

На правах рукописи

Плиева Светлана Леонидовна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

14.01.16 – Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Сельцовский Петр Петрович**

Официальные оппоненты:

Григорьев Юрий Геннадьевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мякишева Татьяна Владимировна - доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «13» июня 2017 г. в «14.30» часов на заседании диссертационного совета Д.001.052.01 при ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д.2.

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Частота рецидивов туберкулеза органов дыхания является одним из показателей, характеризующих напряженность эпидемиологической ситуации по туберкулезу [Богородская Е.М. и соавт., 2011; Мишин В.Ю., 2013; Коломиец В.М., 2014; Шилова М. В., 2014]. При рецидивах туберкулеза высок уровень тяжелых и распространенных клинических форм, в том числе, с лекарственной устойчивостью возбудителя, гораздо реже наступает излечение от туберкулеза, чаще - инвалидность из-за развивающихся морфологических и функциональных расстройств. Лечение пациентов с рецидивами оказывается более длительным и менее эффективным [Вязкова Н.Н., 2008; Арефьева Э.В., 2009; Рукосуева О.В., 2010; Андрианова А.Ю., 2012; Коломиец В.М., 2014]. Выявление рецидивов туберкулеза существенно запаздывает и требует разработки новых научно-обоснованных подходов в решении этой проблемы.

Многие факторы риска рецидивов туберкулеза органов дыхания нуждаются в количественной оценке информативности и прогностической значимости. Небольшое количество исследований в отношении факторов риска рецидивов туберкулеза органов дыхания не позволяет сделать окончательное заключение об их значении для возникновения рецидива, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения проблемы.

Ведущую роль в профилактике ранних и поздних рецидивов туберкулеза должно играть их прогнозирование путем оценки влияния различных факторов риска и их сочетаний на лиц, перенесших туберкулез. Ранний прогноз рецидивов туберкулеза позволит разрабатывать персонализированные меры их профилактики, прежде всего, при наличии высокого риска развития рецидивов. В современных медицинских исследованиях все чаще используются математические методы, отличающиеся высокой точностью и позволяющие анализировать большие объемы данных [Тарасова С.А., 2014]. Перспективность математических методов и их недостаточная изученность во фтизиатрии обосновывают необходимость научного поиска по эффективному прогнозированию заболеваний, в том числе, с использованием последовательного анализа Вальда и байесовского метода. Это определяет актуальность диссертационного исследования.

Степень разработанности проблемы

За последние десять лет изучались факторы риска развития преимущественно ранних рецидивов туберкулеза, а поздних - рассматривались в немногочисленных работах. В большинстве научных исследований изучались только отдельные медицинские и социальные факторы риска, и лишь в единичных работах - влияние их сочетаний на возможность развития рецидива [Вязкова Н.Н., 2008; Рукосуева О.Н., 2010; Андрианова А.Ю., 2012; Коломиец В.М., 2014]. Нигде не приведена количественная оценка прогностической значимости каждого из факторов риска и их сочетаний на вероятность развития ранних и поздних рецидивов у лиц, перенесших туберкулез. Разработан и запатентован алгоритм определения индивидуальной степени риска развития рецидива среди больных инфильтративным туберкулезом легких, однако в нем рассматривалась только одна из форм туберкулезного процесса, учитывались не все факторы риска, воздействовавшие на пациентов [Григорьева Е.А., Копылова И.Ф., 2011].

Перспективность математических методов и их недостаточная изученность в клинической медицине обосновывают необходимость научного поиска по эффективному прогнозированию заболеваний, в том числе, с использованием других информативных методов - последовательного анализа Вальда и байесовского метода. Во фтизиатрии байесовский метод был использован в единичных работах – при прогнозировании нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких [Данилов А.Н. и соавт., 2015]. Для прогноза развития рецидивов туберкулеза органов дыхания байесовский метод и последовательный анализ Вальда практически не использовались, тем не менее, их применение является перспективным и в доступной литературе не имеет аналогов.

Цель исследования

Повысить эффективность прогнозирования рецидивов туберкулеза органов дыхания методом определения прогностической значимости факторов риска и их сочетаний у лиц, перенесших туберкулез.

Задачи исследования

1. Изучить динамику эпидемиологических показателей по туберкулезу органов дыхания в г. Москве за период с 2000-2013 гг. и взаимосвязь частоты ранних и поздних рецидивов с заболеваемостью и распространенностью туберкулеза органов дыхания; определить

особенности клинического течения ранних и поздних рецидивов по сравнению с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.

2. Установить ведущие факторы риска и их сочетания в развитии ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания с определением прогностической значимости, выделить группы наибольшего риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания.

3. Установить ведущие факторы риска и их сочетания в развитии поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания с определением прогностической значимости, выделить группы наибольшего риска развития поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания.

4. Разработать методику прогнозирования индивидуального риска развития раннего и позднего рецидива туберкулеза органов дыхания.

Научная новизна диссертационной работы

Проведен корреляционный анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу в г. Москве и впервые установлена прямая корреляционная связь снижения заболеваемости и распространенности туберкулеза органов дыхания с уменьшением частоты ранних и поздних рецидивов, что свидетельствует об улучшении эпидемиологической ситуации по рецидивам туберкулеза в г. Москве.

Впервые разработана методика прогнозирования индивидуального риска рецидива туберкулеза органов дыхания, основанная на балльной оценке влияния значимых факторов риска и их сочетаний на лиц, перенесших туберкулез.

Впервые на основе количественной оценки прогностической значимости факторов риска и их сочетаний выделены группы высокого, среднего и низкого риска развития ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания и сформулированы подходы к прогнозированию рецидивов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенная работа позволила обосновать использование байесовского метода для прогнозирования риска развития ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания. Важным итогом исследования явилась разработка методики прогнозирования и прогностической карты индивидуального риска рецидива туберкулеза органов дыхания, применимых в клинической практике. Выделены группы высокого, среднего и низкого риска развития рецидивов туберкулеза органов дыхания. Результаты проведенных исследований явились ос-

новой методических научно-практических рекомендаций. Их применение в практической работе медицинских организаций фтизиатрической службы и общей лечебно-профилактической сети позволяет проводить мероприятия по профилактике развития ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания, прежде всего, в группах наиболее высокого риска. Данное исследование в области медицины значимо не только для врачей фтизиатров, но и других специалистов в случае необходимости исключения рецидива туберкулеза.

