателя распространенности туберкулеза среди населения РС (Я) в 1997–2018 гг. (на 100 000 населения)

С 2003 г. до 2018 г. отмечено стабильное снижение этого показателя, за указанный период он снизился более чем в 2 раза. Необходимо подчеркнуть, что снижение показателя распространенности туберкулеза в РС (Я) обусловлено не только переходом с 2003 г. к новой системе диспансерного наблюдения пациентов с туберкулезом, но и уменьшением ежегодной численности впервые выявленных больных.

Рассмотрена динамика показателя смертности от туберкулеза как одного из наиболее важных по информативности показателей (рисунок 3). Установлено, что

с 1997 по 2000 г. данный показатель сохранялся стабильно высоким. Резкий рост показателя смертности отмечен в 2002 г. (11,2 на 100 000 населения), минимальное его значение достигнуто в 2018 г. (4,9 на 100 000 населения).

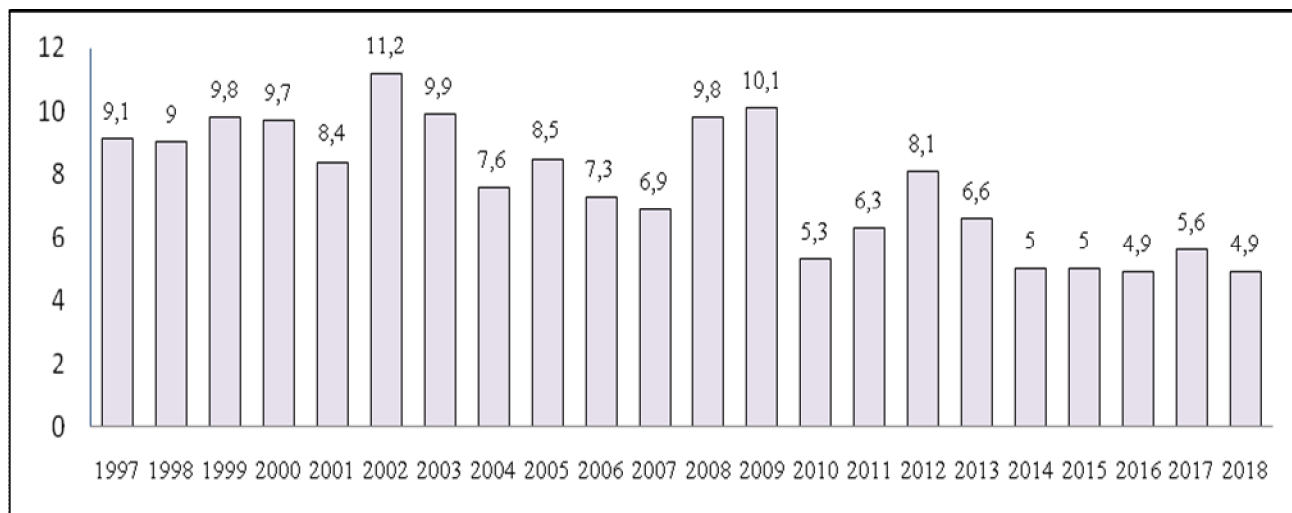


Рисунок 3 – Динамика показателя смертности от туберкулеза населения РС (Я) в 1997–2018 гг. (на 100 000 населения)

Из таблицы 3 видно, что тенденция к снижению показателя смертности от туберкулеза в республике в 1997–2018 гг. была статистически значимой, $p < 0,001$.

Таблица 3 – Характеристика регрессионной модели смертности

Модель	B	Std. Error	Beta	t	p	95 % ДИ для B	
R ² = 0,59, F = 32,3; p < 0,001							
Константа	7,68	0,27	—	28,2	< 0,001	7,11	8,24
Временные точки	−0,122	0,021	−0,78	−5,68	< 0,001	−0,166	−0,077
Примечание: B – коэффициент уравнения регрессии; Std. Error – стандартная ошибка; Beta – стандартизованный коэффициент регрессии; t – отношение B к Std. Error; p – достигнутый уровень значимости; ДИ – доверительный интервал.							

Таким образом, в многолетней динамике основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в РС (Я) в период с 1997 до 2018 г. произошли

существенные изменения. Стабилизация показателей заболеваемости и распространенности туберкулеза в РС (Я) начиная с 2005 г., после периода их длительного роста, была первым признаком предстоящего улучшения эпидемической обстановки туберкулеза в республике. И к 2018 г. показатель заболеваемости достиг минимального значения, распространенность туберкулеза снизилась на 53,6 %, смертность – на 46,2 %, по сравнению с аналогичными показателями 1997 г. Полученные данные свидетельствуют о наступлении в РС (Я) периода стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу.

Уровень заболеваемости туберкулезом среди детей, как правило, характеризует общую эпидемическую ситуацию и между общим показателем заболеваемости и показателем заболеваемости детей должна быть четкая взаимосвязь [7; 245; 262]. В связи с этим многолетняя (1997–2018 гг.) динамика этих двух показателей в РС (Я) рассмотрена нами в сравнительном аспекте. На рисунке 4 видно, что в 1997 г. уровень заболеваемости туберкулезом среди детей почти равнялся общему показателю заболеваемости населения РС (Я) (59,8 и 60,8 на 100 000, соответственно).

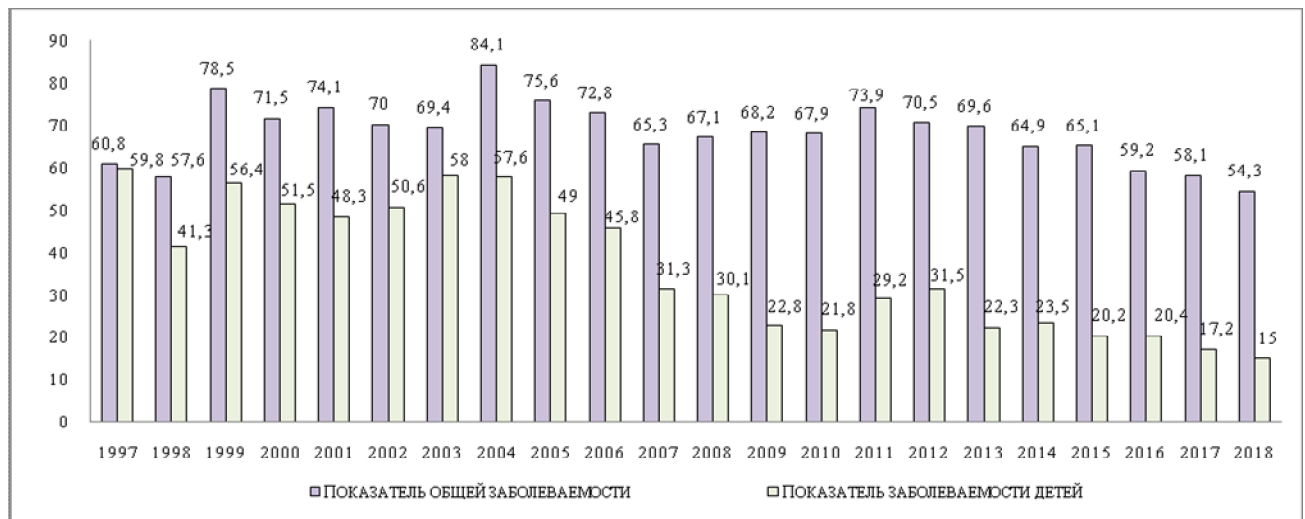


Рисунок 4 – Показатели заболеваемости туберкулезом всего населения и детей РС (Я) в 1997–2018 гг.

С 1997 по 2007 г. показатель заболеваемости детского населения составлял

более 50 % от уровня общего показателя и свидетельствовал о крайне неблагоприятной эпидемической ситуации в регионе в эти годы. С 2005 г. прослеживается тенденция к снижению обоих показателей и в 2018 г. достигнуты их минимальные значения (соответственно 15 и 54,3 на 100 000 нас.), что свидетельствует о положительной тенденции в течении эпидемического процесса. И за весь период наблюдения выявлена прямая корреляционная связь данных показателей ($r = 0,569$, $p < 0,05$).

Линейный регрессионный анализ показателя заболеваемости туберкулезом среди детского населения Республики Саха (Якутия) в 1997–2018 гг. (таблица 4) подтвердил статистически значимую тенденцию его к снижению ($p < 0,001$).

Таблица 4 – Характеристика регрессионной модели заболеваемости туберкулезом детского населения РС (Я)

Модель	B	Std. Error	Beta	t	p	95 % ДИ для B	
R ² = 0,804, F = 82,07; p < 0,001							
Constant	36,5	1,48	—	24,6	< 0,001	33,44	39,64
Временные точки	−1,06	0,11	−0,897	−9,0	< 0,001	−1,3	−0,81
Примечание: B – коэффициент уравнения регрессии; Std. Error – стандартная ошибка; Beta – стандартизованный коэффициент регрессии; t – отношение B к Std. Error; p – достигнутый уровень значимости; ДИ – доверительный интервал.							

При сравнении показателей заболеваемости детей ДФО и РС (Я) в 1997–2018 гг. установлено, что регистрируемая заболеваемость с 1997 по 2008 г. в РС (Я) превышала показатель ДФО, а с 2009 по 2018 г. – была ниже (рисунок 5).

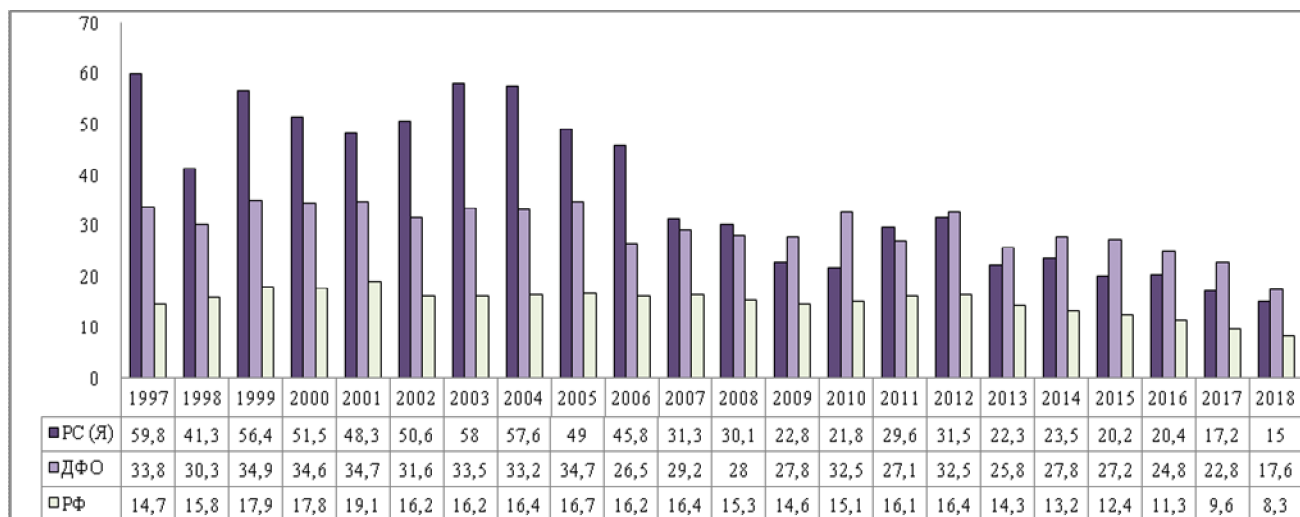


Рисунок 5 – Показатели заболеваемости туберкулезом среди детского населения РФ, ДФО и РС (Я) в 1997–2018 гг. (на 100 000 детей)

Также установлено, что заболеваемость туберкулезом среди детского населения РС (Я) на протяжении всего анализируемого периода была значительно выше, чем в РФ: в 1997–2004 гг. – на 71,5–75,4 %, а в 2013–2018 гг. – на 36,0–44,5 %.

Далее проанализировали динамику показателей заболеваемости подростков в сравнении с аналогичным показателем общей заболеваемости РС (Я) по отчетным данным РПТД за 1997–2018 гг. Как видно из рисунка 6, пик заболеваемости туберкулезом среди подростков в РС (Я) отмечен в 1999 г. (72,6 на 100 000 подростков), когда он достиг уровня показателя заболеваемости всего населения РС (Я) (78,5 на 100 000 населения).

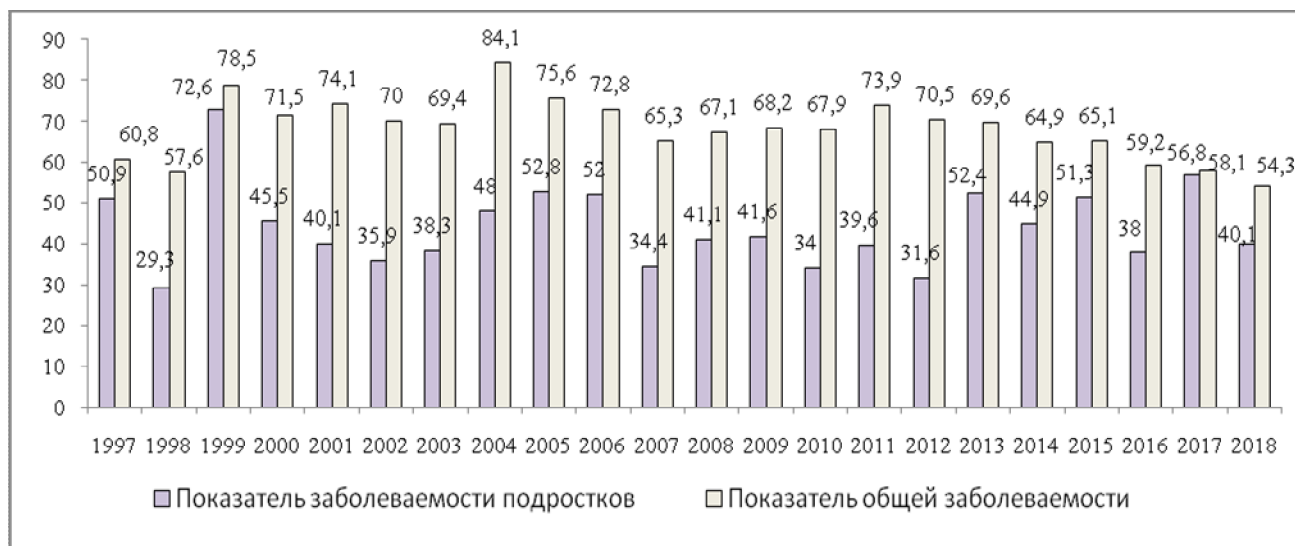


Рисунок 6 – Показатели общей заболеваемости туберкулезом населения РС (Я) и подростков в 1997–2018 гг. (на 100 000 соответствующего населения)

При динамическом анализе выявлено, что этот показатель не имел определенной тенденции, отмечены периоды как роста, так и снижения. Заболеваемость подростков минимальной была лишь в 1998 г. (29,3 на 100 000 подростков). Необходимо подчеркнуть, что за весь период наблюдения (1997–2018 гг.) показатель заболеваемости подростков составлял более 50–60 % от общего уровня заболеваемости и свидетельствует о крайне сложной эпидемической ситуации по туберкулезу среди данного контингента населения. Сопоставление показателей заболеваемости всего населения и подростков не выявило четкой корреляционной связи этих двух показателей ($r = 0,167$, $p > 0,05$).

Установлены значительные отличия при сравнении показателей заболеваемости туберкулезом среди подростков и детского населения (рисунок 7). Динамика показателей заболеваемости подросткового населения республики не имела отчетливой тенденции к снижению или повышению, в 2000–2004 гг. заболеваемость детей выше, чем подростков.

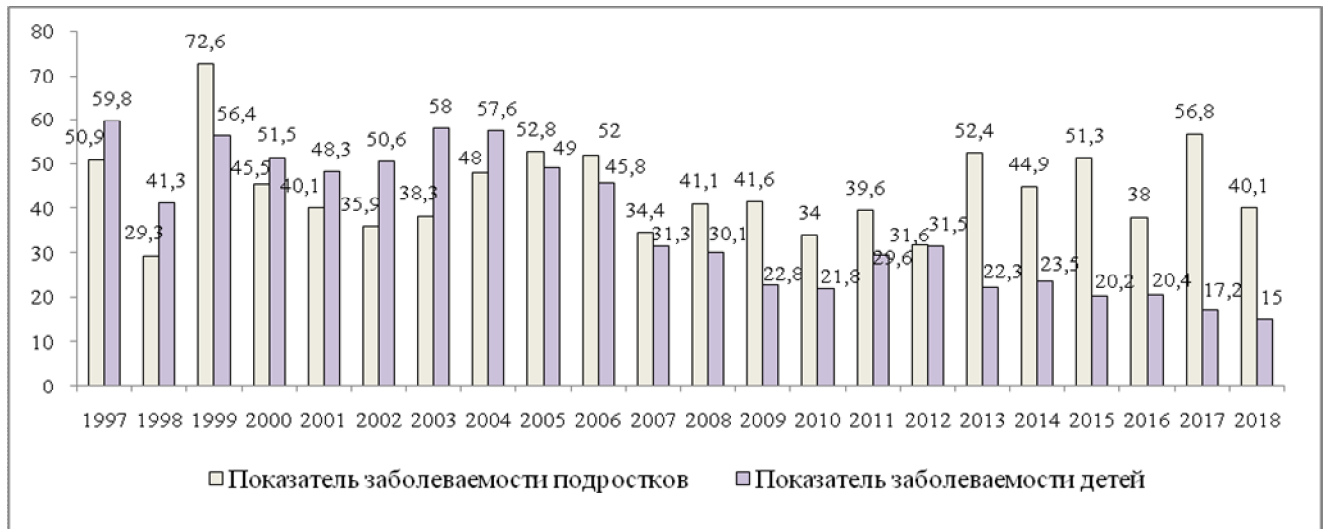


Рисунок 7 – Показатели заболеваемости туберкулезом детского и подросткового населения РС (Я) в 1997–2018 гг. (на 100 000 соответствующего населения)

Начиная с 2005 г. она стала ниже, далее – составляла почти 1/2 показателя заболеваемости подростков, что могла быть связана с гипердиагностикой туберкулеза у детей. Полученные данные позволяют считать, что между двумя этими показателями отсутствовала статистически значимая корреляционная связь ($r = 0,03$, $p > 0,05$).

Таким образом, наши данные подтверждают наличие крайне тяжелой эпидемической ситуации в республике до середины 2000-х годов, и лишь начиная с 2007 г. наметилась значительная тенденция к ее улучшению. Полученные данные позволяют выделить в РС (Я) два периода в течении эпидемического процесса: 1-й (1997–2006 гг.) как неблагоприятный, 2-й (2007–2016 гг.) – стабилизации. В 1-м периоде общий показатель заболеваемости туберкулезом в РС (Я) составлял 71,4 [95 % ДИ 66,2–76,6], во 2-м – 67,1 [95 % ДИ 58,5–63,7], $p = 0,15$, болезненности – 247,2 [95 % ДИ 228,4–266] и 179,7 [95 % ДИ 168,2–191,3], $p < 0,05$, смертности – 9,1 [95 % ДИ 8,4–9,6] и 6,8 [95 % ДИ 5,6–8], $p < 0,05$, показатель заболеваемости туберкулезом среди подростков – 46,5 [95 % ДИ 38,7–54,3] и 40,8 [36,2–45,4], $p = 0,22$, а показатель заболеваемости туберкулезом среди детей – 51,8 [95 % ДИ 47,8–55,8] и 25,4 [22,2–28,2] на 100 000 соответственно, $p < 0,05$. Следовательно, в РС (Я) отмечено уменьшение

резервуара туберкулезной инфекции и тенденция к улучшению общей эпидемической ситуации. В связи с этим требуется сравнительный анализ и более подробное изучение тенденции эпидемического процесса, касающегося туберкулеза среди детского населения, его взаимосвязи с другими эпидемиологическими показателями в двух разных периодах.

3.2 Интенсивность эпидемического процесса в отдельных социально-территориальных зонах и районах Республики Саха (Якутия)

Известно, что эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детей определяется совокупностью многих показателей, в том числе и объемом проводимых профилактических мероприятий. Поэтому для анализа напряженности эпидемической обстановки в отдельных территориях следует учитывать все факторы, способствующие распространению инфекции. Кроме того, выделение территорий с разными характеристиками эпидемического процесса необходимо для изучения причин, которые влияют как на улучшение, так и на сохранение неблагоприятного эпидемического процесса.

В связи с вышеуказанным нами проведен анализ заболеваемости туберкулезом среди детей в двух разных периодах эпидемической ситуации: 1-й – 1997–2006 гг., 2-й – 2007–2016 гг. (таблица 5). При этом установлено, что два периода эпидемического процесса по показателям заболеваемости и темпам их снижения имели значительные отличия. В 1-м периоде (1997–2006 гг.) наблюдался максимальный прирост данного показателя в 1999 г., минимальный – в 1998 г. В 2006 г., по сравнению с 1997 г., показатель заболеваемости детей уменьшился на 23,4 %, а среднее ее значение составило 51,8 на 100 000 детей. В среднем в этот период заболеваемость сокращалась на 2,9 %. Во 2-м периоде (2007–2016 гг.) максимальный прирост заболеваемости наблюдался в 2011 г., минимальный – в 2013 г. В 2016 г., по сравнению с 2007 г., заболеваемость снизилась на 34,8 %, а среднее значение составило 25,4 на 100 000 детей. Во 2-м периоде заболеваемость сокращалась в среднем на 4,7 %.

Таблица 5 – Динамика показателей заболеваемости туберкулезом детского населения РС (Я) в 2 периодах наблюдения (на 100 000 детей)

1-й период		2-й период	
год	заболеваемость	год	заболеваемость
1997	59,8	2007	31,3
1998	41,3	2008	30,1
1999	56,4	2009	22,8
2000	51,5	2010	21,8
2001	48,3	2011	29,6
2002	50,6	2012	31,5
2003	58	2013	22,3
2004	57,6	2014	23,6
2005	49	2015	20,2
2006	45,8	2016	20,4
Средние показатели динамики*			
Средний уровень ряда		51,8	25,4
Средний темп прироста/убыли, %		-2,9	-4,7
Примечание: Для выравнивания динамического ряда использован метод наименьших квадратов.			

Следовательно, по сравнению с 1-м периодом (1997–2006 гг.) в период стабилизации эпидемической ситуации (2007–2016 гг.) средний показатель заболеваемости туберкулезом среди детского населения РС (Я) снизился в 2 раза (51,8 и 25,4 на 100 000 детей), $p < 0,05$.

Сопоставление общего показателя заболеваемости и показателя заболеваемости туберкулезом среди детского населения РС (Я) в двух периодах наблюдения выявило, что корреляционная связь в 1-м периоде была слабой ($r = 0,042$, $p > 0,05$), во 2-м – умеренной ($r = 0,43$, $p > 0,05$). Полученные данные могут подтвердить наше предположение о наличии гипердиагностики туберкулеза среди детского населения РС (Я) в 1-м и ее отсутствии во 2-м периоде исследования.

Многолетнюю (1997–2018 гг.) динамику показателей заболеваемости

туберкулезом среди детей сопоставили с динамикой смертности от туберкулеза населения РС (Я) (рисунок 8), что позволило выявить наличие заметной корреляционной связи между ними ($r = 0,720$, $p < 0,05$).

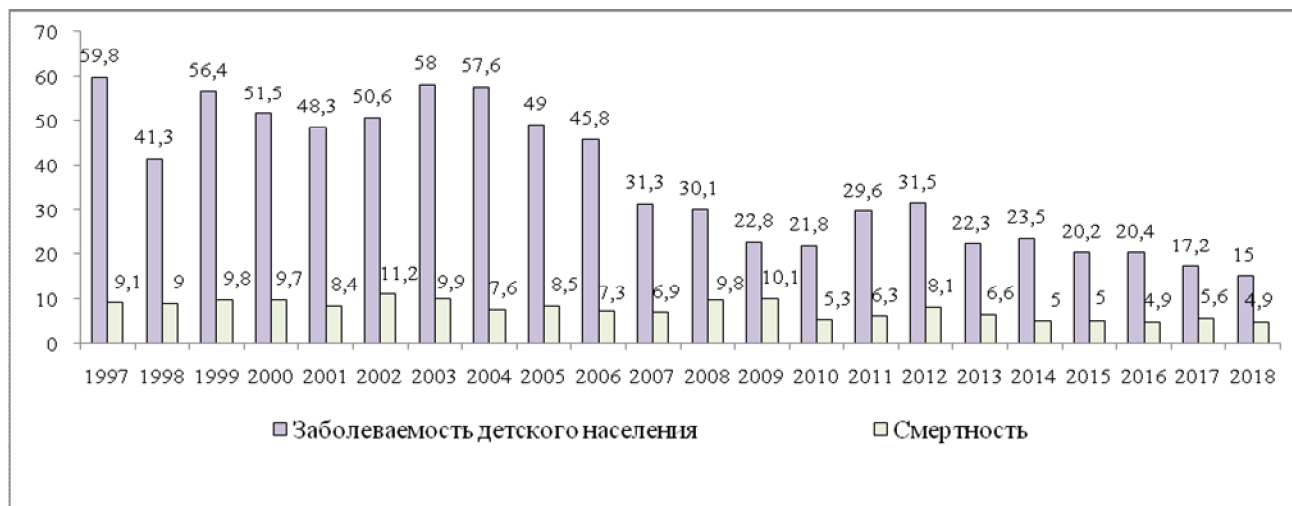


Рисунок 8 – Показатели заболеваемости туберкулезом детского населения и смертности от туберкулеза населения РС (Я) в 1997–2018 гг.
(на 100 000 соответствующего населения)

Установлено, что в 1-м периоде эта связь была умеренной ($r = 0,418$, $p > 0,05$), а во 2-м – заметной ($r = 0,645$, $p = 0,04$), что свидетельствует о более высокой взаимосвязи этих двух показателей в периоде стабилизации эпидемической ситуации. Следовательно, существенное снижение этих двух наиболее информативных и взаимосвязанных между собой показателей туберкулеза, подтверждает наличие положительных тенденций в течении эпидемического процесса в РС (Я).

Показатели распространенности туберкулеза среди детей в РС (Я) также имели существенные отличия в двух периодах наблюдения (таблица 6). При этом максимальный его уровень в 1-м периоде наблюдался в 1999 г., минимальный – в 2004 г. В 2006 г., по сравнению с 1997 г., распространенность туберкулеза уменьшилась на 60,9 %, а среднее ее значение составило в 1-м периоде 96,5 на 100 000 детей со средним темпом убыли 9,9 %.

Таблица 6 – Показатель распространенности туберкулеза среди детей в двух периодах наблюдения (на 100 000 детей)

1-й период		2-й период	
год	распространенность	год	распространенность
1997	116,2	2007	34,7
1998	112	2008	26,2
1999	119,2	2009	24,8
2000	111,5	2010	30,6
2001	113,6	2011	38,7
2002	112,4	2012	38,7
2003	112,1	2013	28,1
2004	69,3	2014	30,4
2005	53,0	2015	25,5
2006	45,4	2016	26,5
Средние показатели динамики			
Средний уровень ряда		96,5	30,4
Средний темп прироста/убыли, %		–9,9	–3
Примечание: Для выравнивания динамического ряда использован метод наименьших квадратов.			

Во 2-м периоде максимальный прирост показателя распространенности туберкулеза среди детей наблюдался в 2011 г., минимальный – в 2013 г. В 2016 г., по сравнению с 2007 г., этот показатель уменьшился на 23,6 %, и среднее значение составило 30,4 на 100 000 детей. Необходимо отметить, что во 2-м периоде наблюдения показатель распространенности туберкулеза среди детского населения РС (Я) уменьшался в среднем на 3 %.

В 2017 г. показатель распространенности туберкулеза среди детского населения РС (Я) составил 19,5 на 100 000 детей, что ниже показателя 1997 г. более 5 раз, а в 2018 г. отмечен некоторый рост данного показателя (21,7).

Известно, что уровень первичной инфицированности характеризует объем резервуара инфекции и вероятность развития новых случаев заболевания, и поэтому этот показатель рассмотрен нами также в двух периодах наблюдения

(таблица 7).

Таблица 7 – Динамика показателей первичной инфицированности среди детей РС (Я) в двух периодах наблюдения (на 100 000 детского населения)

1-й период		2-й период	
год	инфицированность	год	инфицированность
1997	1 430,5	2007	1 296,4
1998	1 451,9	2008	1 466,4
1999	1 650,8	2009	1 356,5
2000	1 602,9	2010	1 211,7
2001	1 432,0	2011	1 050,3
2002	1 220,0	2012	1 252,5
2003	1 500,8	2013	1 338,4
2004	1 363,3	2014	1 319,3
2005	1 419,6	2015	1 311,7
2006	1 247,8	2016	1 103,3
Средние показатели динамики			
Средний уровень ряда		1 432,0	1 270,7
Средний темп прироста/убыли, %		–1,5	–1,8
Примечание: Для выравнивания динамического ряда использован метод наименьших квадратов.			

При этом выявлено, что в 1-м периоде максимальное значение этого показателя равно 1 650,8 (1999 г.), минимальное – 1 220,0 (2002 г.), во 2-м – соответственно 1 466,4 (2008 г.) и 1 050,3 (2011 г.). В 1-м периоде средний показатель первичной инфицированности выше на 11,3 %, чем во 2-м (1 432,0 и 1 270,7 на 100 000 детей), а средний темп убыли несколько выше во 2-м (1,5 и 1,8 %).

Необходимо отметить, что показатель первичной инфицированности в 2018 г. достиг минимального значения и по сравнению с данными 1997 г. снизился в 2 раза (723,2 и 1 430,5 на 100 000 детей).

Проведенный регрессионный анализ показателя первичной

инфицированности детского населения республики за 1997–2018 гг. (таблица 8) позволил установить статистически значимое его снижение ($p < 0,05$).

Таблица 8 – Характеристика регрессионной модели первичной инфицированности МБТ среди детского населения РС (Я)

Модель	B	Std. Error	Beta	t	p	95 % ДИ для B	
R ² = 0,54, F = 25,6; p = 0,0001							
Constant	1303,7	30,75		42,3	< 0,001	1 239,6	1 367,9
Временные точки	−12,2	2,42	−0,750	−5,06	0,0001	−17,33	−7,22
Примечание: B – коэффициент уравнения регрессии; Std. Error – стандартная ошибка; Beta – стандартизованный коэффициент регрессии; t – отношение B к Std. Error; p – достигнутый уровень значимости; ДИ – доверительный интервал.							

В дальнейшем для выявления достоверности показателя первичной инфицированности мы провели сопоставление его с показателем заболеваемости туберкулезом среди детского населения за весь период наблюдения (1997–2018 гг.). При этом выявили статистически значимую корреляционную связь между данными показателями ($r = 0,685$, $p < 0,05$). Это подтверждает, что при снижении риска первичного инфицирования снижается и вероятность развития заболевания у детей. Следовательно, по динамике показателя первичной инфицированности среди детского населения можно констатировать снижение напряженности эпидемической ситуации в целом по республике во 2-м периоде.

В целях получения более точной информации о динамике заболеваемости туберкулезом среди детского населения РС (Я) данный показатель рассмотрен нами в отдельных социально-территориальных зонах в двух периодах наблюдения.

Установлено, что в 1-м периоде (1997–2006 гг.) средний показатель заболеваемости среди детей был наиболее высоким в г. Якутске и Арктической зоне (107,5 и 73,4 на 100 000 детского населения), по сравнению с другими социально-территориальными зонами, наименьшим – в Промышленной зоне (9,3 на 100 000 детей). Средний темп прироста показателя заболеваемости

в 1-м периоде был значительно выше в Промышленной и Арктической зонах, а в г. Якутске и Сельской зоне, наоборот, наблюдалась убыль данного показателя. Следовательно, 1-й период нашего наблюдения характеризовался в РС (Я) высоким уровнем среднесноголетнего показателя заболеваемости туберкулезом среди детей во всех социально-территориальных зонах и высокими темпами прироста в трех из пяти зон.

Получены также данные, что во 2-м периоде (2007–2016 гг.) нашего наблюдения, по сравнению с 1-м, во всех социально-территориальных зонах республики отмечено снижение среднего показателя заболеваемости, но более выраженное – в г. Якутске и Сельской зоне (на 66,7 и 46,7 %, соответственно). Темпы убыли данного показателя во 2-м периоде также были высокими во всех социально-территориальных зонах РС (Я) (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение показателей заболеваемости в отдельных социально-территориальных зонах РС (Я) в двух периодах наблюдения (на 100 000 детей)

Год	Социально-территориальная зона				
	Арктическая	Смешанная	Сельская	Промышленная	г. Якутск
1-й период					
1997	41,3	32,9	44,3	5,5	185,5
1998	39,4	7,9	39,3	5,4	115,2
1999	58,3	39,1	67,1	6,1	116,8
2000	42,3	25,1	60,4	9	115,5
2001	100,6	17,7	59,1	6,3	91,5
2002	46,8	37,1	43,8	9,9	115,3
2003	49,4	48,5	63,1	15,7	109,9
2004	149,9	56,8	69,4	12,5	82,7
2005	121,4	49,2	54,3	9,4	68,3
2006	84,3	55,2	35,4	13,6	74,4
Средний уровень ряда	73,4	36,9	53,6	9,3	107,5
Средний темп прироста/убыли, %	8,3	5,9	–2,5	10,6	–9,7

Продолжение таблицы 9

Год	Социально-территориальная зона				
	Арктическая	Смешанная	Сельская	Промышленная	г. Якутск
2-й период					
2007	58,7	15,4	36,4	12	44,5
2008	28,7	24,2	37,2	5,9	51,1
2009	38,4	8,6	25,9	1,9	43,5
2010	42,8	16,4	24,3	0	35,4
2011	93,6	28,8	36	4,1	30,1
2012	131,9	12,4	24,3	6,1	49,6
2013	37,5	33,4	30,4	12,6	16,3
2014	44,7	24,7	31,8	2,1	28,1
2015	21,9	32,9	22,3	0	30,2
2016	43,9	28	17,7	4,2	29,2
Средний уровень ряда	54,2	22,5	28,6	4,9	35,8
Средний темп прироста/убыли, %	–3,2	6,9	–7,7	–11,0	–4,6
Примечание: Для выравнивания динамического ряда использован метод наименьших квадратов.					

Таким образом, 2-й период характеризуется значительным снижением показателя заболеваемости туберкулезом среди детского населения, как в целом по республике, так и по отдельным социально-территориальным зонам, но – с различными темпами убыли.

Комплексная оценка интенсивности эпидемического процесса по 12 показателям, характеризующим ситуацию по туберкулезу среди детского населения в отдельных районах (35 муниципальных образований) республики показала, что в 2006 г. к районам с оптимальной интенсивностью эпидемического процесса отнесены те, которые имели $K_n < 10 \%$, с благоприятной – $K_n = 10,0–16,0 \%$, с типовой – $K_n = 16,1–22,0 \%$, с неблагоприятной – $K_n = 22,1–28,0 \%$, особо неблагоприятной – $K_n > 28 \%$. По показателям 2016 г., к районам с оптимальной интенсивностью эпидемического процесса отнесены те, которые

имели $K_n < 5 \%$, с благоприятной – $K_n = 5,0–10 \%$, с типовой – $K_n = 10,1–15,0 \%$, с неблагоприятной – $K_n = 15,1–20,0 \%$, особо неблагоприятной – $K_n > 20 \%$.

Установлено, что в 2006 г. из 35 муниципальных образований РС (Я) в 9 (25,7 %) эпидемическая обстановка по туберкулезу оценивалась как неблагоприятная (рисунок 9).

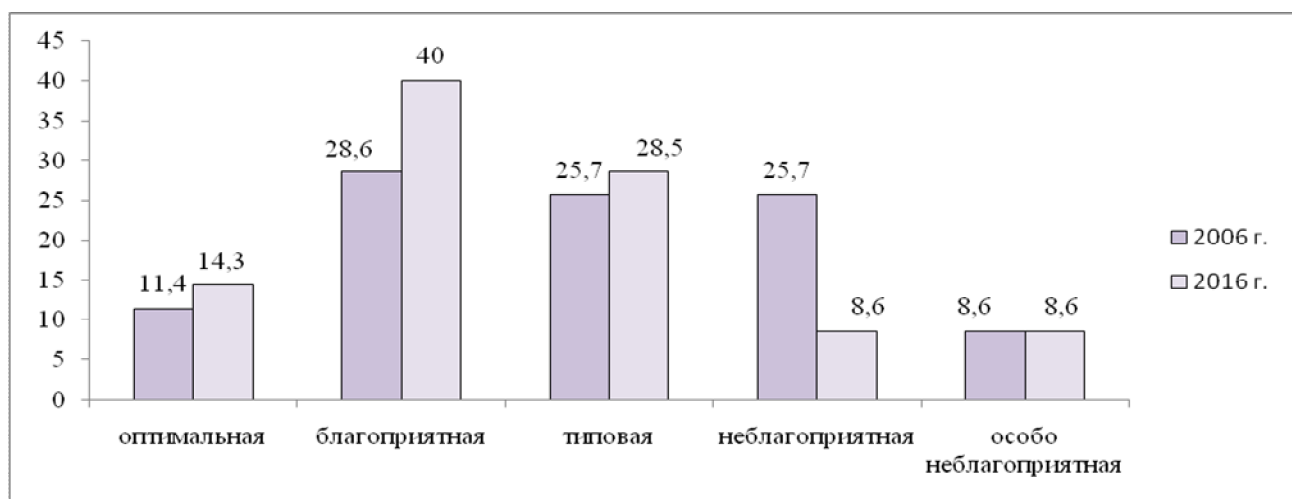


Рисунок 9 – Доля районов с различной интенсивностью эпидемического процесса в 2006 и 2016 г., $n = 35$ (%)

В 2016 г. ситуация существенно изменилась, за счет увеличения доли районов с благоприятной, оптимальной и типовой эпидемической ситуацией. Доля районов с особо неблагоприятной эпидемической ситуацией осталась без изменений и составила 8,6 % или по 3 района в 2006 и 2016 г.

Оценка эпидемической ситуации в отдельных районах республики с учетом интегральных показателей в 2006 г. (рисунок 10) позволила установить, что к районам с особо неблагоприятной эпидемической ситуацией отнесены 2 района Арктической (Аллаиховский, Верхнеколымский) и 1 – Смешанной зон (Верхнеколымский). К районам с неблагоприятной эпидемической ситуацией – из 9 районов 3 – из Арктической зоны (Булунский, Момский, Анабарский).

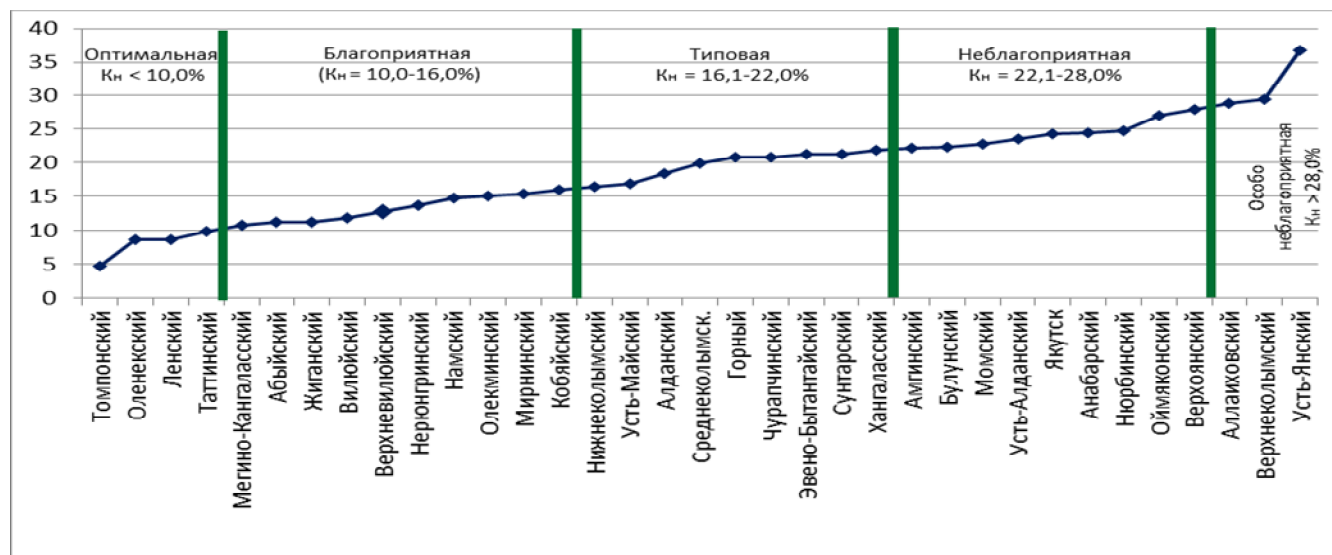


Рисунок 10 – Характеристика эпидемического процесса в 2006 г. с учетом интегральных показателей, выраженных в коэффициентах наглядности (K_n , %)

В 2016 г., по сравнению с 2006 г., 3 района из особо неблагоприятных переместились в группу районов с оптимальной и благоприятной эпидемической ситуацией (рисунок 11). В этой группе появились другие районы, которые в 2006 г. относились к группе с оптимальной и благоприятной эпидемической ситуацией (Оленекский, Кобяйский, Верхневилуйский), а в группе районов с неблагоприятной ситуацией в 2016 г. остались Нюрбинский район и г. Якутск, ситуация ухудшилась в Эвено-Бытантайском и Жиганском районах, которые относятся к Арктической зоне.

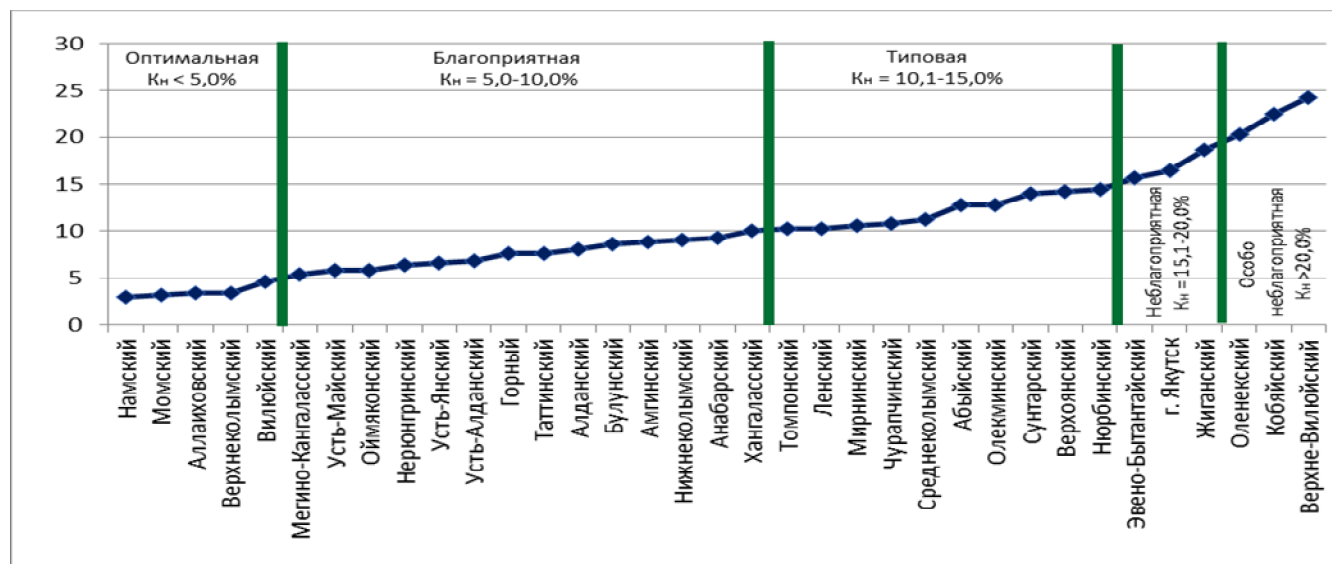


Рисунок 11 – Характеристика эпидемического процесса в 2016 г. с учетом интегральных показателей, выраженных в коэффициентах наглядности (K_n , %)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что эпидемическая ситуация в Республике Саха (Якутия) в 2016 г. по сравнению с 2006 г. существенно изменилась, не только в отдельных социально-территориальных зонах, но и в районах.

В целях получения обобщенных данных об эпидемической ситуации и выявления отдельных факторов, влияющих на ее формирование, проведен кластерный анализ основных эпидемиологических показателей туберкулеза среди детского населения РС (Я).

В таблице 10 отражены результаты кластерного анализа показателей первичной инфицированности по данным официальной статистики РПТД за 2012–2014 гг. По уровню показателя первичной инфицированности детского населения в 1-й кластер включены 17 районов со средним показателем 507,8 [95 % ДИ 396; 620], во 2-й – 11 районов с показателем 1 497,8 [95 % ДИ 1 347; 1 649], в 3-й кластер – 7 районов с показателем 2 562,5 [95 % ДИ 2 095; 3 030] на 100 000 детского населения ($p < 0,001$). Из 17 районов с высоким уровнем первичной инфицированности, включенных во 2-й и 3-й кластеры, 7 (41,1 %) составили районы Сельской, 5 (29,4) – Смешанной, 5 (29,4 %)

– Арктической зон и г. Якутск. Необходимо подчеркнуть, что показатели первичной инфицированности не зависели от уровня охвата детей массовой иммунодиагностикой, т. к. в районах 1-го кластера он составлял $(97,5 \pm 0,6) \%$, 2-го – $(98,6 \pm 0,4) \%$, 3-го – $(98,4 \pm 0,3) \%$ ($p = 0,1$).

Таблица 10 – Распределение районов по кластерам в зависимости от показателей первичной инфицированности, 2012–2014 гг. (на 100 000 детского населения)

Кластер 1, n = 17	Кластер 2, n = 11	Кластер 3, n = 7
Абыйский, Алданский, Амгинский, Аллаиховский, Анабарский, Ленский, Мегино-Кангаласский, Мирнинский, Момский, Намский, Нерюнгринский, Оймяконский, Олекминский, Оленекский, Таттинский, Томпонский, Усть-Янский	Булунский, Горный Верхоянский, Усть-Майский, Вилуйский, Нижнеколымский, Нюрбинский, Усть-Алданский, Якутск, Сунтарский, Хангаласский	Верхневилуйский, Верхнеколымский, Жиганский, Кобяйский, Среднеколымский, Чурапчинский, Эвено-Бытантайский
Показатели первичной инфицированности на 100 000 детей (среднее с 95 % ДИ)		
507,8 (396;620)	1 497,8 (1 347; 1 649)	2 562,5 (2 095;3 030)
$p < 0,001$		
Примечание: p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении кластеров по критерию Краскела – Уоллиса.		

Далее аналогичным образом анализированы показатели заболеваемости детей по отдельным районам по данным РПТД за 2012–2014 гг. (таблица 11).

Таблица 11 – Распределение районов по кластерам в зависимости от показателей заболеваемости детей, 2012–2014 гг., (на 100 000 детского населения)

Кластер 1, n = 24	Кластер 2, n = 7	Кластер 3, n = 4
Абыйский, Алданский, Амгинский, Булунский, Верхнеколымский, Горный, Верхоянский, Вилуйский, Ленский, Мегино-Кангаласский, Мирнинский, Момский, Нерюнгринский, Оймяконский, Среднеколымский, Сунтарский, Усть-Алданский, Таттинский, Томпонский, Усть-Янский, Хангаласский, Намский Чурапчинский, Эвено-Бытантайский	Кобяйский, Нижнеколымский, Оленекский, Якутск, Олекминский, Усть-Майский, Нюрбинский	Аллаиховский, Анабарский, Жиганский, Верхневилуйский
Показатели заболеваемости на 100 000 детского населения (среднее с 95 % ДИ)		
17,8 (13,6; 22)	36,1 (30,3; 41,9)	144,7 (89,6; 254,9)
$p < 0,001$		
Примечание: p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении кластеров по критерию Краскела – Уоллиса.		

При этом установлено, что в 1-й кластер включено 24 района РС (Я) со средним показателем заболеваемости 17,8 [95 % ДИ 13,6; 22] на 100 000 детей, во 2-й – 7 районов (Кобяйский, Нижнеколымский, Нюрбинский, Оленекский, Якутск, Олекминский, Усть-Майский) с показателем 36,1 [95 % ДИ 30,3; 41,9], в 3-й кластер – 4 (Аллаиховский, Анабарский, Жиганский, Верхневилуйский) с крайне высоким показателем, который составил 144,7 [95 % ДИ 89,6; 254,9], ($p < 0,001$).

Во 2-м и 3-м кластерах 5 (45,4 %) из 11 районов были из Арктической зоны (Аллаиховский, Анабарский, Нижнеколымский, Оленекский, Жиганский). Полученные данные свидетельствуют о наличии существенных различий в показателях заболеваемости туберкулезом среди детей в отдельных районах и

социально-территориальных зонах РС (Я), наиболее сложная ситуация отмечена в районах Арктической зоны.

Аналогичным образом анализированы показатели заболеваемости всего населения за этот же период времени (таблица 12).

Таблица 12 – Распределение районов по кластерам в зависимости от показателей общей заболеваемости, 2012–2014 гг. (на 100 000 населения)

Кластер 1, n = 23	Кластер 2, n = 8	Кластер 3, n = 4
Абыйский, Алданский, Амгинский, Булунский, Верхнеколымский, Верхоянский, Вилуйский, Горный, Ленский, Мегино-Кангаласский, Мирнинский, Момский, Намский, Нерюнгринский, Среднеколымский, Сунтарский, Таттинский, Томпонский, Усть-Алданский, Усть-Янский, Хангаласский, Чурапчинский, Эвено-Бытантайский	Нижнеколымский, Оленекский, Оймяконский, Олекминский, Якутск, Усть-Майский, Нюрбинский, Кобяйский	Аллаиховский, Анабарский, Верхневилуйский, Жиганский
Показатели заболеваемости на 100 000 населения (среднее с 95 % ДИ)		
51,5 (48; 58,5)	94,4 (89,2; 104,8)	201,6 (154,1; 296,6)
$p < 0,001$		
Примечание: p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении кластеров по критерию Краскела – Уоллиса.		

Установлено, что в 1-й кластер со средним показателем заболеваемости 51,5 [95 % ДИ 48; 58,5] на 100 000 населения отнесено 23 района РС (Я), во 2-й – 8 с показателем 94,4 [95 % ДИ 89,2; 104,8], в 3-й – 4 района с показателем 201,6 [95 % ДИ 154,1; 296,6] ($p < 0,001$). Из 11 районов, включенных во 2-й и 3-й кластеры с наиболее высокими показателями общей заболеваемости, 5 (45,4 %) –

составили районы Арктической зоны.

Результаты кластерного анализа далее способствовали выделению групп районов после сопоставления трех эпидемиологических показателей (общая заболеваемость, заболеваемость и первичная инфицированность детей) друг с другом. В первую группу вошли 4 района и г. Якутск с крайне неблагоприятной эпидемической ситуацией, в которых отмечены высокий уровень заболеваемости всего населения, детей и первичной инфицированности (таблица 13). Во вторую – районы с дефектами выявления туберкулеза, где наблюдались высокий уровень заболеваемости всего населения и низкий уровень первичной инфицированности среди детей, а также высокий показатель первичной инфицированности на фоне низкого показателя заболеваемости всего населения.

Таблица 13 – Распределение районов по группам после сопоставления результатов кластерного анализа, 2012–2014 гг., (на 100 000 населения)

Группа районов с крайне неблагоприятной эпидемической ситуацией		Группа районов с дефектами выявления туберкулеза	
Районы с высоким уровнем показателя общей заболеваемости (201,6) и детского населения (144,7), n = 4	Районы с высоким уровнем общей заболеваемости (201,6) и высоким показателем первичной инфицированности (2 562,5 детей), n = 3	Районы с высоким уровнем общей заболеваемости (201,6) и низким показателем первичной инфицированности (507,8), n = 4	Районы с высоким показателем первичной инфицированности (2 562,5) и низким показателем общей заболеваемости (51,5), n = 3
Аллаиховский Анабарский Верхневиллюйский Жиганский	Верхневиллюйский Жиганский г. Якутск	Аллаиховский Анабарский Оймяконский Оленекский	Среднеколымский Чурапчинский Эвено-Бытантайский

В этот анализ не включен 21 район, где указанные показатели не имели существенных различий при их сопоставлении друг с другом. Установлено, что в 4 районах РС (Я) наблюдалось наличие одновременно высокого уровня

показателей заболеваемости всего населения и детского (Аллаиховский, Анабарский, Жиганский, Верхневиллюйский), в 3 районах – высокие показатели заболеваемости всего населения и первичной инфицированности среди детей (Верхневиллюйский, Жиганский, г. Якутск). Полученные данные свидетельствуют о неблагополучной эпидемической ситуации в указанных районах. Кроме того, в 4 районах (Аллаиховский, Анабарский, Олекминский, Оймяконский) выявлены низкие показатели первичной инфицированности при высоком уровне заболеваемости всего населения, а в 3 районах (Среднеколымский, Чурапчинский, Эвено-Бытантайский), наоборот – высокий уровень первичной инфицированности среди детского населения на фоне низких показателей заболеваемости туберкулезом ($r = -0,022$), что дает основание думать о наличии в этих районах дефектов диагностики туберкулеза, как у детей, так и у взрослых. Следовательно, кластерный анализ позволил выявить не только эпидемически неблагополучные районы и зоны республики, но и те районы, где наблюдались дефекты выявления туберкулеза у населения.

С учетом вышесказанного, к группе районов с неблагоприятной эпидемической ситуацией отнесены Верхневиллюйский, Аллаиховский, Анабарский, Жиганский районы и г. Якутск. Эти районы выделены нами как «территориальные очаги». К районам с сравнительно благоприятной эпидемической ситуацией нами отнесены Амгинский, Нерюнгринский, Момский, Намский и Усть-Янский. Далее в указанных районах провели сравнительную оценку основных показателей туберкулеза (заболеваемость всего населения, заболеваемость детей, смертность, бациллярность), удельного веса пациентов с деструкцией легочной ткани и бактериовыделением среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, охвата ФЛГ-осмотрами населения старше 15 лет по данным статистической отчетности за 2012–2014 г.

Установлено, что в двух сравниваемых группах районов выявлены значительные различия по указанным показателям. Так, в районах с неблагоприятной эпидемической ситуацией показатели заболеваемости населения и бациллярности значительно превышали таковые в районах с благоприятной

ситуацией ($p = 0,01$), а показатели смертности от туберкулеза не имели существенной разницы ($p = 0,37$).

Доля больных туберкулезом органов дыхания с деструкцией легочной ткани и с бактериовыделением среди впервые выявленных пациентов, охват населения ФЛГ-осмотрами в сравниваемых группах районов не имели достоверных отличий ($p < 0,05$) (таблица 14).

Таблица 14 – Эпидемиологические показатели и охват ФЛГ-осмотрами населения районов с неблагополучной и благополучной эпидемической ситуацией по данным 2012–2014 гг.

Показатель	Районы		p
	«территориальные очаги»	с благоприятной эпидемической ситуацией	
	М ± м	М ± м	
Заболеваемость на 100 000 всего населения	201,6 ± 31,7	51,5 ± 8,5	0,01
Бациллярность (на 100 000 населения)	128,3 ± 10,5	60,1 ± 7,8	0,01
Смертность (на 100 000 населения)	10,5 ± 2,6	7,6 ± 1	0,37
Пациенты с деструкцией легочной ткани среди впервые выявленных больных ТОД (в %)	42,8 ± 5,8	46,2 ± 4	0,66
Пациенты с МБТ(+) среди впервые выявленных больных ТОД (в %)	48,6 ± 5,2	54,6 ± 5,4	0,48
Охват ФЛГ-осмотрами населения старше 15 лет (в %)	80,3 ± 2,5	71,9 ± 3,3	0,13
Заболеваемость туберкулезом на 100 000 детского населения	144,7 ± 38,1	17,8 ± 8,3	0,04
Примечание: p – с использованием критерия Стьюдента.			

Показатель заболеваемости на 100 000 детей в районах с неблагополучной эпидемической ситуацией значительно превышал аналогичный показатель районов с благоприятной ситуацией ($p < 0,03$). Следовательно, показатели заболеваемости и бациллярности являются критериями, определяющими

напряженность эпидемической ситуации по туберкулезу среди детского населения и указывают на высокий резервуар инфекции в территориях с неблагоприятной эпидемической ситуацией, которые определены нами как «территориальные очаги».

Таким образом, несмотря на наметившиеся положительные тенденции в течение эпидемического процесса в целом по республике, в ряде районов и отдельных социально-территориальных зонах сохраняется напряженная обстановка по туберкулезу. Наиболее неблагоприятная эпидемическая ситуация отмечена в 3 районах Арктической зоны (Аллаиховский, Анабарский, Жиганский), в Верхневиллюйском районе (Сельская зона) и в г. Якутске. Эти районы и г. Якутск рассмотрены нами как «территориальные очаги» туберкулезной инфекции, с целью усиления противотуберкулезной работы.

Выявлены районы с различной интенсивностью эпидемического процесса, в 2016 г. по сравнению с 2006 г. отмечено увеличение доли районов РС (Я) с типовой и благоприятной эпидемической ситуацией и снижение доли районов с неблагоприятной эпидемической ситуацией.

Установленные в ходе кластерного анализа несоответствия ряда эпидемиологических показателей, при их сопоставлении друг с другом, позволяют заключить, что имеют место недовыявление и/или гипердиагностика «виража» у детей, туберкулеза – среди взрослого населения, и как следствие это приводит к дефектам при формировании групп риска, а следовательно – к недостаточной профилактической работе с детьми. Показано, что на заболеваемость туберкулезом среди детского населения в период стабилизации эпидемической ситуации в регионе Крайнего Севера существенное влияние оказывают частота вновь выявленного туберкулеза и бациллярное «ядро» туберкулезной инфекции.

3.3 Структура впервые выявленного туберкулеза у детей пяти социально-территориальных зон в разные периоды эпидемической ситуации и в период внедрения новых технологий диагностики

В РС (Я) из 1 789 детей с впервые выявленным туберкулезом 1 252 (70 %) зарегистрированы в 1-м, 537 (30 %) – во 2-м периоде, $p < 0,005$. Среди больных преобладали дети в возрасте 3–6 лет – 42,4 % [95 % ДИ 34–50,8], дети 0–2 года составили 19,3 % [95 % ДИ 15,5–23,1], 7–14 лет – 38,3 % [95 % ДИ 30,7–45,9], $p < 0,05$.

Анализ таблицы 15 позволяет отметить, что дети раннего возраста (0–2 года) составляли 1/5 из всех заболевших и независимо от эпидемической ситуации встречались почти с одинаковой частотой в обоих периодах наблюдения (17,9 и 22,5 %).

Таблица 15 – Распределение пациентов по возрастам, n (%)

Период	Всего пациентов	В т. ч. в возрасте			p
		0–2 года	3–6 лет	7–14 лет	
1-й (1997–2006 гг.)	1 252 (70)	224 (17,9 ± 0,1)	578 (46,2 ± 1,4)	450 (35,9 ± 1,3)	0,001
2-й (2007–2016 гг.)	537 (30)	121 (22,5 ± 1,8)	181 (33,7 ± 2,0)	235 (43,8 ± 2,14)	
Итого:	1 789 (100)	345 (19,3 ± 0,9)	759 (42,4 ± 1,1)	685 (38,3 ± 1,1)	—
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.					

Пациенты 3–6 лет встречались чаще среди заболевших в период эпидемического неблагополучия (46,2 ± 1,4) и (33,7 ± 2,1 %), а дети школьного возраста (7–14 лет) – в период стабилизации эпидемической обстановки по туберкулезу (43,8 ± 2,14) и (35,9 ± 1,36 %), $p = 0,001$. Следовательно, к положительной тенденции течения эпидемического процесса по туберкулезу среди детского населения можно отнести более частое развитие заболевания у детей школьного возраста и его снижение у детей младших возрастных групп.

В РС (Я) статистически значимо чаще туберкулез у детей в целом

выявлялся массовой иммунодиагностикой (62,8 %), чем другими методами ($p < 0,01$) (таблица 16).

Таблица 16 – Распределение пациентов по методам выявления заболевания, (n, %)

Годы	Всего пациентов	В т. ч. выявлены					
		РМ 2ТЕ	ФЛГ-осмотру	по обращению	по контакту	из очага	посмертно
1997–	1252	854	3	84	211	97	3
2006 гг.	100 %	68,2*	0,2	6,8	16,9*	7,7	0,2
2007–	537	270	7	47	190	23	-
2016 гг.	100 %	50,3*	1,3	8,7	35,5*	4,2	-
Всего:	1789	1124	10	131	401	120	3
	100 %	62,8	0,6	7,3	22,4	6,7	0,2

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении данных в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Однако во 2-м периоде, по сравнению с 1-м, отмечено достоверное снижение доли детей, выявленных иммунодиагностикой – с 68,2 до 50,3 % ($p < 0,05$), что связано с ростом доли пациентов, выявленных активно при привлечении на обследование по поводу контакта с больным туберкулезом (с 16,8 % в 1-м до 35,5 % во 2-м периоде, $p < 0,05$). В этом периоде также снизилась частота выявления заболевания у детей в очагах туберкулезной инфекции – с 7,7 до 4,2 %, что свидетельствует о положительных тенденциях в работе с детьми в очагах туберкулеза.

Таким образом, заболеваемость детей в новых эпидемиологических условиях изменилась (уменьшилась), что обусловлено полнотой охвата контактов и систематичностью их наблюдения в очагах инфекции. Но необходимо подчеркнуть, что во 2-м периоде отмечен рост доли пациентов с 16,8 до 35,5 % ($p < 0,01$), выявленных при привлечении на обследование из-за контакта с больным туберкулезом. Положительным моментом также является и отсутствие во 2-м периоде посмертного выявления заболевания у детей (в 1-м – 3).

Из таблицы 17 следует, что в 1-м и 2-м периодах наблюдения преобладали дети, проживающие в г. Якутске и Сельской зоне, чем из других социально-территориальных зон, $p < 0,05$. Однако, во 2-м периоде наблюдается снижение удельного веса детей из г. Якутска на 6,3 % ($44,7 \pm 1,45$) и ($38,4 \pm 2,1$) %, $p < 0,05$), а в остальных зонах отмечен небольшой прирост.

Таблица 17 – Распределение больных по социально-территориальным зонам, (n, %)

Период	Всего больных	Арктическая	Смешанная	Сельская	Промышленная	Якутск	p
1-й период (1997–2006 гг.)	1 252	124 (10)	118 (9,4)	394 (31,5)	56 (4,4)	560 (44,7)	0,05
2-й период (2007–2016 гг.)	537	74 (13,8)	55 (10,2)	177 (33)	25 (4,6)	206 (38,4)	
Итого:	1 789	198	173	571	81	766	—
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.							

Полученные данные свидетельствуют о наибольшем влиянии жителей г. Якутска и Сельской зоны на показатель заболеваемости туберкулезом среди детского населения республики, как в период неблагоприятной эпидемической ситуации, так и ее стабилизации.

За весь период наблюдения (1997–2016 гг.) у больных преобладали ТВГЛУ и ПТК – соответственно у 1 296 (72,4 %) и 269 (15 %) пациентов из 1 789. При сравнении в двух периодах наблюдения структура клинических форм туберкулеза у детей существенно отличалась (таблица 18). Так, в 1-м периоде туберкулезная интоксикация зарегистрирована у 44 ($3,5 \pm 0,5$) % из 1 252 детей, туберкулез органов дыхания – у 1 126 ($89,9 \pm 0,8$) %, туберкулез внелегочной локализации – у 82 ($6,5 \pm 0,7$) %, в т. ч. туберкулезный менингит – у 5 детей. Во 2-м периоде у детей в основном выявлялся туберкулез органов дыхания (523/97,4 %), случаев туберкулезной интоксикации не отмечено, внелегочная локализация наблюдалась у 14 (2,6 %) детей, в т. ч. туберкулезный менингит – у 3 пациентов.

Следовательно, в 1-м периоде, по сравнению со 2-м, у детей наблюдалось разнообразие клинических форм туберкулеза, в т. ч. в 6 раз чаще выявлялась внелегочная локализация туберкулеза.

