На правах рукописи

Данилов Алексей Николаевич

ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ: ПРОГНОЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ, ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **Морозова Татьяна Ивановна**

Официальные оппоненты: ***Стаханов Владимир Анатольевич***, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой фтизиатрии

Григорьев Юрий Геннадьевич, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии

Богородская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», директор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» ноября 2017 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564. Москва, Яузская аллея, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, Москва, Яузская аллея, дом 2; http://critub.ru/)

Автореферат разослан «____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время в России отмечается существенная положительная динамика по заболеваемости и смертности от туберкулеза, что свидетельствует об улучшении эпидемиологической обстановки. Однако, несмотря на достигнутые успехи, на фоне изложенного выше, дальнейшее совершенствование методов прогнозирования ближайших изменений эпидемиологической ситуации представляется актуальным и своевременным (Борисов С.Е., 2014; Нечаева О.Б., 2014).

Второй, не менее важной проблемой, вышедшей в настоящее время на одно из первых мест во фтизиатрии, является значительное распространение штаммов микобактерий туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. В тоже время, молекулярно-генетические особенности эпидемиологии туберкулеза в региональных условиях изучены недостаточно (Нарвская О.В, 1999; Ильина Т.Я., 2003; Васильева И.А., 2004; Ходашова М.Л., 2004).

Основным методом выявления больных туберкулезом легких в России служат флюорографические обследования, частота проведения которых четко регулируется законодательством. В ряде конкретных регионов РФ в настоящее время требуется коррекция кратности флюорографических осмотров в связи с изменением эпидемиологической ситуации. Изменения, вносимые в регламент, должны базироваться на анализе существующей эпидемиологической обстановки с использованием математических методов для прогнозирования эффективности вносимых изменений, что до настоящего времени не нашло должного отражения в научных исследованиях.

Совершенствование противотуберкулезной помощи населению должно осуществляться не только на этапе выявления заболевания, но и его лечения. Существенное положительное влияние на результаты лечения туберкулеза может оказать разработка надежных методов оценки вероятности развития

нежелательных эффектов химиотерапии с целью проведения своевременных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение их возникновения. Важно отметить, что появлению побочных реакций всегда предшествует перестройка межсистемного взаимодействия в кардио-респираторной системе организма, а также изменения со стороны тонуса вегетативной нервной системы, ее реактивности. По данным литературы, на ранних этапах эти изменения могут быть зарегистрированы с помощью индекса Кердо, коэффициента Хильдебранта, показателя САН. Однако значения этих показателей в прогнозировании развития побочного действия химиотерапии до настоящего времени не анализировались (Иванова Д.А., 2012; Киселева Ю.Ю., 2012).

Следует выделить трудности в оценке эффективности химиотерапии, особенно в начальном периоде. В частности, когда на ранних этапах лечения одна группа параметров демонстрирует положительную динамику, а другая остается без изменений или указывает на ухудшение состояния больного, суммарный анализ результативности лечебных мероприятий превращается в сложную клиническую задачу. Перспективным в этом плане направлением может быть изучение показателей качества жизни пациента и, в частности, с помощью опросника SF-36, который обладает уникальным свойством улавливать минимальные изменения в физическом, психоэмоциональном состоянии больного и его социальной активности (Цоцонава Ж.М., 2001; Сухов В.М., 2003; Шалаева О.Е., 2007; Матинян Н.С., 2008; Алексо Е.Н., 2011; Шилова М. В., 2012).

Рассматривая медико-социальную проблему туберкулеза в целом, следует отметить, что наличие заболевания у человека приводит не только к психологическим изменениям личности больного, но и накладывает определенный отпечаток на психоэмоциональное состояние окружающих его родственников. В рамках особой психоэмоциональной взаимосвязи, наиболее выраженной между ребенком и матерью, требует детального изучения изменение в ее психосоматическом статусе при высоком риске развития

туберкулеза у ребенка (Валиев Р.Ш., 1999; Горбач Л. А., 2002; Мордык А.В., 2007; Алексо Е. Н., 2011).

Перечисленные и нерешенные до настоящего времени вопросы совершенствования противотуберкулезной помощи населению обуславливают актуальность и необходимость дальнейших исследований в указанной области.

Степень разработанности проблемы

Сохраняющаяся распространенность туберкулеза в России, несмотря на определенные успехи, достигнутые в выявлении и лечении данного заболевания, свидетельствует о необходимости повышения его выявляемости и улучшения качества лечения. В рамках указанной проблемы перспективными, но недостаточно разработанными, являются следующие направления: совершенствование методов прогнозирования ближайших изменений эпидемиологической ситуации (Борисов С.Е., 2014; Нечаева О.Б., 2014); изучение распространения штаммов микобактерий туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (Нарвская О.В, 1999; Ильина Т.Я., 2003; Васильева И.А., 2004; Ходашова М.Л., 2004); оптимизация кратности флюорографических осмотров, базирующаяся на анализе эпидемиологической обстановки с использованием математических методов, что до настоящего времени не нашло должного отражения в научных исследованиях (Найговзин Н.Б., 2009; Нечаева О.Б., 2013, 2014, 2015); разработка надежных методов оценки вероятности развития нежелательных эффектов химиотерапии с целью проведения своевременных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение их возникновения (Иванова Д.А., 2012; Киселева Ю.Ю., 2012).

Среди сложностей, возникающих при лечении туберкулеза, можно также выделить трудности в оценке эффективности проводимой терапии, особенно в начальном периоде, что требует разработки дополнительныхподходов к данной проблеме (Цоцонава Ж.М., 2001; Сухов

В.М., 2003; Шалаева О.Е., 2007; Матинян Н.С., 2008; Алексо Е.Н., 2011; Шилова М. В., 2012).

В связи со значительным уровнем длительного психоэмоционального напряжения матери ребенка с высоким риском развития туберкулеза в период углубленного обследования в противотуберкулезном диспансере требуется оптимизация диагностики для сокращения сроков наблюдения (Валиев Р.Ш., 1999; Горбач Л. А., 2002; Мордык А.В., 2007; Алексо Е. Н., 2011).

Цель исследования

Повышение эффективности противотуберкулезных мероприятий на этапах выявления и лечения больных туберкулезом с учетом прогнозируемой эпидемиологической обстановки.

Задачи исследования

1. Проанализировать текущую эпидемиологическую обстановку по туберкулезу в Саратовской области и разработать критерии и метод прогнозирования изменений в показателе заболеваемости на ближайший период времени.
2. Выявить молекулярно-генетические особенности эпидемиологии туберкулеза в Саратовской области.
3. Изучить влияние периодичности флюорографических обследований населения на частоту встречаемости бактериовыделения у больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.
4. Предложить критерии и разработать метод прогнозирования развития побочных реакций химиотерапии к препаратам первого ряда у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких.
5. Сопоставить динамику клинико-лабораторных данных и показателей качества жизни на всех этапах химиотерапии у больных туберкулезом.

6. Изучить влияние длительности наблюдения в противотуберкулезном диспансере за ребенком с высоким риском развития туберкулеза на психосоматический статус матери.

Научная новизна

Оценка изменения качества жизни населения в текущем году с помощью опросника SF-36 позволяет с высокой степенью надежности прогнозировать изменение заболеваемости туберкулезом на анализируемой территории в последующем.

Проведен молекулярно-генетический анализ штаммов M. tuberculosis, циркулирующих на территории Саратовской области, и определена их связь с первичной лекарственной устойчивостью. Установлены доминирующие генотипы M. tuberculosis - Haarlem и Beijing, обладающие высоким уровнем МЛУ.

Детально проведен анализ спектра мутаций в генах МБТ, кодирующих ЛУ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам, циркулирующих среди впервые выявленных больных туберкулезом Саратовской области, и выявлены дополнительные молекулярно-генетические критерии формирования лекарственной устойчивости.

Методом биологических микрочипов у пациентов с ограниченными формами туберкулеза легких, у которых не удается определить ЛУ МБТ традиционными микробиологическими методами, на уровне генетических мутаций выявлен высокий уровень МЛУ – 37%, свидетельствующий о том, что данная категория пациентов представляет собой скрытый, но не менее опасный резервуар МЛУ туберкулеза.

Получены регрессионные уравнения, позволяющие прогнозировать выявляемость бактериовыделителей при изменениях регламента флюорографических обследований в различных «группах риска» по туберкулезу.

Выявлены критерии оценки вероятности развития, сроков и типов нежелательных побочных эффектов химиотерапии, что позволило создать

компьютерную экспертно-консультативную систему для прогнозирования их появления.

Установлено, что комплексный анализ показателей качества жизни в сочетании с клинико-лабораторными данными в ходе оценки эффективности проводимой терапии у больных туберкулезом позволяет выявить минимальные изменения в психоэмоциональной сфере, вегетативной нервной системе и социальной активности больного на ранних этапах лечения.

Использование Диаскинтеста в комплексе с другими методами исследования позволяет не только подтвердить или исключить диагноз на ранних стадиях углубленного обследования ребенка с высоким риском развития туберкулеза, но и снизить риск формирования депрессивных состояний и соматических заболеваний у его матери.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенные критерии и разработанный метод прогнозирования количественных изменений в эпидемиологической обстановке на конкретной территории позволяют научно обоснованно подходить к распределению материальных и трудовых ресурсов при планировании противотуберкулезных мероприятий.

Среди больных активным, преимущественно впервые выявленным туберкулезом легких, проживающих на территории Саратовской области, регистрируется большое количество штаммов M. tuberculosis, имеющих мутации в генах, кодирующих лекарственную устойчивость к основным и наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам: изониазиду (H) – 51,4%, рифампицину (R) – 49,2%, фторхинолонам – 27%, что требует разработки дополнительных мер инфекционного контроля, препятствующих распространению высоко-резистентных штаммов МБТ.

Установленные регрессионные зависимости между кратностью флюорографических обследований и частотой выявляемости бактериовыделителей, больных с распадом легочной ткани в различных

группах риска по туберкулезу позволяют научно обоснованно вносить изменения в регламент флюорографических обследований.

Предложенный метод прогнозирования развития побочных эффектов химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких определяет своевременность назначения корригирующей терапии, что снижает риск временной отмены препарата или полного прекращения лечения.

Использование оценки качества жизни больных туберкулезом в сочетании с клинико-лабораторными данными в ходе анализа эффективности химиотерапии позволяет выявить на ранних этапах лечения изменения в психоэмоциональном состоянии больного, его социальной активности и вегетативном статусе, предшествующие положительной динамике в клинической картине заболевания.

Методология и методы диссертационного исследования

Работа выполнялась на базе Саратовского областного клинического противотуберкулезного диспансера, кафедры фтизиатрии факультета постдипломного образования Саратовского государственного медицинского университета в период с 2010 по 2016 гг. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом СГМУ (Протокол №89 от 18.12.2011 г.).

Первый раздел исследования был посвящен анализу эпидемиологической обстановки по Саратовской области, разработке метода прогнозирования изменения заболеваемости туберкулезом на ближайший период времени, а также оценке региональных молекулярно-генетических особенностей M. Tuberculosis, циркулирующих на ее территории.

Второй раздел работы был посвящен анализу влияния периодичности флюорографических обследований на частоту выявления бактериовыделения. Группы формировались преимущественно из лиц, по тем или иным причинам не проходивших флюорографическое обследование длительностью от 2-х до 5 лет.

Третий раздел исследования был посвящен разработке метода прогнозирования развития побочных эффектов химиотерапии и дополнительных подходов к оценке ее эффективности.

Четвертый этап исследования был посвящен оценке значимости анализа качества жизни в комплексном изучении эффективности химиотерапии на различных ее этапах.

Пятый раздел исследования включал анализ изменений в психосоматической сфере матери ребенка с высоким риском развития туберкулеза.

Положения, выносимые на защиту

Оценка изменения качества жизни населения на конкретной территории по шкалам опросника SF-36 в текущем году позволяет прогнозировать изменения эпидемиологической обстановки по заболеваемости туберкулезом в последующем.

Методом сполиготипирования и гибридизации на биологическом микрочипе на территории Саратовской области установлена циркуляция 16 генотипов M. Tuberculosis, доминирующими из которых являлись микобактерии семейства Beijing и Haarlem с высоким уровнем лекарственной устойчивости.