Методология и методы диссертационного исследования

Предмет исследования - изучение значимых факторов риска и их сочетаний для прогнозирования рецидива туберкулеза органов дыхания у лиц, перенесших туберкулез. Объект исследования - пациенты с ранними и поздними рецидивами туберкулеза органов дыхания. Использован комплексный подход с применением клинкорентгенологических и лабораторных методов обследования пациентов, математического и статистического анализа, экспертной оценки данных из медицинской документации.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлена прямая корреляционная связь снижения заболеваемости и распространенности туберкулеза органов дыхания с уменьшением частоты ранних и поздних рецидивов, что свидетельствует об улучшении эпидемиологической ситуации по рецидивам в г. Москве.

2. Ранние рецидивы отличаются от впервые выявленного туберкулеза органов дыхания большей долей бактериовыделения (64,8% против 47,4%) ($p < 0,05$) и множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (19,4% против 13,9%) ($p < 0,05$), преобладанием хронической сопутствующей патологии (80,8% против 62,8%) ($p < 0,05$) и стойкой утраты трудоспособности (20,8% против 7,9%) ($p < 0,05$), что указывает на их более тяжелое клиническое течение по сравнению с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и большую эпидемиологическую опасность больных с ранними рецидивами. Поздние рецидивы отличаются от впервые выявленного туберкулеза органов дыхания большей долей бактериовыделения (63,2% против 47,4%), преобладанием в структуре клинических форм доли фиброзно-кавернозного (7,2% против 1,3%) и цирротического туберкулеза легких (6,0% против 0,5%) ($p < 0,05$), что также указывает на их более тяжелое клиническое течение по сравнению с впервые выяв-

ленным туберкулезом органов дыхания и большую эпидемиологическую опасность больных с поздними рецидивами.

3. Установлено, что ведущим прогностически значимым фактором риска ранних и поздних рецидивов является лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза любого спектра, что свидетельствует о необходимости адекватной терапии исходного заболевания туберкулезом органов дыхания с учетом лекарственной устойчивости возбудителя. Высокий риск развития раннего рецидива туберкулеза органов дыхания у лиц, перенесших туберкулез, (>75%) отмечается при сочетании лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза любого спектра и неполноценного основного курса химиотерапии, позднего рецидива - при сочетании лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза любого спектра и хронического алкоголизма при исходном заболевании туберкулезом.

4. Разработанная методика прогнозирования раннего и позднего рецидива туберкулеза органов дыхания, основанная на балльной оценке влияния значимых факторов риска и их сочетаний на лиц, перенесших туберкулез, позволяет определить индивидуальный риск рецидива и отнести пациента к одной из групп риска (высокого, среднего и низкого). Мероприятия по профилактике туберкулеза, в первую очередь, должны проводиться у лиц из группы высокого риска развития рецидивов туберкулеза органов дыхания (>75%).

Степень достоверности полученных результатов и апробация результатов

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов подтверждается объемом изученного материала и применением высокоинформативных математических и статистических методов. Выполнен корреляционный анализ показателей заболеваемости, распространенности туберкулеза органов дыхания (ТОД) и его рецидивов за период с 2000 по 2013 гг. в г. Москве. Проведен анализ генеральных совокупностей - 8503 случая впервые выявленного туберкулеза органов дыхания и 1100 случаев рецидива туберкулеза органов дыхания за период с 2007 по 2009 гг. по г. Москве. Прогностическая значимость факторов риска изучена у 437 пациентов, наблюдавшихся с 2007 по 2016 гг. в филиале по Южному административному округу ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы. Из них 213 пациентов были с рецидивами туберкулеза органов дыхания (основ-

ная группа) и 224 пациента с излеченным туберкулезом органов дыхания, в том числе снятых с наблюдения в связи с выздоровлением без рецидивов в последующие годы наблюдения (группа сравнения). Использованы современные методы статистической обработки полученной информации.

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБОУ ДПО РМАПО в 2010 г.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры фтизиатрии, кафедры пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАПО и сотрудников ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы от 22.09.16 г., протокол № 21.

Оптимальные объемы выборок пациентов определялись для заданного уровня значимости (0,05) по таблицам проверки различия пропорций [Флейс Дж., 1989]. Все показатели предварительно проверялись на нормальность распределения. При нормальном распределении статистический анализ включал вычисление среднего значения и среднеквадратичного отклонения для количественных признаков, доли (%) и разности долей со стандартной ошибкой разности и 95%-ным доверительным интервалом для качественных. Межгрупповые различия количественных признаков определены по критерию Стьюдента, качественных признаков (долей в группах) - по точному критерию Фишера и критерию соответствия χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [Гланц С., 1999]. Индивидуальный риск развития рецидивов туберкулеза органов дыхания определялся показателем отношения шансов (представлен в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ); при ОШ более 1,0 шансы возрастают, при ОШ менее 1,0 – убывают) [Реброва О.Ю., 2002]. Всего исследовано 23 фактора риска, имевших по два диапазона («есть-нет»). Информация из историй болезни и амбулаторных карт вносилась в специально разработанные исследовательские карты и базы данных в Microsoft Excel 2003. Для разработки методики прогнозирования рецидива ТОД был применен байесовский метод и последовательный анализ Вальда с расчетом прогностических коэффициентов значимых факторов риска и их математическим ранжированием. Для построения шкалы вероятности развития рецидивов ТОД также рассчитаны апостериорные вероятности развития рецидивов ТОД у пациентов с отдельными значимыми факторами риска и их сочетаниями

по заданным формулам [Флетчер Р., 1998; Петри А., Сэбин К., 2003]. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи статистических программ «Биостатистика» версия 4.03 и Microsoft Excel 2003 на компьютере типа Pentium IV. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования доложены на научно-практических конференциях - молодых ученых, посвященной 85-летию Российской медицинской академии последипломного образования с международным участием (Москва, 2010 г.); IX Московской ассамблее «Здоровье столицы» (г. Москва, 2010 г.); молодых ученых, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом в ЦНИИТ РАМН с международным участием (г. Москва, 2011 г., работа заняла 3 место); III Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (г. Москва, 2011 г.); IX съезде фтизиатров России (г. Москва, 2011 г.); молодых ученых МГНПЦ БТ ДЗМ с международным участием (г. Москва, 2014 г.); III Ежегодной конференции московских фтизиатров «Профилактика заболевания как основа для снижения смертности от туберкулеза мегаполисе» (г. Москва, 2015 г.)