В условиях эпидемического благополучия по сравнению с 1-м периодом, отмечено снижение доли ТВГЛУ с 77,2 [95 % ДИ 71,6–81,2] до 61,2 % [95 % ДИ 54,4–63,4] и рост доли ПТК с 9,5 [95 % ДИ 7,2–12] до 28,4 % [95 % ДИ 23,6–31,7]. Снизилась доля туберкулезного плеврита с 1,12 [95 % ДИ 0,8–1,6] до 0,4 % [95 % ДИ 0,16–0,6], $p = 0,02$. Во 2-м периоде также значительно снизилась доля ТПЛУ – с 4,7 [95 % ДИ 3,1–6,7] до 1,9 % [95 % ДИ 0,14–2,5], $p = 0,01$.

Таблица 18 – Структура клинических форм туберкулеза у детей в двух периодах наблюдения, (n, %)

Клиническая форма	1997–2006 гг., n = 1 252		2007–2016 гг., n = 537		p
	Абс. ч. (%)	95 % ДИ	Абс. ч. (%)	95 % ДИ	
Туберкулезная интоксикация	44 (3,5)	1,2–9,6	0	0	0,001
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	967 (77,2)	71,6–81,2	329 (61,2)	54–63,4	0,0003
Первичный туберкулезный комплекс	116 (9,5)	7,2–12	153 (28,4)	23,6–31,7	0,0001
Очаговая	7 (0,6)	0,2–1	11 (2,1)	1,0–2,5	0,02
Диссеминированная	1 (0,08)	0,01–0,8	2 (0,4)	0,1–2,2	0,16
Инфильтративная	16 (1,28)	0,6–1,3	24 (4,5)	2,6–5,5	0,002
Туберкулезный плеврит	14 (1,12)	0,8–1,6	2 (0,4)	0,16–0,6	0,02
Казеозная пневмония	2 (0,16)	1,6–2,1	2 (0,4)	1,2–2,1	0,68
Туберкулез периферических лимфатических узлов	60 (4,7)	3,1–6,7	10 (1,9)	0,14–2,5	0,01
Туберкулезный менингит	5 (0,4)	0,6–1,7	3 (0,5)	0,5–2,0	0,66
Туберкулез костей и суставов	5 (0,4)	0,1–1,6	1 (0,2)	0,4–3,2	0,62
Туберкулез мезентериальных лимфатических узлов	3 (0,2)	0,2–1,4	0	0	0,25

Продолжение таблицы 18

Клиническая форма	1997–2006 гг., n = 1252		2007–2016 гг., n = 537		p
	Абс.ч. (%)	95 % ДИ	Абс.ч. (%)	95 % ДИ	
Туберкулез почек	2 (0,16)	0,1–0,9	0	0	0,35
Туберкулез бронхов	3 (0,2)	0,2–0,9	0	0	0,25
Туберкулез кожи	1 (0,08)	0,8–1,1	0	0	0,51
Туберкулезный кератоконъюнктивит	6 (0,4)	0,7–1,7	0	0	0,1
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении клинических форм туберкулеза в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.					

Важно отметить и то, что во 2-ом периоде чаще стали диагностировать вторичные формы туберкулеза (ИТЛ и ОТЛ). Так, ОТЛ в 1-м периоде отмечен в 0,6 % случаев [95 % ДИ 0,2–1], во 2-м – в 2,1 % [95 % ДИ 1,0–2,5], а ИТЛ – в 1,28 % [95 % ДИ 0,6–1,3] и 4,5 % [95 % ДИ 2,6–5,5] случаев соответственно, $p = 0,002$.

Таким образом, в период эпидемического неблагополучия у детей регистрировались наиболее тяжелые формы туберкулеза, характеризующиеся распространенностью специфического процесса, генерализацией туберкулезной инфекции, в т. ч. с поражением центральной нервной системы. Во 2-м периоде произошли качественные изменения структуры впервые выявленного туберкулеза у детей: увеличение случаев поражения легких за счет роста доли ПТК и вторичных форм туберкулеза, снижения доли ТВГЛУ и различных внелегочных локализаций туберкулеза. По нашим данным, рост доли вторичных форм туберкулеза обусловлен преобладанием среди заболевших в этом периоде детей старшего возраста (7–14 лет), что составило 43,7 % (235 из 537 детей). Отсутствие туберкулеза внелегочной локализации у детей во 2-м периоде, с одной стороны, можно объяснить недостатками в работе по их выявлению. Однако то, что на протяжении всего периода наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая прогрессирующего течения туберкулеза, а также внелегочных локализаций с посттуберкулезными остаточными изменениями, позволяют эти изменения

рассматривать как клинический патоморфоз туберкулеза у детей в период эпидемического благополучия.

Далее структуру клинических форм туберкулеза у детей проанализировали в зависимости от места их проживания (по социально-территориальным зонам), результаты которого представлены в таблице 19. Установлено, что туберкулезная интоксикация выявлена у 26 (59,1 %) детей из г. Якутска, что выше, чем у детей из Арктической (6,8 %), Смешанной (11,4 %) и Промышленной (4,5 %) зон, $p < 0,005$.

Туберкулез органов дыхания преобладал у детей во всех зонах, а внелегочная локализация – у детей Смешанной, Сельской (по 20 случаев из 96) зон и г. Якутска (42 из 96).

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов наиболее чаще также отмечен у детей из г. Якутска (578 или 44,6 %), $p = 0,04$, а ПТК – у детей из Сельской зоны (98 или 36,4 %), $p = 0,06$.

Вторичные формы туберкулеза преобладали у детей из Сельской зоны и г. Якутска, что составило: ОТЛ – 22,2 и 44,5 % ($p = 0,45$), ИТЛ – 57,5 и 30 % соответственно ($p = 0,008$), чем у детей из других зон. Туберкулезный плеврит, казеозная пневмония, туберкулез бронхов, туберкулез мезентериальных лимфатических узлов преобладали у детей из Сельской зоны.

За 20-летний период наблюдения туберкулез центральной нервной системы выявлен у 8 детей, в т. ч. у 5 из них в 1-м, у 3 – во 2-м периодах и зарегистрирован в 2 случаях в Сельской, Промышленной зонах и г. Якутске, по 1 – в Арктической и Смешанной ($p = 0,08$) зонах.

Таблица 19 – Структура клинических форм туберкулеза у детей в отдельных социально-территориальных зонах РС (Я), 1997–2016 гг., (n, %)

Клиническая форма	Всего больных n = 1789	Аркти- ческая n = 198	Смешан- ная n = 173	Сельская n = 571	Промыш- ленная n = 81	г. Якутск n = 766	p
Туберкулезная интоксикация	44	3 (6,8)	5 (11,4)	8 (18,2)	2 (4,5)	26 (59,1)	0,17
ТВГЛУ	1296	146 (12,3)	113 (8,7)	404 (31,2)	55 (4,2)	578 (44,6)	0,04
ПТК	269	36 (13,4)	30 (11,2)	98 (36,4)	11 (4,1)	94 (35)	0,06
ОТЛ	18	1 (5,5)	3 (16,7)	4 (22,2)	2 (11,1)	8 (44,5)	0,45
ДТЛ	3	1 (33,3)	0	2 (66,7)	0	0	0,37
ИТЛ	40	4 (10)	1 (2,5)	23 (57,5)	0	12 (30)	0,008
Туберкулезный плеврит	16	0	1 (6,3)	7 (43,7)	4 (25)	4 (25)	0,001
Казеозная пневмония	4	0	0	3 (75)	0	1 (25)	0,45
ТПЛУ	70	4 (5,7)	13 (18,6)	14 (20)	2 (2,8)	37 (52,9)	0,01
Туберкулезный менингит	8	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (25)	2 (25)	2 (25)	0,08
Туберкулез костей и суставов	6	0	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	0,01
Туберкулез бронхов	3	0	0	2 (66,7)	0	1 (33,3)	0,74
Туберкулез мезентериальных лимфатических узлов	3	0	1 (33,3)	2 (66,7)	0	0	0,32
Туберкулез почек	2	0	0	0	1 (50)	1 (50)	0,03
Туберкулез кожи	1	0	1	0	0	0	0,05

Продолжение таблицы 19

Клиническая форма	Всего больных n = 1789	Арктическая n = 198	Смешанная n = 173	Сельская n = 571	Промышленная n = 81	г. Якутск n = 766	p
Туберкулезный кератоконъюнктивит	6	2 (33,3)	3 (50)	1 (16,7)	0	0	0,003
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении клинических форм туберкулеза у детей в отдельных социально-территориальных зонах с использованием критерия χ^2 Пирсона.							

Полученные данные позволяют сделать заключение, что наиболее тяжелые и распространенные формы туберкулеза наблюдались у детей из Сельской социально-территориальной зоны и г. Якутска.

Доля пациентов с ТОД, выявленным в фазе распада, не имела существенной разницы в сравниваемых периодах наблюдения и отмечена у 23 ($2 \pm 0,42$) % из 1 126 больных в 1-м и у 18 ($3,4 \pm 0,8$) % из 523 – во 2-м периоде ($p = 0,12$). При этом в подавляющем большинстве случаев распад легочной ткани зарегистрирован у детей из Сельской зоны (19 из 41 или 46,3 %).

Развитию осложнений туберкулеза, как правило, способствует позднее выявление заболевания, поэтому по частоте регистрации осложнений можно судить о качестве и организации диагностических мероприятий.

Для анализа структуры осложнений туберкулеза использовали инструкцию по применению клинической классификации туберкулеза (Приложение № 2 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [172]), согласно которой, к осложнениям отнесены: легочное кровотечение, кровохарканье, спонтанный пневмоторакс, ателектаз, легочно-сердечная недостаточность, свищи бронхиальные, торакальные.

Частоту осложнений туберкулеза у детей анализировали в двух периодах

наблюдения и в 5 социально-территориальных зонах РС (Я) (таблица 20). Данные таблицы свидетельствуют, что в РС (Я) осложнения туберкулеза в 1-м периоде отмечены у 4,4 %, во 2-м – у 7,6 % детей с впервые выявленным туберкулезом $p = 0,007$.

Таблица 20 – Частота регистрации осложнений туберкулеза у детей по социально-территориальным зонам РС (Я) в двух периодах исследования, (n, %)

Социально-территориальная зона	1-й период (1997–2006 гг.)		2-й период (2007–2016 гг.)		Р
	всего выявлено больных	в т. ч. с осложнениями	всего выявлено больных	в т. ч. с осложнениями	
Арктическая	124	5 ($4 \pm 1,7$)	74	7 ($9,4 \pm 3,4$)	0,12
Смешанная	118	7 ($5,9 \pm 2,1$)	55	1 ($1,8 \pm 1,8$)	0,23
Сельская	394	20 ($5,1 \pm 1,1$)	177	18 ($10,2 \pm 2,2$)	0,03
Промышленная	56	4 ($7,1 \pm 3,4$)	25	3 ($12 \pm 6,5$)	0,47
г. Якутск	560	20 ($3,5 \pm 0,7$)	206	12 ($5,8 \pm 1,6$)	0,16
Всего:	1 252	56 ($4,4 \pm 0,5$)	537	41 ($7,6 \pm 1,1$)	0,007
Примечание: р – достигнутый уровень значимости различий с использованием критерия χ^2 Пирсона.					

В обоих периодах частота осложнений туберкулеза была выше в Промышленной зоне, чем в других, но во 2-м периоде значительный рост частоты осложнений отмечен у детей из Сельской зоны (5,1 и 10,2 %, $p = 0,03$).

В структуре осложнений туберкулеза у детей на первом месте был плеврит (33 случая), на втором – бронхолегочное поражение (26), на третьем – ателектаз (13).

Следует также отметить, что в 1997–2016 гг. в РС (Я) у 30 больных выявлен хронически текущий первичный туберкулез, в т.ч. 27 (90 %) из них – в 1-м, 3 (10 %) – во 2-м периоде. В основном это были дети из г. Якутска (12 из 30) и Сельской зоны (9 из 30). Генерализованный туберкулез отмечен в 5 случаях, в т. ч. 1 – в 1-м, 4 – во 2-м периоде, по одному случаю в каждой из 5 социально-территориальных зон. По возрасту – 4 ребенка были до 1 года, 1 – 10 лет. Как правило, хронически текущий первичный туберкулез и генерализованный

туберкулез свидетельствуют о несвоевременности выявления заболевания у детей.

В связи с ростом выявления у детей ПТК во 2-м периоде наблюдения, было принято решение отдельно рассмотреть динамику его регистрации за весь период исследования и уточнить имеется ли взаимосвязь с внедрением РКТ-исследования (рисунок 12).



Рисунок 12 – Динамика доли ПТК в структуре клинических форм туберкулеза у детей с впервые выявленным туберкулезом в 1997–2018 гг. (%)

При этом установлено, что рост регистрации у детей ПТК в структуре клинических форм туберкулеза начался после внедрения в 2004 г. РКТ-исследования в РПТД. Следовательно, произошедшие изменения в структуре клинических форм туберкулеза у детей в виде роста ПТК отчетливо связаны также и с внедрением новых технологий диагностики.

Далее нами рассмотрена частота регистрации у детей «малых форм» впервые выявленного ТВГЛУ в отдельных социально-территориальных зонах республики в двух периодах наблюдения. В соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей» [227] в группу пациентов с «малыми формами» ТВГЛУ определены дети с невыраженной клинической симптоматикой, положительными

результатами иммунологических тестов, незначительным увеличением 1–2 групп лимфоузлов с продуктивным компонентом воспаления, определяемым при РКТ-исследовании.

С учетом вышеуказанных факторов в нашем исследовании «малые формы» отмечены у 211 (16,3 %) из 1 296 пациентов с ТВГЛУ, в т. ч. у 140 детей в 1-м и 71 пациента во 2-м периоде (таблица 21).

Таблица 21 – Удельный вес пациентов с «малыми формами» ТВГЛУ, (n, %)

Социально-территориальная зона	1-й период (1997–2006 гг.)		2-й период (2007–2016 гг.)		p
	всего больных ТВГЛУ	в т. ч. «малые формы»	всего больных ТВГЛУ	в т. ч. «малые формы»	
Арктическая	96	20 (20,8 ± 4,1)	50	11 (22 ± 5,8)	0,87
Смешанная	82	9 (10,9 ± 3,4)	31	4 (12,9 ± 6)	0,77
Сельская	307	50 (16,3 ± 0,1)	97	22 (22,6 ± 4,2)	0,15
Промышленная	36	10 (27,8 ± 7,4)	19	8 (42,1 ± 11,3)	0,28
г. Якутск	446	51 (11,4 ± 1,5)	132	26 (19,7 ± 3,4)	0,001
Всего	967	140 (14,4 ± 1,1)	329	71 (21,5 ± 2,2)	0,003
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп с использованием критерия χ^2 Пирсона.					

Установлено, что доля «малых форм» ТВГЛУ среди всех детей с ТВГЛУ, выявленных в 1-м периоде, составляла 14,4 % [95 % ДИ 10,5–35,6], во 2-м – 21,5 % [95 % ДИ 14,7–20,7], $p = 0,004$. В 1-м периоде регистрация этой формы ТВГЛУ выше в Арктической и Промышленной зонах, по сравнению с другими ($p = 0,01$). Во 2-м периоде во всех социально-территориальных зонах отмечен незначительный рост доли детей с таким диагнозом (в среднем на 2–7 %), более существенный – в г. Якутске ($p = 0,001$). Полученные данные свидетельствуют, что в период стабилизации эпидемической ситуации и широкого применения РКТ-исследования отмечен рост «малых форм» ТВГЛУ у детей.

За период с 1997 по 2016 г. доля бактериовыделителей составила 4,5 %

(82 человека) от общей численности впервые выявленных больных туберкулезом детей. Далее численность бактериовыделителей рассмотрели в двух периодах наблюдения по отдельным социально-территориальным зонам (таблица 22).

Таблица 22 – Частота регистрации бактериовыделения у детей (n, %)

Социально-территориальная зона	1-й период (1997–2006 гг.)		2-й период (2007–2016 гг.)		p
	всего больных	в т. ч. МБТ(+)	всего больных	в т. ч. МБТ(+)	
Арктическая	124	1 (0,8 ± 0,8)	74	7 (9,4 ± 3,4)	0,003
Смешанная	118	4 (3,4 ± 1,6)	55	1 (1,82 ± 1,8)	0,56
Сельская	394	21 (5,3 ± 1,1)	177	24 (13,5 ± 2,5)	0,001
Промышленная	56	3 (5,3 ± 3,0)	25	1 (4 ± 3,9)	0,75
г. Якутск	560	11 (1,9 ± 0,5)	206	9 (4,3 ± 1,4)	0,06
Всего	1 252	40 (3,19 ± 0,4)	537	42 (7,8 ± 1,1)	0,001
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп с использованием критерия χ^2 Пирсона.					

При этом установлено, что в 1-м периоде зарегистрировано 40 бактериовыделителей среди впервые выявленных больных, что составило 3,19 % [95 % ДИ 1,7–4,5], во 2-м – их численность возросла до 42 или 7,8 % [95 % ДИ 5,6–11,2], $p = 0,001$.

Значительный рост доли детей с бактериовыделением во 2-м периоде по сравнению с 1-м отмечен в Арктической и Сельской зонах, $p < 0,05$. Наименьшая численность бактериовыделителей наблюдалась в 1-м периоде в Арктической зоне и г. Якутске, во 2-м – в Смешанной и Промышленной зонах. Из анализа полученных данных следует, что в Арктической и Сельской зонах отмечается позднее выявление заболевания у детей, о чем свидетельствует рост доли пациентов с бактериовыделением и с осложнениями туберкулеза

Проведение ТЛЧ МБТ позволило установить среди бактериовыделителей пациентов с первичной МЛУ МБТ – в 1-м периоде у 5 из 39 бактериовыделителей, т. е. 12,8 % [95 % ДИ 7,5–23,4], во 2-м – у 12 (28,5 %)

[95 % ДИ 21,6–42,3] из 42, $p = 0,09$. Рост доли детей с бактериовыделением и первичной МЛУ на фоне произошедших качественных изменений структуры клинических форм туберкулеза без ее ухудшения позволяет заключить, что данный факт связан с внедрением в РПТД новых технологий диагностики, в т. ч. в 2008 г. – автоматический анализатор ВАСТЕС MGIT 960; в 2013 г. – ПЦР-диагностика в режиме реального времени; в 2016 г. – полуавтоматический анализатор Sensititre.

Полученные данные свидетельствуют, что в целом по республике в период снижения негативных тенденций эпидемического процесса отмечается некоторое улучшение структуры клинических форм туберкулеза у детей. Анализ материала показал, что туберкулез органов дыхания в фазе распада, с бактериовыделением, а также наиболее тяжелые формы туберкулеза (диссеминированная, казеозная пневмония, туберкулез бронхов, туберкулез мезентериальных лимфатических узлов), свидетельствующие о несвоевременном выявлении заболевания, регистрировались чаще у детей из Сельской зоны и г. Якутска.

Установлено, что в период эпидемического неблагополучия туберкулез чаще выявлялся у детей 3–6 лет (46,2 %), а в период стабилизации переместился на более старший возраст (7–14 лет – 43,8 %). В этот период произошли также и качественные изменения структуры клинических форм туберкулеза у детей, в виде роста доли ПТК и вторичных форм туберкулеза, снижения доли ТВГЛУ и различных внелегочных локализаций туберкулезной инфекции.

Внедрение методики РКТ-исследования повлияло на изменение структуры клинических форм туберкулеза у детей, в виде роста регистрации «малых форм» ТВГЛУ во всех социально-территориальных зонах РС (Я). Осложненное течение заболевания, характеризующее недостатки в организации раннего выявления и профилактики заболевания, чаще отмечено у детей из Арктической, Сельской зон и г. Якутска.

В период стабилизации эпидемической ситуации, на фоне отсутствия ухудшения структуры клинических форм туберкулеза отмечен резкий рост доли детей с бактериовыделением и первичной МЛУ МБТ, что позволяет сделать

вывод о влиянии на данный факт внедрения новых технологий диагностики туберкулеза (ВАСТЕС, ПЦР-диагностика, Sensititre). Следовательно, полученные нами данные свидетельствуют о неоднородности впервые выявленного туберкулеза у детей в РС (Я) в целом и в отдельных социально-территориальных зонах, что с одной стороны, отражает качество работы на территориях по профилактике и раннему выявлению заболевания, а с другой – является результатом внедрения новых технологий диагностики.

3.4 Влияние эпидемиологических и социально-гигиенических факторов на заболеваемость туберкулезом у детей в различных социально-территориальных зонах Республики Саха (Якутия)

Изучение факторов риска при туберкулезной инфекции как инфекционной и социально обусловленной патологии показало их важное влияние на развитие заболевания. В современных условиях наибольшему риску инфицирования и заболевания подвержены дети из очагов туберкулезной инфекции. Считается, что в очагах инфекции дети болеют туберкулезом в 4–5 раз чаще, чем в окружении здоровых [132; 138; 150; 262]. Поэтому обращается особое внимание на изучение анамнестических данных и выяснение наличия и характера контакта с больными туберкулезом. Указание в анамнезе ребенка на контакт с больными туберкулезом является поводом для его комплексного обследования, а своевременное установление источника заражения предотвращает дальнейшее распространение инфекции среди здорового населения.

Подробный анализ анамнеза заболевания позволил установить у 1 071 ($59,9 \pm 1,0$) из 1 789 пациентов наличие контакта с больным туберкулезом, у 718 ($40,1 \pm 1,1$) % – его отсутствие. У значительного большинства ($97,1 \pm 0,9$) % детей в возрасте 0–2 года (335 из 345 детей) установлен семейный контакт, у 7 ($2 \pm 0,7$) % – случайный и только у 3 ($0,9 \pm 0,5$) % источник инфекции не выявлен, $p < 0,005$. У 360 из 759 пациентов в возрасте 3–6 лет ($47,4 \pm 1,8$) % контакт с больными родители отрицали и при обследовании

близкого окружения источник инфекции не выявлен, у остальных 399 детей – контакт установлен, в т. ч. в $(86,7 \pm 1,8) \%$ (346) – тесный семейный, в $(13,3 \pm 1,7) \%$ (53) – случайный, $p < 0,005$. У каждого второго (357) из 685 пациентов 7–14 лет $(52,2 \pm 1,9) \%$ контакт с больным не установлен, у другой половины имел место контакт: семейный – у 189 $(27,5 \pm 1,7) \%$, случайный – у 139 $(20,3 \pm 1,5) \%$.

Установлено, что из 1 071 ребенка, у которых отмечен контакт с больным туберкулезом, в 872 $(81,4 \pm 1,2) \%$ случаях источниками инфекции были близкие родственники и лишь в 199 $(18,6 \pm 1,2) \%$ – случайные люди (знакомые, соседи по дому и прочие), $p < 0,005$ (таблица 23).

Таблица 23 – Характеристика контактов с больными туберкулезом, (n, %)

Период	Всего пациентов	Контакт с больным ТБ не установлен	Характеристика контактов с больными ТБ			p
			контакт с больным имели	в т. ч.		
				семейный	случайный	
1-й (1997–2006 гг.)	1 252	572 (45,7 ± 1,4)	680 (54,3 ± 1,4)	537 (78,9 ± 1,5)	143 (21,1 ± 1,5)	< 0,05
2-й (2007–2016 гг.)	537	146 (27,2 ± 1,9)	391 (72,8 ± 1,9)	335 (85,6 ± 1,7)	56 (14,4 ± 1,7)	< 0,05
Итого	1 789	718 (40,1 ± 1,1)	1 071 (59,9 ± 1,2)	872 (81,4 ± 1,2)	199 (18,6 ± 1,2)	< 0,05
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп с использованием критерия χ^2 Пирсона.						

В обоих периодах наблюдения чаще болели туберкулезом дети из семейных контактов $(78,9 \pm 1,5)$ и $(85,6 \pm 1,7) \%$, но в 1-м периоде контакт с больным туберкулезом не был установлен почти у каждого второго ребенка $(45,7 \pm 1,4) \%$, во 2-м – в $(27,2 \pm 1,9) \%$ случаев ($p < 0,005$).

В таблице 24 показано, что из 1 071 ребенка, имевшего контакт с больным

туберкулезом лишь 120 ($11,2 \pm 0,9$ %) были из очагов, известных ПТД, т. е. эти дети состояли на диспансерном учете в ПТД и им проведены профилактические мероприятия.

Таблица 24 – Особенности контактов у детей (n, %)

Периоды	Имели контакт с больным ТБ			
	всего пациентов	известный ПТД семейный очаг	неизвестный ПТД очаг	
			семейный	случайный
1997–2006 гг., абс. ч.	680	97	440	143
%	$54,3 \pm 1,4$	$14,2 \pm 1,3$	$64,7 \pm 1,8$	$21,0 \pm 1,5$
			$p < 0,0000$	
2007–2016 гг., абс. ч.	391	23	312	56
%	$72,3 \pm 1,9$	$5,8 \pm 1,2$	$79,8 \pm 2$	$14,3 \pm 1,7$
			$p < 0,0000$	
Итого: абс. ч.	1071	120	752	199
%	100 %	$11,2 \pm 0,9$	$70,1 \pm 1,4$	$18,6 \pm 1,1$
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп семейных и случайных контактов в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.				

В то же время 752 ($70,2 \pm 1,4$ %) ребенка были из семейных очагов, не известных ПТД, а 199 ($18,6 \pm 1,1$ %) – из случайных очагов, которые также не были известны ПТД. Заболевание у этих детей выявлено при привлечении на обследование после установления диагноза туберкулеза у взрослого больного (вновь выявленный очаг), и, следовательно, им профилактические мероприятия не проведены.

Доля детей, заболевших туберкулезом, из известных семейных очагов во 2-м периоде значительно ниже, чем в 1-м ($p < 0,05$), а из неизвестных ПТД очагов в обоих периодах наблюдения больше из семейных, чем из случайных контактов ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные позволяют считать, что ребенок заболевает туберкулезом раньше, чем регистрируется очаг в ПТД. Это является

причиной несвоевременного проведения противоэпидемических мероприятий в очаге и приводит к вспышкам заболевания, что особенно характерно для «территориальных очагов» инфекции.

Анализ частоты наличия у детей контакта с больными туберкулезом в зависимости от места их проживания позволил выявить существенные различия (таблица 25). Так, наиболее часто источник инфекции выявлялся у детей из Сельской социально-территориальной зоны (37,4 %) и г. Якутска (33 %), чем из других зон ($p < 0,05$). При этом у источников заражения детей в 831 (77,6 %) случае отмечено бактериовыделение.

Таблица 25 – Частота установления контакта с бактериовыделителями у детей в отдельных социально-территориальных зонах, (1997–2016 гг.), n (%)

Контакт с больными ТБ		Социально-территориальная зона				
		Арктическая	Смешанная	Сельская	Промыш- ленная	Якутск
Установлен,	1 071	136 (12,7 ± 1,0)	130 (12,1 ± 1,0)	401 (37,4 ± 1,4)*	50 (4,67 ± 0,4)	354 (33,0 ± 1,4)*
в т. ч. с больным МБТ (+)	831	114 (17,3 ± 1,2)	99 (11,9 ± 1,12)	329 (39,6 ± 1,7)*	34 (4,1 ± 0,6)	255 (30,7 ± 1,6)*
с больным МБТ (–)	240	22 (9,12 ± 1,8)	31 (12,9 ± 2,17)	72 (30 ± 2,9)*	16 (6,7 ± 1,6)	99 (41,2 ± 3,18)*
Примечание.* – различие достоверное ($p < 0,05$) по критерию χ^2 Пирсона.						

Контакт с бактериовыделителем также достоверно чаще отмечен у детей из Сельской зоны (39,6 %) и г. Якутска (30,7 %), чем у детей из других зон ($p < 0,05$), а контакт с больным, не выделяющим МБТ, – из г. Якутска (41,2 %), чем у детей из других зон ($p < 0,05$).

Таким образом, более половины детей, заболевших туберкулезом, имели контакт с больным, что чаще отмечено в группе пациентов 0–2 года (97,1 %), реже – 7–14 лет (47,8 %). В 81,4 % случаев источниками заражения детей были

близкие родственники. Установление источников инфекции чаще во 2-м периоде, чем в 1-м (72,8 и 54,3 %) и у детей из Сельской зоны и г. Якутска. Подавляющее большинство детей, заболевших туберкулезом, не состояло по контакту на диспансерном учете, так как заболевание выявлялось у них при привлечении на обследование в ПТД по поводу вновь зарегистрированного очага туберкулеза и лишь 11,2 % наблюдались в ПТД и им проведены профилактические мероприятия.

Далее частоту контакта с бактериовыделителями рассмотрели по социально-территориальным зонам в двух периодах наблюдения. При этом установлено, что в Арктической зоне в 1-м периоде из 77 больных, имевших контакт с больным туберкулезом, у 61 (79,2 %) [95 % ДИ 66,9–91,4] он был с бактериовыделителем, во 2-м периоде – соответственно у 53 (89,8 %) [95 % ДИ 82–97,6] из 59 больных ($p = 0,09$). В Смешанной зоне во 2-м периоде, по сравнению с 1-м, частота контакта с бактериовыделителем возросла значительно, т. е. у 41 (89,1 %) [95 % ДИ 80,1–98,1] пациента из 46 и у 58 (69,1 %) [95 % ДИ 59,1–79,1] из 84 соответственно ($p = 0,01$). У детей из Сельской зоны контакт с бактериовыделителями во 2-м периоде отмечен у 122 (87,7 %) [95 % ДИ 82,1–93,3] из 139 больных, а в 1-м – у 207 (79 %) [95 % ДИ 74–84] из 262 ($p = 0,03$). В Промышленной зоне доля больных из контактов с бактериовыделителями была наименьшей в обоих периодах, но во 2-м периоде отмечен значительный рост таких пациентов – из 19 детей у 16 (84,2 %) [95 % ДИ 67,4–100] против 18 (58,1 %) [95 % ДИ 40,5–75,7] из 31 больного в 1-м периоде ($p = 0,05$). В г. Якутске в 1-м периоде таких пациентов было 143 (63,3 %) [95 % ДИ 56,9–69,7] из 226, во 2-м – 112 (87,5 %) [95 % ДИ 81,7–93,3] из 128 ($p = 0,001$).

С учетом вышеизложенного можно заключить, что в целом в республике доля заболевших детей из контактов с бактериовыделителями в 1-м периоде составила 487 человек (71,6 %) [95 % ДИ 68,2–75] из 680, а во 2-м – 344 (87,9 %) [95 % ДИ 84,7–91,1] из 391 ($p = 0,001$).

Полученные данные позволяют заключить, что во всех

социально-территориальных зонах РС (Я) туберкулезом значительно чаще болели дети из контактов с бактериовыделителями во 2-м периоде, чем в 1-м.

В последние годы все большее значение приобретает проблема МЛУ МБТ. Больные, выделяющие МБТ с МЛУ, являются основными источниками заражения детей, вызывая у них туберкулез с первичной МЛУ МБТ.

Установлено, что в республике в целом и во всех социально-территориальных зонах во 2-м периоде, несмотря на стабилизацию эпидемической ситуации, отмечен рост доли детей из контактов с больными, выделяющими МБТ с МЛУ (таблица 26). При этом каждый третий выделял МБТ с МЛУ в Смешанной и Промышленной зонах, а в Сельской – почти каждый второй источник заражения детей.

Полученные данные свидетельствуют о значительном повышении риска инфицирования и заболевания детей туберкулезом, вызванного возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью.

Таблица 26 – Частота контакта с больными, выделяющими МБТ с МЛУ, (n, %)

Социально-территориальная зона	Контакт с больными, выделяющими МБТ				p
	1997–2006 гг., n = 487, в т. ч. с МЛУ		2007–2016 гг., n = 344, в т. ч. с МЛУ		
	абс. ч.	95 % ДИ	абс. ч.	95 % ДИ	
Арктическая	2 (3,2)	1,2–7,6	14 (26,4)	14,2–38,6	0,003
Смешанная	4 (6,9)	0,3–13,5	16 (39,1)	23,9–54,3	0,001
Сельская	16 (7,7)	4,1–11,3	51 (41,8)	33,0–50,6	0,00001
Промышленная	0	0	5 (31,2)	28,2–34,2	–
г. Якутск	1 (0,7)	0,7–2,1	24 (21,4)	13,8–29,0	0,00009
РС (Я)	23 (4,7 %)		110 (31,9 %)		0,0005
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.					

В целях выяснения роли бациллярного туберкулеза на заболеваемость детей в «территориальных очагах» и в районах с благоприятной эпидемической

ситуацией нами рассмотрено сколько детей наблюдалось в ПТД в 2012–2017 гг. Установлено, что в указанный период времени в ПТД в районах с неблагоприятной эпидемической ситуацией (Аллаиховский, Анабарский, Верхневилуйский, Жиганский, г. Якутск) в течение года наблюдалось в среднем $(253,2 \pm 2,3)$ ребенка, имевших контакт с больным туберкулезом, а в районах с благоприятной эпидемической ситуацией (Амгинский, Нерюнгринский, Момский, Намский, Усть-Янский) – почти в 7 раз меньше $(37,6 \pm 3,1)$, $p < 0,05$, в т. ч. с бактериовыделителями – $(80,1 \pm 7,8)$ и $(12,2 \pm 4,1)$ ребенка соответственно ($p < 0,05$). Следовательно, основным фактором, можно сказать предиктором заболевания туберкулезом детей, является контакт с бактериовыделителем. Поэтому территорию с высокой долей очагов туберкулезной инфекции первой категории (группы) следует рассматривать как «территориальный очаг» туберкулезной инфекции, что особенно отчетливо прослеживается в районах Арктической и Сельской зон.

Таким образом, контакт с бактериовыделителями встречался у значительного большинства детей, что является критерием напряженности эпидемической ситуации во всех социально-территориальных зонах РС (Я). Резкий рост в последние годы во всех зонах республики численности детей из контактов с бактериовыделителями с МЛУ свидетельствует о высокой степени циркуляции в ней МБТ с МЛУ. Выявление туберкулеза при обследовании контактных лиц во вновь зарегистрированном очаге инфекции следует считать несвоевременным ввиду отсутствия профилактических мероприятий у детей до постановки диагноза у источника заражения. Полученные данные позволяют сделать вывод о недостаточной эффективности профилактических мероприятий среди детей и требуют разработки новых подходов в их организации и проведении.

Для оптимизации противотуберкулезных мероприятий необходимы знание и учет социальных факторов риска в семьях детей с туберкулезом, что позволяет правильно планировать и проводить соответствующие профилактические мероприятия.

Под социальными факторами риска заболевания туберкулезом в детской фтизиатрии рассматривается неблагополучный социальный статус семьи. Известно, что туберкулезной инфекции наиболее подвержены социально незащищенные слои населения. По данным 2005 г., в РС (Я) 1/3 впервые заболевших туберкулезом детей составили дети из малообеспеченных семей, в 18 % случаев родители страдали хроническим алкоголизмом, в 40 % – дети проживали в неудовлетворительных жилищно-бытовых условиях, неудовлетворительно были организованы оздоровительные мероприятия среди детей из групп риска по туберкулезу, особенно в районах, где отсутствовали детские туберкулезные санатории и не разворачивались летние оздоровительные лагеря. В связи с этим данная проблема озвучена нами на совещании у вице-президента РС (Я) А. К. Акимова от 28.02.2006 с руководителями министерств и ведомств по вопросам профилактики и мерах борьбы с туберкулезом. Во исполнение решения данного совещания нами подготовлен совместный приказ Министерства здравоохранения и Министерства труда и социальной защиты РС (Я) от 11.04.2006 № 01-8/4-199 «О мероприятиях по оздоровлению детей из групп риска заболевания туберкулезом». Согласно данному приказу, начальникам Территориальных органов управления социальной защиты районов совместно с органами управления учреждений здравоохранения было предписано организовывать летние оздоровительные лагеря для детей из малообеспеченных семей, состоящих на диспансерном учете в ПТД. Кроме того, выделялись путевки в профилакторий «Сосновка» для детей из групп риска, проведены мероприятия по взаимодействию и координации работы органов учреждений здравоохранения и социальной защиты по медико-социальной поддержке детей. На уровне межведомственных комиссий администраций районов решены вопросы витаминизации и обеспечения горячим питанием детей из малообеспеченных семей в учреждениях образования. Внедрена «Сигнальная карта ПТД в отдел опеки и попечительства муниципальных образований о выявлении семей, находящихся в трудной жизненной ситуации, об отказе родителей от обследования в ПТД и лечения ребенка, влекущих угрозу жизни и

здоровью несовершеннолетнего» (Приложение Б).

В соответствии с задачей 3, с целью оценки влияния социальных факторов на частоту заболеваемости туберкулезом детского населения проведен анализ социальной характеристики семей 1 789 детей с впервые выявленным туберкулезом, зарегистрированным в 1997–2016 гг.

Семьи больных расценивали по составу, численности детей в семье, финансовому положению, жилищно-бытовым условиям проживания, по социальному статусу семьи. Социальную характеристику семей изучали путем опроса родителей на момент выявления заболевания у ребенка. Семьи были разделены на полные (наличие двух родителей), неполные (наличие одного родителя), а также семьи опекунов несовершеннолетних. Многодетными считали семьи, имеющие 3 и более детей. В зависимости от оценки родителем уровня ежемесячного дохода, семьи разделены на категории с низким, средним и высоким доходом. Жилищно-бытовые условия, в которых проживали больные туберкулезом дети, подразделены на хорошие (благоустроенная квартира, благоустроенный частный дом), удовлетворительные (частный дом с печным отоплением, частично-благоустроенная квартира), неудовлетворительные (аварийный дом, общежитие). Социальный статус семей оценивался как благополучный и неблагополучный. К семьям с неблагополучным статусом отнесены те, в которых оба родителя являются безработными, злоупотребляют алкоголем, один или оба родителя находятся в учреждениях исполнения наказания. К благополучным отнесены семьи, активно и эффективно реализующие свои родительские обязанности и имеющие постоянную работу.

Установлено, что в РС (Я) большинство детей, заболевших туберкулезом, были из полных семей (84,2 %), реже – из неполных (13,2 %) и семей опекунов (2,6 %), $p < 0,005$ (рисунок 13).

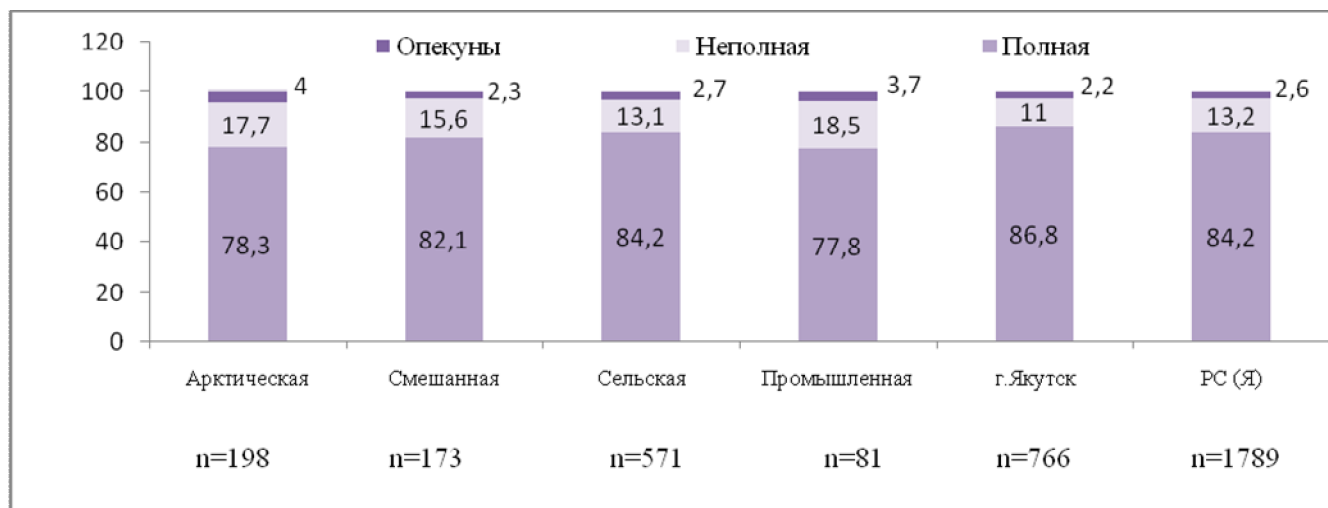


Рисунок 13 – Характеристика семей больных туберкулезом детей в социально-территориальных зонах, 1997–2016 гг. (%)

По социально-территориальным зонам в характеристиках семей существенных различий не выявлено, в основном преобладали дети из полных семей и только в Арктической (17,7 %) и Промышленной (18,5 %) зонах доля детей из неполных семей была несколько выше, чем в других зонах.

Определение «многодетной семьи» приведено в Законе Республики Саха (Якутия) от 17.12.2008 643-3 № 147-IV «Об охране семьи, материнства, отцовства и детства в Республике Саха (Якутия)», где указано, что многодетными считаются семьи с 3 и более детьми. В последние годы в РС (Я) отмечается снижение темпов рождаемости, связанное с вступлением в фертильный возраст самого малочисленного поколения, которое родилось 90-е годы. По данным Территориального органа Федеральной службы госстатистики по РС (Я), количество рождаемости в республике сократилось с 15 268 в 2007 г. до 8 671 человек в 2017 г., в последующие годы прогнозируется продолжение тенденции снижения рождаемости. По состоянию на 01.01.2017 в РС (Я) зарегистрировано 26 152 многодетных семьи с 3 и более несовершеннолетними детьми [187].

Рассмотрено влияние на заболеваемость туберкулезом детей фактора многодетности в семье, результаты которого отражены в рисунке 14.

Установлено, что в РС (Я) чаще болели туберкулезом дети, воспитывающиеся в многодетных семьях (с 3 и более детьми), что составило 59,5 % (1 064 ребенка) и было выше, чем из семей с 1–2 детьми (40,5 % или 725), $p < 0,005$.

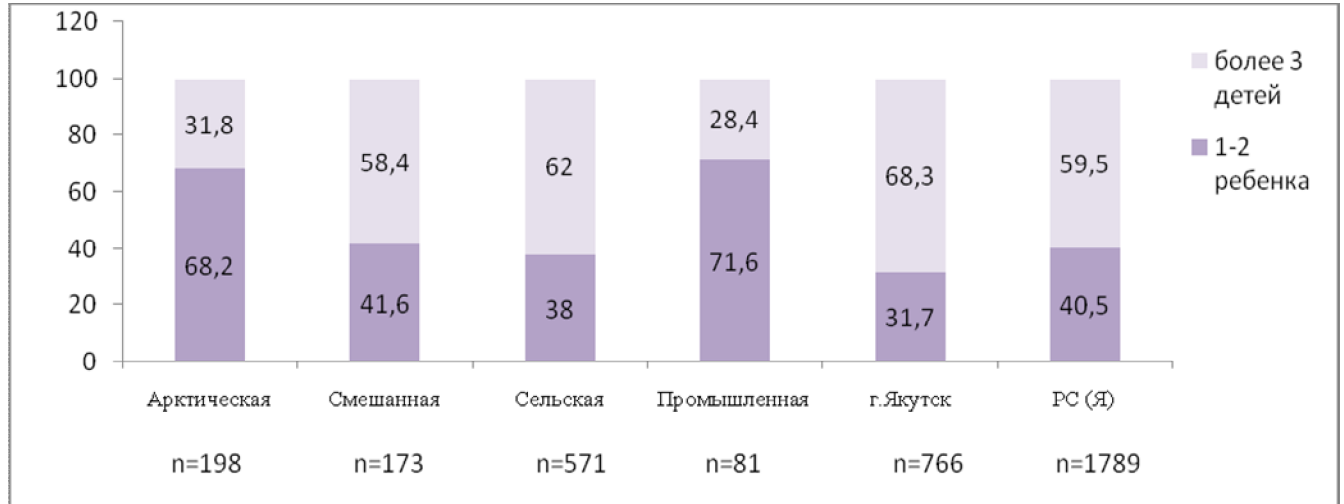


Рисунок 14 – Распределение семей по численности детей, 1997–2016 гг. (%)

Больных туберкулезом детей из многодетных семей больше в г. Якутске (68,3 % или 523 ребенка), Сельской 62 % или 354) и Смешанной (58,4 % или 101) зонах. В отличие от других зон, в Промышленной и Арктической преобладали семьи с 1–2 детьми, что составило, соответственно, 71,6 % (58 из 81 больного) и 68,2 % (135 из 198), $p < 0,005$. Следовательно, в РС (Я) многодетные семьи являются группой социального риска, в большей степени в Сельской, Смешанной зонах и г. Якутске, что не противоречит результатам других исследователей, отмечавших высокую частоту заболеваемости у детей в многодетных семьях [71].

Для оценки влияния материальной обеспеченности семей на заболеваемость туберкулезом детей в отдельных социально-территориальных зонах сопоставлены данные о ежемесячном среднедушевом доходе семьи в расчете на прожиточный минимум. В соответствии с этим семьи были разделены на категории с низким, средним и высоким доходами. Семьи, у которых среднедушевой доход был ниже прожиточного минимума, отнесены к малоимущим.

Как установлено, в РС (Я) уровень материальной обеспеченности в каждой

второй семье (54,8 %) с ребенком, больным туберкулезом, был низким, в каждой третьей (35 %) – средним и только в каждой 10-й (10,2 %) семье доход был высоким (рисунок 15). В Арктической и Сельской зонах материальная обеспеченность в 2/3 семьях (64,6 и 61 %, соответственно), в г. Якутске в каждой второй семье (52 %) оценивалась как низкая, а высокий финансовый доход был только в 8,1, 6,1 и 9,3 %, соответственно, $p < 0,005$.

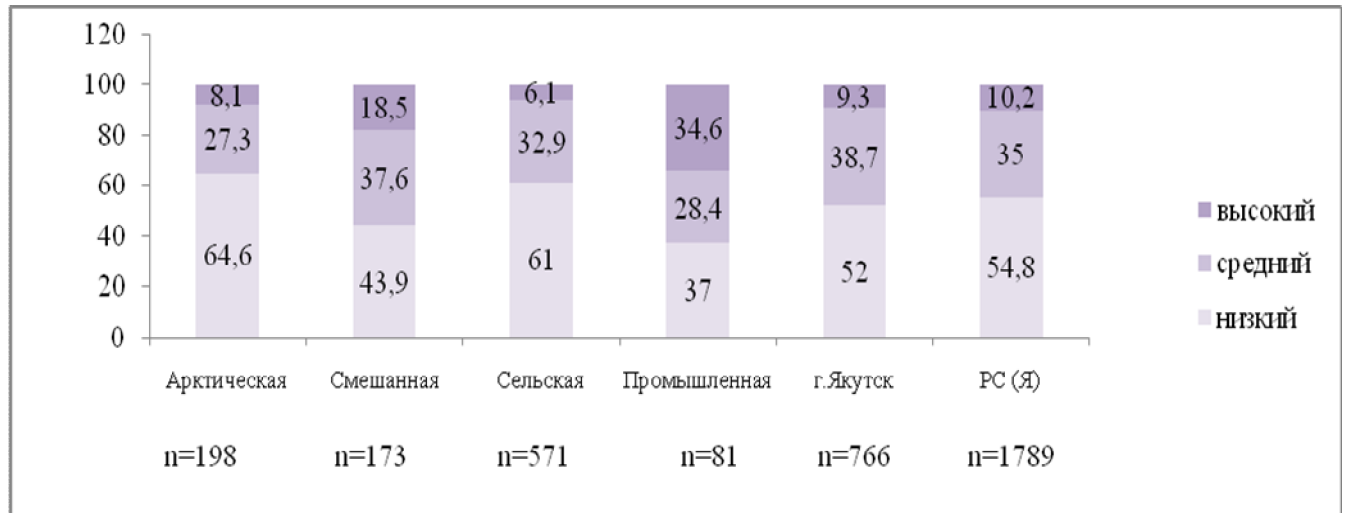


Рисунок 15 – Распределение по финансовым доходам семьи, 1997–2016 гг. (%)

Высокий доход семьи чаще отмечен в Промышленной (34,6 %) и Смешанной зонах (18,5 %), чем в других ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что в 3 зонах РС (Я) (Арктическая, Сельская, г. Якутск) туберкулезной инфекции наиболее часто подвержены дети из малоимущих слоев населения и данный фактор является одним из ведущих показателей социального риска, что также не особо отличается от данных других исследователей [162, 396].

Результаты анализа жилищно-бытовых условий семей, в которых проживали наблюдавшиеся пациенты, отражены в рисунке 16. Установлено, что в РС (Я) удовлетворительными признавали свои жилищно-бытовые условия 42,7 % (764) семей, неудовлетворительными – 32,9 % (589), хорошими – только 24,4 % (436), $p = 0,005$.

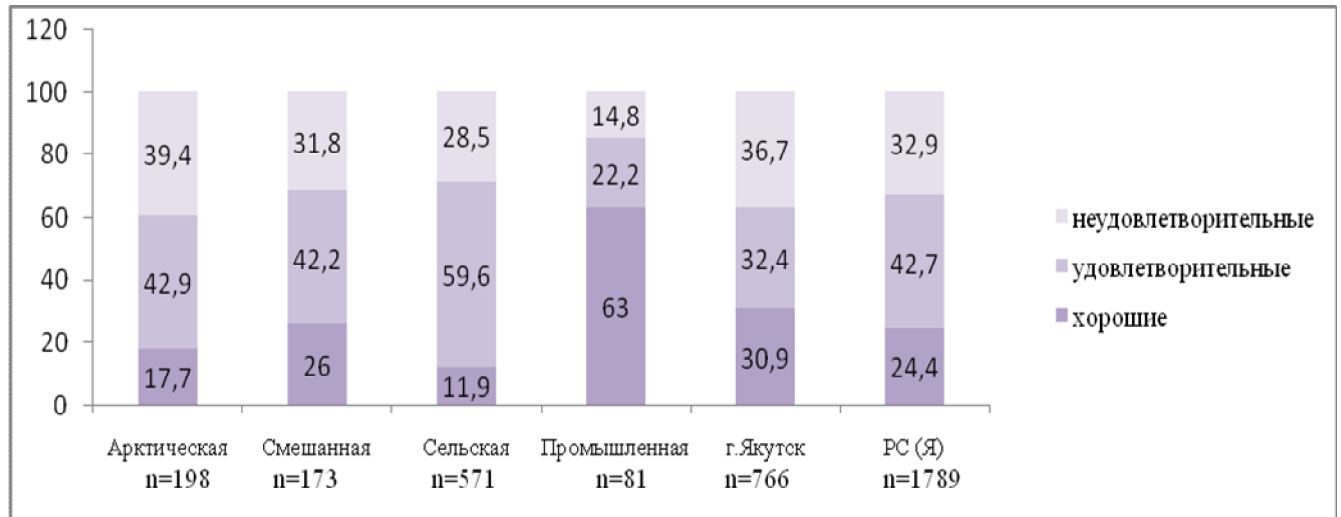


Рисунок 16 – Распределение по жилищно-бытовым условиям, 1997–2016 гг. (%)

В большинстве зон, кроме Промышленной, 1/3 пациентов проживали в неудовлетворительных жилищно-бытовых условиях. Хорошие жилищно-бытовые условия имели 63 % пациентов в Промышленной и лишь 11,9 % – в Сельской, $p < 0,005$. Следовательно, каждый третий больной туберкулезом ребенок проживал в неудовлетворительных жилищно-бытовых условиях, а у детей в Арктической зоне и в г. Якутске это явилось значимым фактором.

Результаты анализа статуса семей представлены на рисунке 17. Отсутствие работы у обоих родителей, злоупотребление алкоголем, нахождение одного или обоих родителей в учреждениях исполнения наказания позволили отнести такие семьи к неблагополучным, отсутствие перечисленных признаков и наличие постоянной работы – к благополучным семьям. Выявлено, что в РС (Я) в каждой социально-территориальной зоне 1/3 детей больных туберкулезом были из социально-неблагополучных семей.



Рисунок 17 – Удельный вес пациентов из благополучных и неблагополучных семей, 1997–2016 гг. (%)

Доля неблагополучных семей в Арктической (35,9 %) и Сельской (27,1 %) была больше, чем в других социально-территориальных зонах. Установлено, что в целом влияние данного фактора в отдельных социально-территориальных зонах республики существенно не отличалось ($p > 0,05$).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена социально-экономическая неоднородность семей с детьми, больными туберкулезом, в отдельных территориальных зонах Республики Саха (Якутия). И до настоящего времени социальные факторы играют значительную роль в развитии заболевания у детей, особенно в Арктической, Сельской зонах и г. Якутске.

РЕЗЮМЕ

В Республике Саха (Якутия) выделены два периода течения эпидемического процесса по туберкулезу: 1-й (1997–2006 гг.) как неблагоприятный и 2-й (2007–2016 гг.) – период стабилизации с постепенным улучшением. Но в отдельных социально-территориальных зонах (Арктическая, Сельская, г. Якутск) и районах республики (Аллайховский, Анабарский, Верхневиллюйский, Жиганский) на фоне улучшения общей эпидемической ситуации, отмечается

крайне неблагоприятная обстановка по туберкулезу среди детского населения, свидетельствующая о наличии региональной неравномерности распространенности туберкулезной инфекции.

Основными факторами, отрицательно влияющими на течение эпидемического процесса, являются: высокая доля «бациллярного ядра» пациентов с МЛУ МБТ, неблагоприятные социально-гигиенические факторы, недостатки раннего выявления туберкулеза и профилактической работы с детьми. Но внедрение новых технологий диагностики привело к изменению структуры клинических форм туберкулеза в виде роста регистрации «малых» форм ТВГЛУ, ПТК и детей с бактериовыделением с первичной МЛУ МБТ. Установлено, что в регионе Крайнего Севера такие социально-гигиенические факторы, как социальный статус и жилищные условия, играют значительную роль в развитии туберкулеза у детей и тем самым определяют уровень заболеваемости среди них. Комплекс отрицательных социально-гигиенических факторов при наличии эпидемиологических оказывает значительное влияние на уровень заболеваемости туберкулезом среди детского населения Арктической, Сельской зон и г. Якутска.

ГЛАВА 4 СОСТОЯНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И В ОТДЕЛЬНЫХ СОЦИАЛЬНО-ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ЗОНАХ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

4.1 Организация раннего выявления туберкулеза у детей

Работа по борьбе с туберкулезом включает целый комплекс профилактических мероприятий, среди которых значительное место занимают ежегодные массовые обследования населения на туберкулез. Известно, что от правильной организации и максимального охвата детского населения массовым скринингом на туберкулез зависит своевременность выявления заболевания. В настоящий момент в РФ существуют два метода раннего выявления туберкулеза среди детского населения при массовых скринингах, это – иммунодиагностика у детей и подростков и ФЛГ-осмотры у подростков [7; 147; 184; 227].

По данным статистической отчетности РПТД, в 2004 г. охват детей массовой туберкулинодиагностикой в Республике Саха (Якутия) составлял 96,8 %, а показатель заболеваемости – 45,8 на 100 000 детского населения. В целях улучшения создавшейся ситуации нами подготовлен и издан межведомственный приказ МЗ РС (Я), МО РС (Я) и Управления Роспотребнадзора по РС (Я) от 29.12.2004 № 01-8/4-456 «О мерах по предупреждению туберкулеза в детских образовательных учреждениях РС (Я)». Данным приказом впервые возложена ответственность за проведение профилактических осмотров на руководителей детских образовательных учреждений, за их организацию и проведение – на руководителей медицинских организаций, за контроль выполнения плана по профилактическим осмотрам и их качества – на руководителей филиалов Управления Роспотребнадзора. План проведения массовых профилактических осмотров на туберкулез ежегодно

утверждали совместным приказом МЗ РС (Я) и Территориального Управления Роспотребнадзора по РС (Я) с еженедельным мониторингом его выполнения.

Далее нами были предприняты меры по совершенствованию противотуберкулезной помощи детскому населению Республики Саха (Якутия) и с этой целью разработаны и внедрены:

- мероприятия для укрепления межведомственного взаимодействия в работе по профилактике и раннему выявлению туберкулеза среди детей;
- меры для усиления контрольных функций со стороны Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия);
- методические материалы для повышения качества подготовки фтизиатрических и педиатрических кадров.

Предложенные нами мероприятия использованы при разработке региональной программы модернизации здравоохранения РС (Я) на 2011–2012 гг., при составлении ежегодных государственных докладов «О состоянии здоровья населения РС (Я)» (2007–2018 гг.).

Для изучения эффективности принятых мер проанализированы результаты работы по организации раннего выявления туберкулеза у детей, обследования их в ПТД после массовой иммунодиагностики, что отражено в данном разделе диссертации.

Необходимо отметить, что в РФ с 2009 г. для скрининга на туберкулез детей старше 8 лет стали использовать внутрикожный диагностический тест с АТР в стандартном разведении. Чувствительность данного теста сопоставима с чувствительностью туберкулиновой пробы, но в отличие от туберкулина, у вакцинированных БЦЖ и неинфицированных микобактериями туберкулеза лиц тест с АТР не вызывает ответную реакцию гиперчувствительности замедленного типа [7; 26; 48; 225]. В Республике Саха (Якутия) проба с АТР для массового скрининга детского населения на туберкулез еще не внедрена, и до 2017 г. в этих целях применялась РМ с 2ТЕ. В связи с этим, в сравнительном аспекте проанализированы отчетные данные по массовой туберкулинодиагностике детского населения РС (Я). Для этого сравнили показатели охвата детей массовой

туберкулиновой диагностикой в двух временных периодах (1-й – 1997–2006 гг., 2-й – 2007–2016 гг.) и в пяти различных социально-территориальных зонах (таблица 27).

Таблица 27 – Средние показатели охвата туберкулинодиагностикой детского населения в социально-территориальных зонах РС (Я) в 1997–2016 гг.

Социально-территориальная зона	Охват, Ме % от подлежащего населения (95 % ДИ)		p
	1997–2006 гг.	2007–2016 гг.	
Арктическая	93,1 (91,7–94,5)	97,3 (95,7–98,1)	0,0007
Смешанная	95,5 (94,7–96,7)	98 (97–98,6)	0,004
Сельская	96,5 (95,3–97,3)	97,4 (95,6–98)	0,5
Промышленная	95,4 (91,6–96,0)	96,3 (94,6–97)	0,12
г.Якутск	98 (96,7–98,3)	98,2 (95,4–99)	0,76
РС (Я)	96,7 (95,3–96,9)	98,1 (96,8–98,4)	0,01
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.			

Установлено, что охват массовой туберкулинодиагностикой в 1-м периоде составлял 96,7 % [95 % ДИ 95,3–96,9] из подлежащего исследованию детского населения, во 2-м он повысился до 98,1 [95 % ДИ 96,8–98,4], $p = 0,01$. По отдельным социально-территориальным зонам уровень охвата обследованием имел некоторые отличия при сравнении в двух периодах наблюдения. Так, в 1-м периоде он был ниже, чем во 2-м, в Арктической (93,1 и 97,3 % соответственно) и Смешанной (95,5 и 98 %) зонах, $p < 0,05$.

Подростки относятся к группе риска по заболеванию туберкулезом, в связи с чем они проходят обследование на туберкулез 2 раза в год, применяя при этом два метода – иммунодиагностику и ФЛГ-осмотры [79; 230]. Ежегодное проведение массовой туберкулинодиагностики среди подростков позволяет своевременно установить заражение туберкулезом. А при целенаправленном обследовании подростков с впервые положительной, гиперергической и нарастающей реакцией на пробу Манту с 2ТЕ нередко выявляется заболевание.

Следовательно, правильная организация данной работы также имеет огромное значение в своевременной диагностике туберкулеза у подростков [4; 29].

Оценка объемов охвата туберкулинодиагностикой подростков по социально-территориальным зонам республики показала, что во 2-м периоде наблюдения он значительно возрос, по сравнению с 1-м, во всех зонах РС (Я) ($p < 0,05$) (таблица 28).

Таблица 28 – Показатели охвата туберкулинодиагностикой подросткового населения в социально-территориальных зонах РС (Я) в 1997–2016 гг.

Социально-территориальная зона	Охват, Ме % от подлежащего населения (95 %ДИ)		Р
	1997–2006 гг.	2007–2016 гг.	
Арктическая	85,1 (83,5–88,7)	95,2 (92,4–98)	0,0001
Смешанная	88,7 (83,2–90,4)	94,9 (94,4–96,8)	0,0002
Сельская	92,5 (89,4–93,4)	96,7 (94,9–97,7)	0,002
Промышленная	80,7 (73–85,4)	90,2 (88,9–92,1)	0,002
г. Якутск	92,7 (88,3–94,3)	97,2 (94,3–97,9)	0,01
РС (Я)	87,4 (84,3–89,9)	94,9 (93,9–95,9)	0,00006
Примечание: р – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.			

Показатель охвата в Промышленной зоне (90,2 %) во 2-м периоде остается ниже индикативного РФ (индикатор – 95 %).

Из таблицы 29 следует, что охват ФЛГ-осмотрами подросткового населения во 2-м периоде, по сравнению с 1-м, увеличился также во всех территориях ($p < 0,05$).

Таблица 29 – Показатели охвата ФЛГ-осмотрами подросткового населения в социально-территориальных зонах РС (Я) в 1997–2016 гг.

Социально-территориальная зона	Охват, Ме % от подлежащего населения (95 % ДИ)		Р
	1997–2006 гг.	2007–2016 гг.	
Арктическая	69,1 (66,8–74,8)	90,2 (80,5–93,7)	0,0005
Смешанная	72,4 (66,8–80,8)	92,8 (87,7–94,5)	0,0003
Сельская	85,9 (83,5–87,9)	96,4 (94,5–97,3)	0,0000
Промышленная	76,4 (67,4–79)	85,3 (80,5–90,5)	0,005
г. Якутск	92,3 (89,8–95,4)	97,8 (92,8–98,4)	0,14
РС (Я)	75,9 (73,5–80,3)	90,6 (87,2–94)	0,00002
Примечание: р – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.			

Необходимо отметить, что во 2-м периоде этот показатель в г. Якутске и Сельской зоне выше, чем в РС (Я) и индикативный показатель РФ, а в Арктической и Промышленной зонах, наоборот, ниже. В целом по РС (Я) во 2-м периоде он (90,6 %) ниже индикативного показателя РФ (индикатор – 95 %).

В РС (Я) в 1-м периоде туберкулез выявлен у 236, во 2-м – у 162 подростков. Методом ФЛГ-осмотров в 1-м периоде заболевание установлено у 82 (34,7 %), туберкулиновой диагностикой – у 59 (25 %), во 2-м – соответственно у 58 (35,8 %) и 42 (25,9 %) подростков.

В 2017–2018 гг. охват иммунодиагностикой детей и подростков в РС (Я) выше индикативного показателя РФ, что составило соответственно 98,9 и 97,9 %, охват подростков ФЛГ-осмотрами в РС (Я) (97 %) также выше индикативного РФ (индикатор – 95 %). Таким образом, проведенная нами организационно-методическая работа с межведомственным взаимодействием позволила добиться отчетливого повышения объемов охвата профилактическими осмотрами на туберкулез детского и подросткового населения Республики Саха (Якутия).

4.2 Организация обследования и профилактической работы с детьми после массовой иммунодиагностики и роль пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в выявлении групп риска и больных туберкулезом

Особое внимание уделялось организации работы по обследованию в ПТД детей по результатам массовой туберкулиновой диагностики. Это дети с впервые положительной пробой; гиперергической реакцией; ростом чувствительности на 6 и более мм. Анализ результатов данной работы оценивали по численности детей, подлежащих и прошедших обследование в противотуберкулезном диспансере, в сравнении в двух периодах наблюдения.

Установлено, что в 1-м периоде численность детей, подлежащих обследованию в условиях ПТД, по результатам массовой туберкулинодиагностики в 1,3 раза выше, чем во 2-м, $p = 0,005$.