Регрессионная зависимость, установленная между изменением кратности флюорографических осмотров и частотой выявляемости бактериовыделения у больных туберкулезом, входящих в различные группы риска, позволяет научно обосновывать изменения в регламенте флюорографических обследований.

Использование математических методов анализа динамики изменения коэффициента Хильдебранта, индекса Кердо и показателя САН в первые 4 недели химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких позволяет прогнозировать вероятность развития побочных эффектов химиотерапии в ходе дальнейшего лечения.

Исследование качества жизни с помощью опросника SF-36 в сочетании с клинико-лабораторными данными позволяет выявить минимальные изменения в психоэмоциональном и вегетативном статусе больного на ранних этапах лечения, что дополняет стандартные показатели обследования.

Диаскинтест в комплексном обследовании детей с подозрением на активный туберкулезный процесс позволяет не только подтвердить или исключить диагноз на ранних стадиях углубленного обследования ребенка с высоким риском развития туберкулеза, но и уменьшить вероятность формирования депрессивных состояний и соматических заболеваний у его матери.

Степень достоверности полученных результатов и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется использованием в ходе работы математических методов анализа, адекватных поставленным задачам, использованием параметрических и непараметрических методов анализа с учетом типа распределения анализируемой выборки. Надежность разработанной модели прогнозирования развития побочных эффектов химиотерапии подтверждена анализом специфичности и чувствительности на экзаменационных независимых выборках.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на II и III конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров России (Санкт-Петербург, 2013, 2014 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современный подход к профилактике, диагностике и лечению туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» (Москва, 2014 г.), на Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 70-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза (Новосибирск, 2014 г.), на II и III Ежегодных конференциях московских фтизиатров (Москва, 2014, 2015 г.), на первой международной (заочной) научно-практической конференции «Туберкулез - глобальная катастрофа человечества: эпидемические, клинико-

диагностические и организационно-правовые аспекты противотуберкулезной помощи в странах СНГ»-интернет-чтения (www. форумздравэкспо. РФ – 2014 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Персонифицированная медицина – современный вектор научного развития», посвященной 90-летию со дня рождения академика РАМН М.И. Перельмана (Москва, 2014), на X съезде фтизиатров России с международным участием (Воронеж, 2015 г.), на VIII съезде фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (Ташкент, 2015), на VII научно-практической конференции фтизиатров Дагестана с федеральным участием (Махачкала, 2015), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фтизиатрия сегодня: от фундаментальной науки к клинической практике», посвященной памяти академика РАМН М.И. Перельмана (Москва, 2015), на Российско-китайской научно-практической конференции по медицинской микробиологии и клинической микологии /XVIII Кашкинские чтения/ (Санкт-Петербург, 2015), на XXIII Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения» (Москва, 2016), на окружной научно-практической конференции с Всероссийским и Международным участием «Первый Уральский съезд специалистов респираторной медицины» (Екатеринбург, 2016).

Диссертация обсуждена на научной проблемной комиссии по внутренним болезням ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (по месту работы и выполнения работы соискателем) 28 декабря 2016г., протокол заседания № 7.

Диссертация обсуждена на совместном заседании сотрудников кафедр фтизиатрии ФПК и ППС, фтизиопульмунологии, инфекционных болезней, терапии и геронтологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России 26 декабря 2016г., протокол заседания № 1.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «14.01.16 Фтизиатрия» и области исследования: п. 4 Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулинодиагностика, бактериологическая и молекулярно-генетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в научную, лечебную и учебную работу ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России и ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также в работу территориальных органов практического здравоохранения: ГУЗ «Саратовский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГКУЗ «Ульяновский клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ «Пензенский областной противотуберкулезный диспансер». Результаты внедрения подтверждены следующими актами внедрения: «Способ оценки частоты встречаемости бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом в зависимости от кратности предшествующих флюорографических обследований» (2016), «Использование критериев прогнозирования побочных реакций на противотуберкулезные препараты при первом режиме лечения у впервые выявленных больных туберкулезом» (2016), «Оценка регионально-географических особенностей эпидемиологии

туберкулеза в Саратовской области на основе применения метода сполиготипирования и гибридизации на биологическом микрочипе» (2015), утвержденными ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, «Организация выявления туберкулеза в общей медицинской сети» (2016), утвержденный ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, «Способ прогнозирования нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты второго ряда у впервые выявленных больных туберкулезом», утвержденный ГБУЗ «Пензенский областной противотуберкулезный диспансер», «Функционально-организационная модель деятельности флюорографической службы в регионе» (2016), утвержденный Ульяновским областным клиническим противотуберкулезным диспансером.

Полученные результаты диссертационного исследования используются в лекционном курсе и при проведении практических занятий на циклах повышения квалификации врачей-фтизиатров на кафедре фтизиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России в разделе «Эпидемиология туберкулеза», «Возбудитель туберкулеза, его виды и свойства», «Микробиологическая диагностика туберкулеза», «Лекарственно-резистентный туберкулез», «Организация выявления туберкулеза в общей медицинской сети», «Лечение туберкулеза» и включены в лекционный материал кафедры фтизиатрии и пульмонологии медико-профилактического факультета ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России.

По материалам диссертационного исследования издано методическое пособие «Сборник нормативно-правовых документов, регламентирующих противотуберкулезную помощь населению в Российской Федерации» (Саратов, 2015). Получено 1 удостоверение на рационализаторское предложение, принятое Саратовским государственным медицинским университетом: «Способ оценки частоты встречаемости бактериовыделения

у впервые выявленных больных туберкулезом в зависимости от кратности предшествующих флюорографических обследований».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 42 печатные работы, из них 16 публикаций в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобразования и науки России, 2 монографии, 2 учебных пособия, 3 методические рекомендации для практического здравоохранения.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа соответствует инициативному плану НИР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, комплексной теме кафедры фтизиатрии ФПК и ППС: «Разработка технологий выявления, эпидемиологического надзора, повышения эффективности диагностики и лечения туберкулеза» (№РК ЕГИСУ НИОКР №01201364551 от 05.06.13, исходящий номер 13/110). Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, конкретно пункту 4 паспорта фтизиатрии (медицинские науки). Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Учёного Совета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, протокол № 10 от 26 ноября 2013г.

Личный вклад автора в получении научных результатов

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора от постановки цели и задач до анализа полученных данных, выводов и рекомендаций. Автором самостоятельно производилась выкопировка из данных статистической отчетности Саратовского областного противотуберкулезного диспансера, документов Министерства здравоохранения Саратовской области. Производился отбор и обоснование показателей для прогнозирования развития побочных эффектов

химиотерапии. Полученные в ходе работы числовые данные самостоятельно подвергались автором статистической обработке с использованием пакетов прикладных программ «MICROSOFT EXCEL» и «STATISTICA-6.0».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 220 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов работы, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 16 рисунками. Библиография содержит 366 источников (209 отечественных и 157 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась в период с 2010 по 2016 гг.

Критерии включения пациентов в исследование: больные туберкулезом легких в возрасте от 30 до 70 лет, согласие пациента участвовать в исследовании, подтвержденное подписью в информированном согласии. Критерии исключения: другие формы туберкулеза, требования конкретного раздела работы. Количество пациентов, методы обследования определялись целями и задачами конкретного раздела работы. Общее количество проведенных исследований представлено в табл. 1.

Таблица 1

Структура и объем выполненных исследований

Исследуемый показатель	Метод исследования и используемая аббревиатура	Количество исследований
Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Саратовской области	Медицинская карта лечения больных туберкулезом (форма №01-ТБ/у). Журнал регистрации больных туберкулезом (форма №03-ТБ/у). Медицинская карта стационарного больного (форма №003/у). Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом (форма №081/у. Сведения о больных туберкулезом (№089у).	3186 отчетных документов за период с 2006 по 2014 гг.
Качество жизни населения	Опросник SF-36 (The Short Form-36) в адаптации Eviduce CP2	4861 человек (4861 анкета)
Генетическое типирование M. Tuberculosis и определение ЛУ МБТ к изониазиду, рифампицину и фторхинолону	Метод сполиготипирования и гибридизации на биологическом микрочипе с использованием набора реагентов «Сполиго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва). Метод определения ЛУ на биологических микрочипах с использованием набора «ТВ-БИОЧИП-MDR» и «ТВ-БИОЧИП-2». Аппаратно-программный комплекс «Чипдетектор-01» и программа ImaGeWare.	556 человек
Оценка самочувствия, активности, настроения (САН)	Опросник САН, разработанный В.А. Доскиным, Н.А. Лаврентьевой (1971), ММИ им. Сеченова В.А.	263 человек (526 исследований)
Состояние вегетативной нервной системы	Определение индекса Кердо, пер. с немецкого Р.С. Минвалеева (1966)	263 человек (526 исследований)
Состояние межсистемного взаимодействия между дыхательной и сердечно-сосудистой системами	Коэффициент Хильдебранта (А.М. Вейн, 2006)	263 человек (526 исследований)
Статистическая обработка полученных результатов	Пакет статистических программ «MICROSOFT EXCEL» и «STATISTICA-6.0»	25 разделов программы

В первом разделе работы проводились анализ эпидемиологической обстановки по Саратовской области, разработка метода прогнозирования изменения заболеваемости туберкулезом на ближайший период времени, а также оценка региональных молекулярно-генетических особенностей M. Tuberculosis, циркулирующих на ее территории. Для решения поставленных в этом разделе задач был проведен анализ данных, полученных из следующих источников: «Медицинская карта лечения больного туберкулезом» (форма №01-ТБ/у); «Журнал регистрации больных туберкулезом» (форма №03-ТБ/у); «Медицинская карта стационарного больного» (форма №003/у); «Медицинская карта амбулаторного больного туберкулезом» (форма №081/у), отчетная форма №33 «Сведения о больных туберкулезом»; «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза, с рецидивом туберкулеза» (форма №089/у-туб); другие формы отчетности Министерства здравоохранения Саратовской области за период с 2000 по 2014 гг. Кроме того, за указанный период исследования с помощью опросника SF-36 были изучены показатели качества жизни у 983 взрослых человек, постоянно проживающих в Саратовской области, в период очередного флюорографического обследования.

С целью выявления региональных молекулярно-генетических особенностей эпидемиологии туберкулеза в Саратовской области обследовано 556 больных активным туберкулезом легких. Из них: у 120 больных методом сполиготипирования и гибридизации на биологическом микрочипе с использованием набора реагентов «Сполиго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва) проводилось изучение распространенности различных генетических семейств M. tuberculosis, у 436 больных - изучение распространенности и спектра генетических мутаций M. tuberculosis, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину (включая 104 человека, у которых исследовалась лекарственная устойчивость к фторхинолонам), методом биологических микрочипов с использованием

набора реагентов «ТВ-БИОЧИП-MDR» и «ТВ-БИОЧИП-2» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва) (включая 164 больных с разной степенью тяжести течения тубекрулеза, у которых проводилось сравнительное определение лекарственной устойчивости M. tuberculosis и установлен спектр генетических мутаций, кодирующих ЛУ к изониазиду и рифампицину.

Второй раздел работы включал анализ влияния периодичности флюорографических обследований на частоту выявления бактериовыделения. Для решения поставленных задач изучены 1428 извещений о больных с впервые установленным диагнозом туберкулеза (форма №089у-туб), амбулаторные карты и истории болезни пациентов, а также другие формы отчетности Минздрава Саратовской области. При анализе медицинских документов согласно существующим рекомендациям устанавливались факторы риска: медико-биологические, социальные, эпидемиологические, а также другие категории населения, подлежащие обследованию. Группы формировались преимущественно из лиц, по тем или иным причинам не проходивших флюорографическое обследование длительностью от 2-х до 5 лет.

Третий раздел работы посвящен разработке метода оценки риска развития побочных эффектов химиотерапии. В данное исследование включены 214 человек. По гендерному признаку распределение было следующим: мужчин - 61,7% (n=132), женщин – 38,3% (n=82).