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует формуле научной специальности 14.01.16 – фтизиатрия и области исследования специальности, конкретно пункту 4 паспорта фтизиатрии (медицинские науки).

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу филиала по Южному административному округу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, а также используются в практическом здравоохранении и в педагогической деятельности при обучении клинических ординаторов, интернов и врачей на циклах повышения квалификации по специальности «Фтизиатрия». Опубликованы учебно-методические пособия «Профилактика поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания в медицинских организациях фтизиатрической службы и общей лечебной сети» - М., 2015.-32 с. и «Профилактика ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания в медицинских организациях фтизиатрической службы и общей лечебной сети» - М., 2016.-28 с., предназначенные для врачей-фтизиатров и специалистов общей лечебно-профилактической сети.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 4 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы и 4 глав с изложением материалов и результатов проведенных исследований, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 31 таблицей, 6 рисунками, приведено 4 клинических примера. Библиографический указатель включает 232 наименования, в том числе 196 отечественных и 36 зарубежных источников.

Основное содержание работы

Во введении определена актуальность исследования и степень разработанности проблемы. Сформулирована цель, задачи и методологическая база исследования. Показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В литературном обзоре дана оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу и его рецидивам в РФ и г. Москве. Представлены данные литературы об основных факторах риска развития рецидивов ТОД. Рассмотрены возможности прогнозирования различных заболеваний с использованием доказательных математических методов, в том числе последовательного анализа Вальда и байесовского метода.

Во второй главе дана характеристика методов исследования и клинических наблюдений. В соответствии с целью и задачами исследования были изучены показатели заболеваемости, распространенности туберкулеза органов дыхания (ТОД) и его рецидивов с проведением корреляционного анализа у генеральной совокупности пациентов по отчетам за 2000-2013 гг. по г. Москве (использованы данные отчетных форм №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» и №33 «Сведения о больных туберкулезом (годовая)» по г. Москве за указанный период времени). Кроме того проведен ретроспективный анализ генеральных совокупностей 8503 случаев впервые выявленного ТОД и 1100 случаев рецидивов ТОД (из них 350 случаев ранних рецидивов (РР), 750 поздних рецидивов (ПР)) за период с 2007 по 2009 гг. по г. Москве (по отчетным данным ф.№8, №33, учетным формам № 089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленном диагнозе туберкулеза-1; с рецидивом туберкулеза-2»). Определены особенности клинического течения рецидивов по срав-

нению с впервые выявленным ТОД. Учитывая большое количество исследуемых случаев, для анализа данных использовались базы учета контингентов противотуберкулезных диспансеров СУБМД «BARCLAY 8.5» MS-DOS отдела мониторинга, анализа и контроля за эпидемиологической ситуацией по туберкулезу ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Для оценки прогностической значимости факторов риска рецидивов ТОД и их сочетаний изучены данные 437 пациентов, наблюдавшихся с 2007 по 2016 гг. в филиале по Южному административному округу ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы. Все больные, находившиеся под наблюдением, были обследованы и пролечены в соответствии с существующими стандартами медицинской фтизиатрической помощи для взрослого населения. Из 213 пациентов с рецидивами ТОД выделены две группы. Первую основную группу составили 93 пациента с ранними рецидивами туберкулеза органов дыхания, группу сравнения для нее - 100 пациентов, излеченных от туберкулеза в 2007-2012 гг. и не имевших РР ТОД в последующие годы наблюдения. Вторую основную группу составили 120 пациентов с поздними рецидивами туберкулеза органов дыхания, группу сравнения для нее - 124 излеченных лиц, снятых с наблюдения в 2007-2012 гг. и не имевших РР ТОД в последующие годы наблюдения.

За всеми пациентами, включенными в исследование, продолжалось диспансерное наблюдение до 2016 г. Обязательным являлось уточнение характера течения исходного заболевания ТОД до развития рецидива. Проведен детальный анализ медицинской документации: извещений о впервые выявленном туберкулезе/рецидиве туберкулеза у больного (форм № 089/у-туб), медицинских карт стационарного больного (форм № 003/у-80), амбулаторных карт (форм № 025/у-04), контрольных карт диспансерного наблюдения контингентов противотуберкулезного учреждения (форм № 030-4/у) и карт эпидемиологического обследования и наблюдения за очагом туберкулеза (приложение 2 к «Рекомендациям по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза»). Полученная информация вносилась в специально разработанные исследовательские карты и базы данных в Microsoft Excel 2003.

На первом этапе проводили дескриптивный анализ. Оптимальные объемы выборок пациентов определялись для заданного уровня значимости (0,05) по таблицам проверки различия пропорций [Флейс Дж., 1989]. Все показатели предварительно проверялись на нормальность распределения. При нормальном распределении статистический анализ включал вычисление среднего значения и среднеквадратичного отклонения для количественных признаков, доли (%) и разности долей со стандартной ошибкой разности и 95%-ным доверительным интервалом для качественных. Межгрупповые различия количественных признаков определены по критерию Стьюдента, качественных признаков (долей в группах) по точному критерию Фишера и критерию соответствия χ^2 [Гланц С., 1999]. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи статистических программ «Биостатистика» версия 4.03 и Microsoft Excel 2003 на компьютере типа Pentium IV.