Доля детей, прошедших обследование в ПТД во 2-м периоде, по сравнению с 1-м, также выше, что составило 88,1 и 77,2 %, ($p = 0,01$) (таблица 30). Доля детей, не прошедших обследование в ПТД во 2-м периоде снизилась в 2 раза (11,9 и 22,8 %, соответственно), $p = 0,001$.

Таблица 30 – Показатели обследования детей в ПТД по результатам массовой иммунодиагностики в двух периодах наблюдения, n (%)

Период	Всего подлежало обследованию в ПТД	Из них:	
		обследованы в ПТД	в ПТД не обращались
1-й период (1997–2006 гг.)	10 469 ± 545,5	7 948 (77,2) [95 % ДИ 75,2–76,8]	2 521 (22,8) [95 % ДИ 23,2–24,8]
2-й период (2007–2016 гг.)	7 794 ± 309,5	6 857 (88,1) [95 % ДИ 87,4–88,6]	937 (11,9) [95 % ДИ 11,4–12,6]
p	0,005	0,01	0,001
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.			

Следовательно, полученные результаты позволяют считать, что во 2-м периоде данный раздел работы имел некоторые улучшения. Однако, несмотря на это, каждый 10-й ребенок оставался недообследованным на туберкулез и, соответственно, не получил специализированную помощь.

В 1-м периоде при массовой туберкулинодиагностике заболевание выявлено у 851 пациента (3,7), во 2-м – у 265 (1,2 на 1 000 осмотренных). Следовательно, во 2-м периоде выявляемость туберкулеза при массовых профилактических осмотрах методом иммунодиагностики снизилась в 3 раза.

Основной контингент детей, прошедших комплексное обследование в условиях ПТД после массовой иммунодиагностики, формирует VI ГДУ. В этой группе диспансерного учета наблюдаются дети с повышенным риском заболевания туберкулезом, в т. ч. по VIA – дети в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, VIB – ранее инфицированные дети с гиперергической реакцией, VIB – с усиливающейся чувствительностью к туберкулину [172].

Анализ отчетных данных РПТД показал, что в 1-м периоде из 7 948 детей, прошедших обследование в ПТД, под наблюдение в VI ГДУ взято 6 450 (81,1 %), во 2-м – из 6 857 зачислено 4 424 (64,5 %) ребенка ($p < 0,05$). Следовательно, во 2-м периоде на 16,6 % снизилась доля детей, взятых на диспансерный учет у фтизиатра. Но из 6 450 детей, наблюдавшихся в VI ГДУ, в 1997–2006 гг. заболело туберкулезом 147 (2,3 %), а в 2007–2016 гг. – из 4 424 заболело 45 (1 %).

В 1-м периоде общая численность детского населения составляла в среднем $(239\,606,1 \pm 7\,140,1)$ человек, во 2-м она снизилась до $(217\,519,1 \pm 4\,284,3)$ ($p = 0,01$), снижение составило 10 % (таблица 31). А численность детей, зачисленных в VI ГДУ, в среднем составила, соответственно, $6\,450,2 \pm 304$ и $4\,424,8 \pm 126$, т. е. снизилась на 31,5 % ($p < 0,05$). В итоге пациенты VI ГДУ в 1-м периоде составляли 2,6 % [95 % ДИ 2,4–2,8] всего детского населения РС (Я), во 2-м – 2,0 [1,8–2,1].

Таблица 31 – Доля детей, взятых под наблюдение в VI ГДУ, от общей численности детского населения РС (Я) (абс. ч., $M \pm m$)

Период	Численность детского населения	Взято на учет VI ГДУ	В т. ч. в:		
			VIA	VIB	VIB
1-й (1997– 2006 гг.)	239 606,1 $\pm$ 7 140,1	6 450,2 $\pm$ 304	3 387,5 $\pm$ 176,6	406,8 $\pm$ 27,2	2 655,9 $\pm$ 139
2-й (2007– 2016 гг.)	217 519,1 $\pm$ 4 284,3	4 424,8 $\pm$ 126,3	2 617,1 $\pm$ 85,4	267,7 $\pm$ 9,1	1 540 $\pm$ 77,6
p	0,01	0,01	0,001	0,58	0,001
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.					

Необходимо отметить, что в период улучшения эпидемической ситуации в республике снижение доли детей, взятых под наблюдение в VI ГДУ, составило 31,5 % по сравнению с 1-м периодом. При этом численность детей с «виражом» (VIA ГДУ) снизилась на 22,8 % ($p = 0,001$), с гиперергической реакцией (VIB ГДУ) – на 34,2 ($p = 0,58$), с ростом туберкулиновой чувствительности (VIB ГДУ) – на 42,1 % ($p = 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют, с одной стороны, о более качественном отборе детей с латентной туберкулезной инфекцией для диспансерного наблюдения во 2-м периоде, а с другой стороны – об уменьшении резервуара туберкулезной инфекции в республике.

Дети с латентной туберкулезной инфекцией, т. е. имеющие состояние стойкого иммунного ответа на антигены МБТ при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза, представляют собой основной резервуар появления новых случаев заболевания. В связи с чем выявление таких детей и проведение им профилактических мероприятий для предупреждения заболевания являются приоритетной задачей фтизиатрической службы.

Одним из основных методов профилактики туберкулеза в таких случаях

является превентивное лечение. В РС (Я) во 2-м периоде нашего исследования отмечено снижение не только численности детей с латентной туберкулезной инфекцией, но и численности детей, подлежащих превентивному лечению. Так, в 1-м периоде численность детей в VI ГДУ составляла в среднем в год $(6\,450,2 \pm 304)$ человека, из них подлежало превентивному лечению $(6\,287,8 \pm 294)$ ребенка, а получало – $5\,889,2 \pm 271,1$ ($93,5 \pm 0,4$ %) из них. Во 2-м периоде достоверно снизилась как численность детей в VI ГДУ $(4\,424,8 \pm 126,3)$, так и тех, кто подлежал лечению $(4\,228,3 \pm 120,3)$, но доля детей, получивших превентивное лечение повысилась и составила $4\,041,3 \pm 133,5$ ($95,4 \pm 0,7$ %) ($p < 0,05$). По отчетным данным РПТД в 2017 г. превентивное лечение получили 3 351 (98,9 %) из 3 387 детей, подлежащих лечению.

Несмотря на полученные данные о достаточно высоком охвате превентивным лечением от 4 до 7 % детей его ежегодно не получают. Среди основных причин этому в 1-м периоде были отказы родителей – 310 (77,8 %) из 398 случаев, во 2-м – 121 (64,7 %) из 187, реже – другие причины. Следовательно, до настоящего времени отмечается проблема в проведении превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией, что должно решаться участковыми фтизиатрами совместно с родителями пациентов.

Отдельную группу риска по туберкулезу составляют дети, состоящие на диспансерном учете в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. Этим детям обследование на туберкулез проводится 2 раза в год с целью раннего выявления заболевания. В соответствии с приказом Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [172], в данную группу риска входят пациенты с сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка, болезнями крови, системными заболеваниями, ВИЧ-инфицированные, получающие длительную гормональную терапию, дети с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания.

В 2014 г. согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции» [228] эта группа

наблюдения несколько изменилась и состоит из следующих детей: с сахарным диабетом, язвенной болезнью, хроническими неспецифическими заболеваниями бронхолегочной системы и почек, больные ВИЧ-инфекцией, с заболеваниями, требующими длительной иммуносупрессивной терапии (цитостатики, кортикостероиды, генно-инженерные биологические препараты).

Изучение организации работы по раннему выявлению туберкулеза у данного контингента больных путем обследования 2 раза в год методом иммунологических проб показало, что за период с 2000 по 2017 г. в среднем в год обследовались 7 441,2 (67,1 %) ребенка из 10 853,2 подлежащих детей, т. е. каждый третий ребенок не проходил своевременное обследование на туберкулез. Об этом свидетельствует также и то, что в этой группе детей в 2000–2017 гг. выявлено 149 больных активным туберкулезом и 120 детей с впервые выявленными остаточными изменениями перенесенного туберкулеза. Следовательно, несмотря на недостаточный охват обследованием на туберкулез детей данной группы риска, выявляемость у них активного туберкулеза составила 0,11 %, неактивного – 0,08, что свидетельствует о необходимости повышения настороженности у специалистов первичной медико-санитарной помощи в отношении туберкулеза.

Исследования последних лет свидетельствуют о достаточно высокой информативности нового теста (пробы с АТР) в диагностике туберкулеза, а также в дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии у детей, что чрезвычайно важно в условиях проводимой вакцинопрофилактики туберкулеза среди детского населения [69; 78; 225]. В РС (Я) проба с АТР в противотуберкулезную службу внедрена в 2010 г. и до настоящего времени не проводилась оценка эффективности и ее роли в выявлении детей из групп риска и больных туберкулезом. В связи с этим анализируется динамика зачисления детей на диспансерное наблюдение после комплексного обследования в ПТД с применением пробы с АТР. Для анализа использованы данные годовых отчетов РПТД, форма ФСН № 33 за 2002–2018 гг. Указанный промежуток времени разделили на периоды: до внедрения пробы с АТР (2002–2009 гг.) и после –

(2010–2018 гг.).

Результаты анализа свидетельствуют о существенных изменениях в динамике численности детей, зачисленных для диспансерного учета в ПТД до и после внедрения пробы с АТР. Так, до внедрения пробы с АТР (2002–2009 гг.) численность детей, состоящих на диспансерном учете в VI группе, в среднем в год составляла 5 540,6, а после внедрения (2010–2018 гг.) – 4 143,9, что на 25,3 % меньше. А снижение численности детей в VIA ГДУ после внедрения пробы с АТР составило 16,8 % (с $2\,977,1 \pm 127,4$ до $2\,478 \pm 107,5$, соответственно, $p = 0,01$), в VIB – 18,7 % (с $322,5 \pm 31,1$ до $262,8 \pm 13,3$, $p = 0,2$), в VIB – 37,4 % (с $2\,241 \pm 223,1$ до $1\,403 \pm 97,7$, соответственно, $p = 0,004$).

Таким образом, установлено, что внедрение пробы с АТР в республике снизило частоту зачисления детей в группах диспансерного учета и в целом изменило структуру пациентов VI группы диспансерного наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о значимой роли пробы с АТР в выявлении детей с высоким риском заболевания туберкулезом и появлении у фтизиатров возможности дифференцированно подходить при зачислении детей на диспансерный учет.

Иммунодиагностические тесты позволяют выявлять у детей различные проявления туберкулезной инфекции, в т. ч. и локальный туберкулез. Для изучения роли пробы с АТР в выявлении больных туберкулезом проведено сопоставление результатов РМ с 2ТЕ и пробы с АТР у всех детей с впервые выявленным туберкулезом в 2010–2018 гг. (436 детей в возрасте от 0 до 14 лет), результаты чего отражены в таблице 32. Установлено, что частота регистрации у пациентов отрицательной реакции на пробу Манту с 2ТЕ выше, чем на пробу с АТР, $p < 0,001$. Сомнительные реакции на оба теста у больных туберкулезом встречались в единичных случаях ($p = 0,16$).

Таблица 32 – Сравнительная оценка результатов РМ с 2ТЕ и пробы с АТР у детей, больных туберкулезом, выявленных в 2010–2018 гг., n = 436 (%)

Результат	РМ 2ТЕ	Проба с АТР	p
Отрицательный	30 (6,88 ± 1,21)	7 (1,61 ± 0,6)	0,001
Сомнительный	(2,06 ± 0,68)	4 (0,92 ± 0,46)	0,16
Положительный	397 (91,1 ± 1,37)	425 (97,5 ± 0,7)	0,001
в т. ч. гиперергический	74 (18,6 ± 1,95)	171 (40,2 ± 2,3)	0,001
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп по результатам двух тестов с использованием критерия χ^2 Пирсона.			

Положительные реакции чаще отмечали на пробу с АТР, чем на РМ с 2ТЕ, ($p = 0,001$). Гиперергические реакции регистрировали на пробу с АТР в 2 раза чаще, чем на пробу Манту с 2ТЕ, ($p = 0,001$). Необходимо отметить, что у 74 (17 %) из 436 детей обе пробы были гиперергическими, а у 2 (0,5 %) – отрицательными (казеозная пневмония, туберкулезный спондилит).

Реакция на пробу с АТР у детей больных туберкулезом была более выраженной и средний размер папулы составил ($16,4 \pm 0,9$) мм, а на РМ с 2ТЕ – $12,7 \pm 0,6$ ($p = 0,0002$). В нашем исследовании, для диагностики туберкулеза у детей проба с АТР была более информативной, чем РМ с 2ТЕ.

Таким образом, в РС (Я) в результате внедрения мероприятий межведомственного взаимодействия для раннего выявления туберкулеза у детей, использования теста с АТР достигнуты повышение охвата скринингом на туберкулез и более качественный отбор детей в группы риска по туберкулезу. Эту группу составили дети с латентной туберкулезной инфекцией и посттуберкулезными изменениями (неактивный). Кроме того, подтверждена диагностическая ценность пробы с АТР при решении вопроса о зачислении детей на диспансерный учет, назначении превентивного лечения, а также в диагностике локального туберкулеза.

4.3 Организация специфической профилактики и динамика частоты осложнений на вакцинацию против туберкулеза

Специфическая профилактика туберкулеза занимает одно из ведущих мест в комплексе противотуберкулезных мероприятий среди детей. Согласно приказу Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [174], противотуберкулезная иммунизация в РС (Я) проводится на 3–7-й день жизни ребенка, затем повторно – в 6–7 лет. Для вакцинации применяется вакцина БЦЖ-М, для ревакцинации – вакцина БЦЖ. В 2014 г. приказом МЗ РС (Я) от 16.04.2014 № 01-07/1585 «Об организации прививок против туберкулеза в Республике Саха (Якутия)» в республике осуществлен переход на однократную ревакцинацию детей (в 6–7 лет), вторая ревакцинация в 14 лет отменена.

Вакцинацию БЦЖ проводят специально обученные медицинские сестры. Обучение вакцинаторов осуществляется в Якутском базовом медицинском колледже с выдачей сертификата и ежегодно – фтизиатрами с выдачей справок-допусков. Прививки проводятся согласно инструкции к применению вакцин БЦЖ и БЦЖ-М. У 90–95 % вакцинированных детей на месте прививки в течение одного года должен образоваться поверхностный рубчик размером 5–10 мм в диаметре.

По отчетным данным РПТД, охват новорожденных прививками против туберкулеза в родильных отделениях РС (Я) в 1-м периоде (1997–2006 гг.) составлял $(94,9 \pm 2,3)$, к году жизни – $(98,5 \pm 1,2)$ % из числа подлежащих вакцинации. Во 2-м (2007–2016 гг.) – соответственно, $(93,8 \pm 1,4)$ и $(98,3 \pm 1,7)$ %. К году жизни в РС (Я) оставались непривитыми против туберкулеза менее 2 % из числа детей, подлежащих вакцинации. Охват первой ревакцинацией в 1-м периоде составлял $(90,1 \pm 1,43)$ %, второй ревакцинацией – $87,1 \pm 2,1$, во 2-м периоде – соответственно, $(89,6 \pm 1,31)$ и $(75,9 \pm 7,2)$ % из числа подлежащих лиц. Следовательно, охват ревакцинацией БЦЖ ниже, чем вакцинацией, и свидетельствует об инфицировании МБТ детей к достижению

возраста для ревакцинации БЦЖ.

В таблице 33 показана структура медицинских отводов от вакцинации против туберкулеза у новорожденных. В 1-м периоде наблюдения на первом месте была недоношенность, на втором – асфиксия, на третьем – внутриутробное инфицирование.

Таблица 33 – Структура медицинских отводов от прививок против туберкулеза среди новорожденных в РС (Я) в 1997–2016 гг., (n, %)

Медицинский отвод	1-й период (1997–2006 гг.)	2-й период (2007–2016 гг.)
	Абс. ч. (%)	Абс. ч. (%)
Недоношенность	1 418 (21,2)	1 820 (22,6)
Асфиксия	1 183 (17,8)	631 (7,8)
Перинатальная энцефалопатия	664 (9,9)	1 194 (14,8)
Внутриутробное инфицирование	693 (10,3)	794 (9,8)
Врожденные пороки и аномалии	560 (8,2)	733 (9,1)
Родовые травмы	421 (6,8)	261 (3,2)
Тяжелые поражения ЦНС	290 (4,6)	526 (6,6)
Геморрагическая болезнь	175 (2,7)	209 (2,7)
Пневмопатии и СДР	496 (7,7)	467 (5,8)
ВИЧ	12 (0,1)	113 (1,4)
Гнойно-септические состояния	90 (1,3)	59 (0,7)
Сифилис	339 (5,1)	136 (1,7)
Острые заболевания	16 (0,2)	249 (3,1)
Новообразования	10 (0,1)	26 (0,3)
Гемолитическая болезнь новорожденных	14 (0,2)	77 (0,9)
Прочие	258 (3,8)	764 (9,5)
Итого	6 639 (100)	8 059 (100)

Во 2-м периоде преобладали недоношенность, перинатальная энцефалопатия и внутриутробное инфицирование. Во этом периоде также отмечено снижение частоты родовых травм, сифилиса, но зарегистрирован рост перинатального контакта с ВИЧ-инфекцией, частоты острых заболеваний, ДВС и

прочих. Группу прочих заболеваний у новорожденных составили редко встречающиеся патологии: гематома, конъюнктивит, анемия, эритема, менингит.

Таким образом, у новорожденных противопоказания к вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в основном имели временный характер и позволяют охватить вакцинацией к году жизни подавляющее большинство детей (98 %).

Анализ частоты отказов от вакцинации против туберкулеза в родильных отделениях ЦРБ и городов РС (Я) в 1997–2018 гг. показал, что такие случаи достаточно редки (рисунок 18), но начиная с 2005 г. отмечается тенденция их роста от 0,3 до 9 % из числа подлежащих к вакцинации детей.

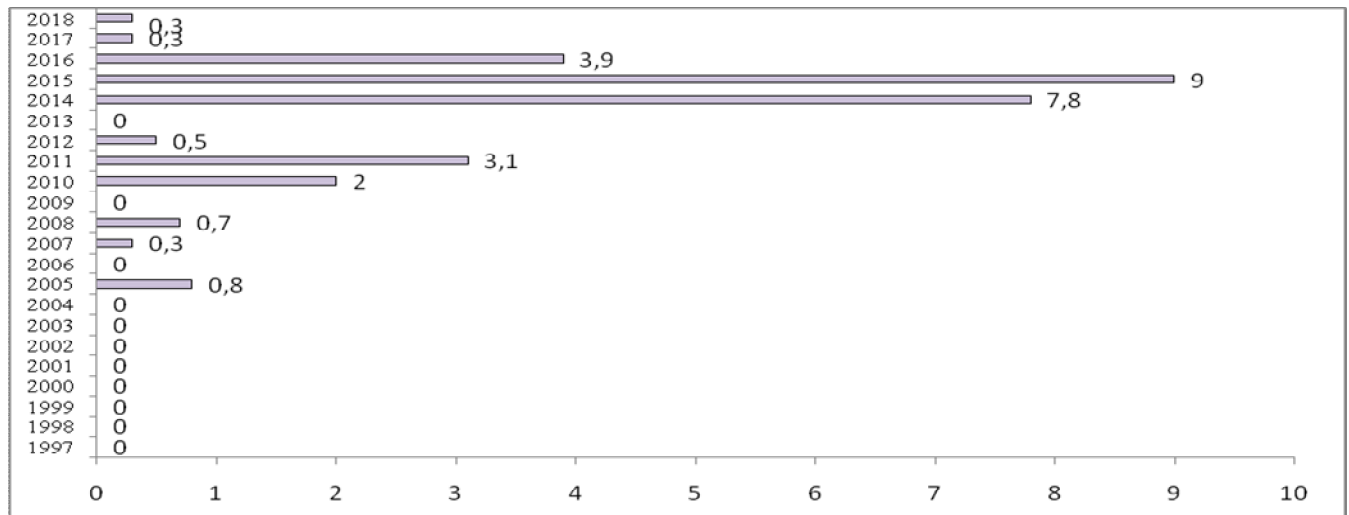


Рисунок 18 – Частота регистрации отказов от прививок против туберкулеза в роддомах РС (Я) в 1997–2018 г. (% от подлежащих к вакцинации детей)

В среднем отказы от вакцинации в РС (Я) составляли от 5 до 45 случаев в год. Возможно, данный факт в дальнейшем может стать одной из причин роста заболеваемости туберкулезом среди детей.

Проведена оценка качества вакцинации у детей первого года жизни в отдельных социально-территориальных зонах РС (Я). Качественными считали рубчики на месте введения вакцины размером 5–7 мм в диаметре. Как видно из таблицы 34, в Арктической зоне доля детей с качественными рубчиками после вакцинации БЦЖ составляла в 1-м периоде 57 %, средний темп убыли – 0,16 %.

Во 2-м – данный показатель возрос до 65,2 % со средним темпом прироста 2,55 %. В Смешанной зоне в среднем доля детей с качественными рубчиками была самой низкой по сравнению с другими зонами, что составило 55,1 в 1-м и 67 % во 2-м периоде. При этом в 1-м периоде темпы прироста выше, чем во 2-м, соответственно 2,72 и 0,9 %.

Таблица 34 – Распределение детей с качественными рубчиками после вакцинации по социально-территориальным зонам РС (Я) в двух периодах наблюдения (%)

Год	Социально-территориальная зона					
	Арктическая	Смешанная	Сельская	Промыш- ленная	г. Якутск	РС (Я)
1-й период						
1997	64,7	50,6	66,0	58,9	61	62,2
1998	57,0	55,1	61,8	57,4	62,2	59,2
1999	56,7	59,5	58,6	54,1	56,8	54,7
2000	50,9	54,8	53,0	53,6	54,7	52,4
2001	58,6	57,5	55,5	61,1	58,5	57,0
2002	61,1	47,0	55,4	56,6	59,4	56,0
2003	62,7	52,4	61,3	59,1	63,0	60,1
2004	62,6	55,2	61,1	53,9	63,0	60,0
2005	69,4	60,7	67,1	67,6	65,8	66,7
2006	63,8	64,4	68,6	72,2	68,4	67,9
Средний уровень ряда	57,0	55,1	61,8	57,4	62,2	59,2
Средний темп прироста/убыли, %	-0,16	2,72	0,43	2,29	1,28	0,98
2-й период						
2007 г.	66,9	64,5	72,0	65,3	76,3	70,4
2008 г.	65,2	67,0	72,0	66,4	82,0	71,6
2009 г.	70,8	79,0	72,8	68,7	84,3	74,7
2010 г.	62,9	69,5	66,9	64,9	67,2	66,6

Продолжение таблицы 34

Год	Социально-территориальная зона					
	Арктическая	Смешанная	Сельская	Промыш- ленная	г. Якутск	РС (Я)
2-й период						
2011 г.	61,5	52,6	68,1	45,3	82,7	63,6
2012 г.	67,1	55,3	65,2	52,2	84,8	71,1
2013 г.	71,1	54,0	62,7	63,3	78,4	77,8
2014 г.	80,0	60,2	65,7	55,5	85,8	72,9
2015 г.	77,2	78,2	72,3	73,4	77,0	75,0
2016 г.	83,9	69,9	82,1	63,3	78,4	77,8
Средний уровень ряда	65,2	67,0	72,0	66,4	82,0	71,6
Средний темп прироста/убыли, %	2,55	0,90	1,47	–3,35	0,3	1,12
Примечание: Для выравнивания динамического ряда использован метод наименьших квадратов.						

В Сельской зоне в 1-м периоде указанная доля детей составляла 61,8 с темпом прироста 0,43 %, во 2-м – возросла до 72,0 с темпом прироста 1,47 %. В Промышленной зоне доля детей с качественными рубчиками после вакцинации в 1-м периоде составила 57,4, во 2-м – 66,4 %, темпы прироста в 1-м периоде 2,29 % и значительно замедлились во 2-м (убыль –3,35 %). По г. Якутску показатель в 1-м периоде 62,2 и 82,0, темпы прироста – 1,28 и 0,3 %, соответственно. В 2017–2018 гг. в РС (Я) доля детей с качественными рубчиками БЦЖ составила 76,3 % от числа вакцинированных.

Введение в действие приказа Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [172] позволило улучшить регистрацию и мониторинг осложнений на прививки против туберкулеза. Согласно указанному приказу, в V ГДУ наблюдают детей с осложнениями после противотуберкулезных прививок: VA – больные с генерализованными и распространенными поражениями; VB – больные с

локальными и ограниченными поражениями; VB – лица с неактивными локальными осложнениями, как впервые выявленные, так и переведенные из VA и VB ГДУ.

В среднем в 1997–2018 гг. частота осложнений составила $28,1 \pm 6,1$ на 100 000 вакцинированных (рисунок 19). При этом максимальный показатель осложнений отмечен в 2009 г. (72,6), минимальный – в 2014 г. (7,0 на 100 000 вакцинированных).

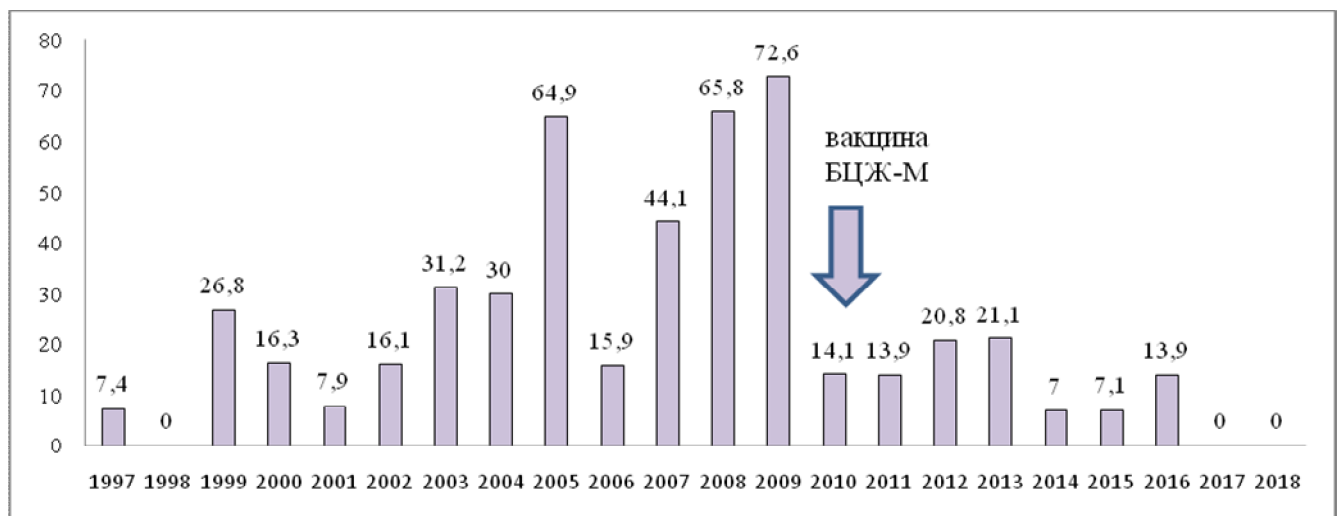


Рисунок 19 – Частота регистрации осложнений на вакцинацию против туберкулеза в РС (Я), на 100 000 вакцинированных, 1997–2018 гг.

Осложнения не зарегистрированы только в 1998 г. и до 2004 г. были единичными, резкий рост отмечен в 2005 г. Всего в РС (Я) в 2005 г. впервые зарегистрировано 8 случаев осложнений, что составило 64,9 на 100 000 вакцинированных. В последующие годы (2007–2009 гг.) в РС (Я) отмечена максимальная частота регистрации осложнений, когда для прививок все еще применялась вакцина БЦЖ. В это время ежегодно выявлялось от 6 до 10 больных с осложнениями на прививки.

Резкое снижение регистрации осложнений отмечено после 2010 г., когда в РС (Я) перешли на вакцинацию новорожденных вакциной БЦЖ-М. Схожие данные ранее опубликованы Л. А. Митинской, которая наблюдала снижение

в 5 раз осложнений при применении вакцины БЦЖ-М [132]. В 1-м периоде средний уровень частоты регистрации осложнений на вакцинацию БЦЖ составлял $21,6 \pm 6,1$ на 100 000 привитых. В этот период средний темп прироста регистрации осложнений составлял 16,8 %. В связи с создавшейся ситуацией издан приказ МЗ РС (Я) от 28.05.2008 № 139 «Об организации профилактических прививок против туберкулеза в Республике Саха (Якутия) и усилении мер по профилактике осложнений на вакцинацию БЦЖ и БЦЖ-М». В результате проведенной организационно-методической работы и перехода на вакцину БЦЖ-М в 2010 г. удалось достичь снижения частоты осложнений. Хотя во 2-м периоде он составлял, в среднем, $34,5 \pm 10,9$ на 100 000 вакцинированных, что несколько выше, чем в 1-м ($21,6 \pm 6,1$), $p = 0,3$. Но именно во 2-м периоде отмечен высокий темп убыли данного показателя (–22,7 %), а начиная с 2010 г. случаи осложнений стали в республике единичными, а в 2017–2018 гг. – отсутствовали.

Всего за период с 1997 по 2018 г. взято на ДУ с осложнениями на вакцинацию и ревакцинацию против туберкулеза 86 детей, в том числе в 1997–2006 гг. – 34 (39,5 %), в 2007–2018 гг. – 52 (60,5 %). Из 86 пациентов в VA ГДУ наблюдались 16 детей (3 – в 1-м, 13 – во 2-м периоде), в VB ГДУ – 59 (28 и 31, соответственно), в VB ГДУ – 11 (11 – во 2-м периоде). Установлено, что осложнения в основном развились после вакцинации (75 пациентов или 87,4 %) и значительно реже – после ревакцинации БЦЖ (11 детей или 12,8 %), $p < 0,005$. Преобладали дети прочих национальностей ($n = 53/61,6$ %), детей коренных национальностей было значительно меньше ($n = 33/38,4$ %), ($p < 0,005$).

Подробно анализирована медицинская документация 75 пациентов с различными осложнениями после вакцинации. Основную долю среди больных составили дети в возрасте до 1 года (88 %), мальчики (69,4 %).

Из таблицы 35 следует, что среди осложнений на вакцинацию наиболее часто отмечены регионарный лимфаденит, туберкулез костей, в единичных случаях – келоидный рубец, туберкулез кожи и мягких тканей.

Таблица 35 – Структура осложнений на вакцинацию БЦЖ/БЦЖ-М, зарегистрированных в РС (Я) за период с 1997 по 2018 г.

Осложнения	Количество		Частота на 100 000 вакцинированных	Ранг
	n	%		
Лимфаденит	44	58,7	16,5	1
Туберкулез костей	13	17,3	4,8	2
Холодный абсцесс	8	10,6	2,9	3
Поверхностная язва	3	4,0	1,1	4
Генерализованная БЦЖ-инфекция	3	4,0	1,1	5
Келоидный рубец	2	2,7	0,7	6
Туберкулез кожи и мягких тканей	2	2,7	0,7	7
Всего	75	100,0	28,1	—

БЦЖ-лимфадениты и БЦЖ-оститы чаще отмечены у детей, привитых в родильных домах (76,2 и 75 %, соответственно), холодные абсцессы, келоидные рубцы и поверхностные язвы – у привитых в детских поликлиниках (75,0 и 100 %).

У 66 (88 %) из 75 детей осложнения развились на первом году после вакцинации и часто они возникали в результате применения вакцины БЦЖ (48/72,7 %), реже – БЦЖ-М (18/27,3 %), ($p < 0,01$). Среди осложнений на вакцину БЦЖ-М преобладали БЦЖ-оститы (8/44,4 %) и лимфадениты (6/33,3 %), у детей также отмечены холодные абсцессы (2/11,1 %), по 1 случаю язвы и генерализованной БЦЖ-инфекции.

Причинами развития 13 случаев БЦЖ-оститов, зарегистрированных в 1997–2016 гг., в 3 (23,1 %) – явились грубые нарушения инструкции по применению вакцины БЦЖ (2004 г. – 1 случай, 2005 г. – 2).

По нашим данным, высокая частота БЦЖ-лимфаденитов у детей, привитых в роддомах и ФАП-ах, свидетельствует о недостатках в отборе их на вакцинацию, а характер осложнений, возникших у детей, привитых в поликлиниках, показывает, что, в основном, здесь имели место технические погрешности при вакцинации.

Всего в РС (Я) за период с 1997 по 2018 г. зарегистрировано 11 случаев осложнений на ревакцинацию БЦЖ, у детей также преобладали лимфадениты (5/45,4 %), несколько реже выявлены холодный абсцесс (3/27,3) и келоидный рубец (3/27,3 %).

Каждый случай осложнения на вакцинацию против туберкулеза тщательно разбирался на комиссиях БЦЖ с участием фтизиатра, педиатра, эпидемиолога. Комиссии БЦЖ организованы в каждой ЦРБ и в управлениях здравоохранения городов республики. В целях улучшения организации противотуберкулезной вакцинации и профилактики осложнений на БЦЖ нами подготовлен и издан приказ МЗ РС (Я) от 26.09.2005 № 01-8/4-398 «О предупреждении осложнений при вакцинации против туберкулеза и работе комиссий по БЦЖ».

Причины развития осложнений у детей на вакцинацию БЦЖ установлены в 60 из 75 случаев (80 %), не установлены – в 15 (20 %). Среди причин отмечены нарушения техники введения вакцины (13/21,7 %), программные ошибки (7/11,7 %) и неправильный отбор на вакцинацию (11/18,3 %). В 29 (48,3 %) случаях причинами развития осложнений у детей стали наличие различных сопутствующих заболеваний в период формирования постпрививочной реакции (острая респираторная вирусная инфекция, бронхит, экссудативно-катаральный диатез, отит).

Диспансерное наблюдение и лечение пациентов проводились с учетом клинической формы и категории осложнения.

У 11 (84,6 %) детей с БЦЖ-оститами отсутствовали видимые противопоказания к вакцинации, но в поствакцинальном периоде у 5 (38,4 %) – отмечен факт травмы, у 3 (23,1 %) – присоединение острых вирусных заболеваний, у 5 (38,5 %) – вакцинация АКДС. При этом контакт с больным туберкулезом у всех 13 детей с БЦЖ-оститами отсутствовал.

Установлено, что у больных БЦЖ-оститами наблюдалась различная локализация костных поражений. В анамнезе у детей отмечено длительное наблюдение у травматолога и/или хирурга по месту жительства. Далее дети без улучшения состояния направлялись в Педиатрический центр РБ № 1-НЦМ.

Наиболее часто у больных отмечены повышение температуры тела, нарушения походки, появление припухлости, отсутствие выраженного интоксикационного синдрома. И только после получения результатов гистологического исследования операционного материала дети консультировались фтизиатрами. Кроме того, у 11 (84,6 %) детей с БЦЖ-оститами в операционных материалах обнаружены *M.bovis*-BCG, Все 13 пациентов с БЦЖ-оститами проконсультированы в ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии», где детям проведено хирургическое лечение.

Реакция на туберкулин у детей была умеренной, средний размер папулы составил $(11,3 \pm 1,3)$ мм. Проба с АТР, применяемая в РС (Я) с 2009 г., была отрицательной у 4 пациентов, у остальных – данный метод не применялся.

Кроме того, было обращено особое внимание на контроль соблюдения правил хранения и транспортировки вакцин БЦЖ и БЦЖ-М. В соответствии с приказом МЗ РС (Я) от 28.05.2008 г. №139 «Об организации профилактических прививок против туберкулеза и усилении мер по профилактике осложнений на вакцинацию БЦЖ и БЦЖ-М» регламентирована работа по транспортировке и хранению вакцин, разработан алгоритм мероприятий по соблюдению требований «холодовой цепи». Положительным моментом является внедрение в 2016 г. в республике «Федеральных клинических рекомендаций по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей» [226].

Таким образом, проведенные в РС (Я) мероприятия по организации качественной работы по транспортировке, хранению вакцины БЦЖ, контролю соблюдения требований «холодовой цепи», позволили повысить качество вакцинации БЦЖ. А мероприятия по предупреждению развития осложнений на прививки против туберкулеза и переход в 2009 г. на вакцинацию новорожденных вакциной БЦЖ-М способствовали снижению частоты осложнений – с 72,6 в 2009 г. до 13,9 на 100 000 вакцинированных в 2016 г., а в 2017–2018 гг. они не зарегистрированы. В РС (Я) отмечается повышение доли детей с качественными рубчиками после вакцинации во 2-м (71,6 %), по сравнению с 1-м периодом наблюдения (59,2 %). Полученные данные свидетельствуют об улучшении

качественных показателей вакцинации против туберкулеза. Но, несмотря на достаточно высокий уровень охвата детей прививками БЦЖ (в среднем 98 % к году жизни и ревакцинацией – 92–95 %), показатель заболеваемости туберкулезом среди детского населения РС (Я) остается достаточно высоким (2018 г. – 15 на 100 000 детей), увеличивается частота отказов от вакцинации в родильных домах.

4.4 Эффективность профилактической работы с детьми в очагах туберкулезной инфекции

В целях снижения заболеваемости туберкулезом среди детского населения все большее значение приобретает профилактика его среди групп населения с повышенным риском заболевания, и в первую очередь в очагах туберкулезной инфекции. В соответствии с приказом Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [172], очагом туберкулезной инфекции является место пребывания источника МБТ вместе с окружающими его людьми и обстановкой в тех пределах пространства и времени, в которых возможно возникновение новых случаев заражения и заболевания.

В целях профилактики заболевания все лица, имевшие контакт с больными туберкулезом, подлежат диспансерному наблюдению. Так, в обязательном порядке в IV ГДУ наблюдаются лица, находящиеся в контакте с больными туберкулезом. В этой группе выделено две подгруппы, в подгруппе А наблюдают лиц, имеющих контакт с больными туберкулезом с бактериовыделением, в подгруппе Б – лиц, которые имеют контакт с больными туберкулезом без бактериовыделения; лиц, проживающих в семьях животноводов, работающих в неблагополучных по туберкулезу фермах; семей, содержащих больных туберкулезом животных.

Для решения поставленной в исследовании задачи № 3 оценено качество профилактических мероприятий в бациллярных очагах туберкулезной инфекции.

Показателем качества диспансерного наблюдения за контактными лицами является отсутствие заболеваемости туберкулезом. В таблице 36 показана динамика заболеваемости детей в бациллярных очагах инфекции в РС (Я). Установлено, что в 1-м периоде в республике средний показатель заболеваемости в очагах бациллярного туберкулеза был выше в 3 раза, чем во 2-м (902,1 и 297,0 на 100 000 детского населения, $p < 0,05$).

Таблица 36 – Динамика показателей заболеваемости туберкулезом среди детей в бациллярных очагах туберкулеза (на 100 000 детского населения)

1-й период (1997–2006 гг.)		2-й период (2007–2016 гг.)	
год	заболеваемость	год	заболеваемость
1997	1616,5	2007	372,4
1998	994,2	2008	591,4
1999	1410,7	2009	196,9
2000	550,7	2010	642,8
2001	860,8	2011	286,4
2002	108,2	2012	0
2003	562,1	2013	320,5
2004	1100	2014	260
2005	1086,4	2015	0
2006	731,1	2016	300,2
Средние показатели динамики*			
Средний уровень ряда		902,1	297,0
Средний темп прироста/убыли, %		–6,4	–21,8
Примечание – Для выравнивания динамического ряда использован метод наименьших квадратов.			

В каждом периоде отмечена тенденция к снижению этого показателя, но средний темп убыли во 2-м периоде (–21,8 %) выше в 3 раза, чем в 1-м (–6,4), $p < 0,001$. Полученные данные сравнили с аналогичными показателями в РФ. При этом выявлено, что в 1-м периоде средний показатель заболеваемости детей в бациллярных очагах в РС (Я) в 1,6 раза выше, чем в РФ (902,1 и 532 на 100 000

контактирующих, $p = 0,02$). Во 2-м периоде показатель в РС (Я) в 2 раза ниже, чем в РФ, что, соответственно, составило 297 и 577,7 на 100 000 контактирующих детей ($p = 0,002$).

Следует заметить, что средние показатели заболеваемости детей в очагах туберкулезной инфекции в РС (Я) в 1-м периоде превышали общий показатель заболеваемости детей в РС (Я) в 17,7 раза (902,1 и 51,8 на 100 000 детей), а во 2-м – в 11,6 раза (297 и 25,4 на 100 000 детей).

В связи с вышесказанным, проведен анализ профилактической работы с детьми в очагах инфекции, результаты которого приведены в таблице 37. Установлено, что численность бациллярных очагов РС (Я) при сравнении в двух периодах наблюдения существенно не изменилась, также как и численность детей, взятых под диспансерное наблюдение в IVA ГДУ ($p > 0,05$).

Таблица 37 – Показатели профилактической работы с детьми, зачисленными для диспансерного наблюдения из бациллярных очагов туберкулезной инфекции n , $M \pm m$, (%)

Показатель	1997–2006 гг.	2007–2017 гг.	p
Всего бациллярных очагов	$861,8 \pm 15,2$	$849,9 \pm 30,3$	$> 0,05$
Численность детей в IVA ГДУ	$1\,360,0 \pm 74,7$	$1\,397,6 \pm 83,8$	$> 0,05$
Подлежит ПЛ	$1\,066,7 \pm 65,0$	$1\,123,3 \pm 35,3$	$< 0,05$
Получил ПЛ абс. ч.	$1\,038,0 \pm 64,3$	$1\,085,3 \pm 34,2$	$> 0,05$
%	$97,3 \pm 0,16$	$96,6 \pm 0,21$	$< 0,05$
Подлежит изоляции	$459,9 \pm 54,1$	$311,6 \pm 18,3$	$< 0,05$
Изолирован абс. ч.	$380,0 \pm 30,8$	$245,0 \pm 9,46$	$< 0,05$
%	$82,6 \pm 0,56$	$78,6 \pm 0,7$	$< 0,05$
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.			

Во 2-м периоде, по сравнению с 1-м, снизилась доля детей, получивших ПЛ ($97,3 \pm 0,16$ и $96,6 \pm 0,21$, $p < 0,05$) и изолированных из очага инфекции ($82,6 \pm 0,56$ и $78,6 \pm 0,7$, $p < 0,05$).

Аналогичным образом проанализировали объемы профилактической работы с детьми из небациллярных очагов туберкулеза (таблица 38). При этом установлено, что во 2-м периоде на 14 % снизилась численность детей, зарегистрированных в IVБ ГДУ.

Таблица 38 – Показатели профилактической работы с детьми, зачисленными под диспансерное наблюдение из небациллярных очагов туберкулеза п, М ± м, (%)

Показатель	1997–2006 гг.	2007–2017 гг.	p
Численность детей в IVБ ГДУ	1 244,0 ± 54,1	1 070,3 ± 41,0	< 0,05
Подлежит ПЛ	639,9 ± 27,4	412,1 ± 25,5	< 0,05
Получил ПЛ абс. ч.	607,7 ± 30,6	380,1 ± 21,0	< 0,05
%	(94,9 ± 0,27)	(92,2 ± 0,4)	< 0,05
Подлежит изоляции	85,8 ± 8,61	1 16,2 ± 11,59	< 0,05
Изолирован абс. ч.	64,3 ± 10,2	82,4 ± 4,9	> 0,05
%	(74,9 ± 1,48)	(70,9 ± 1,27)	> 0,05
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп в двух периодах наблюдения с использованием критерия χ^2 Пирсона.			

Охват детей из небациллярных очагов превентивным лечением и изоляцией во 2-м периоде также достоверно ниже, чем в 1-м.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что во 2-м периоде, отмечается снижение объемов профилактической работы как в бациллярных, так и в небациллярных очагах туберкулезной инфекции, но средний показатель заболеваемости среди детей в бациллярных очагах во 2-м периоде ниже в 3 раза, чем в 1-м.

Несмотря на то, что подавляющее большинство (92–97 %) детей из контактов с больными туберкулезом, как в 1-м, так и во 2-м периодах, получали превентивное лечение, наблюдались случаи заболеваемости среди них. Следует отметить, что по отчетным данным РПТД, в 1-м периоде превентивное лечение в амбулаторных условиях получили (35,5 ± 0,47) % детей из бациллярных очагов, во 2-м – (29,9 ± 0,56) %, а также (38,1 ± 0,62) и (37,1 ± 0,75) % детей из

небациллярных очагов соответственно, которым оно было назначено. Следовательно, каждый третий ребенок получал профилактическое лечение в амбулаторных условиях, тогда как в республике функционировало 10 детских туберкулезных санаториев. Высокий показатель заболеваемости среди детей в очагах инфекции является свидетельством того, что контролируемый принцип лечения в амбулаторных условиях не соблюдается и заключается лишь в выдаче противотуберкулезных препаратов на руки и регистрации его как о получении лечения. В связи с этим было бы правильным в отчетных формах регистрировать численность пациентов, которые получили превентивное лечение в полном объеме.

Всего за период с 1997 по 2018 г. в РС (Я) в очагах туберкулеза заболело 120 детей, все из очагов первой группы (МБТ +), большинство из них выявлено в 1-м периоде – 97 (80,8) и лишь 23 (19,2 %) – во 2-м ($p < 0,005$).

Для выявления причин сложившейся ситуации мы провели сравнительный ретроспективный анализ данных медицинской документации 120 детей, заболевших туберкулезом и 94 детей, не заболевших туберкулезом в очагах бациллярного туберкулеза. Для сравнительного анализа рассмотрели характеристику очагов, включая клиническую форму туберкулеза у первоисточника заражения детей, количество бациллярных больных в очаге, очаги смерти, родственные связи с детьми, характеристику семьи, жилищно-бытовые условия в очагах инфекции. Кроме того, анализировали профилактические мероприятия, проведенные в очагах туберкулеза, такие как организация превентивного лечения детям, изоляция их, проведение комплексных контрольных обследований детей, соблюдение сроков и кратности наблюдения за очагом.

Установлено, что туберкулезом несколько чаще болели дети в очагах, где были зарегистрированы распространенные формы туберкулеза (ИТЛ, ФКТ, казеозная пневмония), $p > 0,05$, где имелось более 2 бациллярных больных ($p = 0,002$), чем в очагах, где отмечены ограниченные формы туберкулеза и имелся 1 бациллярный больной, $p < 0,05$ (таблица 39).

Таблица 39 – Характеристика очагов туберкулеза, n (%)

Показатели		Заболевшие ТБ (n = 120)	Незаболевшие ТБ n = 94	p
Характеристика очага				
Форма туберкулеза	ИТЛ	69 (57,5 ± 4,5)	52 (55,3 ± 5,1)	0,74
	ФКТ	27 (22,5 ± 3,8)	17 (18,1 ± 3,9)	0,42
	ОТЛ	8 (6,7 ± 2,2)	15 (15,9 ± 3,7)	0,04
	ДТЛ	10 (8,3 ± 2,5)	8 (8,5 ± 2,8)	0,95
	Казеозная пневмония	6 (5 ± 1,9)	2 (2,1 ± 1,4)	0,27
Количество больных с МБТ (+) в очаге	1	94 (78,3 ± 3,7)	88 (93,6 ± 2,5)	0,0007
	Более 2	26 (21,7 ± 3,8)	6 (6,4 ± 2,5)	0,002
Очаг смерти	Да	4 (3,3 ± 1,6)	3 (3,2 ± 1,8)	0,96
	Нет	116 (96,7 ± 1,6)	91 (96,8 ± 1,8)	0,96
Источники инфекции	Родные	93 (77,5 ± 3,8)	49 (52,1 ± 5,1)	0,0001
	Родственники	23 (19,2 ± 3,5)	36 (38,3 ± 5)	0,002
	Другие	4 (3,3 ± 1,6)	9 (9,6 ± 3)	0,09
Характеристика семьи	Благополучная	74 (61,7 ± 4,4)	68 (72,3 ± 4,6)	0,09
	Неблагополучная	46 (38,3 ± 4,4)	26 (27,7 ± 4,6)	0,31
Жилищно-бытовые условия	Удовлетворительные	65 (54,2 ± 4,5)	52 (55,3 ± 5,1)	0,87
	Неудовлетворительные	50 (41,6 ± 4,5)	30 (31,9 ± 4,8)	0,14
	Хорошие	5 (4,2 ± 1,8)	12 (12,7 ± 3,4)	0,04
Профилактические мероприятия				
Превентивное лечение	Не получил	25 (20,8 ± 3,7)	12 (12,7 ± 3,4)	0,11
	Контролируемое	63 (52,5 ± 4,5)	71 (75,5 ± 4,4)	0,0003
	Неконтролируемое	32 (26,7 ± 4)	11 (11,7 ± 3,3)	0,006
	Сроки ПЛ:			
	3 мес. и более	39 (41,1 ± 5,1)	65 (79,3 ± 4,4)	0,0000
	менее 3 мес.	56 (46,6 ± 4,5)	17 (20,7 ± 4,5)	0,0000
	Место проведения ПЛ:			
	В санаторном учреждении	48 (50,5 ± 5,1)	59 (72 ± 4,9)	0,002
	Амбулаторно	47 (49,5 ± 5,1)	23 (28 ± 4,9)	0,003
Изоляция из очага	Изолирован	73 (60,8 ± 4,4)	68 (72,3 ± 4,6)	0,07
	Не изолирован	47 (39,2 ± 4,4)	26 (27,6 ± 4,6)	0,07

Продолжение таблицы 39

Показатели		Заболевшие ТБ (n = 120)	Незаболевшие ТБ n = 94	p
Комплексные контрольные обследования детей	Проведены	110 (91,6 ± 2,5)	87 (92,6 ± 2,7)	0,78
	Не проведены	10 (8,4 ± 2,5)	7 (7,4 ± 2,7)	0,78
Сроки и кратность наблюдения за очагом	Соблюдены	106 (88,3 ± 2,9)	92 (97,9 ± 1,4)	0,003
	Не соблюдены	14 (11,6 ± 2,9)	2 (2,1 ± 1,5)	0,01
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп детей, заболевших и незаболевших туберкулезом с использованием критерия χ^2 Пирсона				

Выявлено особое значение близости контакта с больным. Так, у заболевших туберкулезом детей в подавляющем большинстве случаев (77,5 %) контакт был с родными (мама, папа, сестры, братья), реже – с родственниками (19,2 %) и другими лицами (3,3 %), а у детей, которые не заболели туберкулезом, контакт с родными был в 52,1 %, с родственниками – в 38,3 %, с другими – в 9,6 % случаев, $p < 0,005$.

Существенных отличий в характеристике семьи пациентов не отмечено и каждый третий ребенок в обеих группах был из неблагополучных семей. Но по условиям проживания выявлено, что у детей, незаболевших туберкулезом, они были несколько лучше ($p > 0,05$).

Показано, что у детей, заболевших в очагах бациллярного туберкулеза чаще отмечено отсутствие превентивного лечения (20,8 %), а также неконтролируемое ее проведение (26,7 %) и коротким курсом (46,6 %) в отличие от детей, незаболевших туберкулезом ($p < 0,05$).

Проведение превентивного лечения в условиях санаторных учреждений в 72 % случаев способствовало предупреждению развития заболевания, а из заболевших детей каждый второй ребенок получал ее в амбулаторных условиях (49,5 %), $p < 0,05$. Другие профилактические мероприятия (изоляция детей из

очага, комплексные контрольные обследования детей в очагах) не имели существенных отличий.

Отсутствие соблюдения сроков и кратности наблюдения за очагом было выше в группе детей заболевших (11,6 %), чем в группе незаболевших (2,1 %), $p = 0,01$. Кроме того, каждый третий ребенок не изолирован в санаторные учреждения, в 7–8 % случаев комплексные контрольные обследования не проведены, в 2–11 % случаев не соблюдены сроки и кратность обследования очагов.

Среди детей, заболевших туберкулезом в очагах инфекции, 44 (36,7 %) ребенка были из Сельской социально-территориальной зоны, 38 (31,7 %) – из г. Якутска, 25 (20,8 %) – из Арктической, 6 (5,0 %) – из Смешанной, 7 (5,8 %) – из Промышленной зон. Следовательно, случаи заболеваемости среди детей в очагах бациллярного туберкулеза отмечены во всех социально-территориальных зонах, но больше в Сельской зоне и г. Якутске.

Рассмотрено, из каких социально-территориальных зон были дети, у которых отмечены нарушения контрольных комплексных обследований (17 детей) и наблюдений за очагом (16). При этом выявлено, что не проводились контрольные обследования у 6 (35,2 %) детей из Арктической, у 4 (23,6 %) – из Сельской и у 7 (41,2 %) – из г. Якутска. Нарушения сроков и кратности наблюдения за очагами отмечены у 5 (31,2 %) детей из Арктической, 5 (31,2 %) – из Сельской и 6 (37,5 %) детей из г. Якутска. Следовательно, наибольший риск заболеть туберкулезом в очагах инфекции отмечен у детей при наличии близкого контакта с несколькими бациллярными больными с распространенным туберкулезом, когда не соблюдаются сроки превентивного лечения, отсутствует изоляция и нарушаются сроки и кратность наблюдения за очагом инфекции.

Наличие высокого резервуара туберкулезной инфекции на территориях с неблагоприятной эпидемической ситуацией, где средние показатели заболеваемости детей значительно превышали среднереспубликанские, а также высокая заболеваемость туберкулезом детей из неблагополучных семей диктовали необходимость принятия мер организационного характера по работе с

детьми из этой группы риска. С этой целью нами подготовлен межведомственный приказ Министерства здравоохранения РС (Я) и Министерства труда и социальной защиты РС (Я) от 11.04.2006 № 01-8/4-199 «О мероприятиях по оздоровлению детей из групп риска по заболеванию туберкулезом». Во исполнение которого с 2006 г. в районах РС (Я) работают летние оздоровительные лагеря для инфицированных МБТ детей. Для детей из групп социального риска, проживающих в очагах туберкулеза, по линии Министерства труда социальной защиты РС (Я) 2006–2010 гг. выделялись путевки детям в оздоровительный профилакторий «Сосновка».

Высокая заболеваемость туберкулезом детей из очагов инфекции и контактов с больными туберкулезом требовали проведения тщательного анализа и усиления контроля за проведением профилактических мероприятий. В ряде районов республики (Нерюнгринский, Ленский, Алданский, Вилуйский, Олекминский) и в г. Якутске стали не редки случаи отказа родителей от обследования своих детей на туберкулез, от проведения лечебно-профилактических мероприятий и изоляции детей в ДТС, что создает реальную угрозу жизни и здоровью ребенка.



Рисунок 20 – Работа с детским населением в «территориальных очагах» туберкулезной инфекции региона Крайнего Севера

В таких случаях медицинские работники не имеют возможности привлечь к ответственности родителей, нет четкого взаимодействия с отделами опеки и попечительства администраций районов. В связи с вышеуказанным, в РС (Я) нами внедрены механизмы взаимодействия учреждений здравоохранения с отделом опеки и попечительства в виде своевременного информирования последних о детях, находящихся в трудной жизненной ситуации с проживанием в очагах туберкулезной инфекции. Так, утверждена «Сигнальная карта для оповещения отдела опеки и попечительства» (Приложение Б). Кроме того, усилен контроль за работой участковых фтизио-педиатров в очагах туберкулезной инфекции и в случае заболеваемости туберкулезом детей в очагах инфекции проводился анализ каждого случая для выяснения причин с заполнением «Акта расследования случая заболевания туберкулезом ребенка (0–17 лет) в очаге туберкулезной инфекции» (Приложение В) и «Протокола эпикриза диспансерного наблюдения за детьми и подростками из очагов и контактов с бактериовыделителями» (Приложение Г).

Особое внимание также уделено работе по своевременному выявлению и профилактике туберкулеза среди детского населения в «территориальных очагах» инфекции (Аллаиховский, Анабарский, Верхневилуйский, Жиганский районы, г. Якутска), принцип организации данной работы представлен в виде схемы (рисунок 20). Все противотуберкулезные мероприятия в «территориальных очагах» проводятся в медицинских организациях трех уровней:

- 1-й – учреждения первичной медико-санитарной помощи;
- 2-й – районные противотуберкулезные диспансеры и санатории;
- 3-й – РПТД, РДТС им. Т. П. Дмитриевой, детский стационар на базе НПЦ «Фтизиатрия».

При возникновении очагов с 3 и более случаями туберкулеза приказом главного врача ЦРБ утверждается двухкратная иммунодиагностика среди детского населения. Подростки осматриваются на туберкулез 2 раза в год (весной – ФЛГ-осмотр, осенью – иммунодиагностика).

По результатам данных массового скрининга, а также первичного обследования контактных лиц, выявляются дети с впервые положительной

реакцией на иммунологические тесты, с нарастанием папулы на 6 и более мм, с гиперергическими реакциями, с медицинскими факторами риска (ХНЗЛ, сахарный диабет, инфекции мочевыводящих путей, иммунодефицитные состояния), с контактами с больными туберкулезом, выделяющими МБТ с МЛУ/ШЛУ. Этим детям все диагностические и лечебно-профилактические мероприятия проводятся в учреждениях 3-го уровня. Комплексное обследование организовывается в условиях в РПТД, где уточняется диагноз и определяется тактика дальнейшего ведения детей, проводится контроль эффективности ранее проведенного превентивного лечения.

Дети, которым исключено заболевание туберкулезом, но подтверждено наличие латентной туберкулезной инфекции и впервые выявлен туберкулез с остаточными изменениями, направляются в РДТС для изоляции, проведения превентивной терапии, лечения сопутствующих заболеваний. Детям, больным туберкулезом, химиотерапия проводится в условиях стационара в соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза и риска МЛУ. Также в «территориальные очаги» осуществляются выезды специалистов РПТД с целью оказания практической и организационно-методической помощи. В отдельных населенных пунктах «территориальных очагов» организовывается работа комиссий с участием органов местного самоуправления, проводятся обучающие семинары для медицинского персонала.

Об эффективности проведенной работы свидетельствуют ежегодный прирост охвата санаторным оздоровлением детей из «территориальных очагов» инфекции в 2015–2017 гг. по сравнению с 2012–2014 гг. на 15,5 % (в эпидемиологически благополучных районах – 4,3 %, $p < 0,05$), снижение показателя заболеваемости туберкулезом среди детского населения в бациллярных очагах РС (Я) в 3 раза (1-й период – 902,1, 2-й период – 297 на 100 000 контактирующих, $p < 0,05$) и в 2,5 раза – в «территориальных очагах» туберкулезной инфекции (2012–2014 гг. – $144,7 \pm 38,1$, 2015–2017 гг. – $59,5 \pm 23,5$ на 100 000 контактирующих, $p < 0,05$).

РЕЗЮМЕ

Усиление организации работы по раннему выявлению туберкулеза у детей позволяет повысить охват профилактическими осмотрами, а использование современного теста с АТР обеспечивает более качественный отбор детей в группы риска по туберкулезу. Проба с АТР имеет высокую диагностическую ценность при определении детей на диспансерный учет, назначении превентивного лечения, а также в диагностике активного туберкулеза у детей.

Мероприятия по организации качественной работы по транспортировке, хранению вакцины БЦЖ, контроль соблюдения требований «холодовой цепи» позволили повысить качество вакцинации БЦЖ, а мероприятия по предупреждению развития осложнений на прививки против туберкулеза и переход в 2009 г. на вакцинацию новорожденных вакциной БЦЖ-М способствовали снижению частоты осложнений. Принятие мер организационного характера способствует снижению показателей заболеваемости туберкулезом среди детей в очагах инфекции и на территориях с неблагоприятной эпидемической ситуацией.

ГЛАВА 5 ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА В ПЕРИОД ВНЕДРЕНИЯ НОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И СТАНДАРТНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ

5.1 Эпидемиологические аспекты заболевания туберкулезом и методы его выявления у детей

Для решения 6-й задачи в данной главе рассмотрена характеристика туберкулеза органов дыхания у 272 больных, находившихся на стационарном лечении в детских отделениях ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» в 2013–2016 гг.

По возрастному составу пациенты распределены следующим образом: 0–2 года – 40 (14,7 %), 3–6 лет – 88 (32,4 %), 7–14 – 79 (29 %), 15–17 лет – 65 (23,9 %) детей.

Подавляющее большинство детей имели рубчики после вакцинации и ревакцинации БЦЖ ($n = 267/98,2\%$).

Туберкулез у 241 (88,6 %) из 272 детей выявлен при профилактических осмотрах, у 31 (11,4 %) – при обращении за медицинской помощью, ($p < 0,05$), что расходится с данными других авторов [62; 79], отмечавших в РС (Я) достаточно высокую частоту выявления туберкулеза у детей при обращении за медицинской помощью (18,2–20 %). Из 241 пациента, выявленного при профилактических осмотрах, у 128 (53,1 %) заболевание установлено при прохождении массового скрининга на туберкулез, у 113 (46,9 %) – при привлечении на обследование в ПТД по поводу контакта с больным туберкулезом ($p = 0,16$).

Отмечены некоторые отличия в методах выявления заболевания у детей в зависимости от возраста. Так, у детей в возрасте 0–2 и 3–6 лет заболевание преимущественно выявлено при привлечении на обследование в ПТД по поводу контакта с больным туберкулезом, что отмечено у 25 из 40 (62,5 %) и 45 из 88 (51,1 %) больных, соответственно. У детей 7–14 лет заболевание одинаково часто выявлено при массовом скрининге на туберкулез и привлечении на

обследование по контакту с больным (по 32 случая или 40,5 %), а у подростков – при профилактических осмотрах (42 или 64,6 %), $p = 0,003$. При обращении за медицинской помощью заболевание чаще выявлялось у детей старших возрастных групп, в т.ч. 15 (48,4 %) из 31 составили пациенты 7–14 лет, 12 (38,7 %) – 15–17 лет и лишь 4 (12,9 %) – дети младших возрастных групп (0–2 и 3–6 лет) ($p < 0,05$).

Анализ данных анамнеза позволил выявить наличие контакта с больными туберкулезом у 169 (62,1 %) из 272 детей, контакт не установлен у 103 (37,9 %) пациентов, $p < 0,05$ (таблица 40). У подавляющего большинства детей в возрасте 0–2 года ($n = 34/85$ %) и у 2/3 пациентов 3–6 и 7–14 лет (69,3 % и 65,8 % соответственно) установлен контакт с больным туберкулезом, а у подростков – лишь в 1/3 (33,8 %) случаев.

Таблица 40 – Распределение пациентов по возрасту и контакту с больными туберкулезом, n (%)

Возраст (лет)	Всего	Контакт с больным ТБ установлен		Контакт с больным ТБ не установлен		Р
		Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
0–2	40	34	85,0	6	15,0	0,00000
3–6	88	61	69,3	27	30,7	0,00000
7–14	79	52	65,8	27	34,2	0,00007
15–17	65	22	33,8	43	66,2	0,00002
Итого	272	169	62,1	103	37,9	$< 0,05$
Примечание: р – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп с установленным и не установленным контактом с больным ТБ с использованием критерия χ^2 Пирсона.						

Источник инфекции оставался неизвестным чаще у пациентов старшего возраста: у 66,2 % подростков, у 34,2 – пациентов 7–14 лет и только у 15 % детей в возрасте до 2 лет ($p < 0,05$). Следовательно, чем старше ребенок, тем меньше шанс установить источник инфекции ($p < 0,005$, ОШ = 2,72, 95 % ДИ 1,63–4,55).

Родители были источниками инфекции у более чем половины детей в возрасте 0–2 года (58,8 %), что отмечено чаще, чем в других возрастных группах ($p < 0,05$) (таблица 41). У детей 3–6 и 7–14 лет контакт у каждого второго был с больным туберкулезом родственником ($p < 0,05$).

Таблица 41 – Источники инфекции у детей, n (%)

Возраст	Контакт с больным ТБ установлен	В т. ч.		
		родители, братья, сестры	другие родственники	прочие контакты
0–2	34	20 (58,8 ± 8,4)*	8 (23,5 ± 7,2)	6 (17,7 ± 6,5)
3–6	61	19 (31,1 ± 5,9)	31 (50,9 ± 6,4)**	11 (18,0 ± 4,9)
7–14	52	15 (28,8 ± 6,2)	25 (48,1 ± 6,9)	12 (23,1 ± 5,8)
15–17	22	6 (27,3 ± 9,4)	4 (18,2 ± 8,2)	12 (54,5 ± 10,6)***
Итого:	169	60 (35,5 ± 3,6)	68 (40,2 ± 3,7)	41 (24,3 ± 3,3)
Примечание: Различие достоверное ($p < 0,05$) * – при сравнении групп пациентов 0–2 года с группой детей других возрастов; ** – при сравнении детей 3–6 лет с группой других возрастов; *** – при сравнении пациентов 15–17 лет с детьми других возрастных групп по критерию χ^2 Пирсона.				