Для прогнозирования развития НЯ на фоне 9-12 месяцев химиотерапии в первые четыре недели лечения у каждого больного анализировались изменения показателя САН, индекса Кердо и коэффициента Хильдебранта. При обработке полученных данных использован Байесовский подход к оценке условных вероятностей.

На четвертом этапе исследования проводился анализ качества жизни с помощью опросника SF-36 в комплексном изучении эффективности химиотерапии на различных ее этапах. Проведено проспективное рандомизированное исследование с наблюдением за 51 пациентом,

получавшим лечение в условиях стационара Саратовского областного клинического противотуберкулезного диспансера в период с 2009 по 2014 гг. Лечение проводилось в соответствии с приказом МЗ РФ №109 от 21.03.2003 г. Все пациенты были разделены на 2 группы. У пациентов 1 группы (n=21) 1 режим химиотерапии сочетался с ингаляционным введением 10% Изониазида, 3 мл 1 раз в сутки в течение 21 дня. Во 2 группе, n=30 – комплексная терапия туберкулеза 1 режима дополнялась ингаляционным введением Хиксозида ежедневно, 1 раз в сутки.

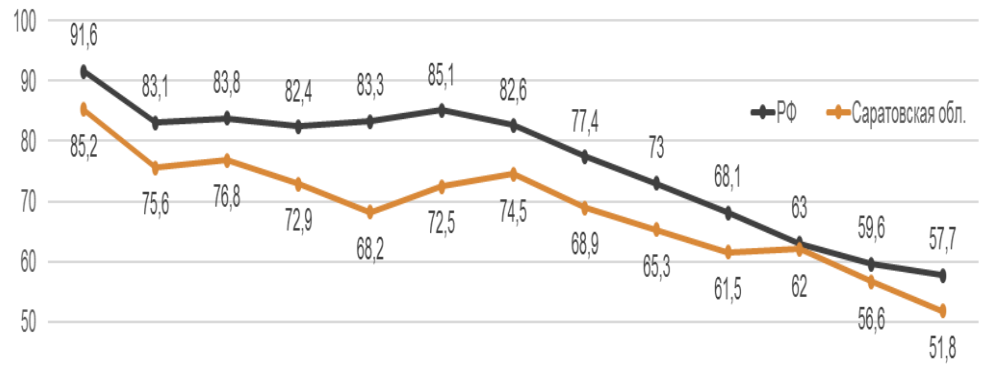
Пятый раздел исследования включал анализ изменений в психосоматической сфере матери ребенка с высоким риском развития туберкулеза. В исследовании принимали участие 109 женщин, дети которых находились на диспансерном учете у фтизиатра в связи с высоким риском развития туберкулеза. Каждые 2 месяца оценивались реактивная и личностная тревожность по шкале самооценки Ч.Д. Спилберга, Ю.Л. Ханина. Самочувствие, активность, настроение анализировались с помощью опросника САН.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с использованием программ «MICROSOFT EXCEL» и «STATISTICA-6.0». Для описания количественных признаков, имеющих нормальное распределение, указаны среднее значение признака, среднее значение (M±m). Для оценки достоверности показателей, имеющих непрерывные значения, использовали параметрический t-критерий Стьюдента (различия считались достоверно значимыми при $p<0,05$), для показателей, имеющих дискретные значения – непараметрический критерий Манна-Уитни. Для определения взаимосвязи между двумя качественными признаками и сравнениями применяли анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2. Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического коэффициента Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость туберкулезом на территории Саратовской области за пятилетний период наблюдения поступательно уменьшается (рис.1). Однако высокий территориальный показатель, сохраняющийся до настоящего времени, обусловлен значительным пулом асоциальных лиц (мигранты, лица БОМЖ, прибывшие из пенитенциарного сектора).

Заболеваемость



Смертность

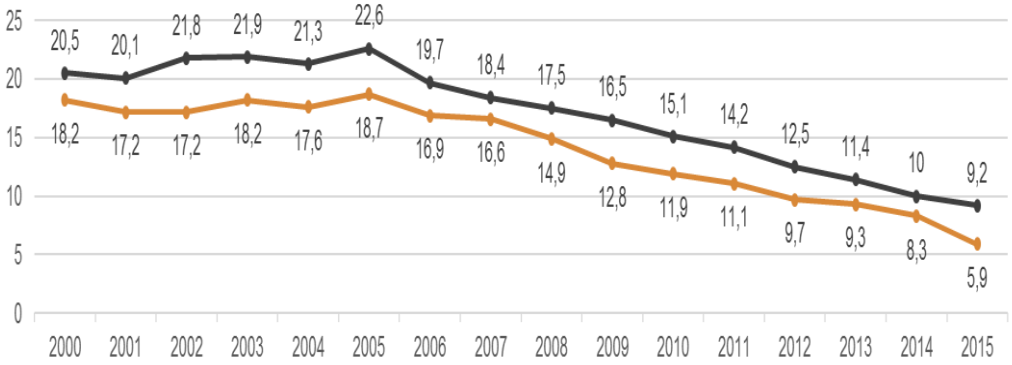


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом и смертность от туберкулеза по Саратовской области и РФ на 100 тыс. населения

В структуре впервые заболевших, по-прежнему, большинство представлено мужчинами молодого возраста, что соответствует и

российским показателям. На территории Саратовской области преобладает заболеваемость городского населения над сельским. При анализе данных Российской Федерации установлена обратная закономерность. Подобное явление в губернии может быть обусловлено низким уровнем привлекательности для сельского населения флюорографических осмотров из-за отсутствия необходимости трудоустройства и нежелания заботиться о своем здоровье.

За анализируемый период времени значительно улучшилось качество выявления и диагностики туберкулеза, о чем свидетельствует уменьшение в 2013 году по сравнению с 2009г. в 2 раза лиц, умерших от туберкулеза, диагноз которым выставлен посмертно. Оценивая структуру смертности, следует учитывать, что высока летальность в группе бактериовыделителей и лиц с наличием лекарственной устойчивости возбудителя, что указывает на необходимость концентрации внимания в вопросах лечения и наблюдения именно этой группы больных. Полученные данные согласуются с научными исследованиями других авторов, в которых подтверждается факт необходимости выявления туберкулезной инфекции на более ранних стадиях.

Установлено, что только в 36% случаев причиной смерти является активный туберкулезный процесс. Остальные пациенты погибали от декомпенсированной сопутствующей патологии. Анализируя гендерные характеристики умерших больных, выявлено, что в основном умирают мужчины трудоспособного возраста с низким уровнем социальной направленности.

Останавливаясь на показателе заболеваемости туберкулезом следует отметить, что он отражает только сам факт изменения эпидемиологической обстановки, но не раскрывает глубинные процессы, приводящие к этим изменениям. В частности, с 2000 по 2007 гг. в России наблюдалась четкая тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом, и ничего не предвещало ее роста в 2008-2009 гг. Однако при ретроспективном анализе

этот период совпадает с началом мирового экономического кризиса и, как следствие, ухудшения социально-экономической ситуации в России. Приведенные данные показывают, что заболеваемость туберкулезом определяется не только вероятностью тесного контакта человека с больным туберкулезом, но и наличием различных факторов, снижающих резистентность организма человека к возбудителю. Среди этих факторов можно выделить социально-экономические, бытовые, экологические, производственные и многие другие. Интегральным показателем изменения этих факторов может быть показатель качества жизни человека, измеряемый тем или иным способом. В настоящей работе для прогнозирования изменений эпидемиологической обстановки по туберкулезу на ближайший период мы использовали результаты анализа качества жизни в 6 районах Саратовской области с различной заболеваемостью туберкулезом с помощью опросника SF-36 (рис. 2).

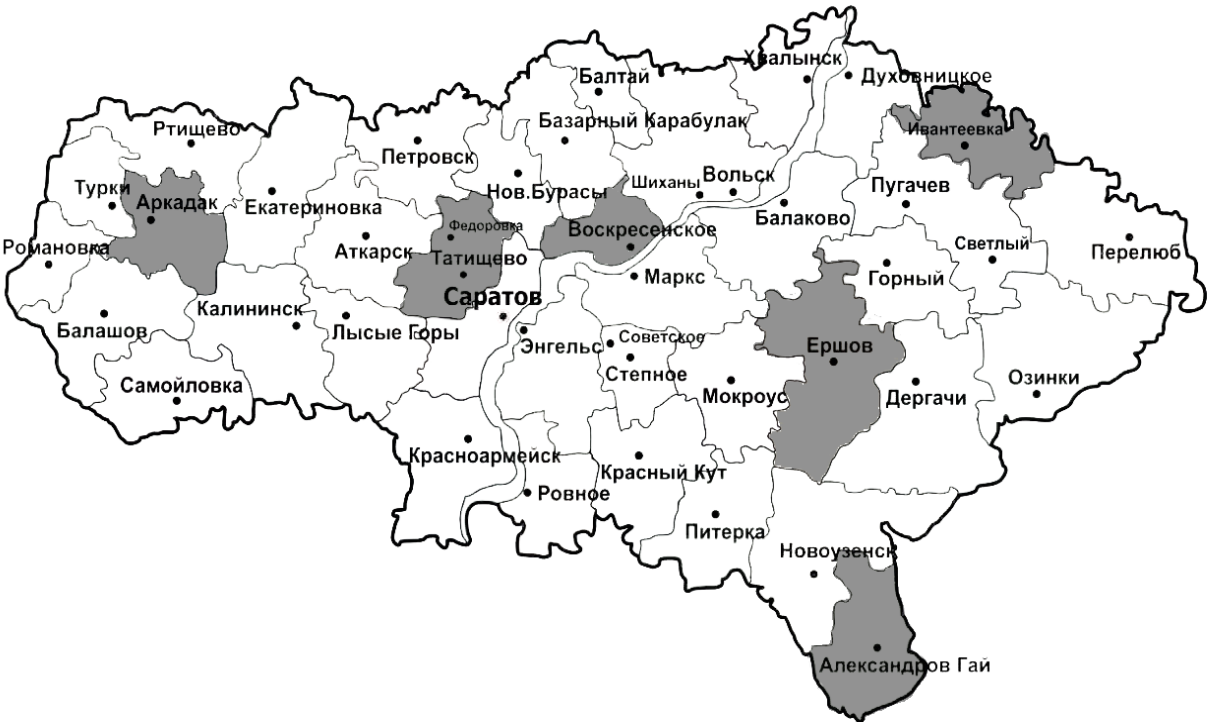


Рис. 2. Карта Саратовской области с выделенными серым цветом районами, в которых оценивалось качество жизни населения с помощью опросника SF-36

Проведенные нами исследования показали, что при снижении качества жизни населения уровень заболеваемости туберкулезом увеличивается (таблица 2). Так, максимальный уровень заболеваемости туберкулезом в 2012 году был зарегистрирован в Воскресенском районе и составил 82,6 на 100 тыс. населения, а минимальный – в Аркадакском 23,7 на 100 тыс. населения. Таким образом, заболеваемость в Воскресенском районе оказалась практически в 3,5 раз выше, чем в Аркадакском. В то же время, на фоне низкой заболеваемости у населения Аркадакского района регистрировались более высокие значения показателя качества жизни по шкалам опросника SF-36. Наиболее выраженные различия при высокой и низкой заболеваемости туберкулезом отмечались по таким шкалам опросника SF-36, как ролевое физическое функционирование (RF), социальное функционирование (SF), общее состояние здоровья (GH), психическое здоровье (MH).

Сопоставление качества жизни у 2451 человека из 6 районов Саратовской области с показателями заболеваемости в анализируемых районах показало, что снижение качества жизни по шкалам опросника SF-36 среди населения на 1 усл.ед в течение года увеличивает заболеваемость туберкулезом в последующем году на анализируемой территории на 0,53%. При увеличении качества жизни наблюдается обратная тенденция.

Для оценки надежности установленных взаимосвязей между изменением качества жизни населения и динамикой заболеваемости туберкулезом нами в период с 2011 г. по 2013 г. в других шести районах Саратовской области производился мониторинг качества жизни, а полученные данные сопоставлялись с изменением заболеваемости. Расхождения между прогнозируемой в текущем году и реальной заболеваемостью туберкулезом в последующем на конкретной территории Саратовской области по разработанной методике варьировали в пределах 15,3-6,7% и в среднем составили 10,8%, что позволяет рекомендовать данный метод для широкого применения в практическом здравоохранении.