В целях прогнозирования риска развития рецидивов ТОД был применен байесовский метод с расчетом меры Кульбаха $I(x_i)$ и прогностических коэффициентов (ПК) значимых факторов риска и апостериорных вероятностей развития рецидива у пациентов с отобранными значимыми факторами риска и их сочетаниями [Флетчер Р., 1998; Петри А., Сэбин К., 2003]. Рассчитанные $I(x_i)$ и ПК как в случае наличия факторов риска рецидивов ТОД, так и в случае их отсутствия, подвергались математическому ранжированию. Выбор прогностического ответа основывался на сравнении суммы значений ПК имеющих у больного факторов риска (интегральный ПК) с прогностическими границами. После завершения анализа информативности и прогностической значимости факторов риска разрабатывались прогностическая шкала и критерии степени риска РР и ПР ТОД (высокого (вероятность развития рецидива $>75\%$), среднего (вероятность 50-75%) и низкого (вероятность $<50\%$)) [Белова А.Н., 2002; Вуколов Э.А., 2004]. Каждому фактору риска в соответствии с его значимостью присваивался балл по значению ПК (высокозначимый - 2 балла, среднезначимый -1 балл, низкозначимый – 0 баллов). Сумма баллов соотносилась с вероятностью развития рецидива ТОД для каждого пациента - высокой ($>75\%$), средней (50-75%) и низкой ($<50\%$). Высокий риск рецидива (неблагоприятный прогноз) определяется у пациентов с интегральным ПК более 15 (6 и более баллов); средний – с ПК от 8 до 15 (3-5 баллов); низкий – с ПК менее 8 (менее 3 баллов). На

основе полученных данных разработаны методика и карта прогнозирования индивидуального риска развития рецидива ТОД, применимые в клинической практике врачей фтизиатров и специалистов общей лечебно-профилактической сети, позволяющие выделить группу наиболее высокого риска развития рецидива для проведения первоочередных профилактических мероприятий.

В третьей главе проведен корреляционный анализ показателей заболеваемости, распространенности ТОД и его рецидивов за период с 2000 по 2013 гг. с определением коэффициента корреляции (К), связи между исследуемыми параметрами и тесноты (силы) связи по шкале Чеддока [Реброва О.Ю., 2002; Вуколов Э.А., 2004]. Доказана прямая связь снижения частоты ранних и поздних рецидивов ТОД со снижением заболеваемости туберкулезом и распространенности (использованы данные отчетных форм № 8 и № 33 по г. Москве за указанный период времени).

При исследовании генеральных совокупностей 8503 случаев впервые выявленного ТОД и 1100 случаев рецидивов ТОД (из них 350 случаев ранних рецидивов (РР), 750 поздних рецидивов (ПР)) за период с 2007 по 2009 гг. по г. Москве установлено, что РР ТОД обнаруживались чаще в более старшем возрасте (45-54 года) в отличие от впервые выявленного заболевания (25-34 года) ($p < 0,05$). Большинство пациентов с РР ТОД выявлено при профилактических осмотрах (55,4%), как и с впервые диагностированным ТОД (58,1%). Установлено, что РР отличаются от впервые выявленного ТОД большей долей бактериовыделителей (64,8% против 47,4%) ($p < 0,05$) и МЛУ МБТ (19,4% против 13,9%) ($p < 0,05$). Уровень хронической сопутствующей патологии - 80,8% против 62,8% ($p < 0,05$) и стойкой утраты трудоспособности - 20,8% против 7,9% ($p < 0,05$) при РР ТОД был выше, как и доля неработающих лиц трудоспособного возраста (64,6% против 42,8%) ($p < 0,05$).

Установлено, что ПР ТОД обнаруживались чаще в более старшем возрасте (65 лет и старше) в отличие от впервые выявленного заболевания ТОД (25-34 года) и РР (45-54 года) ($p < 0,05$). Большинство пациентов с ПР ТОД выявлено при обращении с жалобами респираторного характера (63,8%) в отличие от впервые выявленного заболевания (39,5%) ($p < 0,05$) и РР ТОД (44,6%) ($p < 0,05$). Установлено, что ПР ТОД отличаются от впервые выявленного ТОД большей долей бактериовыделителей (63,2% против 47,4%) ($p < 0,05$), преобладанием

в структуре клинических форм доли фиброзно-кавернозного (7,2% против 1,3%) и цирротического туберкулеза легких (6,0% против 0,5%) ($p < 0,05$). Уровень хронической сопутствующей патологии - 85,3% против 62,8% ($p < 0,05$) и стойкой утраты трудоспособности - 29,0% против 7,9% при ПР ТОД выше ($p < 0,05$), как и доля лиц пенсионного возраста (43,2% против 19,6%) ($p < 0,05$). РР ТОД отличались от ПР большей долей МЛУ МБТ (19,4% против 10,4%) ($p < 0,05$).

В четвертой главе представлены результаты определения прогностической значимости факторов риска и их сочетаний в развитии РР ТОД и прогнозирования РР ТОД с применением последовательного анализа Вальда и байесовского метода. Ведущими факторами риска для прогнозирования РР и ПР ТОД стали медико-биологические, социальные и эпидемиологические, что совпало с опубликованными ранее в других источниках научными данными. Нами исследовано 23 фактора риска, имевших по два диапазона («есть-нет»). Определение факторов риска, достоверно влияющих на исход, было проведено с помощью вычисления критерия χ^2 для четырехпольных таблиц и отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом [Гланц С., 1999]. В целях прогнозирования риска развития рецидивов был применен последовательный анализ Вальда и байесовский метод с расчетом прогностических коэффициентов и апостериорных вероятностей развития рецидива у пациентов с данным фактором риска или сочетаниями различных факторов [Гублер Е.В., 1978; Флетчер Р., 1998; Петри А., Сэбин К., 2003; Койчубеков Б.К., 2014]. Значимыми при расчете критерия χ^2 для четырехпольных таблиц оказались 10 факторов риска при исходном заболевании туберкулезом. Факторы приведены в порядке убывания их значимости по отношению шансов с 95% доверительным интервалом.