Прочие контакты (соседи, одноклассники, друзья, знакомые) отмечены чаще у подростков (54,5 %), чем у детей других возрастных групп (17,7–23,1 %), ($r = 0,882$, $p = 0,05$).

У 102 (60,3 %) из 169 отмечался ИТЛ, у 26 (15,4 %) – ДТЛ, у 14 (8,3 %) – ОТЛ, у 13 (7,7 %) – ФКТ, у 10 (6,0 %) – казеозная пневмония, у 4 (2,3 %) – туберкулема. Следовательно, у источников инфекции отмечены различные формы туберкулеза органов дыхания.

Установлено, что для детей наибольшую опасность представляли бактериовыделители. Об этом свидетельствует то, что 149 (88,2 %) из 169 известных источников заражения были бактериовыделителями и только 20 (11,8 %) не выделяли МБТ ($p < 0,05$).

Анализ характеристики лекарственной чувствительности МБТ у 149 бактериовыделителей источников заражения детей показал, что несколько

чаще они выделяли чувствительные к лекарственным препаратам микобактерии туберкулеза (88/59 %), реже – устойчивые (61/41 %), $p = 0,001$.

Из таблицы 42 следует, что в 34,2 % (51 из 149) случаев у источников заражения детей отмечены МБТ с МЛУ/ШЛУ, значительно реже – МБТ с моно- и полирезистентностью (4,7 и 2 %). При этом почти у каждого второго ребенка 0–2 и 3–6 лет и третьего ребенка в возрасте 7–14 лет источник инфекции выделял МБТ с МЛУ/ШЛУ.

Таблица 42 – Характеристика МБТ у источников заражения детей, n (%)

Возраст (лет)	Источник МБТ (+)	в т. ч. МБТ с:			
		ЛЧ к ПТП	МЛУ/ШЛУ	Монорезистентностью	Полирезистентностью
0–2	32	16 (50)	14 (43,8)	1 (3,1)	1 (3,1)
3–6	54	27 (50,0)	23 (42,6)	3 (5,6)	1 (1,8)
7–14	47	33 (70,2)	11 (23,4)	2 (4,3)	1 (2,1)
15–17	16	12 (37,5)	3 (18,8)	1 (6,3)	0
Итого	149	88 (59)	51 (34,2)	7 (4,7)	3 (2)

У детей 15–17 лет источники инфекции чаще имели ЛЧ штаммы МБТ и лишь в единичных случаях – МБТ с МЛУ/ШЛУ. Следовательно, дети в младших возрастных группах в значительной степени были инфицированы МБТ с МЛУ/ШЛУ, а значит, имели туберкулез с первичной множественной лекарственной устойчивостью.

Для иллюстрации влияния экзогенной суперинфекции на развитие заболевания у ребенка раннего возраста приводим следующее наблюдение:

Пациент Ш., возраст 6 мес., находился на лечении в детском отделении ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» с 11.07.2015 по 18.03.2016 с клиническим диагнозом: первичный туберкулезный комплекс S₂ правого легкого в фазе инфильтрации, МТБ (+).

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей в первой половине с токсикозом. Рос и развивался в соответствии с возрастом, с рождения находится на искусственном вскармливании. Перенесенные заболевания: ОРВИ,

гнойный конъюнктивит, экссудативно-катаральный диатез в течение первого месяца жизни. Вакцинирован БЦЖ, рубчик размером 4×2 мм в диаметре.

Эпидемиологический анамнез: у отца ребенка 04.06.2015 выявлен инфильтративный туберкулез легких в фазе распада, МБТ (+). Лекарственная чувствительность сохранена ко всем ПТП. Результат ФЛГ-осмотра матери от 12.06.2015 – норма.

При взятии ребенка на учет в IVA ГДУ реакция на пробу Манту с 2ТЕ – папула 11 мм, на пробу с АТР – 13 мм.

Для дообследования и лечения ребенок направлен в ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия».

При поступлении жалоб не предъявляли. Самочувствие ребенка и общее состояние – средней степени тяжести. Кожные покровы и слизистые чистые, бледно-розовые, умеренно влажные. Физическое развитие среднее, гармоничное, правильного телосложения, рост 63 см, вес 7 530 г. Грудная клетка правильной формы. Легкие участвуют в акте дыхания равномерно, дыхание пузрьное, хрипов нет. Сердечные тоны ритмичные, шумов нет, пульс – 134 уд. в минуту. Живот мягкий при пальпации, безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. Увеличены до второго размера шейные, подмышечные и паховые группы лимфатических узлов, плотноэластической консистенции, безболезненные, без периаденита, не спаяны с окружающими тканями.

На РКТ органов грудной клетки от 10.07.2015 (рисунок 21 а и б)



а)



б)

Рисунок 21 – а) В S₂ правого легкого определяется участок уплотнения легочной ткани гомогенной структуры. б) Корень правого легкого расширен, в верхнем средостении в паравазальном, ретрокавальном, трахеобронхиальном пространствах определяется конгломерат лимфатических узлов гомогенной структуры

В клиническом анализе крови незначительный лейкоцитоз – $10,1 \times 10^9/\text{л}$, относительная лимфопения – 12 %, СОЭ – 21 мм/ч. В анализе мочи, биохимических показателях функции печени и почек патологии не выявлено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек от 13.07.2015 г.: печень не увеличена, структура ее однородная, эхогенность средняя; со стороны желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки и почек патологии не выявлено.

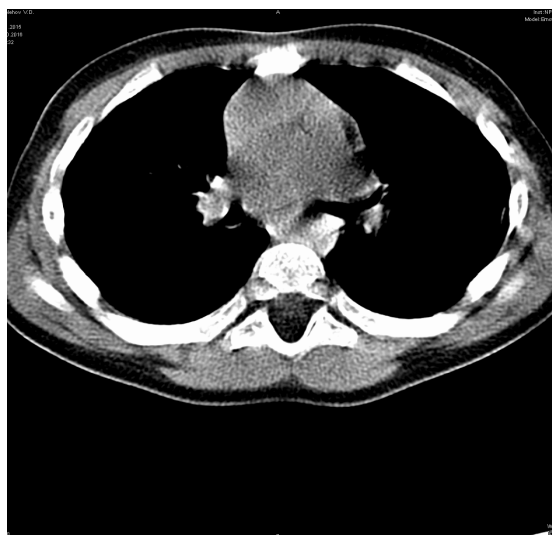
Проведено микробиологическое исследование смывов из верхних дыхательных путей трехкратно: методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены; методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружены; методом посева на твердых средах обнаружено 2 КОЕ, МБТ чувствительные ко всем ПТП.

Ребенку было назначено лечение с учетом результатов ТЛЧ, препараты назначали в соответствии с возрастными суточными дозировками. Интенсивная

фаза по I РХТ продолжалась 3 месяца, использовали четыре ПТП (Н, R, Z, E). В фазу продолжения 4 месяца ребенок получал два ПТП (Н, R). Клинический анализ крови и мочи за весь период стационарного лечения был без патологических изменений. Контрольное РКТ-исследование органов грудной клетки проводили через 3, 5 месяцев лечения и в конце химиотерапии (рисунок 22 а и б).



а)



б)

Рисунок 22 – а) В динамике отмечается полное рассасывание участка уплотнения в S 2 правого легкого. б) Уменьшение размеров лимфатических узлов средостения, формирование кальцинатов в проекции бронхопульмональных лимфоузлов в правом корне

В конце химиотерапии отмечено рассасывание участка уплотнения в S₂ правого легкого, уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов и их уплотнение, формирование кальцинатов.

Результаты иммунологических тестов: РМ с ТЕ папула – 6 мм, проба с АТР – 4 мм. В результате химиотерапии достигнута эффективность лечения, подтвержденная бактериологически. Ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой с диагнозом: первичный туберкулезный комплекс S₂ правого легкого в фазе уплотнения и рассасывания, МТБ (–).

Данный клинический пример свидетельствует о заболевании туберкулезом ребенка раннего возраста, вакцинированного БЦЖ, но имевшего тесный контакт с бациллярным больным. Привлечение на обследование в ПТД по контакту с отцом позволило выявить у ребенка туберкулез. Данный клинический пример свидетельствует, что ребенка выписали из родильного отделения в необследованный очаг туберкулеза.

У 224 (82,4 %) из 272 детей выявление заболевания совпало с регистрацией впервые положительной пробы на туберкулин, а 48 (17,6 %) – были инфицированы в сроки более 12 месяцев. При этом выявлены существенные различия в частоте регистрации у детей впервые положительной РМ с 2ТЕ на момент начала заболевания в зависимости от возраста. Так, 39 (97,5 %) из 40 пациентов в возрасте 0–2 года выявлены в периоде первичного инфицирования. Среди детей 3–6 лет в периоде «виража» заболевание выявлено у 54 (61,4 %) из 88 детей, 7–14 лет – у 39 (49,4 %) из 79, 15–17 лет – у 42 (64,6 %) из 65 детей. Показано, что среди детей в возрасте 0–2 года инфицированным более 1 года был лишь 1 (2,5 %) ребенок, а среди детей 3–6 лет – 34 (38,6 %), 7–14 – 40 (50,6 %), 15–17 лет – 23 (35,4 %). Полученные нами данные отличаются от результатов исследований других авторов, проведенных ранее в РС (Я), которые наблюдали наличие «виража» на момент выявления заболевания у детей в 11,7–42,1 % случаев [62, 78].

Средние сроки выявления заболевания от момента регистрации первичного инфицирования у детей 0–2 и 3–6 лет составили соответственно $(1,5 \pm 0,1)$ и $(4,1 \pm 0,7)$ мес., у пациентов 7–14 и 15–17 лет – $(11,4 \pm 2,6)$ и $(17,5 \pm 1,5)$ мес. соответственно ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об опасности экзогенной суперинфекции для детей, а риск первичного инфицирования и заболевания при контакте с больным туберкулезом выше у детей до 3 лет и подростков.

Для иллюстрации развития заболевания у детей в период первичного инфицирования, приводим следующее наблюдение:

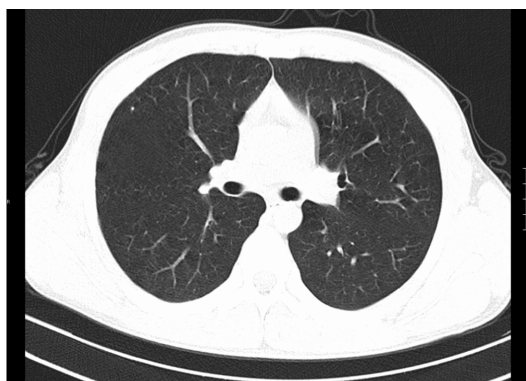
Пациент Л., 13 лет, находился на стационарном лечении в ГБУ РС (Я) НПЦ

«Фтизиатрия» с 22.03.2013 по 07.11.2013 с клиническим диагнозом первичный туберкулезный комплекс S₃ правого легкого в фазе уплотнения, МБТ (–).

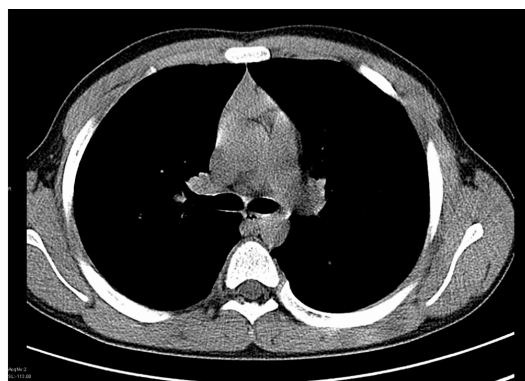
Анамнез жизни: родился от 3 беременности и родов, протекавших без осложнений, на грудном вскармливании находился до 6 месяцев, рос и развивался в соответствии с возрастом. Перенесенные заболевания: ОРВИ, коревая краснуха в возрасте 3 лет, острый бронхит, ангина. Аллергологический анамнез не отягощен. Вакцинирован БЦЖ в роддоме, рубчик 4 × 4 мм в диаметре, в 7 лет ревакцинирован, рубчик 2 × 3 мм в диаметре. Контакт с больным туберкулезом не установлен.

Ежегодно проходил туберкулинодиагностику, все предыдущие пробы Манту с 2ТЕ – отрицательные. Направлен в ПТД на обследование с появлением впервые гиперергической пробы Манту с 2ТЕ от 05.03.2013, результат – 18 мм. При обследовании в ПТД проба с АТР – 18 мм от 11.03.2013.

На РКТ органов грудной клетки от 27.02.2013 г. (рисунок 23 а и б).



а)



б)

Рисунок 23 – а) В S₃ правого легкого определяется мелкий плотный очаг.
б) В области бифуркации лимфоузел размером 0,9 см, ретрокавальный до 0,8 см, бронхопульмональный справа до 1 см, паратрахеальный до 0,8 см.

Визуализируется кальцинат боталлова протока

Для дообследования и лечения пациент направлен в детское отделение НПЦ «Фтизиатрия». При поступлении в стационар жалоб не предъявляет, самочувствие

удовлетворительное. Симптомов интоксикации не отмечено. Кожа и слизистые чистые. Физическое развитие среднее, гармоничное, рост 141 см, вес 40,8 кг. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 60 ударов в минуту, артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

В клинических анализах крови и мочи без патологических изменений. Биохимические показатели функции печени, почек в норме. УЗИ органов брюшной полости и почек от 25.03.2013 патологии не выявило. В мокроте методом микроскопии по Цилю – Нельсену, люминесцентной микроскопии, посева на твердые среды МБТ не обнаружены. Методом ПЦР в режиме реального времени в мокроте ДНК МБТ не выявлено.

Пациенту назначено лечение по III РХТ, в интенсивной фазе лечения получил два месяца 4 ПТП (Н, R, Z, E), в фазу продолжения четыре месяца ребенок получал 2 ПТП (Н, R). Переносимость химиотерапии была удовлетворительной. Контрольные исследования клинических анализов крови и мочи, биохимических анализов крови проводили ежемесячно, рентгенологические исследования – через 2, 5 месяцев и в конце лечения.

На РКТ органов грудной клетки от 01.11.2013 (рисунок 24 а и б).



а)



б)

Рисунок 24 – а) и б) В структуре верхнего средостения прослеживаются кальцинаты паравазальной, бронхопульмональной и бифуркационной группы лимфоузлов

При выписке: в весе прибавил 600 г, РМ с 2ТЕ от 25.10.2013 – 12 мм, проба с АТР от 29.10.2013 г. – 10 мм. Выписан 07.11.2013 домой в удовлетворительном состоянии с окончанием срока лечения.

Данный клинический пример свидетельствует о выявлении туберкулеза у ребенка 13 лет в периоде первичного инфицирования с благоприятным течением и исходом заболевания.

Таким образом, высокая частота контакта у детей с больными, выделяющими МБТ с МЛУ/ШЛУ (34,2 %), является причиной их инфицирования и высоким риском развития туберкулеза с первичной множественной лекарственной устойчивостью. Принимая во внимание, что в последние годы в Республике Саха (Якутия) отмечается рост в 1,8 раза доли впервые выявленных больных с МЛУ МБТ и в 1,3 раза пациентов с МЛУ МБТ среди контингента больных активным туберкулезом [15; 260], возможно прогнозировать такую же ситуацию и среди детского населения республики. В 82,4 % случаев выявление заболевания совпало с регистрацией впервые положительной реакции на туберкулин. Туберкулез органов дыхания у детей в основном выявлялся при

профилактических осмотрах ($n = 241/88,6 \%$), значительно реже – по обращаемости ($n = 31/11,4 \%$). Среди больных, выявленных при профилактических осмотрах, у $53,1 \%$ заболевание установлено при массовых скринингах на туберкулез, у $46,9 \%$ – при привлечении на обследование в ПТД по поводу контакта с больным туберкулезом.

5.2 Клинико-рентгенологические и лабораторные проявления туберкулеза органов дыхания у детей в зависимости от возраста

В структуре клинических форм туберкулеза у наблюдаемых пациентов преобладали первичные формы туберкулеза (ТВГЛУ и ПТК), что отмечено, соответственно, у 132 ($48,5 \%$) и 65 ($23,9 \%$) из 272 больных (таблица 43). У больных выявлены отличия структуры клинических форм туберкулеза в зависимости от возраста. Так, у детей 0–2 и 3–6 лет регистрировали первичные формы туберкулеза (ТВГЛУ, ПТК).

Таблица 43 – Структура клинических форм туберкулеза, n (%)

Форма	Всего пациентов	0–2 года	3–6 лет	7–14 лет	15–17 лет
ТВГЛУ	132 (48,5)	30 (75,0)	56 (63,6)	42 (53,2)	4 (6,2)
ПТК	65 (23,9)	10 (25,0)	32 (36,4)	21 (26,5)	2 (3,1)
ОТЛ	29 (10,7)	0	0	6 (7,6)	23 (35,4)
ИТЛ	36 (13,2)	0	0	8 (10,1)	28 (43,1)
ДТЛ	7 (2,6)	0	0	1 (1,3)	6 (9,2)
Туберкулема	1 (0,4)	0	0	0	1 (1,5)
Казеозная пневмония	2 (0,7)	0	0	1 (1,3)	1 (1,5)
Итого	272 (100)	40 (100)	88 (100)	79 (100)	65 (100)

У детей более старшего возраста (7–14 лет) выявлены как первичные (ТВГЛУ и ПТК), так и вторичные формы туберкулеза (ОТЛ, ИТЛ, ДТЛ).

У подростков чаще выявлены ИТЛ и ОТЛ, значительно реже – первичные (ТВГЛУ, ПТК) и другие формы туберкулеза. Сопоставление полученных данных с результатами ранее проведенных в РС (Я) исследований показало наличие роста частоты регистрации ПТК (23,9 %), что по данным других авторов составляло лишь 7,1 % [62, 79].

Туберкулезный процесс у детей и подростков, сопровождающийся распадом легочной ткани и обсеменением, в фазе уплотнения и рассасывания, как правило, свидетельствует о несвоевременном выявлении заболевания.

По нашим данным, туберкулез у детей в основном был в фазе инфильтрации, что отмечено у 126 (46,3 %) пациентов, в фазе обсеменения – у 68 (25,0 %), в фазе уплотнения и рассасывания – у 46 (16,9 %). Туберкулезный процесс в фазе распада отмечен у 32 (11,8 %) детей, в т. ч. у 2 (6,2 %) – в возрасте 0–2 года, у 8 (25,0 %) – 7–14 лет и у 22 (68,7 %) пациентов 15–17 лет. Следовательно, деструктивные изменения в легких преимущественно отмечены у детей подросткового возраста.

У 49 (24,8 %) из 197 детей с первичными формами туберкулеза отмечены элементы прогрессирования специфического процесса. Так, у 30 (22,7 %) из 132 детей с ТВГЛУ и 6 (9,2 %) из 65 пациентов с ПТК в легких выявлялись единичные специфические очаги лимфогенного отсева. Множественные очаги лимфогенной диссеминации отмечены у 4 (3 %) из 132 детей с ТВГЛУ и у 2 (3,1 %) из 65 – с ПТК.

Очаги гематогенной диссеминации в легких наблюдались у 2 детей с ТВГЛУ в возрасте 0–2 года, у которых отмечена генерализация процесса с множественной ее локализацией.

Очаги бронхогенной диссеминации при ТВГЛУ отмечены у 3 пациентов, а также при ПТК у 2 пациентов в возрасте 7–14 лет. Бронхолегочное поражение регистрировалось у 11 детей, в т. ч. по 4 случая среди детей 0–2 и 3–6 лет, а также у 3 детей 7–14 лет. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у 4 (3,0 %) из 132 и ПТК у 5 (7,7 %) из 65 больных осложнились экссудативным плевритом у детей 3–6 и 7–14 лет. Экссудативный плеврит также наблюдался у 2 больных

15–17 лет с ИТЛ и ПТК.

Таким образом, распространенные процессы и осложненное течение туберкулеза органов дыхания встречались чаще у детей раннего возраста и подростков, у каждого четвертого больного первичными формами туберкулеза отмечены единичные очаги лимфогенного отсева в легких, что при обычном рентгенологическом исследовании не выявлялось и стало возможным благодаря применению РКТ-исследования.

Частота регистрации различной симптоматики и их сочетания у детей различных возрастных групп представлена на рисунке 25.

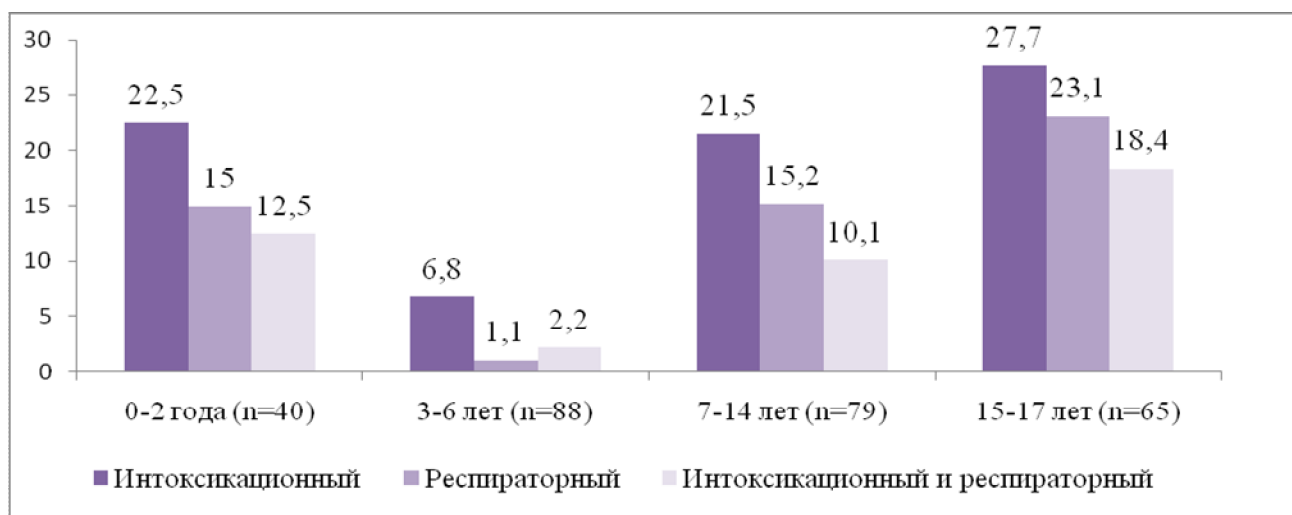


Рисунок 25 – Клиническая симптоматика в зависимости от возраста (%)

При поступлении в стационар у 96 (35,3 %) из 272 больных отмечены различные проявления заболевания в виде симптомов интоксикационного и респираторного характера и их сочетания. Во всех возрастных группах преобладала интоксикационная симптоматика, которая отмечена у детей 0–2 года в 22,5 %, 3–6 лет – в 6,8 %, 7–14 – в 21,5 %, 15–17 – в 27,7 % случаев. Наиболее скудными клинические проявления туберкулеза были у детей 3–6 лет, чем в других возрастных группах ($p < 0,05$). У детей 7–14 лет также преобладали симптомы интоксикации (21,5 %), а респираторная симптоматика заболевания чаще отмечалась у подростков ($p < 0,05$). Установлено также, что

интоксикационные и респираторные проявления заболевания (27,7 и 23,1 %, соответственно) и их сочетание чаще отмечены также у подростков (18,4 %), чем у детей других возрастных групп ($p < 0,05$).

Среди симптомов интоксикации у детей чаще выявлены бледность кожных покровов (у 55 из 96), вялость и слабость (48), снижение массы тела (44) (таблица 44). Из респираторных проявлений заболевания преобладали кашель (41), ослабленное дыхание (23) и хрипы (14).

Таблица 44 – Клинические проявления туберкулеза у детей различных возрастных групп при поступлении в стационар, n (%)

Клинические симптомы	Всего	Возраст (лет)				p
		0–2 (n = 40)	3–6 (n = 88)	7–14 (n = 79)	15–17 (n = 65)	
Повышение температуры тела до фебрильных цифр	33	6 (15)	4 (3,4)	11 (13,9)	12 (18,5)	0,052
Быстрая утомляемость	29	6 (15)	5 (5,7)	10 (12,7)	8 (12,3)	0,308
Вялость, слабость	48	9 (22,5)	6 (6,8)*	15 (19)	18 (28,1)	0,005
Бледность кожных покровов	55	14 (35)	6 (6,8)*	19 (24,1)	16 (24,6)	0,001
Снижение массы тела	44	7 (17,5)	3 (3,4)*	20 (25,3)	14 (21,5)	0,001
Кашель	41	8 (20,0)	1 (1,1)*	14 (17,7)	18 (27,7)	0,001
Боли в груди	11	1 (2,5)	—	7 (8,9)	3 (4,6)	0,033
Ослабленное дыхание	23	4 (10,0)	2 (2,2)*	9 (11,4)	10 (15,4)	0,004
Хрипы	14	2 (5)	1 (1,1)*	5 (6,3)	7 (10,8)	0,027
Примечание: * – различие достоверное ($p < 0,05$), при сравнении группы детей 3–6 лет с детьми других возрастов с использованием критерия χ^2 Пирсона.						

Ослабленное дыхание наблюдалось у 23 (8,4 %) детей, в т.ч. связанное с наличием экссудата в плевральной полости у 11 (47,8 %), ателектаза – у 8 (34,8 %), обструктивного синдрома – у 4 (17,4 %) больных.

Среди симптомов интоксикации у детей в возрасте 0–2 года преобладали бледность кожных покровов ($n = 14/35 \%$), вялость ($n = 9/22,5 \%$), а среди респираторных – кашель ($n = 8/20 \%$). У детей 3–6 лет – клиническая симптоматика заболевания наблюдалась в единичных случаях. Среди симптомов интоксикационного характера у детей 7–14 лет отмечены бледность кожных покровов ($n = 19/42,1 \%$), снижение массы тела у каждого четвертого пациента ($n = 20/25,3 \%$), из респираторных – кашель ($n = 14/17,7 \%$), при аускультации – ослабленное дыхание ($n = 9/11,4 \%$). У детей 15–17 лет чаще отмечены симптомы как интоксикационного, так и респираторного характера, в т. ч. общая слабость ($n = 18/28,1 \%$), снижение массы тела ($n = 14/21,5 \%$), кашель ($n = 18/27,7 \%$), ослабленное дыхание ($n = 10/15,4 \%$).

Следует отдельно отметить, что у 90 (33,1 %) из 272 детей наблюдалась микрополиадения, увеличенными были 4–5 групп периферических лимфатических узлов. В основном наблюдалось увеличение подчелюстных ($n = 28/31,1 \%$), задних шейных ($n = 16/17,8 \%$), передних шейных ($n = 12/13,3 \%$), подмышечных (9/10 %) групп лимфатических узлов. В большинстве случаев ($n = 77/85,6 \%$) размеры лимфоузлов были от 2 до 10 мм в диаметре, характеризовались мягкой плотностью и безболезненностью при пальпации. Нужно отметить, что микрополиадения у каждого третьего пациента ($n = 32/35,5 \%$) была связана с наличием кариеса зубов и патологией лор-органов.

При поступлении в стационар 41 (15,1 %) ребенок из 272 предъявлял жалобы на кашель, у 23 (56,1 %) он был длительным (более 3–4 недель) и с наличием мокроты. При этом у 13 (56,5 %) из них отмечен ИТЛ в фазе распада, у 5 (21,7 %) – ПТК, у 1 (4,3 %) – казеозная пневмония, у 4 (17,3 %) – ТВГЛУ.

Проведение бронхоскопии 23 пациентам было продиктовано необходимостью диагностики и оценки состояния бронхиального дерева. При этом у 2 (8,7 %) пациентов патология отсутствовала, а у 21 (91,3 %) отмечены различные изменения трахеобронхиального дерева. В основном выявлены признаки неспецифического эндобронхита, в т. ч. у 13 (56,5 %) – катаральный эндобронхит 1-й, у 4 (17,4 %) – 2-й степени, у 1 (4,4 %) – гнойный эндобронхит.

Стеноз бронхов выявлен у 3 (13 %) пациентов, в т. ч. у 2 из них обусловленный воспалительным процессом, у 1 – сдавлением стенки бронхов увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами. Выявленные воспалительные изменения при поступлении в стационар свидетельствовали о необходимости проведения санационной терапии трахеобронхиального дерева.

Таким образом, туберкулез органов дыхания у подавляющего большинства (64,7 %) больных протекает бессимптомно. Клинические проявления заболевания отмечены у 35,3 % пациентов, чаще при распространенных и осложненных формах туберкулеза. Наиболее часто проявления интоксикационного синдрома отмечены у детей 0–2 года и старше 7 лет, сочетание респираторных и интоксикационных проявлений заболевания – у подростков. Следовательно, чем старше ребенок, тем более выражены клинические проявления туберкулеза на момент выявления заболевания.

В соответствии со стандартами, указанными в «Федеральных клинических рекомендациях по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза» [229], 272 больных туберкулезом органов дыхания при поступлении в стационар были обследованы бактериологическими методами, применение которых позволило выявить среди них 39 (14,3 %) бактериовыделителей. Из них у 15 (38,4 %) бактериовыделение подтверждено бактериоскопией и посевом мокроты на плотные питательные среды, у 2 (5,1 %) – бактериоскопией и посевом мокроты на жидкие питательные среды, у 16 (41,0 %) – только культуральным методом на плотных, у 6 (15,4 %) – на жидких питательных средах. Бактериовыделителей, выявленных только методом микроскопии, не отмечено.

Молекулярно-генетическими методами было обследовано 236 (86,7 %) из 272 пациентов. При этом ДНК МБТ выявлены у 35 (14,8 ± 2,3 %) из них, в т. ч. в мокроте 5 больных с отсутствием бактериовыделения, в плевральной жидкости – у 1, в мокроте и спинномозговой жидкости еще у 1 пациента.

Среди 39 пациентов, выделяющих МБТ, детей в возрасте 0–2 года было 3 (7,7 %), 3–6 лет – 0, 7–14 лет – 8 (20,5 %), 15–17 – 28 (71,8 %), ($p = 0,001$).

Результаты нашего исследования отличаются от данных других авторов [63, 79], которые отмечали бактериовыделение у детей 0–6 лет в 2–6 % случаев, 7–14 лет – в 10,2–15,3 %, 15–17 лет – в 50 % случаев. Следовательно, по нашим данным, имеет место высокая частота бактериовыделения у детей старших возрастных групп. Метод посева мокроты был более эффективным, чем бактериоскопия, а использование новых технологий (ВАСТЕС MGIT 960, ПЦР-диагностики в режиме реального времени) способствовало повышению выявления бактериовыделителей и этиологического подтверждения заболевания у детей.

Интенсивность роста культур МБТ, свидетельствующая о массивности бактериовыделения, в основном составила 1–20 колониеобразующих единиц (КОЕ), что отмечено у 24 ($61,5 \pm 7,7$ %) из 39 больных. Массивное бактериовыделение отмечено у 9 ($23,1 \pm 6,7$ %) пациентов с 21–100 КОЕ и у 6 ($15,4 \pm 5,7$ %) – с более 100 КОЕ, ($p < 0,05$). Следовательно, у детей чаще отмечался «скудный» характер бактериовыделения.

Анализ структуры клинических форм туберкулеза у детей с бактериовыделением показал преобладание у них инфильтративной формы, что отмечено у 23 (58,9 %) из 39 больных, в т. ч. у 4 (17,4 %) – 2-сторонний процесс. Также бактериовыделение выявлено у 5 пациентов с ОТЛ и ДТЛ, у 2 – с ТВГЛУ, ПТК и казеозной пневмонией.

У 28 (71,8 %) пациентов из 39 с бактериовыделением отмечен туберкулезный процесс в фазе распада и обсеменения. У 2 больных ТВГЛУ с бактериовыделением отмечено наличие бронхолегочного поражения. Следовательно, у детей, выделяющих МБТ, наблюдался распространенный туберкулезный процесс.

Проанализированы показатели соотношения больных туберкулезом с бактериовыделением и деструкцией легочной ткани. Считается, что бактериовыделение должно быть у всех больных с деструкцией легочной ткани. Мы рассмотрели это соотношение у 39 бактериовыделителей и 32 пациентов с деструкцией легких. При этом выявлено, что бактериовыделение отмечено лишь у 25 (64,1 %) пациентов с деструкцией легочной ткани, в т. ч. 18 (72,0 %) из них

составили дети 15–17 лет и только 7 (28 %) – других возрастов ($p = 0,0009$). А у 14 (35,9 %) из 39 бактериовыделителей деструктивные изменения в легких отсутствовали и среди них подавляющее большинство ($n = 10/71,4$ %) составили также подростки. Следует отметить, что у 7 (21,8 %) детей с деструктивными изменениями в легких бактериовыделение не обнаружено. Полученные данные могут свидетельствовать о некачественном сборе материала на бактериологическое исследование, чаще у детей, чем у подростков.

У 23 (59 %) из 39 бактериовыделителей выявлены ЛЧ МБТ, у 16 (41 %) – ЛУ МБТ. При этом у 1/3 пациентов отмечены МБТ с МЛУ/ШЛУ, в 2,6 % случаев – МБТ с монорезистентностью, в 5,1 % – с полирезистентностью (таблица 45). В нашем наблюдении, среди пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ преобладали дети в возрасте 0–2 года (33,3 %) и подростки (35,7 %).

Таблица 45 – Характеристика лекарственной чувствительности МБТ у пациентов, n (%)

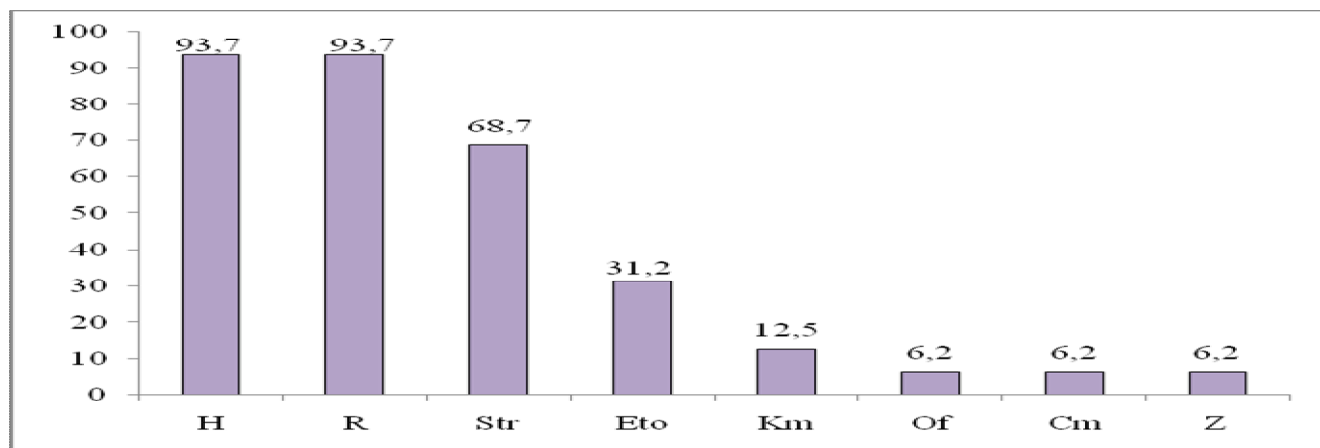
Возраст (лет)	Пациенты с МБТ (+)	в т. ч. МБТ с:			
		ЛЧ к ПТП	МЛУ/ШЛУ	Монорезистентностью	Полирезистентностью
0–2	3	0	1 (33,3)	0	0
3–6	0	0	0	0	0
7–14	8	4 (50)	2 (25)	0	2 (25)
15–17	28	17 (60,7)	10 (35,7)	1 (3,6)	0
Итого	39	23 (59)	13 (33,3)	1 (2,6)	2 (5,1)

У детей других возрастных групп МБТ с МЛУ/ШЛУ выявлены в единичных случаях. Необходимо отметить, что среди пациентов 15–17 был 1 больной с ШЛУ МБТ, в связи с чем он включен в группу больных с МЛУ/ШЛУ.

Распределение 13 пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ по месту жительства показало, что такие больные чаще выявлялись в Сельской социально-территориальной зоне (5/38,4 %), г. Якутске (3/23,1 %) и Промышленной зоне (2/15,4 %), а в других – в единичных случаях.

В подавляющем большинстве случаев у детей выявлена ЛУ МБТ к ПТП

основного ряда, такой же спектр ЛУ МБТ отметили и другие авторы среди взрослого населения в РС (Я) [15, 260]. По нашим данным, наиболее часто у детей отмечена ЛУ к H, R и Str, с одинаковой частотой к H и R (рисунок 26).



Примечание: H – изониазид, R – рифампицин, Str – стрептомицин, Eto – этионамид, Km – канамицин, Of – офлоксацин, Cm – капреомицин, Z – пипразинамид.

Рисунок 26 – Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП у детей, n = 16, %

Анализ спектра ЛУ к сочетанию отдельных ПТП позволил установить, что наиболее часто отмечена ЛУ к сочетанию H, R со Str, которое наблюдалось у 10 (62,5 %) из 16 больных. Наличие ЛУ к H с другими ПТП, кроме R наблюдалось в 1 (6,2 %), ШЛУ МБТ – также в 1 (6,2 %) случае. Полученные нами данные соответствуют результатам исследований других авторов, что в целом характерно для Республики Саха (Якутия) [14; 41; 179; 260].

Таким образом, у больных туберкулезом органов дыхания в 14,3 % случаев отмечается бактериовыделение, чаще – у подростков (43,1 %). Лекарственная чувствительность МБТ у каждого второго пациента была сохраненной, но среди больных, выделяющих МБТ 1/3 составили дети с МЛУ/ШЛУ. Все случаи регистрации ЛУ МБТ у детей и подростков были первичными и зарегистрированы у больных из всех пяти социально-территориальных зон республики, но чаще в Сельской, Промышленной зонах и г. Якутске, что свидетельствует о высокой степени циркуляции в регионе МБТ с МЛУ/ШЛУ и

реальной угрозе их распространения среди детского населения.

Приводим клинический пример прогрессирующего течения туберкулеза с его множественной локализацией у ребенка с первичной МЛУ МБТ.

Ребенок С., возраст 1 год 8 мес., находился в детском отделении ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» с 15.03.2013 по 28.11.2014 с клиническим диагнозом: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный бронхолегочным поражением средней доли правого легкого, лимфобронхогенной диссеминацией, МБТ (+), IА ГДУ.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности и родов. Беременность протекала с угрозой выкидыша, в условиях никотиновой интоксикации, роды в срок, без осложнений. В роддоме привит вакциной БЦЖ, рубчик 5 × 5 мм в диаметре. Ребенок рос и развивался соответственно возрасту. Перенес ОРВИ (в 3, 8 и 10 мес.), острый назофарингит (в 4 мес.), атопический дерматит (с 2 мес.).

В январе 2013 г. у мамы ребенка при обращении за медицинской помощью выявлен диссеминированный туберкулез легких в фазе распада, МБТ (+). Лекарственная устойчивость МБТ к H, R, Str, Km.

Сразу ребенок был взят на диспансерный учет в IVA ГДУ и привлечен на обследование в ПТД. При взятии на диспансерный учет реакция на пробу Манту с 2ТЕ – 10 мм, на пробу с АТР – 9 мм. На обзорных снимках органов грудной клетки патологии не выявлено. Рекомендована госпитализация в детский туберкулезный стационар для дообследования и лечения. Мама неприверженная к лечению, отказывалась от изоляции ребенка из очага и проведения ему превентивного лечения. С начала февраля 2013 г. у ребенка отмечались беспокойство, ребенок стал капризным, с марта – повышение температуры тела, лечились дома, врача не вызывали. При очередном посещении очага туберкулеза участковым фтизиатром настоятельно рекомендована госпитализация ребенка в стационар и 15.03.2013 пациент был госпитализирован.

При поступлении в стационар жалобы на повышение температуры тела до 37–38 °С, беспокойство, влажный кашель, гнойное отделяемое из носа и глаз. Во время осмотра ребенок плачет, беспокойный. Температура тела – 38,7 °С. Общее

состояние ребенка тяжелое, обусловленное симптомами интоксикации. Кожные покровы чистые, бледные, умеренно влажные. Видимые слизистые оболочки не изменены. Физическое развитие среднее, масса тела – 14 кг, рост – 86 см. Грудная клетка правильной формы. В акте дыхания правая половина грудной клетки отстаёт, перкуторно справа над нижними отделами легких определяется притупление перкуторного звука. При аускультации дыхание жесткое, выслушиваются влажные хрипы. Частота дыхательных движений 24 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 123 в 1 мин. Живот вздут, болезненный во всех отделах при пальпации. Печень выступает на 1–1,5 см из-под края реберной дуги, безболезненная. Органы мочевого выделения без особенностей. Стул нерегулярный, неустойчивый. Периферические лимфатические узлы плотной консистенции, увеличены до 1–1,5 см в шейной, подчелюстной, подмышечной группах, безболезненные, без периаденита, не спаяны с окружающими тканями.

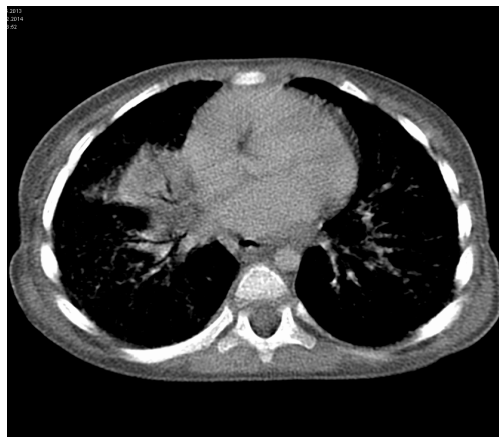
В общем анализе крови от 17.03.2013 лейкоциты – 13,8, эритроциты – 3,3, гемоглобин – 91, лимфоциты – 17, моноциты – 7, п/я – 14, с/я – 61, эозинофилы – 1,0, СОЭ – 25 мм/ч.

У пациента методом ПЦР в смыве с бронхов от 18.03.2013 обнаружены ДНК МБТ, устойчивые к рифампицину. Методом посева в промывных водах бронхов от 19.03.2013 обнаружены МБТ (1 КОЕ), устойчивые к Str, R, H, Km, Eto, Sm. Чувствительность МБТ сохранена к Cs, Of, PAS. По сравнению с ЛУ МБТ источника инфекции лекарственная устойчивость МБТ ребенка была к большему числу ПТП, чем у матери, а наличие ЛУ МБТ к ПТП, которых ребенок ранее никогда не получал, свидетельствовал о первичном характере ЛУ МБТ.

Рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки от 19.03.2013 г. (рисунок 27 а и б).



а)



б)

Рисунок 27 – а) На фоне усиленного легочного рисунка по всем полям легких визуализируются множественные очаги лимфобронхогенной диссеминации, в S4,S5 правого легкого бронхолегочный ателектаз. б) Определяются конгломераты гиперплазированных лимфоузлов всех групп средостения

Ребенку сформирована специфическая терапия с учетом результатов ЛЧ МБТ матери и самого больного, возраста и массы тела ребенка. В режим химиотерапии, состоящий из 5 ПТП, по жизненным показаниям включены следующие препараты: Lfx, PAS, Z, Lzd, Trd.

РКТ-исследование ОГК от 25.11.2014 г. (рисунок 28 а и б).



а)



б)

Рисунок 28 – а) Отмечается полное рассасывание очагов диссеминации и рассасывание участка ателектаза в средней доле правого легкого с формированием фиброателектаза. б) Лимфатические узлы средостения уменьшились в размерах, отмечается формирование кальцинатов

Переносимость химиотерапии была удовлетворительной, в течение всего курса лечения контролировались клинические, биохимические анализы крови, проводились рентгенологические исследования. В процессе лечения симптомы интоксикации у ребенка купированы на первом месяце лечения, клинический анализ крови нормализовался через 2 месяца. Прекращение бактериовыделения отмечено на втором месяце лечения.

Общий курс лечения составил 1 год 8 мес. Ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Данный клинический пример демонстрирует развитие туберкулеза с первичной МЛУ МБТ у ребенка из тесного внутрисемейного контакта с больным, выделяющим МБТ с МЛУ. Причиной прогрессирующего течения заболевания явились длительный контакт с бациллярной матерью, несвоевременное выявление заболевания, позднее начало лечения, отсутствие изоляции из очага инфекции.

В нашем исследовании у детей в основном выявлялся ТВГЛУ (48,5 %). В связи с этим проведен сравнительный анализ пораженности специфическим процессом внутригрудных лимфатических узлов (таблица 46).

Таблица 46 – Пораженность ВГЛУ у детей в зависимости от возраста, n (%)

Количество групп ВГЛУ (ед.)	n	Возраст (лет)		p
		до 7 (n = 86)	старше 7 (n = 46)	
1	8	6 (6,9)	2 (4,3)	0,547
2	20	13 (15,2)	7 (15,2)	1,0
3	40	25 (29,1)	15 (32,6)	0,681
4	48	32 (37,2)	16 (34,9)	0,775
5 и более	16	10 (11,6)	6 (13,0)	0,819
Размеры ВГЛУ (см)				
До 0,5	5	4 (4,6)	1 (2,2)	0,512
0,6–0,9	42	33 (38,4)	9 (19,6)	0,02
Более 1	85	49 (57)	36 (78,2)	0,01
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп по возрасту с использованием критерия χ^2 Пирсона.				

По данным лучевых методов исследования, оценивали количество и размер ВГЛУ у детей двух возрастных групп (до 7 и старше 7 лет). Установлено, что у детей чаще отмечено поражение 4 групп ВГЛУ, что наблюдалось у каждого третьего пациента обеих возрастных групп. Поражение одной группы лимфоузлов наблюдалось в единичных случаях и составило 6,9 и 4,3 %, двух групп – в 15,2 % случаев у детей обоих возрастов, 5 и более групп – соответственно у 11,6 и 13 % пациентов.

Размеры ВГЛУ у детей при туберкулезе были в основном более 1 см в диаметре, что отмечено у пациентов до 7 лет в 49 (57 %), старше 7 лет – в 36 (78,2 %) случаях, $p = 0,01$. Меньший размер ВГЛУ (до 0,5 и 0,6–0,9 см) чаще отмечен у детей младше 7 лет (4/4,6 и 33/38,4 %), чем у детей старшего возраста (1/2,2 и 9/19,6 %), $p = 0,02$.

Таким образом, при ТВГЛУ у детей чаще отмечалось поражение более 3 групп внутригрудных лимфоузлов, размеры которых были более 1 см в диаметре у подавляющего большинства детей, что не противоречит данным исследований Л. П. Шепелевой [239] и подтверждает специфический характер

этих изменений.

Полученные нами данные позволяют констатировать, что у детей отмечается преобладание ТВГЛУ (63,7 %), у подростков – ИТЛ (43,1). При ТВГЛУ чаще отмечено поражение более 3 групп ВГЛУ (78,8 %) с размерами более 1 см в диаметре (64,4 %). Бактериовыделение отмечено у 14,3 % пациентов, чаще оно было скудное (61,5 %) и выявлялось при посевах мокроты на питательные среды. У детей методом ПЦР в 86,7 % случаев выявлены ДНК МБТ. У 59 % бактериовыделителей отмечены МБТ с сохраненной ЛЧ, у 41 – с первичной ЛУ. В 1/3 случаев у детей с бактериовыделением отмечены МБТ с МЛУ/ШЛУ, что наблюдалось у детей из всех 5 социально-территориальных зон республики. Туберкулез в 64,7 % случаев протекает у детей бессимптомно, но среди клинических проявлений заболевания у детей до 7 лет преобладали симптомы интоксикации, а сочетание интоксикационной и респираторной симптоматики – у детей 15–17 лет (18,4 %). Между тем в 21,8 % случаев у детей с деструктивными изменениями в легких бактериовыделение отсутствовало, что возможно связано с некачественным сбором материала на бактериологическую диагностику.

5.3 Показатели иммунодиагностических тестов у больных туберкулезом органов дыхания

Проведен анализ чувствительности к иммунодиагностическим тестам у 272 детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Проба Манту оценивалась как отрицательная, сомнительная и положительная, в т. ч. как слабоположительная при инфильтрате размером 5–9 мм, средней интенсивности – 10–14 мм, выраженная – 15–16 мм и гиперергическая – 17 и более мм и при наличии везикуло-некротической реакции независимо от размера папулы.

Проба с АТР оценивалась также как отрицательная, сомнительная и положительная, в т. ч. как слабо выраженная при инфильтрате до 5 мм, умеренно выраженная – 5–9 мм, выраженная – 10–14 мм, гиперергическая – 15 мм и более и при наличии везикуло-некротической реакции независимо от размера

Примечание: р – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп по возрасту с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Установлено, что также как и на РМ с 2ТЕ, слабо выраженную реакцию на АТР имели лишь единицы больных, независимо от возраста ($p = 0,204$). Умеренно выраженная реакция несколько чаще наблюдалась у детей 0–2 года ($n = 7/17,9 \%$), чем других возрастов ($p = 0,343$).

Оценка	n	0–2 года n = 40	3–6 лет n = 88	7–14 лет n = 79	15–17 лет n = 65	p
Отрицательная	8	0	3 (3,4)	4 (5,1)	1 (1,5)	0,389
Сомнительная	2	1 (2,5)	0	1 (1,3)	0	0,272
Положительная, в т. ч.:	262	39 (97,5)	85 (96,6)	74 (93,6)	64 (98,5)	0,653
Слабо выраженная (инфильтрат до 5 мм)	3	1 (2,6)	0	1 (1,3)	1 (1,5)	0,204
Умеренно выраженная (5–9 мм)	31	7 (17,9)	10 (11,8)	7 (9,4)	7 (10,9)	0,343
Выраженная (10–14 мм)	64	13 (33,3)	26 (30,6)	13 (17,7)	12 (18,8)	0,105
Гиперергическая (15 мм и более)	164	18 (46,2)	49 (57,6)	53 (71,6)	44 (68,8)	0,053

Примечание: р – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп по возрасту с использованием критерия χ^2 Пирсона.

На тест с АТР выраженную реакцию наблюдали чаще у детей младших возрастов, а гиперергию – наоборот, у детей старших возрастных групп, $p = 0,053$.

Частота гиперергических реакций рассмотрена также в отношении общей численности пациентов с туберкулезом органов дыхания. При этом установлено, что она в 2 раза чаще наблюдалась у детей на пробу с АТР, чем на РМ с 2ТЕ, что, соответственно, наблюдалось у 164 из 272 ($60,3 \pm 2,97$) % и 82 из 272 ($30,1 \pm 2,87$) % пациентов, ОШ = 3,519 [95 % ДИ 2,46–5,01], $p < 0,05$. Следовательно, гиперергическая реакция на пробу с АТР значительно чаще свидетельствует о наличии у детей заболевания туберкулезом, в связи с чем необходимо проведение комплексного обследования таких детей.

Частоту гиперергических реакций на оба теста рассмотрели в зависимости от клинических форм туберкулеза (таблица 49). Установлено, что при ТВГЛУ и ПТК гиперергическая реакция на пробу с АТР отмечена у детей в 2 раза чаще, чем на РМ с 2ТЕ ($p < 0,05$), при ОТЛ – не имела существенной разницы ($p = 0,11$). При ИТЛ и ДТЛ выявление гиперергии на тест с АТР была в 2 раза выше, чем на пробу Манту ($p < 0,05$). При туберкулемах гиперергия отмечена как на пробу Манту, так и на тест с АТР, а при казеозной пневмонии – на АТР. Следовательно, полученные данные подтверждают высокую сенсibilлизацию организма у детей, которая, как правило, свойственна первичному туберкулезу.

Таблица 49 – Частота гиперергии на РМ с 2ТЕ и тест с АТР до начала лечения в зависимости от клинических форм туберкулеза (n, %)

Форма	Всего пациентов	В т. ч. имели гиперергию на:				p
		РМ с 2ТЕ (n = 82)		пробу с АТР (n = 164)		
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
ТВГЛУ	132	43	32,5 ± 4,1	84	63,6 ± 4,1	0,0000
ПТК	65	15	23,1 ± 5,2	31	47,6 ± 6,2	0,004
ОТЛ	29	10	34,4 ± 8,8	16	55,1 ± 9,2	0,11
ИТЛ	36	12	33,3 ± 7,86	26	72,2 ± 7,4	0,0001
ДТЛ	7	0	0	4	57,1 ± 18,7	0,001
Туберкулема	1	1	100	1	100	0,6
Казеозная пневмония	2	1	50 ± 35,3	2	100	1,0
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий использованием критерия χ^2 Пирсона.						

Отдельно рассмотрена частота отрицательных реакций на оба теста. При этом установлено, что на пробу Манту с 2ТЕ она наблюдалась у 3 (1,1 %) из 272 больных, в т. ч. у 2 – с ИТЛ и у 1 с ПТК. А на тест с АТР отрицательную реакцию наблюдали у 8 (2,9 %) из 272 больных, в т. ч. у 4 с ТВГЛУ, у 2 – с ПТК и ИТЛ. Следовательно, отрицательная реакция у детей как на пробу Манту, так и пробу с АТР отмечена как при первичных, так и вторичных формах туберкулеза.

Средние размеры инфильтратов на РМ с 2ТЕ и пробу с АТР до начала химиотерапии имели некоторые отличия в зависимости от возраста детей. Так, у детей 0–2 года размер инфильтрата на пробу Манту с 2ТЕ составил (12,8 ± 0,4) мм, на АТР – 13,9 ± 0,6 (p = 0,13), у детей 3–6 лет – соответственно, 13,6 ± 0,4 и 15,3 ± 0,6 (p = 0,01), 7–14 лет – 14,4 ± 0,5 и 17,1 ± 0,7 (p = 0,002), 15–17 лет – (13,3 ± 0,6) и (16,8 ± 0,7) мм (p = 0,0002). Полученные данные свидетельствуют, что чем старше возраст детей, тем выраженнее реакция на пробу с АТР, а на пробу Манту с 2ТЕ таких отличий не выявлено.

Таким образом, применение пробы иммунологических тестов (АТР, РМ с 2ТЕ) повышает качество диагностики туберкулеза у детей, т. к. проведение обоих

тестов позволяет выявлять у детей реакции различной интенсивности, учет которых необходим при диагностике заболевания. Наличие гиперергической реакции на пробу с АТР должно быть основанием для комплексного обследования на туберкулез, так как в нашем исследовании она в 2 раза чаще выявлялась у детей, больных туберкулезом органов дыхания.

5.4 Эффективность лечения туберкулеза органов дыхания у детей в период внедрения стандартных режимов химиотерапии

При назначении специфического лечения до 2014 г. руководствовались Приложением № 6 приказа Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [172], после 2014 г. – «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей», утвержденными Российским обществом фтизиатров в 2014 г. [227]. В исследование вошли результаты химиотерапии 272 пациентов с ТОД, завершивших полный курс химиотерапии в условиях круглосуточного стационара. Длительность лечения варьировала от 6 до 18 мес. и в среднем составила $(8,1 \pm 0,3)$ мес.

Химиотерапия пациентам проводилась по стандартным режимам, в т. ч. в 195 (71,7 %) случаях – III РХТ, 23 (8,4) – I, 3 (1,1) – II, 50 (18,4) – IV, в 1 (0,4 %) – V РХТ. Прием препаратов был ежедневным, контролируемым весь период лечения.

Оценка эффективности химиотерапии проводилась по динамике исчезновения клинических проявлений заболевания, результатам иммунологических тестов, рентгенологических и бактериологических методов исследований.

Сроки исчезновения клинических проявлений туберкулеза имели отличия в зависимости от возраста пациентов (таблица 50). У больных 7–14 и 15–17 лет исчезновение симптомов интоксикации наступало в более поздние сроки, чем у

детей младших возрастных групп ($p < 0,05$). Наибольшие сроки ликвидации респираторных проявлений заболевания также отмечены у детей 15–17 лет, наименьшие – у детей 0–2 года и 3–6 лет ($p < 0,05$). Исчезновение сочетаний интоксикационной и респираторной симптоматики сравнительно быстро наступало у детей младшей возрастной группы, чем у подростков ($p < 0,05$).

Таблица 50 – Сроки купирования клинических проявлений заболевания у детей различных возрастных групп, (в днях)

Симптомы	Сроки купирования, дни (95 % ДИ)			
	0–2 года	3–6 лет	7–14 лет	15–17 лет
Интоксикационный	46,7 (45,3–48,1)	42,9 (38,5–47,5)	49,2 (44,8–53,6)	55,6* (51–60,2)
Респираторный	30,5 (17,9–43,1)	36,1 (33,9–38,3)	41,7 (34,5–48,9)	57,5* (49,9–65,1)
Сочетание интоксикационной и респираторной симптоматики	51,2 (46,4–56)	50,5 (37,9–63,1)	53,1 (46,3–59,9)	60,0* (54,8–65,2)
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей группы детей 15–17 лет с детьми 0–2 года и 3–6 лет по критерию χ^2 Пирсона.				

Через 2 месяца химиотерапии в возрастных группах пациентов 0–2 и 3–6 лет симптомы интоксикации были купированы соответственно в 89,2 и 86,5 % случаев, через 3 – у всех пациентов этих возрастов. Среди детей 7–14 и 15–17 лет через 2 месяца химиотерапии симптомы интоксикации купированы соответственно у 85,6 и 73,3 % пациентов, через 3 месяца – еще у 12,9 и 13,1 % детей соответствующих возрастов, а к 4-му месяцу лечения – у всех пациентов 7–14 и 15–17 лет. Интенсивность респираторной симптоматики на фоне химиотерапии также снижалась у всех пациентов и через 2 месяца лечения она купирована у всех детей 0–2 и 3–6 лет, а среди пациентов 7–14 и 15–17 лет – в 87,4 и 82,3 % случаев, на 3-й месяц – у всех пациентов. Замедленная положительная динамика наблюдалась у детей при сочетании интоксикационной и респираторной симптоматики, что имело место у 5 (12,5 %) детей в возрасте

0–3 года, у 2 (2,2 %) – 3–6 лет, у 8 (19,1 %) – 7–14 лет и у 12 (18,4 %) детей 15–17 лет. Полное исчезновение этих симптомов у 96,5 % детей всех возрастных групп произошло на 4-м месяце лечения. Следовательно, купирование клинической симптоматики наступало в более ранние сроки у детей младшего возраста, чем старшего.

Оценка динамики результатов пробы Манту до и после лечения показала, что численность детей, отрицательно реагирующих на пробу Манту с 2ТЕ в конце химиотерапии, не изменилась и наблюдалась в единичных случаях, как до лечения (рисунок 29).

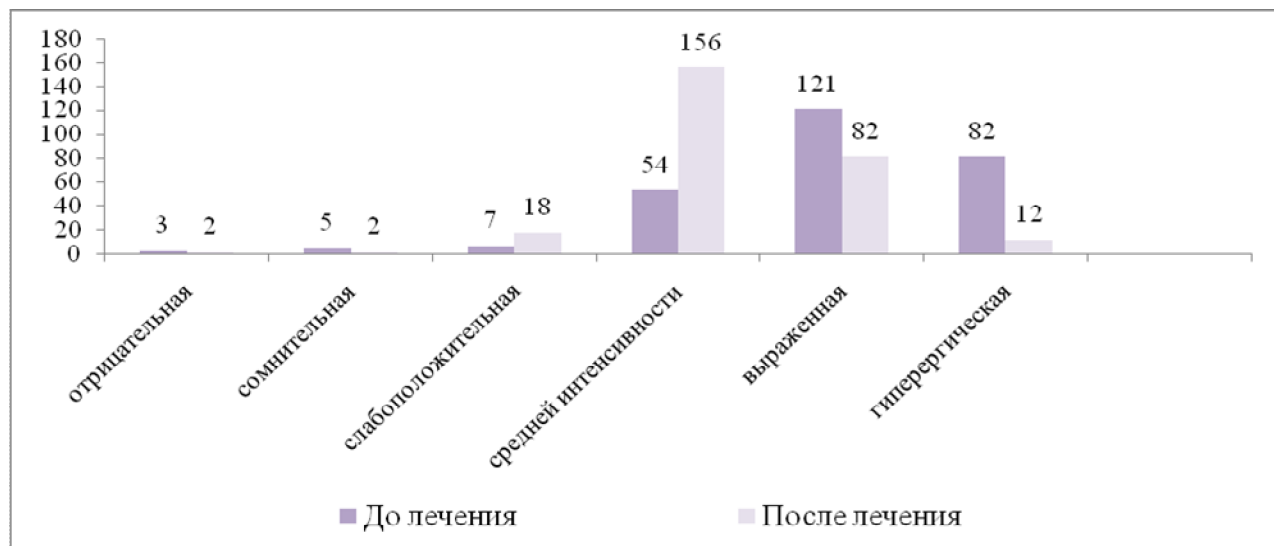


Рисунок 29 – Результаты РМ с 2ТЕ до и после лечения, в абс. ч.

Численность детей, реагирующих сомнительно, в результате лечения несколько повысилась, с умеренной реакцией на пробу Манту с 2ТЕ – в 3 раза, а с высокой интенсивностью реакции – снизилась в 1,5, с гиперергией – в 6 раз.

В конце химиотерапии выявлены различия в интенсивности РМ с 2ТЕ у детей различных возрастных групп (таблица 51). Так, проба Манту с 2ТЕ у подавляющего большинства детей 0–2 года и 3–6 лет стала средней интенсивности (74,3 и 64,4 %, соответственно), выраженной – у 25,3 %.

Таблица 51 – Результаты РМ с 2ТЕ в конце химиотерапии, n (%)

Оценка	n	0–2 года n = 40	3–6 лет n = 88	7–14 лет n = 79	15–17 лет n = 65	p
Отрицательная	2	1 (2,5)	0	1 (1,2)	0	0,063
Сомнительная	2	0	1 (1,1)	0	1 (1,5)	0,064
Положительная, в т. ч.:	268	39 (97,5)	87 (98,8)	78 (98,7)	64 (98,4)	0,633
Слабоположительная (5–9 мм)	18	3 (7,7)	7 (8,1)	6 (7,7)	3 (4,7)	0,809
Средней интенсивности (10–14 мм)	156	29 (74,3)	56 (64,4)	39 (50)	32 (50)	0,029
Выраженная (15–16 мм)	82	7 (18)	22 (25,3)	27 (34,6)	24 (37,5)	0,108
Гиперергическая (17 мм и более)	12	0	1 (1,1)	6 (7,7)	5 (7,8)	0,054
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп по возрасту с использованием критерия χ^2 Пирсона.						

Среди детей старшего возраста (7–14 и 15–17 лет) реакция средней интенсивности наблюдалась у каждого второго, а более чем в 30 % случаев отмечена выраженная реакция на пробу Манту.

Гиперергическая реакция чаще наблюдалась у детей старших возрастных групп, в т. ч. в 7,7 % случаев у детей 7–14 лет и в 7,8 % – 15–17 лет. Следовательно, в результате лечения по стандартным режимам химиотерапии у подавляющего большинства детей достигнуто снижение интенсивности РМ с 2ТЕ. При этом интенсивность реакции была ниже у детей младших возрастных групп, чем старших. При анализе интенсивности реакции на пробу с АТР до и после лечения выявлены существенные отличия (рисунок 30).



Рисунок 30 – Результаты пробы с АТР до и после лечения, в абс. ч.

Установлено, что в конце химиотерапии несколько увеличилась численность детей, отрицательно реагирующих на данный тест, и уменьшилась с сомнительной реакцией. Из числа положительно реагирующих на пробу с АТР 45,3 % детей имели умеренно выраженную реакцию (117 из 258). Слабо выраженная реакция отмечена у 20, выраженная – у 67 из 258 детей, а численность детей с гиперергией снизилась в 3 раза.