Таблица 2. Соотношение уровня заболеваемости туберкулезом с показателями качества жизни опросника SF-36

Районы Саратовской области	n	Возраст (лет)	Уровень заболе-ваемости на 100 тыс населения (2012)	Шкалы опросника SF-36							
				Физическое функциони-рование	Ролевое физическое функциони-рование	Интенсивность боли	Общее состояние здоровья	Жизненная активность	Социальное функционирование	Ролевое эмоциональное функциони-рование	Психическое здоровье
Воскресенский	437	44,6± ±5,9	82,6	37,6± ±3,3	41,7± ±2,1	40,3± ±1,8	21,2± ±1,8	48,6± ±2,1	23,8± ±1,2	18,1± ±1,6	30,2± ±1,4
Ершовский	389	47,1± ±4,8	73,9	40,3± ±2,8	40,6± ±1,6	39,9± ±2,3	24,6± ±1,8	46,6± ±1,8	25,6± ±1,8	22,6± ±0,8	31,7± ±1,4
Алгайский	401	45,5± ±6,4	59,9	42,2± ±1,6	41,5± ±2,1	41,6± ±1,7	27,4± ±1,6	26,2± ±2,8*	30,7± ±2,2	24,4± ±1,2	34,8± ±1,6
Ивантеевский	416	42,9± ±8,1	40,3	24,6± ±1,7*	44,6± ±3,1	40,7± ±1,6	31,7± ±2,1	52,6± ±1,4	38,4± ±1,6*	27,2± ±1,6*	38,2± ±2,4
Татищевский	377	46,1± ±4,9	31,6	41,9± ±2,8	44,8± ±2,1	37,8± ±2,4	36,1± ±1,2*	54,1± ±1,6	40,3± ±2,0*	30,9± ±1,6*	43,7± ±1,0*
Аркадакский	431	46,5± ±3,8	23,7	42,8± ±2,6	45,4± ±1,9	38,2± ±1,6	38,7± ±1,4*	51,7± ±2,8	40,3± ±3,2*	35,1± ±1,2*	46,4± ±0,9*

* - достоверность различий с Воскресенским районом (P<0,05)

В настоящее время важным условием успешного проведения мероприятий по ограничению и предупреждению туберкулеза является не только анализ реальной и прогнозируемой эпидемиологической обстановки, но и наличие четких представлений о распространенности туберкулеза, вызванного микобактериями туберкулеза разных генетических семейств и обладающих разной степенью лекарственной устойчивости.

В результате проведенных исследований установлено, что на территории Саратовской области циркулирует 16 семейств МБТ (рис.3). Как следует из рисунка, наиболее часто на территории Саратовской области встречались штаммы семейства Haarlem и Beijing. Другие генотипы регистрировались в единичных случаях. Наиболее высокий уровень ЛУ был выявлен у семейства Beijing. Среди штаммов этого семейства в 31,3% случаев выявлена моно- и полирезистентность и в 40,6% - МЛУ и ШЛУ. Несколько меньший процент ЛУ установлен у семейства Haarlem - в 21,9% случаев – моно- и полирезистентность и в 25% - МЛУ и ШЛУ, а также у семейства Т – моно- и полирезистентность - у 27,8% и МЛУ – у 22,2%.

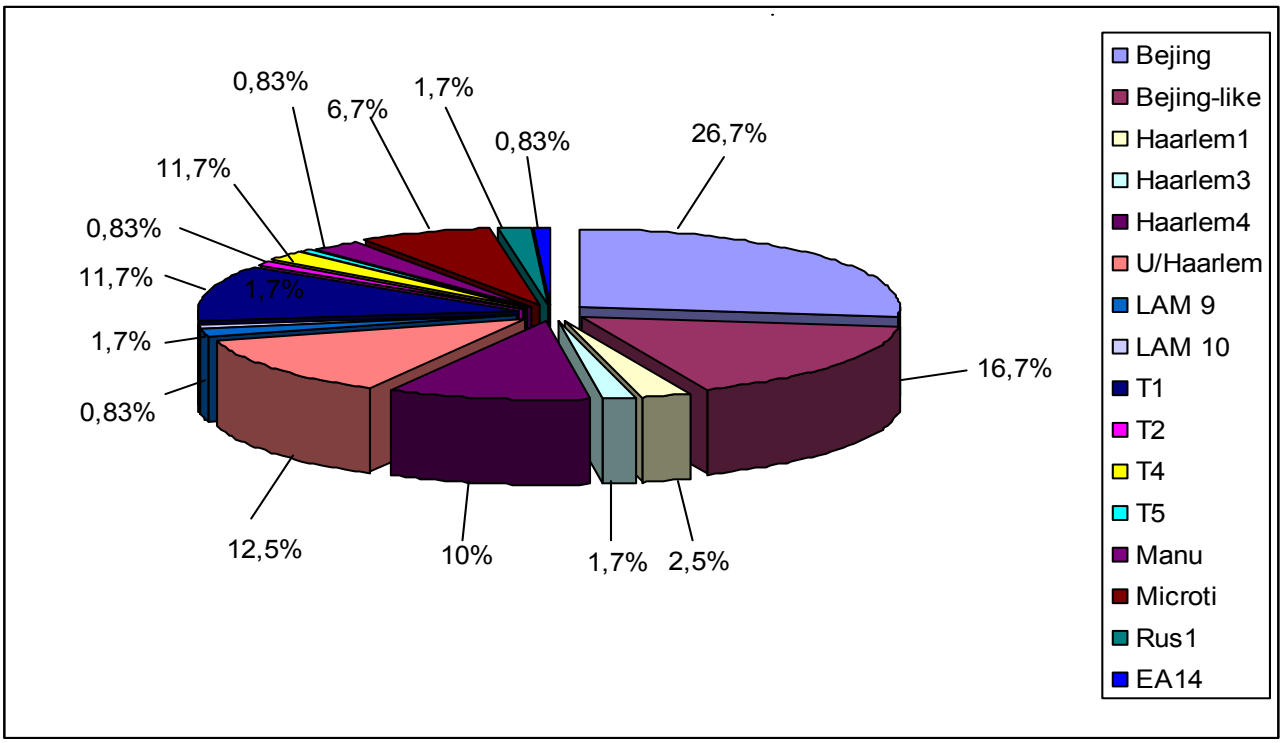


Рис. 3. Частота встречаемости разных генетических вариантов штаммов M. Tuberculosis на территории Саратовской области

Далее нами проведен анализ спектра мутаций в генах M. tuberculosis, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам.

Лекарственная устойчивость к изониазиду кодируется в 3 генах: katG, inhA, ahpC. Мутации в генах katG, inhA, ahpC обнаружены нами у 161 (51,4%) человека, отсутствие мутаций – у 152 (48,6%). МЛУ выявлена у 114 (36,4%), изолированная устойчивость к H– у 47 (15 %) пациентов. Мутации только в одном гене обнаружены в большинстве клинических образцов мокроты: у 125 (77,6%) человек - из них у 95 (59%) в гене katG, у 27 (16,7%) в гене inhA, у 3 (1,9%) в гене ahpC. Мутации в 2 генах зарегистрированы у 32 (19,9%) пациентов, включая комбинацию мутаций (katG+inhA и katG+ahpC). Мутации в 3 генах выявлены в 4 (2,5%) случаях. Среди всех мутантных к H штаммов МБТ преобладали замены в гене katG у 131 (81,4%) пациента, включая изолированные мутации в гене katG - у 95 (59%) и в сочетании с мутациями в других генах – у 36 (27,5%).

Рифампицин – основной противотуберкулезный препарат, который используется на всех этапах лечения больных активным туберкулезом легких. Развитие лекарственной устойчивости к рифампицину значительно усложняет лечение всех пациентов. В большинстве случаев лекарственная устойчивость к рифампицину обусловлена точечными мутациями гена rpoB, кодирующего бета-субъединицу РНК-полимеразы M. tuberculosis.Мутации в гене rpoB были нами обнаружены у 154 (49,2%) человек, включая МЛУ у 114 (36,4%) и изолированную устойчивость к R – у 40 (12,8%) пациентов. Среди 154 проанализированных R - резистентных штаммов M. tuberculosis выявлено 28 различных видов мутаций, локализованных в 9 (507-533) кодонах rpoB гена. При детальном анализе нами были установлены наиболее частые мутации в различных кодонах rpoB гена. К ним относятся кодоны 531, 511, 526, 512, 513, 516.

Фторхинолоны – антибактериальные препараты, широко используемые для лечения больных с множественной и широкой устойчивостью

возбудителя. Устойчивость микобактерий к фторхинолонам связана, главным образом, с мутациями гена gyrA. Мутации в гене gyrA, кодирующие ЛУ к фторхинолонам, выявлены нами у 24 (27%) пациентов. Из них у 25% изолятов наблюдалась комбинация двух и более мутаций, что по данным литературы сопряжено с высоким уровнем ЛУ к фторхинолонам.

Нами было произведено определение ЛУ к препаратам основного ряда и спектра генетических мутаций ДНК у больных с различной степенью тяжести туберкулеза. Первую группу составили 95 больных с ограниченным туберкулезным процессом и 2 группу – с распространенным – 69 человек. Важно отметить, что у пациентов 1 группы при многократном исследовании мокроты традиционными микробиологическими методами микобактерий выделить не удалось. Однако на уровне генетических мутаций в 37% случаев зарегистрирована МЛУ. Таким образом, можно констатировать, что у пациентов с ограниченными формами туберкулеза легких, у которых не удается определить ЛУ МБТ традиционными микробиологическими методами, на уровне генетических мутаций выявляется высокий уровень МЛУ – 37%, свидетельствующий о том, что данная категория пациентов представляет собой скрытый, но не менее опасный резервуар МЛУ туберкулеза.

Важно отметить, что статистический показатель заболеваемости туберкулезом легких не всегда отражает истинную встречаемость данной патологии, так как зависит от охвата населения контрольными флюорографическими осмотрами. Теоретически максимальная эффективность профилактических осмотров может быть достигнута при 100% охвате населения, что в реальных условиях является невыполнимой задачей.

Таблица 3. Соотношение между впервые выявленными легочными формами туберкулеза (%) и периодичностью флюорографических осмотров в различных группах риска (лет)

Факторы риска	Регламентируемая кратность флюорографических осмотров (раз/чел)	n	Частота впервые выявленных форм туберкулеза с учетом сроков последнего флюорографического обследования (%)									
			1 год		2 года		3 года		4 года		5 лет	
			МБТ+	Распад ткани	МБТ+	Распад ткани	МБТ+	Распад ткани	МБТ+	Распад ткани	МБТ+	Распад ткани
Медико-биологические и гигиенические	1 в год	89	41,2	40,3	45,7	45,2	50,0	49,8	60,8*	50,2*	64,3*	58,8*
Социальные	1 в год	62	35,1	35,3	40,3	37,1	46,7*	46,8*	57,4*	45,2*	61,6*	52,6*
Эпидемиологические	2 в год	98	37,6	38,7	43,1	41,4	44,9	51,7*	50,6*	54,3*	58,1*	56,8*
Лица, занятые в обслуживании населения	1 в год	97	25,3	23,5	26,7	27,7	30,1	28,6	34,8*	35,1*	37,2*	37,4*
Контингент, не вошедший в группы риска	1 в два года	82	-	-	35,5	32,6	38,1	35,8	34,6	42,6*	37,9*	46,4*

* - достоверность различий с кратностью флюорографических обследований 1 год (P<0,05)

Нами были установлены количественные взаимосвязи между изменением регламента флюорографических обследований и частотой бактериовыделения у лиц с впервые выявленным туберкулезом. Для решения поставленных задач изучены 428 извещений о больных с впервые установленным диагнозом туберкулеза. Проведенные исследования показали (таблица 3), что у больных с впервые выявленным туберкулезом легких частота встречаемости бактериовыделения возрастает пропорционально снижению кратности флюорографических осмотров. Так, в группе лиц с наличием медико-биологических факторов риска по тем или иным причинам не проходивших флюорографического осмотра в течение 5 лет количество больных с распадом возрастало с 45,2 до 64,3 на 100 тыс. населения. В группе с наличием социальных факторов риска – с 35,1 до 52,4 на 100 тыс. населения. Аналогичная тенденция наблюдалась в других группах риска. Полученные данные могут иметь большое практическое значение. Так, у лиц, не входящих в группу риска, кратность флюорографических осмотров составляет 1 раз в 2 года, в то же время как у контингента, занятого обслуживанием населения, 1 раз в год. Однако, как следует из таблицы, в последних двух группах при отсутствии медико-биологических, социальных и эпидемиологических факторов риска у контингента, не вошедшего в группы риска, частота выявляемости бактериовыделения при обследовании через 2 года составила 35,5 на 100 тыс. населения, в то время как у лиц, занятых в обслуживании населения – 26,7 на 100 тыс. населения.