Медико-биологические факторы:

- неполноценный основной курс химиотерапии (ОШ= 10,0; 95% ДИ 4,6- 21,6);
- стойкая утрата трудоспособности в связи с хроническими сопутствующими заболеваниями (ОШ= 7,9; 95% ДИ 3,5-18,3);
- ЛУ МБТ любого спектра (ОШ=6,5; 95% ДИ 3,0-14,1);
- хронические сопутствующие заболевания других органов и систем (ОШ=5,4; 95% ДИ 2,5-11,4);
- хронический алкоголизм (ОШ=4,4; 95% ДИ 2,1-9,2);
- Большие остаточные изменения (БОИ) в органах дыхания после

излечения (ОШ=2,9; 95% ДИ 1,6-5,3);

- отсутствие при наличии показаний противорецидивного лечения (ОШ=2,4 95%; ДИ 1,4-4,5).

Социальные факторы:

- отсутствие постоянного места работы у лиц трудоспособного возраста (ОШ=2,5; 95% ДИ 1,4-4,7);
- семейная неустроенность (ОШ=2,4 95% ДИ 1,3-4,2);
- пребывание в прошлом в местах лишения свободы (ОШ=1,7; 95% ДИ 0,8-3,7).

В результате расчета прогностической значимости каждого из факторов, определенной показателями $I(x_i)$ и ПК, высокозначимыми оказались 4 фактора из 10. Результаты расчетов приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Высокозначимые факторы риска ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания

Факторы при исходном заболевании туберкулезом	Есть/нет	Основная группа (n=93), (%)	РР абс	Группа сравнения КИТОД (n=100), абс (%)	$P(x_i^j/A)$	$P(x_i^j/B)$	Р/Р	ПК	$I(x_i)$
ЛУ МБТ любого спектра	есть	0,42		0,1	4,20	6,22	0,42	0,1	1,80
	нет	0,58		0,9	0,65	-1,90	0,58	0,9	
Неполноценный основной курс химиотерапии	есть	45		10	0,48	0,1	4,83	6,84	1,77
	нет	48		90	0,52	0,9	0,57	-2,41	
Стойкая утрата трудоспособности	есть	38		8	0,41	0,08	5,10	7,07	1,47
	нет	55		92	0,59	0,92	0,64	-1,91	
Хронические сопутствующие заболевания других органов и систем	есть	82		58	0,88	0,58	1,52	1,81	1,01
	нет	11		42	0,12	0,42	0,28	-5,47	

Примечание: $P(x_i^j/A)$, $P(x_i^j/B)$ - апостериорные вероятности РР ТОД и его отсутствия при наличии/отсутствии воздействия фактора риска; Р/Р - отношение вероятностей; ПК-прогностический коэффициент; $I(x_i)$ -прогностическая мера Кульбаха, для высокозначимых факторов $I(x_i) \geq 1,0$. КИТОД- клинически излеченный туберкулез органов дыхания.

Из таблицы 1 следует, что вероятность развития РР ТОД существенно повышается при наличии ЛУ МБТ любого спектра ($I(x_i)=1,80$),

неполноценного основного курса химиотерапии ($I(x_i)=1,77$), стойкой утраты трудоспособности ($I(x_i)=1,47$) и хронических сопутствующих заболеваний других органов и систем ($I(x_i)=1,01$) при исходном заболевании туберкулезом. Большие остаточные изменения в органах дыхания были отнесены к среднезначимым факторам риска развития РР ТОД ($I(x_i)=0,60$).

Для отобранных 4 высокозначимых в развитии РР ТОД факторов риска со значением показателя $I(x_i) \geq 1,0$ составлена кодировочная таблица 2. Представлено ранжирование факторов по их значимости, определенной $I(x_i)$ их прогностических коэффициентов (ПК).

Таблица 2.

Ранжирование высокозначимых факторов риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания

Фактор риска	ЛУ МБТ любого спектра	Неполноценный основной курс химиотерапии	Стойкая утрата трудоспособности	Хронические сопутствующие заболевания других органов и систем
Значение $I(x_i)$	1,80	1,77	1,47	1,01
Значение ПК при наличии фактора	+6,2	+6,8	+7,0	+1,8
Ранговое место	1	2	3	4

Примечание: ПК-прогностический коэффициент, $I(x_i)$ -прогностическая мера Кульбаха.

Расчет вероятности развития РР ТОД при сочетании высокозначимых факторов риска методом последовательного анализа показал, что вероятность развития РР ТОД была выше 85% при одновременном сочетании трех и более высокозначимых факторов риска. Наибольшая вероятность РР ТОД - 92%. имеется при сочетании всех 4 высокозначимых факторов, вероятность 85% - при сочетании 3 факторов, включающих ЛУ МБТ любого спектра, неполноценный основной курс химиотерапии, стойкую утрату трудоспособности. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Вероятность развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания при сочетаниях высокозначимых факторов риска

Высокозначимые факторы риска*	Сочетания двух факторов	Вероятность развития РР, %	Сочетания трех и более факторов	Вероятность развития РР, %
фактор 1	фактор 1+ фактор 2	56	фактор 1+ фактор 2+фактор 3	88
	фактор 1+ фактор 3	63	фактор 1+ фактор 2+фактор 3+ фактор 4	92
фактор 2	фактор 2+ фактор 3	49	фактор 2+фактор 3+ фактор 4	59
фактор 3	фактор 3+ фактор 4	26	-	-
фактор 4	фактор 4+ фактор 1	9	-	-

Примечание: *Высокозначимые факторы риска при исходном заболевании туберкулезом: 1- ЛУ МБТ любого спектра, 2-неполноценный основной курс химиотерапии, 3-стойкая утрата трудоспособности, 4- хронические сопутствующие заболевания других органов и систем.