Из таблицы 52 следует, что в конце химиотерапии у детей разных возрастных групп также отмечены различия в интенсивности реакции на пробу с АТР. Каждый второй ребенок в возрасте 0–2 года и 3–6 лет к концу химиотерапии имел умеренно выраженную реакцию на пробу с АТР, в отличие от детей старших возрастных групп, у которых в 1/3 случаев отмечены как выраженные, так и гиперергические реакции.

Таблица 52 – Результаты пробы с АТР после химиотерапии, n (%)

Оценка	n	0–2 года n = 40	3–6 лет n = 88	7–14 лет n = 79	15–17 лет n = 65	p
Отрицательная	14	2 (5)	3 (3,4)	6 (7,6)	3 (1,5)	0,367
Сомнительная	0	0	0	0	0	—
Положительная, в т. ч.:	258	38 (97,5)	85 (96,6)	73 (92,4)	62 (98,5)	0,534
Слабо выраженная (инфильтрат до 5 мм)	20	1 (2,6)	8 (9,4)	8 (11)	3 (4,8)	0,337
Умеренно выраженная (5–9 мм)	117	22 (58)	48 (56,5)	27 (37)	20 (32,3)	0,003
Выраженная (10–14 мм)	67	14 (36,8)	21 (24,7)	16 (21,9)	16 (25,8)	0,368
Гиперергическая (15 мм и более)	54	1 (2,6)	8 (9,4)	22 (30,1)	23 (37,1)	0,0001
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп по возрасту с использованием критерия χ^2 Пирсона.						

Следовательно, в целом численность детей, имевших выраженную и гиперергическую реакции на пробу с АТР до начала лечения, значительно снизилась к концу химиотерапии во всех возрастных группах. Но у детей старше 7 лет, и особенно у подростков, это снижение было менее выраженным, чем у детей от 0 до 6 лет.

Установлено, что наиболее часто сохранение гиперергической реакции на пробу с АТР, несмотря на эффективный курс химиотерапии, отмечено у детей с первичными формами туберкулеза. Среди 54 детей, у которых отмечено сохранение гиперергии на пробу с АТР, 20 (37 %) составили пациенты с ТВГЛУ, 14 (26 %) – с ПТК, 7 (12,9 %) – с ОТЛ, 10 (18,5 %) – с ИТЛ, 3 (5,5 %) – с ДТЛ.

Необходимо отметить, что динамический рентгенологический контроль пациентов позволил установить, что через 2–3 месяца химиотерапии у 144 (52,9 %) из 272 пациентов наблюдалась положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания очаговых теней в легких и участков инфильтрации, уменьшения размеров внутригрудных лимфатических узлов, через 3–4 месяца – еще у 92 (33,8 %), через 5 и более месяцев – у 36 (13,2 %) больных.

В связи с тем, что почти у каждого второго пациента, включенного в исследование, отмечен ТВГЛУ (n = 132/48,5 %), отдельно анализирована

эффективность их лечения по результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки. При этом оценивалась частота формирования кальцинатов в ТВГЛУ и их количество. Длительность химиотерапии детей с ТВГЛУ составляла, в среднем, $(7,7 \pm 0,2)$ месяца.

Нужно подчеркнуть, что к моменту выявления заболевания у 39 (29,5 %) из 132 пациентов ТВГЛУ был в фазе уплотнения, у остальных – в фазе инфильтрации ($n = 93/70,5$ %). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе уплотнения чаще отмечен у детей в возрасте 3–6 ($n = 17/43,6$ %) и 7–14 лет ($n = 15/38,5$ %), реже – у детей 0–2 года ($n = 7/17,9$ %). Следовательно, у 1/3 пациентов ТВГЛУ выявлялся на стадии обратного развития, что свидетельствует о несвоевременном выявлении заболевания и является характерным для детей старших возрастных групп.

К концу химиотерапии кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах сформировались у подавляющего большинства ($n = 99/75$ %) пациентов и лишь у 33 (25 %) они отсутствовали (таблица 53).

Таблица 53 – Наличие кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах у пациентов с ТВГЛУ к концу лечения, n (%)

Показатель		n	0–2 года (n = 30)	3–6 лет (n = 56)	7–14 лет (n = 42)	15–17 лет (n = 4)	p
Кальцинаты	есть	99	24 (80,0)	43 (76,8)	29 (69,0)	3 (75,0)	0,485
	нет	33	6 (20,0)	13 (23,2)	13 (31,0)	1 (25,0)	
Количество внутригрудных лимфоузлов с кальцинатами	1	31	11 (45,8)	11 (25,7)	8 (27,5)	1 (33,3)	0,355
	2	54	8 (33,3)	26 (60,5)	18 (62,1)	2 (66,7)	0,036
	3	8	4 (16,7)	2 (4,6)	2 (7,0)	0	0,107
	4	4	1 (4,2)	3 (6,9)	0	0	0,326
	5 и более	2	0	1 (2,3)	1 (3,4)	—	0,735
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп по возрасту с использованием критерия χ^2 Пирсона.							

Существенных различий в частоте формирования кальцинатов во

внутригрудных лимфоузлах у детей в зависимости от возраста к концу химиотерапии нами не выявлено. У каждого второго пациента с ТВГЛУ кальцинаты появились в 2 группах лимфоузлов, а у 1/3 – в 1 группе. Значительно реже кальцинаты у детей сформировались в 3 и более группах ВГЛУ.

У детей в возрасте 0–2 года кальцинация в основном произошла в 1 ($n = 11/45,8\%$) группе ВГЛУ, а у детей других возрастов – во 2 (60–66,7 %). Формирование кальцинатов в 3 и более группах лимфоузлов наиболее часто отмечено у детей до 6 лет (13 из 14 случаев), в 1 случае – у ребенка 7–14 лет и фактически отсутствовало у детей 15–17 лет. Следовательно, рентгенологическая динамика с полным рассасыванием воспалительных изменений в ВГЛУ отмечается в 25 %, а с формированием кальцинатов – в 75 случаев, в том числе в 85,8 % случаев они формируются в 1–2 группах лимфоузлов. Проследить такую динамику специфического процесса во внутригрудных лимфатических узлах стало возможным в связи с применением РКТ-исследования. Но в то же время нельзя не отметить, что дети получали контролируемую химиотерапию в условиях круглосуточного стационара по стандартным режимам, в связи с чем можно заключить, что полученные данные могут свидетельствовать об особенностях течения туберкулезного процесса у детей в условиях Крайнего Севера. По данным других исследователей, кальцинация во внутригрудных лимфатических узлах у детей начинает выявляться в среднем на 8-м–10-м месяцах от начала лечения [262].

К моменту выявления туберкулеза органов дыхания у наблюдаемых пациентов отмечены различные изменения в легочной ткани в виде первичного аффекта (65 случаев), очагов лимфогенного отсева (48) и диссеминации (68), в связи с чем анализированы исходы этих изменений в результате химиотерапии. Как следует из таблицы 54, в подавляющем большинстве случаев у пациентов эти изменения рассосались и уплотнились, что составило 139 (76,8 %) из 181 случая, а фиброз и кальцинация отмечены у 42 (23,2 %) пациентов ($p < 0,001$).

Таблица 54 – Исходы первичного аффекта, очагов отсева и обсеменения при в результате химиотерапии, n (%)

Исход	n	Возраст (лет)				p
		0–2 (n = 19)	3–6 (n = 42)	7–14 (n = 58)	15–17 (n = 62)	
Рассасывание и уплотнение	139	18 (94,7)	39 (92,9)	48 (82,8)	34 (54,8)	< 0,001
Фиброз и кальцинация	42	1 (5,3)	3 (7,1)	10 (17,2)	28 (45,2)	< 0,001
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп по возрасту с использованием критерия χ^2 Пирсона.						

При этом рассасывание и уплотнение изменений в легких наступали значительно чаще у детей, чем у подростков ($p < 0,001$). Фиброз и кальцинация изменений в легочной ткани к концу лечения наиболее характерны для детей старших – 7–14 и 15–17 лет (17,2 и 45,2 %), чем для детей 0–2 и 3–6 лет (5,3 и 7,1 %) ($p < 0,001$). Следовательно, чем младше ребенок, тем минимальными были остаточные изменения в легких.

Прекращение бактериовыделения у детей в основном наступало на 1-м месяце лечения, что отмечено у 23 (58,9 %) из 39 бактериовыделителей. На 2-м месяце оно наступило еще у 11 (28,2 %), на 3-м–4-м – у 3 (7,8 %), в сроки 5 и более месяцев – у 2 (5,1 %). У 2 пациентов, у которых прекращение бактериовыделения отмечено в поздние сроки (5 и более мес.), наблюдались в 1 случае МБТ с МЛУ, в 1 – МБТ с ШЛУ (таблица 55). У детей с сохраненной ЛЧ МБТ в подавляющем большинстве (69,5 %) случаев прекращение бактериовыделения наступило на 1-м месяце химиотерапии.

Таблица 55 – Сроки прекращения бактериовыделения у детей в зависимости от лекарственной чувствительности МБТ, n (%)

Показатель лекарственной чувствительности МБТ		Сроки прекращения бактериовыделения (мес.)				Итого
		1	2	3–4	Более 5	
ЛЧ МБТ		16 (69,5)	5 (21,7)	2 (8,8)	0	23
ЛУ МБТ	монорезистентные	1 (100)	0	0	0	1
	полirezистентные	1 (50)	1 (50)	0	0	2
	МЛУ/ШЛУ	5 (38,4)	5 (38,4)	1 (7,8)	2 (15,4)	13

У ребенка с монорезистентностью также прекращение бактериовыделения наступило на 1-м месяце лечения, у 2 пациентов с полirezистентностью МБТ – на 1-м и 2-м месяцах химиотерапии. В более поздние сроки бактериовыделение прекратилось у детей с МЛУ/ШЛУ МБТ. Следовательно, у детей выявлена прямая зависимость сроков прекращения бактериовыделения от лекарственной чувствительности МБТ.

Закрытие полостей распада достигнуто на 2-м месяце лечения у 10 (31,2 %) из 32 пациентов с деструктивными изменениями в легких, на 3-м – у 9 (28,1 %), на 4-м – у 5 (15,7 %). Хирургическим методом достигнуто у 8 (25 %) пациентов, в т. ч. 7 из них имели МБТ с МЛУ, 1 – МБТ с ШЛУ.

Все 272 пациента с туберкулезом органов дыхания выписаны из стационара с достижением эффективности лечения.

РЕЗЮМЕ

Анализируя и обобщая вышеизложенное, следует отметить, что туберкулез органов дыхания у детей в период внедрения новых технологий диагностики и лечения изменился. Заболевание у детей в основном выявляется при профилактических осмотрах (88,6 %), значительно реже – при обращении за медицинской помощью (11,4 %). Установлено, что чем младше возраст пациента, тем чаще выявляется источник заражения (85 %), и, как правило, у них источниками инфекции являются родители (58,8 %). С возрастом у детей ($r = 0,882$, $p = 0,05$) усиливается роль экзогенной суперинфекции вследствие

увеличения контактов, что свидетельствует о напряженности эпидемической ситуации в регионе. Отмечается высокая частота контактов с бациллярными больными (88,2 %), выделяющими в 41 % случаев ЛУ МБТ, у каждого третьего источника с бактериовыделением отмечены МБТ МЛУ/ШЛУ. Следовательно, дети в значительной степени инфицировались МБТ с МЛУ/ШЛУ и имели туберкулез с первичной МЛУ/ШЛУ. Туберкулез у детей в 82,4 % случаев выявлялся в период первичного инфицирования. Тем не менее, у пациентов наблюдались как первичные, так и вторичные формы туберкулеза. У каждого четвертого пациента с первичной формой туберкулеза отмечены единичные очаги лимфогенного отсева в легких. Среди больных туберкулезом органов дыхания 14,3 % являются бактериовыделителями, из которых у 41 % отмечена первичная ЛУ МБТ. При этом у 33,3 % бактериовыделителей наблюдались МБТ с МЛУ/ШЛУ. Туберкулез органов дыхания у детей в 46,3 % выявляется в фазе инфильтрации, в 25 % – обсеменения, в 16,9 % – уплотнения и рассасывания. Распространенные и осложненные формы чаще выявляются у детей раннего возраста. Заболевание в 64,7 % случаев протекает бессимптомно. Среди проявлений туберкулеза у детей преобладала интоксикационная симптоматика, у детей старших возрастных групп – респираторная и их сочетание. Применение иммунодиагностических тестов способствует выявлению у детей реакций различной интенсивности.

Применение стандартных режимов химиотерапии позволяет в настоящее время достичь клинического излечения, что подтверждается купированием проявлений заболевания, снижением чувствительности на иммунодиагностические тесты, прекращением бактериовыделения, положительной рентгенологической динамикой, закрытием полостей распада. Тем не менее, у 1/3 детей старших возрастных групп (7–14, 15–17 лет) к концу химиотерапии сохраняется гиперергическая реакция на пробу с АТР, в 45,2 % – формируются фиброз и кальцинация в легочной ткани. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего диспансерного наблюдения за подростками, перенесшими туберкулез органов дыхания, в т. ч. с первичной МЛУ МБТ.

ГЛАВА 6 ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ И ЛЕЧЕБНО- ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

6.1 Оптимизация работы детских туберкулезных санаториев и ее эффективность

Высокий уровень заболеваемости туберкулезом среди детского населения, особенно в очагах бациллярного туберкулеза, низкая эффективность проводимых профилактических мер, которые были обозначены нами в предыдущих главах, определили необходимость разработки комплекса организационных, профилактических и лечебно-диагностических противотуберкулезных мероприятий у детей с учетом региональных особенностей Республики Саха (Якутия). Одним из разделов этого комплекса мероприятий стала оптимизация работы детских туберкулезных санаториев.

К началу настоящего исследования 10 детских туберкулезных санаториев РС (Я), в т. ч. РДТС им. Т. П. Дмитриевой на 200 коек и 9 районных ДТС на 240 коек, функционировали без единой организационной системы, в результате чего не выполнялись целевые показатели их деятельности, а эффективность профилактической работы была недостаточной.

Для проведения мероприятий по улучшению деятельности ДТС необходимо было наличие организационной структуры, которая функционально объединяла бы все санатории республики. В связи с этим с 2007 г. в РС (Я) начата работа по разработке и внедрению организационно-функциональной модели управления детскими туберкулезными санаториями. В этой связи пересмотрены функциональные возможности РДТС им. Т. П. Дмитриевой за счет возложения на него функций республиканского организационно-методического, консультативно-диагностического и реабилитационного центра с учетом географических условий региона, материально-технической базы и кадров учреждения. В связи с

вышеуказанным нами проведен ряд мероприятий:

- 1) подготовлена нормативно-правовая база (приказы МЗ РС (Я), межучрежденческие приказы);
- 2) разработана и внедрена региональная организационно-функциональная модель управления детской санаторной службой фтизиатрического профиля;
- 3) внедрена схема маршрутизации пациентов как один из методов совершенствования диагностики туберкулеза у детей.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РС (Я) от 14.03.2007 № 01-8/4-101 «О совершенствовании работы детских туберкулезных санаториев» на РДТС им. Т. П. Дмитриевой возложена функция организационно-методического центра и куратора районных ДТС. Разработана и утверждена главным врачом РДТС от 11.03.2010 «Концепция реабилитационной работы в условиях детских туберкулезных санаториев Республики Саха (Якутия)». Основной целью концепции явилась координация и организация оздоровительно-реабилитационных мероприятий среди детей из групп риска по туберкулезу в ДТС РС (Я).

На базе РДТС создан организационно-методический отдел, который обеспечивал взаимодействие с районными детскими санаториями, анализировал деятельность санаториев, изучал отчетные данные, контролировал выполнение целевых показателей. Проводилось обучение врачей фтизиатров по вопросам превентивного лечения, реабилитации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции, обучением охвачены все врачи 10 санаториев. На рабочем месте в РДТС обучение прошли все диетические медицинские сестры районных ДТС по составлению меню-требований, расчету компонентов и качественных составляющих питания детей. В реабилитационном отделении проведены семинары для медицинских сестер физиокабинетов по методам физио- и светолечения, массажа, лечебной физкультуры. Результатами взаимодействия РДТС и районных ДТС стало рациональное использование имеющихся ресурсов. В 2010 г. разработана и внедрена региональная организационно-функциональная

модель управления детской санаторной службой фтизиатрического профиля (рисунок 31).

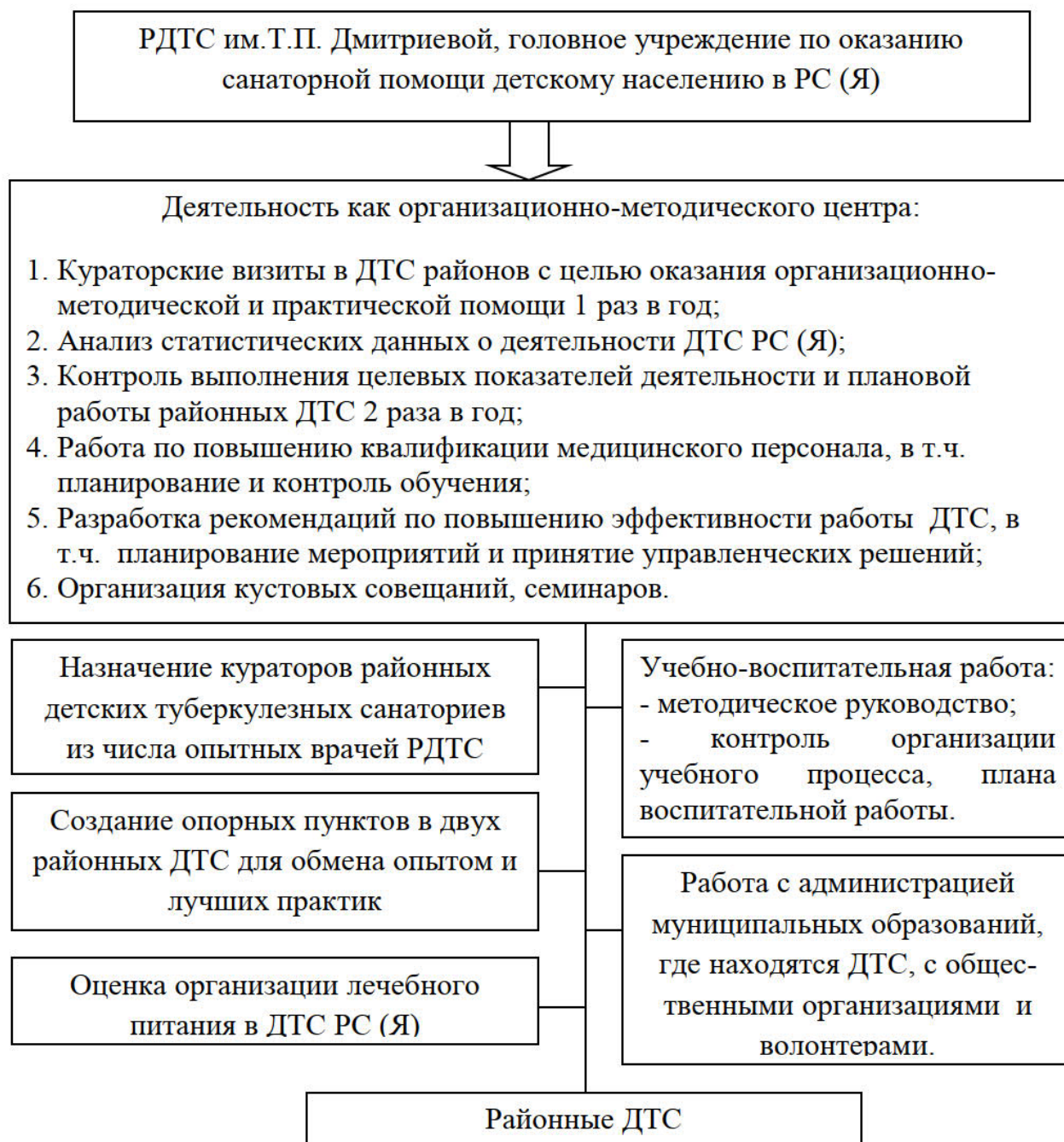


Рисунок 31 – Региональная организационно-функциональная модель управления детской санаторной службой фтизиатрического профиля

Модель управления состоит из создания головного учреждения на базе

республиканского туберкулезного санатория, который является одним из крупных детских лечебно-профилактических учреждений республики. Головному учреждению переданы функции организационно-методического центра, который проводит плановую работу по анализу и контролю за деятельностью санаториев, выполнением целевых показателей, планирует и выполняет кураторские визиты в районные ДТС.

В соответствии с указанной моделью управления назначены кураторы районных санаториев из числа опытных врачей республиканского учреждения, которые участвовали в оказании выездной организационно-методической и практической помощи. Оценка эффективности лечебно-профилактической работы районных ДТС позволила выявить ряд недостатков: несоблюдение сроков лечения детей, госпитализация в ДТС непоказанных детей (из социальных групп риска), нарушения в организации питания пациентов, низкие показатели деятельности санаторных коек. В связи с чем подготовлен и издан приказ Министерства здравоохранения РС (Я) от 24.08.2010 № 01-8/4-871 «О повышении эффективности лечения и оздоровления детей в условиях детских туберкулезных санаториев Республики Саха (Якутия)». В соответствии с изданным приказом РДТС как организационно-методический центр проводил кустовые совещания, семинары для медицинского персонала санаториев, контролировал своевременность прохождения специалистами циклов повышения квалификации. В двух районных санаториях (Вилуйский и Чурапчинский ДТС) в 2011 г. созданы опорные пункты по обмену опытом и лучших практик в области оздоровления детей в условиях ДТС РС (Я).

На анализ организации питания детей в детских туберкулезных санаториях также было обращено особое внимание, т. к. полноценное питание составляет основу жизнедеятельности растущего организма детей, а нарушения в питании могут снижать эффективность лечебных мероприятий и отрицательно влиять на продолжительность пребывания детей в санатории. В этой связи в РДТС создана комиссия по питанию, которая 2 раза в год анализировала меню-требования районных ДТС и представляла рекомендации для санаториев, а также проводила

обучение на рабочем месте медсестер-диетологов по расчету питания пациентов.

Показатели и рацион питания пациентов анализировались в сравнительном аспекте с «Рекомендуемым среднесуточным набором продуктов (нормы питания) для детей и подростков, больных и инфицированных туберкулезом, в противотуберкулезных учреждениях (стационарах), санаториях и амбулаторных условиях», разработанным и утвержденным НИИ питания РАМН от 13.04.2007. Анализ меню-требований ДТС РС (Я) за 2007–2009 гг. показал, что содержание белков в питании детей, в среднем, составляло $(120,5 \pm 0,7)$ г, что значительно выше рекомендуемой нормы, в 2015–2017 гг. этот показатель составил $(93,7 \pm 8,3)$ г ($p = 0,01$) и приблизился к норме (103 г), $p = 0,29$. По содержанию жиров также отмечены существенные различия – соответственно, $(142,4 \pm 0,6)$ г и $81,5 \pm 6,3$ ($p = 0,0005$), при норме – 111. По содержанию углеводов также отмечалось значительное превышение нормы, что в 2007–2009 гг. составило $467,1 \pm 14,7$, а в 2015–2017 гг. – $(389,2 \pm 46,5)$ г ($p = 0,6$) при норме 361 г. Энергетическая ценность питания пациентов ДТС в 2007–2009 гг. составляла $(3\,473,9 \pm 2,4)$ ккал, в 2015–2017 гг. снизилась до $2\,789,6 \pm 133,7$, что фактически соответствует норме – 2 773 ($p = 0,9$). Следовательно, в ДТС республики в 2015–2017 гг., по сравнению с данными 2007–2009 гг., отмечается значительное улучшение питания пациентов по показателям пищевой и энергетической ценности продуктов, но по содержанию жиров сохраняется несоответствие с нормой.

Проведена определенная работа и по части учебно-воспитательной деятельности санаториев. При этом основными требованиями в организации учебно-воспитательной работы в детских туберкулезных санаториях определены: соответствие учебно-воспитательной работы с программами и учебными планами, утвержденными Министерством образования и науки РС (Я); соответствие учебно-воспитательной работы медицинским требованиям с учетом установленного режима дня, нагрузки для всех детей и каждого ребенка в отдельности; взаимодействие воспитательного отдела ДТС с управлениями образования муниципальных образований, по месту их нахождения для обеспечения методической литературой, наглядными пособиями и повышения

квалификации воспитателей и педагогов; работа медико-педагогических советов в санаториях для обеспечения тесной взаимосвязи в проведении лечебной и учебно-воспитательной работы с детьми. В связи с вышеуказанным, в выездной работе РДТС принимали участие заведующая воспитательным отделом и старшие воспитатели, которые также оказывали организационно-методическую и практическую помощь воспитателям в районных санаториях.

Совместно с руководителями центральных районных больниц при содействии администраций районов проводилась работа по укреплению материально-технической базы, обеспечению твердым и мягким инвентарем, медицинским оборудованием.

Эффективность разработанной нами и внедренной в практику региональной организационно-функциональной модели управления детской санаторной службой фтизиатрического профиля в Республике Саха (Якутия) оценена по следующим показателям: доле детей, закончивших полный курс ПЛ в санатории; доле лиц, госпитализированных в санаторий без показаний; средней длительности пребывания пациента на койке; обороту койки.

В результате внедрения данной работы увеличена доля детей, прошедших полный курс превентивного лечения в условиях ДТС с 91,4 до 95,4 % ($p = 0,03$) (таблица 56). Отмечено снижение доли детей, госпитализированных в ДТС без показаний, с 16,1 до 8,1 % ($p = 0,0003$).

Таблица 56 – Показатели эффективности внедрения региональной организационно-функциональной модели управления детской санаторной службой фтизиатрического профиля в РС (Я)

Показатели	До внедрения модели (2007–2009 гг.)	После внедрения модели (2015–2017 гг.)	p
Доля детей, получивших полный курс ПЛ, из числа госпитализированных в ДТС (%)	91,4 [95 % ДИ 88,4–94,4]	95,4 [95 % ДИ 94,4–96,4]	0,03
Доля детей, госпитализированных в ДТС без показаний (%)	16,1 [95 % ДИ 14,5–17,7]	8,1 [95 % ДИ 5,8–10,3]	0,000
Средняя длительность пребывания на койке (день)	85,5 [95 % ДИ 73,5–97,5]	90,6 [95 % ДИ 84,2–97]	0,47
Оборот койки (число пациента на койке в год)	3,8 [95 % ДИ 3,4–4,2]	3,3 [95 % ДИ 3,1–3,5]	0,05
Примечание: p – оценка различий средних величин по t-критерию Стьюдента.			

Ввиду рационального использования санаторных коек отмечено увеличение средней длительности пребывания пациента на койке с 85,5 до 90,6 ($p = 0,47$) дней, которое достаточно для проведения 3-месячного курса превентивного лечения, и вследствие этого снизился оборот койки с 3,8 до 3,3 ($p = 0,05$) пациента на койке в год.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение об эффективности внедрения в Республике Саха (Якутия) новой региональной организационно-функциональной модели управления как метода оптимизации работы детских туберкулезных санаториев.

6.2 Эффективность внедрения схемы маршрутизации пациентов с различными проявлениями туберкулезной инфекции

Одним из путей решения проблем организации профилактических и лечебно-диагностических мероприятий среди детского населения РС (Я) явилось регулирование потока пациентов с различными проявлениями туберкулезной

инфекции для повышения доступности и качества противотуберкулезной помощи детскому населению с учетом территориальных особенностей региона Крайнего Севера. С этой целью необходимо было определить взаимодействие двух крупных детских противотуберкулезных учреждений республики – РДТС и НПЦ «Фтизиатрия». Для этого разработали и внедрили межучрежденческий приказ НПЦ «Фтизиатрия» и РДТС от 16.01.2008 № 28 «О порядке оказания медицинской помощи детям и подросткам, находящимся в детских противотуберкулезных учреждениях». Данным приказом регламентированы взаимодействия специалистов при направлении пациентов в детский ПТД, стационар и ДТС. Обозначен порядок работы по оказанию противотуберкулезной помощи детскому населению, утвержден перечень медицинских документов для детских противотуберкулезных учреждений (бланки направления, перевода, извещения), правила созыва консилиумов, порядок представления больных на ЦВК и ВК, требования для госпитализации и перевода пациентов в другие медицинские организации.

С целью правильной организации потока пациентов разработана и внедрена в 2009 г. схема маршрутизации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции в регионе Крайнего Севера (рисунок 32).

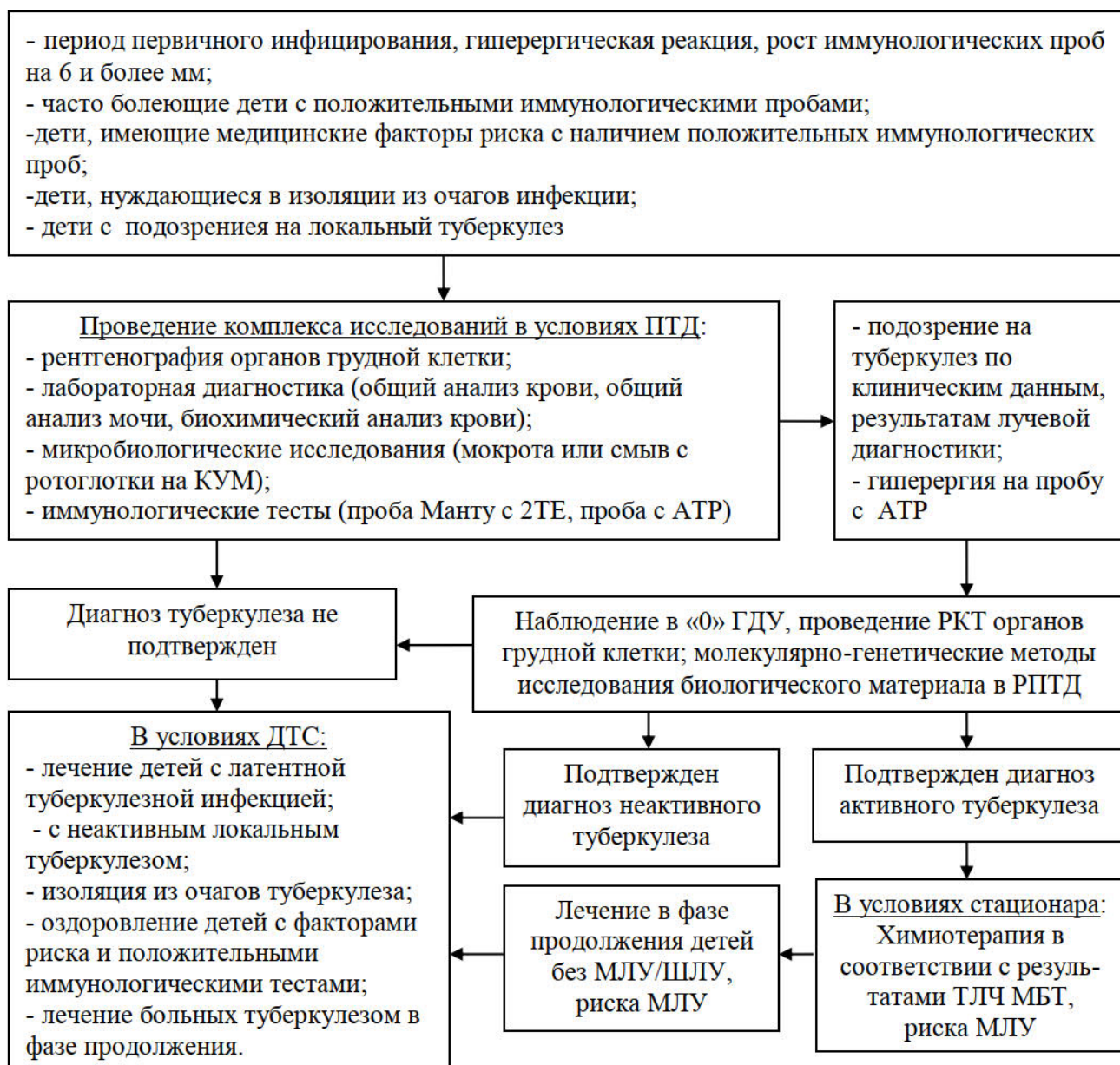


Рисунок 32 – Схема маршрутизации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции в регионе Крайнего Севера

Как консультативно-диагностический центр РДТС до 2009 г. принимал детей из «0» диагностической ГДУ, что было продиктовано необходимостью проведения полного обследования детей в условиях круглосуточного лечебно-профилактического учреждения. С одной стороны, это не соответствовало профилю деятельности РДТС, но с другой – решало проблему обследования детей из отдаленных районов. РДТС на базе НПЦ «Фтизиатрия» по

договору проводил исследования диагностического материала на микобактерии туберкулеза, по определенным дням проводил обследование детей на аппарате рентгеновской компьютерной томографии, обеспечивал при необходимости дополнительными методами исследования, в т. ч. молекулярно-генетическими. Такое взаимодействие позволило ускорить сроки обследования и повысить качество диагностики туберкулеза у детей. С результатами обследования дети представлялись на ЦВК для уточнения диагноза.

Принципиальным отличием схемы маршрутизации явилось то, что дети с гиперергическими пробами на тест с АТР направляются в РПТД для наблюдения в «0» группе и прохождения дальнейшего обследования с применением РКТ обследования органов грудной клетки. После проведенного обследования на централизованной врачебной комиссии решается вопрос дальнейшего ведения пациента совместно с врачами РДТС и РПТД.

Оценка эффективности внедрения данной схемы проведена на примере РДТС им. Т. П. Дмитриевой, результаты ее отражены в данном разделе нашего исследования. В этой связи изучена динамика структуры пациентов и сроки обследования пациентов в РДТС им. Т. П. Дмитриевой в период с 2007 по 2017 г.

Установлено, что всего в 2007–2017 гг. в РДТС поступило на диагностику и лечение 5 742 детей в возрасте от 2 до 14 лет, в т. ч. 643 (11,2 %) из Арктической зоны, 585 (10,2 %) – Смешанной, 1 030 (17,9 %) – Сельской, 187 (3,2 %) – Промышленной зоны и 3 297 (57,4 %) – из г. Якутска. Следует отметить, что в 2007 г. каждый третий ребенок поступал в РДТС на диагностику, что не соответствовало профилю деятельности санатория (рисунок 33). В 2007–2017 гг. из 5 742 пациентов, поступивших в РДТС, 940 (16,4 %) составили дети, наблюдающиеся в диагностической «0» группе диспансерного учета. В среднем доля таких пациентов в 2007–2009 гг. составила $(23,7 \pm 4,6) \%$, а в 2015–2017 гг. – $(10,3 \pm 2,7) \%$ ($p = 0,08$). Максимальной доля таких пациентов была в 2007 г. (29,3 %), минимальной – в 2017 г. (6,5 %).

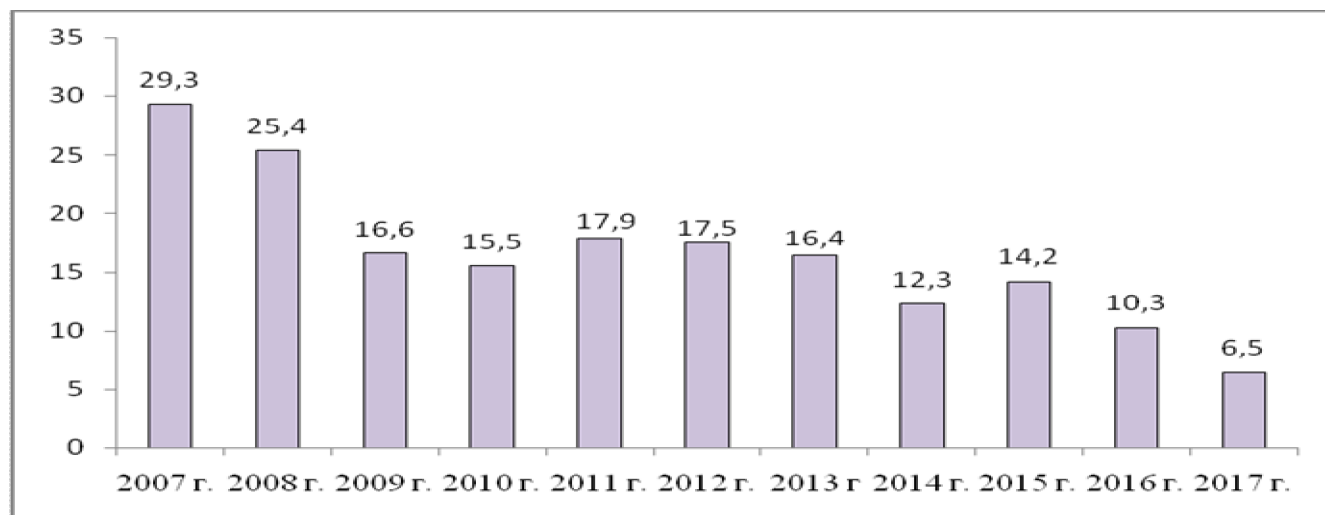


Рисунок 33 – Доля детей из «0» ГДУ из общего числа пациентов, поступивших в РДТС в 2007–2017 гг., (%)

С 2010 г., после разработки и внедрения маршрутизации, доля детей из «0» диагностической группы диспансерного учета постепенно начала снижаться и к 2017 г. составила лишь 6,5 % против 29,3 % в 2007 г., что показывает правильную организацию в РС (Я) маршрутизации пациентов.

В соответствии с приказом Минздрава России от 23.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [172] диспансерное наблюдение детей с подозрением на туберкулез в «0» диагностической группе составляет 3 месяца. Внедрение современных ускоренных методов диагностики в последние годы привело к значительному сокращению сроков наблюдения детей в «0» группе диспансерного учета. Проведение пробы с АТР от постановки до чтения результатов занимает 72 часа, КРТ-исследование органов грудной клетки от проведения исследования до получения результатов – в среднем 1–2 рабочих дня, лабораторное исследование – 1 рабочий день, молекулярно-генетические исследования (при необходимости) – 24 часа. По нашим данным, в РДТС срок от начала обследования до постановки диагноза в 2007–2009 гг. в среднем составлял $(88,2 \pm 2,1)$ дня, в 2015–2017 г. он существенно сократился и составил $(47,4 \pm 1,2)$ дня, ($p < 0,005$). Полученные данные позволяют считать, что в период внедрения новых технологий

диагностики и стабилизации эпидемической ситуации возможно сокращение сроков наблюдения пациентов в «0» группе диспансерного учета.

В РДТС также выявлялись дети и с локальным туберкулезом, доля которых составила 8,9 % (511 из 5 742), из общего числа детей, госпитализированных в 2007–2017 гг. в РДТС, в т. ч. у 196 из них выявлен активный туберкулез, что в среднем составило $(3,4 \pm 0,3) \%$, у 315 $(5,5 \pm 0,5) \%$ – в неактивной фазе. Если в 2007–2017 гг. всего в РС (Я) зарегистрировано 576 больных туберкулезом, то 196 $(32 \pm 2,4) \%$ из них выявлены в РДТС. Доля детей с активным туберкулезом, выявленным в РДТС, начиная с 2010 г. постепенно снижалась, что отражено на рисунке 34. В среднем доля таких пациентов в 2007–2009 гг. составляла $41,1 \pm 2,7$, а в 2015–2017 гг. она значительно снизилась, составив лишь $(22,9 \pm 1,5) \%$, $p = 0,009$. При этом максимальной доля таких пациентов была в 2009 г. (44,7 %), минимальной – в 2017 г. (20,5 %).

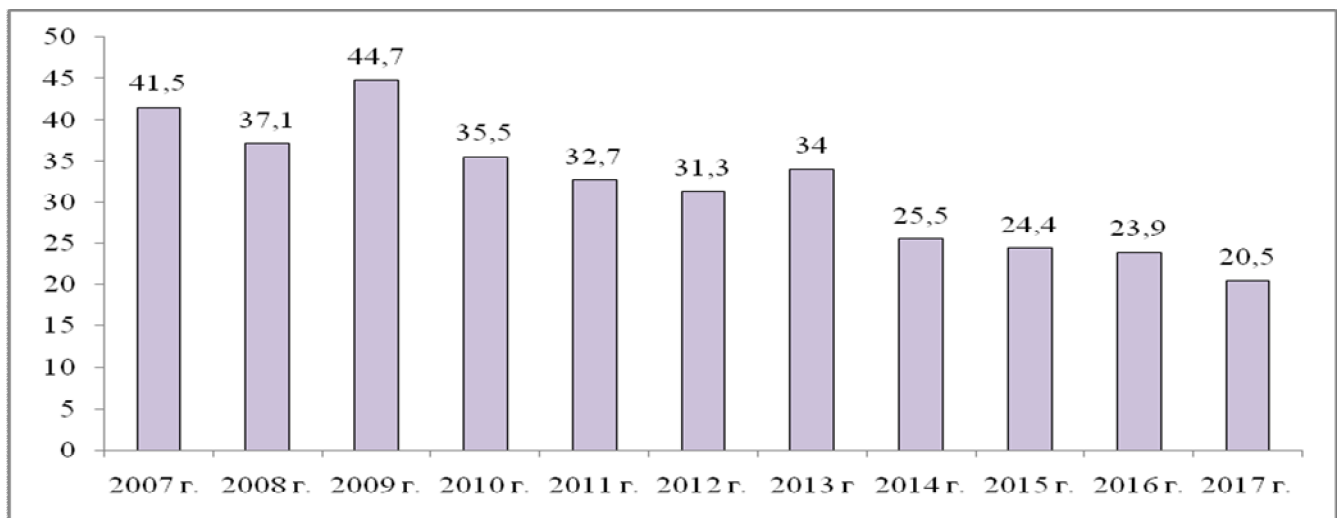


Рисунок 34 – Доля детей, зачисленных в I ГДУ в РДТС из общего числа впервые выявленных больных туберкулезом в РС (Я) детей в 2007–2017 гг., %

Следовательно, в целом выявление активного туберкулеза среди пациентов РДТС в 2017 г., по сравнению с 2007 г., снизилось в 2 раза, что позволяет считать правильным управление потока пациентов. Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с впервые выявленным туберкулезом, диагностированным в РДТС в

2007–2017 гг., преобладали ТВГЛУ (76,5 %) и ПТК (23,3 %), значительно реже – другие формы (1,4 %). Больных с бактериовыделением и деструктивными изменениями в легких не отмечено. Все дети с впервые выявленным случаем туберкулеза сразу после установления диагноза переводились в детский стационар для проведения химиотерапии.

Наряду с активным туберкулезом у детей в условиях РДТС выявлялся и туберкулез в фазе кальцинации (рисунок 35). Всего в 2007–2017 гг. в РС (Я) впервые в ША ГДУ было зачислено 673 ребенка, из них в условиях РДТС выявлено 357 ($53,4 \pm 3,3$ %).

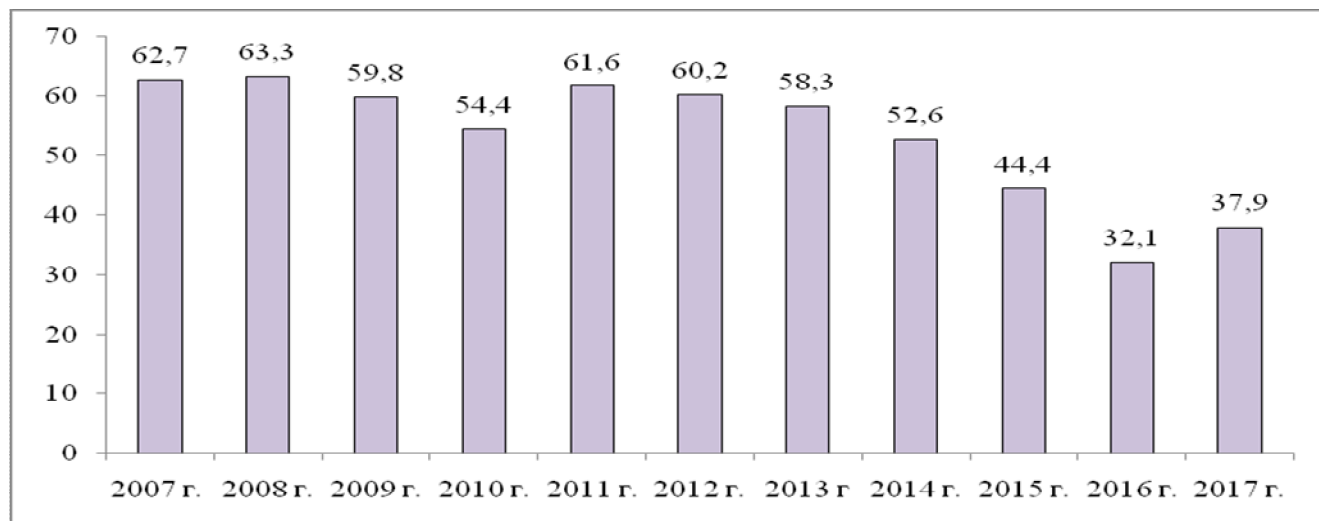


Рисунок 35 – Доля детей, зачисленных в ША ГДУ в РДТС из общего числа впервые выявленных больных туберкулезом с остаточными изменениями в 2007–2017 гг., %

В среднем доля таких пациентов в 2007–2009 гг. составила $61,9 \pm 1,3$, а в 2015–2017 г. – $(38,1 \pm 4,3)$ % ($p = 0,01$). Как видно на рисунке 36, данный показатель также имел отчетливую тенденцию снижения на протяжении всего 10-летия, и в 2017 г., по сравнению с 2007 г., снизился более чем в 1,5 раза.

Группа риска по заболеванию туберкулезом (дети с латентной туберкулезной инфекцией, из контактов с больными, из очагов инфекции) имела основной удельный вес среди пациентов РДТС. Их численность в 2017 г.

составила 509 (94 %) из 541, что достоверно выше, чем в 2007 г. (353 из 464 или 76 %) ($p < 0,05$). Доля таких пациентов в 2007–2009 гг. в среднем составляла $(80,6 \pm 2,8) \%$ из общей численности детей, поступивших в санаторий, а в 2015–2017 гг. – $91,2 \pm 1,8$ ($p = 0,04$).

Следовательно, разработка и внедрение схемы маршрутизации пациентов способствовали изменению структуры поступавших в санаторий детей, с тенденцией к снижению пациентов с туберкулезом и увеличению доли детей из групп риска соответственно профилю деятельности санатория.

Таким образом, внедрение в Республике Саха (Якутия) региональной организационно-функциональной модели управления детскими туберкулезными санаториями привело к улучшению показателей их деятельности. Отмечено снижение доли детей, госпитализированных в ДТС без показаний с 16,1 до 8,1 % ($p = 0,0003$), ввиду рационального использования санаторных коек достигнуто пребывание детей сроком до 90 дней для проведения 3-месячного курса превентивного лечения, снизился оборот койки с 3,8 до 3,3 ($p = 0,05$). Полученные результаты позволяют сделать заключение об эффективности новой региональной организационно-функциональной модели управления как метода оптимизации работы детских туберкулезных санаториев.

Внедрение схемы маршрутизации пациентов позволило снизить долю детей, нуждающихся в диагностике, и детей с локальным туберкулезом, выявленным в условиях санаторного учреждения, имеет отчетливую тенденцию к снижению. На примере РДТС показано, что внедрение схемы маршрутизации пациентов и новых технологий диагностики туберкулеза позволили сократить сроки постановки диагноза от начала обследования с $(88,2 \pm 2,1)$ дней до $47,4 \pm 1,2$ ($p < 0,005$). Полученные данные позволяют считать, что в настоящее время назрела необходимость сокращения сроков наблюдения пациентов в «0» диагностической группе диспансерного учета.

6.3 Оптимизация комплексного превентивного лечения с применением иммунокорректора ликопид у детей из контактов с больными туберкулезом

Высокий уровень заболеваемости среди детей из контактов с больными, выделяющими микобактерии туберкулеза, требовал разработки методов профилактики заболевания – усовершенствования методики превентивного лечения.

По данным диспансеризации 2010–2013 гг., подавляющее большинство детей из контактов с больными туберкулезом, находящиеся на лечении в РДТС, имело различную сопутствующую патологию и состояло в II и III группах здоровья, что составило 54,8 и 43,9 %, соответственно. У детей преобладала патология лор-органов в виде острых заболеваний и очагов хронической инфекции. Наиболее высокой была заболеваемость ОРВИ, что составило 588,5 на 1 000 детей, госпитализированных в РДТС, на втором месте – острые отиты (315,3), на третьем – хронический тонзиллит (251,1), на четвертом – гайморит (69,1), на пятом – хронический ринит (69,1). Кариес зубов отмечен у 39,6 % детей, госпитализированных в санаторий. Все это определило необходимость проведения лечения сопутствующей патологии, коррекции иммунной системы с целью повышения сопротивляемости организма, как к неспецифическим, так и специфическим факторам.

В условиях санатория детям обеспечивались круглосуточное наблюдение медицинского персонала, лечебно-охранительный режим, 5-разовое высококалорийное питание, прогулки на свежем воздухе, контролируемое превентивное лечение, по показаниям – оздоровительные и лечебные процедуры (массаж, лечебная физическая культура, физио- и светолечение).

В виде иммунокорректора для лечения детей был выбран препарат ликопид, продиктованное тем, что его действующим началом является глюкозаминилмурамилдипептид, входящий в состав клеточной стенки всех известных бактерий. Прием этого препарата сопровождается активацией всех звеньев иммунитета, но в первую очередь – моноцитарно-макрофагального,

дефект которого играет ключевую роль в патогенезе хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Преимуществом назначения ликопида было и то, что он разрешен детям в возрасте старше 3 лет и имеет низкую токсичность. Как иммунокорректор ликопид назначали детям по 1 мг в сутки один раз в день в течение 10 дней, на срок превентивного лечения проводился 1 курс.

Для превентивного лечения детей нами применялась комбинация из 2 ПТП (изониазид (H) и пиразинамид (Z); изониазид и этамбутол (E); рифампицин (R) и изониазид) сроком на 3 месяца согласно «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей» [228]. Препараты давали ежедневно в следующей дозировке: H по 12 мг/кг массы тела, Z и E – по 25 мг/кг, R – по 10 мг/кг веса. Курс превентивного лечения в целом составил 3 месяца.

Пациенты распределены на 2 группы: 1-я (основная) – 80 детей, получавших превентивное лечение 2 ПТП в сочетании с иммунокорректором ликопид. 2-я (контрольная) – 365 детей, получавших превентивное лечение без включения препарата ликопид. Дети в основном были сельскими жителями: в 1-й группе – 54 (67,5 %) из 80, во 2-й – 259 (71 %) из 365, реже – городскими (соответственно, 26/32,5 и 106/29 %), $p > 0,05$, по национальной принадлежности преимущественно коренными – соответственно, 65 (81,2 %) и 310 (84,9 %), $p = 0,55$, значительно реже – пришлыми (соответственно, $n = 15/18,8$ и $n = 55/15,1$ %, $p = 0,43$).

В возрасте 3–6 лет детей в 1-й группе было 36 (45 %), во 2-й – 186 (51 %), 7–14 лет – 44 (55 %) и 179 (49 %), соответственно, $p > 0,05$. В обеих группах наблюдения несколько преобладали мальчики – в 1-й – 46 (57,5 %), во 2-й – 196 (53,7 %), девочек, соответственно, было 34 (42,5 %) и 169 (46,3 %), $p > 0,05$. Частота регистрируемой ОРВИ у детей в 1-й группе в среднем составляла до $(3,7 \pm 0,4)$, во 2-й – до $(3,5 \pm 0,3)$ эпизодов в год. Следовательно, пациенты в группах наблюдения по месту жительства, национальной принадлежности, возрастно-половому составу, частоте острых респираторных

вирусных инфекций были репрезентативными.

Все 445 пациентов имели контакт с бациллярным больным, в т. ч. 393 (88,3 %) из них имели внутрисемейный контакт, 52 (11,7 %) – случайный контакт с больными туберкулезом. Среди источников заражения детей у 195 (43,8 %) МБТ имели сохраненную ЛЧ к ПТП, у 250 (56,2 %) – ЛУ МБТ, в т. ч. в 123 (49,2 %) случаях – монорезистентность, в 71 (28,4 %) – полирезистентность, в 56 (22,4 %) – МЛУ. При этом в 1-й группе у источников заражения детей преобладала полирезистентность МБТ ($n = 16/40$ %), во 2-й – монорезистентность ($n = 110/52,4$ %), а МБТ с МЛУ/ШЛУ одинаково часто отмечены в обеих группах ($n = 11/27,5$ %) и ($n = 45/21,4$ %). Лекарственную устойчивость МБТ наблюдали почти ко всем основным ПТП, в т. ч. к Н – в 62,5 % случаев, Е – 27,5 %, R – в 36,2 %, Z – не определялась. В связи с этим уточняли степень ЛУ МБТ у источников заражения 250 детей из контактов с больными, выделяющими ЛУ МБТ. Согласно данным Г. Б. Соколовой [203], высокой считали степень устойчивости к Н, равной 25 мкг/мл, R – 80, Ето – 5, S – 50, К – 50 мкг/мл. Высокая степень ЛУ МБТ наиболее часто отмечена к S (59,6 %), R (27,5 %) и К (12 %), т. е. к тем препаратам, которые не применялись в превентивном лечении детей. Высокую степень устойчивости к Н наблюдали только в 1 (2 %) из 50 случаев и поэтому применяли основные ПТП (Н, Е, Z, R).

На РМ с 2 ТЕ средний размер папулы в 1-й группе пациентов составил ($12,2 \pm 0,6$), во 2-й – ($10,8 \pm 1,6$) мм, ($p = 0,41$), на АТР соответственно – ($1,5 \pm 0,8$) и ($10,9 \pm 1,3$) мм) ($p = 0,69$). Следовательно, до лечения реакция у детей на пробу Манту с 2ТЕ и на тест с АТР в группах наблюдения не имела существенных отличий.

Оба иммунологических теста (проба Манту с 2ТЕ, с АТР) до начала лечения у подавляющего большинства детей были положительными, значительно реже – сомнительными. Так, в 1-й группе РМ с 2ТЕ положительная у 418 (93,9 %) из 445 детей, сомнительная – у 27 (6,1 %), на пробу с АТР соответственно – у 436 (98 %) и 9 (2 %), $p < 0,05$. Следовательно, сомнительная проба на АТР отмечена у детей значительно реже, чем на Манту с 2ТЕ, соответственно

положительная проба на АТР наблюдалась чаще, чем проба на туберкулин ($p < 0,05$).

Эффективность лечения оценивали по следующим 5 критериям:

- 1) среднему размеру инфильтратов на пробу Манту с 2ТЕ и тест с АТР и динамике реакций через 6 месяцев от начала лечения;
- 2) среднегодовому приросту весо-ростового показателя в 1-й год наблюдения от начала лечения;
- 3) суммарной частоте острых респираторных вирусных инфекций в 1-м году от начала лечения;
- 4) динамике показателей иммунного статуса на 6-м месяце от начала лечения в сравнении с показателями до лечения и здоровых детей;
- 5) частоте заболеваемости туберкулезом в течение ближайших 2 лет с момента проведения лечения.

Оценка эффективности лечения по данным результатов иммунологических тестов проведена на 6-м месяце наблюдения после начала превентивного лечения. Из таблицы 57 видно, что в 1-й группе снижение интенсивности реакции на туберкулин достигнуто чаще (83,8 %), чем во 2-й (74,8 %), ($p = 0,007$). Нарастание реакции на туберкулин отмечено несколько чаще во 2-й, чем в 1-й группе ($p = 0,1$). Детей, у которых реакция на туберкулин сохранилась без перемен, было больше во 2-й группе наблюдения ($p = 0,04$).

Таблица 57 – Динамика реакции на пробу Манту с 2ТЕ через 6 месяцев от начала превентивного лечения, n (%)

Показатель	Группа наблюдения		p
	1-я (основная), n = 80	2-я (контроль), n = 365	
Снижение	71 (88,7 ± 3,5)	273 (74,8 ± 2,2)	0,007
Нарастание	2 (2,5 ± 1,7)	27 (7,4 ± 1,3)	0,1
Без перемен	7 (8,7 ± 3,1)	65 (17,8 ± 2)	0,04
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп больных по результатам иммунологических тестов с использованием критерия Пирсона χ^2 .			

Следовательно, у детей 1-й группы отмечено более выраженное снижение реакции на туберкулин через 6 месяцев от начала лечения, что подтверждает эффективность комплексного превентивного лечения.

В обеих группах наблюдения у детей отмечено достоверное снижение среднего размера инфильтрата на РМ с 2ТЕ. В 1-й группе он уменьшился с $(12,2 \pm 0,6)$ до $(9,6 \pm 0,6)$ мм ($p = 0,002$), во 2-й – с $10,8 \pm 1,6$ до $6,4 \pm 0,7$ ($p = 0,01$). Нужно отметить, что до лечения у детей в обеих группах наблюдения реакция на пробу Манту с 2ТЕ была средней интенсивности, а к концу – слабоположительной.

В 1-й группе наблюдения также чаще отмечено снижение реакции на пробу с АТР (86,2 %), чем у детей во 2-й группе (73,9) ($p = 0,02$) (таблица 58).

Таблица 58 – Динамика результатов пробы с АТР на 6 месяце от начала превентивного лечения, n (%)

Показатель	Группа наблюдения		p
	1-я (основная), n = 80	2-я (контроль), n = 365	
Снижение	69 ($86,2 \pm 3,8$)	270 ($73,9 \pm 1,2$)	0,02
Нарастание	3 ($3,7 \pm 2,1$)	29 ($7,9 \pm 1,3$)	0,18
Без перемен	8 ($10 \pm 3,3$)	66 ($18,1 \pm 2$)	0,07
Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении групп больных по результатам иммунологических тестов с использованием критерия χ^2 Пирсона.			

Нарастание реакции на пробу с АТР наблюдали несколько реже в 1-й, чем во 2-й ($p = 0,18$), а без перемен – реже в 1-й, по сравнению со 2-й группой ($p = 0,07$)

В результате лечения у пациентов 1-й группы, по сравнению с детьми 2-й, отмечено достоверное снижение среднего размера папулы на пробу с АТР. Так, в 1-й группе он уменьшился с $(11,5 \pm 0,8)$ до $(8,4 \pm 0,7)$ мм ($p = 0,004$), во 2-й – соответственно, с $(10,9 \pm 1,3)$ до $(8,5 \pm 0,9)$ мм ($p = 0,12$). Следовательно, более выраженная положительная динамика на пробу с АТР отмечена у детей, получавших комплексное превентивное лечение.

Ежеквартальная регистрация показателей веса и роста в течение одного года наблюдения позволила установить, что наибольший годовой прирост массы тела отмечен у детей 1-й группы наблюдения ($3,76 \pm 0,33$) кг), по сравнению со 2-й ($2,34 \pm 0,45$), $p = 0,01$. Прибавка показателя роста составила в 1-й группе ($5,18 \pm 0,46$) см, что не имело существенной разницы с детьми 2-й группы ($4,16 \pm 0,47$), $p = 0,11$.

Критерием оценки эффективности разработанного метода превентивного лечения была также и суммарная частота регистрации острых респираторных вирусных инфекций у детей за 1 год наблюдения от начала лечения. Установлено, что в 1-й группе она снизилась существенно (с $3,3 \pm 0,4$ до $1,9 \pm 0,4$) эпизодов в год, $p = 0,03$), чем во 2-й (с $3,5 \pm 0,3$ до $2,9 \pm 0,2$, $p = 0,23$).

Для исследования иммунного статуса методом случайной выборки отобрано 68 детей в 1-й и 100 – во 2-й группе наблюдения. Данные сравнительного анализа результатов иммунологического обследования детей до и после лечения (через 6 месяцев) и 30 здоровых детей представлены в таблице 59.

Из таблицы следует, что до лечения у детей обеих групп наблюдения отмечены достоверно низкие относительные показатели субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD3^+/CD45^+$; $CD3^+/CD4^+/CD45^+$; $CD16^+/CD56^+/CD45^+$) и иммунорегуляторного индекса, по сравнению с данными здоровых детей ($p < 0,05$). Показатели цитотоксических лимфоцитов ($CD3^+/CD8^+/CD45^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+/CD45^+$) и IgA, IgM и IgG не имели существенных отличий в обеих группах наблюдения от данных здоровых детей ($p > 0,05$). Полученные данные о снижении клеточного звена иммунитета, подтверждают обоснованность проведения иммунокорригирующей терапии с целью профилактики туберкулеза и снижения частоты острых респираторных вирусных инфекций у детей.

Контрольное исследование иммунного статуса через 6 месяцев после лечения показало, что у детей 1-й группы наблюдения отмечены значительные положительные сдвиги в показателях иммунного состояния в виде: увеличения уровня $CD3^+/CD45^+$; $CD3^+/CD8^+/CD45^+$; $CD16^+/CD56^+/CD45^+$, нормализации иммунорегуляторного индекса, что не имело существенных отличий от данных

здоровых детей ($p > 0,05$).

Во 2-й группе наблюдения, в отличие от 1-й, отмечено сохранение ниже нормы показателей $CD3^+/CD45^+$; $CD3^+/CD4^+/CD45^+$, ИРИ ($p < 0,05$) и уровня IgM. Следовательно, у детей, получавших в комплексе с противотуберкулезными препаратами иммунокорректор ликопид, достигнута более выраженная положительная динамика по показателям иммунного статуса, чем в группе детей, не получавших его.

Таблица 59 – Показатели иммунного статуса здоровых детей и пациентов 1-й и 2-й групп наблюдения до и после лечения, Me (Q1; Q3)

Показатель	Здоровые дети (n = 30)	1-я группа (n = 68)		2-я группа (n = 100)		p
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	5,69 (4,4; 6,4)	6,19 (5,5; 6,8)	6,32 (6,04; 6,6)	5,13 (2,83; 7,43)	6,18 (5,94; 6,4)	$p > 0,05$
Лимфоциты, %	41,4 (36; 46,8)	36,79 (33,2; 40,3)	43,0 (42; 44)	37 (33,3; 40,6)	42,7 (42,3; 43,1)	$p_{1-5} < 0,05$
CD3 ⁺ /CD45 ⁺ , %	63,7 (60,6; 66,8)	53,6 (51,1; 56,1)	61,2 (58,6; 63,7)	49,3 (46,6; 51,9)	56,6 (53,3; 59,8)	$p_{1-2} = 0,004$, $p_{1-3} = 0,02$ $p_{1-4} = 0,001$
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ /CD45 ⁺ , %	44,3 (40,1; 48,5)	34,4 (31,8; 36,9)	39,8 (36,6; 42,9)	32,7 (28,6; 36,7)	35,2 (32,4; 37,9)	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{1-4} = 0,0004$
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ /CD45 ⁺ , %	24,6 (22,1; 27,1)	22,6 (20,5; 24,6)	23,5 (20,9; 26,0)	21,6 (19,2; 23,9)	22,3 (19,0; 25,5)	$p > 0,05$
CD16 ⁺ /CD56 ⁺ /CD45 ⁺ , %	13,2 (11,2; 15,2)	10,4 (8,86; 11,9)	13,1 (10,8; 15,4)	10,3 (7,26; 13,3)	11,5 (8,06; 14,9)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,02$
CD19 ⁺ /CD45 ⁺ , %	14,2 (12,6; 15,8)	13,5 (10,9; 16,0)	13,7 (11,5; 15,8)	12,2 (8,74; 15,6)	12,3 (8,84; 15,7)	$p > 0,05$
Иммунорегуляторный индекс (ИРИ)	2 (1,9; 2,12)	1,51 (1,39; 1,63)	1,69 (1,59; 1,79)	1,50 (1,42; 1,58)	1,57 (1,49; 1,65)	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{1-4} = 0,0000$

Установлено, что из числа детей, получавших лечение на фоне иммунокорректора ликопид (1-я группа), никто туберкулезом не заболел, а в группе детей, не получавших его (2-я группа), из 365 заболели туберкулезом 5 (1,3 %) детей. В связи с вышеуказанным отдельно рассмотрены причины их заболевания. При этом установлено, что у 3 из 5 заболевших туберкулезом детей отмечен рецидив заболевания у родителей, у 2 детей – отсутствие приверженности к лечению у источников заражения и продолжение контакта с больным. Следовательно, выявление локального туберкулеза у этих детей нельзя связать с неэффективностью проведенного превентивного лечения, а основной причиной стала повторная экзогенная суперинфекция. Данный факт подтверждает важность качественного диспансерного наблюдения за детьми в очагах туберкулеза, роль изоляции бациллярных больных или детей из очагов инфекции, а также необходимость назначения повторных курсов превентивного лечения решением врачебных комиссий у данной категории детей.