Таким образом, при однородности когтингента в группе с отсутствием факторов риска недовыявлено практически 10% бактериовыделителей. Полученные нами данные были обсуждены на заседании Министерства здравоохранения Саратовской области, и после обсуждения внесены изменения в регламент флюорографических обследований. С 2014 года лица, не вошедшие в группы риска, обследуются не 1 раз в 2 года, а 1 раз в год.

Установленные регрессионные зависимости (таблица 4) между кратностью флюорографических обследований и частотой впервые

выявленного бактериовыделения могут быть использованы при планировании профилактических мероприятий, направленных на снижение бремени специфического процесса на население.

Таблица 4

Результаты регрессионного анализа между кратностью флюорографических обследований и частотой встречаемости МБТ при впервые выявленном заболевании

Факторы риска	Вид регрессионной зависимости
Медико-биологические и гигиенические	$y=5,2x+34,1$
Социальные	$y= 4,8\ x+32,3$
Эпидемиологические	$y= 4,4\ x+31,8$
Лица, занятые в сфере обслуживания населения	$y= 3,4\ x+ 22,3$
Контингент, не вошедший в группы риска	$y= 3,6\ x+ 24,5$

где x – частота флюорографических осмотров

Важно отметить, что представленные уравнения получены по результатам анализа статистических материалов Минздрава Саратовской области и могут лишь ориентировочно применяться на других территориях РФ в связи с существующими различиями в социально-экономической, экологической, демографической обстановке.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в химиотерапии при лечении больных туберкулезом, дальнейшее ее совершенствование сдерживается ростом частоты развития побочных эффектов. Некоторые неблагоприятные побочные реакции могут представлять угрозу жизни пациента, приводить к отрыву от лечения и, как следствие, получению неудовлетворительных результатов от проводимой терапии. Таким образом, разработка методов прогнозирования развития возможных НЯ перед началом

химиотерапии имеет большое практическое значение для своевременного проведения профилактических мероприятий.

Основной причиной возникновения побочных реакций противотуберкулезных препаратов служат их токсические и аллергические эффекты. Указанные процессы развиваются в организме больного не мгновенно, их появлению всегда предшествует перестройка межсистемного взаимодействия в кардиореспираторной сфере, изменения со стороны вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса, что может быть зарегистрировано по данным литературы с помощью индекса Кердо, коэффициента Хильдебранта, показателя САН, в связи с чем они были выбраны в качестве критериев прогнозирования развития нежелательных явлений (А.М. Вейн, 2003).

Для решения поставленной задачи под нашим наблюдением в течение года находилось 214 больных с впервые выявленным туберкулезом, у которых выполнялся первый режим химиотерапии. За указанный период времени побочные реакции различного вида и степени выраженности на ПТП первого ряда были зарегистрированы, согласно классификации Кукес В.Г. (2006), у 72 (33,6%) больных из 214 находившихся под наблюдением с первым режимом химиотерапии (рис.4). Большинство побочных реакций на ПТП развивалось в первые 3 месяца лечения (45,8% больных, n=33), в период с 3 по 6 месяц – у 20,8% (n=15) и в более отдаленные сроки в 33,3% случаев (n=24). При проведении коррегирующей терапии неблагоприятные симптомы ПТП удавалось купировать в 92,6% случаев.

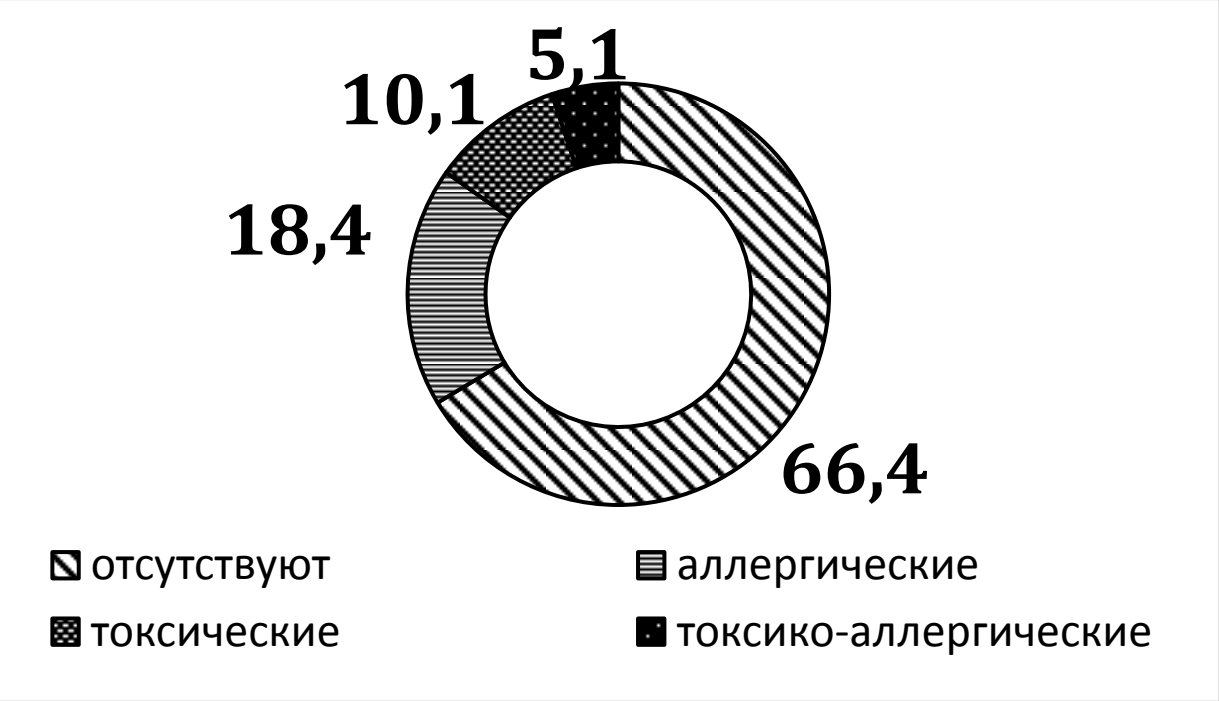


Рис. 4. Частота развития и структура побочных реакций на фоне первого режима химиотерапии у больных туберкулезом (%)

Параллельно с анализом развившихся побочных эффектов, которые были использованы для разработки системы прогнозирования, у всех пациентов было проведено исследование динамики индекса Кердо, коэффициента Хильдебранта и показателя САН в первые четыре недели лечения (рис.5). Как следует из рисунка 6, у больных с отсутствием неблагоприятных реакций на прием препаратов исходно индекс Кердо составил 13,6 ед., коэффициент Хильдебранта – 3,4 ед. и показатель САН – 5,1 ед. При развитии побочных эффектов эти показатели существенно не различались. Однако в динамике этих показателей в первые четыре недели лечения наблюдались существенные различия. В группе больных без побочных эффектов в первые четыре недели лечения индекс Кердо повысился на 16%, коэффициент Хильдебранта – на 26%, а показатель САН снизился на 11%, в то время как в группе больных с наличием побочных эффектов изменения перечисленных показателей были более значительными и составили 40,6%, 46,1% и - 43,2% соответственно ($p<0,05$). Таким образом,

выраженная отрицательная динамика изучаемых показателей в первый месяц лечения с высокой степенью вероятности может указывать на возможность развития побочных эффектов в ходе дальнейшего лечения.

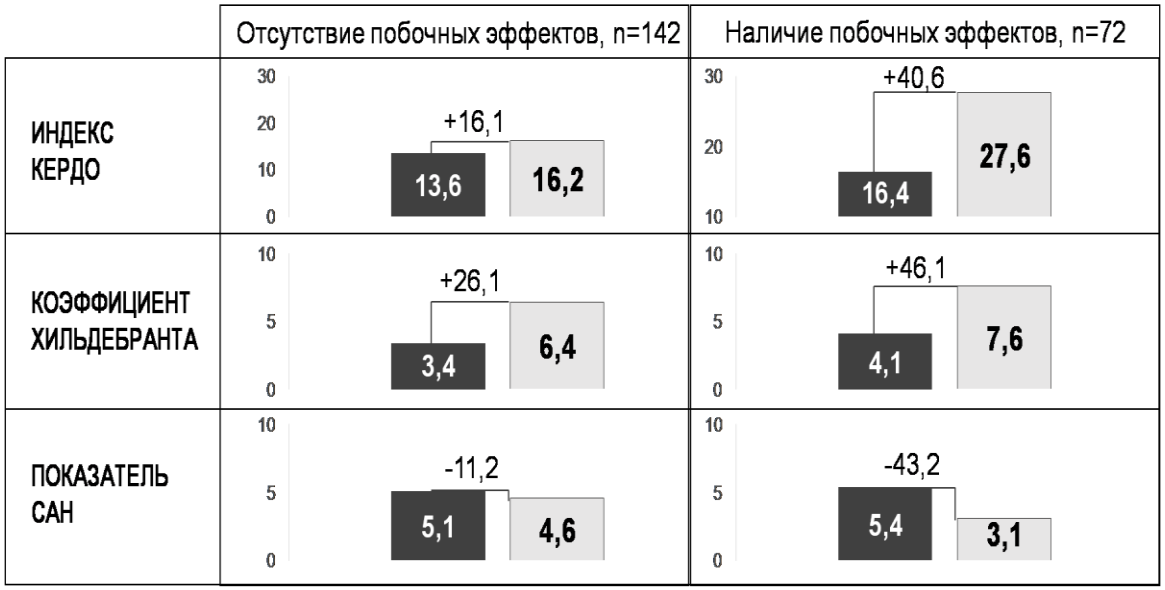


Рис. 5. Изменения показателя САН, индекса Кердо, коэффициента Хильдебранта за 4 недели химиотерапии

Для вычисления условных вероятностей сроков развития побочных реакций химиотерапии, ее структуры в зависимости от динамики исследуемых показателей в первые четыре недели лечения была создана компьютерная программа «Эксперт 01», позволяющая в автоматическом режиме оценивать риск развития побочных эффектов химиотерапии в течение 9-12 месяцев лечения (рис.6).