На основании полученных данных с количественной оценкой прогностической значимости каждого фактора риска и их сочетаний, построена шкала, отражающая степень риска развития РР ТОД. Каждому фактору риска в соответствии с установленной для него значимостью присваивался балл по значению показателя $I(x_i)$ и прогностического коэффициента (ПК) (высокозначимый - 2 балла, среднезначимый -1 балл, низкозначимый – 0 баллов). Шкала вероятности отражает градацию значимых в развитии РР ТОД факторов риска и их сочетаний и позволяет выделить три группы лиц: с высоким (>75%), средним (50-75%) и низким (<50%) риском развития РР ТОД. Высокий риск рецидива (неблагоприятный прогноз) определяется у пациентов с интегральным ПК более 15 (6 и более баллов); средний – с ПК от 8 до 15 (3-5 баллов); низкий – с ПК менее 8 (менее 3 баллов). Подобная балльная оценка по прогнозу различных патологических процессов применялась в ряде других исследований [Колесников П.Г., 2011]. К группе высокого риска развития РР ТОД могут быть отнесе-

ны лица, перенесшие туберкулез при влиянии сочетания трех и более высокозначимых факторов риска (вероятность развития рецидива превышает 75%). Группа среднего риска развития ПР – лица, перенесшие туберкулез с двумя высокозначимыми или среднезначимыми факторами риска (вероятность развития рецидива составляет 50-75%). Группа низкого риска развития ПР – лица, перенесшие туберкулез, не имеющие факторов риска или с низкокзначимыми факторами риска и их сочетаниями.

В пятой главе представлены результаты определения прогностической значимости факторов риска и их сочетаний в развитии ПР ТОД и прогнозирования ПР ТОД с применением последовательного анализа Вальда и байесовского метода. Значимыми при расчете критерия χ^2 для четырехпольных таблиц оказались 13 факторов риска при исходном заболевании туберкулезом. Факторы приведены в порядке убывания их значимости по отношению шансов с 95% доверительным интервалом.

Медико-биологические факторы:

- ЛУ МБТ любого спектра (ОШ=22,2; 95% ДИ 5,2-95,0);
- наркомания (ОШ=10,7; 95% ДИ 2,4-47,4);
- хронический алкоголизм (ОШ=8,7; 95% ДИ 3,5-21,7);
- ВИЧ-инфекция (ОШ=6,1; 95% ДИ 1,3-28,4);
- хронические сопутствующие заболевания других органов и систем (ОШ=3,7 95% ДИ 2,2-6,2);
- БОИ в органах дыхания после излечения (ОШ=3,2; 95% ДИ 1,9-5,6);
- стойкая утрата трудоспособности в связи с хроническими сопутствующими заболеваниями (ОШ=3,1; 95% ДИ 1,3-7,2).

Эпидемиологические и социальные факторы:

- пребывание в прошлом в местах лишения свободы (ОШ=5,8; 95% ДИ 2,9-11,7);
- контакт с бактериовыделителями (ОШ=5,5; 95% ДИ 2,4-12,5);
- отсутствие постоянного места работы у лиц трудоспособного возраста (ОШ=3,6; 95% ДИ 2,1-6,1);
- семейная неустроенность (ОШ=2,4; 95% ДИ 1,4-4,1).

Возрастно-половые факторы:

- возраст от 65 лет и старше (ОШ=3,2; 95% ДИ 1,2-8,5)
- мужской пол (ОШ=2,6; 95% ДИ 1,4-4,8).

В результате расчета прогностической значимости каждого из факторов, определенной показателями $I(x_i)$ и ПК, высокозначимыми

оказались 5 факторов из 13. Результаты расчетов приведены в таблице 4.

Таблица 4.

Высокозначимые факторы риска поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания

Факторы при исходном заболевании туберкулезом	Есть/ нет	Основная группа ПР ТОД (n=120), абс (%)	Группа сравнения Снятые с ДН (n=124), абс (%)	$P(x_i^j/A)$	$P(x_i^j/B)$	Р/Р	ПК	$I(x_i)$
ЛУ МБТ любого спектра	есть	32	2	0,27	0,02	16,62	12,2	1,68
	нет	88	122	0,73	0,98	0,74	-1,3	
Стойкая утрата трудоспособности	есть	40	7	0,33	0,05	5,90	7,71	1,27
	нет	80	117	0,67	0,943	0,71	-1,51	
Хронический алкоголизм	есть	37	6	0,31	0,05	6,42	8,07	1,23
	нет	83	118	0,69	0,95	0,73	-1,38	
Пребывание в прошлом в местах лишения свободы	есть	46	12	0,38	0,10	3,99	6,01	1,10
	нет	74	112	0,62	0,90	0,68	-1,66	
Хронические сопутствующие заболевания других органов и систем	есть	85	46	0,71	0,37	1,91	3,01	1,03
	нет	35	78	0,29	0,63	0,46	-3,33	

Примечание: $P(x_i^j/A)$, $P(x_i^j/B)$ - апостериорные вероятности ПР ТОД и его отсутствия при наличии/отсутствии воздействия фактора риска; Р/Р - отношение вероятностей; ПК - прогностический коэффициент; $I(x_i)$ -прогностическая мера Кульбаха, для высокозначимых факторов $I(x_i) \geq 1,0$. ДН-диспансерное наблюдение.

Из таблицы 4 следует, что вероятность развития ПР ТОД существенно повышается при наличии ЛУ МБТ любого спектра ($I(x_i)=1,68$), стойкой утраты трудоспособности ($I(x_i)=1,27$), хронического алкоголизма ($I(x_i)=1,23$), пребывания в прошлом в местах лишения свободы ($I(x_i)=1,10$) и хронических сопутствующих заболеваний других органов и систем ($I(x_i)=1,03$) при исходном заболевании туберкулезом. Большие остаточные изменения в органах дыхания были отнесены к среднезначимым факторам риска развития ПР ТОД ($I(x_i)=0,67$).

Для отобранных 5 высокозначимых в развитии ПР ТОД факторов риска со значением показателя $I(x_i) \geq 1,0$ составлена кодировочная таблица 5. Представлено ранжирование факторов по их значимости, определенной $I(x_i)$ их прогностических коэффициентов (ПК).

Таблица 5.