Таким образом, предложенный нами метод превентивного лечения инфицированных МБТ детей с применением 2 ПТП в комплексе с иммунокорректором ликопид в условиях детского туберкулезного санатория на фоне лечебно-охранительного режима и высококалорийного питания позволяет достичь снижения реакций на иммунологические тесты, нормализации показателей клеточного звена иммунитета, снижения суммарной частоты заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями, повышения годового прироста весо-ростового показателя и предупредить у детей заболевание туберкулезом.

Актуальным остается необходимость изоляции детей из очагов туберкулеза, решение в индивидуальном порядке вопроса о назначении повторных курсов превентивного лечения детей из контактов с бациллярными больными.

6.4 Межведомственное взаимодействие как мера интенсификации работы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у детей

Обеспечение детского населения, проживающего в труднодоступных районах Крайнего Севера, квалифицированной специализированной медицинской помощью является одной из актуальных задач здравоохранения. В то же время система организации профилактических противотуберкулезных мероприятий не оказывает должного эффекта на сдерживание распространения инфекции, о чем свидетельствует сохранение высоких показателей заболеваемости и распространенности туберкулеза среди детского населения. Эта система существенно не изменилась, как в период эпидемии туберкулеза, так и в период относительного эпидемического благополучия. Все это позволяет считать, что становится очевидным необходимость совершенствования этой системы для реализации профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детского населения на новом качественном уровне, укрепление и ее развитие. Необходимо также подчеркнуть, что до настоящего времени в РФ отсутствуют регламентирующие документы по взаимодействию министерств и ведомств, касающихся работы с детьми и детской противотуберкулезной службы, вследствие чего многие проблемы остаются не решенными.

С учетом вышеизложенного и в соответствии с задачей 6, разработана и внедрена в РС (Я) схема межведомственного взаимодействия для усиления мер борьбы с туберкулезом среди детского населения региона Крайнего Севера (рисунок 36). Для совместного решения различных проблем профилактики и раннего выявления туберкулеза среди детского населения разработана нормативно-правовая документация, издано 14 приказов МЗ РС (Я), в т. ч. 4 межведомственных, а также 2 приказа НПЦ «Фтизиатрия» по взаимодействию с другими учреждениями здравоохранения (Приложение А).

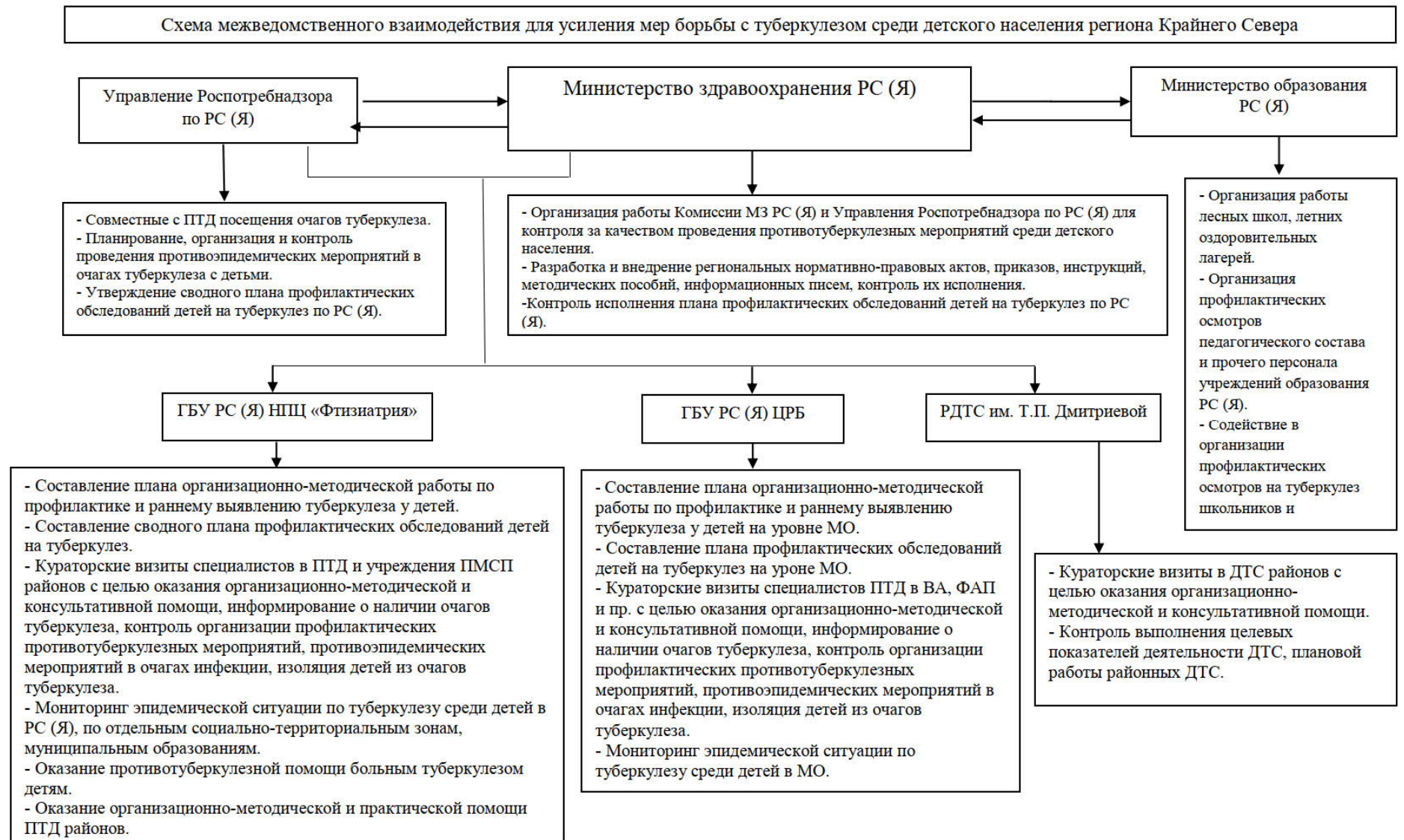


Рисунок 36 – Схема межведомственного взаимодействия для усиления мер борьбы с туберкулезом среди детского населения региона Крайнего Севера

Одним из разделов межведомственного взаимодействия МЗ РС (Я) и Территориального Управления Роспотребнадзора по РС (Я) стало совместное планирование и утверждение плана профилактических осмотров на туберкулез с последующим еженедельным мониторингом выполнения плана. Данная работа позволила повысить охват туберкулиновой диагностикой детского населения республики с 96,7 % [95 % ДИ 95,3–96,9] в 1-м периоде до 98,1 во 2-м [95 % ДИ 96,8–98,4], (2017 г. – 98,9), подростков – соответственно с 87,4 [95 % ДИ 84,3–89,9] до 94,9 [95 % ДИ 93,9–95,9], (2017 г. – 97,9 %), $p < 0,05$. Охват подростков ежегодными ФЛГ-осмотрами также повысился с 75,9 [95 % ДИ 73,5–80,3] в 1-м до 90,6 [95 % ДИ 87,2–94] во 2-м периоде (2017 г. – 97 %), $p < 0,05$.

В совместную работу учреждений здравоохранения с районными филиалами Роспотребнадзора по РС (Я) включены посещения очагов, планирование и проведение противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза с детьми. Дети из очагов инфекции стали привлекаться на обследование в ПТД в сроки до 7 дней, что позволило добиться выявления туберкулеза у детей при активном привлечении по контакту во 2-м периоде (2007–2016 гг.) наблюдения до 35,5 % против 16,8 в 1-м (1997–2006 гг.), $p < 0,01$.

В целях своевременной организации противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза с детьми оформлялось предписание и контролировалось ее выполнение со стороны районных филиалов Роспотребнадзора. Данная работа способствовала снижению заболеваемости туберкулезом среди детей в очагах инфекции с 902,1 на 100 000 контактирующих в 1-м периоде до 297 во 2-м периоде наблюдения ($p < 0,001$).

Новой формой организации межведомственной работы явилось создание в 2004 г. совместной комиссии Министерства здравоохранения РС (Я) и Территориального Управления Роспотребнадзора по РС (Я). Цель ее создания – контроль за качеством проведения противотуберкулезных мероприятий среди детского населения. Комиссию возглавляла заместитель министра здравоохранения РС (Я), в состав комиссии входили главный педиатр и

эпидемиолог МЗ РС (Я), специалисты Управления Роспотребнадзора и ведущие специалисты НПЦ «Фтизиатрия». На комиссии рассматривались районы с наиболее неблагоприятной эпидемической ситуацией по туберкулезу, проводился комплексный анализ причин высокой заболеваемости, принимались управленческие решения по улучшению ситуации.

Ежегодно проводился анализ эпидемической ситуации среди детского населения, анализировались причины всех случаев запущенного туберкулеза среди детей и на их основе составлялись информационные письма для специалистов первичной медико-санитарной службы.

Особое внимание уделено организации консультативной помощи детям с подозрением на заболевание туберкулезом, с этой целью разработаны и внедрены в учреждения первичной медико-санитарной службы алгоритм действия врача при подозрении локального туберкулеза у детей и подростков, порядок взаимодействия педиатров и фтизиатров, назначены кураторы общесоматических стационаров из числа опытных фтизиатров.

Кроме того, на педиатрических участках организован мониторинг двухкратного обследования на туберкулез детей, состоящих на диспансерном учете у узких специалистов, который контролировался фтизиатрами во время кураторских визитов. Такая работа позволила предотвратить случаи посмертного выявления туберкулеза у детей (1-й период – 3 случая, 2-й период – отсутствует), снизить частоту регистрации туберкулезных менингитов (1-й период – 5, 2-й – 3), хронически текущего первичного туберкулеза (1-й период – 27, 2-й – 3 случая), повысить долю малых форм ТВГЛУ (1-й период – 14,4 %, 2-й – 21,5 %).

В целях выявления у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции сопутствующей патологии впервые организована диспансеризация детей, находящихся в РДТС. Такое межведомственное взаимодействие способствовало выявлению у детей в среднем по 3–4 заболевания на 1 ребенка, в том числе 48,5 % заболеваний у детей зарегистрированы впервые в жизни. По результатам диспансеризации детям оказаны различные виды медицинской помощи, в т. ч. в 3 случаях – высокотехнологичная медицинская помощь по

лечению выявленной патологии.

Совместная работа с Министерством образования и науки состояла из ежеквартального информирования ее о ситуации по туберкулезу в детских образовательных учреждениях РС (Я) с анализом причин заболеваемости. Также управления образования оказывали содействие в организации профилактических осмотров в детских организованных коллективах, что позволило повысить охват детей профилактическими осмотрами.

Обследование детей из отдаленных населенных пунктов Республики Саха (Якутия) также потребовало принятия некоторых мер. Так, в отдаленные населенные пункты, в период проведения диспансеризации детского населения, организовывались выезды фтизиатров-педиатров вместе со специалистами ЦРБ. Достигнуто повышение охвата детей обследованием фтизиатрами по результатам массового скрининга (1-й период – 77,2 %, 2-й – 88,1 % из числа подлежащего обследованию населения), превентивным лечением с 93,5 % в 1-м до 95,4 % во 2-м периоде.

Отдельной задачей стояли контроль за изоляцией детей из бациллярных очагов туберкулезной инфекции и своевременная передача информации о вновь выявленных взрослых больных в лечебно-профилактические учреждения педиатрического профиля, что позволило снизить показатель заболеваемости в очагах туберкулеза среди детей в 3 раза (1-й период – 902,1, 2-й – 297 на 100 000 контактирующих), повысить выявляемость туберкулеза у детей при привлечении на обследование в ПТД по контакту с больным туберкулезом (1-й период – 18,8 %, 2-й период – 35,5).

Совместно с Управлением Роспотребнадзора по РС (Я) проводилась работа по решению проблем осложнений на вакцинацию БЦЖ. В целях выявления основных причин осложнений организованы периодические проверки медицинских организаций, занимающихся вакцинопрофилактикой туберкулеза (роддома, детские поликлиники, детские консультации, врачебные амбулатории, ФАП-ы). Удалось добиться 100 %-го обеспечения лечебно-профилактических учреждений, занимающихся вакцинопрофилактикой, термоконтейнерами, холодильным оборудованием и соответствующим инструментарием. Регистрация

осложнений на вакцинацию БЦЖ в последние три года стала единичной и в 2016 г. составила 13,9 против 72,6 в 2009 г. на 100 000 вакцинированных.

В 2014 г. в РС (Я) внедрены «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей» [228] и «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей» [227]. Внедрение вышеуказанных документов позволило стандартизировать оказание профилактической, диагностической и лечебной помощи детям с различными проявлениями туберкулезной инфекции.

РЕЗЮМЕ

Суммируя полученные данные, можно заключить, внедрение региональной организационно-функциональной модели управления детской санаторной службой фтизиатрического профиля, позволило повысить долю детей, закончивших полный курс превентивного лечения в санатории, изменить структуру поступавших в санаторий детей соответственно профилю деятельности санатория, а также улучшить показатели деятельности санаторной койки.

Разработанная схема маршрутизации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции способствовала снижению доли диагностических пациентов и выявляемости локального туберкулеза у детей в условиях санаторного учреждения, сокращены сроки диагностики туберкулеза у детей, повысился охват санаторным оздоровлением детей из эпидемиологически неблагополучных районов республики.

Проведение комплексного превентивного лечения с иммунокорректором ликопид, часто болеющим детям из контактов с бациллярными больными, способствует достижению снижения туберкулиновой чувствительности, годовому приросту весо-ростового показателя, снижает суммарную частоту острых респираторных вирусных инфекций, нормализует показатели иммунитета и тем самым предупреждает развитие заболевания у детей.

Работа по межведомственному взаимодействию на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией позволила достичь снижения заболеваемости туберкулезом среди детского населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные эпидемиологические показатели туберкулеза в РФ существенно отличаются по отдельным округам и территориям, и для принятия управленческих решений по организации мер борьбы с туберкулезом рекомендуется рассматривать значения регистрируемой заболеваемости на уровне отдельных федеральных округов и субъектов РФ [218]. Наиболее неблагоприятная эпидемическая ситуация по туберкулезу в РФ наблюдается в регионах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов, где основные показатели значительно выше, чем в среднем по РФ [80; 145; 163; 182].

Республика Саха (Якутия) – один из самых крупных по территории субъектов РФ и ДФО, который до настоящего времени является одним из наиболее изолированных и труднодоступных регионов в транспортном отношении, так как 50 % территории не имеет круглогодичного транспортного сообщения, населенные пункты расположены на значительных расстояниях друг от друга и г. Якутска. Экстремальные климатические условия и территориальные особенности Крайнего Севера затрудняют организацию медицинской помощи населению, снижая ее доступность [213; 222]. Тем не менее, в РС (Я) создана трехуровневая система оказания медицинской помощи населению. Отмечается высокая обеспеченность фтизиатрическими койками (2018 г. РС (Я) – 7,9, РФ – 3,8, ДФО – 6,71 на 10 000 населения) и врачами фтизиатрами (РС (Я) – 14,1, РФ – 4,8, ДФО – 7,1 на 100 000 населения). Врачей педиатров-фтизиатров в РС (Я) всего 52 человека, из них 20 (38,5 %) работают в ДТС, 7 (13,5 %) – в детском стационаре НПЦ «Фтизиатрия», 25 (48 %) – в ПТД. Обеспеченность детского населения санаторными койками составляет 1,9, стационарными круглосуточными койками – 3,2, врачами фтизио-педиатрами – 2,3 на 10 000 детского населения [187]. Между тем, показатель заболеваемости туберкулезом среди детей выше, чем в РФ и свидетельствует о наличии в регионе неблагоприятной эпидемической ситуации.

Несмотря на большое число исследований, посвященных проблемам

туберкулеза у детей Крайнего Севера [62; 63; 64; 67; 79; 136; 140; 162; 239], многие вопросы до настоящего времени остаются нерешенными. Как и повсеместно по стране, в регионах Крайнего Севера существуют проблемы профилактики и раннего выявления туберкулеза у детей. В связи с этим сохраняется необходимость научно обоснованной оптимизации противотуберкулезной помощи детям в целях снижения заболеваемости туберкулезом.

Изучение литературных источников выявило наличие целого ряда проблем в оказании противотуберкулезной помощи детскому населению и позволило сформулировать наиболее важные вопросы с учетом территориальных особенностей региона и стала основой для проведения настоящего исследования. Сложная, нестабильная эпидемическая обстановка по туберкулезу среди детского населения в Республике Саха (Якутия), обусловленная низкой эффективностью существующей системы организации профилактических, лечебно-диагностических мероприятий определило актуальность работы.

В связи с вышеизложенным, была поставлена *цель исследования*: оптимизация противотуберкулезных мероприятий у детей Крайнего Севера с учетом эпидемиологических, медико-социальных и клинических особенностей туберкулеза. Определены *следующие задачи исследования*: изучить многолетнюю (1997–2018 гг.) динамику основных эпидемиологических показателей туберкулеза среди населения Республики Саха (Якутия); изучить структуру впервые выявленного туберкулеза у детей различных социально-территориальных зон в разные периоды эпидемической ситуации и в период внедрения новых технологий диагностики; оценить влияние эпидемиологических и социально-гигиенических факторов на заболеваемость туберкулезом у детей в отдельных социально-территориальных зонах региона Крайнего Севера; изучить состояние профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детского населения в разные периоды эпидемической ситуации в отдельных социально-территориальных зонах Республики Саха (Якутия); провести анализ эффективности работы по повышению качества лечебно-диагностической и

профилактической помощи детям с различными проявлениями туберкулезной инфекции; определить особенности клинического течения туберкулеза органов дыхания у детей в условиях Крайнего Севера в период внедрения новых технологий диагностики и стандартных режимов химиотерапии; разработать и оценить эффективность внедрения комплекса организационных, профилактических и лечебно-диагностических противотуберкулезных мероприятий у детей с учетом региональных особенностей Республики Саха (Якутия).

Предмет исследования: результативность оптимизации организационных, профилактических и лечебно-диагностических противотуберкулезных мероприятий у детей региона Крайнего Севера.

В качестве объекта исследования рассмотрены эпидемиологические показатели (заболеваемость, распространенность, первичная инфицированность); больные с впервые выявленным туберкулезом различной локализации в возрасте 0–14 лет; дети с латентной туберкулезной инфекцией; дети с осложнениями на вакцинацию против туберкулеза; больные туберкулезом органов дыхания в возрасте 0–17 лет.

Научно-исследовательская работа проводилась в г. Якутске на базе ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» в 2007–2018 гг.

Источниками информации служили официальные учетные и отчетные документы РПТД, медицинские карты амбулаторного больного, медицинские карты стационарного больного, карты регистрации больного с осложнением после иммунизации туберкулезной вакциной, акты расследования осложнений на вакцинацию БЦЖ, сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания, карта профилактических прививок.

Основой для разработки вышеуказанных направлений стала оценка эпидемической ситуации в целом по республике среди детского населения и по отдельным социально-территориальным зонам. Для этого территория РС (Я) разделена, согласно рекомендациям М. А. Тырылгина, на 5 социально-территориальных зон – Арктическая, Смешанная, Сельская,

Промышленная и г. Якутск [223]. Такое деление, прежде всего, связано с различиями по климатогеографическим условиям, транспортной доступности, численности населения и его материально-бытовых условий.

Изучение эпидемической ситуации по туберкулезу в РС (Я) показало, что к началу исследования отмечалась крайне неблагоприятная эпидемическая обстановка. Но, начиная с 2007 г., в РС (Я) наметилась тенденция к снижению напряженности эпидемического процесса. Это позволило выделить в республике два периода эпидемического процесса: 1-й (1997–2006 гг.) – неблагоприятный, 2-й (2007–2016 гг.) – стабилизации.

Установлены значительные различия основных эпидемиологических показателей в двух периодах исследования: в 1-м периоде общий показатель заболеваемости туберкулезом в РС (Я) составлял 71,4 на 100 000 населения [95 % ДИ 66,2–76,6], во 2-м – 67,1 [95 % ДИ 58,5–63,7], $p = 0,15$, болезненности – соответственно 247,2 [95 % ДИ 228,4–266] и 179,7 [95 % ДИ 168,2–191,3], $p < 0,05$, смертности – 9,1 [95 % ДИ 8,4–9,6] и 6,8 [95 % ДИ 5,6–8], $p < 0,05$. Полученные данные подтверждают уменьшение во 2-м периоде резервуара туберкулезной инфекции и тенденцию к улучшению общей эпидемической ситуации по туберкулезу в целом по республике, что согласуется с данными других авторов [105; 179].

Исследование показало, что в Республике Саха (Якутия) по сравнению с 1-м, во 2-м периоде отмечено снижение в 2 раза показателя заболеваемости туберкулезом среди детей (с 51,8 до 25,4), распространенности – в 3 раза (с 96,5 до 30,4), первичной инфицированности – на 11,3 % (с 1 432 до 1 270,7 на 100 000 детей), $p < 0,05$. При этом темпы снижения данных показателей также были выше во 2-м периоде наблюдения, чем в 1-м.

На протяжении всего анализируемого периода (1997–2018 гг.) показатель заболеваемости детей в РС (Я) значительно выше, чем в РФ, но начиная с 2008 г. ниже, чем в ДФО.

При сравнительном анализе интенсивности эпидемического процесса в отдельных социально-территориальных зонах и районах Республики Саха

(Якутия) установлено наличие региональной неравномерности в распространенности туберкулезной инфекции среди детского населения.

В 1-м периоде (1997–2006 гг.) средний показатель заболеваемости туберкулезом по отдельным социально-территориальным зонам имел существенные различия: наиболее высокий – в г. Якутске (107,5 на 100 000 детей) и Арктической зоне (73,4), наименьший – в Промышленной (9,3), $p < 0,05$. Во 2-м периоде (2007–2016 гг.) во всех социально-территориальных зонах отмечено снижение заболеваемости, но наиболее существенное – в г. Якутске (на 66,7 %) и Сельской зоне (на 46,7 %). При этом в Арктической зоне данный показатель оставался выше среднереспубликанского в 2 раза (2-й период РС (Я) – 25,4, Арктическая зона – 54,2 на 100 000 детского населения).

В ряде районов РС (Я) показатели заболеваемости всего населения, первичной инфицированности и заболеваемости туберкулезом детского населения не имели прямой корреляционной связи ($r = 0,022$). Так, в Аллаиховском, Анабарском, Оймяконском, Оленекском районах отмечен низкий уровень первичной инфицированности (507,8 на 100 000 детей) на фоне высоких показателей общей заболеваемости (201,6 на 100 000 населения), в Среднеколымском, Чурапчинском, Эвено-Бытантайском районах, наоборот, высокий показатель первичной инфицированности детей (2 562,5 на 100 000 населения) на фоне сравнительно низкой общей заболеваемости туберкулезом (51,5 на 100 000 населения). Полученные данные могут свидетельствовать о недовыявлении и/или гипердиагностике «виража» у детей, туберкулеза – среди взрослого населения. Эти факторы приводят к дефектам при формировании групп риска и к недостаткам профилактической работы.

Анализ интенсивности эпидемического процесса также позволил выявить районы, представляющие собой «территориальные очаги» туберкулезной инфекции (Якутск, Жиганский, Верхневиллюйский, Аллаиховский, Анабарский) и районы с сравнительно благополучной эпидемической ситуацией (Амгинский, Нерюнгринский, Момский, Намский, Усть-Янский). При этом показатели заболеваемости и бациллярности в «территориальных очагах» ($201,6 \pm 31,7$ и

128,3 ± 10,5 на 100 000 населения) значительно превышали показатели районов с благоприятной ситуацией (51,5 ± 8,5 и 60,1 ± 7,8 на 100 000 населения), $p < 0,05$. Заболеваемость детей в «территориальных очагах» в 8 раз (144,7 ± 38,1) выше аналогичного показателя районов с благоприятной ситуацией (17,8 ± 8,3), $p < 0,05$.

Установлено, что такие показатели, как смертность, доля больных ТОД с деструкцией легочной ткани и с бактериовыделением среди впервые выявленных пациентов, также как и охват ФЛГ-осмотрами населения в сравниваемых группах не отличались ($p > 0,05$). Следовательно, показатели заболеваемости населения и бациллярности являются критериями напряженности эпидемической ситуации по туберкулезу среди детей и указывают на высокий резервуар инфекции в «территориальных очагах».

В связи с вышеуказанным можно заключить, что на заболеваемость туберкулезом среди детского населения в период стабилизации эпидемической ситуации существенное влияние оказывают частота вновь выявленного туберкулеза и бациллярное «ядро» туберкулезной инфекции.

Проведенный нами многофакторный анализ эпидемической ситуации по отдельным районам республики с их ранжированием по интенсивности эпидемического процесса выявил значительное ее улучшение во многих районах РС (Я). Установлено, что в 2016 г., по сравнению с 2006 г., отмечен рост доли районов с благоприятной (40 и 28,6 %) и снижение – районов с неблагоприятной эпидемической ситуацией (8,6 и 25,7).

Структура впервые выявленного туберкулеза у детей в отдельных социально-территориальных зонах в разные периоды эпидемической ситуации и в период внедрения новых технологий диагностики изучена у 1 789 пациентов.

Установлено, что в период стабилизации эпидемической ситуации (2007–2016 гг.), по сравнению с 1-м (1997–2006 гг.), в республике произошли качественные изменения структуры клинических форм туберкулеза у детей: рост доли ПТК (28,5 и 9,5, $p < 0,05$) и вторичных форм туберкулеза (7,2 и 2,1, $p < 0,05$), снижение доли ТВГЛУ (77,2 и 61,6, $p < 0,05$). При этом необходимо

отметить, что рост доли вторичных форм туберкулеза обусловлен преобладанием среди заболевших в этом периоде детей старшего возраста (7–14 лет), которые составили 43,7 % (235 из 537 пациентов) среди впервые выявленных больных. На фоне снижения регистрации ТВГЛУ увеличилась доля детей с «малыми формами» ТВГЛУ (2-й период – 21,5 %, 1-й – 14,4 %, $p = 0,004$). По нашим данным, такие изменения в структуре ТВГЛУ отмечены во всех социально-территориальных зонах РС (Я) и свидетельствуют о взаимосвязи этих изменений с широким внедрением РКТ-исследования органов грудной клетки, аналогичные данные отмечают также и другие исследователи [202; 239; 257].

Частота регистрации осложнений туберкулеза у детей возросла во 2-м периоде (с 4,4 до 7,6 %, $p < 0,05$) за счет детей из Сельской зоны (5,1 и 10,2 %, $p < 0,05$). Снижение доли внелегочного туберкулеза – с 6,5 в 1-м до 2,6 % во 2-м периоде наблюдения, на фоне отсутствия прогрессирующего и хронического течения заболевания у детей, а также внелегочных локализаций с посттуберкулезными остаточными изменениями позволяют эти изменения рассматривать как клинический патоморфоз туберкулеза у детей в период стабилизации эпидемической ситуации. Полученные данные значительно отличаются от данных исследователей прошлых лет, отмечавших высокую частоту распространенности среди детей внелегочных форм туберкулеза, в т. ч. менингитов [62; 64; 79].

Во 2-м периоде, по сравнению с 1-м, отмечен рост в 2 раза доли детей с бактериовыделением (7,8 % и 3,19 %, соответственно, $p = 0,001$) и первичной МЛУ МБТ среди лиц с бактериовыделением (28,5 и 12,8 %, соответственно, $p = 0,09$). Установленное нами отсутствие ухудшения структуры клинических форм туберкулеза, рост доли пациентов с бактериовыделением и первичной МЛУ позволяют связать эти изменения с внедрением во 2-м периоде новых технологий диагностики (ВАСТЕС, ПЦР-диагностика, Sensititre) и связанной с этим улучшением диагностических возможностей фтизиатрической службы республики.

Изучение влияния эпидемиологических и социально-гигиенических факторов на заболеваемость туберкулёзом у детей в отдельных социально-территориальных зонах Республики Саха (Якутия) показало, что как в период эпидемического неблагополучия, так и стабилизации, эпидемиологический фактор оказывал значительную роль в развитии заболевания у детей во всех зонах и туберкулёзом значительно чаще болели дети из семейных контактов (1-й период – $78,9 \pm 1,5$, 2-й – $(85,6 \pm 1,7) \%$, соответственно, $p > 0,05$). В то же время 70,1 % детей, заболевших туберкулёзом, были из семейных очагов, не известных ПТД и у этих детей заболевание выявлено при обследовании по поводу вновь зарегистрированного очага инфекции, и лишь 11,2 % детей заболели в очагах известных ПТД во время диспансерного наблюдения.

Установлен высокий риск заболевания туберкулёзом среди детей при контакте с бациллярными больными в Сельской зоне и г. Якутске (39,6 и 30,7 %), что значительно выше, чем в других социально-территориальных зонах (9,1–11,9 %), ($p < 0,05$). Полученные данные позволяют заключить, что на Крайнем Севере территории с высокой долей очагов туберкулезной инфекции первой категории (группы) необходимо рассматривать как «территориальные очаги» инфекции. В таких территориях ребенок заболевает туберкулёзом раньше, чем регистрируется очаг в ПТД, это является причиной несвоевременного проведения противоэпидемических профилактических мероприятий и приводит к вспышкам заболеваемости в отдельных территориях.

Показано, что во 2-м периоде отмечен значительный рост доли детей, имевших контакт с бактериовыделителями с МЛУ МБТ, что в целом составило в 1-м периоде 4,7 %, во 2-м – 31,9 % ($p = 0,0005$). При этом рост данного показателя наблюдался во всех пяти социально-территориальных зонах республики, что свидетельствует о высокой степени циркуляции в ней МБТ с МЛУ и согласуется с данными других авторов [15; 41; 260]. Следовательно, предиктором заболевания туберкулёзом детей в РС (Я) является контакт с бактериовыделителем и в значительной степени – с выделяющими МБТ с МЛУ, что в настоящее время и определяет напряженность эпидемической ситуации во всех

социально-территориальных зонах РС (Я).

Установлено, что в каждой социально-территориальной зоне 1/3 детей, больных туберкулезом, были из социально неблагополучных семей, однако этот отрицательный фактор встречался чаще в Арктической (35,9 %) и Сельской (27,1 %) зонах. Дети из малоимущих слоев населения (в т. ч. многодетных) чаще всего регистрировались в Арктической, Сельской, Смешанной зонах и в г. Якутске. Менее выраженное влияние отрицательных социально-гигиенических факторов на заболеваемость туберкулезом среди детей отмечено в Промышленной зоне, где условия и уровень жизни населения лучше, чем в других зонах. Следовательно, сочетание эпидемиологических и неблагоприятных социально-гигиенических факторов определяют высокую заболеваемость туберкулезом детей в отдельных социально-территориальных зонах и районах республики.

Все вышеизложенное требовало оценки *состояния профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детского населения в разные периоды эпидемической ситуации в отдельных социально-территориальных зонах Республики Саха (Якутия)*. Исходная неблагоприятная эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детского населения в 1-м периоде исследования совпала с низким охватом массовым скринингом на туберкулез детей и подростков. В связи с чем нами предприняты меры по улучшению данной ситуации. С этой целью разработаны и внедрены мероприятия по укреплению межведомственного взаимодействия в работе по раннему выявлению туберкулеза у детей; меры для усиления контрольных функций со стороны МЗ РС (Я); изданы методические материалы для повышения качества подготовки фтизиатрических и педиатрических кадров. Приняты меры по повышению ответственности за проведение профилактических осмотров на руководителей детских образовательных учреждений, за их организацию и проведение – на руководителей медицинских организаций, за контроль выполнения плана и их качества – на руководителей филиалов Управления Роспотребнадзора, которые утверждены межведомственным приказом МЗ РС (Я), МО РС (Я) и Управления

Роспотребнадзора по РС (Я).

Разработанные нами организационные мероприятия позволили повысить охват детей и подростков профилактическими осмотрами на туберкулез, как в целом по РС (Я), так и по отдельным социально-территориальным зонам. Охват иммунодиагностикой среди детей в 1-м периоде составлял 96,7 % [95 % ДИ 95,3–96,9], во 2-м – 98,1 [95 % ДИ 96,8–98,4], $p = 0,01$, среди подростков соответственно – 87,4 % [95 % ДИ 84,3–89,9] и 94,9 [95 % ДИ 93,9–95,9], $p < 0,05$. Охват ФЛГ-осмотрами среди подростков также повысился во 2-м периоде до 90,6 % [95 % ДИ 87,2–94] против 75,9 [95 % ДИ 73,5–80,3] в 1-м, $p < 0,05$.

Недостаточной отмечена также работа с детьми, состоящими на диспансерном учете в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, о чем свидетельствовал низкий ежегодный охват их двухкратным обследованием на туберкулез. В среднем в 2000–2017 гг. в течение года обследовался 7 441,2 (67,1 %) ребенок из 10 853,2 подлежащих детей, т. е. каждый третий ребенок не проходил своевременное обследование на туберкулез. Об этом свидетельствует также и то, что в этой группе детей в 2000–2017 гг. выявлено 149 больных активным туберкулезом и 120 детей с впервые выявленными остаточными изменениями перенесенного туберкулеза. Следовательно, в данной группе детей выявляемость, как активного, так и неактивного туберкулеза достаточно высокая (соответственно 0,11 и 0,08 на 1 000 осмотренных), что свидетельствует о необходимости повышения настороженности у специалистов общей лечебной сети в отношении туберкулеза.

Анализ организации обследования и профилактической работы с детьми после массовой иммунодиагностики и оценка роли пробы с АТР в выявлении групп риска и больных туберкулезом показал, что во 2-м периоде повысился охват обследованием в ПТД детей по результатам массовой иммунодиагностики до 88,1 % с 77,2 в 1-м ($p = 0,01$), а доля детей, не прошедших обследование, соответственно снизилась с 22,8 до 11,9 % ($p = 0,001$).

Показатель охвата детей превентивным лечением во 2-м периоде выше, чем в 1-м (95,4 и 93,5 %), но несмотря на улучшение данного раздела работы, в РС (Я)

каждый 10 ребенок оставался недообследованным на туберкулез, а значит, не получил специализированную помощь.

Установлено, что использование пробы с АТР в 2010–2018 гг. привело к снижению на 25,3 % численности детей, состоящих на диспансерном учете в VI ГДУ, по сравнению с 2002–2009 гг. – до его применения. В 2010–2018 гг. в VIA ГДУ численность детей снизилась на 16,8 %, в VIB ГДУ – на 18,7 %, в VIB ГДУ – на 37,4 %. Результаты нашего исследования сопоставимы с данными других исследователей [225; 258].

Выявлены значительные различия в интенсивности реакции на иммунологические тесты у детей больных туберкулезом. Проба с АТР в 97,5 % случаев, Манту с 2ТЕ в 91,1 % ($p < 0,05$) – положительные. При этом частота гиперергической реакции в 2 раза выше на пробу с АТР (40,2 %), чем на Манту с 2ТЕ (18,6 %), ($p = 0,001$), а средний размер инфильтрата на пробу с АТР больше ($16,4 \pm 0,9$) мм), чем на РМ с 2ТЕ ($12,7 \pm 0,6$), $p = 0,0002$. Следовательно, использование пробы с АТР оказалось более информативной при формировании групп риска и выявлении больных туберкулезом и повлияло на формирование VI ГДУ.

Оценка состояния *организации специфической профилактики и динамики частоты осложнений на вакцинацию против туберкулеза* показала, что в РС (Я), несмотря на высокий охват вакцинацией БЦЖ новорожденных (98,3–98,5 %), в последние годы растет число отказов от вакцинации в роддомах (от 0,3 до 9 % из числа подлежащих детей), изменилась структура противопоказаний к вакцинации БЦЖ – снизилась доля асфиксии, родовых травм, возросла – перинатальная энцефалопатия, ВИЧ-инфекция; отмечена недостаточная эффективность вакцинации БЦЖ (59,2 %).

В целях повышения качества вакцинопрофилактики туберкулеза и усиления мер по предупреждению осложнений на вакцинацию БЦЖ, нами подготовлен ряд нормативных документов, в медицинских организациях упорядочили выдачу, транспортировку и хранение вакцин против туберкулеза, организовали ежеквартальные кураторские визиты фтизиатров в родильные дома, проводили

плановый контроль организации работы прививочных кабинетов, кабинетов иммунопрофилактики и прививочных бригад. Регламентирована работа комиссий БЦЖ, каждый случай осложнения на вакцинацию БЦЖ тщательно разбирался комиссионно. В 2009 г. в РС (Я) осуществлен переход на вакцинацию новорожденных вакциной БЦЖ-М.

В результате вышеуказанных мероприятий во 2-м периоде, по сравнению с 1-м, доля детей с качественными рубчиками БЦЖ выше (71,6 и 59,2 % соответственно), зарегистрирован высокий средний темп убыли частоты осложнений на БЦЖ (–22,7 %), что отмечено во всех социально-территориальных зонах республики. Начиная с 2010 г., случаи регистрации осложнений снижались и в 2016 г., по сравнению с 2009 г., снизились более чем в 5 раз (2016 г. – 13,9, 2009 г. – 72,6 на 100 000 вакцинированных), и в последние годы стали наблюдаться в единичных случаях (2014 г. – 1, 2015 г. – 1, 2016 г. – 2, 2017 и 2018 г. – не отмечено). Аналогичные данные были отмечены ранее в работах других исследователей, которые наблюдали развитие осложнений при применении вакцины БЦЖ-М значительно реже, чем вакцины БЦЖ [5; 132; 193].

Изучена эффективность профилактической работы с детьми в очагах туберкулезной инфекции. С этой целью проведен ретроспективный анализ медицинской документации 120 заболевших и 94 не заболевших туберкулезом детей из бациллярных очагов инфекции (1997–2018 гг.). Установлено, что основными предикторами заболевания явились: отсутствие превентивного лечения (20,8 %), неконтролируемое его проведение (26,7), короткий курс лечения (58,9 %). Риск развития локального туберкулеза у детей, получавших профилактическое лечение в условиях санаторных учреждений, снижается в 1,6 раза по сравнению с лицами, лечившимися в амбулаторных условиях (72 и 50,5 %, соответственно), $p = 0,002$. Этот факт также подтверждает значение изоляции детей из очагов инфекции.

Установлено, что развитию заболевания у детей в очагах туберкулезной инфекции способствуют и нарушения регламентируемых противоэпидемических мероприятий (несоблюдение сроков и кратности контрольных обследований), что

было выше в группе заболевших детей (11,6 %), чем не заболевших (2,1 %), $p = 0,01$.

Среди 120 детей, заболевших в эпидемических очагах инфекции, преобладали дети из Сельской (44/36,7 %), Арктической зон (25/20,8 %) и г. Якутска (38/31,7 %).

Следует отметить, что по отчетным данным РПТД, в 1-м периоде превентивное лечение в амбулаторных условиях получили $(35,5 \pm 0,47)$ % детей из бациллярных очагов, во 2-м – $29,9 \pm 0,56$. Следовательно, каждый третий ребенок получал лечение в амбулаторных условиях, тогда как в республике функционировало 10 детских туберкулезных санаториев.

Большой резервуар туберкулезной инфекции на территориях с неблагоприятной эпидемической ситуацией, высокая заболеваемость детей в очагах инфекции и из социально неблагополучных семей, диктовали необходимость разработки и внедрения ряда организационных мер. Так, ежегодно во всех районах разворачивались оздоровительные лагеря для детей с латентной туберкулезной инфекцией из групп социального риска. Приказом МЗ РС (Я) от 16.09.2014 № 01-07/1584 «Об усилении работы с детьми и подростками в очагах туберкулезной инфекции РС (Я)» внедрены механизмы своевременной подачи «Сигнальной карты для оповещения отдела опеки и попечительства» о детях, находящихся в трудной жизненной ситуации с проживанием в эпидемических очагах туберкулеза, о случаях отказа от обследования в ПТД и лечения. При каждом случае выявления туберкулеза у детей в очаге инфекции проводилось служебное расследование для выяснения причин и принятия решений по их устранению, внедрен «Протокол эпикриза диспансерного наблюдения за детьми из очагов и контактов с бактериовыделителями», что усилило контроль за проведением противоэпидемической и профилактической работы с детьми в очагах инфекции.

Для снижения заболеваемости туберкулезом в «территориальных очагах» нами разработан и внедрен в РС (Я) принцип организации работы с детьми из этих территорий (рисунок 20). Данная работа проводилась в медицинских

организациях трех уровней: 1-й – учреждения первичной медико-санитарной помощи; 2-й – районные противотуберкулезные диспансеры и санатории; 3-й – РПТД, РДТС им. Т. П. Дмитриевой, детский стационар на базе НПЦ «Фтизиатрия». При возникновении очагов с 3 и более случаями туберкулеза приказом главного врача ЦРБ утверждалась двукратная иммунодиагностика среди детского населения, подростки осматривались на туберкулез 2 раза в год (весной – ФЛГ-осмотр, осенью – иммунодиагностика). По результатам массового скрининга, а также первичного обследования контактных лиц выявлялись дети с впервые положительной реакцией на иммунологические тесты, с ростом папулы на 6 и более мм, с гиперергическими реакциями, с медицинскими факторами риска (ХНЗЛ, сахарный диабет, инфекции мочевыводящих путей, иммунодефицитные состояния), с контактами с больными туберкулезом, выделяющими МБТ с МЛУ/ШЛУ. Этим детям все диагностические и лечебно-профилактические мероприятия проводились в учреждениях 3-го уровня. В РПТД уточняли диагноз и определяли тактику дальнейшего ведения детей, проводили контроль эффективности ранее проведенного превентивного лечения. Дети, которым исключено заболевание туберкулезом, но подтверждено наличие латентной туберкулезной инфекции и/или впервые выявлен туберкулез с остаточными изменениями, направлялись в РДТС для изоляции, проведения превентивной терапии и лечения сопутствующих заболеваний. Детям, больным туберкулезом, химиотерапия проводилась в условиях стационара в соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза и риска МЛУ. В «территориальные очаги» осуществлялись выезды специалистов РПТД с целью оказания практической и организационно-методической помощи, проводилась работа комиссий с участием руководителей органов местного самоуправления.

Об эффективности проведенной работы свидетельствует ежегодный прирост на 15,5 % охвата санаторным оздоровлением детей из «территориальных очагов» инфекции в 2015–2017 гг., по сравнению с 2012–2014 гг. (в эпидемиологически благополучных районах – 4,3 %, $p < 0,05$) и снижение в

2,5 раза заболеваемости туберкулезом среди детей в «территориальных очагах» инфекции (2012–2014 гг. – $144,7 \pm 38,1$, 2015–2017 гг. – $59,5 \pm 23,5$ на 100 000 контактирующих, $p < 0,05$). Полученные данные подтверждают целесообразность внедрения разработанных нами организационных мер для интенсификации профилактической работы с детьми в «территориальных очагах» туберкулезной инфекции.

Для определения особенностей клинического течения туберкулеза органов дыхания у детей в условиях Крайнего Севера в период внедрения новых технологий диагностики и стандартных режимов химиотерапии осуществлено наблюдение за 272 больными в возрасте от 0 до 17 лет, госпитализированных в НПЦ «Фтизиатрия» в 2013–2016 гг. У детей заболевание в основном выявлено при профилактических осмотрах (88,6 %), значительно реже – при обращении за медицинской помощью (11,4 %), $p < 0,05$.

В основном у детей выявлялся ТВГЛУ (61,8 %), у подростков – ИТЛ (43,1 %). При ТВГЛУ отмечено поражение более 3 групп лимфатических узлов (78,8 %), размеры которых – более 1 см в диаметре у подавляющего большинства пациентов (64,4 %). Полученные нами данные не противоречат результатам других исследований и подтверждают специфический характер этих изменений [239; 257].

Установлено, что чем младше возраст пациента, тем чаще выявляется источник заражения (85 %), и, как правило, ими являются родители (58,8 %). С увеличением возраста у детей возрастает роль экзогенной суперинфекции вследствие увеличения контактов ($r = 0,882$, $p = 0,05$), что свидетельствует о напряженности эпидемической ситуации в регионе. Давность контакта с больным туберкулезом до выявления заболевания чаще всего составляет менее 6 мес. (69,2 %).

У заболевших туберкулезом детей отмечается высокая частота контактов с бациллярными больными (88,2 %), выделяющими в 41 % случаев ЛУ МБТ. При этом у 34,2 % источников заражения детей отмечены МБТ с МЛУ/ШЛУ, у 4,7 – с монорезистентностью, у 2 % – МБТ с полирезистентностью. Следовательно, дети

в значительной степени инфицировались и имели туберкулез с первичной МЛУ/ШЛУ. Принимая во внимание, что в РС (Я) в последние годы отмечается рост в 1,8 раза доли впервые выявленных больных с МЛУ/ШЛУ и в 1,3 раза – пациентов с МЛУ МБТ среди контингентов больных активным туберкулезом [15; 179; 260], возможно прогнозировать такую же ситуацию и среди детского населения республики.

Применение иммунодиагностических тестов, в том числе теста с АТР, способствует выявлению у детей реакций различной интенсивности. Средние размеры инфильтратов на РМ с 2ТЕ и пробу с АТР у больных туберкулезом органов дыхания имели некоторые отличия в зависимости от возраста детей. Так, у детей 0–2 года на пробу Манту с 2ТЕ он составил $(12,8 \pm 0,4)$ мм, на АТР – $13,9 \pm 0,6$ ($p = 0,13$), у детей 3–6 лет – соответственно $13,6 \pm 0,4$ и $15,3 \pm 0,6$ ($p = 0,01$), 7–14 лет – $14,4 \pm 0,5$ и $17,1 \pm 0,7$ ($p = 0,002$), 15–17 лет – $(13,3 \pm 0,6)$ и $(16,8 \pm 0,7)$ мм ($p = 0,0002$). Следовательно, чем старше возраст детей, тем выраженнее реакция на пробу с АТР, а на пробу Манту с 2ТЕ таких отличий не выявлено. Установлено, что у детей, больных туберкулезом, частота гиперергических реакций значительно выше на пробу с АТР (60,3), чем на пробу Манту с 2ТЕ (30,1 %), $p < 0,05$. Таким образом, гиперергическая реакция на пробу с АТР значительно чаще свидетельствовала о наличии у детей заболевания туберкулезом, в связи с чем необходимо проведение комплексного обследования таких детей. Полученные данные не расходятся с результатами исследований других авторов [184; 220].

Туберкулез у детей в 82,4 % случаев выявлялся в период первичного инфицирования и протекал в основном бессимптомно (64,7 %). У детей в возрасте 0–2 года и старше 7 лет наиболее часто отмечены проявления интоксикационного синдрома (22,5 и 21,5 %), у подростков в 18,4 % случаев – сочетание респираторных и интоксикационных проявлений заболевания, что выше, чем у детей других возрастных групп.

Бактериовыделение отмечено у 39 (14,3 %) из 272 пациентов, которое чаще было скудным (61,5) и выявлялось в основном при посевах мокроты на

питательные среды (41 %). У 59 % бактериовыделителей отмечены МБТ с сохраненной ЛЧ, у 41,0 – с первичной ЛУ с преобладанием МЛУ/ШЛУ (33,3 %). Сопоставление данных о частоте бактериовыделения у детей с данными исследований [62; 79], проведенных ранее в РС (Я), показало, что имеет место значительный рост числа бактериовыделителей во всех возрастных группах. На наш взгляд, это связано с внедрением новых бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования, так как структура клинических форм туберкулеза у детей не ухудшилась.

При назначении специфического лечения до 2014 г. руководствовались Приложением № 6 приказа Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [172], после 2014 г. – «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей», утвержденными Российским обществом фтизиатров в 2014 г. [227]. Длительность лечения варьировала от 6 до 18 мес. и в среднем составила $(8,1 \pm 0,3)$ мес. Химиотерапия пациентам проводилась по стандартным режимам, в т. ч. в 195 (71,7 %) случаях – III РХТ, 23 (8,4 %) – I, 3 (1,1 %) – II, 50 (18,4 %) – IV, в 1 (0,4 %) – V РХТ.

Прием противотуберкулезных препаратов был ежедневным контролируемым на весь период лечения. Оценка эффективности химиотерапии проводилась по динамике исчезновения клинических проявлений заболевания, результатам иммунологических тестов, рентгенологических и бактериологических методов исследований.

В процессе лечения сроки купирования клинических проявлений заболевания у детей и подростков отличались в зависимости от возраста. У больных 7–14 и 15–17 лет исчезновение симптомов интоксикации наступало в более поздние сроки, чем у детей младших возрастных групп ($p < 0,05$).

Наибольшие сроки ликвидации респираторных проявлений заболевания также отмечены у детей 15–17 лет, наименьшие – у детей 0–2 года и 3–6 лет ($p < 0,05$). Исчезновение сочетаний интоксикационной и респираторной

симптоматики сравнительно быстро наступало также у детей младшей возрастной группы, чем у подростков ($p < 0,05$).

Замедленная положительная динамика наблюдалась у пациентов при сочетании интоксикационной и респираторной симптоматики, что также имело место у детей старших возрастных групп. Следовательно, клиническая эффективность химиотерапии была наиболее высокой за сравнительно короткие сроки у детей младших возрастных групп, чем – у старших.

В конце химиотерапии численность детей, отрицательно реагирующих на пробу Манту с 2ТЕ, не изменилась и наблюдалась в единичных случаях, как до, так и после лечения, а численность детей со слабоположительной и реакцией средней интенсивности на пробу Манту с 2ТЕ снизилась в 3, с выраженной реакцией – в 1,5, с гиперергией – в 6 раз. В конце химиотерапии несколько увеличилась численность детей, отрицательно реагирующих на пробу с АТР, а с сомнительной реакцией – отсутствовала. Численность детей со слабо выраженной и умеренно выраженной реакцией увеличилась, а детей – с выраженной реакцией изменилась незначительно, но в 3 раза снизилась численность детей с гиперергической реакцией на тест с АТР. Тем не менее, у 1/3 детей к концу химиотерапии гиперергия сохранялась.

Динамический рентгенологический контроль через 2–3 месяца химиотерапии позволил установить у 144 (52,9 %) из 272 больных рассасывание очаговых и инфильтративных изменений в легких, уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов, через 3–4 месяца – еще у 92 (33,8 %), через 5 и более месяцев – у 36 (13,2 %) пациентов.

Установлено, что при ТВГЛУ рентгенологическая динамика с полным рассасыванием воспалительных изменений отмечена у 25 %, с формированием кальцинатов – у 75,0 больных. В 85,8 % случаев кальцинаты формируются в 1-2 группах лимфоузлов, проследить такую динамику ТВГЛУ стало возможным в связи с организацией динамического контроля методом рентгеновской компьютерной томографии.

Прекращение бактериовыделения у детей в основном наступало на

1-м месяце лечения, что отмечено у 23 (58,9 %) из 39 пациентов. На 2-м месяце оно наступило еще у 11 (28,2 %), на 3–4-м – у 3 (7,8 %), в сроки 5 и более месяцев – у 2 (5,1 %). У 2 пациентов, у которых прекращение бактериовыделения отмечено в поздние сроки (5 и более мес), наблюдались в 1 случае МБТ с МЛУ, в 1 – МБТ с ШЛУ. У детей с сохраненной ЛЧ МБТ в подавляющем большинстве случаев (69,5 %) прекращение бактериовыделения наступило на 1-м месяце химиотерапии.

Закрытие полостей распада достигнуто на 2-м месяце лечения у 10 (31,2 %) из 32 пациентов, на 3-м – у 9 (28,1), на 4-м – у 5 (15,7 %). Хирургическим методом достигнуто у 8 (25 %) пациентов, в т. ч. 7 из них имели МБТ с МЛУ, 1 – МБТ с ШЛУ.

Хирургическое лечение проводилось при сохранении полостей распада (8 пациентов) и у пациентов с формированием туберкулемы (22). В основном проведена резекция 1–2 сегментов (53,3 %), реже – другие виды операций. Средние сроки хирургического лечения составили ($6,1 \pm 0,4$) месяца, послеоперационный период в 93,3 % случаев протекал без осложнений.

Внедрение стандартных режимов химиотерапии позволяет в настоящее время достигать клинического излечения, что подтверждается купированием проявлений заболевания, снижением выраженности реакции на иммунодиагностические тесты, прекращением бактериовыделения, положительной рентгенологической динамикой, закрытием полостей распада и достижением в 100 % случаев выписки пациентов с рекомендацией перевода в неактивную группу диспансерного учета. Но сохранение к концу лечения у 1/3 пациентов гиперергической реакции на пробу с АТР и формирование кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах у 75 % детей с ТВГЛУ, несмотря на достигнутую клинико-рентгенологическую эффективность лечения, диктует необходимость дальнейшего их диспансерного наблюдения.

С учетом региональных особенностей РС (Я) *определены пути решения проблем организации профилактических и лечебно-диагностических мероприятий у детей.* Одним из разделов этого комплекса мероприятий стала оптимизация

работы детских туберкулезных санаториев. С этой целью нами проведен ряд мероприятий:

- 1) подготовлена нормативно-правовая база (приказы МЗ РС (Я), межучрежденческие приказы);
- 2) разработана и внедрена региональная организационно-функциональная модель управления детской санаторной службой фтизиатрического профиля;
- 3) внедрена схема маршрутизации пациентов как один из методов совершенствования диагностики туберкулеза у детей.

Модель управления состоит из создания головного учреждения на базе РДТС, которому переданы функции организационно-методического центра, плановой работы по анализу и контролю за деятельностью районных ДТС, выполнения целевых показателей. Головное учреждение планирует и выполняет кураторские визиты в районные ДТС, контролирует выполнение лечебно-профилактической работы, требований по учебно-воспитательной работе и организации питания пациентов. В двух районных санаториях (Вилуйский, Чурапчинский ДТС) в 2011 г. созданы опорные пункты по обмену опытом и лучших практик в области оздоровления детей в условиях ДТС РС (Я).

Эффективность разработанной модели управления оценена по 4 показателям и отдельно по качественным показателям питания детей в санаториях. В результате внедрения организационно-функциональной модели управления детскими туберкулезными санаториями республики, отмечено увеличение доли детей, получивших полный курс превентивного лечения с 91,4 % [95 % ДИ 88,4–94,4] до 95,4 [95 % ДИ 94,4–96,4], $p = 0,03$, снижение доли детей, госпитализированных в ДТС без показаний с 16,1 [95 % ДИ 14,5–17,7] до 8,1 % [95 % ДИ 5,8–10,3], $p = 0,0003$. Ввиду рационального использования санаторных коек достигнуто пребывание детей сроком до 90 дней достаточное для 3-месячного курса превентивного лечения, снизился оборот койки с 3,8 до 3,3 пациента в год на койке, $p = 0,05$.

Созданная комиссия по питанию 2 раза в год анализировала меню-требования районных ДТС и представляла рекомендации для санаториев,

проводила обучение на рабочем месте медсестер-диетологов по расчету питания пациентов. Показатели и рацион питания пациентов ДТС анализировали в сравнительном аспекте с «Рекомендуемым среднесуточным набором продуктов (нормы питания) для детей и подростков, больных и инфицированных туберкулезом в противотуберкулезных учреждениях (стационарах), санаториях и амбулаторных условиях», разработанными и утвержденными НИИ питания РАМН от 13.04.2007. С этой целью сравнивали требования-меню ДТС РС (Я) за 2007–2009 гг. и 2015–2017 гг.

Установлено, что содержание белков в питании детей в 2007–2009 гг. в среднем составляло $(120,5 \pm 0,7)$ г, что значительно выше рекомендуемой нормы, в 2015–2017 гг. этот показатель составил $93,7 \pm 8,3$ ($p = 0,01$) и приблизился к норме (103 г), $p = 0,29$. По содержанию жиров также отмечены существенные различия – соответственно $(142,4 \pm 0,6)$ и $(81,5 \pm 6,3)$ г ($p = 0,0005$), при норме – 111. По углеводам также отмечалось значительное превышение нормы в 2007–2009 гг. $(467,1 \pm 14,7)$ г), которое в 2015–2017 гг. снизилось до $(389,2 \pm 46,5)$ г ($p = 0,6$) при норме 361 г. Калорийность питания пациентов ДТС в 2007–2009 гг. составляла $3\,473,9 \pm 2,4$, в 2015–2017 гг. – снизилась до $(2\,789,6 \pm 133,7)$ ккал, что фактически соответствует норме – 2 773 ($p = 0,9$). Следовательно, в результате внедрения разработанной нами модели управления ДТС, в РС (Я) в 2015–2017 гг., по сравнению с данными 2007–2009 гг., достигнуто значительное улучшение качественных показателей питания по пищевой и энергетической ценности продуктов, но по содержанию жиров сохраняется несоответствие с нормой.

Одним из путей решения проблем организации профилактических и лечебно-диагностических мероприятий среди детей явилось регулирование потока пациентов с различными проявлениями туберкулезной инфекции. С этой целью нами разработана и внедрена в 2009 г. *схема маршрутизации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции*. Принципиальным отличием данной схемы явилось то, что дети с гиперергическими пробами на тест с АТР направляются в РПТД для наблюдения в «0» группе и прохождения дальнейшего

обследования с применением РКТ-исследования органов грудной клетки. После проведенного обследования на централизованной врачебной комиссии решается вопрос дальнейшего ведения пациента совместно с врачами РДТС и РПТД, что снижает сроки диагностики и позволяет направлять в санаторий детей после исключения активного туберкулезного процесса. В результате этого снизилась доля детей, поступающих в РДТС на диагностику (2007 г. – 29,3 %, 2017 г. – 6,5 %), доля пациентов с активным (2007 г. – 41,5 %, 2017 г. – 20,5 %) и неактивным туберкулезом (2007 г. – 62,7 %, 2017 г. – 37,9 %), выявленными в условиях санатория, сокращены сроки постановки диагноза от начала обследования с $(88,2 \pm 2,1)$ до $(47,4 \pm 1,2)$ дней ($p < 0,005$).

Высокий уровень заболеваемости детей из контактов с больными, выделяющими микобактерии туберкулеза, требовал *оптимизации комплексного профилактического лечения*. С этой целью применяли иммунокорректор ликопид в комплексном превентивном лечении детей. Под наблюдением находилось 445 инфицированных МБТ детей в возрасте от 3 до 14 лет, имевших контакт с бациллярным больным. Пациенты распределены по 2 группам: 1-я (основная) – 80 детей, получавших превентивное лечение 2 ПТП в сочетании с ликопидом; 2-я (контрольная) – 365 детей, получавших превентивное лечение без включения препарата ликопид. Пациенты в группах наблюдения по месту жительства, национальной принадлежности, возрастно-половому составу, частоте острых респираторных вирусных инфекций были репрезентативными.

Лечение проведено в условиях санатория с обеспечением круглосуточного наблюдения медицинского персонала, лечебно-охранительного режима, 5-разового высококалорийного питания. По показаниям детям назначались оздоровительные и лечебные процедуры (массаж, лечебная физкультура, физио- и светолечение, кислородный коктейль и др.). Для превентивного лечения детей применялась комбинация из 2 ПТП: HZ; HE; HR сроком на 3 месяца. Препараты давали ежедневно в следующей дозировке: H по 12 мг/кг массы тела, Z и E – по 25 мг/кг, R – по 10 мг/кг веса. Курс превентивного лечения в целом составил 3 месяца. Ликопид назначали детям по 1 мг в сутки один раз в день в течение

10 дней, всего проводился 1 курс.

Оценка эффективности лечения показала, что у детей, получавших превентивное лечение в комплексе с иммунокорректором ликопид, в 88,7 % случаев снизилась реакция на пробу Манту с 2 ТЕ, в 86,2 % – на тест с АТР, против 74,8 и 73,9 % не получавших его, ($p < 0,05$). Наибольший годовой прирост массы тела отмечен у детей 1-й группы наблюдения (3,76 кг), по сравнению со 2-й (2,34 кг) ($p = 0,01$), а среднегодовой прирост показателя роста у детей не имел существенной разницы (5,18 и 4,16 см соответственно, $p = 0,11$).

На первом году наблюдения у детей в 1-й группе отмечено более выраженное снижение частоты острых респираторных вирусных инфекций – с 3,3 до 1,9 эпизодов в год, $p = 0,03$, чем у детей 2-й группы – с 3,3 до 2,9, $p = 0,23$.

Контрольное исследование иммунного статуса на шестом месяце от начала комплексного превентивного лечения показало, что у детей 1-й группы отмечено более выраженное повышение показателей иммунного статуса ($CD3^+/CD45^+$ – с 53,6 до 61,2 %, против 49,3 и 56,6 – у детей, не получавших комплексное превентивное лечение; $CD3^+/CD4^+/CD45^+$ – с 34,4 до 39,8 % против 32,7 и 35,2; $CD16^+/CD56^+/CD45^+$ – с 10,4 до 13,1 % и с 10,3 до 11,5; ИРИ – с 1,51 до 1,69 против 1,5 и 1,57), что не имело существенных отличий с данными здоровых детей ($p > 0,05$). Показатель IgM в конце лечения у детей 2-й группы – ниже нормы (1,02 и 1,6 г/л, $p = 0,000$).

В 1-й группе наблюдения удалось предупредить развитие заболевания у всех детей, во 2-й – из 365 детей заболели туберкулезом 5 (1,3 %) человек. В связи с вышеуказанным отдельно рассмотрены причины их заболевания. При этом установлено, что у 3 из 5 заболевших туберкулезом детей отмечен рецидив заболевания у родителей (источников заражения), у 2 детей – отсутствие приверженности к лечению у источников инфекции. Следовательно, выявление локального туберкулеза у этих детей нельзя связать с неэффективностью проведенного лечения, а основной причиной стала экзогенная суперинфекция, что подтверждает важность качественного диспансерного наблюдения за детьми в эпидемических очагах туберкулеза, роли изоляции бациллярных больных и/или

детей из очагов инфекции, а также необходимость назначения повторных лечения решением ВК.

Для эффективной реализации профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детского населения нами *разработан и внедрен комплекс мер по межведомственному взаимодействию как меры интенсификации работы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у детей*. Данный комплекс стал основой для работы Министерства здравоохранения РС (Я) с Министерством образования и науки, Территориальным Управлением Роспотребнадзора по РС (Я), которые вместе утвердили «Концепцию межведомственного сотрудничества и комплекс мер по предупреждению туберкулеза среди детского населения РС (Я)».

Министерством здравоохранения РС (Я) и Территориальным Управлением Роспотребнадзора по РС (Я) осуществлялось совместное планирование и утверждение профилактических осмотров на туберкулез детского населения с последующим еженедельным мониторингом его выполнения. Данная работа позволила повысить охват профилактическими осмотрами детей на туберкулез с 96,8 % в 2004 г. до 98,9 % в 2018 г., подростков – с 87,9 до 97,9 % соответственно, ежегодными ФЛГ-осмотрами подростков с 87,9 % в 2004 г. до 97,0 % в 2018 г.

В работу учреждений здравоохранения с районными филиалами Роспотребнадзора по РС (Я) включены совместные посещения очагов, планирование и проведение противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза с детьми, контроль за их выполнением, что позволило добиться снижения заболеваемости туберкулезом среди детей в очагах инфекции в 3 раза (1-й период – 902,1, 2-й – 297,0 на 100 000 контактирующих, $p < 0,001$). В 2017–2018 гг. случаев заболеваемости детей в эпидемических очагах туберкулеза не отмечено.

При Министерстве здравоохранения РС (Я) создана совместная комиссия с Территориальным Управлением Роспотребнадзора по РС (Я) по контролю за качеством проведения противотуберкулезных мероприятий среди детского населения. На заседании комиссии рассматривались районы с наиболее

неблагополучной эпидемической ситуацией, проводился анализ причин заболеваемости и принимались управленческие решения.

Приняты меры по совершенствованию преемственности детских общесоматических лечебно-профилактических и противотуберкулезных учреждений в диагностике туберкулеза, что позволило предотвратить случаи посмертного выявления туберкулеза у детей (1-й период – 3 случая, 2-й период – отсутствует), снизить частоту регистрации туберкулезных менингитов (1-й период – 5 случаев, 2-й – 3) и хронически текущего первичного туберкулеза (1-й период – 27, 2-й – 3 случая).

Для обследования на туберкулез детей из отдаленных населенных пунктов РС (Я) в период проведения диспансеризации организованы выезды фтизиатров вместе со специалистами ЦРБ. В результате этой работы повысился охват детей обследованием у фтизиатра по результатам массового скрининга на туберкулез (1-й период – 77,2 %, 2-й – 88,1 % из числа подлежащего обследованию населения, $p = 0,01$) и превентивным лечением (1-й период – 93,5 %, 2-й – до 95,4 %, $p = 0,03$).

Отдельной задачей были контроль за изоляцией детей из бациллярных очагов туберкулезной инфекции и своевременная передача информации о вновь выявленных взрослых больных в лечебно-профилактические учреждения педиатрического профиля, что позволило повысить выявляемость туберкулеза у детей при обследовании в ПТД по контакту с больным туберкулезом (1-й период – 16,9 %, 2-й период – 35,5 %, $p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведенных многоплановых организационных, лечебно-диагностических и профилактических мероприятий, внедрения новых технологий диагностики туберкулеза, достигнуто значительное снижение заболеваемости туберкулезом среди детского населения Республики Саха (Якутия).

ВЫВОДЫ

1. В многолетней динамике эпидемиологических показателей по туберкулезу среди детского населения РС (Я) выделены два периода: 1-й – с 1997 по 2006 г., 2-й – с 2007 по 2016 г. 1-й период характеризуется высокими показателями (первичная инфицированность – 1 432, заболеваемость – 51,8, распространенность – 96,5 на 100 000 детей), 2-й – их стабилизацией и снижением (первичная инфицированность – 1 270,7, заболеваемость – 25,4, распространенность – 30,4 на 100 000 детей), $p < 0,001$. На эпидемическую ситуацию по туберкулезу среди детского населения существенное влияние оказывают частота вновь выявленного туберкулеза и численность пациентов с бактериовыделением.

2. Несмотря на положительные тенденции в целом по РС (Я), выявлена региональная неравномерность распространенности туберкулезной инфекции среди детского населения, о чем свидетельствуют высокие среднемноголетние показатели заболеваемости туберкулезом детей в Арктической (1-й период – 73,4, 2-й – 54,2 на 100 000 детей), Сельской зонах (53,6 и 28,6), г. Якутске (107,5 и 35,8) и низкие – в Промышленной зоне (9,3 и 4,9 соответственно). Выделены районы, представляющие собой «территориальные очаги» инфекции (Аллаиховский, Анабарский, Нижнеколымский, Жиганский, Верхневилуйский районы, г. Якутск), где показатели заболеваемости всего населения в 4 раза, бациллярности – в 2, заболеваемости детского населения – в 8 раз выше таковых в районах с благоприятной эпидемической ситуацией ($p < 0,05$).

3. Внедрение методики РКТ-исследования повлияло на изменение структуры клинических форм туберкулеза в виде значительного роста регистрации у детей ПТК (с 9,5 до 28,5 %), выявления «малых форм» ТВГЛУ (с 14,4 до 21,5 %), уменьшения доли туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (с 77,2 до 61,1 %), $p < 0,05$. Внедрение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным привело к дифференцированному подходу при формировании групп риска и проведении превентивного лечения, а ускоренных методов

бактериологической и молекулярно-генетической диагностики – к росту доли бактериовыделителей среди впервые выявленных больных с 3,12 % до 7,8 % и среди них – пациентов с первичной множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза с 12,8 % до 28,5 %.

4. Ведущую роль в распространении инфекции играют социально-гигиенические и эпидемиологические факторы: 1/3 пациентов с впервые выявленным туберкулезом – из малоимущих, неблагополучных семей, имеющих неудовлетворительные жилищно-бытовые условия, 85 % – имеют внутрисемейный контакт. Значительное влияние социально-гигиенических и эпидемиологических факторов установлено в Арктической, Сельской зонах и в г. Якутске, где расширение границ зоны наблюдения за счет «территориальных очагов» и своевременное проведение профилактических и лечебно-диагностических мероприятий снижает риск заболевания туберкулезом в 3 раза.

5. Заболеваемость детей в эпидемических очагах туберкулезной инфекции значительно выше в 1-м периоде, чем во 2-м (902,1 и 297, $p < 0,05$), и в 2017–2018 гг. – отсутствовала. Среди заболевших в очагах инфекции преобладали дети из Сельской (36,7 %), Арктической зон (20,8 %) и г. Якутска (31,7 %). Предикторами заболевания детей в очагах туберкулеза являются: отсутствие превентивного лечения (20,8 %), неконтролируемое его проведение (26,7 %), короткий курс лечения (58,9 %). Превентивное лечение в условиях санаторных учреждений в 72 % случаев предупреждает развитие туберкулеза, а у детей из «территориальных очагов» снижает риск заболевания в 2,5 раза.

6. Внедрение мероприятий по организации качественной работы по транспортировке, хранению вакцины БЦЖ, контролю за соблюдением требований «холодовой цепи», создание комиссии по иммунизации БЦЖ, применение вакцины БЦЖ-М для вакцинации новорожденных позволяют снизить частоту развития поствакцинальных осложнений в 5 раз (с 72,6 в 2009 г. до 13,9 на 100 000 вакцинированных в 2016 г.), повышают формирование качественных рубчиков БЦЖ с 57 до 71,6 % ($p < 0,05$).

7. Установлены особенности клинических проявлений туберкулеза у детей в условиях Крайнего Севера в период внедрения новых технологий диагностики и стандартных режимов химиотерапии: развитие локальных форм туберкулеза при первичном инфицировании микобактериями туберкулеза (82,4 %) с гиперергией на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (60,3 %) и выраженной реакцией к туберкулину (44,4 %). У 64,7 % детей – бессимптомное течение заболевания, в 85,7 % – с отсутствием бактериовыделения, и только у 14,3 % пациентов – скудное бактериовыделение, из них у 41 % – первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, в т.ч. у 33,3 % – множественная/широкая лекарственная устойчивость, что необходимо учитывать при подборе режима химиотерапии.

8. Внедрение схемы маршрутизации пациентов с различными проявлениями туберкулезной инфекции, нуждающихся в определенной медицинской помощи, позволяет регулировать поток пациентов, тем самым снижая госпитализацию в санаторий детей, наблюдающихся в «0» диагностической группе диспансерного учета (с 29,3 до 6,5 %, $p < 0,05$), выявлять среди них активный (с 41,5 до 20,5 %, $p < 0,05$) и неактивный туберкулез (с 62,7 до 37,9 %, $p < 0,05$) и госпитализировать в санаторий только детей, нуждающихся в профилактике заболевания, при этом каждого пятого (22,7 %) из «территориальных очагов» инфекции с ежегодным темпом прироста их охвата на 15,5 %.

9. Внедрение новых технологий диагностики (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, рентгеновская компьютерная томография, ускоренные методы бактериологической диагностики, молекулярно-генетические методы исследования) и внедрение схемы маршрутизации пациентов уменьшают сроки обследования детей с целью постановки диагноза с $(88,2 \pm 2,1)$ до $(47,4 \pm 1,2)$ дней ($p < 0,05$), что позволяет сократить сроки наблюдения детей в «0» диагностической группе диспансерного учета.

10. Внедрение организационно-функциональной модели управления детской санаторной службой, включающей создание головного учреждения с

функцией организационно-методического центра, оказанием выездной практической помощи районным санаториям привело к улучшению деятельности санаторных коек и рациональному их использованию: увеличена средняя длительность пребывания пациента на койке – с 85,5 до 90,6 дней, снижен оборот койки – с 3,8 до 3,3, повышена доля детей, получивших полный курс превентивного лечения, с 91,4 до 95,4 %, детей из групп риска – с 76 до 94 %, снижена доля детей, госпитализированных в санаторий без показаний, с 16,1 до 8,1 %, $p < 0,05$.

11. Комплексное превентивное лечение сроком 3 месяца с включением двух противотуберкулезных препаратов с иммунокорректором ликолипид в условиях детского туберкулезного санатория позволяет у детей предупредить развитие заболевания, у 88,7 % снизить чувствительность к туберкулину, добиться среднегодового прироста весо-ростового показателя (массы тела на 3,76 кг, роста – на 5,18 см), повысить показатели иммунного статуса ($CD3^+/CD45^+$ – с 53,6 до 61,2 %; $CD3^+/CD4^+/CD45^+$ – с 34,4 до 39,8 %; $CD16^+/CD56^+/CD45^+$ – с 10,4 до 13,1; иммунорегуляторный индекс – с 1,51 до 1,69), снизить суммарную частоту острых респираторных вирусных инфекций (с 3,3 до 1,9 эпизодов в год).

12. Внедрение разработанной схемы межведомственного взаимодействия, включающей работу учреждений здравоохранения с организациями других министерств и ведомств в виде создания совместной комиссии по планированию и контролю противотуберкулезных мероприятий, привело к повышению охвата детей профилактическими осмотрами на туберкулез (в 2018 г. иммунодиагностика 98–99 %, ФЛГ-осмотр подростков – 97 %), обследования детей по результатам массового скрининга (с 77,2 до 88,1 %), охвата превентивным лечением (с 93,5 до 97,6 %), к снижению в 2 раза заболеваемости детей туберкулезом (2018 г. – 15, 2007 г. – 31 на 100 000 детского населения).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На федеральном уровне:

- организовать тесное межведомственное взаимодействие Министерства здравоохранения Российской Федерации с другими министерствами и ведомствами в организации профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детского населения;

- внести изменения в сроках диспансерного наблюдения детей в «0» диагностической группе диспансерного учета, сократив время для обследования;

- включить в комплекс превентивного лечения часто болеющих детей из контактов с бациллярными больными иммунокорректор ликопид в дозе 1 мг в сутки один раз в день в течение 10 дней.

2. В субъектах Дальневосточного федерального округа:

- использовать опыт Республики Саха (Якутия) в проведении противотуберкулезных мероприятий среди детского населения;

- выделять в субъектах «территориальные очаги» в целях усиления профилактической работы с детьми;

- организовать работу совместных комиссий в региональных министерствах здравоохранения с Территориальными Управлениями Роспотребнадзора, где рассматривать территории с высоким уровнем заболеваемости и наличием случаев смертности от туберкулеза среди детей, анализировать причины и принимать меры по устранению недостатков;

- организовать совместный выезд детского фтизиатра с узкими специалистами в период проведения диспансеризации детей на отдаленные территории с целью оказания консультативной помощи детскому населению;

- в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом среди детей создавать центры на базе крупных детских туберкулезных санаториев (учреждений) для проведения централизованной организационно-методической и практической помощи санаториям с малой мощностью;

- предусмотреть меры по расширению спектра и объема мер

социальной поддержки детей из социально неблагополучных семей, из семей, находящихся в трудной жизненной ситуации.

3. На территориальном уровне:

- направлять детей из групп риска, с гиперергическими пробами на аллерген туберкулезный рекомбинантный с территорий с неблагополучной эпидемической ситуацией, на обследование в противотуберкулезные учреждения, оснащенные современным диагностическим оборудованием;

- на территориях с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом среди детей совместно с Управлениями образования создать на базе детских дошкольных образовательных учреждений группы для инфицированных микобактерией туберкулеза детей с целью проведения контролируемого превентивного лечения.

- организовать на территориях Крайнего Севера в крупных детских туберкулезных учреждениях диспансеризацию детей, находящихся на лечении, с целью своевременной диагностики сопутствующих заболеваний и оказания соответствующей медицинской помощи;

- для повышения качества и комплексности противотуберкулезных мероприятий среди детского населения осуществлять медико-социальный патронаж неблагополучных семей, семей с больными, не приверженными к лечению, совместно с педиатрами и обеспечить обмен информацией о таких семьях;

- организовать своевременное информирование отдела опеки и попечительства о детях из социально неблагополучных семей и семей, находящихся в трудной жизненной ситуации, отказывающихся от диагностики и лечения туберкулеза, с целью предотвращения угроз здоровью и жизни детей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТР	аллерген туберкулезный рекомбинантный
БЦЖ (БЦЖ-М)	бацилла Кальмета-Жерена
ВГЛУ	внутригрудные лимфатические узлы
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВК	врачебная комиссия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБУ	Государственное бюджетное учреждение
ГДУ	группа диспансерного учета
ГНП	градуированная накожная проба
ДТЛ	диссеминированный туберкулез легких
ДТС	детский туберкулезный санаторий
ДФО	Дальневосточный федеральный округ
ИТЛ	инфильтративный туберкулез
ИП	интегральный показатель
ИРИ	иммунорегуляторный индекс
КМНС	коренные малочисленные народы Севера
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
ЛУ	лекарственная устойчивость
ЛЧ	лекарственная чувствительность
МБТ	микобактерия туберкулеза
МЗ	Министерство здравоохранения
МО	Министерство образования и науки
МЛУ/ШЛУ	множественная/широкая лекарственная устойчивость
НПЦ	научно-практический центр
ОТЛ	очаговый туберкулез легких
ПТД	противотуберкулезный диспансер
ПТК	первичный туберкулезный комплекс
ПТП	противотуберкулезный препарат

ПЦР	полимеразная цепная реакция
РКТ	рентгеновская компьютерная томография
РМ	реакция Манту
РС (Я)	Республика Саха (Якутия)
РФ	Российская Федерация
РХТ	режим химиотерапии
СВФУ	Северо-Восточный федеральный университет
ТВГЛУ	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ТПЛУ	туберкулез периферических лимфатических узлов
ТЛЧ	тест на лекарственную устойчивость
ТОД	туберкулез органов дыхания
ФАП	фельдшерско-акушерский пункт
ХНЗЛ	хроническое неспецифическое заболевание легких
ХП	химиопрофилактика
ЦВК	централизованная врачебная комиссия
ЦРБ	центральная районная больница
ЯРМИАЦ	Якутский республиканский информационно-аналитический центр

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абжаблиева, Д. Н. Сравнительная клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у детей, активно выявленных в группах риска и обратившихся за медицинской помощью / Д. Н. Абжаблиева, А. А. Абилов, Г. Б. Кулиева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 7.
2. Абдылбаева, Г. М. Социально-эпидемиологические аспекты профилактики туберкулеза среди работников медицинских организаций противотуберкулезной службы / Г. М. Абдылбаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 4. – С. 27–31.
3. Абсадыкова, Ф. Т. Совершенствование химиопрофилактики туберкулеза у детей из очагов лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / Ф. Т. Абсадыкова, В. Н. Мухтермова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 7–8.
4. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции / Е. С. Овсянкина Л. В. Панова, Ф. А. Полуэктова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 6. – С. 17–21.
5. Аксенова, В. А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков и методы ее усовершенствования : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Аксенова Валентина Александровна ; Московский научно-исследовательский институт туберкулеза. – Москва, 1993. – 39 с. : ил. – Библиогр.: с. 36–38. – Место защиты: СПб НИИ фтизиопульмонологии. – Текст : непосредственный.
6. Аксенова, В. А. Лекарственно-резистентный туберкулез у детей и подростков / В. А. Аксенова, Е. Ф. Лугинова // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 1. – С. 25–27.
7. Аксенова, В. А. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез / В. А. Аксенова, Л. А. Барышникова, Н. И. Клевно // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 7–8.

8. Аксенова, К. И. Об очагах туберкулезной инфекции / К. И. Аксенова, Т. М. Александрова, О. Е. Мощенко // Туберкулез сегодня : материалы VII Всероссийского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 140.
9. Активность туберкулезного процесса при выявлении кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах и легких у детей / А. В. Мезенцева, Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев [др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 1. – С. 11–16.
10. Актуальные проблемы профилактики туберкулеза в регионах Крайнего Севера / В. И. Лялина, Б. Б. Ли, Л. Г. Алейникова, М. Е. Игнатьева // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 45.
11. Александров, В. Л. Организация высокотехнологичных центров специализированной медицинской помощи в условиях Крайнего Севера (По материалам Республики Саха (Якутия) : специальность 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Александров Вячеслав Лаврентьевич ; Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. – Москва, 2002. – 45 с. : ил. – Библиогр.: с. 42–44. – Место защиты: ММА им. И. М. Сеченова. – Текст : непосредственный.
12. Александров, В. Л. Информационные медицинские системы и технологии в здравоохранении Республики Саха (Якутия) / В. Л. Александров // Проблемы управления здравоохранением. – М., 2002. – С. 72–74.
13. Александрова, Е. Н. Туберкулез у детей школьного возраста (7-14 лет) / Е. Н. Александрова, Т. И. Морозова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 10–11.
14. Алексеева, Г. И. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза и массивность бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания / Г. И. Алексеева // Вопросы формирования и адаптации человека на Севере: факты, проблемы и перспективы : материалы науч.-практ. конф. – Якутск, 2002. – С. 188–189.
15. Алексеева, Г. И. Заболеваемость туберкулезом и антибиотикоре-

зистентность возбудителя в Республике Саха (Якутия) / Г. И. Алексеева, Е. Д. Савилов, М. В. Мальцева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 12. – С. 41–43.

16. Анализ причин развития туберкулеза у детей из групп риска по туберкулезу / Р. Ш. Валиев, Р. Х. Фатыхова, Т. П. Теплова, Е. В. Игнатьева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 56–57.

17. Анисимов, И. В. Современные аспекты распространения туберкулеза в Якутии / И. В. Анисимов // Проблемы туберкулеза в Якутии: эпидемиология, организация и лечение : сб. науч. тр. I (XXIV). – Якутск, 2002. – С. 19.

18. Ароян, А. Р. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода / А. Р. Ароян, Е. С. Леонтьев, А. В. Мордык // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 10. – С. 20–22.

19. Ахмерова, Т. Е. Туберкулиновая чувствительность при активных формах туберкулеза по пробе Манту 2 ТЕ и Диаскинтест / Т. Е. Ахмерова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. – № 1-2. – С. 235–238.

20. Бабенко, А. И. К методологии социально-гигиенических исследований / А. И. Бабенко // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и социальной гигиены. – 2004. – № 6. – С. 3–7.

21. Бакиров, А. А. Эффективность противотуберкулезных мероприятий среди детей в Республике Башкортостан / А. А. Бакиров, И. В. Титлова, А. В. Плешаков // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 16–17.

22. Бактериологическая диагностика туберкулеза / Н. В. Росликова, Г. Н. Гололобова, Л. И. Шишкова, Н. А. Полякова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 137.

23. Баласанянц, Г. С. Характеристика современных очагов туберкулезной инфекции / Г. С. Баласанянц, С. В. Федоров // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 11. – С. 15–18.

24. Баранов, И. И. Структура материнской смертности в России у женщин с бесплодием в анамнезе / И. И. Баранов, З. З. Тогова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 85–88.

25. Бармина, Н. А. Возможности повышения эффективности профилактики заболевания у детей в очагах туберкулезной инфекции на примере Пермского края / Н. А. Бармина, Л. А. Барышникова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 9. – С. 50–56.

26. Барышникова, Л. А. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у детей и подростков / Л. А. Барышникова, В. А. Аксенова, Н. И. Клевно // Туберкулез и болезни легких – 2017. – № 9. – С. 34–39.

27. Бахтина, Е. А. Эколого-физиологические факторы, влияющие на формирование элементного статуса детей на Крайнем Севере : специальность 03.03.01 «Физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Бахтина Елена Анатольевна ; ГУ НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН. – Надым, 2011. – 23 с. : ил. – Библиогр.: с. 22–23. – Место защиты: Челяб. гос. пед. ун-т. – Текст : непосредственный.

28. Баянова, Н. А. Экономическое обоснование оптимизированных сценариев организации первичной медико-санитарной помощи сельскому населению / Н. А. Баянова, А. А. Калининская, А. Ф. Зверев // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2018. – № 3. – С. 22–28.

29. Белобородова, Н. Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей старшего школьного возраста и подростков / Н. Г. Белобородова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 6. – С. 6–9.

30. Богородская, Е. М. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях / Е. М. Богородская, С. В. Смердин, С. А. Стерликов. – М. : Нью-Терра, 2011. – 216 с.

31. Болотникова, В. А. Источники туберкулеза и меры профилактики среди детского населения в Республике Молдова / В. А. Болотникова, К. М. Яворский, Е. И. Аксентий // Туберкулез у детей и подростков : сб. материалов науч. -практ. конф., 17–18 дек. 2009 г. – Москва, 2009. – С. 39–40.

32. Борисова, Н. К. Диагностика поражений внутригрудных лимфатических узлов у детей и подростков (клинико-рентгенологическое

исследование) : специальность 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Борисова Нина Константиновна ; ЦНИИ туберкулеза. – Москва, 1982. – 364 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

33. Брынцева, Н. М. Объемы противотуберкулезной помощи детям и подросткам: прогноз и интенсификация / Н. М. Брынцева, А. Ю. Черников, В. М. Коломиец // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 25–26.

34. Бурдейн, А. В. Основные проблемы охраны здоровья аборигенного населения Севера / А. В. Бурдейн, Г. Ю. Шкарупилый // Медико-социальные проблемы коренных малочисленных народов Севера : материалы науч. -практ. конф. – Ханты-Мансийск, 2005. – С. 159–160.

35. Бурнашева, Л. С. Интеграционная эпидемиология туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Республике Саха (Якутия) : специальность 14.02.02 «Эпидемиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бурнашева Любовь Степановна ; Тихоокеанский государственный медицинский университет. – Владивосток, 2017. – 22 с. : ил. – Библиогр.: с. 21–22. – Место защиты: Омский гос. мед.ун-т. – Текст : непосредственный.

36. Бурцева, Т. Е. Генетические и внешне-средовые факторы риска в развитии врожденных пороков сердца у детей / Т. Е. Бурцева, Т. И. Нелунова, В. Г. Часнык // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 73–74.

37. Валиев, Р. Ш. Структура поствакцинальных осложнений / Р. Ш. Валиев, Р. Х. Фатыхова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 28–29.

38. Васильева, Е. Б. Клиническая и эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста / Е. Б. Васильева, А. В. Мосина // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 11. – С. 24–28.

39. Вдовенко, С. И. Сравнительные особенности метаболизма и функции внешнего дыхания у юношей – постоянных жителей различных климатогеографических зон Северо-Востока России / С. И. Вдовенко, И. В. Аверьянова // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 28–31.

40. Васильева, И. А. Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу: формирование и интерпретация / И. А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 5. – С. 7–15.

41. Винокурова, М. К. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия) / М. К. Винокурова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 87–88.

42. Власова, Е. Ю. Профилактика туберкулеза у детей из групп повышенного риска заболевания с использованием специфических и неспецифических средств : специальность 14.00.09 «Педиатрия», 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Власова Елена Юрьевна ; СПб . гос. педиатр. мед. акад. – СПб., 2009. – 23 с. : ил. – Библиогр.: с. 22–23. – Место защиты : СПб . гос. педиатр. мед. акад. – Текст : непосредственный.

43. Влияние применения в диагностическом алгоритме метода ПЦР в реальном времени на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Л. В. Петрова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 9. – С. 40–44.

44. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / И. А. Васильева, Э. В. Севастьянова, А. М. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 10. – С. 9–16.

45. Возможности диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей в условиях противотуберкулезного диспансера / С. М. Ананьев, Е. В. Зайцева, Н. В. Корнева, А. А. Старшинова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 12–13.

46. Волчкова, И. Л. Особенности диспансерного наблюдения детей с латентной туберкулезной инфекцией при наличии сопутствующих заболеваний / И. Л. Волчкова, Н. Е. Казимирова, Л. Э. Панкратова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 30–31.

47. Воронцова, Е. В. Состояние окружающей среды и здоровье человека в Арктической зоне: медицинский и социально-правовой аспект / Е. В. Воронцова, А. Л. Воронцов // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 85–90.

48. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска по заболеванию туберкулезом с использованием препарата «Диаскинтест» (аллерген туберкулезный рекомбинантный) / В. А. Аксенова, Д. Т. Леви, Н. И. Клевно [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 2. – С. 13–19.

49. Гаврилов, П. В. Клинико-лучевая характеристика изменений внутригрудных лимфатических узлов у больных туберкулезом органов дыхания : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия», 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гаврилов Павел Владимирович ; СПб. НИИ фтизиопульмонологии. – СПб., 2009. – 134 с. – Библиогр.: с. 117–134. – Текст : непосредственный.

50. Галиуллин, А. Н. Медико-социальная профилактика деструктивного туберкулеза легких / А. Н. Галиуллин, Р. А. Альмитов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2006. – № 5. – С. 39.

51. Гиллер, Д. Б. Результаты хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков / Д. Б. Гиллер, И. И. Мартель, И. В. Огай // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 23–24.

52. Гинзбург, Е. А. Опыт внутрикожной вакцинации БЦЖ в некоторых городах и сельских местностях РСФСР / Е. А. Гинзбург // Материалы межобластного совещания по обмену опытом организации противотуберкулезной помощи в районах Крайнего Севера / ЯНИИТ МЗ РСФСР. – Якутск, 1963. – С. 65–69.

53. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 5. – С. 7–16.

54. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Республики

Саха (Якутия) в 2010 году. – Якутск, 2011. – 19 с.

55. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Республики Саха (Якутия) в 2011 году. – Якутск, 2012. – 14 с.

56. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Республики Саха (Якутия) в 2013 году. – Якутск, 2014. – 19 с.

57. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Республики Саха (Якутия) в 2017 году. – Якутск, 2018. – 25 с.

58. Гридчик, А. Л. Еще раз о материнской смертности / А. Л. Гридчик // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2001. – Т. 1. – № 1. – С. 58–60.

59. Группы риска заболевания туберкулезом среди детей и принципы подхода к назначению химиопрофилактики в условиях повысившихся показателей первичного инфицирования / Л. А. Митинская, В. Ф. Елуфимова, Н. В. Юхименко [и др.] // Вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза : материалы XX науч.-практ. конф. фтизиатров Москвы. – М., 1996. – С. 97–98.

60. Губкина, М. Ф. Методы выявления и клинико-рентгенологическая характеристика абациллярного туберкулеза у детей старшего возраста и подростков / М. Ф. Губкина // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 10. – С. 16–19.

61. Губкина, М. Ф. Характеристика очагового туберкулеза легких у детей старшего возраста и подростков в существующей эпидемической обстановке / М. Ф. Губкина // Туберкулез сегодня : материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 141.

62. Гуляева, Н. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулезной инфекции у детей раннего и дошкольного возраста в Якутии / Н. А. Гуляева // Проблемы туберкулеза в Якутии: эпидемиология, организация и лечение : сб. тр. I (XXIV). – Якутск, 2002. – С. 104–114.

63. Гурьева, О. И. Особенности клинических проявлений туберкулеза периферических лимфатических узлов у детей и подростков в современных эпидемиологических условиях / О. И. Гурьева, А. Ф. Кравченко, В. А. Аксенова // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 49–52.

64. Давыдова, Е. Д. Особенности клинического течения туберкулеза у подростков и его исходы по данным ближайших и отдаленных наблюдений : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Давыдова Елена Дмитриевна ; Якутский научно-исследовательский институт туберкулеза. – Якутск, 1974. – 21 с. : ил. – Библиогр.: с. 20–21. – Место защиты: ЦНИИТ РАМН. – Текст : непосредственный.

65. Данилова, Е. В. Особенности клинического течения и эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания с первичной лекарственной устойчивостью возбудителя : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Данилова Елена Владимировна ; Ивановская государственная медицинская академия. – Иваново, 2005. – 25с. : ил. – Библиогр.: 23–24. – Место защиты: ЦНИИТ РАМН. – Текст : непосредственный.

66. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В. Б. Галкин, С. А. Стерликов, Г. С. Баласанянц, П. К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 3. – С. 3–11.

67. Дифференцированный подход к профилактическому лечению детей, впервые инфицированных туберкулезом / Л. И. Мордовская, В. А. Аксенова, С. С. Гаврильев, А. П. Иванова // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 2. – С. 14–17.

68. Дмитриева, Т. Б. Социальные и клинические проблемы суицидологии в системе мер по снижению преждевременной смертности и увеличению продолжительности жизни населения / Т. Б. Дмитриева, Б. С. Положий // Вестник РАМН. – 2006. – № 8. – С. 18–22.

69. Долженко, Е. Н. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков в Рязанской области / Е. Н. Долженко, Е. Г. Шейкис, И. В. Серегина // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 6. – С. 56–57.

70. Дьячкова, М. Г. Основные тенденции формирования здоровья детей и

подростков, проживающих в условиях Крайнего Севера Российской Федерации / М. Г. Дъячкова, Н. Г. Белякова // Экология человека. – 2005. – № 4. – С. 19–23.

71. Заболеваемость детей в многодетных семьях, по данным социологического опроса / Д. И. Зелинская Р. Н. Терлецкая, Т. В. Яковлева [и др.] // Педиатрия. – 2018. – № 6. – С. 192–197.

72. Заболеваемость как критерий здоровья детей, проживающих в условиях Крайнего Севера на территории Ненецкого автономного округа / О. В. Тарасова, А. П. Муратова, Г. Н. Дегтева [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2011. – № 2. – С. 43–46.

73. Заболеваемость, смертность и распространенность туберкулеза как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность / И. А. Васильева, Е.М. Белиловский, С. Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 6. – С. 9–21.

74. Заболеваемость туберкулезом в Свердловской области / Н. В. Эйсмонт, А. И. Цветков, Н. В. Кожекина [и др.] // Организация здравоохранения и общественное здоровье. – 2013. – № 02 (107). – С. 14–15.

75. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации / С. Е. Борисов, Е. М. Белиловский, И. Д. Данилова [и др.] // Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. : аналит. обзор стат. показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 29–74.

76. Закирова, Н. Р. Осложнения после вакцинации и ревакцинации БЦЖ у детей на территории России (частота, причины возникновения и клинические проявления : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Закирова Наиля Рашидовна ; Рос. НИИ фтизиопульмонологии. – М., 1998. – 21 с. : ил. – Библиогр.: с. 20–21. – Место защиты: Рос. НИИ фтизиопульмонологии. – Текст : непосредственный.

77. Захарова, Т. Г. Медицинские и социальные проблемы репродуктивного здоровья женщин / Т. Г. Захарова. – Красноярск : Кларетианум,

2004. – 187 с.

78. Значение пробы с Диаскинтестом в динамике активного туберкулеза у детей / Е. Н. Лукашова, И. Ф. Копылова, Н. Н. Пискунова, О. Ю. Амангалиева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 66–67.

79. Золотарева, Н. А. Особенности туберкулеза у детей препубертатного возраста (эпидемиология, клиника и течение) : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Золотарева Нина Алексеевна ; ЯНИИТ МЗ РС (Я), НИИФ, ММА им. И. М. Сеченова МЗ РФ. – Москва, 2002. – 29 с. : ил. – Библиогр.: с. 27–29. – Место защиты: ММА им. И. М. Сеченова МЗ РФ.

80. Зоркальцева, Е. Ю. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детей в Иркутской области в 2000–2011 гг. / Е. Ю. Зоркальцева, И. Ю. Горшкова, С. В. Пугачева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 40–41.

81. Иванова, А. А. Преждевременная смертность населения Республики Саха (Якутия) от внешних причин / А. А. Иванова, А. Ф. Потапов, Е. П. Какорина // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 50–53.

82. Иванова, А. П. Анализ эффективности противотуберкулезной вакцинации БЦЖ и пути ее дальнейшего повышения / А. П. Иванова, Е. Д. Давыдова, К. В. Туласынова // Вопросы организации борьбы с туберкулезом в районах Крайнего Севера, Сибири и Дальнего Востока : тез. докл. науч. сес. ЯНИИТ, 17–19 июня 1980 г. – Якутск, 1980. – С. 35–37.

83. Иванова, А. П. Лекарственно-устойчивый туберкулез у подростков / А. П. Иванова // Туберкулез сегодня : материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 157–158.

84. Иванова, Л. А. К вопросу о терапии полирезистентного туберкулеза легких / Л. А. Иванова, М. В. Павлова // Материалы юбилейной сессии ЦНИИТ РАМН. – М., 2001. – С. 172–173.

85. Изменение структуры клинических форм и особенностей течения туберкулеза у детей в условиях внедрения современных иммунологических и лучевых методов диагностики / Ю. Э. Овчинникова, А. А. Старшинова,

Н. В. Корнева, И. Ф. Довгальок // Медицинский альянс. – 2013. – № 2. – С. 53–56.

86. Изучение лекарственной чувствительности к *M. tuberculosis* с помощью тест-системы Sensititre MycoTB на основе определения критических концентраций химиопрепаратов / М. В. Макарова, С. Г. Сафонова, Л. Ю. Крылова [др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 18–24.

87. Информативность методов этиологической верификации костно-суставного туберкулеза у детей / В. Ю. Журавлев, А. Ю. Мушкин, С. В. Мазохина, Е. Ю. Малярова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 37.

88. Использование тест-системы «Тубинферон» и пробы с Диаскинтестом для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков / Л. И. Мордовская, О. И. Гурьева, Е. Н. Ильина, М. Н. Тимофеева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 70–71.

89. Калининская, А. А. Анализ медико-демографических процессов и кадровых ресурсов сельского здравоохранения России (2005-2016 гг.) / А. А. Калининская, Ф. А. Сулькина, Н. А. Баянова // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2018. – № 4. – С. 5–9.

90. Камаева, Н. Г. Заболеваемость туберкулезом в Уральском федеральном округе / Н. Г. Камаева, Ю. П. Чугаев, В. А. Подгаева // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 39–40.

91. Кессель, М. М. Хирургическое лечение туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей и подростков / М. М. Кессель, Т. В. Агкацев, Я. В. Лазарева // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 5. – С. 33–35.

92. Клименко, Л. И. Оценка качества вакцинации БЦЖ по развитию поствакцинального знака / Л. И. Клименко, Т. С. Полякова, И. Ю. Бучковская // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 1 (70). – С. 86–88.

93. Клинико-рентгенологическая характеристика малых очаговых изменений в легких, выявленных методом компьютерной томографии у детей из диспансерных групп риска по заболеванию туберкулезом / М. Ф. Губкина, Ю. Ю. Хохлова, И. Ю. Петракова, Н. В. Юхименко // Туберкулез и болезни

легких. – 2014. – № 8. – С. 31–32.

94. Ключкова, Л. В. Течение туберкулеза органов дыхания у подростков с лекарственной устойчивостью МБТ / Л. В. Ключкова, Е. Б. Васильева // Туберкулез: проблемы диагностики, лечения и профилактики : тр. Всероссийской науч.-практ. конф., 13–14 нояб. 2003. – СПб., 2003. – С. 286.

95. Ковалев, И. В. Факторы риска нарушений здоровья и системы обеспечения медицинской помощи населению, проживающего в районах Крайнего Севера с развитой промышленностью : специальность 14.00.07 «Гигиена», 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ковалев Игорь Викторович ; ГОУДПО, СПб мед. акад. последипломного образования, Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья. – СПб., 2003. – 324 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

96. Кожные тесты в диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии / Е. П. Шилова, И. Ю. Егошина, Л. В. Поддубная, И. В. Павленок // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 2. – С. 27–31.

97. Комплексная санаторная реабилитация детей, инфицированных микобактериями туберкулеза / Е. Ю. Власова [и др.] // Туберкулез сегодня : материалы VIII Всероссийского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 275.

98. Комплексный подход к модернизации системы здравоохранения и корректировке направлений научных исследований в ЕС как ответ на глобальные социально-экономические вызовы / Е. В. Тарасова, Т. Н. Кочегура, Н. А. Александрушкина [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2019. – № 1. – С. 82.

99. Кононенко, Т. А. Научное обоснование организационно-правового и ресурсного обеспечения развития здравоохранения в условиях Крайнего Севера (на примере Мурманской области) : специальность 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кононенко Тамара Александровна ; Сев.-Запад. науч. центр гигиены и обществ. здоровья. – СПб, 2001. – 19 с. : ил. –

Библиогр.: с. 18–19. – Место защиты: Сев.-Запад. науч. центр гигиены и обществ. здоровья. – Текст : непосредственный.

100. Копылова, И. Ф. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков : учеб. пособие / И. Ф. Копылова, С. В. Смердин, М. Г. Вертячих. – Изд-во : КемГМА, 2007. – 146 с.

101. Копылова, И. Ф. Роль компьютерной томографии в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей и подростков / И. Ф. Копылова, И. И. Шавельникова, Н. Н. Пискунова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 29–32.

102. Корецкая, Н. М. Характеристика первичной лекарственной устойчивости и жизнеспособности микобактерий у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Н. М. Корецкая, И. А. Большакова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 2. – С. 16–20.

103. Королюк, А. М. Слово в защиту туберкулина и туберкулинодиагностики / А. М. Королюк, В. Н. Кривохиж // Актуальные вопросы диагностики туберкулеза. – М. : СПбНИИВС, 2014. – С. 36–40.

104. Король, О. И. Туберкулез у детей и возможности его предупреждения / О. И. Король // Туберкулез. Проблемы диагностики, лечения и профилактики : тр. всеросс. науч.-практ. конф. ; под ред. Ю. Н. Левашева. – СПб., 2003. – С. 100–104.

105. Кравченко, А. Ф. О развитии эпидемической ситуации туберкулеза в Республике Саха (Якутия) и в Арктической зоне Якутии в период с 2005 по 2014 годы / А. Ф. Кравченко, Л. П. Яковлева, М. Н. Кондратьева // Материалы симпозиума с международным участием: Новые приоритеты в противотуберкулезной работе в циркумполярных регионах Арктики. – Якутск, 2015. – С. 61–70.

106. Краснов, В. А. К вопросу о совершенствовании своевременного выявления рецидивов туберкулеза органов дыхания у больных туберкулезом легких / В. А. Краснов, Т. В. Алексеева // Туберкулез старая проблема : материалы международной конференции. – Новосибирск, 1–2 июля 2002 г. – С. 94–95.

107. Критерии эффективности лечения туберкулеза у детей в современных условиях / Н. А. Бармина, Л. А. Барышникова, В. В. Рейхардт [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 10. – С. 69–75.
108. Кузьмина, Н. В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в условиях северного региона на современном этапе / Н. В. Кузьмина, Н. В. Нелидова, В. А. Карпин // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 99–100.
109. Кучма, В. Р. Формирование здоровья современных подростков – особенности факторов риска, прогноз развития трудовых ресурсов / В. Р. Кучма, Л. М. Сухарева, И. К. Раппопорт // Профессия и здоровье : материалы IV Всероссийского конгр. – М., 2005. – С. 17–20.
110. Лазарева, Я. В. Значение компьютерной томографии в диагностике и классификации туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / Я. В. Лазарева // Туберкулез и болезни легких. – 2005. – № 12. – С. 14–19.
111. Латентная туберкулезная инфекция у детей как предпосылка развития туберкулеза у взрослых лиц / Ю. П. Чугаев [и др.] // Педиатрия. – 2019. – № 5. – С. 179–181.
112. Лаушкина, Ж. А. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике туберкулеза легких / Ж. А. Лаушкина, В. А. Краснов, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 4. – С. 26–30.
113. Левашев, Ю. Н. Туберкулез в Северо-Западном федеральном округе / Ю. Н. Левашев, А. В. Шеремет, А. Н. Гришко // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 11. – С. 3.
114. Левченко, В. И. Динамика лекарственной устойчивости и результаты лечения больных туберкулезом с первичной множественной лекарственной устойчивостью в 3-м легочно-терапевтическом отделении краевого клинического противотуберкулезного диспансера г. Ставрополя в 2007–2009 гг. / В. И. Левченко, Е. С. Чумакова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 24–25.
115. Летунова, А. А. Противотуберкулезная вакцинация новорожденных

сухой вакциной БЦЖ внутрикожным и накожным методами (предварительное сообщение) / А. А. Летунова // Вопросы краевой эпидемиологии туберкулеза : сб. науч. тр. / ЯФИТ АМН СССР. – Якутск, 1953. – Вып. 2. – С. 88–103.

116. Леханова, Е. Н. Адаптивные перестройки иммунного ответа пришлого населения Крайнего Севера / Е. Н. Леханова, Н. В. Голубева, Ю. В. Романова // Экология человека. – 2007. – № 5. – С. 47–50.

117. Лобода, М. В. Дифференцированный метод химиопрофилактики у детей в условиях санатория / М. В. Лобода // Проблемы туберкулеза. – 1991. – № 3. – С. 41–42.

118. Локальный туберкулез у детей раннего возраста / Л. В. Поддубная, Г. Ф. Дубакова, А. Н. Курлаева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 6. – С. 8–11.

119. Лугинова, Е. Ф. Особенности бактериовыделения и частота лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза у детей и подростков в Республике Саха (Якутия) / Е. Ф. Лугинова, А. П. Иванова, Н. А. Золотарева // Сб. резюме 12 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2002. – С. 294.

120. Лугинова, Е. Ф. Опыт организации клинико-диагностического и организационно-методического центра по оздоровлению детей из групп риска по туберкулезу / Е. Ф. Лугинова, Л. И. Матвеева // ЯНИИТ : сборник трудов – Якутск, 2003. – Вып. II (XXV). – С. 49–52.

121. Лугинова, Е. Ф. Новые подходы в организации противотуберкулезной помощи детям в условиях специализированных санаториев / Е. Ф. Лугинова, В. П. Старостин, Н. Н. Григорьев // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 56–60.

122. Лугинова, Е. Ф. Тенденции туберкулеза у детей в Республике Саха (Якутия) за 10-летний период на фоне внедрения новых технологий диагностики / Е. Ф. Лугинова, Л. П. Шепелева, О. И. Гурьева // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 1. – С. 5–10.

123. Магнитолазеротерапия в сочетании с лимфотропным введением

химиопрепаратов при лечении подростков с распространенными формами туберкулеза / Е. С. Овсянкина, В. Г. Добкин, М. Г. Кобулашвили [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 2. – С. 18–21.

124. Мазина, Е. Г. Противотуберкулезная вакцинация в Якутской АССР / Е. Г. Мазина // Клиника и терапия туберкулеза, организация противотуберкулезной работы : сб. тр. – Якутск : ЯФИТ АМН СССР, 1961. – Вып. 8. – С. 61–67.

125. Маланичева, Т. Г. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов у детей внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма, и возможности его коррекции / Т. Г. Маланичева, Е. В. Агафонова, С. С. Можгина // Педиатрия. – 2017. – № 5. – С. 90–96.

126. Малыхина, Т. И. Совершенствование противоэпидемических мероприятий в сельских очагах туберкулеза в Белгородской области / Т. И. Малыхина, А. А. Амельченко, А. А. Башкирев // Междисциплинарные аспекты дифференциальной диагностики и лечения больных туберкулезом : материалы науч.-практ. конф., 18–20 апр. 2012 г. – Москва, 2012. – С. 45–46.

127. Манчук, В. Т. Наиболее важные результаты научной деятельности НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН за 2012 г. / под ред. В. Т. Манчук // Вопросы сохранения и развития здоровья Севера и Сибири : материалы науч.-практ. конф., 10–11 июня 2013 г. – Красноярск, 2013. – С. 3–9.

128. Мартынова, А. А. Оценка физического развития детей 3–7 лет в Мурманской области / А. А. Мартынова, И. П. Мегорская // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 35–38.

129. Медведев, С. Ю. Новые подходы к лечению латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков / С. Ю. Медведев, В. А. Аксенова // Туберкулез в России год 2007 : материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 279–280.

130. Мейснер, А. Ф. Общие проблемы противотуберкулезной помощи детям в г. Москве / А. Ф. Мейснер, Е. С. Овсянкина, Л. Б. Стахеева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 5. – С. 22–25.

131. Методы выявления туберкулеза у подростков / А. А. Шурыгин, Е. В. Фурина, С. М. Немятых, Е. А. Дружинина // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 6. – С. 68–69.

132. Митинская, Л. А. Новые технологии при профилактике, выявлении, диагностике и лечении туберкулеза у детей / Л. А. Митинская // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 1. – С. 19–24.

133. Модернизация противотуберкулезной службы в новых социальных и эпидемических условиях / Т. Г. Гиреев, Г. К. Гусейнов, В. Ю. Ханалиев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 12. – С. 44–48.

134. Моисеева, О. В. Оценка долгосрочной динамики эпидемической ситуации по туберкулезу в РФ и Удмуртской Республики / О. В. Моисеева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 120–121.

135. Моисеева, Н. Н. Опыт применения кожной пробы с диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулез / Н. Н. Моисеева, В. С. Одинец // Туберкулез и болезни легких – 2015. – № 7. – С. 92–93.

136. Мордовская, Л. И. Комплексное профилактическое лечение впервые инфицированных туберкулезом детей : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мордовская Лариса Ивановна ; ЯНИИТ МЗ РС (Я), НИИФ, ММА им. И. М. Сеченова МЗ РФ. – Москва, 2000. – 19 с. : ил. – Библиогр.: с. 18–19. – Место защиты: ММА им. И. М. Сеченова. – Текст : непосредственный.

137. Мордык, А. В. Влияние вакцинации на развитие туберкулеза у детей раннего возраста и возможности его ранней диагностики / А. В. Мордык, Е. А. Цыганкова, М. А. Плеханова // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации : материалы I Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров», 18–20 окт. 2012 г. – СПб., 2012. – С. 403–404.

138. Мордык, А. В. Характеристика случаев заболевания туберкулезом детей и подростков на территории Омской области за период с 2007 по 2012 г. / А. В. Мордык // Биозащита и биобезопасность. – 2013. – Т. 5. – № 4. – С. 18–20.

139. Мотанова, Л. Н. Эффективность вакцинопрофилактики у детей на территории с высокой распространенностью туберкулеза / Л. Н. Мотанова, Г. Е. Коваленко, Ю. В. Попова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 75–76.

140. Мохначевская, А. И. Клинико-функциональная характеристика сочетанной патологии туберкулеза органов дыхания и хронических неспецифических заболеваний бронхолегочной системы у детей и подростков : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия», 14.00.09 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мохначевская Александра Ивановна ; ЯНИИТ МЗ РС (Я). – М., 2005. – 131 с. – Библиогр.: с. 112–131. – Текст : непосредственный.

141. Мухамедшина, Л. Ф. Лечение внутригрудного туберкулеза у детей раннего возраста / Л. Ф. Мухамедшина, К. Г. Пучков, О. В. Маслова // Туберкулез сегодня : материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 160.

142. Нагирная, Л. А. Особенности метаболизма иммунокомпетентных клеток крови подростков различных этнических групп, проживающих в регионах Севера и Сибири / Л. А. Нагирная, В. В. Фефелова, Л. Б. Захарова // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – № 8. – С. 61–62.

143. Наумова, А. А. Особенности репродуктивного здоровья девочек Севера (по материалам г. Якутска) : специальность 14.00.33 «Социальная гигиена и организация здравоохранения» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Наумова Анна Алексеевна ; СПб. гос. педиатр. мед. акад. – СПб., 1996. – 17 с. : ил. – Библиогр.: с. 17. – Место защиты: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. – Текст : непосредственный.

144. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 8. – С. 15–24.

145. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России в 2017 г. / О. Б. Нечаева – Текст : электронный. – URL: www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/2016tb.pdf (Дата обращения 07.10.2019).

146. Новое в организации санаторно-реабилитационной помощи детям и подросткам с туберкулезной инфекцией / М. Э. Лозовская, М. А. Осипова, Г. А. Суслова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 1. – С. 22–26.

147. Новый подход к диагностике туберкулеза органов дыхания у детей / И. Ф. Довгалюк, А. А. Старшинова, Ю. Э. Овчинникова [и др.] // Медицинский альянс. – 2013. – № 2. – С. 43–48.

148. Новые методы иммунологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулезной инфекции / М. А. Владимирский, Л. К. Шипина, Л. И. Мордовская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 88–89.

149. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP / В. И. Киселев, П. М. Барановский, С. А. Пупышев [и др.] // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4–8.

150. Овсянкина, Е. С. Эффективность превентивной химиотерапии у детей и подростков из очагов бактериовыделения туберкулезной инфекции / Е. С. Овсянкина, О. В. Касимцева, И. А. Васильева // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 1. – С. 3–9.

151. Овчинникова, Ю. Э. Совершенствование комплексной терапии при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей / Ю. Э. Овчинникова, И. Ф. Довгалюк // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 81–82.

152. Овчинникова, Ю. Э. Эффективность применения комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в терапии туберкулеза органов дыхания у детей / Ю. Э. Овчинникова, А. А. Старшинова, И. Ф. Довгалюк // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 7. – С. 48–53.

153. Особенности диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей / Т. Е. Тюлькова, О. В. Косарева, С. Н. Скорняков, О. В. Фаина // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 6. – С. 67–68.

154. Особенности диагностики туберкулеза у детей с аллергическими реакциями и заболеваниями / В. Б. Белушков, М. Э. Лозовская, Г. А. Новик [и др.]

// Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 21–22.

155. Особенности клинического течения и химиотерапии туберкулеза у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности микобактерий / М. Э. Лозовская, А. С. Курова, Е. Б. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 9. – С. 22–27.

156. Особенности туберкулеза у детей раннего возраста / И. А. Сиренко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 1. – С. 30–32.

157. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков / Б. Д. Гиллер, И. В. Огай, И. И. Мартель [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 1. – С. 30–38.

158. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, С. М. Кавтарашвили [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 1. – С. 11–17.

159. Оценка состояния здоровья школьников г. Мурманска / А. А. Александров, И. В. Звездина, М. Б. Котова [и др.] // Педиатрия. – 2015. – № 6. – С. 170–175.

160. Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Иркутской области / В. А. Астафьев, Е. Д. Савилов, Л. А. Степаненко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 6. – С. 199–202.

161. Оценка эффективности лечения острого тонзиллофарингита при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Н. В. Бойко, Г. М. Летифов, А. С. Ким, И. В. Стагниева [и др.] // Педиатрия. – 2018. – № 4. – С. 168–172.

162. Ощепкова, Н. М. Особенности организации противоэпидемических мероприятий среди детей в очагах туберкулеза сельской местности региона Крайнего Севера : специальность 14.01.16 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ощепкова Наталья Михайловна ; ГБУ Республики Саха (Якутия) "Научно-практический центр "Фтизиатрия". – Якутск, 2013. – 26 с. : ил. – Библиогр.: с. 21–25. – Место защиты: ГУ ЦНИИТ РАМН. – Текст : непосредственный.

163. Павленок, И. В. Оценка организации противотуберкулезной помощи детям и подросткам в Сибирском Федеральном округе в 2010–2012 гг. / И. В. Павленок, О. В. Ревякина, Т. В. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 36–40.

164. Пантелеева, Л. Г. Туберкулез органов дыхания и ВИЧ-инфекция в Ульяновской области / Л. Г. Пантелеева, Б. М. Асанов, А. Н. Молофеева // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 98–99.

165. Первичный туберкулез у детей раннего возраста из семейного контакта / О. В. Маслова О. К. Киселевич, Е. Е. Власова [др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 67–68.

166. Писарева, И. Г. О применении телемедицинских технологий при оказании экстренной консультативной медицинской помощи / И. Г. Писарева // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2019. – № 1. – С. 40–43.

167. Поддубная, Л. В. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семей с высокой эпидемиологической опасностью по туберкулезу : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Поддубная Людмила Владимировна ; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2007. – 42 с. : ил. – Библиогр.: с. 38–41. – Место защиты: Новосибирский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

168. Поддубная, Л. В. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семейных очагов / Л. В. Поддубная, Е. П. Шилова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 1. – С. 11–15.

169. Позднякова, А. С. Состояние иммунологической реактивности детей с латентной туберкулезной инфекцией / А. С. Позднякова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 10. – С. 41–44.

170. Показатели иммунитета у детей, перенесших внутригрудной туберкулез / В. Ф. Елуфимова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2000. – № 2. – С. 23–25.

171. Поркулевич, Н. И. Динамика структуры локализаций,

распространенности и клинических форм туберкулеза у детей за период с 1985 по 2015 г. в Омской области / Н. И. Поркулевич, А. В. Мордык, Е. А. Цыганкова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 9. – С. 55–58.

172. Приказ Министерства здравоохранения РФ «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» от 21.03.2003 г. № 109 (с изменениями и дополнениями) : [сайт КонсультантПлюс]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW (Дата обращения 13.05.2017). – Текст : электронный.

173. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 50 от 13.02.2004 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» : [сайт КонсультантПлюс]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW (Дата обращения 07.04.2016). – Текст : электронный.

174. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2014 г. №125 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» : [сайт]. – URL: <http://www.docs.cntd.ru/document/499086215> (Дата обращения 13.12.2016 г.). – Текст : электронный.

175. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2014 г. №951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» : [сайт КонсультантПлюс]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW (Дата обращения 13.05.2017 г.). – Текст : электронный.

176. Противотуберкулезная активность комплексного соединения ПАСК и цинка в модели ex vivo / Л. В. Мохирева, С. Н. Андреевская, Т. Г. Смирнова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 60–61.

177. Раннее выявление туберкулеза у детей / Е. Н. Александрова [и др.] // Туберкулез сегодня : материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 147.

178. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у

детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза / А. А. Старшинова, С. М. Ананьев, Ю. Э. Овчинникова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 5. – С. 46–52.

179. Результаты совершенствования диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия) / М. К. Винокурова, О. Д. Петрова, С. Н. Кондаков, А. Ф. Кравченко // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 1. – С. 53–54.

180. Результаты специфических внутрикожных тестов у детей с ранним периодом первичной туберкулезной инфекции и здоровых детей / Е. Г. Ананьева, О. И. Белогорцева, Я. И. Доценко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 13–14.

181. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2015-2016 гг.: стат. / О. Б. Нечаева, С. А. Стерликов, А. В. Гордина [и др.]. – М. : РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – 102 с.

182. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2017-2018 гг.: стат. / О. Б. Нечаева, А. В. Гордина, С. А. Стерликов [и др.]. – М. : РИО ЦНИИОИЗ, 2019. – 101 с.

183. Романова, М. А. Структура соматической и инфекционной патологии у больных туберкулезом детей в возрастном аспекте / М. А. Романова, О. В. Антонов, А. В. Мордык // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – № 6. – С. 17–22.

184. Романова, М. А. Современные методы иммунодиагностики для выявления различных форм и локализаций туберкулеза у детей с сопутствующей патологией / М. А. Романова, А. В. Мордык // Педиатрия. – 2016. – № 2. – С. 77–82.

185. Рубин, А. Д. Оказание медицинских услуг детскому населению : статистический аспект проблемы / А. Д. Рубин // Актуальные проблемы специального образования. – Мурманск, 2002. – С. 15–20.

186. Русских, Н. Ю. Социальная дезадаптация, как фактор, определяющий особенности клинического течения туберкулеза органов дыхания у детей и

подростков / Н. Ю. Русских, Л. Н. Мотанова // Туберкулез в России год 2007 : материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 263.

187. Сайт Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) : [сайт] – URL: [www.http://sakha.gks.ru](http://sakha.gks.ru). (Дата обращения 06.06.2019). – Текст : электронный.

188. Сазыкин, В. Л. Метод интегральной оценки объектов по сумме мест / В. Л. Сазыкин // Материалы областного совещания по итогам противотуберкулезной работы за 1993 г. – Оренбург, 1994. – С. 65–69.

189. Саввина, Н. В. Детская инвалидность как медико-социальная проблема в Республике Саха (Якутия) / Н. В. Саввина, А. А. Максимова // Российский педиатрический журнал. – 2015. – № 2. – С. 28–31.

190. Самсонова, М. И. Этнические и экологические факторы в формировании здоровья подростков Республики Саха (Якутия) в процессе их роста и развития : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Самсонова Маргарита Ивановна ; Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства. – Хабаровск, 2012. – 44 с. : ил. – Библиогр.: с. 40–42. – Место защиты: Дальневосточный государственный медицинский университет. – Текст : электронный.

191. Самсыгина, Г. А. Дифференциальная диагностика причин частых острых респираторных инфекций у детей / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2019. – № 1. – С. 193–200.

192. Севастьянова, Э. В. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза / Э. В. Севастьянова, Л. Н. Черноусова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 7. – С. 11–17.

193. Севастьянова, Т. А. Осложнения после введения вакцин БЦЖ/БЦЖ-М у детей : специальность 14.01.16 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Севастьянова Татьяна Александровна ; Первый Москв. мед. ун-т им. И. М. Сеченова. – Москва, 2017. –

48 с. : ил. – Библиогр.: с. 42–48. – Место защиты: Первый Москв. мед. ун-т им. И. М. Сеченова. – Текст : электронный.

194. Сезонная функциональная организация системы внешнего дыхания у детей старшего школьного возраста, жителей Арктического региона / А. Б. Гудков, Ф. А. Щербина, Л. В. Чупакова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 79–81.

195. Сергеева, Е. В. Механизмы формирования вторичных иммунодефицитов у детей на Севере / специальность 03.00.13 «Физиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Сергеева Елена Владимировна ; Помор. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. – Архангельск, 2006. – 17 с. : ил. – Библиогр.: с. 15–16. – Место защиты: Помор. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. – Текст : электронный.

196. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее / В. А. Аксенова, Л. А. Барышникова, Н. И. Клевно, Д. А. Кудлай // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 9. – С. 59–66.

197. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста / Н. А. Бармина, Л. А. Барышникова, А. А. Шурыгин, В. В. Рейхардт // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 40–41.

198. Слащева, Д. М. Обоснование актуальности изучения течения латентной туберкулезной инфекции у детского населения Тюменской области / Д. М. Слащева, Н. С. Брынза, Ю. С. Решетникова // Университетская медицина Урала. – 2016. – № 3. – С. 38–40.

199. Смердин, С. В. Роль семейных и внесемейных контактов в заболевании детей туберкулезом / С. В. Смердин, И. Ф. Копылова, И. В. Ефимова // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 31. – С. 12–14.

200. Сметанин, А. Г. Особенности визуализации внутригрудных лимфатических узлов при латентной туберкулезной инфекции / А. Г. Сметанин, Я. В. Даулетова // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей : науч.-практ. конф. молодых ученых. – Москва,

2011. – С. 62.

201. Совершенствование диагностики туберкулеза у детей на основе новых иммунологических тестов / М. Э. Лозовская, В. В. Белушков, Г. А. Новик [и др.] // Туберкулез и болезни легких – 2012. – № 8. – С. 34–39.

202. Современные методы диагностики туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов парааортальной группы (малая форма) у детей / И. Ф. Довгалюк [и др.] // Туберкулез в России год 2007 : материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 231.

203. Соколова, Г. Б. Новые технологии в лечении туберкулеза / Г. Б. Соколова // Пособие для врачей. – М., 2000. – 23 с.

204. Сопоставление лабораторных тестов QuantiFERON, Тубинферон и Диаскинтеста у детей с туберкулезной инфекцией / М. Э. Лозовская В. В. Белушков, О. П. Гурина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 61 (12). – С. 838–841.

205. Сотнева, И. Б. Использование пробы с диаскинтестом для массового обследования детей и подростков Нижегородской области в 2013 г. / И. Б. Сотнева, А. В. Павлушин // Туберкулез и болезни легких – 2015. – № 6. – С. 173.

206. Социально-гигиенический мониторинг состояния здоровья населения города Казани в период социально-экономических реформ, его прогноз / А. Н. Галиуллин, Н. Н. Шамсияров, А. В. Шулаев [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2018. – № 3. – С. 5–8.

207. Ставицкая, Н. В. Диагностика и лечебная тактика при латентной туберкулезной инфекции у детей : специальность 14.01.16 «Фтизиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ставицкая Наталия Васильевна ; СПб. НИИ фтизиопульмонологии. – СПб., 2011. – 211 с. – Библиогр.: с. 184–211. – Текст : непосредственный.

208. Стародубов, В. И. Изменение условий жизни и воспроизводства населения / В. И. Стародубов, Ю. В. Михайлова, А. Е. Иванова // Здоровье населения России в социальном контексте 90-х годов: проблемы и перспективы. –

М. : Медицина, 2003. – С. 7–25.

209. Старшинова, А. А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика) : специальность 14.01.16 «Фтизиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Старшинова Анна Андреевна ; СПб. НИИ фтизиопульмонологии. – СПб., 2013. – 250 с. – Библиогр.: с. 211–250. – Текст : непосредственный.

210. Стасько, Е. Ю. Анализ применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, как скринингового метода обследования на туберкулезную инфекцию у детей старше 7 лет в Пензенской области в 2014–2016 гг. / Е. Ю. Стасько // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 3. – С. 29–34.

211. Степанов, Г. А. Структура и особенности выявления туберкулеза у детей / Г. А. Степанов, В. Н. Кривохиж // Туберкулез в России год 2007 : материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2007. – С. 240.

212. Течение первичных форм туберкулеза у детей и подростков / А. В. Лысов [и др.] // Туберкулез сегодня : материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 158.

213. Тимофеев, Л. Ф. Медико-демографическая ситуация в центральной экономической зоне Республики Саха (Якутия) / Л. Ф. Тимофеев, П. Г. Петрова, Н. В. Борисова // Якутский медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 46–50.

214. Ткачёв, А. В. Эколого-физиологические особенности эндокринной и иммунной систем организма человека на Севере / А. В. Ткачев, Л. К. Добродеева // Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии, посвященная 80-летию проф. М. Г. Колпакова : вторая науч. конф. с международ. участием. – Новосибирск, 2002. – С. 159.

215. Туберкулинодиагностика у детей с отягощенным аллергическим анамнезом / Е. С. Овсянкина, Т. В. Серебрякова, М. Ф. Губкина [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 5. – С. 25–27.

216. Туберкулез у детей в Республике Мордовия – современные тенденции / Е. Л. Лямина, Н. А. Рогожина, Н. П. Ипполитова, Г. А. Косова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 117–118.

217. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном Федеральном округах (2007–2016 гг.) / Т. В. Алексеева, О. В. Ревякина, О. П. Филиппова, В. А. Краснов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 8. – С. 12–17.

218. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / И. А. Васильева, Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. : аналит. обзор стат. показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 196–223.

219. Туберкулез: общие закономерности эпидемического процесса в России и за Уралом / В. А. Краснов, О. В. Ревякина, П. Н. Филимонов, Д. В. Степанов // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 10. – С. 5–11.

220. Туберкулез у детей и подростков в России / В. А. Аксенова, Т. А. Севостьянова, Н. И. Клевно, В. Н. Лапшина // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10. – №3. – С. 7–11.

221. Туберкулез у детей в Северо-Западном регионе Российской Федерации: эпидемиология и эффективность диагностических мероприятий / И. Ф. Довгалоук, А. А. Старшинова, В. Б. Галкин [и др.] // Педиатрия. – 2019. – № 3. – С. 274–279.

222. Тырылгин, М. А. Истоки феноменальной жизнеспособности народа саха / М. А. Тырылгин. – Якутск : Бичик, 2000. – 299 с.

223. Тырылгин, М. А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера / М. А. Тырылгин. – Новосибирск : Наука, 2008. – 302 с.

224. Факторы риска и клиническая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста / Т. В. Чеботарева, Л. И. Облогина, А. М. Косинова [и др.] // Туберкулез у детей и подростков : сб. материалов науч.-практ. конф., 17–18 дек. 2009 г. – М., 2009. – С. 246.

225. Фатыхова, Р. Х. Эффективность скрининговых обследований детского населения на наличие туберкулезной инфекции в Республике Татарстан / Р. Х. Фатыхова, А. П. Алексеев // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 6. – С. 39–42.

226. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей. – М. : РООИ «Здоровье человека», 2016. – 36 с.
227. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей. – М., 2014. – 27 с.
228. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М., 2014. – 24 с.
229. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – М., 2015. – 36 с.
230. Фирсова, В. А. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у подростков, больных туберкулезом: особенности клинического течения, эффективность лечения / В. А. Фирсова, Ф. Г. Полуэктова, А. П. Рыжова // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 5. – С. 17–19.
231. Фролова, О. В. Оценка морфофункциональных параметров детей малочисленного коренного населения, проживающего в условиях Арктики / О. В. Фролова, О. Л. Ковязина, Т. А. Фишер // Известия Самарского научного центра Росск. академии наук. – 2016. – Т. 18. – № 2-3. – С. 827–832.
232. Ханды, М. В. Болезни органов дыхания – актуальная проблема педиатрии / М. В. Ханды, М. И. Самсонова // Здоровье детей Севера : материалы межрег. науч.-практ. конф. – Якутск, 2008. – С. 158.
233. Характеристика туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта / М. Ф. Губкина, Ю. Ю. Хохлова, Н. В. Юхименко [др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 9. – С.17–22.
234. Цыбикова, Э. Б. Подходы к организации выявления туберкулеза органов дыхания в условиях снижения его распространенности / Э. Б. Цыбикова, Н. А. Зубова // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 9. – С. 33–39.
235. Чабанова, О. Н. Клиническая структура заболеваемости туберкулезом детского населения Астраханской области / О. Н. Чабанова, Е. Н. Стрельцова, М. Х. Сайфулин // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 112–113.

236. Чеботарева, А. А. Причины развития и пути выявления локальных форм первичного туберкулеза у детей в условиях района с высокой заболеваемостью взрослого населения / А. А. Чеботарева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 1. – С. 3–6.

237. Чычахов, Д. А. Детское население Республики Саха (Якутия): проблемы сокращения предотвратимых потерь / Д. А. Чычахов, Л. А. Апросимов ; под ред. д. м. н. Л. Ф. Тимофеева. – Якутск, 2011. – 174 с.

238. Шелыгин, К. В. Основные демографические тенденции Арктической и Приарктической зон России / К. В. Шелыгин, Ю. А. Сумароков, С. И. Малявская // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 70–73.

239. Шепелева, Л. П. Компьютерная томография в диагностике первичного туберкулеза органов дыхания у детей и подростков : специальность 14.01.16 «Фтизиатрия», 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шепелева Лариса Петровна ; ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия». – Якутск, 2015. – 48 с. : ил. – Библиогр.: 46–48. – Место защиты: Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. – Текст : непосредственный.

240. Шеремет, А. В. Течение туберкулезной инфекции у детей младшего возраста / А. В. Шеремет // Современные аспекты противотуберкулезной помощи детям и подросткам : сб. науч. тр. – СПб. : ГПМА, 2001. – С. 68–69.

241. Шилова, Е. П. Использование коллапсотерапии в лечении деструктивного туберкулеза легких у подростков / Е. П. Шилова, Л. В. Поддубная // Туберкулез в России год 2007 : материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 268–267.

242. Шилова, М. В. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе / М. В. Шилова, Т. С. Хрулева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 3. – С. 3–11.

243. Шилова, М. В. Итоги оказания противотуберкулезной помощи населению России в 2003 г. / М. В. Шилова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 6. – С. 3–10.

244. Шилова, М. В. Результаты диспансерного наблюдения больных туберкулезом / М. В. Шилова // Туберкулез в России год 2007 : материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 75–76.

245. Шилова, М. В. Туберкулез в Российской Федерации в 2010 г. : монография / М. В. Шилова. – Москва, 2012. – 223 с.

246. Шилова, М. В. Туберкулез в Российской Федерации в 2014 г. : монография / М. В. Шилова. – Москва, 2015. – 240 с.

247. Шилова, М. В. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в Российской Федерации и тактика организации противотуберкулезной помощи населению в начальный период ее улучшения / М. В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. № 2. – № 18. – С. 5–12.

248. Шугаева, С. Н. Клинические проявления иммунопатологии как фактора риска туберкулеза у детей при моноинфекции и коинфекции ВИЧ / С. Н. Шугаева, А. Г. Петрова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 11. – С. 69–73.

249. Шурыгин, А. А. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у детей и подростков : специальность 14.00.26 «Фтизиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шурыгин Александр Анатольевич ; Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера – Москва, 2009. – 241 с. – Библиогр.: с. 194–241. – Текст : непосредственный.

250. Щавелькина, И. И. Роль компьютерной томографии в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей и подростков / И. И. Щавелькина, И. Ф. Копылова, Н. Н. Пискунова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 29–32.

251. Щепин, О. П. Европейско-азиатская дифференциация детерминированности смертности россиян / О. П. Щепин, В. Г. Белов, А. Г. Роговина // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2006. – № 5. – С. 3–4.

252. Щепин, О. П. Роль здравоохранения в формировании общественного

здоровья / О. П. Щепин, В. Б. Белов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2007. – № 3. – С. 3–6.

253. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского и подросткового населения (обзор литературы) / В. В. Долгих, Н. С. Хантаева, Ю. Н. Ярославцева, Д. В. Кулеш // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2. – Ч. 1. – С. 159–164.

254. Эпидемическая опасность больных туберкулезом с массивным бактериовыделением / В. П. Николаев [и др.] // Социально-эпидемиологические проблемы туберкулеза в территориях Крайнего Севера : тез. межрегион. науч. - практ. конф., 11-12 нояб. 1992. – Якутск, 1992. – С. 32–33.

255. Эффективность ориентированной на пациента химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью / М. Ф. Губкина, Ю. Ю. Хохлова, И. Ю. Петракова, Н. В. Юхименко // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 2. – С. 20–25.

256. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесечных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / С. Е. Борисов, Т. Н. Иванушкина, Д. А. Иванова [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30–49.

257. Эффективность применения компьютерной томографии в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в условиях стационара / М. В. Листопадова, Т. В. Мякишева, Е. В. Трун [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 112–113.

258. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации / А. А. Старшинова, Д. А. Кудлай, И. Ф. Довгальок [и др.] // Педиатрия. – 2019. – № 4. – С. 229–235.

259. Юхименко, Н. В. Характеристика факторов риска у детей с локальными формами внутригрудного туберкулеза / Н. В. Юхименко, Е. С. Овсянкина, Е. А. Маренина // Туберкулез у детей и подростков : сб. материалов науч.-практ. конф., 17–18 дек. 2009 г. – Москва, 2009. – С. 117–118.

260. Яковлева, Л. П. Ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Саха (Якутия) / Л. П. Яковлева, А. У. Бурнашева, М. Н. Кондратьева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 168–169.

261. Янковская, Г. Ф. Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп, проживающих в условиях Кольского Заполярья : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Янковская Галина Францевна ; Петрозаводский государственный университет. – Москва, 2009. – 26 с. : ил. – Библиогр.: с. 24–25. – Место защиты: Росс. универ-т дружбы народов. – Текст : непосредственный.

262. Янченко, Е. Н. Туберкулез у детей и подростков / Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. – СПб : Гиппократ, 1999. – 335 с.

263. A bitter pill to swallow: the need for better medications for drug-resistant tuberculosis in children / J. Furin, A. Mafukidze, G. Brigden [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – № 19 (1). – P. 55–60. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0380.

264. Amanullah, F. Unmasking childhood tuberculosis in Pakistan: efforts to improve detection and management / F. Amanullah, A. A. Malik // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – № 19 (1). – P. 47–49. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0443

265. A neglected infection in literature: childhood musculoskeletal tuberculosis. A bibliometric analysis of the most influential papers / M. Held, M. F. Bruins, S. Castelein [et al.] // Int J Mycobacteriol. – 2017. – № 6 (3). – P. 229–238. – DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_99_17.

266. Barriers to the treatment of childhood tuberculous infection and tuberculosis disease: a qualitative study / S. S. Chiang, S. Roche, C. Contreras [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2017. – № 21 (2). – P. 154–160. – DOI: 10.5588/ijtld.16.0624.

267. Bennet, R. Pediatric tuberculosis cases increased in Stockholm from 1971-2015 following the rising number of children with immigrant backgrounds / R. Bennet, M. Eriksson // Acta paediatr. – 2016. – Vol. 105. – P. 1480–1486. – DOI: 10.1111/apa.13629.

268. Bhagya, S. Tuberculous control in India: refocus on nutrition / S. Bhagya, E. T. Thomas, P. K. Sasidharan // *Indian J Tuberc.* – 2019. – Vol. 66 (2). – P. 26–29. – DOI: 10.1016/j.ijtb.2018.10.001.

269. Borgdorff, M. W. Provision of ART to individuals infected with HIV: impact on the epidemiology and control of tuberculosis / M. W. Borgdorff, K. M. De Cock // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (11). – P. 1091–1092. – DOI: 10.5588/ijtld.17.0626.

270. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations / J. A. Seddon, J. J. Furin, M. Gale [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 186 (10). – P. 953–964. – DOI: 10.1164/rccm.201206-1001CI.

271. Caulfield, A. J. Diagnosis of active tuberculosis disease: from microscopy to molecular techniques / A. J. Caulfield, N. L. Wengenack // *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.* – 2016. – № 4. – P. 33–43. – DOI: 10.1016/j.jctube.2016.05.005.

272. Challenges in diagnosing tuberculosis in children: a comparative study from Sudan / M. Elhassan, M. A. Elmekki, A. L. Osman, M. E. Hamid // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2016. – Vol. 43. – P. 25–29. – DOI: 10.1016/j.ijid.2015.12.006.

273. Challenges of using new and repurposed drugs for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children / H. S. Schaaf, A. J. Garcia-Prats, L. McKenna, J. A. Seddon [et al.] // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 11 (3). – P. 233–244. – DOI: 10.1080/17512433.2018.1421067.

274. Chan, E. D. Immunologic diagnosis of tuberculosis: a review / E. D. Chan, L. Heifets, M. D. Iseman // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2000. – Vol. 80 (3). – P. 131–140. – DOI: 10.1155/2011/798764.

275. Charmandari, E. Pediatric stress: hormonal mediators and human development / E. Charmandari, T. Kino, E. Souvatzoglou // *Horm Res.* – 2003. – Vol. 59 (4). – P. 161–179. – DOI: 10.1159/000069325.

276. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children / Committee on Infectious Diseases // *Pediatrics.* – 1992. – Vol. 89 (1). – P. 161–165.

277. Child contact management in high tuberculosis burden countries: A mixed-methods systematic review / D. Szkwarko, Y. Hirsch-Moverman, L. Du Plessis [et al.] // PloS One. – 2017. – Vol. 12 (8). – P. e0182185. – DOI: 10.1371/journal.pone.0182185.

278. Childhood TB epidemiology and treatment outcomes in Thailand: a TB active surveillance network, 2004 to 2006 / L. Rangsimma, A. Anuwatnonthakate, S. Nateniyom [et al.] // BMC Infect Dis. – 2008. – № 8 (94). – P. 9. – DOI: 10.1186/1471-2334-8-94.

279. Childhood tuberculosis: a unified response to a global problem / H. Bassyouni, J. G. Breugelmans, M. Surette, O. Olesen // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 54. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0848.

280. Childhood tuberculosis: epidemiology, diagnosis, treatment, and vaccination / K. S. Tsai, H. L. Chang, S. T. Chien [et al.] // Pediatr Neonatol. – 2013. – Vol. 54 (5). – P. 295–302. – DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.01.019.

281. Childhood tuberculosis in general practice / P. Kumar, A. Kumar, R. Lodha [et al.] // Indian J Pediatr. – 2015. – Vol. 82 (4). – P. 368–374. – DOI: 10.1007/s12098-014-1577-2.

282. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. – Geneva: WHO, 2014. – URL: apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf (дата обращения 12.06.2018). – Текст : электронный.

283. Controversies in preventive therapy for children contacts of multidrug-resistant tuberculosis / E. Chiappini, S. Sollai, F. Bonsignori [et al.] // J Chemother. – 2014. – № 26 (1). – P. 1–12. – DOI: 10.1179/1973947813Y.0000000105.

284. Counting children with tuberculosis: why numbers matter / J. A. Seddon, H. E. Jenkins, L. Liu [et al.] // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 9–16. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0471.

285. Cruz Anieu, I. D. Tuberculosis infantil. inverted question mark Como diagnosticarla? / I. D. Cruz Anieu, J. R. Velasquez Serratos // Arch Argent Pediatr. – 2012. – Vol. 110 (2). – P. 144–151.

286. Cruz, A. T. Old and new approaches to diagnosing and treating latent

tuberculosis in children in low-incidence countries / A. T. Cruz, J. R. Starke, M. N. Lobato // *Curr Opin Pediatr.* – 2014. – Vol. 26 (1). – P. 106–113. – DOI: 10.1097/MOP.0000000000000049.

287. Cruz, A. T. Childhood tuberculosis in the United States: shifting the focus to prevention / A. T. Cruz, B. J. Martinez // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 50–53. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0418.

288. Cytokine transcripts in pediatric tuberculosis / E. M. Aubert-Pivert, F. M. Chedevergne, G. M. Lopez-Ramirez [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2000. – Vol. 80 (6). – P. 249–258.

289. Davidson, R. N. Childhood tuberculosis – problems ahead / R. N. Davidson // *Trans R Soc Trop Med Hygiene.* – 2000. – Vol. 94. – P. 5–6. – DOI: 10.1016/s0035-9203(00)90415-2.

290. Depression and risk of tuberculosis: a nationwide population based cohort study / K. N. Oh, H. Choi, E. J. Kim [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (7). – P. 804–809. – DOI: 10.5588/ijtld.17.0038.

291. Diel, R. Cost-effectiveness of isoniazid chemoprevention in close contacts / R. Diel, A. Nienhaus, T. Schaberg // *Eur Resp J.* – 2005. – Vol. 26 (3). – P. 465–473. – DOI: 10.1183/09031936.05.00047805.

292. Dobler, C. C. Benefit of treatment of latent tuberculosis infection in individual patients / C. C. Dobler, A. Martin, G. B. Marks // *Eur Resp J.* – 2015. – Vol. 46 (5). – P. 1397–1406. – DOI: 10.1183/13993003.00577-2015.

293. Drivers of tuberculosis transmission / B. Mathema, J. R. Andrews, T. Cohen [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2017. – Vol. 216. – P. 644–653. – DOI: 10.1093/infdis/jix354.

294. Eamranond, P. Tuberculosis in children: reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies / P. Eamranond, E. Jaramillo // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5 (7). – P. 594–603.

295. Economic evaluation of TB screening programmes in migrants: need for a comprehensive framework / G. B. Gomez, S. Rupert, R. M. G. J. Houben [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (9). – P. 953. – DOI: 10.5588/ijtld.17.0455.

296. Efficacy of amplicor PCR for the diagnosis of tuberculosis in respiratory specimens other than sputum / Y. Shibuya, T. Shiozaki, M. Hayashi, Y. Sugiyama // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2000. – Vol. 80 (4/5). – P. 209–215. – DOI: 10.1054/tuld.2000.0248.

297. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis / J. Ayieko, L. Abuogi, B. Simchowitz [et.al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 91. – DOI: 10.1186/1471-2334-14-91.

298. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis / A. Roy, M. Eisenhut, R. J. Harris [et al.] // *BMJ.* – 2014. – Vol. 349. – P. 4643. – DOI: 10.1136/bmj.g4643.

299. Effectiveness and cost-effectiveness of screening migrants for active tuberculosis and latent tuberculosis infection / D. Zenner, H. Hafezi, J. Potter [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (6). – P. 965–976. – DOI: 10.5588/ijtld.16.0935.

300. Eren, S. Pneumonectomy in children for destroyed lung and the long-term consequences / S. Eren, M. Eren, A. Balci // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2003. – Vol. 126 (2). – P. 574–581. – DOI: 10.5588/ijtld.16.0935.

301. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects / K. Aissa, F. Madhi, N. Ronsin [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2008. – Vol. 177. – P. 1041–1047. – DOI: 10.1164/rccm.200711-1756OC.

302. Extrapulmonary involvement in pediatric tuberculosis / S. Kritsaneeapaiboon, M. M. Andres, V. R. Tatco [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 2017. – Vol. 47 (10). – P. 1249–1259. – DOI: 10.1007/s00247-017-3867-0.

303. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study / T. N. Do Prado, A. E. Miranda, F. M. de Souza [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 415. – DOI: 10.1186/1471-2334-14-415.

304. Field, S. K. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment ? / S. K. Field // *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* – 2015. – Vol. 6 (4). – P. 170–184. – DOI: 10.1177/2040622315582325.

305. Ford, N. Service integration to reduce HIV-associated TB mortality / N. Ford, H. Getahun // *Public Health Action.* – 2015. – Vol. 5 (4). – P. 204–205. –

DOI: 10.5588/pha.15.0073.

306. From availability to uptake: planning for the introduction of new, child-friendly anti-tuberculosis formulations / S. Malhotra, I. Ursu, R. Ghoneim [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 32–38. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0482.

307. Ghiasi, M. *Advances in Tuberculosis Diagnostics* / M. Ghiasi, T. Pande, M. Pai // *Bacterial Tropical Medicine.* – 2015. – Vol. 2. – P. 54–61. – DOI: 10.1007/s40475-015-0043-1.

308. *Global tuberculosis report 2017* / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2015. – 215 p. – URL: www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_annex2.pdf (дата обращения 26.11.2018). – Текст : электронный.

309. Goosby, E. Out of the shadows: shining a light on the children with tuberculosis / E. Goosby // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 1–2. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0411.

310. Goussard, P. The role of bronchoscopy in the diagnosis and management of pediatric pulmonary tuberculosis / P. Goussard, P. Gie // *Expert Rev Respir Med.* – 2014. – Vol. 8 (1). – P. 101–109. – DOI: 10.1586/17476348.2013.863712.

311. Goyal, A. Clinical profile of children with pulmonary tuberculosis / A. Goyal // *Clinical Epidemiology and Global Health.* – 2014. – 2(1). – P. 24–27. – DOI: 10.1016/j.cegh.2014.01.003.

312. Graham, S. M. The background and rationale for a new fixed-dose combination for first-line treatment of tuberculosis in children / S. M. Graham, M. Grzemska, R. P. Gie // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 3–8. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0416.

313. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high-prevalence countries / H. Rieder, V. K. Chadha, N. J. Nagelkerke [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15. – P. 1–25.

314. Hamzaoui, A. La tuberculose de l'enfant / A. Hamzaoui // *Rev Pneumol Clin.* – 2015. – Vol. 71 (2/3). – P. 168–180.

315. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children / A. Mandalakas, A. C. Hesselning, N. N. Chegou [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2008.

– Vol. 12 (4). – P. 417–423.

316. High mortality and prevalence of undiagnosed HIV and tuberculosis in adults with chronic cough in Malawi: a prospective cohort study / M. Nliwasa, P. MacPherson, M. Mukaka [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20 (2). – P. 202–210. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0388.

317. Hirsch-Moverman, Y. Latent tuberculous infection in the United States and Canada: who completes treatment and why? / Y. Hirsch-Moverman, R. Shrestha-Kuwahara, J. Bethe // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 31–38. – DOI: 10.5588/ijtld.14.0373.

318. HIV infection-associated tuberculosis: The epidemiology and the response / H. Getahun, C. Gunneberg, R. Granich, P. Nunn // *Clin Infect Dis.* – 2010. – Vol. 50. – P. 201–207. – DOI: 10.1086/651492.

319. Htet, K. K. Cost-effectiveness of a new strategy to detect pulmonary tuberculosis in household contacts in Myanmar / K. K. Htet, T. Liabsuetrakul, S. Thein // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (2). – P. 181–187. – DOI: 10.5588/ijtld.16.0586.

320. Hussain, Z. Antituberculosis drug-induced hepatitis: risk factors, prevention and management / Z. Hussain, P. Kar, S. A. Husain // *Indian J Exp Biol.* – 2003. – Vol. 41 (11). – P. 1226–1232.

321. Imaging of thoracic and extrathoracic tuberculosis in children / M. Pelletier-Galameau, P. Martineau, L. S. Zuckier [et al.] // *Semin Nucl Med.* – 2017. – Vol. 47 (3). – P. 304–318. – DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.12.003.

322. Imaging of thoracic tuberculosis in children: current and future directions / K. S. Sodhi, A. S. Bhalla, N. Mahomed, B. F. Laya // *Pediatr Radiol.* – 2017. – Vol. 47 (10). – P. 1260–1268. – DOI: 10.1007/s00247-017-3866-1.

323. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates / H. E. Jenkins, A. W. Tolman, C. M. Yuen [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383 (9928). – P. 1572–1579. – DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60195-1.

324. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood / S. Boisson-Dupuis, J. Bustamante, J. El-Baghdadi, [et al.] // *Immunol Rev.*

– 2015. – Vol. 264 (1). – P. 103–20. – DOI: 10.1111/imr.12272.

325. Is multi-drug resistant tuberculosis more prevalent in HIV-infected patients in Korea? / S. Lee, S. H. Lee, J. H. Mok [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2016. – Vol. 57 (6). – P. 1508–1510. – DOI: 10.3349/ymj.2016.57.6.1508.

326. Isoniazid mono-resistant tuberculosis: time to take it seriously / K. Garg, V. Saini, R. Dhillon, P. Agarwal // *Indian J Tuberc.* – 2019. – Vol. 66 (2). – P. 247–252. – DOI: 10.1016/j.ijtb.2019.04.001.

327. Johnson, J. L. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults / J. L. Johnson // *AIDS.* – 2001. – Vol. 15 (16). – P. 2137–2147. – DOI: 10.1097/00002030-200111090-00009.

328. Jonckheree, S. Overcoming challenges in the diagnosis, prevention and treatment of pediatric drug-resistant tuberculosis / S. Jonckheree, J. Furin // *Expert Rev Respir Med.* – 2017. – Vol. 11 (5). – P. 385–394. – DOI: 10.1080/17476348.2017.1309294.

329. Jung-Kyu, L. IGRAs for children: the long and winding road / L. Jung-Kyu, Y. Jae-Joon // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (6). – P. 364. – DOI: 10.5588/ijtld.17.0106.

330. Kalra, A. Care seeking and treatment related delay among childhood tuberculosis patients in Delhi, India / A. Kalra // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (6). – P. 645–650. – DOI: 10.5588/ijtld.16.0563.

331. Kim, H. W. Treatment of latent tuberculosis infection and its clinical efficacy / H. W. Kim, J. S. Kim // *Tuberc Resp Dis (Seoul).* – 2018. – Vol. 81 (1). – P. 6–12. – DOI: 10.4046/trd.2017.0052.

332. Kliiman, K. Predictors of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis / K. Kliiman, A. Altraja // *Annals of Internal Medicine Ann Intern Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 766–775. – DOI: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00004.

333. Lalvani, A. T-cell based diagnosis of childhood tuberculosis infection / A. Lalvani, K. T. Millington // *Curr Opin Infect Dis.* – 2007. – Vol. 20. – P. 264–271. – DOI: 10.1097/QCO.0b013e32813e3fd8.

334. Lamb, G. S. Tuberculosis in infants and children / G. S. Lamb, J. R. Starke // *Microbiol Spectr.* – 2017. – Vol. 5 (2). – DOI: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0037-

2016.

335. Latent mycobacterium tuberculosis infection / H. Getahun, R. E. Chaisson, M. Raviglione [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 2127–2135. – DOI: 10.1056/NEJMc1508223.

336. Latent tuberculosis infection in children: diagnostic approaches / V. Amanatidou, G. Syridou, M. Mavrikou, M. N. Tsolia // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2012. – Vol. 31 (7). – P. 1285–1294. – DOI: 10.1007/s10096-011-1524-3.

337. Latent tuberculosis infection in household contacts of multidrug resistant and newly diagnosed tuberculosis / G. J. Fox, N. T. Anh, N. V. Nhung [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (3). – P. 297–302. – DOI: 10.5588/ijtld.16.0576

338. Latent tuberculosis infection testing among HIV-infected persons in clinical care, United States, 2010-2012 / E. J. Reaves, N. S. Shah, A. M. France [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (10). – P. 1118–1126. – DOI: 10.5588/ijtld.17.0041.

339. Lee, J. K. IGRAs for children: the long and winding road / J. K. Lee, J. J. Yim // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (4). – P. 364. – DOI: 10.5588/ijtld.17.0106.

340. Lefebvre, N. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data / N. Lefebvre, D. Falzon // *Europ Respir J.* – 2008. – Vol. 31 (6). – P. 1256–1260. – DOI: 10.1183/09031936.00131107.

341. Lemoine, J. M. Chronic bronchitis? / J. M. Lemoine // *Gaz Med Fr.* – 1959. – Vol. 66. – P. 1627–1631.

342. Lobue, P. Treatment of latent tuberculosis infection: an update / P. Lobue, D. Menzies // *Respirology.* – 2010. – Vol. 15. – P. 603–622. – DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01751.x.

343. Main, N. T. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis / N. T. Main, G. E. Thwaites // *Curr Opin Infect Dis.* – 2016. – Vol. 29 (5). – P. 102–107. – DOI: 10.1097/QCO.0000000000000331.

344. Maleche-Obimbo, E. The journey to improve the prevention and management of childhood tuberculosis: the Kenyan experience / E. Maleche-Obimbo,

W. Wanjau, I. Kathure // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 39–42. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0342.

345. Management of child MDR-TB contacts across countries in the WHO European Region: a survey of current practice / A. Turkova, M. Tebruegge, F. Brinkmann [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (7). – P. 774–777. – DOI: 10.5588/ijtld.16.0949.

346. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries / H. Getahun, A. Matteelli, I. Abubakar [et al.] // *Eur Resp J.* – 2015. – Vol. 46 (6). – P. 1563–1576. – DOI: 10.1183/13993003.01245-2015.

347. Managing multidrug-resistant tuberculosis in children: review of recent developments / H. S. Schaaf, A. J. Garcia-Prats, A. C. Hesseling, J. A. Seddon [et al.] // *Curr Opin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 27 (3). – P. 211–219. – DOI: 10.1097/QCO.0000000000000062.

348. Mandal, N. Diagnosis and treatment of paediatric tuberculosis: An insight review / N. Mandal, P. K. Anand, S. Gautam // *Crit Rev Microbiol.* – 2017. – 43(4). – P. 466–480. – DOI: 10.1080/1040841X.2016.1262813.

349. Marais, B. J. Tuberculosis in children / B. J. Marais, H. S. Schaaf // *Gold Spring Harb Perspect Med.* – 2014. – Vol. 4 (9). – DOI: 10.1101/cshperspect.a017855.

350. Marais, B. J. Tuberculosis in children / B. J. Marais // *J Pediatr Child Health* – 2014. – Vol. 50 (10). – P. 759–767. – DOI: 10.1111/jpc.12503.

351. Marais, B. J. Improving access to tuberculosis preventive therapy and treatment for children / B. J. Marais // *Int J Infect Dis.* – 2017. – Vol. 56. – P. 122–125. – DOI: 10.1016/j.ijid.2016.12.015.

352. Marais, B. J. Symptom-based screening of child TB contacts: defining “symptomatic” / B. J. Marais, S. M. Graham // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (7). – P. 832–834. – DOI: 10.5588/ijtld.17.0155.

353. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations / J. G. Im, K. S. Song, H. S. Kang [et al.] // *Radiology.* – 2002. – Vol. 164 (1). – P. 115–119. – DOI: 10.1148/radiology.164.1.3588896.

354. Mezocho, A. Tuberculosis meningitis in children and adults: new insights for an ancient foe / A. Mezocho, K. Thakur, C. Vinnard // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2017. – Vol. 17 (11). – P. 85. – DOI: 10.1007/s11910-017-0796-0.

355. Mortality among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in nine countries, 2005–2010 / H. Kirking, [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19 (12). – P. 131.

356. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / H. E. Jenkins, C. M. Yuen, C. A. Rodriguez [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2017. – Vol. 17 (3). – P. 285–295. – DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30474-1.

357. Mukherjee, A. Current therapies for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children in India / A. Mukherjee, R. Lodha, S. K. Kabra // *Expert Opin Pharmacother.* – 2017. – Vol. 18 (15). – P. 1595–1606. – DOI: 10.1080/14656566.2017.1373090.

358. Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made? / D. Falzon, F. Mirzayev, F. Wares [et al.] // *Eur Respir J.* – 2015. – Vol. 45 (1). – P. 150–160. – DOI: 10.1183/09031936.00101814.

359. Multidrug-resistant tuberculosis in Ethiopia: efforts to expand diagnostic services, treatment and care / F. Biadlegne, U. Sack, A. C. Rodloff [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2014. – Vol. 3 (31). – P. 1–10. – DOI: 10.1186/2047-2994-3-31.

360. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010–2011 / G. Günther, F. van Leth, S. Alexandru [et al.] // *Emerging Inf Dis.* – 2015. – Vol. 21 (3). – P. 409–416. – DOI: 10.3201/eid2103.141343.

361. Nuermberger, E. Latent tuberculosis infection / E. Nuermberger, W. R. Bishai, J. N. Grosset // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2004. – Vol. 25 (3). – P. 317–336. – DOI: 10.1055/s-2004-829504.

362. Odone, A. Tuberculosis and the economic crisis: an old threat for the new European agenda / A. Odone, C. Signorelli, L. Rodrigues // *Scand J Public Health.* – 2014. – Vol. 42. – P. 834–835. – DOI: 10.1177/1403494814554057.

363. Oettinger, T. Development of the mycobacterium bovis BCG vaccine:

review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree / T. Oettinger // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 1999. – Vol. 79 (4). – P. 243–250. – DOI: 10.1054/tuld.1999.0206.

364. Optimizing the management of children with latent tuberculosis infection / E. Venturini, C. Tersigni, E. Chiappini [et al.] // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2017. – Vol. 15 (4). – P. 341–349. – DOI: 10.1080/14787210.2017.1279541.

365. Outhred, A. C. Drug-resistant tuberculosis – primary transmission and management / A. C. Outhred, P. N. Britton, B. J. Marais // *J Infect.* – 2017. – Vol. 74. – P. 128–135. – DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30203-7.

366. Parekh, M. J. Treatment of latent tuberculosis infection / M. J. Parekh, N. W. Schluger // *Therapeutic Advances in Resp. Dis.* – 2013. – № 7 (6). – P. 351–356. – DOI: 10.1177/1753465813503028.

367. Pattern and trends of drug sensitivity in MDR-TB cases in Delhi (2009-2014): a record based study / N. Sharma, N. Singla, A. Khanna [et al.] // *Indian J Tuberc.* – 2019. – Vol. 66 (2). – P. 222–226. – DOI: 10.1016/j.ijtb.2019.02.017.

368. Pediatric multidrug-resistant tuberculosis clinical trials: challenges and opportunities / S. E. McAnaw, A. C. Hesselning, J. A. Seddon [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2017. – Vol. 56. – P. 194–199. – DOI: 10.1016/j.ijid.2016.11.423.

369. Pediatric tuberculosis drug market: an insider perspective on challenges and solutions / I. Usherenco, U. Basu Roy, S. Mazlish [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 23–31. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0479.

370. Pediatric tuberculosis in Queensland, Australia: overrepresentation of cross-border and indigenous children / E. J. Donnan, C. Coulter, G. Simpson [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (6). – P. 263–269. – DOI: 10.5588/ijtld.16.0313.

371. Pediatric formulations of second-line anti-tuberculosis medications: challenges and considerations / R. Taneja, A. J. Garcia-Prats, J. Furin, H. K. Maheshwari // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 61–68. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0435.

372. Perez-Velez, C. M. A systematic approach to diagnosing intra-thoracic

tuberculosis in children / C. M. Perez-Velez, C. L. Royra-Rabon, B. J. Marais // *J Infect.* – 2017. – Vol. 74. – P. 74–83. – DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30195-0.

373. Person, A. K. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV: shorter or longer? / A. K. Person, T. R. Sterling // *Current HIV/AIDS Rep.* – 2012. – Vol. 9 (3). – P. 259–266. – DOI: 10.1007/s11904-012-0120-1.

374. Prevalence of latent tuberculosis infection and associated risk factors in an urban African setting / F. N. Kizza, J. List, A. Kizza [et al.] // *BMC infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15 (3). – P. 165. – DOI: 10.1186/s12879-015-0904-1.

375. Preventive therapy for latent tuberculosis infection – the promise and the challenges / G. J. Fox, C. C. Doblera, B. J. Marais, J. T. Denholm // *Int J infect Dis.* – 2017. – Vol. 56. – P. 68–76. – DOI: 10.1016/j.ijid.2016.11.006.

376. Preventive therapy in children exposed to mycobacterium tuberculosis: problems and solutions / M. E. Rutterford, P. C. Hill, R. Triasih [et al.] // *Trop Med Int Health.* – 2012. – Vol. 17 (10). – P. 1264–1273. – DOI: 10.1111/j.1365-3156.2012.03053.x.

377. Primary drug-resistance tuberculosis in children / H. S. Schaaf, R. P. Gie, N. Beyers, [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2000. – Vol. 4 (12). – P. 1149–1155.

378. Principi, N. The present and future of tuberculosis vaccinations / N. Principi, S. Esposito // *Tuberculosis (Edinb.).* – 2015. – Vol. 95 (1). – P. 6–13. – DOI: 10.1016/j.tube.2014.10.004.

379. Profile of adverse drug reactions in drug resistant tuberculosis from Punjab / B. Bhushan, R. Chander, N. C. Kajal [et al.] // *Indian J Tuberc.* – 2014. – Vol. 61 (4). – P. 318–324.

380. Prolonged in-hospital exposure to an infant with active pulmonary tuberculosis / M. L. Ciofi Degli Atti, G. Castelli Gattinara, G. Ciliento [et al.] // *Epidemiology and Infection.* – 2011. – Vol. 139 (1). – P. 139–142. – DOI: 10.1017/S0950268810001809.

381. Pulmonary TB bacteriologically confirmed by induced sputum among children at Bugando Medical Centre, Tanzania / I. Sabi, R. Kabyemera, S. E. Mshana [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2016. – Vol. 20 (2). – P. 228–234. – DOI:

10.5588/ijtld.15.0354.

382. Rangaka, M. Predictive value of interferon – γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / M. Rangaka // *Lancet Infection Diseases*. – 2012. – Vol. 12. – P. 45–55. – DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70210-9.

383. Recommendations for treating children with drug-resistant tuberculosis / L. Galli, L. Lancella, S. Garazzino [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2016. – Vol. 105. – P. 176–182. – DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.020.

384. Rieder, H. L. The dynamics of tuberculosis epidemiology / H. L. Rieder // *Indian J Tuberc*. – 2014. – Vol. 61 (1). – P. 19–29.

385. Rifampicin pharmacokinetics in children under the Revised National Tuberculosis Control Programme, India, 2009 / A. Arya, V. Roy, A. Lomash [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2015. – Vol. 19 (4). – P. 440–445. – DOI: 10.5588/ijtld.13.0819.

386. Risk factors for excess mortality and death in adults with tuberculosis in Western Kenya Statement / A. H. Van't Hoog, J. Williamson, M. Sewe [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2012. – Vol. 16 (12). – P. 1649–1656. – DOI: 10.5588/ijtld.12.0135.

387. Risk factors for mortality among adult patients with newly diagnosed tuberculosis in Samara, Russia / E. V. Kourbatova, B. E. Borodulin, E. A. Borodulina [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2006. – Vol. 10 (11). – P. 1224–1230.

388. Ritz, N. Novel concepts in epidemiology, diagnosis and prevention of childhood tuberculosis / N. Ritz, N. Curtis // *Swiss Med Wkly*. – 2014. – Vol. 144. – P. 14000. – DOI: 10.4414/smw.2014.14000.

389. Sachdevaa, K. S. The end TB strategy for India / K. S. Sachdevaa, S. R. Maseb // *Indian J Tuberc*. – 2019. – Vol. 66. – P. 165–166.

390. Santos, A. P. Another aetiology for tuberculosis – beyond the mycobacterium / A. P. Santos, G. B. Migliori // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2019. – Vol. 23 (3). – P. 277. – DOI: 10.5588/ijtld.19.0076.

391. Scott, C. The procurement landscape of pediatric tuberculosis treatment:

Global Drug Facility perspective / C. Scott, E. Gardiner, A. de la Lucia // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 17–22. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0478.

392. Seddon, J. A. If you look, you will find: time to challenge the childhood tuberculosis paradigm / J. A. Seddon, R. P. Gie // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (6). – P. 602. – DOI: 10.5588/ijtld.17.0260.

393. Sharmaa, N. Achieving TB elimination in India: the role of latent TB management / N. Sharmaa, S. Basua, K. Chopraba // *Indian J Tuberc.* – 2019. – Vol. 66. – P. 30–33. – DOI: 10.1016/j.ijtb.2018.10.006.

394. Sharmaa, S. Emerging treatment trends in pediatric TB // *Indian J Tuberc.* – 2019. – Vol. 66. – P. 214–217.

395. Shingadia, D. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children / D. Shingadia, V. Novelli // *Lancet Infect Dis.* – 2003. – № 3. – P. 624–632. – DOI: 10.1016/s1473-3099(03)00771-0.

396. Socio-demographic profile and treatment outcomes in pediatric TB patients attending DOTS centers in urban areas of Delhi / S. Dhakeda, N. Sharma, K. K. Chopra [et al] // *Indian J Tuberc.* – 2019. – Vol. 66. – P. 123–128. – DOI: 10.1016/j.ijtb.2018.06.006.

397. Starke, J. R. Drug-resistance in tuberculosis: mechanisms and prevention / J. R. Starke // *Pediatric Pulmonology Supplement.* – 1997. – 16. – P. 154.

398. Steiner, P. Drug-resistance tuberculosis in children / P. Steiner, M. Rao // *Seminars in Pediatric Infectious Diseases.* – 1993. – № 4. – P. 275–282.

399. Stenberg, K. Advancing social and economic development by investing in women's and children's health: a new Global Investment Framework / K. Stenberg, H. Axelson, P. Sheehan // *The Lancet.* – 2014. – № 9 (383). – P. 1333–1354. – DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62231-X.

400. Stool Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis at primary clinics in Zimbabwe / M. Chipinduro, K. Mateveke, B. Makamure [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (6). – P. 161–166. – DOI: 10.5588/ijtld.16.0357.

401. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an

individual patient data meta-analysis / G. J. Fox, C. D. Mitnick, A. Benedetti [et al.] // Clin Infect Dis. – 2016. – Vol. 62 (7). – P. 887–895. – DOI: 10.1093/cid/ciw002.

402. Surgical aspects of primary tuberculosis in children: clinical presentation and indications for surgical treatment] / R. Drebov, O Brankov, M Panov [et al.] // Khirurgiia (Sofia). – 2006. – № 6. – P. 12–15.

403. Surgical treatment of complications of pulmonary tuberculosis, including drug-resistant tuberculosis. Review / R. Madansein, S. Parida, N. Padayatchi [et al.] // Int J Infect Dis. – 2015. – Vol. 32. – P. 61–67. – DOI: 10.1016/j.ijid.2015.01.019.

404. Swaminathan, S. Treatment of childhood tuberculosis in India / S. Swaminathan, K. S. Sachdeva // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 43–46. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0611.

405. Systematic review and meta-analysis on the utility of interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update / S. Sollai, L. Galli, M. de Martino [et al.] // BMC Infect Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 6. – DOI: 10.1186/1471-2334-14-S1-S6.

406. TB-PCR and drug resistance pattern in BALF in smear-negative active pulmonary TB / K. Chavalertsakul, V. Boonsarngsuk, S. Saengsri, P. Santanirand // Int J Tuberc Lung Dis. – 2017. – Vol. 21 (12). – P. 1294–1299. – DOI: 10.5588/ijtld.17.0326.

407. The challenge of administering anti-tuberculosis treatment in infants and pre-school children. pTBred Magistral Project / R. Perez, B. García Santiago, C. M. Llamazares Fernández, [et al.] // Ann Pediatr (Barc). 2016. – Vol. 85 (1). – P. 4–12. – DOI: 10.1016/j.anpedi.2015.07.027.

408. The impact of HIV and antiretroviral therapy on TB risk in children: a systematic review and meta-analysis / P. J. Dodd, A. J. Prendergast, C. Beecroft [et al.] // Thorax. – 2017. – Vol. 72 (6). – P. 559–575. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209421.

409. The medical and surgical treatment of drug-resistant tuberculosis / G. Calligaro, L. Moodley, G. Symons, K. Dheda // J. Thorac. Dis. – 2014. – № 6 (3). – P. 186–195.

410. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? / P. Andersen, T. Doherty, M. Pai, K. Welding // Trends in Molecular Med. – 2007. –

Vol. 13 (5). – P. 175–182. – DOI: 10.1016/j.molmed.2007.03.004.

411. Thomas, T. A. Tuberculosis in children / T. A. Thomas // *Pediatr Clin North Am.* – 2017. – Vol. 64 (4). – P. 893–909. – DOI: 10.1016/j.pcl.2017.03.010.

412. Treatment of latent tuberculosis infection a network meta-analysis / H. R. Stagg, D. Zenner, R. J. Harris [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2014. – Vol. 161 (6). – P. 419–428. – DOI: 10.7326/M14-1019.

413. Treatment outcomes of childhood tuberculosis meningitis: a systematic review and meta-analysis / S. S. Chiang, F. A. Khan, M. B. Milstein [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2014. – Vol. 14 (10). – P. 947–957. – DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70852-7.

414. T-Spot TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease / C. Leung, W. C. Yam, W. W. Yew [et al.] // *Amer J Resp Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 834–840. – DOI: 10.1164/rccm.200912-1875OC.

415. Treatment seeking pathways in pediatric tuberculosis patients attending DOTS centers in urban areas of Delhi / S. Dhaked, N. Sharma, K. K. Chopra [et al.] // *Indian J Tuberc.* – 2018. – Vol. 65. – P. 308–314. – DOI: 10.1016/j.ijtb.2018.06.007.

416. Tuberculosis among migrant populations in the European Union and the European Economic Area / A. Odone, T. Tillmann, A. Sandgren [et al.] // *Eur J Public Health.* – 2015. – Vol. 25 (3). – P. 506–512. – DOI: 10.1093/eurpub/cku208.

417. Zhang, Y. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* / Y. Zhang, W. W. Yew // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2009. – Vol. 13 (11). – P. 1320–1330.

418. Ziemele, B. Pediatric and adolescent tuberculosis in Latvia, 2011–2014: case detection, diagnosis and treatment / B. Ziemele, R. Ranka, I. Ozere // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21 (6). – P. 637–645. – DOI: 10.5588/ijtld.16.0270.

419. Zunza, M. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children / M. Zunza, D. M. Gray, T. Young // *Cochrane Database Systematic Review* – 2017. – № 8 (8). – P. CD006418. – DOI: 10.1002/14651858.CD006418.pub3.

420. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017 [сайт]. – Geneva: World Health Organization, 2018. – URL: <http://www.who.int/tb/publications/en/> (Дата обращения 18.10.2019). – Текст : электронный.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Динамика показателя заболеваемости туберкулезом среди населения РС (Я) в 1997–2018 гг. (на 100 000 населения, ф. 8). С. 69
2. Рисунок 2 – Динамика показателя распространенности туберкулеза среди населения РС (Я) в 1997–2018 гг. (на 100 000 населения). . . . С. 70
3. Рисунок 3 – Динамика показателя смертности от туберкулеза населения РС (Я) в 1997–2018 гг. (на 100 000 населения). С. 71
4. Рисунок 4 – Показатели заболеваемости туберкулезом всего населения и детей РС (Я) в 1997–2018 гг. С. 72
5. Рисунок 5 – Показатели заболеваемости туберкулезом среди детского населения РФ, ДФО и РС (Я) в 1997–2018 гг. (на 100 000 детей). С. 74
6. Рисунок 6 – Показатели общей заболеваемости туберкулезом населения РС (Я) и подростков в 1997–2018 гг. (на 100 000 соответствующего населения). С. 75
7. Рисунок 7 – Показатели заболеваемости туберкулезом детского и подросткового населения РС (Я) в 1997–2018 гг. (на 100 000 соответствующего населения). С. 76
8. Рисунок 8 – Показатели заболеваемости туберкулезом детского населения и смертности от туберкулеза населения РС (Я) в 1997–2018 гг. (на 100 000 соответствующего населения). С. 79
9. Рисунок 9 – Доля районов с различной интенсивностью эпидемического процесса в 2006 и 2016 г., $n = 35$, (%). С. 85
10. Рисунок 10 – Характеристика эпидемического процесса в 2006 г. с учетом интегральных показателей, выраженных в коэффициентах наглядности (k_n , %). С. 86
11. Рисунок 11 – Характеристика эпидемического процесса в 2016 г. с учетом интегральных показателей, выраженных в коэффициентах

	наглядности (k_n , %).	С. 87
12.	Рисунок 12 – Динамика доли ПТК в структуре клинических форм туберкулеза у детей с впервые выявленным туберкулезом в 1997–2018 гг. (%)	С. 104
13.	Рисунок 13 – Характеристика семей больных туберкулезом детей в социально-территориальных зонах, 1997–2016 гг. (%)	С. 117
14.	Рисунок 14 – Распределение семей по численности детей, 1997–2016 гг. (%)	С. 118
15.	Рисунок 15 – Распределение по финансовым доходам семьи, 1997–2016 гг. (%)	С. 119
16.	Рисунок 16 – Распределение по жилищно-бытовым условиям, 1997–2016 гг. (%)	С. 120
17.	Рисунок 17 – Удельный вес пациентов из благополучных и неблагополучных семей, 1997–2016 гг. (%)	С. 121
18.	Рисунок 18 – Частота регистрации отказов от прививок против туберкулеза в роддомах РС (Я) в 1997–2018 г. (% от подлежащих к вакцинации детей)	С. 137
19.	Рисунок 19 – Частота регистрации осложнений на вакцинацию против туберкулеза в РС (Я), на 100 000 вакцинированных, 1997–2018 гг.	С. 140
20.	Рисунок 20 – Работа с детским населением в «территориальных очагах» туберкулезной инфекции региона Крайнего Севера.	С. 154
21.	Рисунок 21 – а) В S_2 правого легкого определяется участок уплотнения легочной ткани гомогенной структуры. б) Корень правого легкого расширен, в верхнем средостении в паравазальном, ретрокавальном, трахеобронхиальном пространствах определяется конгломерат лимфатических узлов гомогенной структуры.	С. 163
22.	Рисунок 22 – а) В динамике отмечается полное рассасывание участка уплотнения в S_2 правого легкого. б) Уменьшение	

- размеров лимфатических узлов средостения, формирование кальцинатов в проекции бронхопульмональных лимфоузлов в правом корне. С. 164
23. Рисунок 23 – а) В S₃ правого легкого определяется мелкий плотный очаг. б) В области бифуркации лимфоузел размером 0,9 см, ретрокаваальный до 0,8 см, бронхопульмональный справа до 1 см, паратрахеальный до 0,8 см. Визуализируется кальцинат боталлова протока. С. 166
24. Рисунок 24 – а) и б) В структуре верхнего средостения прослеживаются кальцинаты паравазальной, бронхопульмональной и бифуркационной группы лимфоузлов. С. 168
25. Рисунок 25 – Клиническая симптоматика в зависимости от возраста (%). С. 171
26. Рисунок 26 – Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП у детей, n = 16, %. С. 177
27. Рисунок 27 – а) На фоне усиленного легочного рисунка по всем полям легких визуализируются множественные очаги лимфобронхогенной диссеминации, в S₄, S₅ правого легкого бронхолегочный ателектаз. б) Определяются конгломераты гиперплазированных лимфоузлов всех групп средостения. С. 180
28. Рисунок 28 – а) Отмечается полное рассасывание очагов диссеминации и рассасывание участка ателектаза в средней доле правого легкого с формированием фиброателектаза. б) Лимфатические узлы средостения уменьшились в размерах, отмечается формирование кальцинатов. С. 181
29. Рисунок 29 – Результаты РМ с 2ТЕ до и после лечения, в абс.ч. . . . С. 190
30. Рисунок 30 – Результаты пробы с АТР до и после лечения, в абс.ч. . . С. 192
31. Рисунок 31 – Региональная организационно-функциональная модель управления детской санаторной службой фтизиатрического профиля. С. 201

32.	Рисунок 32 – Схема маршрутизации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции в регионе Крайнего Севера.	С. 207
33.	Рисунок 33 – Доля детей из «0» ГДУ из общего числа пациентов, поступивших в РДТС в 2007–2017 гг., (%).	С. 209
34.	Рисунок 34 – Доля детей, зачисленных в I ГДУ в РДТС из общего числа впервые выявленных больных туберкулезом в РС (Я) детей в 2007–2017 гг., %.	С. 210
35.	Рисунок 35 – Доля детей, зачисленных в IIIA ГДУ в РДТС из общего числа впервые выявленных больных туберкулезом с остаточными изменениями в 2007–2017 гг., %.	С. 211
36.	Рисунок 36 – Схема межведомственного взаимодействия для усиления мер борьбы с туберкулезом среди детского населения региона.	С. 224
37.	Таблица 1 – Программа исследования.	С. 43
38.	Таблица 2 – Показатели естественного движения населения РФ, ДФО и РС (Я) в 2007–2018 гг. (на 1 000 населения).	С. 60
39.	Таблица 3 – Характеристика регрессионной модели смертности. ...	С. 71
40.	Таблица 4 – Характеристика регрессионной модели заболеваемости туберкулезом детского населения РС (Я).	С. 73
41.	Таблица 5 – Динамика показателей заболеваемости туберкулезом детского населения РС (Я) в 2 периодах наблюдения (на 100 000 детей).	С. 78
42.	Таблица 6 – Показатель распространенности туберкулеза среди детей в двух периодах наблюдения (на 100 000 детей).	С. 80
43.	Таблица 7 – Динамика показателей первичной инфицированности среди детей РС (Я) в двух периодах наблюдения (на 100 000 детского населения).	С. 81
44.	Таблица 8 – Характеристика регрессионной модели первичной инфицированности МБТ среди детского населения РС (Я).	С. 82

45. Таблица 9 – Сравнение показателей заболеваемости в отдельных социально-территориальных зонах РС (Я) в двух периодах наблюдения (на 100 000 детей). С. 83
46. Таблица 10 – Распределение районов по кластерам в зависимости от показателей первичной инфицированности, 2012–2014 гг. (на 100 000 детского населения). С. 88
47. Таблица 11 – Распределение районов по кластерам в зависимости от показателей заболеваемости детей, 2012–2014 гг., (на 100 000 детского населения). С. 89
48. Таблица 12 – Распределение районов по кластерам в зависимости от показателей общей заболеваемости, 2012–2014 гг. (на 100 000 населения). С. 90
49. Таблица 13 – Распределение районов по группам после сопоставления результатов кластерного анализа, 2012–2014 гг., (на 100 000 населения). С. 91
50. Таблица 14 – Эпидемиологические показатели и охват ФЛГ-осмотрами населения районов с неблагополучной и благополучной эпидемической ситуацией по данным 2012–2014 гг.. . . . С. 93
51. Таблица 15 – Распределение пациентов по возрастам, n (%). С. 95
52. Таблица 16 – Распределение пациентов по методам выявления заболевания, (n, %). С. 96
53. Таблица 17 – Распределение больных по социально-территориальным зонам, (n, %). С. 97
54. Таблица 18 – Структура клинических форм туберкулеза у детей в двух периодах наблюдения, (n, %). С. 98
55. Таблица 19 – Структура клинических форм туберкулеза у детей в отдельных социально-территориальных зонах РС (Я), 1997–2016 гг., (n, %). С. 101
56. Таблица 20 – Частота регистрации осложнений туберкулеза у детей по социально-территориальным зонам РС (Я) в двух периодах

	исследования, (n, %).	С. 103
57.	Таблица 21 – Удельный вес пациентов с «малыми формами» ТВГЛУ, (n, %).	С. 105
58.	Таблица 22 – Частота регистрации бактериовыделения у детей (n, %).	С. 106
59.	Таблица 23 – Характеристика контактов с больными туберкулезом, (n, %).	С. 109
60.	Таблица 24 – Особенности контактов у детей (n, %).	С. 110
61.	Таблица 25 – Частота установления контакта с бактериовыделителями у детей в отдельных социально-территориальных зонах, (1997–2016 гг.), n (%).	С. 111
62.	Таблица 26 – Частота контакта с больными, выделяющими МБТ с МЛУ, (n, %).	С. 113
63.	Таблица 27 – Средние показатели охвата туберкулинодиагностикой детского населения в социально-территориальных зонах РС (Я) в 1997–2016 гг.	С. 125
64.	Таблица 28 – Показатели охвата туберкулинодиагностикой подросткового населения в социально-территориальных зонах РС (Я) в 1997–2016 гг.	С. 126
65.	Таблица 29 – Показатели охвата ФЛГ-осмотрами подросткового населения в социально-территориальных зонах РС (Я) в 1997–2016 гг.	С. 127
66.	Таблица 30 – Показатели обследования детей в ПТД по результатам массовой иммунодиагностики в двух периодах наблюдения, n (%).	С. 128
67.	Таблица 31 – Доля детей, взятых под наблюдение в VI ГДУ, от общей численности детского населения РС (Я) (абс.ч., $M \pm m$).	С. 130
68.	Таблица 32 – Сравнительная оценка результатов РМ с 2ТЕ и пробы с АТР у детей, больных туберкулезом, выявленных в 2010–2018 гг., n = 436 (%).	С. 134

69. Таблица 33 – Структура медицинских отводов от прививок против туберкулеза среди новорожденных в РС (Я) в 1997–2016 гг., (n, %). С. 136
70. Таблица 34 – Распределение детей с качественными рубчиками после вакцинации по социально-территориальным зонам РС (Я) в двух периодах наблюдения (%). С. 138
71. Таблица 35 – Структура осложнений на вакцинацию БЦЖ/БЦЖ-М, зарегистрированных в РС (Я) за период с 1997 по 2018 г. С. 142
72. Таблица 36 – Динамика показателей заболеваемости туберкулезом среди детей в бациллярных очагах туберкулеза (на 100 000 детского населения). С. 146
73. Таблица 37 – Показатели профилактической работы с детьми, зачисленными для диспансерного наблюдения из бациллярных очагов туберкулезной инфекции n, $M \pm m$, (%). С. 147
74. Таблица 38 – Показатели профилактической работы с детьми, зачисленными под диспансерное наблюдение из небациллярных очагов туберкулеза n, $M \pm m$, (%). С. 148
75. Таблица 39 – Характеристика очагов туберкулеза, n (%). С. 150
76. Таблица 40 – Распределение пациентов по возрасту и контакту с больными туберкулезом, n (%). С. 159
77. Таблица 41 – Источники инфекции у детей, n (%). С. 160
78. Таблица 42 – Характеристика МБТ у источников заражения детей, n (%). С. 161
79. Таблица 43 – Структура клинических форм туберкулеза, n (%). С. 169
80. Таблица 44 – Клинические проявления туберкулеза у детей различных возрастных групп при поступлении в стационар, n (%). . С. 172
81. Таблица 45 – Характеристика лекарственной чувствительности МБТ у пациентов, n (%). С. 176
82. Таблица 46 – Пораженность ВГЛУ у детей в зависимости от возраста, n (%). С. 182
83. Таблица 47 – Результаты РМ с 2ТЕ до начала химиотерапии, n (%). С. 184

84.	Таблица 48 – Результаты пробы с АТР до начала химиотерапии, n (%).	С. 185
85.	Таблица 49 – Частота гиперергии на РМ с 2ТЕ и тест с АТР до начала лечения в зависимости от клинических форм туберкулеза (n, %).	С. 187
86.	Таблица 50 – Сроки купирования клинических проявлений заболевания у детей различных возрастных групп, (в днях).	С. 189
87.	Таблица 51 – Результаты РМ с 2ТЕ в конце химиотерапии, n (%).	С. 191
88.	Таблица 52 – Результаты пробы с АТР после химиотерапии, n (%).	С. 193
89.	Таблица 53 – Наличие кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах у пациентов с ТВГЛУ к концу лечения, n (%).	С. 194
90.	Таблица 54 – Исходы первичного аффекта, очагов отсева и обсеменения при в результате химиотерапии, n (%).	С. 196
91.	Таблица 55 – Сроки прекращения бактериовыделения у детей в зависимости от лекарственной чувствительности МБТ, n (%).	С. 197
92.	Таблица 56 – Показатели эффективности внедрения региональной организационно-функциональной модели управления детской санаторной службой фтизиатрического профиля в РС (Я).	С. 205
93.	Таблица 57 – Динамика реакции на пробу Манту с 2ТЕ через 6 месяцев от начала превентивного лечения, n (%).	С. 216
94.	Таблица 58 – Динамика результатов пробы с АТР на 6 месяце от начала превентивного лечения, n (%).	С. 217
95.	Таблица 59 – Показатели иммунного статуса здоровых детей и пациентов 1-й и 2-й групп наблюдения до и после лечения, Me (Q1; Q3).	С. 220

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Перечень приказов МЗ РС (Я), изданных при непосредственном участии автора

1. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я), Министерства образования РС (Я), Управления Роспотребнадзора по РС (Я) «О мерах по предупреждению туберкулеза в детских образовательных учреждениях РС (Я)» №01-8/4-456 от 29.12.2004 г.
2. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я) «О предупреждении осложнений при вакцинации против туберкулеза и работе комиссии по БЦЖ» №01-8/4-398 от 26.09.2005 г.
3. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я) и Министерства труда и социальной защиты РС (Я) «О мероприятиях по оздоровлению детей из групп риска по заболеванию туберкулезом» №01-8/4-199 от 11.04.2006 г.
4. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я) «О совершенствовании работы детских туберкулезных санаториев в РС (Я)» №01-8/4-101 от 14.03.2007 г.
5. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я), Министерства образования и науки РС (Я), Управления Роспотребнадзора РС (Я) «Об утверждении Концепции межведомственного сотрудничества и комплекса мер по предупреждению туберкулеза в детских образовательных учреждениях Республики Саха (Якутия) на 2007-2011 гг.» №01-8/4-147 от 30.03.2007 г.
6. Приказ НПЦ «Фтизиатрия», РБ№1-НЦМ, Комитета здравоохранения АО ГО «Якутска» «О мероприятиях по совершенствованию преемственности детских общесоматических лечебно-профилактических и противотуберкулезных учреждений в диагностике туберкулеза у детей и подростков» №193 (0) от 13.07.2007 г.
7. Приказ НПЦ «Фтизиатрия и РДТС им.Т.П.Дмитриевой» «О порядке оказания медицинской помощи детям и подросткам, находящимся в детских

противотуберкулезных учреждениях» №28 от 16.01.2008 г.

8. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я) «Об организации профилактических прививок против туберкулеза в РС (Я) и усилении мер по профилактике осложнений на вакцинацию БЦЖ и БЦЖ-М» №139 от 28.05.2008 г.

9. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я) «О переходе на вакцинацию новорожденных детей вакциной БЦЖ-М в Республике Саха (Якутия)» №01-8/4-387 от 15.04.2009 г.

10. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я) «О повышении эффективности лечения и оздоровления детей в условиях детских туберкулезных санаториев Республики Саха (Якутия)» №01-8/4-871 от 24.08.2010 г.

11. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я) «Об организации прививок против туберкулеза в РС (Я)» №01-07/1585 от 16.04.2014 г.

12. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я) «Об усилении работы с детьми и подростками в очагах туберкулезной инфекции в РС (Я)» №01-07/1584 от 16.09.2014 г.

13. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я) «О совершенствовании диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» №01-07/1624 от 09.07.2015 г.

14. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я) «О профилактическом обследовании групп риска по заболеванию туберкулезом» №01-07/1262 от 25.07.2017 г.

15. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я) «О порядке оказания медицинской помощи населению Республики Саха (Якутия) по специальности «Фтизиатрия» №01-8/4-1101 от 31.05.2018 г.

16. Приказ Министерства здравоохранения РС (Я), Министерства образования РС (Я), Управления Роспотребнадзора РС (Я) «О мерах по предупреждению распространения туберкулеза среди детского населения Республики Саха (Якутия)» №01-07/916 от 11.07.2018 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Сигнальная карта

**противотуберкулезного диспансера в отдел опеки и попечительства
муниципального образования о выявлении семей, находящихся в трудной
жизненной ситуации, об отказе родителей от обследования и лечения
ребенка, влекущих угрозу жизни и здоровью несовершеннолетнего**

Дата и время направления сигнала, вид связи _____

Сведения о несовершеннолетнем (Ф.И.О., дата рождения) _____

Адрес проживания ребенка _____

(его временного нахождения)

Сведения о родителях, законных представителях (ФИО, возраст,
контактные телефоны родителя или законного представителя)

Содержание проблемы _____

Обоснование степени риска и какие предприняты меры службой
(учреждением) до передачи сигнала _____

Предполагаемая степень риска (нужное подчеркнуть)

Низкая Средняя Высокая Критическая
Сведения об источнике информации, телефон, подпись, печать
учреждения _____

Дата _____

Подпись _____

ПРИЛОЖЕНИЕ В
(справочное)

АКТ

**расследования случая заболевания туберкулезом ребенка (0–17 лет)
в очаге туберкулезной инфекции**

Ф.И.О. _____

Возраст _____

Домашний адрес _____

Диагноз ребенка _____

Метод выявления: профилактический осмотр, по контакту, при обращении с жалобами _____

Сведения об источнике инфекции:

Ф.И.О. больного, возраста _____

Адрес места жительства _____

Диагноз _____

МБТ + / – , ЛУ МБТ (указать к каким препаратам) _____

Дата взятия на диспансерный учет _____

Место лечения _____

Приверженность лечению: да / нет

Характер контакта (внутрисемейный, родственный, случайный), проживают вместе / отдельно, очаг смерти – да / нет (если да, то указать дату)

Дата передачи информации о наличии ребенка в очаге туберкулеза _____

Дата первичного посещения очага _____

10. Дата первичного обследования ребенка в ПТД _____

11. Дата проведения заключительной дезинфекции _____, № акта _____

12. Материально-бытовые условия: хорошие / удовлетворительные /
неудовлетворительные

13. Злоупотребление алкоголем/наркомания: да / нет
14. Пребывание в местах лишения свободы: да / нет
15. Бацилловыделение: массивное/скудное. Наличие МЛУ/ШЛУ: да / нет
16. Санитарно-гигиенические правила: соблюдаются / не соблюдаются
17. Дезинфекционные мероприятия в очаге: проводятся / не проводятся
18. Данные анамнеза ребенка:

Дата вакцинации БЦЖ _____, размер рубчика _____ мм.

Дата ревакцинации БЦЖ _____, размер рубчика _____ мм.

Дата установления первичного инфицирования _____

Дата взятия на диспансерный учет у фтизиатра _____

Получал ранее превентивное лечение: да / нет

Сопутствующие заболевания (указать какие) _____

Вредные привычки: есть / нет, если есть, то указать какие _____

19. Результаты обследования:

	20_____г.		20_____г.		20_____г.		20_____г.	
РМ 2ТЕ								
ДСТ								
Rg-обследование								

20. Сведения о проведенном превентивном лечении:

	20_____г.		20_____г.		20_____г.		20_____г.	
Длительность								
ПТП, доза								

*приложить копию процедурного листа

21. Место проведения превентивного лечения _____

22. Место изоляции ребенка _____

23. При отказе от превентивного лечения, обследования ребенка, изоляции его в санаторное учреждение приложить копию расписки родителей, объяснительную участкового фтизиатра о принятых мерах.

24. Даты посещения очага:

	20____г.		20____г.		20____г.		20____г.	
Фтизиатр								
Медсестра								

25. Выводы о причинах заболевания ребенка в очаге туберкулеза: _____

26. Решение по устранению причин: _____

Дата_____г.

Врач_____

Зав. отделением _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

**Протокол эпикриза диспансерного наблюдения за детьми и подростками
из очагов туберкулеза и контактов с бактериовыделителями**
(заполняется через 6 месяцев после контрольного обследования)

Ф.И.О. ребенка _____

Дата рождения _____

Домашний адрес _____

Динамика состояния взрослого больного (диагноз, МБТ, ЛУ) _____

Состояние ребенка (рост, вес, симптомы интоксикации, состояние
периферических л/у, перенесенные заболевания) _____

РМ с 2ТЕ _____ Диаскинтест _____

Результаты лучевых методов исследования _____

Превентивное лечение, даты, ПТП, разовые и курсовая дозы _____

9. Переносимость ПТП _____

10. Результаты лабораторных исследований _____

11. Дата изоляции из очага МБТ(+) _____

Дата _____

Врач _____