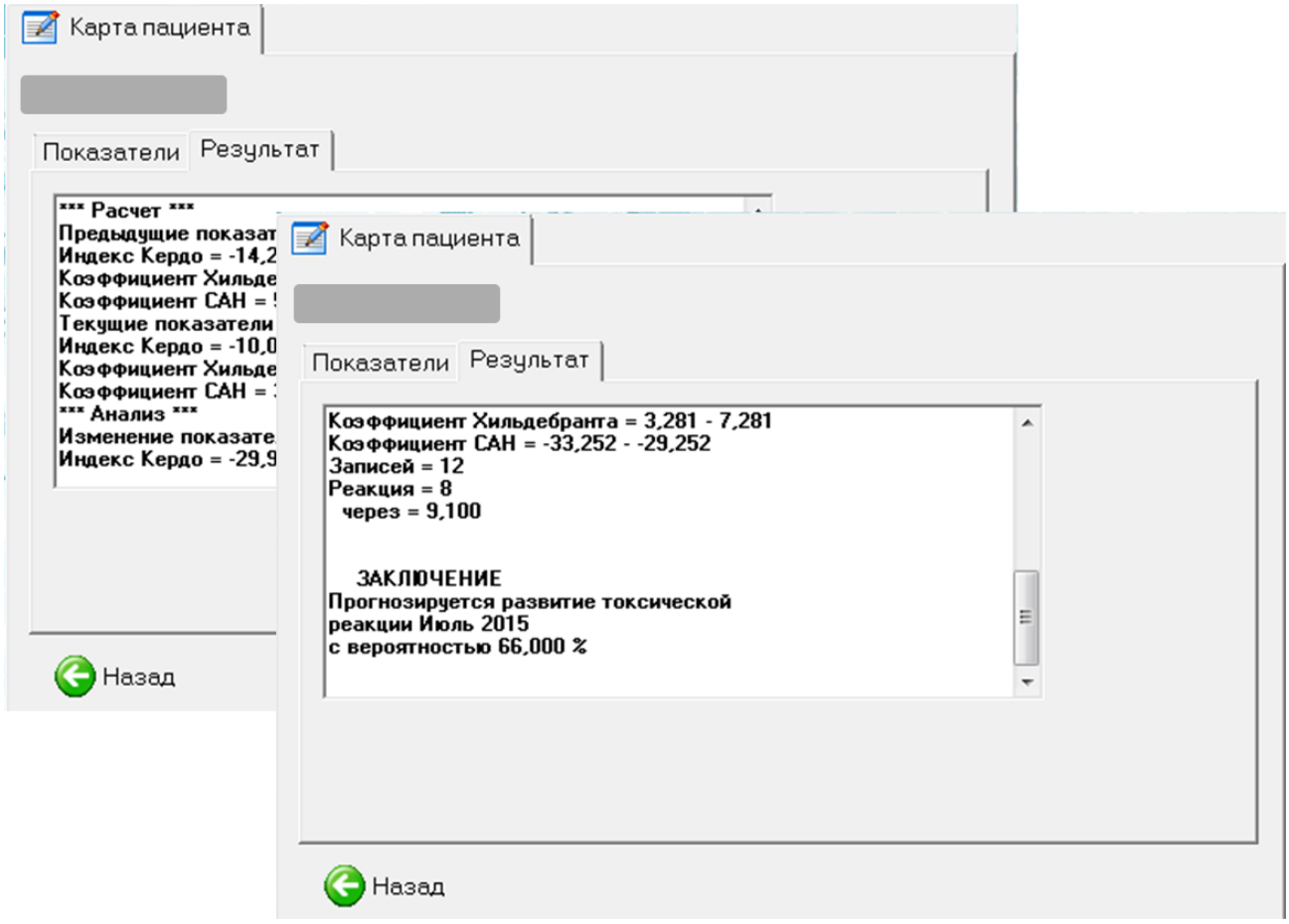


Рис. 6. Результаты прогнозирования возможности развития побочных реакций при первом режиме химиотерапии у больных туберкулезом легких

Оценка надежности компьютерной экспертно-консультативной системы «Эксперт» по прогнозированию развития побочных реакций химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом оценивалась у 73 человек, случайным образом отобранных из 186, находившихся под наблюдением. Результаты исследования показали, что предложенная экспертно-консультативная система обладает 76,3% чувствительностью при 84,7% специфичности для прогнозирования риска развития побочных эффектов химиотерапии, что позволяет рекомендовать ее для практического использования во фтизиатрии.

В ходе дальнейшего выполнения работы нами был произведен анализ возможности использования разработанной системы прогнозирования для первого режима химиотерапии при других вариантах лечения. Для решения

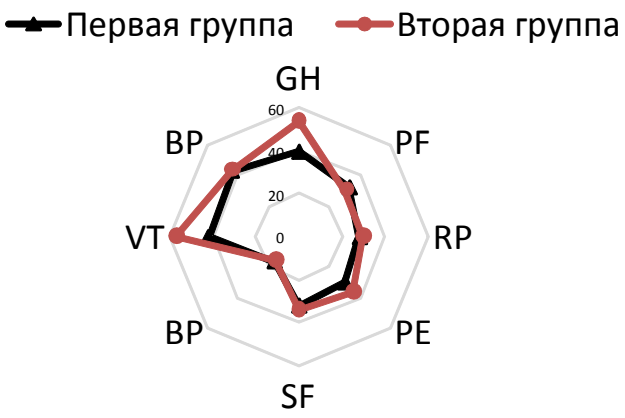
поставленной задачи под наблюдением находилось 49 пациентов с активной формой туберкулеза органов дыхания с доказанной МЛУ МБТ в сочетании с полирезистентностью либо подтвержденная ШЛУ МБТ. Лечение в данной группе проводилось по IV, V режиму химиотерапии, которое назначалось в соответствии с современными клиническими рекомендациями (Приказ МЗ России №951 от 29.12.2014 г.). Прогноз развития побочных эффектов химиотерапии был осуществлен у 43 больных из 49 находившихся под наблюдением.

Результаты исследования показали, что чувствительность разработанного метода прогнозирования нежелательных явлений при IV и V вариантах химиотерапии составила 71,4% при специфичности, равной 76,0, что статистически значимо не отличается от показателей специфичности и чувствительности разработанного метода прогнозирования для I варианта химиотерапии. Таким образом, разработанная методика прогнозирования развития нежелательных побочных эффектов для первого режима химиотерапии с незначительным снижением специфичности может найти применение при IV и V режимах лечения больных туберкулезом легких.

В настоящем исследовании в качестве дополнительного критерия анализа эффективности проводимого лечения, наряду с клинико-лабораторными показателями, мы использовали оценку качества жизни с помощью опросника SF-36. Значения качества жизни в оценке эффективности проводимой терапии оценивались в двух группах пациентов. В первой группе (n=21) основная схема лечения соответствовала 1 режиму химиотерапии в сочетании с ингаляциями Изониазида. Во 2 группе (n=30) первый режим химиотерапии дополнялся ингаляционным введением Хиксозида ежедневно. Анализ клинических и микробиологических признаков в 1 контрольной точке (сразу по окончании курса аэрозольтерапии, 21 день) не выявил статистически значимых различий.

В то же время в первой контрольной точке со стороны клинических и микробиологических данных на фоне лечения в первой и второй группах

больных туберкулезом достоверных различий не наблюдалось. В первой группе нормализация температуры достигнута у 40,0% больных, во второй – в 31,3% случаев (P<0,05). Улучшение ОАК наблюдалось в 34,6% и 28,6% случаев соответственно (P<0,05). Прекращение бактериовыделения в первой группе зарегистрировано у 19,2% больных и 14,3% - второй (P<0,05). Изменения других показателей также оказались статистически незначимы. В то же время, показатели качества жизни различались существенно по шкалам общего состояния здоровья (GH), ролевого эмоционального функционирования (RE), жизнеспособности (VT) (рис.7).



GH - общее состояние здоровья, PF - физическое функционирование, RP - ролевое физическое функционирование, RE - ролевое эмоциональное функционирование, SF - социальное функционирование, BP - интенсивность боли, VT – жизнеспособность, MH - психическое здоровье

Рис. 7. Соотношение показателей качества жизни в первой и второй группе больных туберкулезом на 21 день терапии по шкалам опросника SF-36

Анализ клинической, микробиологической, рентгенологической динамики туберкулезного процесса по окончании стационарного этапа химиотерапии вновь показал отсутствие статистически значимых различий между пациентами 1 и 2 групп по клиническим, микробиологическим и рентгенологическим параметрам. Так, отсутствие симптомов интоксикации,

подтвержденное показателями периферической крови, наблюдалось у 61,5% (n=16) больных 1 группы и 52,4% (n=11) пациентов 2 группы (p=0,494); хрипов в легких – у 57,7% (n=15) больных в 1 группе и 47,6% (n=10) – во второй (p=0,498). Прекращение бактериовыделения методом посева зарегистрировано у 46,2% (n=12) больных 1 группы и 38,1% (n=8) - 2 группы (p=0,584); негативация мазка мокроты – у 57,7% (n=15) пациентов 1 группы и 42,9% (n=9) 2 группы (p=0,312). Первый рентгенологический контроль выявил достижение значительной и умеренной рентгенологической динамики, проявившейся рассасыванием инфильтрации у 42,3% (n=11) и 38,1% (n=8) пациентов в 1 и 2 группах соответственно (p=0,782), рубцеванием полостей распада у 23,1% (n=6) больных в 1 группе и 28,6% (n=6) во 2 группе (p=0,642), и еще у 19,2% (n=5) и 14,3% (n=3) лиц – уменьшением размеров и количества деструкций (p=0,650). Наилучшие показатели были достигнуты у пациентов с ограниченными исходными поражениями легочной ткани без выраженного фиброза. В то же время значения по шкалам общего состояния здоровья, социального функционирования и жизнеспособности у больных основной группы оказались существенно выше, чем в группе контроля.

Суммируя полученные данные, можно констатировать, что использование показателей качества жизни в сочетании с клинико-лабораторными данными позволяет выявить изменения в состоянии больного на начальных этапах, которые сохраняются и при окончании курса химиотерапии, что не находит отражения в стандартных исследованиях.

В современной России основным методом раннего выявления туберкулеза у детей является постановка пробы Манту с 2ТЕ. По результатам туберкулинодиагностики формируются группы риска, дети из которых подлежат наблюдению в противотуберкулезных диспансерах. Следует отметить, что подозрение на туберкулез у ребенка или указание на высокий риск его развития служит существенным психотравмирующим обстоятельством для родителей. На фоне хронического стресса,

обусловленного риском развития туберкулеза, у родственников ребенка могут развиваться или обостряться различные психосоматические заболевания, что приводит к снижению их трудоспособности, а в ряде случаев и временной ее утрате. Таким образом, сокращение сроков наблюдения за детьми с высоким риском развития туберкулеза приобретает не только медицинскую, но и социальную значимость. Перспективным в этом плане направлением может быть использование Диаскинтеста в комплексном обследовании. Принципиальное отличие Диаскинтеста от реакции Манту с 2ТЕ прежде всего в его высокой специфичности. Он дает положительную реакцию только в том случае, когда в организме человека микобактерии находятся в стадии активного размножения (Корецкая Н.М., 2014). Положительный Диаскинтест у детей является прямым показанием для углубленного обследования ребенка с целью исключения локальных форм болезни и применения профилактических противотуберкулезных препаратов.

В ходе выполнения настоящей работы анализировалось психосоматическое состояние 109 матерей, дети которых были взяты на учет в противотуберкулезных диспансерах Саратовской области и которые должны были находиться под наблюдением в диспансере в течение 12 месяцев.

Анализ полученных данных показывает, что в целом за весь период наблюдения уровень личностной и реактивной тревожности у женщин, имеющих детей с подозрением на возможность развития туберкулеза, был выше, чем в группе контроля. Важно отметить, что в процессе диспансерного наблюдения реактивная тревожность у матери ребенка с подозрением на возможность развития туберкулеза снижается, а личностная возрастает (таблица 5).

Таблица 5

Изменение уровня тревожности у матери ребенка, находившегося под наблюдением в связи с высоким риском развития туберкулеза

Показатели тревожности	Группа контроля (n=20)	Сроки наблюдения в основной группе (n=109)					
		При постановке на учет	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	Средние значения за 12 месяцев
Реактивная (усл.ед)	51,2± ±2,1	78,6± ±2,2*	68,8± ±1,4*	66,6± ±2,8	62,9± ±1,4	60,2± ±1,8	66,8± ±1,5
Личностная (усл.ед)	46,4± ±1,8	51,6± ±2,7	57,8± ±3,1	79,6± ±2,2*	80,2± ±2,4*	83,4± ±1,6*	70,8± ±2,1

* - достоверность различий с группой контроля (P<0,05)

Согласно существующей концепции, реактивная тревожность характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью, что обусловлено конкретной ситуацией. Личностная тревожность характеризует устойчивую тенденцию воспринимать большой круг ситуаций как угрожающих. В данном случае можно предполагать, что у женщины на фоне длительной неопределенности - болен ребенок или здоров – высокая реактивная тревожность трансформируется в личностную. В то же время, по литературным данным, на фоне высокой личностной тревожности у человека могут формироваться депрессивные состояния, развиваться психосоматические заболевания или обостряться уже существующие (А.М. Вейн, 2003). Проведенные исследования в полной мере подтвердили данное положение (рис.8).