Ранжирование высокозначимых факторов риска развития поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания

Фактор риска	ЛУ МБТ любого спектра	Стойкая утрата трудо способности	Хронический алкоголизм	Пребывание в прошлом в местах лишения свободы	Хронические сопутствующие заболевания других органов и систем
Значение $I(x_i)$	1,68	1,27	1,23	1,10	1,03
Значение ПК при наличии фактора	+12,2	+7,7	+8,1	+6,0	+3,0
Ранговое место	1	2	3	4	5

Примечание: ПК-прогностический коэффициент, $I(x_i)$ -прогностическая мера Кульбаха.

Расчет вероятности развития ПР ТОД при сочетании высокозначимых факторов риска методом последовательного анализа показал, что вероятность развития ПР ТОД была выше 80% при одновременном сочетании двух и более высокозначимых факторов. Наибольшая вероятность ПР ТОД - 99% имеется при сочетании всех 5 высокозначимых факторов, вероятность 89% - при сочетании 2 факторов, включающих ЛУ МБТ любого спектра и хронический алкоголизм. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Вероятность развития поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания при сочетаниях высокозначимых факторов риска

Высокозначимые факторы риска*	Сочетания двух факторов	Вероятность развития ПР %	Сочетания трех и более факторов	Вероятность развития ПР %
фактор 1	фактор 1+ фактор 2	89	фактор 1+ фактор 2+ фактор 3	98
	фактор 1+ фактор 3	90	фактор 1+ фактор 2+ фактор 3+ фактор 4	99
фактор 2	фактор 2+ фактор 3	83	фактор 2+ фактор 3+ фактор 4	95
фактор 3	фактор 3+ фактор 4	76	фактор 2+ фактор 3+ фактор 4+ фактор 5	97
фактор 4	фактор 4+ фактор 5	68	фактор 1+ фактор 2+ фактор 3+ фактор 4+ фактор 5	99
фактор 5	фактор 1+ фактор 5	28		

Примечание: *Высокозначимые факторы риска при исходном заболевании туберкулезом: 1- ЛУ МБТ любого спектра, 2- хронический алкоголизм, 3-стойкая утрата трудоспособности, 4- пребывание в прошлом в местах лишения свободы, 5 –хронические сопутствующие заболевания других органов и систем

На основании полученных данных с количественной оценкой прогностической значимости каждого фактора риска и их сочетаний, построена шкала, отражающая степень риска развития ПР ТОД. К группе высокого риска развития ПР ТОД могут быть отнесены лица, перенесшие туберкулез, с сочетанием двух и более высокозначимых факторов риска (вероятность развития рецидива превышает 75%). Группа среднего риска развития ПР – лица, перенесшие туберкулез, с сочетанием двух среднезначимых или одного высокозначимого фактора риска (вероятность развития рецидива составляет 50-75%). Группа низкого риска развития ПР – лица, перенесшие туберкулез, не имеющие факторов риска или с низкосзначимыми факторами риска и их сочетаниями.

Использованный нами метод балльной оценки позволил на основе количественной оценки значимости отдельных факторов риска и их сочетаний получить простую прогностическую карту, удобную в заполнении, как для фтизиатров, так и специалистов общей лечебно-

профилактической сети. На основании прогностической карты можно оценить риск развития рецидива у конкретного пациента. Факторы риска расположены в ней в порядке убывания их значимости (таблица 7).

Таблица 7.

Карта прогнозирования индивидуального риска раннего и позднего рецидива туберкулеза органов дыхания

Для РР (факторы риска)	Значение (есть/нет)	Балл	Для ПР (факторы риска)	Значение (есть/нет)	Балл
ЛУ МБТ любого спектра	+/-	2	ЛУ МБТ любого спектра	+/-	2
Неполноценный основной курс химиотерапии	+/-	2	Стойкая утрата трудоспособности	+/-	2
Стойкая утрата трудоспособности	+/-	2	Хронический алкоголизм	+/-	2
Хронические сопутствующие заболевания других органов и систем	+/-	2	Пребывание в прошлом в местах лишения свободы	+/-	2
Хронический алкоголизм	+/-	1	Хронические сопутствующие заболевания других органов и систем	+/-	2
БОИ в ОД после излечения	+/-	1	Отсутствие постоянного места работы у лиц трудоспособного возраста	+/-	1
Семейная неустроенность	+/-	0	Контакт с бактериовыделителями	+/-	1
Отсутствие постоянного места работы у лиц трудоспособного возраста	+/-	0	Наркомания	+/-	1
Отсутствие противорецидивного лечения по показаниям	+/-	0	БОИ в ОД после излечения	+/-	1
Пребывание в прошлом в местах лишения свободы	+/-	0	Семейная неустроенность	+/-	0
			Мужской пол	+/-	0
			ВИЧ-инфекция	+/-	0
			Возраст от 65 лет и старше	+/-	0
Сумма баллов					

Заключение

Таким образом, выполненное исследование позволило разработать методику прогнозирования индивидуального риска рецидива ТОД, основанную на балльной оценке влияния значимых факторов риска и их сочетаний на лиц, перенесших туберкулез, которая, в свою очередь, дает возможность выделить группу пациентов с наибольшим, средним и минимальным риском развития рецидива. Это явилось главным итогом диссертационной работы.

ВЫВОДЫ

1. Корреляционный анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу в г. Москве выявил высокую степень прямой связи снижения заболеваемости с уменьшением частоты ранних ($K=0,63$) и поздних рецидивов туберкулеза ($K=0,78$). Снижение распространенности также коррелировало с уменьшением частоты ранних ($K=0,81$) и поздних рецидивов туберкулеза ($K=0,83$), что свидетельствует об улучшении эпидемиологической ситуации по рецидивам туберкулеза в г. Москве.

2. Установлено, что ранние рецидивы отличаются от впервые выявленного туберкулеза органов дыхания большей долей бактериовыделения (64,8% против 47,4%) ($p<0,05$) и множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (19,4% против 13,9%) ($p<0,05$), преобладанием хронической сопутствующей патологии (80,8% против 62,8%) ($p<0,05$) и стойкой утраты трудоспособности (20,8% против 7,9%) ($p<0,05$), что указывает на их более тяжелое клиническое течение по сравнению с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и большую эпидемиологическую опасность больных с ранними рецидивами.

3. Установлено, что поздние рецидивы отличаются от впервые выявленного туберкулеза органов дыхания большей долей бактериовыделения (63,2% против 47,4%), преобладанием в структуре клинических форм доли фиброзно-кавернозного (7,2% против 1,3%) и цирротического туберкулеза легких (6,0% против 0,5%) ($p<0,05$), что также указывает на их более тяжелое клиническое течение по сравнению с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и большую эпидемиологическую опасность больных с поздними рецидивами.

4. Доказано, что ведущим прогностически значимым фактором риска в развитии как ранних, так и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания является не характер остаточных посттуберкулезных

изменений в органах дыхания, а лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза любого спектра. Это указывает на необходимость адекватной терапии исходного заболевания туберкулезом органов дыхания с учетом лекарственной устойчивости возбудителя.

5. Установлено, что высокий риск развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания у лиц, перенесших туберкулез, (>75%) отмечается при сочетании лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза любого спектра и неполноценного основного курса химиотерапии, поздних рецидивов - при сочетании лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза любого спектра и хронического алкоголизма при исходном заболевании туберкулезом.

6. Разработанная методика прогнозирования индивидуального риска развития рецидива туберкулеза органов дыхания, основанная на балльной оценке влияния значимых факторов риска и их сочетаний на лиц, перенесших туберкулез, позволяет отнести пациента к одной из групп риска развития рецидивов: высокого (>75%), среднего (50-75%) и низкого (<50%). Мероприятия по профилактике рецидивов, в первую очередь, должны проводиться у лиц из групп высокого риска (>75%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лиц, перенесших туберкулез, необходимо заполнение карты прогнозирования индивидуального риска рецидива туберкулеза органов дыхания с целью определения тактики и длительности диспансерного наблюдения.

2. В медицинской документации необходимо указывать информацию о значимых факторах риска рецидива туберкулеза. Мероприятия по профилактике рецидивов, в первую очередь, должны проводиться у лиц из группы высокого риска (>75%).

3. При высоком риске рецидива туберкулеза органов дыхания (>75%), особенно с наличием лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза любого спектра при исходном заболевании туберкулезом вне зависимости от характера остаточных посттуберкулезных изменений, целесообразно продление диспансерного наблюдения на максимальный срок с проведением комплекса профилактических противотуберкулезных мероприятий, предусмотренных действующими нормативными документами.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ

1. Плиева, С.Л. Анализ рецидивов туберкулеза органов дыхания в городе Москве / С.Л. Плиева // Материалы IX Московской ассамблеи «Здоровье столицы», 16-17 декабря, 2010. – М., 2010. – С.161-162.
2. Плиева, С.Л. Анализ ситуации по рецидивам туберкулеза органов дыхания в городе Москве / С.Л. Плиева // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом», 20-22 октября, 2011. – Спб., 2011.- С.92-93.
3. Плиева, С.Л. О различиях клинической структуры ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания и впервые выявленных больных туберкулезом / С.Л. Плиева // Пермский медицинский журнал. – 2011.-т.28.№ 6. - С.31-35.
4. Плиева, С.Л. Основные факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания / С.Л. Плиева // Пермский медицинский журнал. - 2014. - т.30.№ 2.-С.43-49.
5. Плиева, С.Л. Особенности ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания (тезисы к докладу на IX Всероссийском съезде фтизиатров) // Туберкулез и болезни легких.- 2011.- №5.- С.112.
6. Плиева, С.Л. Особенности ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания / С.Л. Плиева, П.П. Сельцовский // Туберкулез и болезни легких. - 2011.-№ 6.- С.23-27.
7. Плиева, С.Л. Рецидивы туберкулеза / С.Л. Плиева, П.П. Сельцовский // Материалы III Ежегодного Всероссийского съезда по инфекционным болезням, 28-30 марта, 2011. - М., 2011.- С.289.
8. Плиева, С.Л. Своевременность выявления рецидивов туберкулеза органов дыхания / С.Л. Плиева // Материалы Всероссийской Научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом»,15-18 мая, 2011. - Спб., 2011. - С.117-119.
9. Плиева, С.Л. Характеристика рецидивов туберкулеза органов дыхания / С.Л. Плиева // Материалы конференции молодых ученых, посвященной 80-летию РМАПО.- М.,2010.- С. 82.
10. Плиева, С.Л. Характеристика рецидивов туберкулеза органов дыхания в современных условиях / С.Л. Плиева // Материалы науч-

но-практической конференции молодых ученых ЦНИИТ РАМН, посвященной Всемирному Дню борьбы с туберкулезом 26 марта, 2010. - М., 2010. - С.101.

11. Сельцовский, П.П. Профилактика поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания в медицинских организациях фтизиатрической службы и общей лечебной сети: учебно-метод. пособие / П.П. Сельцовский А.С. Свистунова, С.Л. Плиева, Е.М. Богородская-М.,2015.-32 с.

12. Сельцовский, П.П. Профилактика поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания в медицинских организациях фтизиатрической службы и общей лечебной сети: учебно-метод. пособие / П.П. Сельцовский, А.С. Свистунова, С.Л. Плиева-М.,2016.-30 с.

13. Сельцовский, П.П. Рецидивы туберкулеза органов дыхания / П.П. Сельцовский, С.Л. Плиева // Сб. научных трудов к 70-летию В.И. Литвинова.- 2011. - С.145-154.

14. Сельцовский, П.П. Факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания / П.П. Сельцовский, С.Л. Плиева, А.С. Свистунова // Туберкулез и социально значимые заболевания.- 2015.-№3-С.4-10.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БОИ	большие остаточные изменения
ГДН	группа диспансерного наблюдения
ДИ	доверительный интервал
ЛУ	лекарственная устойчивость
МБТ	микобактерия туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МОИ	малые остаточные изменения
ОЛС	общая лечебно-профилактическая сеть
ОПТИ	остаточные посттуберкулезные изменения
ОШ	отношение шансов
ПК	прогностический коэффициент
ПР	поздние рецидивы
РР	ранние рецидивы
ТОД	туберкулез органов дыхания
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость

Для заметок