Как следует из рисунка, в первые три месяца нахождения ребенка на диспансерном учете обострение хронических соматических заболеваний отмечали 16,1% женщин, через три месяца этот показатель увеличивался в два раза и достигал 32,2%. В следующие три месяца женщины как бы адаптировались к своему состоянию, и прирост рецидивов хронической соматической патологии не превышал 6,1%. Однако в период с девятого по двенадцатый месяцы психоэмоциональное напряжение продолжало нарастать, и количество обострений хронических соматических заболеваний возрастало на 20%.

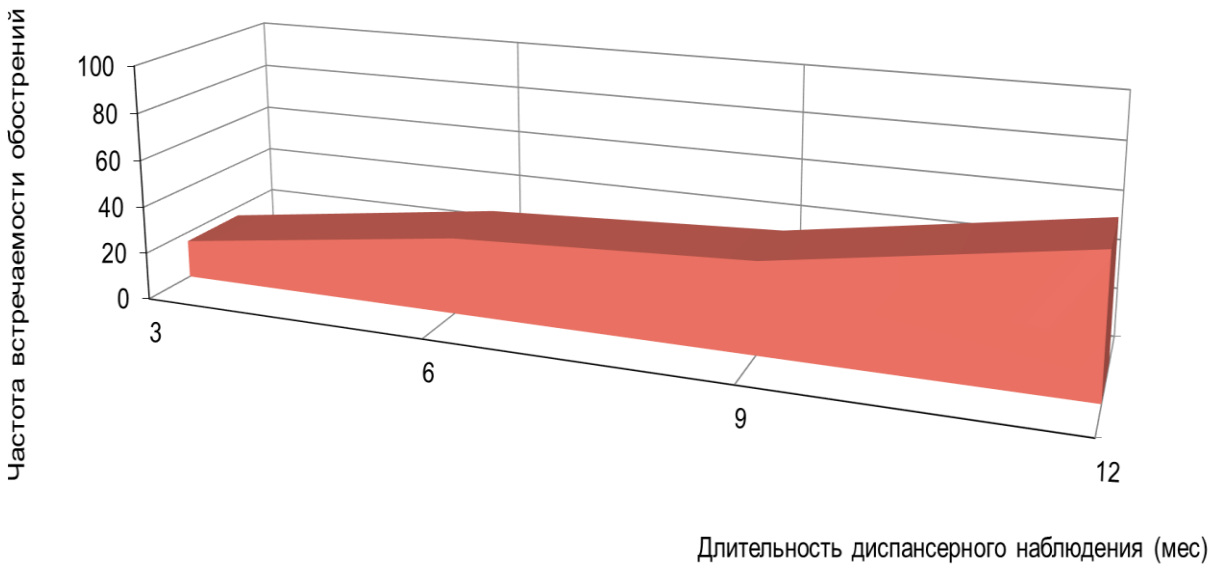


Рис. 8. Влияние длительности диспансерного наблюдения за ребенком с высоким риском развития туберкулеза на частоту обострений хронических заболеваний у его матери

Наиболее важные результаты были получены при сравнении психоэмоционального состояния в двух группах женщин. В первой группе у ребенка диагноз «туберкулез» был исключен в ходе комплексного обследования, включающего Диаскинтест в течение месяца после обращения в противотуберкулезный диспансер. Во второй группе женщин их дети с

высоким уровнем риска развития туберкулеза находились под наблюдением в течение одного года (таблица 6).

Полученные данные четко свидетельствуют, что снижение длительности диспансерного наблюдения за ребенком предотвращает развитие у его матери различных психоэмоциональных нарушений, а также соматических заболеваний. В тех случаях, когда диагноз «туберкулез» был исключен в ходе обследования в течение месяца, личностная тревожность не превышала 57,0 ед, реактивная – 62,4 ед, уровень депрессии 47,3 ед, а дебют хронической соматической патологии зарегистрирован в 0,29% случаев. Если наблюдение в связи с высоким риском развития туберкулеза длилось двенадцать месяцев, перечисленные показатели были достоверно выше и составляли 79,3 ед, 63,7 ед, 0,8% соответственно (P<0,05).

Таблица 6

Показатели психосоматического статуса женщин с учетом длительности диспансерного наблюдения за детьми с высоким риском развития туберкулеза

Анализируемые показатели	Длительность ожидания, что ребенок может заболеть туберкулезом	
	<1 месяца(n=34)	12 месяцев(n=75)
Личностная тревожность (ед)	57,6±2,4	79,3±1,8*
Реактивная тревожность (ед)	62,4±1,8	67,2±2,2
Уровень депрессии	47,3±2,1	63,7±1,8*
Дебют хронических соматических заболеваний	1 0,29%)	6 (0,8%)*

* - достоверность различий с первой группой (p<0,05)

Таким образом, использование Диаскинтеста в дополнение к стандартным исследованиям для исключения диагноза «туберкулез» на ранних этапах диспансерного наблюдения за ребенком с высоким риском его развития позволяет сократить сроки обследования, снижает вероятность

формирования депрессивных состояний и соматических заболеваний у его матери.

Суммируя изложенное выше, можно констатировать, что в ходе выполнения исследования реализован комплексный подход к проблеме улучшения медицинской помощи больным туберкулезом легких среди взрослого населения на этапах его выявления, медикаментозного лечения, оценки эпидемиологической обстановки и прогнозирования возможных ее изменений по результатам изучения качества жизни населения на конкретной территории.

ВЫВОДЫ

1. За последние пять лет в Саратовской области эпидемическая ситуация по туберкулезу характеризуется позитивными сдвигами, что находит отражение в снижении заболеваемости в среднем на 6% в год и смертности на 27,3% за период с 2009 по 2014 годы.

2. Анализ соотношения между изменением качества жизни населения и показателем заболеваемости туберкулезом на конкретной территории показал, что на каждую условную единицу снижения интегральных значений качества жизни опросника SF-36 в текущем году приходится 0,53% роста заболеваемости в последующем, при улучшении качества жизни наблюдается обратная тенденция. Полученные данные позволяют прогнозировать изменения заболеваемости туберкулезом на ближайший период.

3. На территории Саратовской области среди впервые выявленных больных туберкулезом легких циркулируют 16 генотипов M. tuberculosis. Доминирующими на данной территории являются генотипы Beijing – 26,7% и Haarlem -26,7% с высоким уровнем МЛУ – 40% и 25% соответственно.

4. Среди больных активным, преимущественно впервые выявленным туберкулезом легких, проживающих на территории Саратовской области, регистрируется большое количество штаммов M. tuberculosis, имеющих мутации в генах, кодирующих лекарственную

устойчивость к основным и наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам: изониазиду (H) – 51,4%, рифампицину (R) – 49,2%, фторхинолонам – 27%, что требует разработки дополнительных мер инфекционного контроля, препятствующих распространению высоко-резистентных штаммов МБТ.

5. Методом биологических микрочипов у пациентов с ограниченными формами туберкулеза легких, у которых не удается определить ЛУ МБТ традиционными микробиологическими методами, на уровне генетических мутаций выявляется высокий уровень МЛУ – 37%, свидетельствующий о том, что данная категория пациентов представляет собой скрытый, но не менее опасный резервуар МЛУ туберкулеза.

6. По результатам регрессионного анализа установлено, что увеличение кратности флюорографических обследований среди лиц с отсутствием факторов риска развития туберкулеза с 1 раза в 2 года до 1 раза в год снижает частоту выявляемости микобактерий туберкулеза при впервые выявленном заболевании на 10,3%.

7. Динамика изменения коэффициента Хильдебранта, индекса Кердо и показателя САН в первые четыре недели химиотерапии в процентах от исходного уровня по результатам математического анализа с использованием теоремы Байеса в значительной мере отражает вероятность, сроки и структуру развития нежелательных побочных эффектов, в связи с чем они были использованы для создания экспертно-консультативной системы прогноза развития побочных реакций химиотерапии.

8. Изучение качества жизни с помощью опросника SF-36 при комплексной оценке эффективности проводимой терапии у больных туберкулезом позволяет в первые 3 недели выявить положительную или отрицательную динамику в психоэмоциональной сфере больного, вегетативной нервной системе, социальной активности, что не всегда находит отражение в клинико-лабораторных и инструментальных методах исследования.

9. Диаскинтест позволяет не только подтвердить или исключить диагноз на ранних стадиях углубленного обследования ребенка с высоким риском развития туберкулеза, но и снизить риск развития депрессивных состояний и соматических заболеваний у его матери.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании противотуберкулезных мероприятий значительную помощь может оказать разработанный метод прогнозирования изменений эпидемиологической обстановки по туберкулезу на конкретной территории по предложенной методике. Установленная зависимость позволяет вычислить прогнозируемую заболеваемость туберкулезом в конце второго года наблюдения, если в предыдущем году качество жизни изменилось на x_1. Показатель x_1 определяется как качество жизни в начале года P_1 минус качество жизни в конце года P_2, т.е. $x_1=P_1-P_2$. Учитывая, что при оценке качества жизни необходимо оценивать все ее составляющие по восьми шкалам опросника SF-36, суммарное изменение качества жизни в каждом из n районов может вычисляться по формуле $x_1 = \sum_1^n P_i - \sum_1^n P_j$ (где P_i- значения по шкалам опросника SF-36 в начале предыдущего года, P_j - в начале последующего, n – количество районов, где проходило обследование, i, j – количество шкал опросника). На втором этапе для нахождения коэффициента линейной регрессии необходимо определить прирост заболеваемости туберкулезом к концу второго года наблюдения при известном изменении качества жизни в предыдущем году в % по формуле $(100-\frac{\sum_1^n P_i}{\sum_1^n Pj})$, где R_i– число случаев туберкулеза на 100 тыс. в предыдущем году, R_j - в последующем, n – количество районов области. На заключительном этапе вычислений мы находим отношение, показывающее, на сколько процентов изменится количество заболевших туберкулезом к концу второго года наблюдения при изменении суммарного качества жизни

населения в предыдущем году на одну условную единицу опросника SF-36. Анализ предполагаемых изменений, полученных в ходе расчетов, позволит рационально распределить имеющиеся материальные и трудовые ресурсы с целью коррекции прогнозируемых изменений.

2. Эффективность предполагаемых изменений в регламенте флюорографических обследований населения с различным риском развития туберкулеза на этапе планирования можно оценивать согласно предложенным методам регрессионного анализа с учетом факторов риска развития туберкулеза в виде: медико-биологические - $y = 5{,}2\ x + 34$, социальные - $y = 4{,}8\ x + 32{,}3$, эпидемиологические - $y = 4{,}4\ x + 31{,}8$, лица, занятые в сфере обслуживания населения - $y = 3{,}4\ x + 22$, контингент, не вошедший в группы риска - $y = 3{,}6\ x + 24{,}5$. В представленных уравнениях y указывает на частоту встречаемости МБТ+ у лиц с впервые выявленным туберкулезом с учетом группы риска. Интервал в годах между флюорографическим обследованием определяет величину x. Данный подход позволяет выявить на этапе планирования зависимость между изменением кратности обследования и повышением выявляемости бактериовыделения.

3. Установлено, что изменения в психоэмоциональной сфере больного, вегетативной нервной системе, его социальной и физической активности предшествуют положительной динамике клинико-лабораторных показателей в ходе химиотерапии, в связи с чем для их оценки целесообразно использовать опросник SF-36.

4. В первые четыре недели лечения у больных туберкулезом оценка динамики изменений индекса Кердо, коэффициента Хильдебранта и показателя САН с помощью разработанной программы «ЭКСПЕРТ 01» позволяет после математической обработки полученных данных прогнозировать вероятность развития нежелательных побочных эффектов химиотерапии, сроков их возникновения.

5. Для предотвращения развития депрессивных состояний и соматических заболеваний у матери ребенка, длительно находящегося на

диспансерном наблюдении в связи с высоким риском развития туберкулеза, эффективным является использование Диаскинтеста для подтверждения или исключения диагноза, наряду с пробой Манту, клиническими анализами, рентгенографией грудной клетки или компьютерной томографией. Применение Диаскинтеста для исключения диагноза «туберкулез» на ранних стадиях диспансерного наблюдения за ребенком с высоким риском развития туберкулеза снижает уровень депрессивных состояний на 16,4 усл.ед по шкале Зунге и частоту развития соматических заболеваний у его матери, обусловленных высоким уровнем психоэмоционального напряжения в связи с возможностью развития у ребенка туберкулеза в 2,7 раза.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования имеют важное научно-практическое значение для совершенствования медицинской помощи больным туберкулезом на этапах выявления, лечения и прогнозирования эпидемиологической обстановки. Включают в себя следующие направления: оптимизация оценки эпидемиологической ситуации, повышение выявляемости возбудителя туберкулеза, прогнозирование побочных эффектов химиотерапии, изменение кратности флюорографических осмотров с учетом прогнозируемой эффективности выявления бактериовыделения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Салина, Т.Ю. Зависимость результатов Диаскинтеста от клинических проявлений туберкулезной инфекции / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов // Цитокины и воспаление.– 2012. - Т.11. - №3. - С. 91.

2. Заболеваемость туберкулезом детей в Саратовской области: вчера и сегодня / Е.Н. Александрова, Т.И. Морозова, Н.П. Докторова, А.Н.Данилов // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - №1. - С. 16-20.

3. Морозова, Т.И. Современные аспекты выявления туберкулеза у взрослого населения / Т.И. Морозова, А.Н. Данилов // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. - №2 (7). – С. 58.

4. Анализ случаев туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя на территории Саратовской области / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, А.Ю. Разина, А.Н. Данилов // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения больных в многопрофильном лечебном учреждении: матер. XI всерос. науч.-практ. конф. – СПб, 2014. - Приложение 2(46). - С. 146-147.

5. Данилов, А.Н. Влияние периодичности флюорографических обследований населения на частоту встречаемости бактериовыделения и деструкций у лиц с впервые выявленным туберкулезом / А.Н. Данилов, Т.И. Морозова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2014. - Т. 10. - №4. - С. 659-662.

6. Данилов, А.Н. Динамика основных эпидемических показателей по туберкулезу в Саратовской области / А.Н. Данилов, Т.И. Морозова, Н.П. Докторова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2014. - Т.10. - №2. - С. 289-293.

7. Морозова, Т.И. Отдельные аспекты выявления сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез в Приволжском федеральном округе / Т.И. Морозова, Л.Е. Паролина, А.Н. Данилов // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - №9. - С. 53-54.

8. Морозова, Т.И. Профилактические осмотры на туберкулез в Саратовской области / Т.И. Морозова, А.Н. Данилов // Фтизиатрия и пульмонология. - №1(8). - 2014. - С. 145.

9. Морозова, Т.И. Эпидемическая ситуация по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, в Приволжском федеральном округе / Т.И. Морозова, Л.Е. Паролина, А.Н. Данилов // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - №9. - С. 41-42.

10. Морозова, Т.И. Эпидемиология туберкулеза в Саратовской области / Т.И. Морозова, А.Н. Данилов// Фтизиатрия и пульмонология. - №1(8). - 2014. - С. 138.

11. Опыт использования Хиксозида в терапии туберкулезного поражения бронхов / Т.И. Морозова, О.Н. Баринбойм, Н.П. Докторова, А.Н. Данилов // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2014. - Т.10. - №2. - С. 293-300.

12. Салина, Т.Ю. Клинические, микробиологические и молекулярно-генетические аспекты туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов // Туберкулёз – глобальная катастрофа человечества: эпидемиологические, клинико-диагностические, медико-социальные и организационно-правовые аспекты противотуберкулёзной помощи в странах СНГ: матер. I междунар. (заочн.) науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2014. [Электронный ресурс]. URL:http: //www.ftexpo.ru/conf-tbc/materiali (дата обращения 24.04.2014).

13. Салина, Т.Ю. Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика возбудителя у больных диссеминированным туберкулезом легких / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов // Актуальные проблемы туберкулеза: сб. научн. трудов III межрегион. науч.-практ. и учеб.-метод. конф. с междунар. участ. – Тверь: Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. акад., 2014. – С. 79-81.

14. Салина, Т.Ю. Молекулярная характеристика спектра мутаций в генах katG, inhA, ahpC, rpoB, кодирующих лекарственную устойчивость M. tuberculosis к изониазиду и рифампицину в городе Саратове / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов // Эффективное решение проблем туберкулеза: от научной идеи к медицинской практике: матер. юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участ., посвящ. 70-летию образования Новосиб. НИИ туберкулеза. - Новосибирск, 2014. - С. 199-202.

15. Салина, Т.Ю. Территориальные молекулярно-генетические особенности лекарственной устойчивости M. tuberculosis к рифампицину в

Саратовской области / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов // Молекулярная диагностика: сб. научн. трудов VIII всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ. - М.: ООО «Издательство МБА», 2014. - С. 111-112.

16. Социально-эпидемиологические проблемы и тенденции развития туберкулеза у лиц молодого возраста / Л.Е. Паролина, Н.П. Докторова, А.Н. Данилов, А.Ю. Разина // Здравоохранение Российской Федерации. - 2014. - Т.58. - №4. - С. 50-54.

17. Данилов, А.Н. Влияние длительности наблюдения в диспансере за детьми с высоким риском развития туберкулеза на психосоматический статус матери / А.Н. Данилов, Т.И. Морозова, Н.П. Докторова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - №2. [Электронный ресурс]. URL: www.science-education.ru/122-18591 (дата обращения: 21.04.2015).

18. Данилов, А.Н. Мониторинг качества жизни населения с помощью опросника SF-36 как опережающий индикатор прогнозирования эпидемической обстановки по туберкулезу / А.Н. Данилов // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т.8. – Вып. 3. – С. 15-20.

19. Данилов, А.Н. Параллели между несвоевременным выявлением клинических форм туберкулеза легких и флюорографическими осмотрами населения / А.Н. Данилов, Т.И. Морозова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №5. – С. 70-71.

20. Данилов, А.Н. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких / А.Н. Данилов, Т.И. Морозова, Н.П. Докторова // Саратовский научно-медицинский журнал - 2015. – Т.11. - №4. - С. 576-582.

21. Данилов, А.Н. Флюорография как способ контроля за распространением туберкулезной инфекции / А.Н. Данилов, Т.И. Морозова, О.Н. Отпущенникова // Медицинский альянс. - 2015. - №2. - С. 34-37.

22. Особенности диагностики туберкулеза при ранних и поздних стадиях ВИЧ-инфекции / Л.Е. Паролина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов, О.Н. Отпущенникова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №5. – С. 136-137.

23. Салина, Т.Ю. Молекулярно-генетический анализ распространенности штаммов *M tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью среди городского населения Саратовской области / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. - №2. – С. 49-50.

24. Салина, Т.Ю. Молекулярно-генетическая характеристика лекарственно-устойчивых штаммов M. tuberculosis, циркулирущих среди городского населения Саратовской области / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №5. – С. 167-168.

25. Салина, Т.Ю. Распространенность мутаций в гене inhA у больных туберкулезом легких на территории Саратовской области / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов // VIII съезд фтизиатров и пульмонологов Узбекистана:матер.съезда. - Ташкент, 2015. – С. 91.

26. Салина, Т.Ю. Распространенность мутаций в генах M. tuberculosis, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину, среди городского и сельского населения Саратовской области / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, А.Н.Данилов // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №10. – С. 31-34.

27. Данилов, А.Н. Возможности прогнозирования развития побочных реакций химиотерапии туберкулеза легких / А.Н. Данилов, Т.И. Морозова, Н.П. Докторова // Фтизиатрия и пульмонология. - 2016. - №2 (13). - С. 3-4.

28. Данилов, А.Н. Критерии прогнозирования развития побочных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких / А.Н. Данилов, Т.И. Морозова, Н.П. Докторова // Проблема туберкулеза в XXI веке: новые задачи и современные решения: матер. Всероссийск. науч.-практ. конф. с междунар. участ. - М., 2016. - С. 43-45.

29. Морозова, Т.И. Эффективность реализации программы снижения смертности населения от туберкулеза / Т.И. Морозова, А.Н. Данилов, Л.Н. Иевлева // Проблема туберкулеза в XXI веке: новые задачи и современные решения: матер. всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ. - М., 2016. - С. 75-76.

30. Новые препараты в лечении больных туберкулезом / Т.И. Морозова, А.Н. Данилов, Н.П. Докторова, О.Н. Отпущенникова // Человек и лекарство: матер. XXIII Российск. национальн. конгр. - М., 2016. - С. 149.

31. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / Т.И. Морозова, О.Н. Отпущенникова, Н.П. Докторова, А.Н. Данилов // Туберкулез и болезни легких. - 2016. - №2. - С.29-35.

32. Переносимость нового противотуберкулезного препарата бедаквилин / Т.И. Морозова, О.Н. Отпущенникова, Н.П. Докторова, А.Н. Данилов // Человек и лекарство: матер. XXIII Российск. национальн. конгр. - М., 2016. - С. 150.

33. Побочные явления химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких / Т.И. Морозова, Н.П. Докторова, А.Н. Данилов, О.Н. Отпущенникова // Фтизиатрия и пульмонология. - 2016. - №2 (13). - С. 5-6.

34. Салина, Т.Ю. Молекулярно-генетическая характеристика M.tuberculosis у больных с рецидивами и случаями повторного лечения в Саратовской области / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2016. - № 1. - С. 68.

35. Эффективность комбинированной противотуберкулезной терапии с включением бедаквилина / О.Н. Отпущенникова, Т.И. Морозова, Н.П. Докторова, А.Н.Данилов // Проблема туберкулеза в XXI веке: новые задачи и современные решения: матер. всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ. - М., 2016. - С. 83-84.

Монографии

1. Паролина, Л.Е. Вопросы организации противотуберкулезной помощи больным туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией / Л.Е. Паролина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов - Саратов: Издательство СМУ, 2012. – 131 с.

2. Салина, Т.Ю. Молекулярно-генетические аспекты лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов - Саратов: Издательство СМУ, 2012. – 83 с.

Учебные пособия

1. Сборник нормативно-правовых документов, регламентирующих контроль качества и доступности оказания медицинской помощи: Учеб.-метод. пособие / В.М.Попков, А.Н. Данилов, М.В. Еругина и др. - Саратов: СГМУ, 2014. – 160 с.

2. Сборник нормативно-правовых документов, регламентирующих противотуберкулезную помощь населению в Российской Федерации: Учеб. пособие / В.М. Попков, А.Н. Данилов, Т.И. Морозова и др. – Саратов: СГМУ, 2015. – 366 с.

Методические рекомендации

1. Морозова, Т.И. Организация санаторно-курортного лечения туберкулеза: Метод. рекомендации / Т.И. Морозова, Л.Е. Паролина, А.Н. Данилов. - Саратов: СГМУ, 2015. – 33 с.

2. Паролина, Л.Е. Нежелательные лекарственные реакции на противотуберкулезные препараты: Метод. рекомендации / Л.Е. Паролина, Т.И. Морозова, А.Н. Данилов. - Саратов: СГМУ, 2015. – 37 с.

3. Хирургическая помощь больным туберкулезом органов дыхания: Метод. рекомендации / Т.И. Морозова, Л.Е. Паролина, Т.Ю. Салина, А.Н. Данилов. - Саратов: СГМУ, 2015. – 35 с.

Список сокращений и условных обозначений

R – рифампицин

SF-36 – опросник качества жизни

ВИ – вегетативный индекс

ВНС – вегетативная нервная система

ДИ – доверительный интервал

КЖ – качество жизни

ЛС – лекарственные средства

ЛУ – лекарственная устойчивость

МБТ – микобактерии туберкулеза

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

Н – изониазид

ПР – побочная реакция

ПТП – противотуберкулезные препараты

pS/P – условная вероятность

САН – опросник оценки самочувствия, активности, настроения

ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность

ФСИН – Федеральная система исполнения наказаний

ХТ – химиотерапия

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость