

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СЛАЩЕВА

Дарья Максимовна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ  
ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

БРЫНЗА Наталья Семеновна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

ПЕТРУШИНА Антонина Дмитриевна

Тюмень – 2022

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Эпидемиология туберкулеза в Тюменской области, Российской Федерации и мире.....	14
1.2. Организация противотуберкулезной помощи детям в Российской Федерации.....	20
1.3. Применение инструментов бережливого производства для совершенствования работы медицинских организаций.....	29
1.4. Перспективы применения витамина D в детской фтизиатрии.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. База, программа, этапы исследования .....	39
2.2. Методы исследования.....	45
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РАБОТЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ .....	52
3.1. Основные показатели по туберкулезу в Тюменской области и Российской Федерации за 2014-2021 гг.....	57
3.2. Организация диспансерного наблюдения детей с латентной туберкулезной инфекцией в Тюменской области в 2014-2021 гг.....	71
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D, ПРОВОДИМЫХ В РАМКАХ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	83
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ.....	95
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ЗАТРАТ РАБОЧЕГО ВРЕМЕНИ ВРАЧА-ФТИЗИАТРА НА АМБУЛАТОРНОМ ПРИЕМЕ ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	115
ГЛАВА 7. ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА РЕГИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ...	120

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	133
ВЫВОДЫ .....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ .....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	147
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	176

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования.**

Стратегия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ликвидации туберкулеза (ТБ) ставит цель к 2035 году снизить на 95% смертность от ТБ и на 90% — заболеваемость (WHO, 2018). Российская Федерация (РФ) присоединилась к резолюции 67-й Всемирной Ассамблеи ВОЗ «WHA67.1 Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г.» (WHO, 2014). Данные статистики показывают, что эпидемическая ситуация по ТБ в РФ в последние годы улучшается, о чем свидетельствует динамика основных показателей: снижается заболеваемость, распространенность и смертность от ТБ среди взрослых (Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Игошина И.Ю., 2021; Сюнякова, Д.А., 2021) и детей (Аксенова В.А. и соавт., 2019; Нечаева О.Б., 2020). Однако отмечается рост доли пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП), что может оказать отрицательное влияние на эпидемический процесс в будущем (Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Игошина И.Ю., 2021; Сюнякова, Д.А., 2021).

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – это «состояние стойкого иммунного ответа, вызванного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза» (Аксенова В.А. и соавт., 2016; ВОЗ, 2018), риск развития ТБ при этом составляет 5-20% в зависимости от влияния различных факторов, важнейшим из которых является состояние иммунитета (ВОЗ, 2015; Salgame P. et al., 2015). ВОЗ обращает внимание на необходимость найти к 2025 г. новые средства для существенного снижения риска развития ТБ у лиц с ЛТИ (WHO, 2015). Дети с ЛТИ представляют собой потенциальный источник активного ТБ (Истомина Е.В., 2015), потому диспансерная работа с ними и контроль ЛТИ являются важнейшим разделом организации фтизиатрической

помощи, в противном случае, успехи, достигнутые в борьбе с ТБ в течение многих лет, будут утрачены. Обновленное сводное руководство ВОЗ по программному ведению случаев ЛТИ (ВОЗ, 2018) рекомендует национальным системам здравоохранения предусмотреть системы мониторинга ЛТИ среди населения и указывает на необходимость разработки инструментов регистрации, отчетности и оценки соответствующих показателей как основы принятия решений по реализации программы борьбы с ТБ и одного из приоритетных направлений научных исследований в этой области (Getahun H. et al., 2015). Государственная программа РФ «Развитие здравоохранения» (Правительство РФ, 2021) предусматривает работу по снижению заболеваемости ТБ, охране материнства и детства, развитию и внедрению информационных технологий в здравоохранении.

В связи с вышеизложенным актуальными являются исследования по совершенствованию организации выявления и диспансерного наблюдения детей с ЛТИ. Необходимо найти, научно обосновать и внедрить новые способы профилактики ЛТИ, в том числе используя организационные инструменты для своевременного и эффективного проведения превентивных мер. В обозначенных вопросах потенциально возможно применение методов бережливого производства для совершенствования организации работы противотуберкулезных медицинских организаций, а также использование витамина D в комплексе превентивного лечения ЛТИ, что отражено в работах, опубликованных в последние годы в научных медицинских изданиях.

### **Степень разработанности темы исследования.**

Анализ нормативно-правовой базы и литературы показал, что изменение походов к организации противотуберкулезной помощи для детей со временем затрудняет анализ качества проводимых профилактических мероприятий, не давая возможности сравнивать текущую ситуацию с опытом, полученным в прошлом (Шилова М.В., 2020). На сегодняшний день существует необходимость нивелировать противоречия в понятиях и подходах к различным аспектам оказания фтизиатрической помощи детскому населению, что особенно

актуально для детей, имеющих повышенный риск заболевания ТБ (Эргешов А.Э. и соавт., 2020). Термин «ЛТИ» не встречается в нормативно-правовых актах, регулирующих оказание противотуберкулезной помощи, но используется в отчетах и руководствах ВОЗ (WHO, 2015, 2018), клинических рекомендациях (Аксенова В.А. и соавт., 2016) и научных статьях (Корнева Н.В. и соавт., 2016; Чугаев Ю.П. и соавт., 2019; Sandgren A. et al., 2016).

В последнее время в фундаментальных и клинических исследованиях отмечена роль витамина D в борьбе с инфекционными заболеваниями, в том числе с ТБ (Huang, Shao-Jun et al., 2017; Zhang J. et al., 2019), что может быть реализовано при условии достаточного количества витамина D в организме (Захарова И.Н. и соавт., 2014). Дефицит витамина D широко распространен в мире (Древаль А.В. и соавт., 2017; Салухов В.В. и соавт., 2018; Heaney R.P., 2011). В РФ недостаточность и дефицит витамина D наблюдается во всех возрастных группах и в различных регионах (Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015; Союз педиатров России и др., 2018). Данные метаанализов говорят о связи между ТБ и дефицитом витамина D (Esposito S. et al., 2015; Huang, Shao-Jun et al., 2017). Другие исследования либо подтверждают эффективность витамина D при лечении ТБ (Ganmaa D. et al., 2012; Siswanto S. et al., 2015), либо говорят о том, что эффект также может быть связан с генетическими особенностями организма (Rashedi J. et al., 2014; Gupta A. et al., 2016), либо ставят его под сомнение (Xia, J. et al., 2014).

**Цель исследования:** совершенствование организации оказания медицинской помощи детям с латентной туберкулезной инфекцией на основе разработки и внедрения информационных технологий по прогнозированию развития туберкулеза и учету детей из групп повышенного риска.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать динамику основных показателей по туберкулезу у детей и взрослых в Тюменской области за 2014-2021 гг.
2. Провести анализ организации диспансерного наблюдения детей с латентной туберкулезной инфекцией в Тюменской области по данным

отчетных форм федерального статистического наблюдения №33 «Сведения о больных туберкулезом» и оценить эффективность мероприятий по профилактике дефицита витамина D, проводимых в рамках диспансерного наблюдения детей с латентной туберкулезной инфекцией.

3. На основе многофакторного анализа разработать и внедрить в первичное звено здравоохранения прогностическую модель оценки риска развития туберкулеза у детей.

4. Проанализировать затраты рабочего времени врачей-фтизиатров противотуберкулезной службы, осуществляющих амбулаторный прием детей с латентной туберкулезной инфекцией.

5. Научно обосновать и разработать регистр детей с латентной туберкулезной инфекцией для автоматизации процессов сбора, хранения, обработки и мониторинга данных о детях с латентной туберкулезной инфекцией.

#### **Научная новизна исследования.**

Впервые на уровне субъекта РФ (Тюменская область (ТО) дана оценка организации диспансерного наблюдения детей с ЛТИ по данным официальной статистики.

Впервые получены данные о низкой концентрации витамина D в сыворотке крови детей с ЛТИ города Тюмени. Доказано, что дополнительный прием колекальциферола в комплексе мероприятий по диспансерному наблюдению детей с ЛТИ положительно влияет на динамику туберкулиновых проб.

Впервые установлены анамнестические факторы риска, ассоциированные с формированием ЛТИ у детей, на основе которых разработана эффективная прогностическая модель (получено Свидетельство №2020615536 об официальной регистрации программы ЭВМ «Способ прогнозирования вероятности возникновения тубинфицирования у пациентов детского возраста (PrognTub)») и внедрена в медицинскую информационную систему (МИС) региона.

Проанализированы затраты рабочего времени врачей-фтизиатров, ведущих амбулаторный прием детей с ЛТИ.

На основе проведенного исследования разработан региональный регистр детей с латентной туберкулезной инфекцией (РДЛТИ) (получено Свидетельство №2022613800 об официальной регистрации программы ЭВМ «Учет детей с латентной туберкулезной инфекцией»), отвечающий современным требованиям к созданию регистров в медицинской сфере, их задачам по анализу, оценке и управлению при организации оказания детям противотуберкулезной помощи.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

Результаты анализа основных показателей по ТБ в ТО в 2014-2021 гг. и особенностей организации диспансерного наблюдения детей с ЛТИ определили основные направления для совершенствования организации фтизиатрической помощи детям из групп риска в регионе.

Получены данные о положительном эффекте применения колекальфицерола на динамику туберкулиновых проб в рамках диспансерного наблюдения детей с ЛТИ.

Создана и внедрена в МИС первичного звена здравоохранения прогностическая модель оценки риска развития ТБ, которая позволяет своевременно направить ребенка к фтизиатру.

Разработан РДЛТИ, направленный на сокращение потерь времени на приеме врача-фтизиатра и позволяющий решать задачи по персонализированному учету и мониторингу состояния здоровья детей с ЛТИ. К таким задачам относятся: анализ эпидемиологической ситуации, причин снижения качества медицинской помощи, эффективности превентивной терапии, фармакоэкономический анализ; поддержка принятия врачебных решений врача-фтизиатра; обеспечение преемственности между организациями, оказывающими первичную медико-санитарную помощь (ПМСП) детям, и противотуберкулезной службой; создание и ведение баз



данных для проспективных научных исследований; планирование организации специализированной медицинской помощи детям с ЛТИ.

На основе структуры регистра разработана программа для ЭВМ «Учет детей с латентной туберкулезной инфекцией», которая позволяет обеспечивать оперативный и ретроспективный контроль эффективности проводимых мероприятий в рамках диспансерного наблюдения детей с ЛТИ, а также принимать управленческие решения, что требуется для сокращения потерь рабочего времени на приеме врача-фтизиатра и оптимизации медицинских процессов при диспансерном наблюдении детей с ЛТИ.

### **Методология и методы исследования.**

В работе применен комплекс методов, соответствующих цели исследования: описательно-аналитический метод, организационно-правовой метод, наблюдение, математическое моделирование, метод контент-анализа, а также специальные (иммунодиагностические и лабораторные) и статистические методы. Настоящее исследование проводилось в ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России на кафедре общественного здоровья и здравоохранения института общественного здоровья и цифровой медицины. Основной базой изучения было амбулаторное детское отделение Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областной клинический фтизиопульмонологический центр» (ГБУЗ ТО ОКФЦ) в г. Тюмени, а также ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №8» г. Тюмени.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Основные тенденции показателей по туберкулезу среди детей и взрослых в последние годы определяют необходимость создания системы учета детей с латентной туберкулезной инфекцией в Тюменской области, регламентированной не только действующими нормативными документами, в соответствии с которыми формируют группы диспансерного наблюдения, но и учитывающей факторы, влияющие на эпидемический процесс,

индивидуальные особенности детей, а также позволяющей накапливать информацию и анализировать ее в длительной перспективе.

2. В Тюменской области дети с латентной туберкулезной инфекцией, находящиеся на диспансерном наблюдении, имеют низкий уровень 25-гидроксиколекальциферола в крови, от недостаточности до дефицита. Назначение витамина D данной диспансерной группе детей наряду с превентивной терапией в течение трех месяцев положительно влияет на динамику кожных туберкулиновых проб с антигеном туберкулезным рекомбинантным.

3. Прогностическая модель оценки риска развития туберкулеза имеет высокую чувствительность и специфичность при выявлении детей с высоким риском развития туберкулеза.

4. Региональный регистр детей с латентной туберкулезной инфекцией обеспечивает возможность выполнения задач по персонифицированному учету; мониторингу мероприятий в рамках диспансерного наблюдения, включая превентивное лечение и его эффективность; поддержке принятия решений врачом-фтизиатром; обеспечению преемственности между медицинскими организациями, оказывающими первичную медико-санитарную помощь детям, и фтизиатрической службой; и принятию управленческих решений руководителями противотуберкулезной службы.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования.**

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечена использованием в работе большого массива первичного материала, современных методов исследования и обработки полученных результатов. Методы статистической обработки результатов соответствуют поставленным задачам. Положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, аргументированы и являются результатом многоуровневого системного анализа.

Нормальность распределения значений исследуемых признаков проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные описательной

статистики, имеющие распределение, не отличающееся от нормального, представлены как средняя арифметическая и ее среднеквадратическое отклонение. Сравнение количественных данных в этом случае проведено с использованием t-критерия Стьюдента. В случаях, когда было получено распределение, отличное от нормального, описательная статистика представлена в виде медианы с указанием значений нижнего и верхнего квартилей (или 25% и 75% перцентилей) – Me [25; 75], а также минимального и максимального значения (min-max). Независимые совокупности при распределении, отличном от нормального, сравнивались посредством расчета U-критерия Манна-Уитни, зависимые совокупности – посредством критерия Уилкоксона. Точный критерий Фишера использован для сравнения качественных признаков. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты исследования используются в практической работе ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №8» г. Тюмени (акт внедрения от 27.08.2021 г.) и в ГБУЗ ТО ОКФЦ (акт внедрения от 14.07.2021 г.).

Полученные результаты включены в лекции и семинары для студентов, ординаторов, магистрантов и специалистов в области организации здравоохранения и общественного здоровья и врачей-педиатров, которые проходят циклы профессиональной переподготовки и повышения квалификации в ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (акты внедрения в учебный процесс от 15.12.2020 г.).

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Конгрессе «Человек и лекарство. Урал-2016» (г. Тюмень, 2016), IX Терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (г. Тюмень, 2017), 5-ой научно-практической конференции «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов и ординаторов» в рамках «Недели молодежной науки - 2018» (г. Тюмень, 2018), X Терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее

распространенных заболеваний внутренних органов» (г. Тюмень, 2018), Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки – 2019 «Section of medical students and young scientists» (г. Тюмень, 2019), 6-ой научно-практической конференции «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов и ординаторов» (г. Тюмень, 2019), Конгрессе «Человек и лекарство. Урал-2019» (г. Тюмень, 2019), Конгрессе «Человек и лекарство. Урал-2021» (г. Тюмень, 2021), Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки – 2022 (г. Тюмень, 2022), III международной научно-практической конференции «Эффективное управление в здравоохранении: проекция в будущее» (г. Тюмень, 2022).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 3 – в изданиях из перечня МБЦ, 2 – в изданиях из перечня ВАК/РУДН, 1 – монография. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

**Личный вклад автора.** Автор лично выполнил диссертационное исследование на всех этапах: проведен и написан обзор литературы по теме работы, как отечественных, так и зарубежных литературных источников; поставлены цель и задачи, определена структура исследования; проведен анализ статистических данных и учетно-отчетной документации, хронометраж; разработана прогностическая модель оценки риска развития ТБ у детей, структура РДЛТИ; проведена статистическая обработка, анализ, обобщение и интерпретация полученных результатов для написания и оформления рукописи. Основные результаты работы опубликованы в научных журналах и сборниках конференций, а также внедрены в практику и учебный процесс.

**Соответствие диссертации паспорту специальности.** Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения по п. 6, п. 14.

**Объем и структура работы.**

Диссертация изложена на 190 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Список литературы состоит из 227 источников, из них 135 отечественных и 92 иностранных. Работа иллюстрирована 55 таблицами и 24 рисунками, содержит 2 приложения.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология туберкулеза в Тюменской области, Российской Федерации и мире

Распространенность ТБ и клинические проявления его разнообразны, особенно это касается детского населения. Понимание эпидемиологии важно для разработки программ медицинской профилактики, диагностики, лечения ТБ. Эпидемиологическая ситуация в любом регионе характеризуется следующими показателями: инфицированность, заболеваемость, болезненность и смертность. Мировая статистика по ТБ формируется по рекомендации ВОЗ, в основе которой отдельно выделяют больных ТБ, лиц, которые контактируют с ними, а также лиц, подозрительных на ТБ [44].

В здравоохранении мира к важнейшим задачам относится контроль за распространением ТБ. Для этого ВОЗ использует понятие «бремя туберкулеза» («tuberculosis burden»), которое включает в себя заболеваемость и распространенность как эпидемиологические показатели. Следует учитывать, что реальные данные о заболеваемости, включая ТБ, расходятся с регистрируемыми данными [13] в зависимости от того, имеется ли в стране система диагностики, выявления и учета случаев ТБ среди населения, а также их эффективности. На уровне стран показатели заболеваемости ТБ сильно разнятся [112]. Данный показатель может различаться также в пределах регионов одной страны. ВОЗ оперирует понятием «заболеваемость туберкулезом» («tuberculosis incidence»), а также «оценочный уровень заболеваемости туберкулезом» («estimated tuberculosis incidence rate»), демонстрирующий расчетное количество случаев заболевания ТБ у населения, что должно соответствовать реальной эпидемиологической картине [158-161, 224].

ВОЗ сообщает о 10 миллионах новых случаев ТБ во всем мире среди всех возрастных групп в 2017 г., в том числе, 1 миллиона детей [163]. В структуре заболеваемости на возраст 15 лет и старше пришлось 90% случаев, на людей, живущих с ВИЧ – 9% (большинство из них живут в Африке). Две

трети случаев приходится на жителей Республики Индия (27% от общего числа заболевших), Китайской Народной республики, Республики Индонезия, Республики Филиппины, Исламской Республики Пакистан, Федеративной Республики Нигерия, Народной Республики Бангладеш и Южно-Африканской Республики. Эти страны входят в список тридцати стран, включая РФ, которые, по мнению ВОЗ, имеют высокое бремя ТБ и составляют 87% в структуре заболеваемости ТБ. Страны Европы и Америки в данной структуре составляют лишь 6% случаев [163]. Из этого следует, что в странах мира масштаб эпидемии ТБ весьма различен. Наименьшая заболеваемость отмечается в странах с высоким уровнем дохода ( $> 10$  на 100 тысяч человек), в странах с высоким бременем заболеваемости ТБ варьирует от 150 до 400 на 100 тысяч человек, в таких странах, как Южно-Африканская Республика и Республика Филиппины уровень заболеваемости превышает 500 случаев на 100 тысяч населения.

К 2021 г. оценочная общая заболеваемость ТБ в мире возросла и составила 10,6 миллионов впервые зарегистрированных случаев, детская заболеваемость – 1,2 миллионов [206]. Первое место по заболеваемости заняла Юго-Восточная Азия – 46% новых случаев зарегистрировано в этом регионе.

Одной из наиболее важных и серьезных проблем в борьбе с ТБ является ТБ, устойчивый к лекарствам. В 2017 г. выявлено 558 тысяч случаев ТБ, устойчивого к рифампицину – в первую очередь применяемому для лечения ТБ препарату. 82% от этого числа – случаи с МЛУ-ТБ. В общей заболеваемости в мире на долю МЛУ-ТБ приходится 3,6%, в случаях повторного заболевания – 17%. При этом около половины из них зарегистрировано в Республике Индия, Китайской Народной Республике и РФ – 24%, 13% и 10% соответственно. К 2019 г. доля МЛУ-ТБ возросла [113], в 2021 г. отмечают схожие тенденции, однако 42% случаев МЛУ-ТБ зарегистрировано в Индийской Республике, РФ и Исламской Республике Пакистан, а самые высокие показатели ( $>50\%$  лекарственно-устойчивого ТБ

среди пациентов, лечившихся ранее) выявлены в РФ и в ряде стран Восточной Европы и Центральной Азии [164].

Мировой показатель заболеваемости ТБ в последнее десятилетие снижается со средним темпом в 2% в год [163, 164]. Быстрее всего это происходит в странах Европы (среднегодовой темп снижения составляет 5%), в Африке (4%) и в РФ (5%). РФ входит в десятку стран, на долю которых приходилось 90% сокращения числа впервые зарегистрированных случаев ТБ [164]. Такая динамика достигнута за счет усиления мер по борьбе с ТБ и контроля за противотуберкулезными мероприятиями на государственном уровне.

Другой значимой проблемой, связанной с ТБ, является ВИЧ-инфекция. Случаи смерти от ТБ ВОЗ рассматривает отдельно среди людей с положительным ВИЧ-статусом и среди неинфицированных пациентов. В 2017 г. количество смертей от ТБ у ВИЧ-отрицательных пациентов снизилось до 1,3 миллионов, что на 29% ниже, чем в 2000 г. [166]. Также было отмечено сокращение количества смертей среди ВИЧ-положительных пациентов: в аналогичный промежуток времени смертность снизилась на 44% и составила 300 тысяч случаев. Среднегодовой темп снижения смертности от ТБ в мире оценивается приблизительно в 3% [163]. Наиболее быстро показатель снижается в Европе (на 11% в год) и Юго-Восточной Азии (на 4%). Для РФ среднегодовой темп снижения смертности от ТБ за период с 2013 по 2017 г. составил 13%. Тем не менее к 2021 г. отмечено некоторое увеличение количества смертей от ТБ в мире – 1,4 миллиона. При этом роста смертности среди людей, живущих с ВИЧ, не отмечено. ВОЗ связывает такую динамику с пандемией COVID-19 [164].

Показатель распространенности ТБ («tuberculosis prevalence») использовался ВОЗ для отчетов вплоть до 2015 г. и обозначал количество всех пациентов с ТБ, независимо от формы, на определенную дату. В основе расчета показателя лежали данные отдельных исследований и математическое моделирование [14]. После 2015 г. в стратегии по ликвидации ТБ показатель



перестали использовать в качестве одного из основных ввиду его неопределенности. Вместе с этим рекомендации ВОЗ использовать показатель распространенности в исследованиях, посвященных ТБ, для оценки реального бремени ТБ, остаются [94].

Во многих странах мира нет системы диспансерного наблюдения больных ТБ. Ведение таких пациентов включает лишь диагностику, лечение и регистрацию исхода лечения [14]. Чтобы оценить, насколько эффективно осуществляется выявление и диагностика ТБ в мире, ВОЗ следит за двумя показателями: участием в проведении таких мероприятий медицинских организаций (МО), не оказывающих противотуберкулезную помощь, и работой частных МО, негосударственных, религиозных и благотворительных организаций. Так, например, в государственных и муниципальных МО некоторых стран (Федеративная Республика Нигерия, Королевство Таиланд, Социалистическая Республика Вьетнам и др.) ежегодно регистрируют всего 5-8% новых случаев ТБ. В других странах, например, в Китайской Народной Республике и Исламской Республике Иран, на долю государственных МО приходится до 70% новых случаев ТБ. Частные МО впервые регистрируют от 6 до 29% случаев ТБ [14]. Для РФ данный показатель не походит, так как только специализированные МО ставят диагноз и регистрируют новые случаи ТБ [122]. С другой стороны, неспециализированные МО проводят медицинские осмотры, с помощью которых также выявляют больных ТБ в 60-70% случаев [114].

Динамика показателей, описывающих эпидемическую ситуацию по ТБ в РФ до 2020 г., характеризуется ежегодным, стабильным сокращением заболеваемости и распространенности ТБ у детей и взрослых, сокращением бактериовыделения и смертности. Однако, наблюдается рост доли пациентов, имеющих МЛУ-ТБ, а также доли ВИЧ-положительных пациентов, как среди впервые выявленных больных, так и среди контингентов [63, 74, 101, 109, 112]. В разрезе регионов самые высокие показатели по ТБ обычно регистрируются в Дальневосточном, Уральском (УФО), Сибирском федеральных округах

[101]. В УФО самые тяжелые с эпидемиологической точки зрения регионы – Свердловская и Курганская области. Многие показатели ТО превышают среднероссийские значения, тем не менее, данный субъект РФ считается субъектом, имеющим средний уровень пораженности населения ТБ и организации его выявления [63, 101, 109].

Отдельная проблема – это наличие ЛТИ у населения, в особенности у детей. Лица с ЛТИ имеют более высокий риск заболеть ТБ и потому требуют внимания со стороны системы здравоохранения [34]. Вопрос анализа распространенности ЛТИ у детей в РФ представляет сложность по причине отсутствия регистрации данного состояния как отдельного в формах официальной статистической отчетности [87, 89]. В этих формах, а также статистических материалах используются понятия «первичное инфицирование» и «гиперергические реакции» [28-32, 72, 97] у детей. Единственным источником информации служит годовая отчетная форма федерального статистического наблюдения №33 «Сведения о больных туберкулезом» и ее таблица 2400 «Диспансерная работа с 0, III, IV, VI группами учета», где указано, сколько детей 0-17 лет берут на диспансерный учет в соответствующую группу, количество детей, подлежащих химиопрофилактике, а также прошедших химиопрофилактическое лечение, количество выбывших, снятых с учета и остающихся на учете на конец отчетного периода [89]. Изменение порядка диспансерного наблюдения [82] и подходов к формированию групп учета также затрудняет анализ и прогноз динамики эпидемической ситуации по ЛТИ, что в итоге влияет на эффективность проводимых профилактических мероприятий в области детской фтизиатрии.

На сегодняшний день для осуществления контроля за состоянием здоровья детей, имеющих ЛТИ, регистрации и мониторинга каждого случая, повышения эффективности разрабатываемых мероприятий по предотвращению развития активного ТБ у детей, включающих диагностику, превентивное лечение, диспансерное наблюдение, а также оптимизацию

взаимодействия МО разных уровней – специализированных противотуберкулезных МО и МО, оказывающих ПМСП детям, требуется больше информации, имеющихся источников данных недостаточно, а, значит, существует необходимость создания информационной системы, учитывающей перечисленные аспекты профилактики ЛТИ у детей.

## **1.2. Организация противотуберкулезной помощи детям в Российской Федерации**

Первые попытки организовать противотуберкулезные мероприятия были предприняты представителями российской общественной медицины в конце XIX века и включали, в частности, ряд научно-обоснованных профилактических мер и учет случаев ТБ [102, 125]. Государственная организация работы по борьбе с ТБ берет начало 25 октября 1918 г., когда были определены ее главные принципы и созданы противотуберкулезные диспансеры, в задачи которых также входили своевременное выявление ТБ и экспертиза трудоспособности больных, и научно-исследовательские институты по изучению ТБ [69, 122, 125].

Развитие системы противотуберкулезной помощи детям началось в 1919-1930 гг. [69]. Основными событиями в этот период стали: использование пробы Пирке для массового скрининга детей на ТБ [103], вакцинация новорожденных от ТБ [9], использование внутрикожной аллергической пробы с туберкулином (пробы Манту) как метода иммунодиагностики [81]. В 1945 г. Каргаманов А.И. впервые использовал термин «ЛТИ» [103] для обозначения присутствия вирулентных МБТ в организме при отсутствии вызванных ими изменений в органах и тканях ребенка.

В результате в СССР была создана система диспансеризации населения, которая учитывала необходимость проведения превентивных мероприятий, мероприятий по выявлению и контролю распространения ТБ [20], выделения отдельных групп риска [37]. Флюорографическое обследование населения и массовая вакцинация БЦЖ позволили достичь значительного снижения показателей по ТБ к 1970-м гг. [62], а к 1989 г. – самых низких показателей заболеваемости ТБ детей в истории страны [63]. Успехи противотуберкулезной службы не могли закрепиться в течение кризисных 1990-х годов, что привело к резкому повышению заболеваемости и смертности к началу XXI века [63], что требовало принятия срочных мер для улучшения качества работы службы по борьбе с ТБ.

Началом в этом направлении стало принятие Федерального закона от 18.06.2001 N 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» [118] (ФЗ-77) – основного закона, которым руководствуется противотуберкулезная служба. ФЗ-77 дает определение основных понятий, определяет полномочия государства, регламентирует организацию противотуберкулезной помощи, определяет права, обязанности, ответственность лиц, на которых распространяется действие ФЗ-77.

Оказание противотуберкулезной помощи регламентировано Приказом Минздрава России от 15.11.2012 N 932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» [83]. Порядок статистического наблюдения ТБ прописан в Постановлении Правительства РФ от 25.12.2001 N 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» [77]. В соответствии с ним дети и подростки с измененной туберкулиновой чувствительностью подлежат регистрации и учету. Для организации мероприятий по раннему выявлению ТБ, вакцинации детей 0-17 лет и другим мерам установлены соответствующие требования [75].

О ситуации по ТБ в регионе говорит уровень заболеваемости детей, что делает данный показатель прогностически значимым [2, 4]. Дети с ЛТИ представляют собой потенциальный источник активного ТБ или «резервуар» [120, 189], потому работа с детьми из групп повышенного риска заболевания ТБ и контроль ЛТИ являются важнейшим разделом организации фтизиатрической помощи. По этой причине необходимо усовершенствовать систему эффективной профилактики и лечения ЛТИ у детей.

Федеральные клинические рекомендации определяют ЛТИ как «состояние стойкого иммунного ответа на антигены микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза» [40, 123], что не отменяет вероятность реактивации МБТ и развития заболевания, которая, как показывают исследования, составляет 5% в первый год инфицирования, а

пожизненный риск равен 10% по одним оценкам [107], по другим – 5-20% [160] в зависимости от влияния факторов, способных усилить шансы развития активного ТБ, важнейшим из которых является состояние иммунитета [99, 179].

Бессимптомное течение ТБ у детей отмечается более чем в половине случаев. Исходя из этого, иммунодиагностика является основным методом скрининга тубинфицирования у детей, что закреплено законодательно [85, 86], и проводится массово для выявления детей, впервые инфицированных МБТ, что также называют «вираж» туберкулиновых проб – конверсия отрицательной реакции в положительную, не связанную с вакцинацией против ТБ, или нарастание реакции на фоне поствакцинальной аллергии в течение года на 6 мм и более [40]); с гиперергическими и усиливающимися реакциями на туберкулин; отбора контингентов для противотуберкулезной прививки вакциной туберкулезной для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М) детей в возрасте 2 месяцев и старше, не получивших прививку в роддоме, и для ревакцинации вакциной БЦЖ и т.д. [84].

Для детей 1-7 лет иммунодиагностику проводят ежегодно, используя пробу Манту [85]. Препарат – аллерген туберкулезный очищенный жидкий в стандартном разведении (очищенный туберкулин Линниковой – ППД-Л), биологическая активность которого измеряется в туберкулиновых единицах [84]. Для ежегодной иммунодиагностики детей 8-17 лет используют пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [85], который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP-10 и ESAT-6. Не вакцинированным против туберкулеза проба Манту проводится 2 раза в год, начиная с возраста 6 месяцев [86].

Флюорографическое исследование органов грудной клетки используют для массового обследования подростков (15-17 лет) [85].

Применение пробы с АТР для массового скрининга введено с 2009 года [88], в целях повышения качества диагностики тубинфицирования у детей. Нужно помнить, что проба с АТР может быть отрицательной не только у

больных ТБ с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулезного процесса, но и у лиц на ранних стадиях инфицирования МБТ, а также на ранних стадиях заболевания активным ТБ [88]. В то же время действующие санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» [75] указывают на применение пробы Манту детей от 12 месяцев до 17 лет включительно.

Опыт научных исследований говорит о неоднозначности результатов, полученных при работе с пробой АТР. С одной стороны, многие ученые признают, что данный препарат безопасен, обладает высокой чувствительностью и специфичностью [39, 47, 48, 106, 107], а также информативностью результатов его применения [46, 108, 110], указывают на то, что проба АТР намного более эффективна, чем проба Манту [5, 46, 121, 124, 134], и по этим причинам ее следует использовать для массовой иммунодиагностики детей, начиная с 8 лет [2, 5]. Другая часть исследователей, наоборот, выступает за большую достоверность и чувствительность, а значит и эффективность, пробы Манту, в сравнении с пробой с АТР [35, 43, 55]. Аргументами в пользу данной точки зрения являются сообщения о непредвиденных побочных реакциях пробы [27, 45], невозможность выявления детей, находящихся в «раннем периоде первичной туберкулезной инфекции», что весьма значимо для профилактической работы [43, 61, 88, 130, 131]. Некоторые исследователи связывают увеличение доли детей 0-14 лет с впервые выявленным ТБ в наиболее тяжелых формах 2010-2019 гг. с применением пробы с АТР [129].

Результаты иммунодиагностики, в соответствии с Приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [86], должны быть зафиксированы в карте профилактических прививок (учетная форма N 063/у), в медицинской карте ребенка для образовательных учреждений (форма N 026/у), в истории развития

ребенка (форма N 112/у) и сертификате о прививках. Фиксируемая информация должна содержать не только сведения о результате проб и дате их проведения, но и данные об использованном препарате (серия, срок годности, производитель) [86]. По показаниям [3] также проводится индивидуальная иммунодиагностика с использованием кожной пробы с АТР.

После проведения скрининговых мероприятий отбирают детей, которым требуется консультация врача-фтизиатра в случае измененной туберкулиновой чувствительности, клинических проявлений, подозрительных на ТБ (вне зависимости от результатов иммунодиагностики), изменений, выявленных при флюорографии органов грудной клетки, положительных результатов микробиологического исследования [3]. Задача врача-фтизиатра – исключить заболевание ТБ и определить отсутствие показаний для диспансерного наблюдения или их наличие (в таком случае определяется также группа риска).

До 2020 г. работал нормативный документ, определяющий группы диспансерного наблюдения отдельно для детей и взрослых – Приказ Минздрава России от 21.03.2003 N 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [84]. По данному приказу в VI группу диспансерного учета (ГДУ) попадают дети и подростки, имеющие повышенный риск заболевания ТБ, которая подразделяется на подгруппы:

VI-A – ранний период первичной туберкулезной инфекции (выраж туберкулиновых реакций);

VI-B – ранее инфицированные дети и подростки с гиперергическая реакцией на туберкулин;

VI-B – усиливающаяся туберкулиновая чувствительность.

Повышенный риск заболевания ТБ имеют также дети и подростки, контактировавшие с источником ТБ [64, 90, 193]. В соответствии с приказом N 109 [84] врач-фтизиатр должен определить таких детей и подростков в IV ГДУ, которая подразделяется на две подгруппы:



IV-А – лица из семейных, родственных и квартирных контактов с бактериовыделителями, а также из контактов с бактериовыделителями в детских и подростковых учреждениях; дети и подростки, проживающие на территории туберкулезных учреждений;

IV-Б – лица из контактов с больными активным туберкулезом без бактериовыделения; из семей животноводов, работающих на неблагополучных по туберкулезу фермах, а также из семей, имеющих больных туберкулезом сельскохозяйственных животных.

Дети и подростки, у которых остаточные посттуберкулезные изменения выявлены впервые, должны наблюдаться в группе учета III-А [84], предназначенной для пациентов, имеющих риск рецидива ТБ вне зависимости от локализации.

В начале 2020 г. порядок диспансерного наблюдения изменился, так как в силу вступил новый Приказ Минздрава России от 13.03.2019 N 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16 – 17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 932н» [82]. Приказ утвердил новые правила организации диспансерного наблюдения за лицами из групп риска, включая лиц, прошедших лечение от ТБ, с подозрением на ТБ, контактировавшими с источником ТБ, больными ТБ.

По новым правилам разделения групп диспансерного наблюдения (ГДН) детей и взрослых не предусмотрено. Количество групп и их структура также претерпели изменения. Дети, наблюдавшиеся в VI ГДУ по старому приказу, теперь перешли в VI (А) ГДН, внутри которой нет разделения в зависимости от характера чувствительности к туберкулину и периода инфицирования [82, 128]. Дети из III-А ГДУ по новому Приказу переходят в VI (Б) ГДН, предназначенную для лиц, у которых остаточные посттуберкулезные

изменения выявлены впервые [82]. В IV (А) ГДН объединены лица с установленным контактом с источником ТБ, без указания на наличие бактериовыделения у источника инфекции [82].

С обновленным порядком диспансерного наблюдения детей из групп риска согласны не все специалисты: в научной литературе появились статьи, критикующие его [69, 128, 129, 131]. Исследователи отмечают, что после того, как пробу с АТР начали использовать массово для иммунодиагностики детей 8-17 лет, изменилось количество детей, взятых под диспансерное наблюдение. Так, произошел рост числа детей, наблюдающихся в III А ГДУ, при этом число детей VI А ГДУ сократилось [131]. Некоторые авторы на основе таких данных делают вывод о том, что детей, находящихся в раннем периоде ТБ инфекции, теперь выявляют несвоевременно [128, 129]. В других статьях такая динамика объяснена новыми возможностями диагностики, так как применение компьютерной томографии позволяет выявлять остаточные посттуберкулезные изменения более качественно [2, 5, 103].

Другим аспектом, вызывающим трудности и ограничения в работе врачей-фтизиатров, является осуществление диспансерного наблюдения детей из групп риска только с согласия родителей [69]. Применение принципа добровольности в данном вопросе может негативно сказаться на здоровье детей и эпидемической ситуации впоследствии.

Изменение подхода к диспансерному наблюдению и учету детей с ЛТИ затрудняет оценку качества профилактической работы противотуберкулезной службы в динамике, не позволяя проводить сравнение с данными предыдущих лет [128].

По итогам скрининга при подозрении на туберкулез ребенок должен быть обследован в противотуберкулезной МО с применением дополнительных методов обследования. В случае положительного результата пробы с АТР и теста на высвобождение ИФН- $\gamma$ , что означает наличие в организме ребенка активно метаболизирующих МБТ, констатируют наличие ЛТИ. В таком случае врачу-фтизиатру нужно решить, необходимо ли ребенку

превентивное лечение противотуберкулезными препаратами (ПТП). Такое лечение применяют с целью вторичной профилактики ТБ. Превентивное лечение или превентивная химиотерапия (ПХТ) в будущем в 5-7 раз снижает риск перехода ЛТИ в активный ТБ [40].

На данном этапе вопрос о том, какая схема ПХТ самая подходящая, все еще остается нерешенным. Выбор препаратов и возможные побочные эффекты от них в виде, главным образом, гепатотоксичности [194, 196, 207], оптимальные сроки лечения [7, 173, 174], а также возможные риски и преимущества ПХТ [191, 192] обсуждаются в современной научной литературе. Необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии у ребенка, факт его контакта с источником ТБ и другие индивидуальные особенности [7].

Анализ нормативно-правовой базы и литературы показал, подходы к организации противотуберкулезной помощи для детей и подростков менялись со временем. Это коснулось организации скрининга на ТБ, в частности, использования методов иммунодиагностики, а также организации и формирования ГДН. Эти изменения затрудняют анализ качества проводимых профилактических мероприятий, не давая возможности сравнивать текущую ситуацию с опытом, полученным в прошлом. Несмотря на то, что предотвращение распространения ТБ среди населения и диспансерная работа с группами риска, в особенности с детьми, является одним из наиболее значимых направлений работы противотуберкулезных МО [79, 128], диспансерное наблюдение детей с ЛТИ стало добровольным и требует согласия со стороны законных представителей [82].

Термин «ЛТИ» не используется в нормативно-правовых актах, регулирующих оказание противотуберкулезной помощи. В РФ была предпринята попытка разработать стратегию по ликвидации ТБ, работающую на государственном уровне, проект программы был опубликован на сайте Министерства Здравоохранения для обсуждения [91], но принят не был. Проект документа использует понятие «ЛТИ». Определение «ЛТИ»

используется в отчетах и руководствах ВОЗ [94, 99, 111, 162], Федеральных клинических рекомендациях [1, 40] и научных статьях [74, 49, 120, 173, 182, 215].

На сегодняшний день существует необходимость нивелировать противоречия в понятиях и подходах к различным аспектам оказания фтизиатрической помощи детскому населению – правовым, организационным, санитарно-гигиеническим и медицинским – что особенно актуально для детей, имеющих повышенный риск заболевания ТБ, с учетом возрастных особенностей и соблюдения прав пациентов.

Для уменьшения распространенности ТБ среди населения РФ требуется провести работу по усовершенствованию организации выявления и диспансерного наблюдения наиболее уязвимых групп населения – детей с ЛТИ [52]. Необходимо найти, научно обосновать и внедрить новые способы профилактики ЛТИ, в том числе используя организационные инструменты для своевременного и эффективного проведения превентивных мер. В обозначенных вопросах может иметь потенциал применение методов бережливого производства для совершенствования организации работы противотуберкулезных МО, а также использование витамина D в комплексе превентивного лечения ЛТИ, что отражено в работах, опубликованных в последние годы в научных медицинских изданиях [153, 175, 197, 211].

### **1.3. Применение инструментов бережливого производства для совершенствования работы медицинских организаций.**

Концепция бережливого производства (БП), была первоначально разработана для производственного процесса компании Toyota [145, 156], она получила свое развитие под названием «lean production» (или «lean management») в Америке [115] и в начале 2000-х годов пришла в Россию. Лидерами по внедрению бережливых технологий в свои процессы стали промышленные предприятия, транспортные компании и банки [38]. В систему здравоохранения БП вошло в 2016 году в ходе реализации национального пилотного проекта «Бережливая поликлиника» [18, 68]. Хотя наиболее активно БП внедряют в поликлиниках, МО, оказывающие специализированную медицинскую помощь, также осваивают технологии БП [80]. В Тюменской области 10 медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь, участвуют в проекте создания новой модели медицинской организации, в том числе ГБУЗ ТО ОКФЦ. Приоритетной задачей данной МО является повышение доступности и качества оказания фтизиатрической помощи, в том числе путем оптимизации технологических процессов и сокращения неэффективных потерь [33].

В литературе встречаются разные определения управленческой концепции БП [57, 115, 156, 181, 223]. В России разработаны и действуют ГОСТы по БП [21, 22], где понимается как «концепция организации бизнеса, ориентированная на создание привлекательной ценности для потребителя путем формирования непрерывного потока создания ценности с охватом всех процессов организации и их постоянного совершенствования через вовлечение персонала и устранение всех видов потерь» [21].

Актуальность БП для системы здравоохранения обусловлена тем, что МО вынуждены постоянно сокращать расходы и потери, одновременно повышая качество и безопасность услуг для пациентов [180]. Фокус на качество медицинской помощи и снижение расходов на ее оказание побудил

МО изменить конфигурацию своей системы управления, а также протекающих процессов и контроля качества, отдав предпочтение концепции БП [142], сущность которой состоит в неуклонном стремлении к устранению любых видов потерь и непрерывной оптимизации бизнес-процессов на каждом этапе создания продукта компании [57, 115]. МО широко применяют методы БП для повышения эффективности и качества оказания медицинской помощи [200].

Управленческая концепция БП – это, с одной стороны, философия, включающая в себя ценности и принципы БП [21, 22], одним из которых является соблюдение стандартов [71], с другой – совокупность управленческих практик, инструментов и методов [223]. В число восьми традиционных инструментов БП [71] входит стандартизация — один из методов БП, заключающийся в точном описании действий, порядка и правил осуществления деятельности, включая определение времени выполнения действия, последовательности операций и необходимого уровня запасов [22]. Применение метода стандартизации включает использование хронометража для анализа текущей работы. Метод позволяет определить, в каких действиях скрыты потери времени, и устранить их определения и устранения потерь времени [169, 204]. Использование хронометража является одним из инструментов для повышения эффективности работы МО, что дает возможность оптимизировать рабочее время врача-фтизиатра, участвующего в оказании медицинской помощи детям на амбулаторном этапе [36].

#### 1.4. Перспективы применения витамина D в детской фтизиатрии

В последнее время в фундаментальных и клинических исследованиях отмечена роль витамина D (холекальциферола) в борьбе с инфекционными заболеваниями, одним из которых является ТБ [198, 202, 203, 210, 212, 220].

Френсис Глиссон впервые дал описание рахита в 1650 г. как заболевания костей у детей и одним из факторов риска, по его мнению, был недостаток витамина D. В 1822 г. Анджей Снядецкий, врач из Польши, указал на взаимосвязь между недостатком солнечного света и рахитом [150]. Роль рыбьего жира в лечении рахита была определена в середине XIX разными учеными [58, 126, 201]. Долгое время, вплоть до 1980-х гг. витамин D считали только средством для лечения и профилактики рахита у детей [126, 225].

Открытие VDR-рецепторов к витамину D стало новым этапом в истории изучения холекальциферола. Многие ткани имеют такие рецепторы [127], следовательно, витамин D принимает участие в разнообразных биологических процессах. Масса исследований последних лет показывает связь между дефицитом витамина D (ДВД) в организме и развитием ряда заболеваний, а также метаболических нарушений [17, 60, 100]. Таким образом, витамин D участвует не только в фосфорно-кальциевом обмене, его роль значительно шире, чем представлялось ранее.

Витамин D принимает участие в развитии нервной системы и ее функционировании. Недостаток холекальциферола увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, например, гипертонической болезни [167]. С ДВД ассоциирована более высокая вероятность неблагоприятного исхода инфаркта миокарда, а также тяжесть атеросклероза. Исследования в эндокринологии выявили роль холекальциферола в регуляции углеводного и жирового обмена, что также может стать риском развития эндокринологических нарушений при ДВД. К таким нарушениям относятся сахарный диабет и ожирение [100, 127]. Витамин D играет значимую роль в работе иммунитета, врожденного и приобретенного. Изучена связь между

ДВД и восприимчивостью к вирусным и бактериальным инфекциям, тяжестью их течения, аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) и воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) [73, 98, 210].

Также изучена связь между дефицитом витамина D заболеванием ТБ [58, 139, 217]. У пациентов с ТБ прием витамина D заметно усиливает TLR2/1L- индуцированные ответы макрофагов [138, 151]. В ходе исследований установлено, что иммуномодуляторный эффект витамина D включает регуляцию деления Т-хелперов, модуляцию уровней профиля цитокинов, регулировку дифференцирования В-клеток и регуляцию эффектов интерферона [199]. С помощью витамина D осуществляется синтез антимикробных пептидов кателицидина и дефензина, оказывающих бактерицидный эффект [176]. В иностранной литературе описано, что витамин D влияет и на результаты туберкулиновых проб. Достаточный уровень витамина D в сыворотке крови защищает от конверсии (то есть перехода из отрицательного результата в положительный) пробы Манту [178, 186].

Холекальциферол принимает участие в работе иммунитета в форме 1,25-гидроксивитамина D, то есть активной форме, регулируя активность иммунной системы через различные механизмы. К примеру, МБТ имеют чувствительность к так называемым Toll-like (TLR или толл-подобным) рецепторам, которые, в свою очередь, стимулируют активность рецепторов к витамину D в моноцитах [205]. Выработка активной формы витамина D способствует активации антимикробного пептида кателицидина, в результате чего происходит внутриклеточное уничтожение МБТ. Кроме того, кателицидин подавляет активность вирусов (ретровирусов, аденовирусов, вируса простого герпеса) [144]. После попадания МБТ в организм человека продукция кателицидина лучше всего происходит в макрофагах. Предполагается, что кателицидин макрофагов может быть важным звеном врожденного иммунного ответа в раннем периоде инфицирования у людей [155]. Стимуляция TLR-рецепторов в макрофагах продуктами



жизнедеятельности микробов приводит к усилению превращения неактивной формы холекальциферола в активную. После активации толл-подобных рецепторов запускается процесс продукции дефензина-2 и кателицидина: эти два антимикробных пептида в значительной степени активируются 1,25-дигидроксивитамином D [148, 158].

Ключевая роль витамина D в иммунном ответе на МБТ состоит также в продукции LL-370 и стимулировании формирования фаголизосомы [147, 216]. Аутофагия и связанный с витамином D врожденный иммунитет продемонстрировали защитные свойства в борьбе с внутриклеточным инфицированием МБТ. Исследование Ёнгён подтверждает научные данные о том, в работе врожденного иммунитета, направленной на борьбу с бактериями, центральное место отводится антимикробным пептидам. Они уничтожают бактерии напрямую и опосредованно стимулируют иммунитет. Любопытно, что именно кателицидин человека является решающим компонентом, который связывает работу иммунитета при участии витамина D и аутофагию [154]. Научная работа выражает желание дальнейших исследований того, каким образом кателицидин регулирует врожденный иммунный ответ, для обеспечения разработки комбинированного лечения, включая антимикробные пептиды, коррекцию дефицита питания и традиционную ПХТ. Это может стать прорывом в терапии ТБ, особенно МЛУ-ТБ.

С другой стороны, холекальциферол взаимодействует с CD8aa лимфоцитами и естественными киллерами через их витамин D рецепторы. И те, и другие клетки выполняют значимую функцию по регулированию продукции цитокинов и защите от формирования аутоиммунных реакций [146]. Исследователи продемонстрировали, что 1,25-дигидроксивитамин D – возможный модулятор фенотипа Т-клеток: он снижает активность Т-хелперов 1 (Тх-1), которые отвечают за клеточный иммунный ответ, и, наоборот, усиливает гуморальный ответ Т-хелперов 2 [136, 137]. Последние данные дают понять, что поддержание баланса между про-(Тх1) и анти-(Тх2) воспалительным ответом является оптимальным для контроля ТБ, таким

образом, предположение о роли 1,25-дигидроксивитамина D может иметь важное значение [150, 182].

Пациенты с ТБ часто имеют более низкий уровень витамина D, чем здоровые люди. Одно из исследований показало, что у высокой доли лиц, контактировавших с больными ТБ, имеется низкий уровень 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D или кальцидиол) в сыворотке крови и выдвинуло идею, что достаточный уровень 25(OH)D защищает от конверсии туберкулиновой кожной пробы, таким образом, поддерживая гипотезу о том, что недостаток витамина D является риском развития туберкулеза [178].

Обзор нескольких наблюдений (Великобритания, Республика Индонезия, Республика Кения, Южно-Африканская Республика, Королевство Таиланд и др.) показал, что «в среднем у пациентов, больных ТБ в сыворотке крови наблюдается более низкий уровень витамина D, чем у здоровых людей. Взаимосвязь подтверждается в выборках в зависимости от возраста, пола, диеты, места проживания, этнической принадлежности, соответственно» [143, 149, 186, 190, 195].

Клинические данные об использовании витамина D в лечении ТБ опубликованы в нескольких научных работах. Добавление витамина D в терапию умеренного ТБ легких убедительно продемонстрировало значительную разницу конверсии анализов мокроты в сравнении с плацебо [187].

Исследование детей, больных ТБ, проведенное в Арабской Республике Египет, показало: дети, получавшие витамин D, демонстрировали более явные признаки клинического улучшения, чем дети, которые получали только ПТП, поэтому использование витамина D вместе с ПТП в терапии ТБ может сделать лечение детей более эффективным [208].

Существуют рекомендации по применению холекальциферола в качестве профилактического средства при бытовых контактах по ТБ, так как оно недорогое и его можно использовать, если ресурсы ограничены [197]. Достаточно принимать витамин D перорально, чтобы усилить иммунный

ответ к МБТ у лиц, которые контактировали с источником ТБ, *in vitro*. Опыт приема одной дозы холекальциферола в 2,5 мг показывает, что таким образом можно восполнить ДВД по крайней мере на 6 недель. Важно, что такая схема не вызывает побочного эффекта в виде гиперкальциемии. Учитывая это, подобная схема профилактики может быть использована в качестве эффективного, безопасного и недорогого метода защиты населения от ТБ [141].

Еще одно исследование показало, что, в целом, у детей с ЛТИ уровень витамина D в крови был ниже, чем у детей без ЛТИ. Однако, уровень витамина D не связан с частотой ЛТИ у детей до 5 лет, имеющих контакт по ТБ в анамнезе [221]. Исследование в Республике Индонезия выявило, что недостаток витамина D связан с повышенным риском развития ТБ у детей [175].

Данные метаанализов говорят о том, что есть связь между ТБ и витамином D. К примеру, в одном из них [213] дают заключение о том, что ДВД не следствие, а фактор риска ТБ, при этом указывают на необходимость дальнейших исследований, чтобы определить возможную эффективность холекальциферола для лечения и профилактики ТБ. Еще один метаанализ [211] приводит результаты обзора более 150 работ о взаимосвязи ТБ и ДВД. Главным выводом метаанализа стало выявление значимой связи между восприимчивостью к ТБ и концентрацией витамина D в организме. Другие метаанализы приходят к аналогичному заключению [140, 153]. Метаанализ ученых из Китайской Народной Республики [226], выражает сомнение в такой взаимосвязи. По их результатам использовать в лечении ТБ холекальциферол безопасно, риск осложнений при этом не увеличивается, но эффективность витамина D здесь сомнительна. Многие другие работы в целом заключают либо о связи эффективности использования холекальциферола при лечении ТБ с индивидуальными генетическими особенностями пациента [115, 166, 183, 218, 227], либо в общем находят витамин D эффективным в терапии ТБ [38, 152, 172, 185, 209, 222], либо результаты исследований в этом вопроса

остаются сомнительными [214] или требующими дальнейших исследований [170].

Так называемые «внекостные» или «плейотропные» функции холекальциферола могут быть реализованы только при условии его достаточного количества в организме. Чтобы измерить его, в настоящее время ориентируются на концентрацию в сыворотке крови метаболита холекальциферола – 25(OH)D. Последние версии клинических рекомендаций учитывают обширные данные современных исследований и предлагают считать концентрацию 25(OH)D 30 нг/мл (75 нмоль/л) и выше как нормальную. Недостаточность витамина D рассматривается в пределах от 20 до 30 нг/мл (51-75 нмоль/л), а дефицит – менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) [58, 60].

В мире проведено множество эпидемиологических исследований для определения обеспеченности населения витамином D и распространенности его дефицита среди разных групп населения [105]. Выводы, сделанные в таких исследованиях, указывают на повсеместную распространенность ДВД: проблема распространена и в северных, и в южных широтах, уровень инсоляции при этом не имеет значения [17, 100, 126, 165, 168, 171, 219]. Недостаточность и ДВД обнаружена в исследованиях, проведенных в разных регионах РФ среди всех возрастов [23]. В Северо-Западном регионе РФ установлен недостаток и ДВД у населения вне зависимости от возраста [117].

Многие дети недостаточно обеспечены холекальциферолом [42]. Многоцентровое исследование, проведенное в 2013–2014 гг. выявило распространенность ДВД и недостаточности витамина D у 48-90,8% детей раннего возраста. У детей третьего года жизни нормальный уровень витамина D обнаружен только в 10% случаев [59]. В Архангельской области лабораторные исследования показали наличие концентрации 25(OH)D более 30 нг/мл у 56% детей младше 3 лет. С возрастом концентрация 25(OH)D падает [65]. Данные из Екатеринбурга сходны: среди детей младшего возраста почти половина недостаточно обеспечена витамином D – 49,2%. Исследователи уточняют, что к третьему году жизни вероятность ДВД увеличивается, а дети

в возрасте до года лучше всего обеспечены холекальциферолом [15, 26]. В Казани провели похожее исследование. Были обследованы дети раннего возраста и школьники. Зимой в 85–88% случаев концентрация 25(OH)D снизилась. [51]. У детей первого года жизни также наблюдается нехватка витамина D, при этом больше всего это касается детей на грудном вскармливании [50]. На юге Республики Башкортостан недостаточность и дефицит холекальциферола выявлены у большинства младших школьников [116]. Более 70% детей и 88,3% подростков Амурской области также страдают от недостатка витамина D. С возраста 2 лет отмечается падение уровня витамина D [11]. У дошкольников г. Тюмени также часто встречается дефицит и недостаточность витамина D вне зависимости от времени года, а доля детей с нормальным уровнем витамина D с возрастом снижается [105].

Взаимосвязь снижения концентрации 25(OH)D с возрастом, вероятно, обусловлена устаревшим подходом врачей-педиатров, руководствующихся старыми методическими рекомендациями по предотвращению рахита, где профилактическая доза препарата холекальциферола составляет всего 500 МЕ [92]. Только в течение первого года жизни педиатры назначают витамин D детям, в то время как ребенку необходимо получать витамин D и в дальнейшем [65].

Новые данные об участии холекальциферола в работе организма и поддержании здоровья заставили по-новому взглянуть на это вещество и увидеть, насколько обширна его роль. Современные исследования вскрыли проблему повсеместного ДВД, особенно у детей. Для РФ проблема также оказалась весьма актуальна. Решение проблемы ставит задачи по разработке новых подходов к ликвидации ДВД у детей. Необходимо продумать меры по массовому обеспечению детей витамином D в достаточном количестве, что позволит проводить своевременную профилактику многих патологических состояний у детей, что в конечном счете отразится на здоровье населения региона [105].

Вопрос взаимосвязи ДВД и ТБ, а также эффективности применения витамина D в терапии ТБ окончательно не решен, так как результаты различных исследований в этой области не дают однозначного ответа. Тем не менее, многие работы указывают на то, что распространенный ДВД у детей делает их уязвимыми к ТБ. В таком случае, целесообразно проводить дальнейшие исследования и использовать холекальциферол для детей, имеющих ЛТИ, в их превентивном лечении, особенно если у них установлен ДВД.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. База, программа, этапы исследования

Исследование выполнено в ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России на кафедре общественного здоровья и здравоохранения института общественного здоровья и цифровой медицины. Исследование проводилось с 2017 по 2021 гг. в пять этапов и включало общие, специальные и статистические методы исследования. Дизайн исследования в соответствии с задачами представлен в Таблице 2.1.

**Базы исследования:**

1. Основной базой на всех этапах исследования был ГБУЗ ТО ОКФЦ – МО ТО, оказывающая специализированную, в том числе, высокотехнологичную медицинскую помощь больным ТБ и при подозрении на ТБ.

2. На базе ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №8» г. Тюмени, оказывающей ПМСП, реализован третий этап работы, заключающийся в разработке и внедрении прогностической модели оценки риска развития ТБ у детей.

**Объекты исследования:**

1. Дети с ЛТИ, находящиеся под диспансерным наблюдением в ГБУЗ ТО ОКФЦ.

2. Здоровые дети из городского населения ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №8» г. Тюмени, подлежащего осмотрам.

3. Врачи-фтизиатры ГБУЗ ТО ОКФЦ, осуществляющие амбулаторный прием детей с ЛТИ.

Таблица 2.1 – Программа исследования

№ этапа	Задачи исследования	Методы исследования	Единицы измерения и объем исследования	Источники информации
1	Проанализировать динамику основных показателей по ТБ у детей и взрослых в ТО за 2014-2021 гг.	Описательно-аналитический метод	Показатели заболеваемости, распространенности, смертности от ТБ, диагностики и выявления ТБ, профилактической работы и др. за 2014-2021 гг. (n=714)	Информационные бюллетени ГБУЗ ТО ОКФЦ, статистические материалы Федерального центра мониторинга противодействия распространению ТБ в РФ, данные Росстата
2	Провести анализ организации диспансерного наблюдения детей с ЛТИ в ТО по данным отчетных форм №33 «Сведения о больных туберкулезом» и оценить эффективность мероприятий по профилактике дефицита витамина D, проводимых в рамках диспансерного наблюдения детей с ЛТИ	Описательно-аналитический метод	Показатели диспансерной работы с детьми, имеющими ЛТИ, за 2014-2019, 2020-2021 гг. (n=204)	Годовые отчетные формы №33 «Сведения о больных туберкулезом» по ТО, данные Росстата
		Описательно-аналитический, статистический метод, иммунодиагностика, лабораторные методы	Дети с ЛТИ, состоящие на диспансерном учете в ГБУЗ ТО ОКФЦ в 2016-2019 гг.: 1. Основная группа (n=74) – дети, получавшие витамин D; 2. Группа сравнения (n=45) – дети, не получавшие витамин D	Учетные формы 112/у «История развития ребенка» в ГБУЗ ТО ОКФЦ
3	На основе многофакторного анализа разработать и внедрить в первичное звено здравоохранения прогностическую модель оценки риска развития ТБ у детей.	Математическое моделирование, статистический метод	Дети с ЛТИ, состоящие на диспансерном учете в ГБУЗ ТО ОКФЦ (n=317) и дети без ЛТИ (n=622) из ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №8»	Учетные формы 112/у «История развития ребенка»
			Детское население, прикрепленное к ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №8» (n=843)	Прогностическая модель оценки риска развития ТБ, внедренная в МИС ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №8»
4	Проанализировать затраты рабочего времени врачей-фтизиатров противотуберкулезной службы, осуществляющих амбулаторный прием детей с ЛТИ	Наблюдение, статистический метод	Рабочее время врача-фтизиатра (n=1966 минут)	Хронокарта учета рабочего времени врача-фтизиатра на амбулаторном приеме детей с ЛТИ



№ этапа	Задачи исследования	Методы исследования	Единицы измерения и объем исследования	Источники информации
5	Научно обосновать и разработать регистр детей с ЛТИ, для автоматизации процессов сбора, хранения, обработки и мониторинга данных о детях с ЛТИ	Описательно-аналитический метод, организационно-правовой метод, контент-анализ	Отечественные и зарубежные публикации, нормативно-правовые акты, клинические рекомендации (n=54)	Базы данных Elibrary, Pubmed и Medline, официальный сайт ВОЗ, электронная справочно-правовая система

**Предметы исследования:** основные показатели по ТБ в ТО и РФ; показатели диспансерной работы с детьми, имеющими ЛТИ; результаты туберкулиновых проб наблюдаемых детей с ЛТИ, концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови и показатели фосфорно-кальциевого обмена основной группы детей с ЛТИ; анамнестические факторы риска у детей с ЛТИ и здоровых детей; рабочее время врачей-фтизиатров ГБУЗ ТО ОКФЦ, осуществляющих амбулаторный прием детей с ЛТИ.

На первом этапе работы проведен анализ основных показателей по ТБ в ТО и РФ, включая показатели заболеваемости и распространенности ТБ у детей и взрослых (в том числе МЛУ-ТБ, ТБ с ВИЧ-инфекцией, ТБ с бактериовыделением), смертности от ТБ, диагностики и выявления ТБ, профилактической работы и др. за 2014-2021 гг.

На втором этапе проведен анализ данных отчетных форм федерального статистического наблюдения по ТО № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (утверждены Приказом Росстата от 31.12.2010 N 483 (ред. от 27.12.2016) «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения») за период 2014-2021 гг. Данные отчетных форм, выраженные в абсолютных числах, рассчитаны на 100 тысяч соответствующего населения для сравнения и анализа. Данные о численности населения взяты предоставлены Федеральной службой государственной статистики (Росстат).

Далее проведена оценка эффективности проведенных мероприятий по профилактике дефицита витамина D у детей, находившихся на диспансерном учете и получавших профилактическое лечение ПТП в ГБУЗ ТО ОКФЦ в период с 2016 по 2019 гг. по поводу измененной туберкулиновой чувствительности (ЛТИ). Эти дети были разделены на две группы – основную (n=74) и группу сравнения (n=45).

Критериями включения в исследование служили:

- возраст 2-17 лет;
- наличие измененной туберкулиновой чувствительности;
- диспансерное наблюдение в IV-А, IV-Б, VI-А, VI-Б, VI-В ГДУ;
- отсутствие клинических, рентгенологических и бактериологических признаков наличия активного ТБ;
- назначение профилактического лечения противотуберкулезными препаратами;
- отсутствие иммунодефицитных состояний;
- отсутствие терапии генно-инженерными препаратами в анамнезе;
- информированное добровольное согласие законного представителя ребенка до 15 лет, либо информированное добровольное согласие ребенка 15 лет и старше.

Критериями исключения являлись:

- возраст до 2 лет и старше 17 лет;
- нормальная реакция на туберкулиновую пробу;
- наличие клинических, рентгенологических и бактериологических признаков активного ТБ;
- клиническое излечение активного ТБ;
- диспансерное наблюдение в 0, I, II, III, V ГДУ;
- иммунодефицитные состояния;
- терапия генно-инженерными препаратами в анамнезе;
- отказ законного представителя ребенка до 15 лет, либо отказ ребенка 15 лет и старше от участия в исследовании.

Верификация диагноза основывалась на результатах клинических, серологических, рентгенологических исследований.

Дети из группы сравнения (n=45) не были обследованы на предмет обеспеченности витамином D и не получали препараты витамина D, но получали стандартное превентивное лечение ПТП. Отбор детей для группы сравнения произведен по методу пара-копий. Детям из основной группы (n=74) перед началом лечения проведены лабораторные исследования крови и мочи: определение уровня 25(OH) в сыворотке крови для оценки обеспеченности организма ребенка витамином D; определение кальция общего и кальция ионизированного в сыворотке крови, определение кальций-креатининового соотношения в разовой порции мочи для оценки фосфорно-кальциевого обмена.

Всем детям в обеих группах было назначено профилактическое лечение ПТП согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей», 2016 г. [40], 2 ПТП сроком на 6 месяцев. Она включала применение изониазида в дозе 10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут) и пиперазинамида – 20-30 мг/кг/сут (не более 1500 мг/сут).

После определения обеспеченности витамином D детям в основной группе была назначена доза препарата витамина D в соответствии с результатами анализов и рекомендациями Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», 2018 [58]: при дефиците – 3000 МЕ в сутки (при тяжелом дефиците – 4000 МЕ в сутки), при недостаточности – 2000 МЕ в сутки, сроком на 3 месяца, а затем был проведен повторный контроль уровня витамина D.

Детям, у которых концентрация 25(OH)D была выше 30 нг/мл, назначали препарат в профилактической дозировке – 1000 МЕ в сутки. Во всех случаях контроль 25(OH)D и другие исследования проводились повторно спустя 3 месяца после назначения препарата витамина D. В качестве препарата был выбран водный раствор колекальциферола, который всасывается лучше,

чем масляный раствор [60]. Эффективность получаемого лечения оценивалась между основной группой детей, получающих витамин D, и группой сравнения, где дети не принимали витамин D, по динамике туберкулиновых проб до и после лечения ПТП.

Диагноз по МКБ-10 «R76.1 Аномальная реакция на туберкулиновую пробу» устанавливался на основании анамнеза, физикального обследования, лабораторных исследований, иммунодиагностики, инструментальных исследований.

Третий этап заключался в создании прогностической модели оценки риска развития ТБ у детей. В ходе работы были проанализированы данные анамнеза детей с ЛТИ (n=317), взятые из формы 112/у «История развития ребенка», а также здоровых детей (n=622). Выделены анамнестические факторы, которые могут иметь значение для прогноза риска развития ТБ. Для построения модели были использованы две методики: бинарная логистическая регрессия и дискриминантный анализ.

На четвертом этапе для анализа организации работы врачей-фтизиатров на амбулаторном приеме детей с ЛТИ в сентябре 2021 года на базе ГБУЗ ТО ОКФЦ проведено наблюдение десяти рабочих дней врача-фтизиатра, осуществляющего амбулаторный прием детей, с использованием одного из инструментов бережливого производства – хронометража. Результаты исследования занесены в наблюдательный лист (хронокарту) с фиксацией продолжительности каждого действия врача с помощью секундомера. Анализ выявления потерь времени на приеме врачом-фтизиатром выполнен при помощи диаграммы Ямазуми [24].

Пятый этап работы – создание основы для РДЛТИ, для чего был проанализирован опыт создания и работы регистров в здравоохранении, отраженный в нормативно-правовых актах и научных публикациях. В анализ вошли 54 литературных источника, найденных в научных базах данных (Medline, Elibrary), ресурсах ВОЗ, юридических справочно-правовых системах. В контент-анализ вошли 16 источников, имеющих полный текст.

## 2.2. Методы исследования

В работе применен комплекс методов, соответствующих цели исследования: описательно-аналитический метод, организационно-правовой метод, наблюдение, математическое моделирование, метод контент-анализа, а также специальные (иммунодиагностические и лабораторные) и статистические методы.

### 2.2.1. Иммунодиагностика

При ЛТИ результаты иммунодиагностики положительные. В РФ для массового скрининга на выявление туберкулезной инфекции у детей используют иммунодиагностику [156]. На втором этапе настоящего исследования у детей с ЛТИ проведена оценка динамики пробы с АТР, которая в стандартном разведении представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT и включает в себя два компонента, характерных для вирулентных штаммов МБТ, но отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ. Действие препарата АТР основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для МБТ антигены. Проба в результате может быть [40]:

1) отрицательная – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции» до 2-3 мм (возможно в виде «синячка»);

2) сомнительная – при наличии гиперемии любого размера без папулы;

3) положительная – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

Положительная реакция может быть:

1) слабо выраженной – инфильтрат менее 5 мм;

2) умеренно выраженной – инфильтрат 5-9 мм;

3) выраженной – инфильтрат 10 мм и более;

4) гиперергической – инфильтрат 15 мм и более, при везикулонекротических изменениях и (или) лимфангоите, лимфадените размер инфильтрата – любой.

Динамика результатов пробы с АТР после трех месяцев превентивного лечения у наблюдаемых детей с ЛТИ оценивалась по следующим категориям:

Отрицательная/ сомнительная (гиперемия) реакция

Уменьшение размера папулы более чем на 50%

Уменьшение размера папулы на 25-50%

Уменьшение размера папулы менее 25%

Размер папулы не изменился

Размер папулы увеличился

### **2.2.2. Лабораторные исследования**

1. Определение уровня 25(ОН)D в крови методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа для оценки обеспеченности организма ребенка витамином D. Данный иммунотест используется для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения общего 25(ОН)D в сыворотке и плазме крови человека.

В соответствии с национальной программой «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [40], выраженный ДВД определен при концентрации 25(ОН)D менее 10 нг/мл, ДВД – 11-20 нг/мл, недостаточность – 21-29 нг/мл. Нормальная концентрация 25(ОН)D – от 30 нг/мл и выше [58].

2. Концентрация кальция общего в сыворотке крови определена с помощью калориметрического метода с арсеназо III. Уровень кальция ионизированного получен с помощью расчетов. Активность щелочной фосфатазы определена методом оптимизации DGКС (Германской Ассоциации по Клинической Химии), а также определение кальций-креатининового соотношения в разовой порции мочи для оценки фосфорно-кальциевого обмена. Разовая порция мочи была выбрана вместо суточной, так как сбор мочи в течение суток для оценки усредненной суточной экскреции кальция с мочой сложен для некоторых пациентов, в особенности, детей младшего возраста. Поправка на уровень креатинина в моче позволяет повысить

точность оценки степени кальциурии. Оценка данных показателей проводилась по общепринятым возрастным нормам [41].

Значения нормы в пробах:

В сыворотке и плазме для взрослых 2,02 – 2,60 ммоль/л

В сыворотке и плазме у детей до 1 месяца 1,75 – 2,87 ммоль/л

В сыворотке и плазме у детей от 1 месяца до 1 года 1,75 – 2,87 ммоль/л

В моче 2,5 – 6,2 ммоль/сутки.

Концентрация кальция ионизированного рассчитывалась по формуле:

$$Ca(i) = \frac{(Ca \times 24) - \left(\frac{ОБ}{30}\right)}{\left(\frac{ОБ}{10}\right) + 6} \times 0,25,$$

где Ca(i) – кальций ионизированный (ммоль/л); Ca – кальций общий (ммоль/л); ОБ – содержание в крови общего белка (г %).

Для количественного определения *in vitro* активности щелочной фосфатазы в сыворотке и плазме использовался метод, который является разновидностью оптимизированного стандартного метода в соответствии с рекомендациями DGKC (Германское Общество Клинической Химии).

Для количественного определения концентрации креатинина в моче был использован кинетический метод Яффе: в щелочной среде креатинин реагирует с пикратом натрия с образованием окрашенного комплекса. Референсные значения для соотношения кальция и креатинина в разовой порции мочи представлены в таблице 2.2 [41].

Таблица 2.2 – Референсные значения кальций/креатинин отношения

Возраст	соотношение кальция к креатинину, ммоль/ммоль
0 - 6 мес.	0,1 - 2,6
6 - 12 мес.	0,09 - 2,2
1 - 2 года	0,07 - 1,5
2 - 3 года	0,06 - 1,4
3 - 5 лет	0,05 - 1,1
5 - 7 лет	0,04 - 0,8
7 - 10 лет	0,04 - 0,7
10 - 17 лет	0,04 - 0,6
Старше 17 лет:	
мужчины	0,03 - 0,7
женщины	0,03 - 0,93

### **2.2.3. Наблюдение с использованием инструмента бережливого производства – хронометража.**

Исходя из информации, получаемой в результате изучения затрат рабочего времени врача-фтизиатра, были определены основные ценности и потери на амбулаторном приеме детей с ЛТИ. Ценность – это совокупность свойств медицинской услуги, вызывающих у пациента чувство удовлетворенности ее оказанием (общение врача с пациентом, осмотр, получение рекомендаций и др.). Потеря – любое действие, в результате которого ценность не создается, но тратятся ресурсы. Потери, без которых невозможно обойтись, но возможно сократить (работа с МИС, изучение и оформление медицинской документации, соблюдение санэпидрежима и др.) – это потери 1 рода; действия, не создающие ценности, без которых можно обойтись, поэтому они должны быть полностью исключены из процесса (лишние перемещения, простои, общение с медицинским персоналом во время приема и др.) – это потери 2 рода.

Пример наблюдательного листа (хронокарты) индивидуальной фотографии рабочего времени работы врача-фтизиатра представлен в Приложении 1.

### **2.2.4. Статистические методы исследования**

База данных исследования сформирована на персональном компьютере. Использованы программы: Microsoft Excel 2010 и «STATISTICA 12» (Statsoft, США). С их помощью проведена статистическая обработка данных и их анализ.

Нормальность распределения значений исследуемых признаков проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные описательной статистики, имеющие распределение, не отличающееся от нормального, представлены как средняя арифметическая и ее среднеквадратическое отклонение. Сравнение количественных данных в этом случае проведено с использованием t-критерия Стьюдента. В случаях, когда было получено распределение, отличное от нормального, описательная статистика



представлена в виде медианы с указанием значений нижнего и верхнего квартилей (или 25% и 75% перцентилей) – Me [25; 75], а также минимального и максимального значения (min-max). Независимые совокупности при распределении, отличном от нормального, сравнивались посредством расчета U-критерия Манна-Уитни, зависимые совокупности – посредством критерия Уилкоксона. Точный критерий Фишера использован для сравнения качественных признаков. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Прогностическая модель оценки риска развития ТБ у детей построена двумя способами: методом бинарной логистической регрессии и методом дискриминантного анализа.

Метод бинарной логистической регрессии выбран из-за того, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки [56]. Прогностическая модель имеет формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = a_0 + \beta_n x_n$$

где  $p$  – вероятность возникновения изучаемого исхода,  $x_n$  – значения факторов риска, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале,  $a_0$  – константа,  $\beta_n$  – коэффициенты регрессии,  $e$  – основание натурального логарифма ( $e=2,71828$ ).

Независимые переменные отобраны методом пошагового исключения предикторов. Проверка статистической значимости модели осуществлялась с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

R квадрат Найджелкерка – мера определенности, указывающая на часть дисперсии, которую можно объяснить логической регрессией. Диапазон значений R квадрат Найджелкерка – от 0 до 1.

Кривые ROC – «receiver operating characteristic» или «рабочая характеристика приемника» – использованы для обеспечения наиболее оптимальной классификации [12].

ROC-кривая – это график, который позволяет оценить качество бинарной классификации и отобразить зависимость доли верных положительных классификаций от доли ложных положительных классификаций при варьировании порога решающего правила. ROC-кривая строится посредством расположения частоты истинно положительных результатов (то есть «чувствительность») и ложно положительных результатов для каждой точки разделения на осях X и Y.

Показатель AUC – «area under curve» или «площадь под кривой» – использован для получения значения клинической значимости, выраженного в числах, а также для сравнения двух переменных. В таблице 2.3 представлена шкала, по которой можно судить о качестве классификатора.

Для получения численного значения клинической значимости, а также для сравнения двух переменных, используется показатель AUC (Area Under Curve). Судить о качестве можно по экспертной шкале для значений AUC, представленной в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Экспертная шкала для оценки значений AUC

AUC	Характеристика классификатора
0.5	Случайный классификатор
0.5-0.6	Плохой классификатор
0.6-0.7	Средний классификатор
0.7-0.8	Хороший классификатор
>0.8	Отличный классификатор

Функция случайного распределения Бернулли использована, чтобы проверить выборку на устойчивость, смещенность и гомоскедатичность. Произведен расчет стандартизированных и нестандартизированных остатков уравнения. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Методом дискриминантного анализа можно причислить индивидуум к одной из заранее заданных групп на основании некоторых признаков. Ядром

дискриминантного анализа является построение так называемой дискриминантной функции

$$d = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n + a,$$

где  $x_1$  и  $x_n$  — значения переменных, соответствующих рассматриваемым случаям, константы  $b_1$ - $b_n$  и  $a$  — коэффициенты, которые и предстоит оценить с помощью дискриминантного анализа.

Цель процедуры – найти коэффициенты, дающие возможность максимально точно разделить по группам изучаемое явление.

Применены следующие статистические критерии: критерий Лямбда Уилкса и рассчитывающийся на его основе F-критерий значимости, стандартизованная оценка параметра ( $\beta$ ), его уровни значимости; функции классификации, критерий Бокса равенства ковариационных матриц. Устойчивость коэффициентов предикторов, включенных в модель, проверялась с помощью Bootstrap.

## **ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РАБОТЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ**

### **3.1. Основные показатели по туберкулезу в Тюменской области и Российской Федерации за 2014-2021 гг.**

В настоящее время МО, ответственной за организацию специализированной фтизиатрической, в том числе высокотехнологичной, помощи населению ТО является ГБУЗ ТО ОКФЦ. Для повышения доступности и качества предоставляемой специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи больным ТБ на территории области сформирована трехуровневая система в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи:

Первый уровень – 19 туберкулезных кабинетов в структуре МО ТО, оказывающих ПМСП.

Второй уровень – филиалы ГБУЗ ТО ОКФЦ в городах ТО и противотуберкулезные санатории.

Третий уровень – ГБУЗ ТО ОКФЦ – специализированная МО, оказывающая специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь больным ТБ и при подозрении на него, а также лицам из групп риска.

В ГБУЗ ТО ОКФЦ дети и подростки получают медицинскую помощь в поликлиническом отделении на амбулаторном этапе и в отделении для детей, больных ТБ органов дыхания, на стационарном этапе, а также в противотуберкулезном санатории для детей [6].

Источником информации для анализа показателей по ТБ в динамике по ТО и РФ за 2014-2021 гг. стали информационные бюллетени ГБУЗ ТО ОКФЦ и статистические материалы Федерального центра мониторинга противодействия распространению ТБ в РФ, которые основаны на данных отчетных форм федерального статистического наблюдения №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (форма 8) и №33 «Сведения

о больных туберкулезом» (форма 33). Статистика смертности представлена по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат). Показатели рассчитаны на 100 000 соответствующего населения. Информация по некоторым показателям в РФ доступна лишь до 2020 г. Некоторые данные из формы 33 по РФ за 2019 г. в источниках информации отсутствуют.

Общая заболеваемость ТБ в период с 2014 по 2021 гг. в РФ и ТО постоянно снижалась (Рисунок 3.1). Так, показатель в ТО в 2014 г. составлял 81,4 на 100 000 населения, к 2021 г. снизился в 1,67 раза – до 49,0. В РФ общая заболеваемость за аналогичный период снизилась в 1,91 раза – с 59,5 до 31,1. Средний темп убыли показателя по ТО составил 6,8%, по РФ – 8,67%, что говорит о более низких темпах снижения заболеваемости в ТО.

Динамика заболеваемости ТБ постоянно проживающего населения представлена на Рисунке 3.2. На протяжении изучаемого периода на территории ТО показатель снизился в 1,8 раза с 72,6 на 100 000 человек в 2014 г. до 40,3 в 2021 г., по РФ заболеваемость сократилась в 1,93 раза (2014 г. – 48,5, 2021 г. – 25,1). Средний темп убыли показателя по ТО составил 7,78%, по РФ – 8,76%.

В ТО общая заболеваемость ТБ и заболеваемость постоянного населения остается выше, чем в среднем по РФ, снижение обоих показателей происходит медленнее. Средний темп убыли заболеваемости постоянно проживающего населения выше, чем общей заболеваемости ТБ.

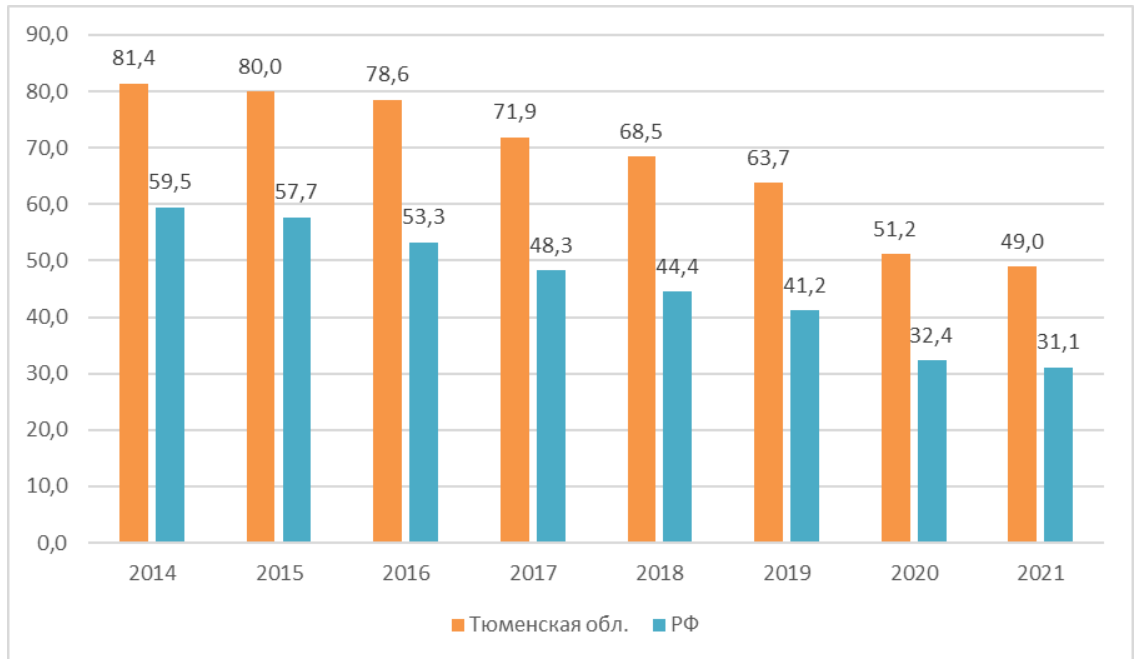


Рисунок 3.1 – Общая заболеваемость ТБ в ТО и РФ в 2014-2021 гг. (на 100 000 населения)

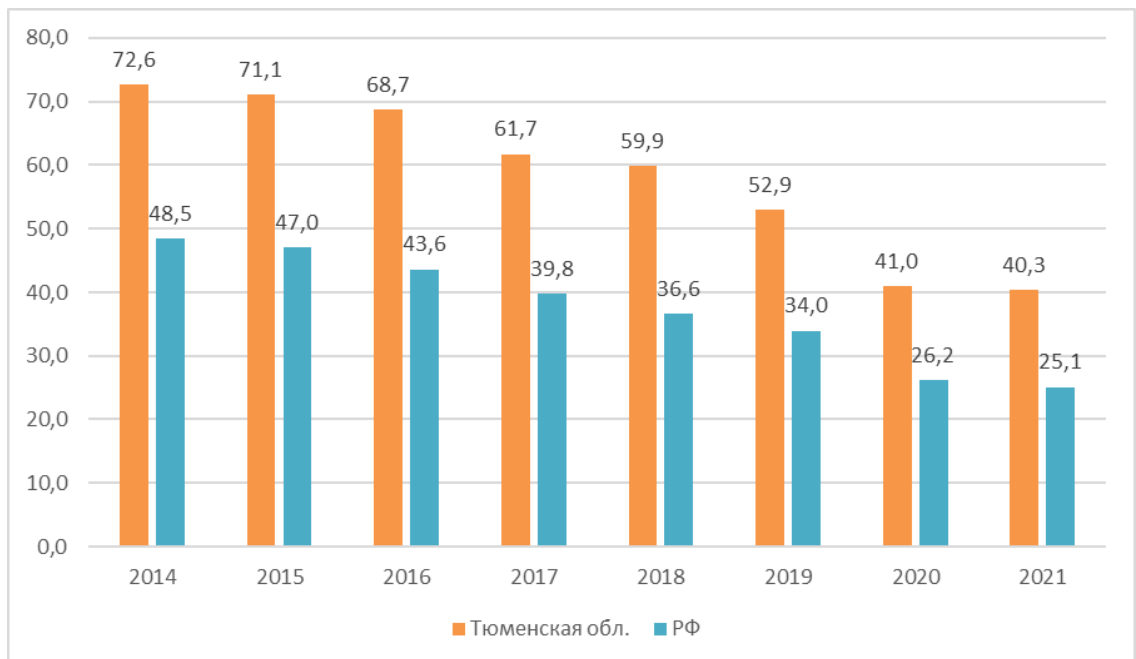


Рисунок 3.2 – Заболеваемость ТБ постоянно проживающего населения в ТО и РФ в 2014-2021 гг. (на 100 000 населения)

Распространенность ТБ (Рисунок 3.3) в ТО за период с 2014 по 2021 гг. уменьшилась в 2,09 раза с 163,0 до 78,1 на 100 000 населения. Среднероссийский показатель был и остается ниже: в 2014 г. – 137,3, в 2021 г.

– 62,6, иными словами, распространенность ТБ в РФ сократилась в 2,19 раза. Средний темп убыли распространенности в ТО составил 9,6%, в РФ – 10,5%.

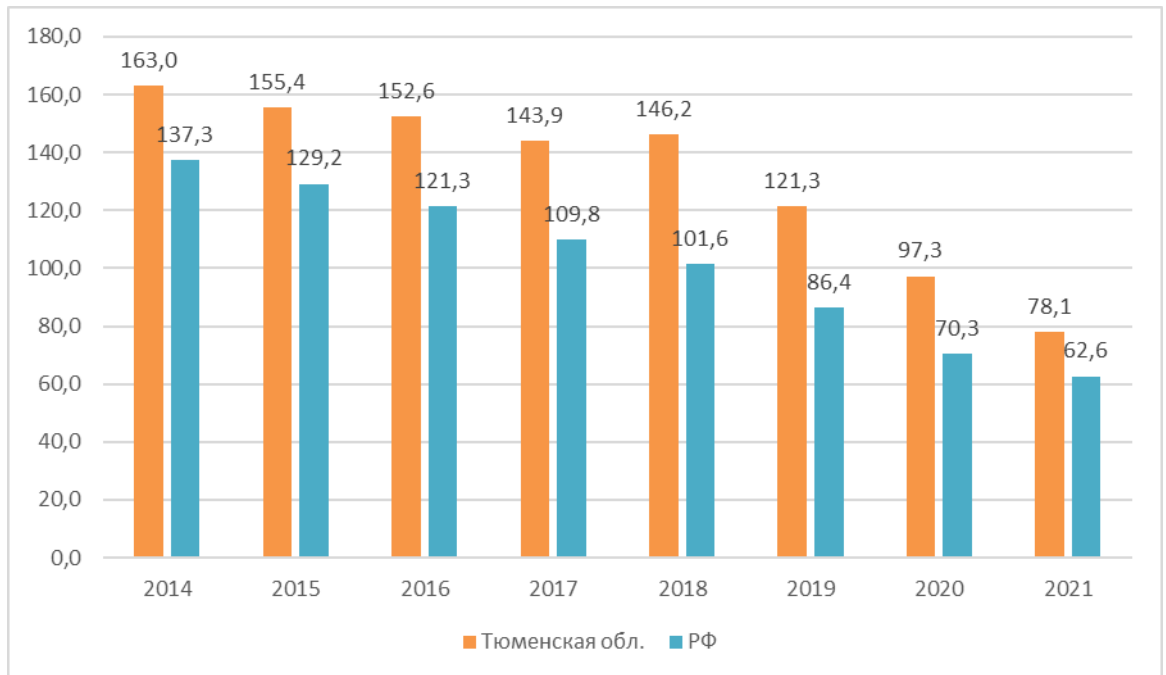


Рисунок 3.3 – Распространенность ТБ в ТО и РФ в 2014-2021 гг. (на 100 000 населения)

Показатель смертности от ТБ отражает эпидемиологическую ситуацию и то, насколько эффективно работает противотуберкулезная служба в части раннего выявления и лечения ТБ. Как и заболеваемость и распространенность, смертность от ТБ снижается (Рисунок 3.4). По данным Росстата, в 2014 г. в ТО смертность составила 13,8, в РФ – 10,1 на 100 000 населения. К 2020 году показатель по ТО снизился в 3,3 раза и составил 4,2, в то время как в РФ – 4,7. До 2019 г. смертность в ТО превышала среднероссийские значения и повышалась в 2015 и 2017 гг. Средний темп убыли смертности по ТО составил 15,7%, по РФ – 11,9%. С 2014 по 2021 гг. на территории ТО ни один ребенок не умер от ТБ.

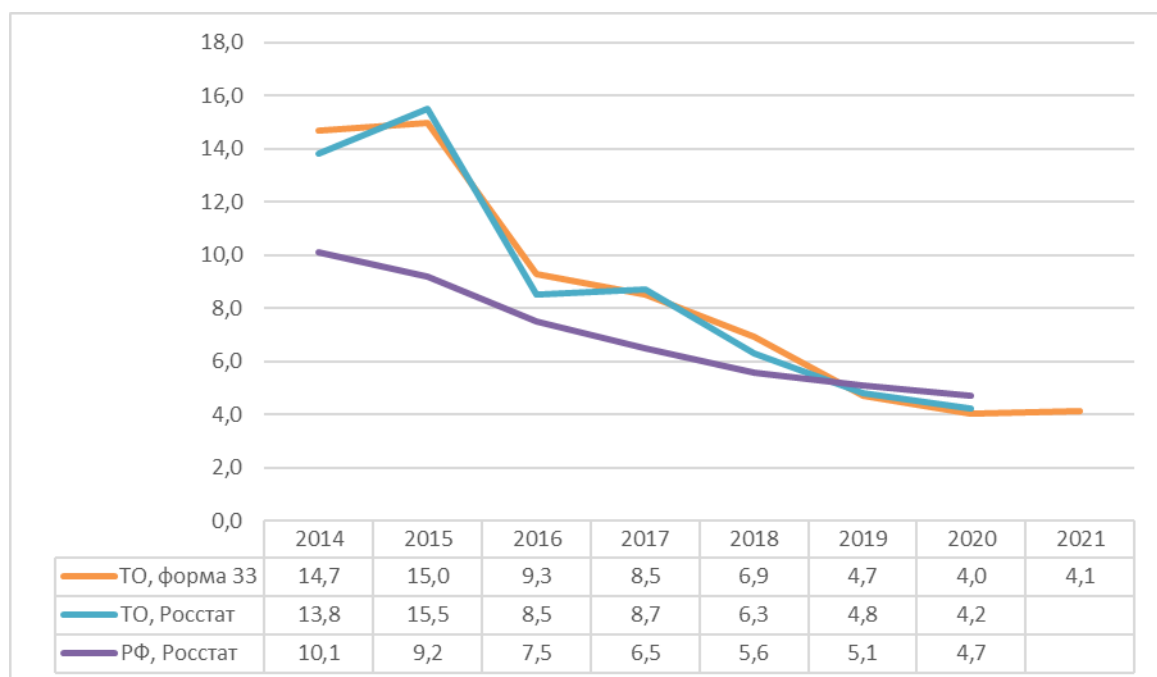


Рисунок 3.4 – Смертность от ТБ в ТО и РФ в 2014-2021 гг. (на 100 000 населения)

Заболеваемость ТБ детей 0-17 лет по форме 8 и форме 33 (Рисунок 3.5.) в изучаемый период в ТО и РФ сократилась. Общая заболеваемость детей 0-17 лет в ТО в 2021 г. составила 7,6 на 100 000 соответствующего населения, в РФ в 2020 г. – 7,2. Средний темп убыли общей заболеваемости детей в ТО составил 8,43%, в РФ – 11,7%. Заболеваемость постоянно проживающего детского населения 0-17 лет в ТО в среднем уменьшалась на 9,4% в год и в 2021 г. равнялась 6,9 на 100 000 детей 0-17 лет. Однако, в 2021 г. в ТО наблюдается рост заболеваемости детей на 4,4% (форма 8) и 2,7% (форма 33) по сравнению с 2020 г.



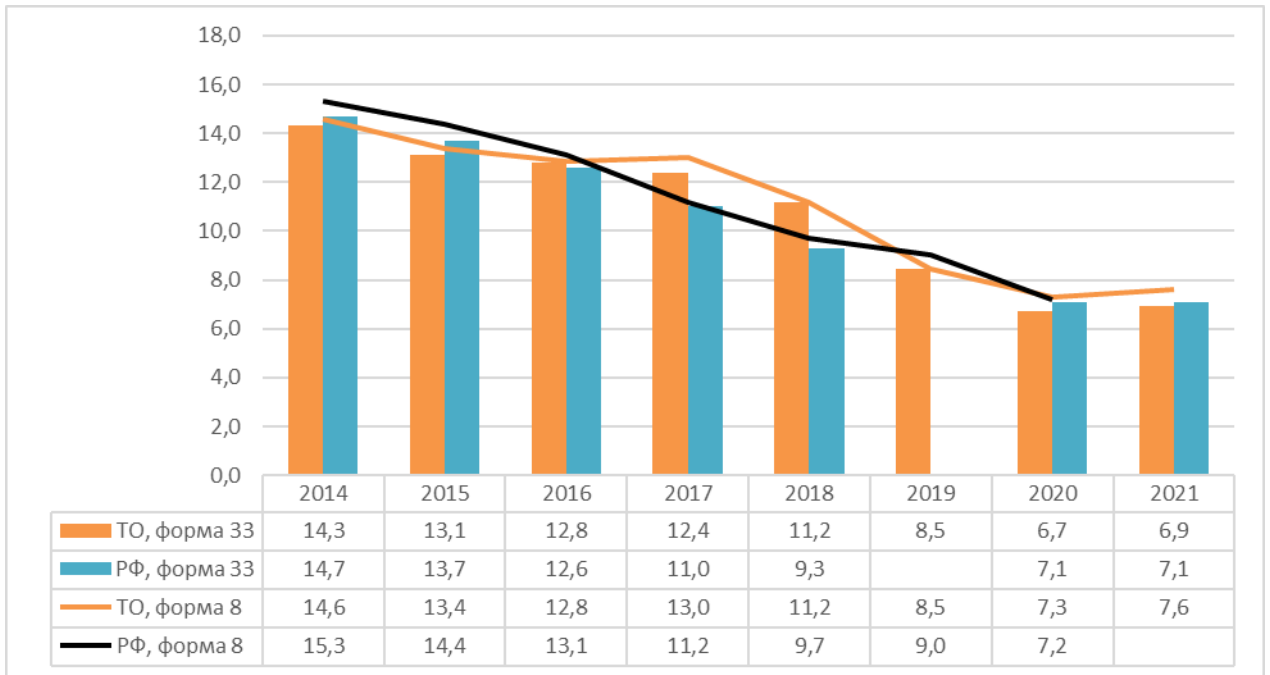


Рисунок 3.5 – Заболеваемость детей 0-17 лет ТБ в РФ и ТО в 2014-2021 гг. на (на 100 000 детей 0-17 лет)

Заболеваемость детей 0-14 лет по форме 8 и форме 33 (Рисунок 3.6) имеет аналогичные тенденции до 2020 года. Средний темп убыли общей заболеваемости в ТО – 13,1%, в РФ – 11,9%, заболеваемости постоянно проживающего детского населения в ТО – 13,7%, в РФ – 10,6%. В 2021 г. общая заболеваемость детей 0-14 лет в ТО выросла на 25,2%, заболеваемость по форме 33 – на 34,9% по сравнению с предыдущим годом, в РФ показатель среди постоянно проживающих детей за год увеличился на 6,24%.

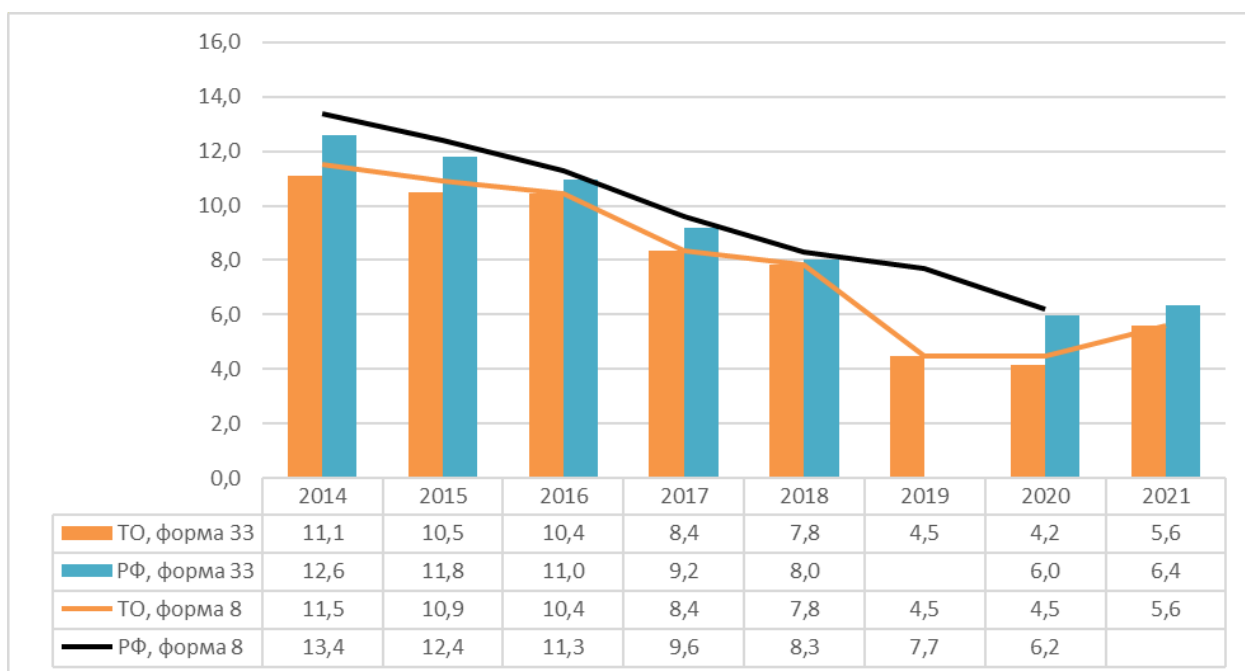


Рисунок 3.6 – Заболеваемость детей 0-14 лет ТБ в РФ и ТО в 2014-2021 гг. (на 100 000 соответствующего населения)

Заболеваемость подростков 15-17 лет в РФ снижалась ежегодно, в ТО снижение заболеваемости неравномерное (Рисунок 3.7). В 2017 и 2019 гг. зафиксирован рост заболеваемости подростков по форме 8 и форме 33 в 2017 г. на 55,7% и 39,5%, в 2019 г. на 4,95% и 4,9% соответственно. К 2021 г. заболеваемость туберкулезом подростков в ТО остается выше, чем в среднем по РФ.

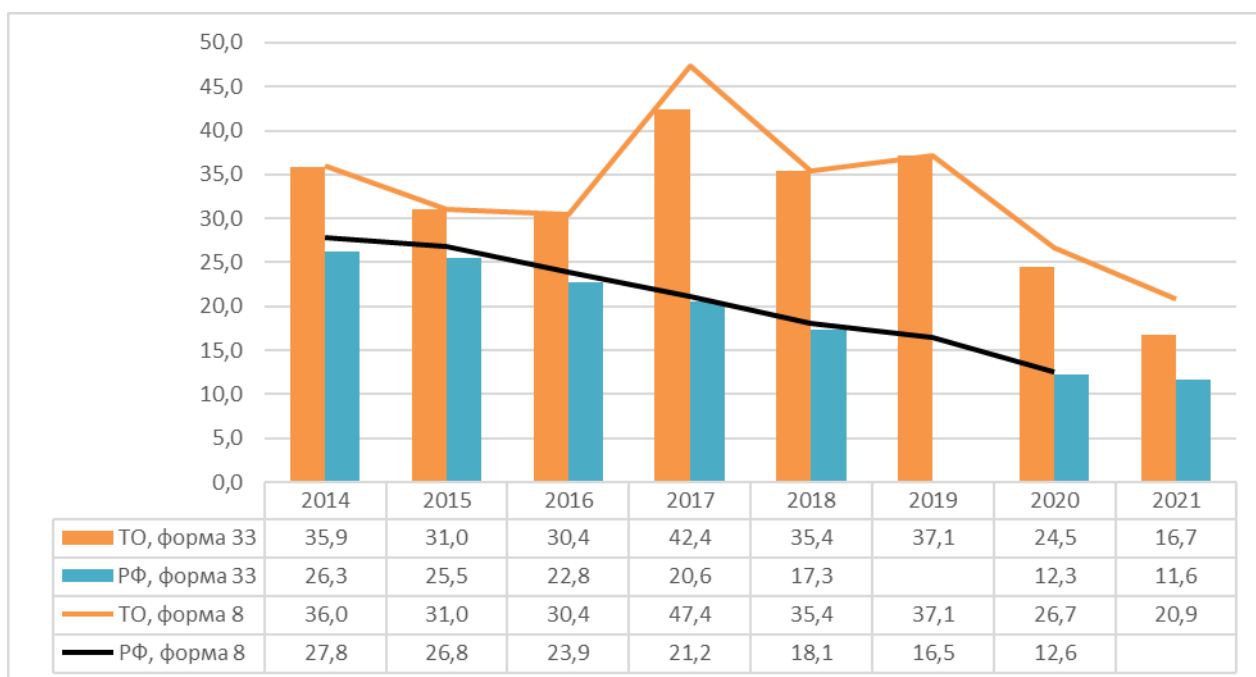


Рисунок 3.7 – Заболеваемость подростков 15-17 лет ТБ в РФ и ТО в 2014-2021 гг. (на 100 000 соответствующего населения)

Доля детей и подростков в общей заболеваемости и распространенности ТБ указывает на тенденции течения эпидемического процесса, так как дети одними из первых реагируют на ухудшение эпидемической обстановки. В рассматриваемый период времени доля детей 0-14 лет среди всех новых случаев ТБ (форма 8) в ТО возросла в 2020-2021 гг., в РФ – в 2019-2020 гг. (Таблица 3.1). Согласно данным формы 33 рост доли детей среди заболевших ТБ из постоянно проживающего населения наблюдается и в 2015-2016 гг. в ТО, и в 2016 г. в РФ. Среди подростков ситуация несколько отличается. Рост доли заболевших в возрасте 15-17 лет в ТО по форме 8 зафиксирован в 2017 и 2019 гг., в РФ – 2019-2020 гг, по форме 33 в ТО в 2016, 2017 и 2019 гг., в РФ – в 2020 и 2021 гг. Такая динамика является неблагоприятным признаком, особенно на фоне снижения общего количества впервые выявленных случаев ТБ, выраженного в абсолютных числах.

Таблица 3.1 – Доля детей и подростков в заболеваемости ТБ в ТО и РФ в 2014-2021 гг.

Год	Общая заболеваемость ТБ (форма 8)				Заболеваемость ТБ постоянно проживающего населения (форма 33)			
	Доля детей 0-14 лет, %		Доля подростков 15-17 лет, %		Доля детей 0-14 лет, %		Доля подростков 15-17 лет, %	
	ТО	РФ	ТО	РФ	ТО	РФ	ТО	РФ
2014	2,60	3,66	1,21	1,28	3,00	4,26	1,65	1,65
2015	2,60	3,61	1,04	1,27	2,81	4,26	1,36	1,49
2016	2,60	3,67	1,04	1,23	2,83	4,19	1,17	1,47
2017	2,34	3,49	1,78	1,22	2,98	4,28	1,19	1,43
2018	2,32	3,30	1,45	1,17	2,72	4,04	1,85	1,42
2019	1,44	3,31	1,64	1,18	2,65	3,85	1,66	1,34
2020	1,77	3,40	1,52	1,19	1,73	н/д	1,98	н/д
2021	2,37	н/д	1,32	н/д	2,06	4,03	1,74	1,42

Распространенность ТБ у детей 0-14 лет (Рисунок 3.8) в РФ сокращалась ежегодно, в ТО рост показателя зарегистрирован в 2015 г. Распространенность ТБ среди детей ТО сократилась в 2,32 раза, в РФ – в 2,75 раза. В отличие от заболеваемости, распространенность ТБ у детского населения в ТО в рассматриваемый период времени была ниже, чем в РФ, при этом, распространенность туберкулеза среди подростков 15-17 лет (Рисунок 3.9) в ТО наоборот выше, в 2018 г. зафиксирован рост показателя, что связано с ростом заболеваемости подростков в 2017 г. Тем не менее, к 2021 г. показатель в ТО сократился в 3,22 раза, в РФ – в 2,87 раз.

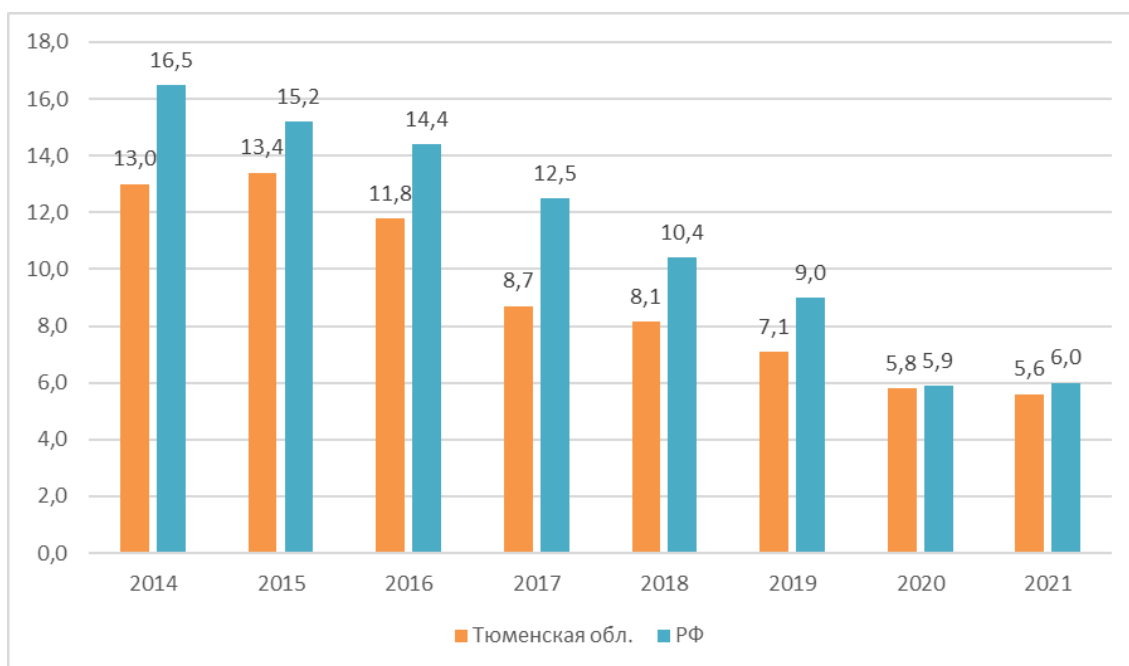


Рисунок 3.8 – Распространенность ТБ среди детей 0-14 лет в ТО и РФ в 2014-2021 гг. (на 100 000 соответствующего населения)

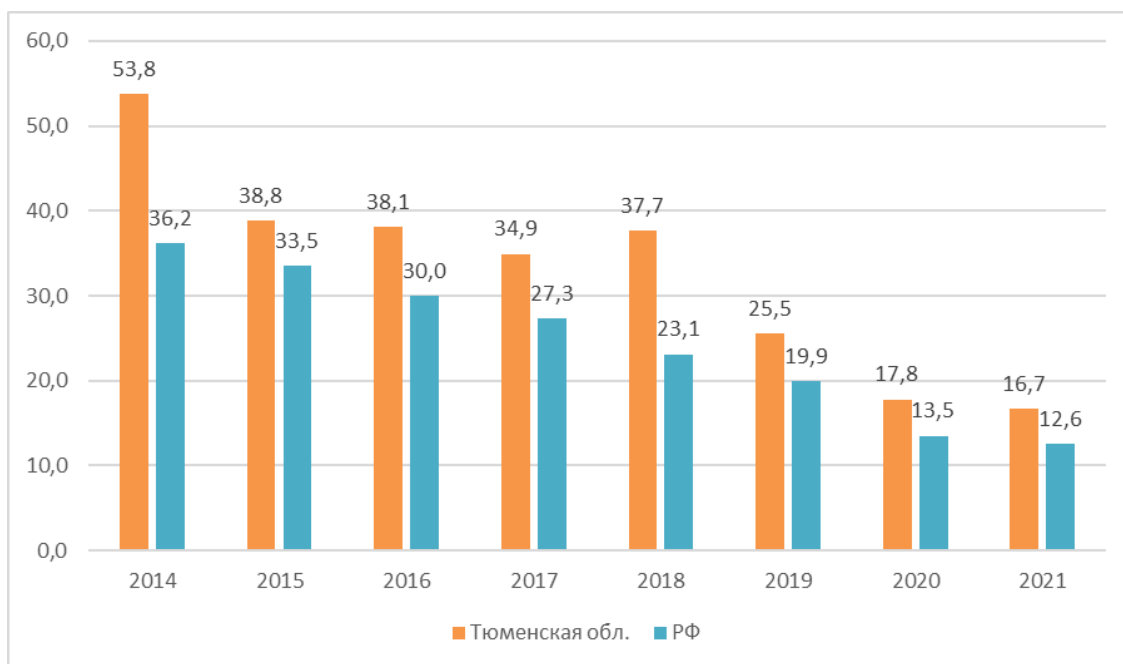


Рисунок 3.9 – Распространенность ТБ среди подростков 15-17 лет в ТО и РФ в 2014-2021 гг. (на 100 000 соответствующего населения)

Доля детей и подростков в распространенности ТБ периодически увеличивалась (Таблица 3.2). К 2019-2021 гг. доля детей среди контингентов с ТБ в ТО и РФ растет, что является неблагоприятным признаком для развития эпидемической ситуации.

Таблица 3.2 – Доля детей и подростков в распространенности ТБ в ТО и РФ в 2014-2021 гг.

Год	Распространенность ТБ (форма 33)			
	Доля детей 0-14 лет, %		Доля подростков 15-17 лет, %	
	ТО	РФ	ТО	РФ
2014	1,46	2,01	0,69	0,75
2015	1,64	2,01	0,90	0,71
2016	1,51	2,02	0,66	0,70
2017	1,21	1,93	0,67	0,68
2018	1,13	1,80	0,65	0,68
2019	1,18	1,84	0,72	0,66
2020	1,20	1,48	0,59	0,70
2021	1,49	1,68	0,53	0,59

Доля больных наиболее тяжелой и эпидемиологически опасной формой – фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТ) в заболеваемости и распространенности растет с 2019 г. в ТО и РФ (Таблица 3.3), что также вызывает опасения.

Таблица 3.3 – Доля ФКТ в заболеваемости и распространенности ТБ в ТО и РФ в 2014-2021 гг.

Год	Доля ФКТ, %			
	Заболеваемость		Распространенность	
	ТО	РФ	ТО	РФ
2014	0,8	1,1	15,3	11,3
2015	0,6	1,0	10,8	10,8
2016	0,3	0,9	9,8	10,4
2017	0,4	0,9	7,9	10,2
2018	0,0	0,8	6,0	9,1
2019	0,3	0,9	5,5	9,2
2020	0,0	1,1	6,6	10,6
2021	0,5	1,2	5,0	10,3

Заболеваемость и распространенность туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением (ТОД МБТ+) в целом сокращается (Рисунок 3.10). Средний темп убыли заболеваемости ТОД МБТ+ в ТО составил 3,04%, в РФ – 7,8%. Показатель по ТО остается выше, чем по РФ. Распространенность ТОД МБТ+ среди постоянного населения к 2021 году в ТО сократилась в 2,1 раза (2014 г. – 62,5 на 100 000 населения, 2021 г. – 29,8), в РФ в 2 раза (2014 г. – 56,8, 2021 г. – 28,2).

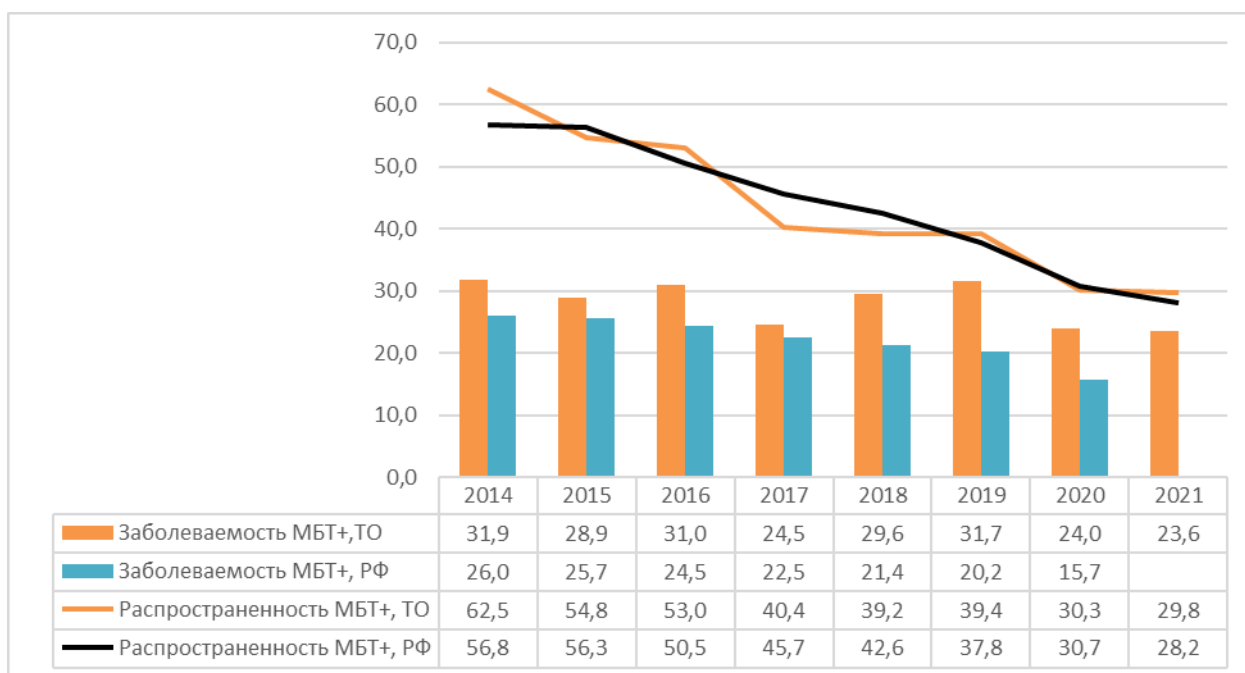


Рисунок 3.10 – Заболееваемость (форма 8) и распространенность ТОД МБТ+ в ТО и РФ в 2014-2021 гг., на 100 000 населения

Несмотря на сокращение случаев бактериовыделения, наблюдается рост количества пациентов с МЛУ МБТ и впервые выявленных, и уже состоящих на учете (Таблица 3.4). В ТО доля МЛУ МБТ в заболееваемости увеличивалась до 2019 г., далее наметился спад, средний темп прироста составил 4,1%, в РФ – 6,2%. Распространенность МЛУ МБТ среди контингентов в среднем возрастает на 0,94% в год в ТО и на 4,16% в РФ.

Таблица 3.4 – Доля МЛУ МБТ в заболеваемости и распространенности  
ТБ в ТО и РФ в 2014-2021 гг.

Год	Доля МЛУ МБТ, %			
	Среди впервые выявленных бактериовыделителей		Среди контингентов	
	ТО	РФ	ТО	РФ
2014	22,4	20,4	49,0	43,9
2015	22,4	23,0	54,0	47,5
2016	28,1	25,7	59,9	51,2
2017	27,8	27,4	60,0	54,0
2018	31,1	29,3	58,9	55,3
2019	32,4	30,1	55,2	56,7
2020	30,7	31,6	57,0	60,7
2021	28,7	30,8	51,4	58,1

В ТО у детей регистрация бактериовыделения отмечается редко (Таблица 3.5). Максимальное количество детей с ТОД МБТ+ среди впервые выявленных и контингентов больных было зарегистрировано в 2016 году. Важно отметить, ТОД МБТ+ чаще впервые выявляют у подростков 15-17 лет.

Таблица 3.5 – ТОД МБТ+ у детей в ТО в 2014-2021 гг.

Год	ТОД МБТ+ выявлено впервые						ТОД МБТ+ на конец года					
	0-14 лет		15-17 лет		0-17 лет		0-14 лет		15-17 лет		0-17 лет	
	абс.	на 100 тыс.	абс.	на 100 тыс.	абс.	на 100 тыс.	абс.	на 100 тыс.	абс.	на 100 тыс.	абс.	на 100 тыс.
2014	2	0,8	1	2,6	3	1,0	0	-	1	2,6	1	0,3
2015	0	-	7	18,1	7	2,2	0	-	2	5,2	2	0,6
2016	3	1,0	9	22,8	12	3,7	2	0,7	3	7,6	5	1,5
2017	2	0,7	3	7,5	5	1,5	1	0,3	0	-	1	0,3
2018	0	-	4	9,4	4	1,1	0	-	1	2,4	1	0,3
2019	1	0,3	4	9,3	5	1,4	1	0,3	1	2,3	2	0,6
2020	0	-	0	-	0	-	1	0,3	0	-	1	0,3
2021	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	0

Доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые взятых на диспансерный учет по ТБ в ТО была и остается выше, чем в РФ (Таблица 3.6).., то же касается доли ВИЧ-инфицированных среди контингентов. В РФ отмечается ежегодный рост доли ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных и состоящих на учете пациентов, средний темп прироста составляет 8,4% и 10,5% соответственно. В ТО рост регистрируется



практически каждый год, средний темп прироста за 8 лет составил 5,2% по впервые выявленным пациентам и 6,9% – по контингентам. Среди больных ТБ детей в ТО в период 2014-2020 гг. регистрировались единичные случаи ВИЧ-инфекции.

Таблица 3.6 – ВИЧ в сочетании с ТБ, доля среди впервые взятых на учет и контингентов в ТО и РФ в 2014-2021 гг., %

Год	Доля ВИЧ-инфицированных, %			
	Заболеваемость ТБ		Распространенность ТБ	
	ТО	РФ	ТО	РФ
2014	28,2	15,1	25,4	12,7
2015	31,6	17,3	29,5	15,2
2016	31,2	19,3	32,8	17,2
2017	37,2	20,9	33,3	18,5
2018	37,4	23,1	36,9	20,7
2019	43,4	24,7	41,1	22,8
2020	38,6	25,6	38,8	24,7
2021	39,0	26,4	39,9	25,4

Заболеваемость внелегочными формами ТБ, а также их распространенность остаются на низком уровне в ТО и РФ. Тем не менее, доля внелегочного туберкулеза среди впервые выявленных больных в ТО колеблется. Динамика распространенности внелегочного ТБ говорит о сокращении доли таких пациентов среди контингентов больных ТБ в ТО и РФ (Таблица 3.7). Доля внелегочного ТБ в общей заболеваемости менее 5% в течение нескольких лет говорит о положительных тенденциях в эпидемической ситуации по ТБ в ТО и РФ.

Таблица 3.7 – Доля внелегочных форм ТБ среди впервые взятых на учет и контингентов в ТО и РФ в 2014-2021 гг., %

Год	Доля внелегочного ТБ, %			
	Заболеваемость		Распространенность	
	ТО	РФ	ТО	РФ
2014	2,3	3,3	3,8	2,4
2015	2,7	3,2	3,2	2,0
2016	2,2	3,1	3,1	2,0
2017	3,0	3,0	2,6	1,8
2018	1,3	3,0	2,8	1,9
2019	1,6	2,7	2,0	1,6
2020	1,8	2,7	1,6	1,7
2021	1,6	н/д	1,0	1,2

Превентивные мероприятия, такие как вакцинация, профилактические осмотры, иммунодиагностика, флюорография проводятся с целью раннего выявления и профилактики ТБ.

Показатель охвата иммунодиагностикой детей в ТО в изучаемые годы практически неизменен и демонстрирует высокий процент (Рисунок 3.11). Наименьший охват зарегистрирован в 2020 г. – 91,8% от подлежащего иммунодиагностике детского населения. Риск первичного инфицирования детей менее 1,0 % в течение всего анализируемого периода при широком охвате иммунодиагностикой говорит о том, что существующая эпидемическая обстановка может считаться благоприятной.

Охват флюорографией подростков 15-17 лет в ТО составлял 100% во все годы, кроме 2020 (89%).

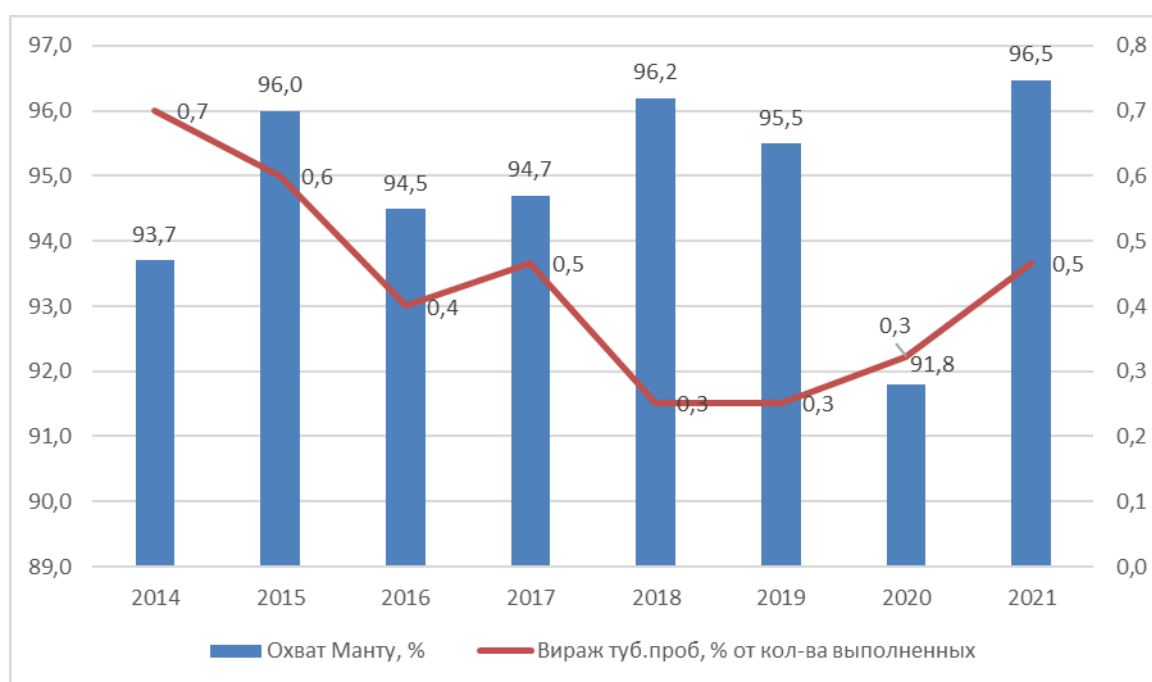


Рисунок 3.11 – Охват детского населения 0-14 лет пробами Манту и доля «виража» туберкулиновых проб в ТО в 2014-2021 гг. (%)

Охват вакцинацией БЦЖ по области стабильно высокий. В 2018 г. он составил 96,2% (в 2017 г. – 97,6% – самая высокая цифра в изучаемый период времени). Охват ревакцинацией к 2019 г. составил 97,5% и практически не менялся. В целом по РФ наблюдается некоторое снижение охвата вакцинацией

с 86,2% в 2013 г. до 81,4% в 2017 г., что может быть связано с рождением детей от ВИЧ-инфицированных матерей, а также отказами от вакцинации.

Охват населения ТО всеми методами профилактических осмотров с целью своевременного выявления ТБ остается приблизительно на одном уровне, и он выше, чем в РФ (Таблица 3.8). Тем не менее, в 2020 г. охват в ТО и РФ упал до 69,7% и 66,7% соответственно. Динамика охвата населения флюорографией имеет схожий характер: в 2020 г. процент осмотренных методом флюорографии снизился. Доля активно выявленных случаев ТБ снизилась незначительно и остается на одинаковом уровне как в целом по стране, так и по ТО. Средний темп убыли показателя в ТО – 0,88%, в РФ – 0,87%. При хорошей организации работы по своевременному выявлению ТБ – активно выявляется до 65-70% больных ТБ.

Расчет показателя пораженности ТБ не представляется возможным, так как для этого одновременно быть обследовано флюорографически не менее 95% населения старше 14 лет.

Таблица 3.8 – Охват населения всеми методами профилактических осмотров и флюорографией в ТО и РФ, 2014-2021 гг., %

Год	Охват всеми видами профосмотров, %		Охват флюорографией, %		Активное выявление (доля), %	
	ТО	РФ	ТО	РФ	ТО	РФ
2014	81,9	66,6	79,0	60,5	62,2	60,6
2015	82,0	68,1	79,9	62,5	59,8	61,2
2016	81,3	69,3	78,8	63,2	63,8	61,7
2017	80,6	71,3	78,0	65,1	64,6	62,0
2018	82,6	72,7	80,4	67,3	58,3	60,8
2019	83,0	73,7	80,4	68,1	58,6	60,8
2020	69,7	66,7	64,5	60,1	56,0	57,4
2021	83,9	70,8	83,5	н/д	57,9	60,6

Оценка эффективности и результатов лечения проводится по данным анализа клинического излечения, абацеллирования и частоты рецидивов.

Результаты клинического излечения – это процент пациентов, которых перевели в III ГДУ. До 2018 г. в ТО наблюдалось снижение показателя, к

2021 г. он возрос до 62,5%. По РФ показатель был ниже и к 2021 г. составил 44,5%.

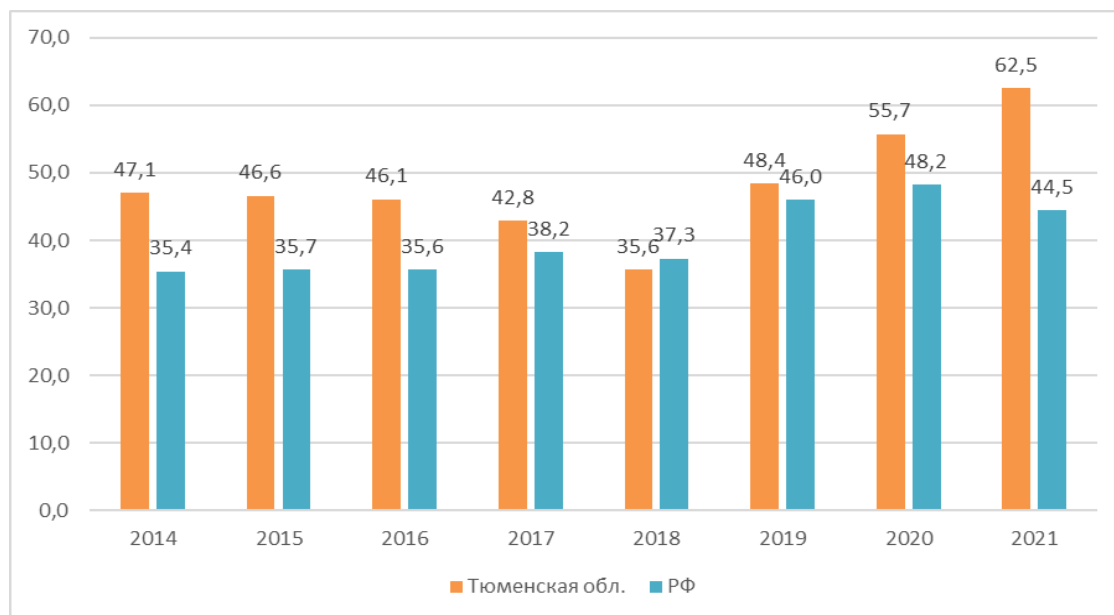


Рисунок 3.12 – Клиническое излечение, доля переведенных в III ГДУ в ТО и РФ в 2014-2021 гг., %

Доля прекращения бактериовыделения (абациллирования) среди впервые выявленных больных с ТОД МБТ+ и контингентов (Таблица 3.9) в ТО выше, чем в РФ. Однако, в 2020-2021 гг. отмечается убыль показателя по ТО (в 2020 г. на 24% по сравнению с 2019 г.), по РФ постоянная убыль фиксируется с 2018 г. Среди контингентов доля пациентов, прекративших бактериовыделение, в среднем увеличивалась на 4,33% в ТО и 3,30% в РФ. Однако в 2018 и 2021 гг. в ТО и РФ отмечено снижение показателя.

Таблица 3.9. – Доля абациллирования среди впервые выявленных больных и контингентов с бактериовыделением в ТО и РФ, 2014-2021 гг., %

Год	Абациллирование, %			
	Заболеваемость		Распространенность	
	ТО	РФ	ТО	РФ
2014	85,2	69,8	66,0	45,5
2015	85,7	69,7	67,1	46,6
2016	86,6	70,2	68,6	48,5
2017	87,4	70,7	72,6	51,5
2018	87,8	69,5	70,6	51,3
2019	88,5	68,9	75,1	56,0
2020	67,3	59,0	92,0	59,0
2021	70,8	н/д	86,9	56,8

Частота рецидивов по данным формы 8 в РФ сокращается ежегодно, средний темп убыли – 4,65% (Таблица 3.10). В ТО показатель периодически растет. Так, в 2018 г. темп прироста составил 28,14% по сравнению с 2017 г., в 2021 г. – 4,94% по сравнению с 2020 г., средний темп прироста за 8 лет – 1,76%. Аналогичная ситуация с рецидивами с бактериовыделением. Если в РФ их частота снижается каждый год (средний темп убыли – 4%), в ТО с 2018 г. (кроме 2020 г.) отмечается рост случаев рецидивирования ТОД МБТ+. Средний темп прироста за 2014-2021 гг. – 6,66%.

Таблица 3.10 – Частота рецидивов ТБ в ТО и РФ, 2014-2021 гг., на 100 000 населения

Год	Частота рецидивов (форма 8)		Частота рецидивов МБТ+ (форма 8)		Частота рецидивов (форма 33)	
	ТО	РФ	ТО	РФ	ТО	РФ
2014	15,4	10,0	6,8	5,0	10,9	7,9
2015	14,1	9,8	6,4	5,0	10,6	7,7
2016	12,6	9,5	5,3	4,8	10,3	7,3
2017	12,4	9,0	5,3	4,6	10,6	7,1
2018	15,8	8,7	8,4	4,5	14,3	6,8
2019	18,3	8,3	10,3	4,4	15,0	6,6
2020	15,5	7,5	7,7	3,9	13,0	5,8
2021	16,3	н/д	8,8	н/д	13,4	6,1

Динамика основных показателей по ТБ в ТО и РФ 2014-2021 гг. имеет разнонаправленный характер. С одной стороны, заболеваемость, распространенность и смертность от ТБ стабильно снижаются, снижается заболеваемость и распространенность ТОД МБТ+, сокращается доля внелегочного ТБ, что говорит о процессе нормализации эпидемической ситуации по ТБ в РФ, но в ТО уровень заболеваемости и распространенности ТБ остается выше, чем в РФ, средний темп убыли данных показателей в ТО меньше, чем в РФ. С другой стороны, периодический рост заболеваемости подростков в ТО и рост заболеваемости детей в 2021 г., рост доли детей 0-14 лет и подростков 15-17 лет в общей заболеваемости и распространенности ТБ в 2019-2021 гг., рост доли фиброзно-кавернозного ТБ с 2019 г., периодический рост рецидивов ТБ, рост доли МЛУ-ТБ, ВИЧ-положительных пациентов в числе новых случаев ТБ и контингентов в ТО и РФ осложняют ситуацию, что

в будущем окажет негативное влияние на эпидемиологическую обстановку по ТБ.

Тем не менее, в ТО уровень охвата профилактическими осмотрами детей и взрослых остается высоким во все годы, кроме 2020, что, вероятно, связано с ограничительными мероприятиями во время новой коронавирусной инфекции COVID-19 и может в дальнейшем привести к росту показателей по ТБ. При этом, первичное инфицирование МБТ детей остается низким. Снижение инфицированности МБТ отражает снижение объема резервуара туберкулезной инфекции среди постоянного населения и является благоприятным прогностическим признаком развития эпидемического процесса при ТБ в целом. При этом доля случаев ТБ, выявленных активно, все еще ниже 65%, поэтому совершенствование организационных мер в данном вопросе является одной из актуальных задач по развитию противотуберкулезной помощи в регионе.

Выводы, полученные в ходе анализа динамики показателей по ТБ в ТО и сравнения их с данными по РФ, определяют направления, которые следует развивать, планируя мероприятия по совершенствованию превентивных мероприятий в рамках борьбы с ТБ. К ним относится снижение заболеваемости ТБ детей и подростков, чего можно добиться активным выявлением и лечением детей с ЛТИ, а также профилактированием инфицирования детей МБТ. Следует учесть факторы, которые в перспективе могут повлиять на эпидемиологическую обстановку: рост в структуре заболеваемости и распространенности ТБ доли ТБ с МЛУ МБТ и людей, живущих с ВИЧ. Эти факторы могут осложнить ситуацию и привести к снижению эффективности лечения ТБ и росту показателей смертности.

Особое направление в превентивных мероприятиях – работа по изучению ЛТИ и учету детей с ЛТИ, что должно помочь найти более эффективные схемы профилактического лечения и предотвращения заболевания детей ТБ, а также увеличить эффективность диспансерного наблюдения за такими детьми.

### **3.2. Организация диспансерного наблюдения детей с латентной туберкулезной инфекцией в Тюменской области в 2014-2021 гг.**

Одним из важнейших направлений работы в системе оказания фтизиатрической помощи детскому населению является диспансерное наблюдение лиц повышенным риском развития активного ТБ. В РФ профилактика лежит в основе противотуберкулезных мероприятий, что влияет на эпидемическую ситуацию по ТБ в субъекте страны.

Диспансерное наблюдение представляет собой проводимое с определенной периодичностью необходимое обследование пациентов в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных состояний, их профилактики, и осуществление лечения и медицинской реабилитации и осуществляется в соответствии с нормативно-правовыми актами, регламентирующими организацию противотуберкулезной помощи населению РФ.

К группам повышенного риска относят детей с измененной туберкулиновой чувствительностью, из контактов с источниками ТБ с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями и переболевшие ТБ. Также учету подлежат дети, нуждающиеся в диагностике и уточнении их состояния.

Изменения в законодательстве по диспансерному учету детей из групп риска, произошедшие в 2020 г. [82, 84], реформировали ГДН (Таблица 3.11). По новым правилам меняются не только название группы, но и контингенты, входящие в нее, из-за чего возникают сложности с анализом данных до и после 2020 года. Так, дети с измененной туберкулиновой чувствительностью объединены в VI (А) ГДН без уточнения периода туберкулезной инфекции и характера чувствительности к туберкулину. Дети, имеющие (имевшие) контакт с источником ТБ объединены в одну группу, где нельзя выделить наличие или отсутствие бактериовыделения у источника.

Таблица 3.11 – Изменения в законодательстве по диспансерному наблюдению детей из групп риска развития ТБ до и после 1 января 2020 г.

<b>Группы риска по развитию туберкулеза</b>	
<b>Приказ Минздрава России от 21.03.2003 N 109</b>	<b>Приказ Минздрава России от 13.03.2019 N 127н</b>
0 ГДУ – Дети и подростки, нуждающиеся: - в уточнении характера туберкулиновой чувствительности; - в диагностике и уточнении активности туберкулеза	0 ГДН – Лица с подозрением на туберкулез.
III-A ГДУ – Впервые выявленные лица с остаточными посттуберкулезными изменениями	VI (Б) ГДН – Дети, перенесшие туберкулез, с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями.
III-B ГДУ – Лица, переведенные из I, II, III-A групп	III ГДН – Лица, излеченные от туберкулеза.
IV-A ГДУ – - Дети и подростки всех возрастов, состоящие в бытовом (семейном, родственном, квартирном) контакте с больными активной формой туберкулеза с бактериовыделением, а также с бактериовыделителями, выявленными в детских и подростковых учреждениях. - Дети и подростки, проживающие на территории туберкулезных учреждений	IV (А) ГДН – Лица, находящиеся или находившиеся в контакте с больным туберкулезом по месту жительства (месту пребывания), месту работы или учебы, месту отбывания наказания либо в месте содержания под стражей.
IV-B ГДУ – - Дети из контакта с больными активным туберкулезом без бактериовыделения. - Дети из семей животноводов, работающих на неблагополучных по туберкулезу фермах, а также из семей, имеющих больных туберкулезом сельскохозяйственных животных	
VI-A ГДУ – Дети и подростки в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (выраж туберкулиновых реакций)	VI (А) ГДН – Дети с подозрением на туберкулез, установленным на основании иммунодиагностики.
VI-B ГДУ – Дети и подростки, ранее инфицированные, с гиперергической реакцией на туберкулин. Дети и подростки из социальных групп риска с выраженными реакциями на туберкулин	
VI-B ГДУ – Дети и подростки с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью	

Результаты диспансерной работы с группами риска фиксируются в таблице 2400 «Диспансерная работа с 0, III, IV, VI группами учета» формы 33. Учитывается количество детей, взятых на учет, подлежащих



химиопрофилактике (ХП) прошедших ХП отчетном году, количество детей с активным ТБ, которое было выявлено в данной ГДН, количество выбывших и состоящих на учете к концу отчетного периода.

Общее число детей, взятых под диспансерное наблюдение, в 2014 г. составило 4504 человек, в 2019 году на 10% меньше – 4037 человек. В 2020 г. – 1784 человека (темп убыли по сравнению с 2019 г. – 56%), однако в 2021 г. под диспансерное наблюдение взяли 2356 детей, что на 32% больше, чем в предыдущем году. Количество детей под диспансерным наблюдением представлено в Таблице 3.12 по старому Приказу [84] и Таблице 3.13, с учетом нового Приказа Минздрава [82].

Таблица 3.12 – Структура ГДУ в ТО в 2014-2019 гг., взято на учет

ГДУ	Год											
	2014		2015		2016		2017		2018		2019	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	267	5,9	380	9,1	375	8,3	456	9,6	514	13,9	585	14,5
III А	23	0,5	26	0,6	51	1,1	122	2,6	83	2,3	70	1,7
III Б	72	1,6	101	2,4	68	1,5	138	2,9	132	3,6	154	3,8
IV А	503	11,2	425	10,2	608	13,4	546	11,5	380	10,3	688	17,0
IV Б	668	14,8	526	12,6	691	15,3	849	17,9	772	20,9	795	19,7
VI А	1691	37,5	1426	34,3	1147	25,3	1239	26,1	694	18,8	715	17,7
VI Б	432	9,6	489	11,8	590	13,0	528	11,1	521	14,1	327	8,1
VI В	848	18,8	788	18,9	1001	22,1	863	18,2	589	16,0	703	17,4
всего детей	4504	100	4161	100	4531	100	4741	100	3685	100	4037	100

Таблица 3.13 – Структура ГДН в ТО в 2014-2021 гг., взято на учет, человек

ГДН (ГДУ)	Год							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
0	267	380	375	456	514	585	37	31
III (III Б)	72	101	68	138	132	154	28	37
IVA (IV А и Б)	1171	951	1299	1395	1152	1483	748	836
VIA (VI А,Б,В)	2971	2703	2738	2630	1804	1745	893	1368
VIB (III А)	23	26	51	122	83	70	78	84
всего детей	4504	4161	4531	4741	3685	4037	1784	2356

Структура детей, взятых под диспансерное наблюдение в 2014-2021 гг. представлена на Рисунке 3.13. За изучаемый период изменилось соотношение детей, взятых в диспансерные группы. Больше всего детей от общего числа

взятых под наблюдение – в VI (А) ГДН с измененной туберкулиновой чувствительностью, их доля сокращалась до 2019 г., затем снова стала увеличиваться. Доля детей в IV (А) ГДН, то есть контактных по ТБ, особенно увеличилась после 2019 г. Обращает на себя внимание динамика доли детей из 0 ГДН, требующих уточнения диагноза. До 2019 г. их становилось все больше, после 2019 г. их доля резко сократилась. С 2020 г. наблюдается увеличение доли детей, взятых VI (Б) ГДН, у которых впервые выявлены остаточные посттуберкулезные изменения. Доля детей, излеченных от туберкулеза и взятых под наблюдение в III группу также сократилась в 2020-2021 гг. по сравнению с предыдущими годами.

Для анализа динамики числа детей в группах риска показатели рассчитаны на 100 тысяч населения 0-17 лет.

**0 ГДН.** Число детей, взятых в 0 ГДУ с 2014 г. по 2019 г. возрастало в среднем на 14% в год. В 2020 г. темп убыли составил 93,7% по сравнению с предыдущим годом, в 2021 г. показатель упал еще на 18,8%. Вероятной причиной такой динамики в 2020 г. могут быть ограничительные мероприятия, связанные с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Число детей, находящихся в 0 ГДН на конец года, также резко сократилось к 2020 г. И, хотя ранее показатель также эпизодически уменьшался, в 2020 г. темп его убыли составил 94,3% по сравнению с 2019 г. Динамика показателя в целом соответствует динамике количества детей, поставленных на учет в 0 ГДН. В целом количество детей в контингентах ниже, что обусловлено небольшой длительностью диспансерного наблюдения данной группы детей [82, 84].

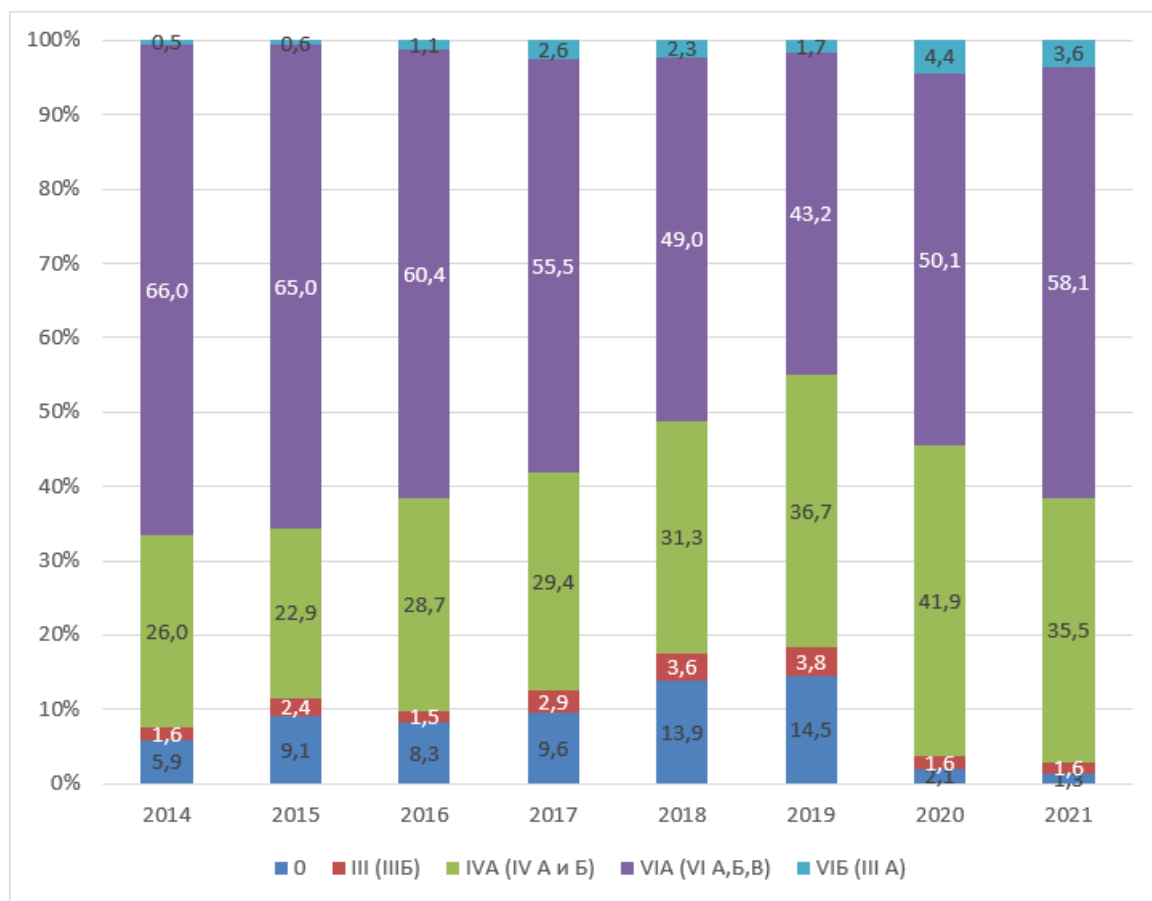


Рисунок 3.13 – Структура детей, взятых на учет по ГДУ в 2014-2019 гг., по ГДН в 2020-2021 гг. (в %)

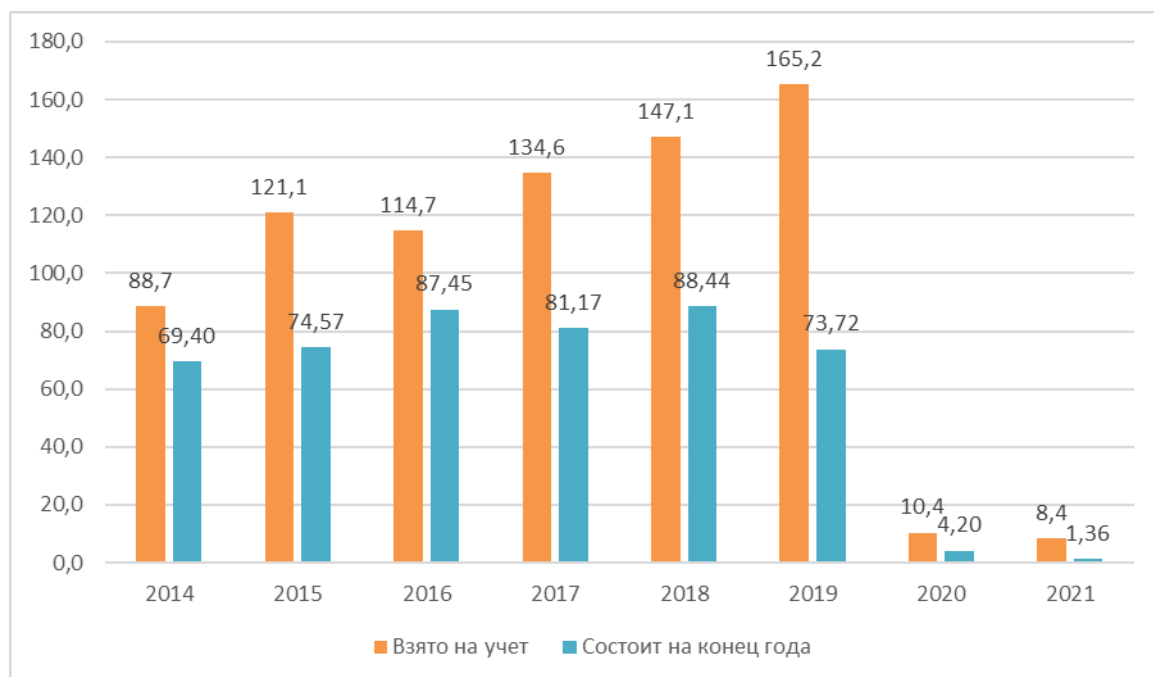


Рисунок 3.14 – Число детей 0-17 лет в 0 ГДУ в 2014-2019 гг., в 0 ГДН в 2020-2021 гг. (на 100 000 населения 0-17 лет)

**III ГДН (до 2019 г. – III-Б ГДУ)** представляет собой детей, излеченных от ТБ, а также до 2019 г. переведенных их III-А ГДУ детей с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (Рисунок 3.15). Число детей, взятых под наблюдение в эту группу, с 2014 г. по 2019 г. увеличилось в 1,8 раза, при этом сокращалось в 2016 и 2018 гг. В 2020 г. показатель снизился на 82% по сравнению с предыдущим годом, в 2021 г. вырос на 28,1%. Такая динамика не соотносится с динамикой заболеваемости детей 0-17 лет ТБ (Рисунок 3.5), где снижение заболеваемости отмечалось ежегодно до 2020 г. Показатель «число детей, состоящих на учете на конец года» в III ГДН менялся аналогично предыдущему показателю. Их количество обусловлено также длительностью диспансерного наблюдения [82, 84].

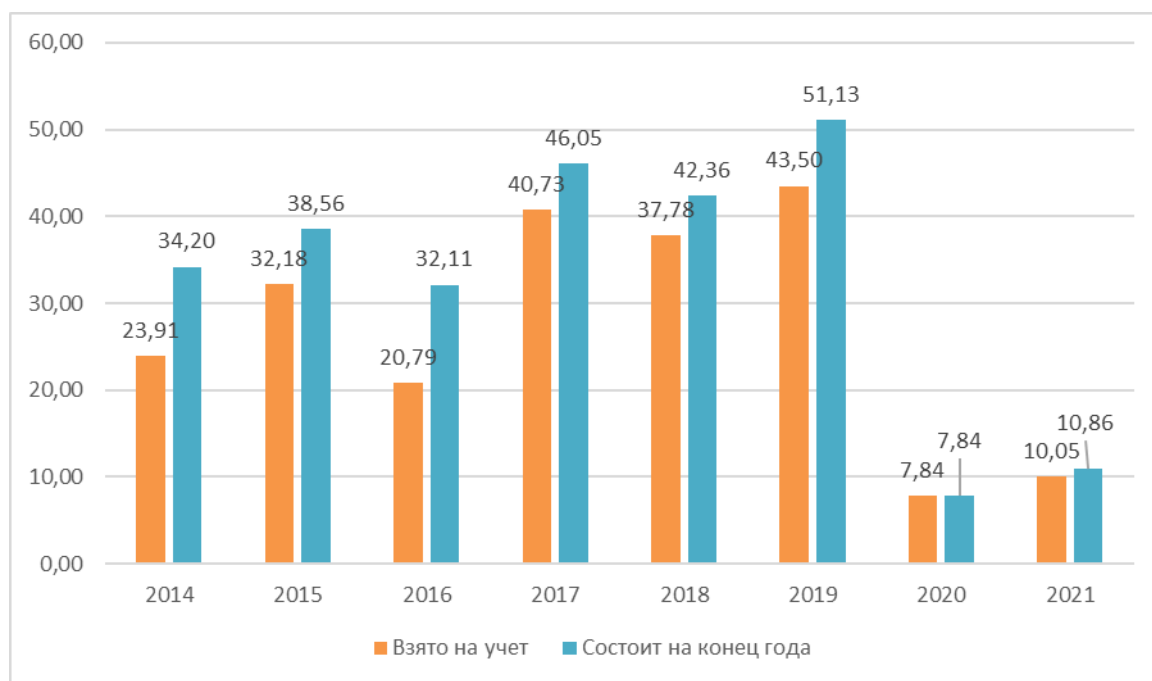


Рисунок 3.15 – Число детей 0-17 лет в III-Б ГДУ в 2014-2019 гг., в III ГДН в 2020-2021 гг. (на 100 000 населения 0-17 лет)

**IV (А) ГДН (до 2019 г. – IV-А и IV-Б)** включает детей, имевших контакт с больным ТБ (Рисунок 3.16). Число детей, взятых в группу в отчетном году, не имеет четкой динамики, к 2019 г. показатель вырос на 7,7%. Средний темп прироста составил 3,96% в год. В 2020 г. показатель снизился на 49,96% по сравнению с предыдущим годом, в 2021 г. – возрос на 8,34%. Число детей,

находящихся под наблюдением, в данной группе менялось аналогично. Большее количество детей на конец года в IV ГДН объясняется длительностью диспансерного наблюдения контактных лиц, определяемого индивидуально, в зависимости от длительности контакта.

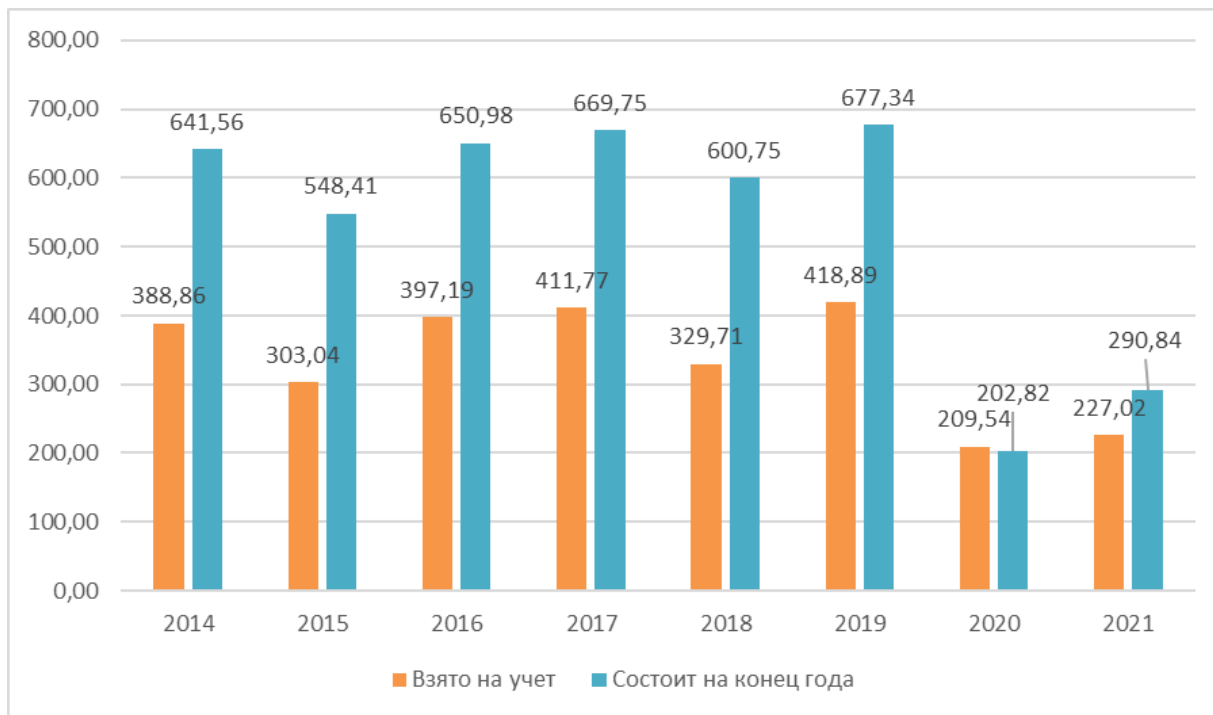


Рисунок 3.16 – Число детей 0-17 лет в IV-А и IV-Б ГДУ в 2014-2019 гг., в IV (А) ГДН в 2020-2021 гг. (на 100 000 населения 0-17 лет)

**VI (А) ГДН (до 2019 г. – VI-А, VI-Б, VI-В ГДУ)** включает детей с измененной туберкулиновой чувствительностью и является самой многочисленной, что затрудняет анализ. Динамика взятых на учет в группу демонстрирует средний темп убыли показателя 12,16% в год до 2019 г. (Рисунок 3.17). В 2020 г. он снизился еще на 49,25%, в следующем году возрос на 48,5%.

Анализируя отдельно динамику числа детей с измененной туберкулиновой чувствительностью, взятых под диспансерное наблюдение в 2014-2019 гг. (Рисунок 3.18), можно сделать вывод, что сокращение численности детей в VI группе происходит за счет VI-А подгруппы, т.е. детей

в раннем периоде туберкулезной инфекции, что связывают с массовым применением пробы с АТР для иммунодиагностики детей 8-17 лет с 2015 года.

Число детей, состоящих на учете в VI (А) ГДН сократилось к 2019 г. на 46%, в 2020 г. на 61% и в 2021 г. – увеличилось на 47,4%.

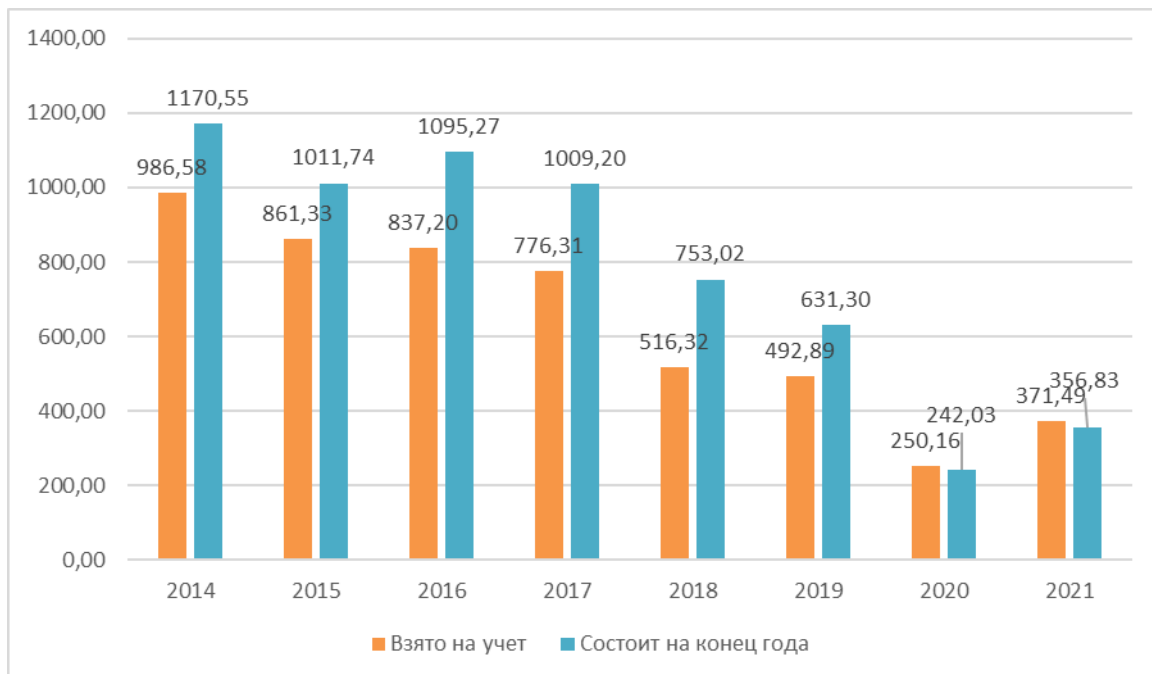


Рисунок 3.17 – Число детей 0-17 лет в VI-А, VI-Б, VI-В ГДУ в 2014-2019 гг., в VI (А) ГДН в 2020-2021 гг. (на 100 000 населения 0-17 лет)

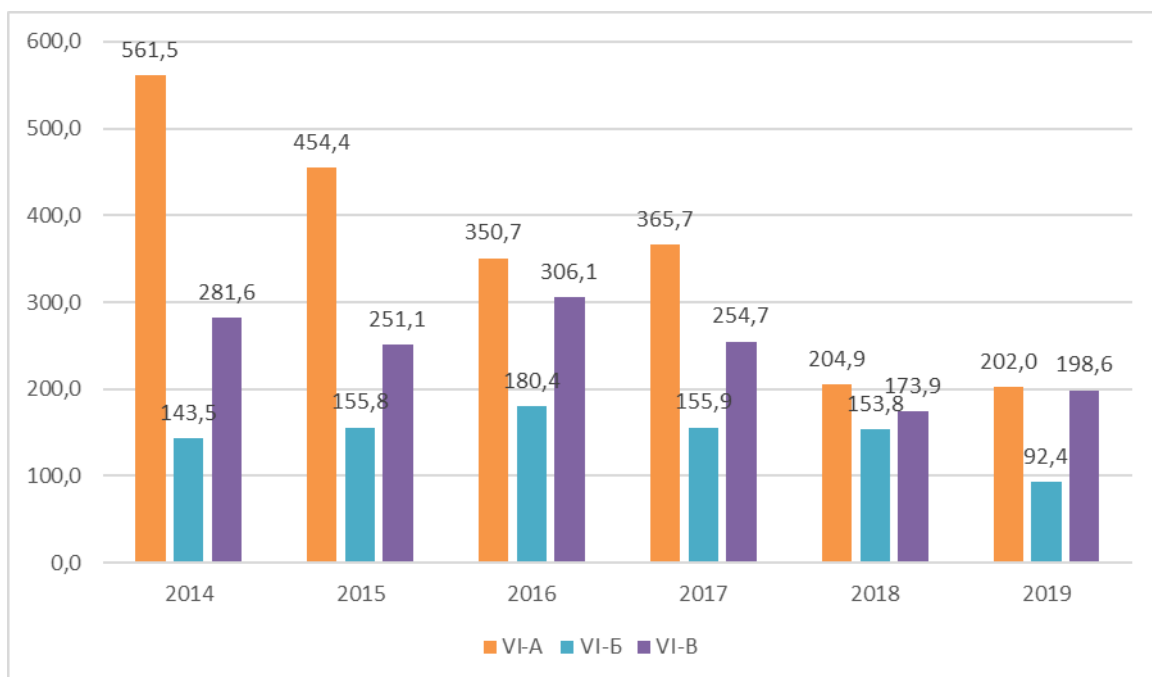


Рисунок 3.18 – Число детей 0-17 лет взятых в VI-А, VI-Б, VI-В ГДУ в 2014-2019 гг. (на 100 000 населения 0-17 лет)

**VI (Б) ГДН (до 2019 г. –III-А ГДУ)** состоит из впервые выявленных детей с посттуберкулезными изменениями (Рисунок 3.19). Наблюдается рост числа детей, взятых в данную ГДН с 2014 по 2017 гг., в среднем на 37%, затем снижение до 2019 г. В 2020 г. показатель снова вырос, на 10,5%, в 2021 г. – на 4,4% по сравнению с предыдущим годом. Динамика числа детей, состоящих под наблюдением в данной группе, аналогична динамике предыдущего показателя.

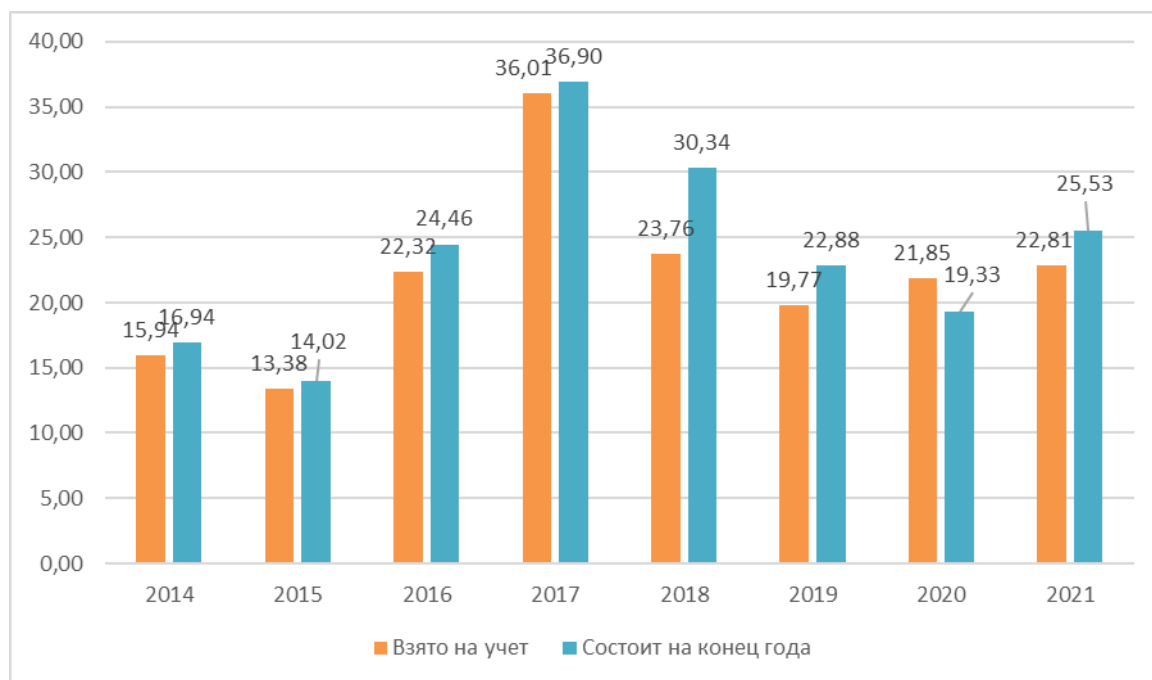


Рисунок 3.19 – Число детей 0-17 лет в III-А ГДУ в 2014-2019 гг., в VI (Б) ГДН в 2020-2021 гг. (на 100 000 населения 0-17 лет)

После начала массового применения пробы с АТР в 2014-2019 гг. наблюдается снижение количества детей, взятых в VI-А ГДУ, и увеличение количества детей, взятых в III-А ГДУ, в 2016-2017 гг. (Рисунок 3.20). В 2018-2019 гг. показатель несколько снизился, но по-прежнему превышал значения 2014-2015 гг.

Чаще всего активный ТБ был выявлен у детей из IV (А) ГДН (до 2019 г. – IV А и Б ГДУ), то есть из группы детей, контактных по ТБ (Таблица 3.14). Доля детей, находящихся под диспансерным наблюдением, в общей

заболеваемости детей 0-17 лет ТБ колеблется от 25,6% в 2014 г. до 53,7% в 2021 г. Наименьшие значения отмечены в 2019 г.

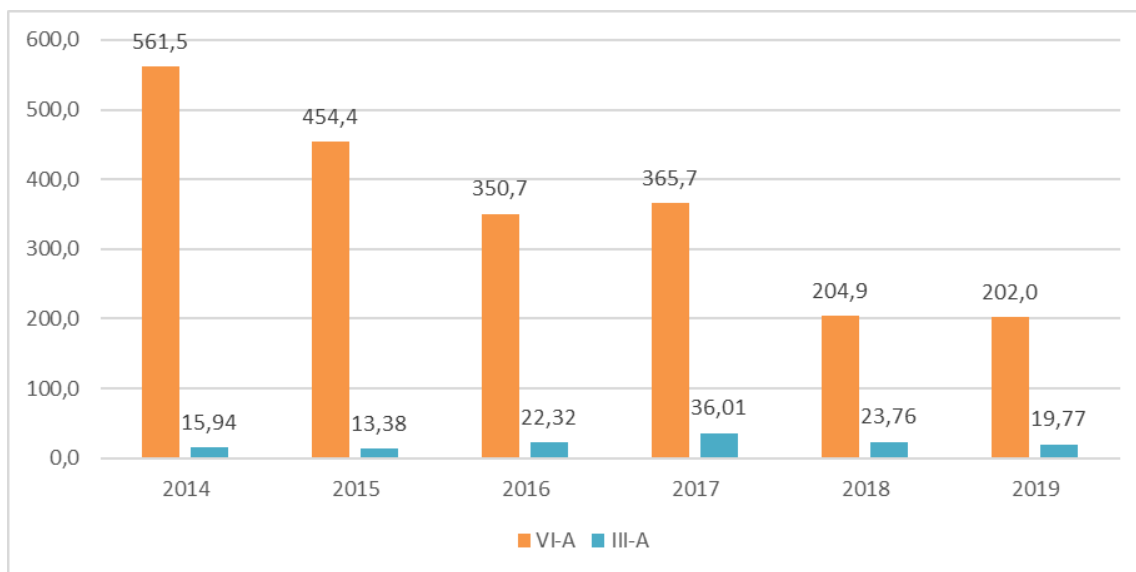


Рисунок 3.20 – Число детей 0-17 лет взятых в VI-A и III-A ГДУ в 2014-2019 гг. (на 100 000 населения 0-17 лет)

Таблица 3.14 – Количество детей 0-17 лет под диспансерным наблюдением, у которых выявлен активный ТБ (человек) и процент выявления активного ТБ из ГДН (%)

ГДН (ГДУ)	Год							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
0	4	4	3	5	10	3	8	11
III (ШБ)	2	1	0	0	0	0	0	0
IVA (IV A и Б)	4	8	17	6	4	0	0	3
VIA (VI A,Б,В)	1	0	0	1	0	0	0	0
VIB (III A)	0	0	0	0	0	0	0	0
всего детей в ГДН (ГДУ)	11	13	20	12	14	3	8	14
Выявлено детей с активным ТБ всего, человек	43	41	42	42	39	30	24	26
Процент активного выявления ТБ	25,6	31,7	47,6	28,6	35,9	10,0	33,3	53,8

Обновленное в 2020 г. законодательство по диспансерному учету детей из групп риска изменило ГДН. По новым правилам меняется не только название группы, но и контингенты, входящие в нее, из-за чего возникают



сложности с анализом данных до и после 2020 г. Так, дети с измененной туберкулиновой чувствительностью объединены в VI (А) ГДН без уточнения периода туберкулезной инфекции и характера чувствительности к туберкулину. Дети, имеющие (имевшие) контакт с источником ТБ объединены в одну группу, где нельзя выделить наличие или отсутствие бактериовыделения у источника. Данные изменения приводят к затруднениям при анализе диспансерного наблюдения детей из групп риска развития ТБ. Тем не менее количество детей в ГДН с 2020 г. значительно сократилось, во многих ГДН с 2021 г. отмечается рост числа детей, что, по всей видимости, является не только следствием изменения порядка диспансерного наблюдения, но и снижением уровня охвата иммунодиагностикой и профилактическими осмотрами детей в 2020 г., вызванным ограничительными мероприятиями в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19. Наблюдается уменьшение количества детей, попавших в VI-А ГДУ в 2014-2019 гг., что, с одной стороны, говорит об успешном проведении профилактических мероприятий противотуберкулезной службой, анализ соответствующих показателей в также указывает на это, как и на сокращение заболеваемости и распространенности ТБ у детского и взрослого населения ТО [28-31, 104]. С другой стороны, начало и дальнейшее сокращение контингентов в VI-А ГДУ совпадает с началом массового применения пробы с АТР для детей старше 7 лет, при этом наблюдается одновременный рост количества детей, у которых остаточные посттуберкулезные явления обнаружены впервые (Рисунок 3.20). На проблему взаимосвязи данных показателей и недостатки массового применения пробы с АТР некоторые специалисты ранее обращали внимание [35, 43, 55, 130].

Примечательна относительно невысокая доля детей из ГДН среди детей, заболевших активным ТБ, а также отсутствие стабильности в выявляемости таких детей. Доля детей, находящихся под диспансерным наблюдением, в общей заболеваемости детей 0-17 лет ТБ колеблется от 25,6% в 2014 г. до 53,7% в 2021 г.

Анализ организации и результатов диспансерного наблюдения детей с ЛТИ в ТО показал, что существует необходимость создания отдельной системы учета детей с ЛТИ в ТО, привязанной не только к действующим нормативным документам, по которым формируют ГДН, но и учитывающей факторы, влияющие на эпидемический процесс, индивидуальные особенности детей, а также позволяющей накапливать информацию и анализировать ее в длительной перспективе. Это позволит определить причины изменений в эпидемиологической обстановке и своевременно принять меры, направленные на снижение распространенности ЛТИ и сохранение здоровья детей.

#### **ГЛАВА 4. ОЦЕНКА МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D, ПРОВОДИМЫХ В РАМКАХ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Ряд исследователей считает, что низкий уровень витамина D организме может служить фактором риска развития ТБ, дефицит витамина D сопровождается ЛТИ, а достаточный уровень 25(ОН)D в крови оказывает положительное, как профилактическое, так и лечебное действие у детей, больных ТБ и имеющими ЛТИ [58, 143, 154, 178, 203, 209, 222]. Исследования в этом направлении явились предпосылкой для проведения данного этапа настоящей работы.

Для оценки влияния витамина D на течение ЛТИ у детей проведено исследование, в котором приняли участие две группы пациентов в возрасте 2-17 лет с диагнозом «R76.1 Анормальная реакция на туберкулиновую пробу», подлежащих превентивной химиотерапии ПТП, подобранные по методу параконий. Первая группа – основная (n=74). В данной группе проведена оценка концентрации 25(ОН)D в крови до начала превентивного лечения и после 3 месяцев лечения. Лечебная доза препарата витамина D (водный раствор колекальциферола) назначалась в зависимости от исходного уровня 25(ОН)D в дополнение к химиотерапии. Вторая группа – группа сравнения (n=45), в которой дети получали только стандартную превентивную химиотерапию ПТП. Всем детям в обеих группах было назначено профилактическое лечение ПТП согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей» 2 ПТП сроком на 6 месяцев: «изониазид в дозе 10 мг/кг/сут (не более 600 мг/сут), пиразинамид – 20-30 мг/кг/сут (не более 1500 мг/сут)» [40]. Дополнительно дети получали пиридоксина гидрохлорид и гепатопротекторы по показаниям, для предотвращения появления или купирования побочных реакций на ПТП. Для контроля эффективности лечения применена кожная проба с АТР.

Средний возраст детей в основной группе составил  $9,54 \pm 4,32$  лет, в группе сравнения –  $11,0 \pm 3,68$  лет. Статистически значимых различий по

возрасту в группах нет (t-критерий Стьюдента,  $p > 0,05$ ), также как и по полу (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Распределение детей в основной группе и группе сравнения по полу

Пол	Основная группа		Группа сравнения		Точный критерий Фишера
	Абс.	%	Абс.	%	
Мужской	35	47,3	21	46,7	$p > 0,05$
Женский	39	52,7	24	53,3	$p > 0,05$
Всего	74	100	45	100	

На основании имеющихся анамнестических данных установлено, что неблагополучный социально-бытовой анамнез имели 7% детей в основной группе и 8% – в группе сравнения (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ). Контакт по ТБ выявлен в 29% случаев в основной группе, в группе сравнения – в 16%. Все случаи контакта – с близкими родственниками (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ).

Среди обследуемых от первой беременности родились 26% детей в основной группе, 32% – в группе сравнения, от второй – 11% и 20%, от третьей – 5% и 4%, от четвертой и более – 16% и 12% соответственно. В большинстве случаев дети с ЛТИ – от первых родов (50% в основной группе, 48% – в группе сравнения). В анамнезе выявлены урогенитальные инфекции у матери у 31% детей основной группы, у 32% – группы сравнения. Угроза прерывания беременности отмечена в 12% случаев в обеих группах, дисфункция плаценты – в 14% и 24%, резус-конфликт – 12% и 4% случаев соответственно. Задержка внутриутробного развития диагностирована у 12% детей основной группы и 4% – группы сравнения. Статистически значимых различий по данным показателям не отмечено (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ). В обеих группах по 12% детей – недоношенные. Низкая масса тела при рождении (менее 2500 грамм) была в анамнезе у 10% детей в основной и у 8% в группе сравнения группы, крупный плод в анамнезе у 7% и 8% детей соответственно.

Статистически значимых различий по данным показателям не отмечено (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ).

Вакцинацию БЦЖ прошли 95% детей в основной и 92% в группе сравнения (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ). При этом БЦЖ в роддоме поставили у 74% и 80% наблюдаемых соответственно (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ). Нарушения в календаре профилактических прививок не имели статистически значимых различий (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ), они выявлены у 10% детей в основной группе и 16% – группе сравнения.

Ранний переход на искусственное вскармливание (до 6 месяцев) не имел достоверных различий при значении точного критерия Фишера  $p > 0,05$  (в основной группе детей отмечен у 40%, в группе сравнения – у 24% детей).

Нарушения физического развития в раннем возрасте обнаружены у 45% детей основной группы, а также у 48% детей группы сравнения. Гипосомия – 17% и 12%, гиперсомия – по 24%, макросомия – 10 и 12%; дисгармоничное развитие – 21% и 16% соответственно. Паратрофии, избыток массы тела, ожирение в основной группе встречались в 12% случаев, в группе сравнения – в 16%, гипотрофию имели 10% и 4% детей соответственно. Нарушения конституции (диатезы) отмечены у 14% в основной и 4% детей в группе сравнения. При этом в группе сравнения группе встречался только лимфатический диатез, в основной – нервно-артритический (2% случаев), лимфатический (5% случаев), а также экссудативно-катаральный (7% случаев) диатез. По указанным показателям статистически значимых различий не выявлено (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ).

Перинатальное поражение центральной нервной системы отмечено у 86% обследуемых в основной группе, у 72% – в группе сравнения (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ). Анемия в анамнезе встречалась в 36% случаев в основной группе и в 32% – в группе сравнения (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ). Указания на наличие аллергических заболеваний (бронхиальная астма, крапивница, поллиноз, атопический дерматит и др.) в обеих группах

отмечались довольно часто: в основной – 43% детей с аллергическими заболеваниями, в группе сравнения – 52% (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ).

Часто болеющими детьми [8] в основной группе оказались 26%, в группе сравнения – 32%. Очаги хронической инфекции присутствуют в анамнезе у 33% и 28% детей, острые средние отиты встречались у 21% и 20%, пневмонию перенесли 19% и 24%, ветряную оспу – 40% и 56% детей соответственно. Дисбиоз кишечника диагностирован в 29% и 20% случаев в основной группе и группе сравнения. Достоверных различий в данной группе показателей нет (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ).

Отдельно необходимо упомянуть назначение педиатром препаратов витамина D. Статистически значимых различий между группами наблюдения нет (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$  по всем нижеперечисленным показателям). В учетной форме 112/у не всегда отмечено, был ли назначен ребенку витамин D. В основной группе данные отсутствуют в 33% амбулаторных карт, в группе сравнения – в 36%. Срок назначения витамина D, как правило, не указан совсем (38% и 40%) или до 1 года (14% и 16%), или, реже, до 2 лет (7% и 8% соответственно). Дозы либо неизвестны (12% в основной группе), либо составляют 500 МЕ в сутки (43% в основной группе, 64% – в группе сравнения), либо 1000 МЕ в сутки, что отмечено в картах 12% детей основной группы.

Таким образом, однородность основной группы детей с измененной туберкулиновой чувствительностью и группы сравнения подтверждается их анамнестической характеристикой, что необходимо для интерпретации результатов применения препарата витамина D в комплексе превентивной терапии ЛТИ.

В основной группе дети состояли на учете в IV и IV ГДУ, в группе сравнения – в VI ГДУ. В основной группе детей перед началом лечения проба с АТР у 85% детей была положительной, у 15% – отрицательной, либо сомнительной, диагноз ЛТИ у них поставлен на основании динамики пробы Манту, либо установленного контакта с больным ТБ. В 96% случаев детям

фтизиатром назначена терапия изониазидом и пиразинамидом, в 4% – только изониазидом (причина – ранний возраст ребенка). Для купирования возможных побочных эффектов 85% детей получали также пиридоксина гидрохлорид, 82% – гепатопротекторы. Несмотря на то, что профилактическое лечение было назначено всем детям, в 2 случаях (2,7%) зафиксирован письменный отказ от лечения.

В группе сравнения перед началом лечения проба с АТР у всех детей была положительной. 97,7% обследуемых получали изониазид и пиразинамид, 2,3% – только изониазид, 47% детей получали гепатопротекторы и пиридоксина гидрохлорид для профилактики возможных побочных эффектов ПТП.

Перед началом ПХТ у всех детей в основной группе определен уровень 25(ОН)D в сыворотке крови (Таблица 4.2). По результатам лабораторных тестов только 12,2% обследуемых имели нормальный уровень 25(ОН)D – 30 нг/мл и более. У 44,6% детей обнаружена недостаточность витамина D, у 40,5% выявлен ДВД, а в 2,7% случаев наблюдался тяжелый ДВД.

Таблица 4.2 – Исходный уровень витамина D у детей в основной группе наблюдения (n=74)

Концентрация 25(ОН)D, нг/мл	Количество детей		Me [25; 75] концентрация 25(ОН)D, нг/мл
	абс.	%	
менее 10	2	2,7	8,03 [7,49; 8,57]
10-19,9 – дефицит	30	40,5	14,46 [12,07; 17,40]
20-29,9 – недостаточность	33	44,6	23,53 [21,84; 25,95]
30-100 – норма	9	12,2	34,61 [32,32; 39,62]
Всего	74	100	20,48 [15,04; 25,93]

Перед лечением проба с АТР была проведена 73 из 74 детям основной группы. В Таблице 4.3 представлены данные о концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови детей основной группы перед лечением в зависимости от результатов пробы с АТР. Статистически значимых различий между дефицитом витамина D и более выраженными реакциями пробы с АТР по

сравнению с нормальным уровнем витамина D не обнаружено (точный критерий Фишера,  $p > 0,05$ ).

Таблица 4.3 – Результаты пробы с АТР и концентрация 25(OH)D у детей основной группы перед лечением (количество человек)

Результат пробы с АТР	Концентрация 25(OH)D, количество детей			Всего детей
	Норма	Недостаточность	Дефицит	
Отрицательная	1	8	2	11
Слабовыраженная (папула до 5 мм)	–	1	1	2
Умеренно выраженная (папула 5-9 мм)	–	2	2	4
Выраженная (папула 10-14 мм)	3	11	12	26
Гиперэргическая (папула 15 мм и более)	4	11	15	30
Всего	8	11	15	73

Также у всех детей основной группы были исследованы показатели фосфорно-кальциевого обмена (Таблица 4.4). Уровень кальция общего и кальция ионизированного во всех случаях оставался в пределах возрастной нормы. У большинства детей наблюдалось повышение активности щелочной фосфатазы перед началом лечения витамином D, что может указывать как на побочные реакции из-за ПТП, так и на повышенный метаболизм в костной ткани, что бывает при остеомаляции, ювенильном рахите (недостатке витамина D в пище). Показатели кальций-креатининового соотношения в разовой порции мочи не выходили за рамки возрастной нормы.

Таблица 4.4 – Характеристика показателей фосфорно-кальциевого обмена у детей основной группы до назначения витамина D (n=74)

Показатель	Me [25; 75]	Референсные значения
Кальций общий, ммоль/л	2,38 [2,31; 2,47]	2,25 – 2,75
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,05 [1,02; 1,08]	0,98 – 1,13
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	520,0 [313,0; 710,0]	64,0 – 645,0
Кальций-креатининовое соотношение в разовой порции мочи, ммоль/ммоль	0,24 [0,13; 0,45]	0,05 – 0,9



После определения концентрации 25(OH)D в крови всем детям основной группы наблюдения в соответствии с результатами назначены лечебные дозировки водного раствора колекальциферола сроком на три месяца.

После лечения были повторно проведены пробы с АТР в обеих группах (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Динамика пробы с АТР у наблюдаемых детей в основной группе и группе сравнения после 3 месяцев лечения

Динамика пробы с АТР после лечения	Количество детей				Точный критерий Фишера
	Основная группа (n=74)		Группа сравнения (n=45)		
	абс.	%	абс.	%	
Отрицательная/сомнительная (гиперемия) реакция	32	43,2	0	0	p < 0,001
Уменьшение размера папулы более чем на 50%	9	12,2	4	8,9	p > 0,05
Уменьшение размера папулы на 25-50%	14	18,9	8	17,8	p > 0,05
Уменьшение размера папулы менее 25%	16	21,6	19	42,2	p < 0,05
Размер папулы не изменился	2	2,7	7	15,55	p < 0,05
Размер папулы увеличился	1	1,4	7	15,55	p < 0,01
Итого	74	100	45	100	

Как показывают результаты проведенных исследований, отрицательные результаты пробы с АТР получены статистически значимо чаще у детей основной группы, которые помимо стандартной ПХТ получали витамин D. Уменьшение размера папулы менее 25%, увеличение размера папулы в этой группе наблюдалось статистически значимо реже, чем среди пациентов группы сравнения. В других случаях достоверных различий в группах не отмечено. Следует отметить, что результат «размер папулы не изменился» и «размер папулы увеличился» на фоне лечения зафиксирован лишь у тех детей, чей уровень 25(OH)D расценивался как дефицитный, а после лечения не повысился. Это могло быть обусловлено слабой чувствительностью рецепторов к витамину D у ребенка, что требует индивидуальной дозировки препарата.

Повторное исследование концентрации 25(OH)D в крови после 3 месяцев лечения проведено у 43 детей основной группы. После приема препарата витамина D у 60,5% детей уровень 25(OH)D нормализовался, недостаточность отмечена в 25,6% случаев, дефицит – 14% (Рисунок 4.1). Тяжелый дефицит не выявлен ни у кого.

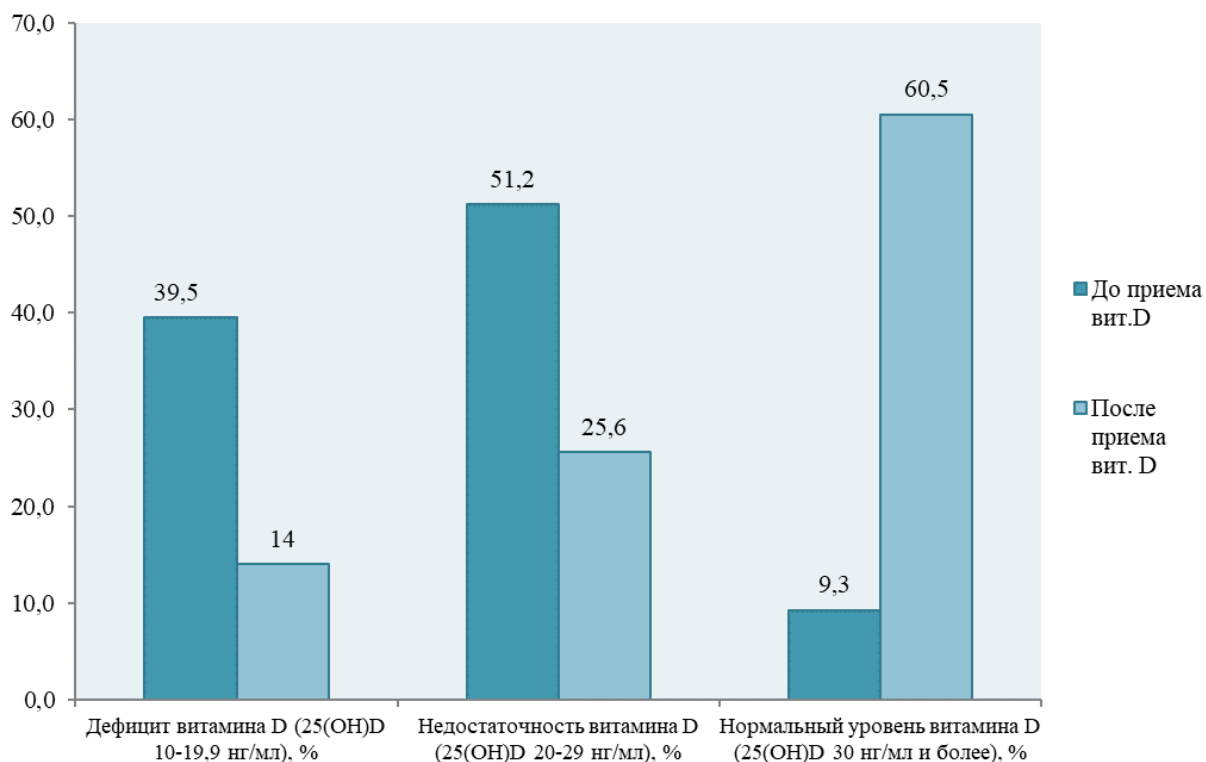


Рисунок 4.1 – Уровень 25(OH)D в крови у детей основной группы наблюдения до и после 3 месяцев лечения (n=43).

На фоне приема колекальциферола статистически значимо увеличилось количество детей с нормальной концентрацией 25(OH)D в крови, а количество детей с недостаточностью или дефицитом 25(OH)D уменьшилось (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Уровень 25(ОН)D в крови у детей основной группы наблюдения до и после лечения (n=43)

Концентрация 25(ОН)D, нг/мл	Количество детей				Точный критерий Фишера
	До лечения		После лечения		
	абс.	%	абс.	%	
менее 10	1	2,3	0	0,0	
10-19,9 – дефицит	16	37,2	6	14,0	p < 0,05
20-29,9 – недостаточность	22	51,2	11	25,6	p < 0,05
30-100 – норма	4	9,3	26	60,5	p < 0,01
Всего	43	100	43	100	

При сравнении исходных концентраций 25(ОН)D у детей, обследованных повторно (n=43) и у всей основной группы (n=74) не выявлено статистически значимых различий (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Исходная концентрация 25(ОН)D у всех детей основной группы (n=74) и у детей основной группы, обследованных повторно (n=43)

Исходная концентрация 25(ОН)D, нг/мл	Количество детей				Точный критерий Фишера
	(n=74)		(n=43)		
	абс.	%	абс.	%	
менее 10	2	2,7	1	2,3	p > 0,05
10-19,9 – дефицит	30	40,5	16	37,2	p > 0,05
20-29,9 – недостаточность	33	44,6	22	51,2	p > 0,05
30-100 – норма	9	12,2	4	9,3	p > 0,05
Всего	74	100	43	100	

Для оценки фосфорно-кальциевого обмена и влияния на него витамина D проведено исследование концентрации кальция общего и ионизированного, а также щелочной фосфатазы в крови у основной группы детей (Таблица 4.8). В моче определен интегрированный показатель кальций-креатининового соотношения, который используется для оценки насыщенности организма ребенка витамином D и для профилактики гиперкальциемии.

Анализ показал, что между полной (74 ребенка) основной группой и частью детей (43 ребенка), обследованных дважды, нет достоверных различий в показателях фосфорно-кальциевого обмена.

Таблица 4.8 – Исходные показатели фосфорно-кальциевого обмена у детей основной группы

Показатель	Количество детей в основной группе		U критерий Манна-Уитни
	(n=74)	(n=43)	
25(ОН)D, нг/мл	20,48 [15,04; 25,93]	21,43 [16,74; 25,96]	p > 0,05
Кальций общий, ммоль/л	2,38 [2,31; 2,47]	2,39 [2,33; 2,51]	p > 0,05
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,05 [1,02; 1,08]	1,06 [1,03; 1,09]	p > 0,05
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	520,0 [313,0; 710,0]	487,0 [295,0; 660,0]	p > 0,05
Кальций-креатининовое соотношение в разовой порции мочи, ммоль/ммоль	0,24 [0,13; 0,45]	0,22 [0,14; 0,36]	p > 0,05

В Таблице 4.9 представлены данные показателей фосфорно-кальциевого обмена у детей, обследованных дважды (n=43), до и после 3 месяцев приема препарата витамина D.

Таблица 4.9 – Данные показателей фосфорно-кальциевого обмена у детей основной группы до и после 3 месяцев лечения (n=43)

Показатель	До приема препарата витамина D	После приема препарата витамина D	Критерий Уилкоксона
25(ОН)D, нг/мл	21,43 [16,74; 25,96]	35,51 [24,84; 41,27]	p < 0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,39 [2,33; 2,51]	2,44 [2,36; 2,53]	p > 0,05
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,06 [1,03; 1,09]	1,07 [1,05; 1,10]	p > 0,05
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	487,0 [295,0; 660,0]	223,0 [174,0; 352,0]	p < 0,001
Кальций-креатининовое соотношение в разовой порции мочи, ммоль/ммоль	0,22 [0,14; 0,36]	0,26 [0,14; 0,46]	p > 0,05

Как видно из Таблицы 4.9, концентрация 25(ОН)D в крови обследуемых детей статистически значимо повысилась, а уровень щелочной фосфатазы, соответственно, понизился, достигнув возрастной нормы. Уровень кальция общего и кальция ионизированного, а также показатели кальций-креатининового соотношения в разовой порции мочи у обследуемых

оставались в пределах возрастной нормы до и после лечения. Отсутствие статистически значимых изменений в значениях данных показателей говорит о том, что прием препаратов витамина D рекомендованных лечебных и профилактических дозах не ведет к гиперкальциемии и гиперкальциурии, то есть для коррекции недостаточности и дефицита витамина D выбраны оптимальные дозы.

При анализе динамики пробы с АТР после 3 месяцев лечения в основной группе детей (Таблица 4.10), видно, что результаты туберкулинодиагностики у однократно и двукратно обследованных на предмет обеспеченности витамином D пациентов основной группы наблюдения не имеют статистически значимых различий.

Таблица 4.10 – Сравнение динамики пробы с АТР у детей в основной группе среди обследованных на витамин D однократно и двукратно

Динамика пробы с АТР после лечения	Количество детей в основной группе				Точный критерий Фишера
	Обследованы однократно (n=74)		Обследованы двукратно (n=43)		
	абс.	%	абс.	%	
Отрицательная/сомнительная (гиперемия) реакция	32	43,2	16	37,2	p > 0,05
Уменьшение размера папулы более чем на 50%	9	12,2	5	11,6	p > 0,05
Уменьшение размера папулы на 25-50%	14	18,9	9	20,9	p > 0,05
Уменьшение размера папулы менее 25%	16	21,6	10	23,3	p > 0,05
Размер папулы не изменился	2	2,7	2	4,7	p > 0,05
Размер папулы увеличился	1	1,4	1	2,3	p > 0,05
Итого	74	100	43	100	

Сравнение динамики туберкулиновых проб между повторно обследованными детьми из основной группы (n=43) и детьми из группы сравнения (n=45) показывает, что среди детей, получавших витамин D, отрицательные реакции туберкулиновых проб после 3 месяцев лечения встречаются статистически значимо чаще, чем у не получавших витамин D (Таблица 4.11). Уменьшение размера папулы менее 25%, а также увеличение

размера папулы у детей в основной группе фиксируется достоверно реже, чем у детей в группе сравнения.

Таблица 4.11 – Сравнение динамики пробы с АТР у детей основной группы, повторно обследованных на предмет обеспеченности витамином D после 3 месяцев лечения (n=43), и у детей группы сравнения (n=45)

Динамика пробы с АТР после лечения	Количество детей				Точный критерий Фишера
	Основная группа (n=43)		Группа сравнения (n=45)		
	абс.	%	абс.	%	
Отрицательная/сомнительная (гиперемия) реакция	16	37,2	0	0,0	p < 0,001
Уменьшение размера папулы более чем на 50%	5	11,6	4	8,9	p > 0,05
Уменьшение размера папулы на 25-50%	9	20,9	8	17,8	p > 0,05
Уменьшение размера папулы менее 25%	10	23,3	19	42,2	p < 0,05
Размер папулы не изменился	2	4,7	7	15,6	p > 0,05
Размер папулы увеличился	1	2,3	7	15,6	p < 0,05
Итого	43	100	45	100	

Таким образом, дети с ЛТИ, находящиеся под диспансерным наблюдением, имеют низкий уровень 25(ОН)D в крови. Дополнительный прием витамина D повышает концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови и положительно влияет на динамику туберкулиновых проб у детей. Полученные данные свидетельствуют о перспективности включения витамина D в комплекс превентивного лечения ЛТИ, поэтому необходимо проводить мониторинг диспансерного наблюдения и состояния здоровья детей с ЛТИ с учетом профилактики у них дефицита витамина D для дальнейших исследований в данном направлении.

## **ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ**

Для своевременной оценки риска тубинфицирования ребенка (наличия у него ЛТИ) и, как следствие, определения риска развития ТБ одной из задач настоящего исследования стала разработка и внедрение в первичное звено здравоохранения прогностической модели оценки риска развития ТБ у детей на основе построенной математической модели.

В ходе работы были проанализированы данные анамнеза детей с ЛТИ (n=317) и детей без ЛТИ (n=622), взятые из учетной формы 112/у «История развития ребенка». Для создания модели выделены факторы, которые могут иметь значение для прогноза риска развития ЛТИ:

1. Пол ребенка.
2. Возраст ребенка.
3. Вакцинация БЦЖ в роддоме.
4. Размер рубца БЦЖ.
5. Результат пробы Манту в 12 месяцев (размер папулы в мм).
6. Контакт с больным ТБ в анамнезе.
7. Наличие отягощенного аллергического анамнеза.
8. Часто болеющий ребенок (ЧБР).
9. «Выраж» пробы Манту в возрасте 2-7 лет и/или положительный результат пробы с АТР.

Для построения математической модели были использованы две методики: бинарная логистическая регрессия и дискриминантный анализ.

### Бинарная логистическая регрессия.

Для построения математической модели, которую описывает формула, оценивающая риск развития ТБ у детей, пошагово исключены предикторы методом логистического регрессионного анализа (Таблица 5.1) [10].

Таблица 5.1 – Выбранные факторы риска ТБ и их значения для математической модели

Имя переменной	Значение
Группа	Исход (0 = здоров, 1 = риск ТБ)
Возраст	Возраст, лет
Пол	Пол (0 = мужской, 1 = женский)
Вакцинация БЦЖ проведена в роддоме	0 = нет; 1 = да
Результат БЦЖ, БЦЖ-М	0 – норма (4 мм и более); 1 – группа риска (БЦЖ отсутствует или до 3 мм)
Результат пробы Манту в 12 месяцев	мм
Наличие контакта с больным ТБ	0 = нет; 1 = да
Наличие аллергического анамнеза	0 = нет; 1 = да
ЧБР	0 = нет; 1 = да
Результат пробы Манту с 2 лет и/или АТР	0 – норма; 1 - группа риска («вираж» пробы Манту, либо положительная проба с АТР)

В уравнение включено 7 показателей после исключения показателей «пол» и «возраст». Получены значения коэффициентов регрессионной функции (Таблица 5.2).

Для оценки дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии применена мера определенности по методу R-квадрат Нэйджелкерка (псевдокоэффициент детерминации), которая равна 0,866% (Таблица 5.3), то есть часть дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии составляет 86,6 % [10, 12].



Таблица 5.2 – Коэффициенты регрессионной функции модели прогнозирования риска ТБ у детей

	Показатель	Коэффициент $\beta$	Среднеквадратичная ошибка коэффициента	$X^2$ Вальда	Степень свободы	Достигнутый уровень значимости	Exp (B)
$\alpha_0$	Свободный член	-1,861	0,524	12,634	1	0,000	0,156
$X_1$	БЦЖ проведено в роддоме	-3,562	0,625	32,495	1	0,000	0,028
$X_2$	Результат БЦЖ	-1,400	0,477	8,618	1	0,003	0,247
$X_3$	Результат Манту в 12 месяцев	-0,105	0,043	6,023	1	0,014	0,900
$X_4$	Наличие контакта с больным ТБ	7,491	0,650	132,966	1	0,000	1790,967
$X_5$	Наличие аллергического анамнеза	4,264	0,586	52,995	1	0,000	71,063
$X_6$	ЧБР	2,730	0,468	34,013	1	0,000	15,331
$X_7$	Результат манту с 2 лет и/или АТР	7,184	0,701	104,959	1	0,000	1317,585

Таблица 5.3 – Оценка дисперсии для модели прогнозирования риска ТБ у детей

Шаг	-2 Log-правдоподобие	R-квадрат Кокса и Снелла	R-квадрат Нэйджелкерка
1	279,380 <sup>a</sup>	0,625	0,866

Примечание: а. Оценка прекращена на итерации номер 8, так как оценки параметров изменились менее, чем на 0,001.

Таблица 5.4 демонстрирует данные, показывающие 95% уровень конкордации для используемого уравнения регрессии.

Таблица 5.4 – Классификация<sup>а</sup> модели прогнозирования риска ТБ у детей

	Наблюденные		Предсказанные		
			Группа		Процент правильных
			Здоров	Риск ТБ	
Шаг 1	Группа	Здоров	595	27	95,7
		Риск ТБ	20	297	93,7
	Общая процентная доля				95,0

Примечание: а. Значение отсечения - 0,500

Чтобы проверить модель на устойчивость, проведено разделение общего количества наблюдений на две группы – тестовую и обучающую, в первую вошло 70% наблюдений, во вторую – 30%. В качестве метода логистической регрессии использован метод Enter (Вложение), при котором в расчет одновременно вовлекаются все переменные, объявленные ковариатами [12].

Данные, полученные в ходе расчетов, показывают (Таблица 5.5), что и в тестовой выборке, и в обучающей, более чем в 50% случаев наличие риска развития ТБ было распознано правильно. Следовательно, данная модель является устойчивой и может быть применена к другой выборке, набранной из той же генеральной совокупности [10].

Таблица 5.5 – Таблица классификации а модели прогнозирования риска ТБ у детей

Наблюденные		Предсказанные					
		Выбранные наблюдения <sup>б</sup>			Невыбранные наблюдения <sup>с</sup>		
		Группа		Процент правильных	Группа		Процент правильных
		Здоров	Риск ТБ		Здоров	Риск ТБ	
Группа	Здоров	429	16	96,4	166	11	93,8
	Риск ТБ	9	211	95,9	4	93	95,9
Общая процентная доля				96,2			94,5

Примечание:

а. Значение отсечения - 0,500

б. Выбранные наблюдения test EQ 1

с. Невыбранные наблюдения test NE 1

Для проверки на смещенность и гомоскедастичность модели проведена оценка нестандартизованных («сырых») и стьюдинизованных остатков [12].

Данные описательной статистики демонстрируют среднее значение нестандартизованных остатков, равное 0,00032. При 95% ДИ [-0,01272; 0,01337] оно проходит через 0.

Полученные данные показывают, что полученную математическую модель можно применить на популяции, тождественной рассматриваемой, так как смещения модели не было.

Гомоскедастичность данных, на которых построена математическая модель, проверена с использованием метода дисперсионного анализа. Стьюдинизированные остатки взяты за зависимую переменную, а все предикторы, отобранные для итоговой модели, – за коварианты [10, 12]. Таблица 5.6 показывает результаты проведенного анализа.

Таблица 5.6 – Критерии межгрупповых эффектов. Зависимая переменная: стьюдинизованный остаток

	Сумма квадратов типа III	Ст.св.	Средний квадрат	F	Значимость
Скорректированная модель	4,394a	7	0,628	2,129	0,039
Свободный член	0,445	1	0,445	1,510	0,220
БЦЖ проведено в роддоме	0,120	1	0,120	0,406	0,524
Результат БЦЖ	0,005	1	0,005	0,018	0,893
Результат пробы Манту в 12 месяцев	0,086	1	0,086	0,290	0,590
Наличие контакта с больным ТБ	3,082	1	3,082	10,455	0,001
Наличие аллергического анамнеза	0,247	1	0,247	0,837	0,361
ЧБР	0,005	1	0,005	0,018	0,892
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР	0,617	1	0,617	2,091	0,149

Параметр F показывает, что есть небольшая связь между величиной стьюдинизованных (упорядоченных) остатков и значениями предикторов ( $p < 0,05$ ), однако она крайне мала.  $R^2$  этой связи равна 0,022. Учитывая это,

модель можно считать гомоскедастичной, что означает постоянство условной дисперсии.

С помощью модели логистической регрессии рассчитана принадлежность к группе. Рисунок 5.1 иллюстрирует результаты ROC-анализа, выбранного, чтобы оценить качество и диагностическую значимость модели бинарной логистической регрессии [10, 93]. AUC при этом равно 0,984, при 95% ДИ [0,978; 0,990], что отображено в Таблице 5.7. Оптимальный порог отсечения определен с использованием критерия максимальной суммарной чувствительности и специфичности [10, 93]. При значении порога отсечения (P), равном 0,51, получаем значение 0,967, характеризующее чувствительность. Специфичность при этом равна 0,917.

При значении  $P < 0,51$  вероятность развития ТБ у ребенка расценивается как низкая.

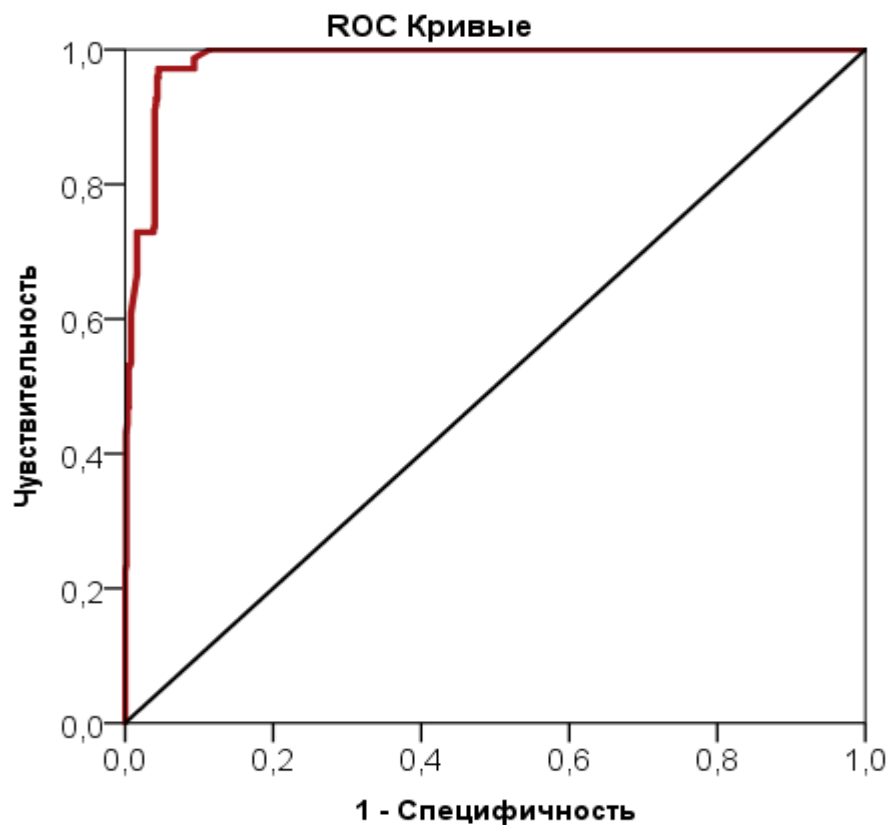


Рисунок 5.1 – Площадь под кривой, результаты ROC-анализа.

Таблица 5.7 – Площадь под кривой. Переменные результата проверки:  
предсказанная вероятность

Область	Стандартная ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая знч. <sup>b</sup>	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,984	0,003	0,000	0,978	0,990

Примечание:

a. В соответствии с непараметрическим предположением

b. Нулевая гипотеза: действительная площадь = 0,5

Рассмотрим пример практического применения выведенной функции на двух пациентах – А1 (Таблица 5.8) и А2 (Таблица 5.9).

Таблица 5.8 – Данные пациента А<sub>1</sub>, взятые для расчета

Показатель	Коэффициент
БЦЖ проведено в роддоме	0
Результат БЦЖ	0
Результат пробы Манту в 12 месяцев	10
Наличие контакта с больным ТБ	0
Наличие аллергического анамнеза	1
ЧБР	0
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР	1

Применяем полученную модель для расчета риска развития ТБ у пациента А1.

Функция Z определяется по формуле:

$$z = a_0 + \beta_n x_n$$

В случае пациента А1 значения такие:

$$Z = (-1,861) + (-3,562) * 0 + (-1,400) * 0 + (-0,105) * 10 + (7,491) * 0 + (4,264) * 1 + (2,730) * 0 + (7,184) * 1 = 8,537$$

Следующим шагом полученное значение функции Z=8,537 используем для расчета:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$P = \frac{1}{1 + 2,71828^{-8,537}} = 0,999$$

Полученное значение  $P$  больше 0,51, что определяет риск развития ТБ у пациента А1 как высокий.

Таблица 5.9 – Показатели пациента А<sub>2</sub>, учитываемые при расчете

Показатель	Коэффициент
БЦЖ проведено в роддоме	1
Результат БЦЖ	0
Результат пробы Манту в 12 месяцев	7
Наличие контакта с больным ТБ	0
Наличие аллергического анамнеза	0
ЧБР	0
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР	0

Производим аналогичные вычисления:

$$Z = -1,861 + (-3,562) * 1 + (-1,400) * 0 + (-0,105) * 7 + (7,491) * 0 + (4,264) * 0 + (2,730) * 0 + (7,184) * 0 = -6,158$$

$$P = \frac{1}{1 + 2,71828^{-(-6,158)}} = 0,00211$$

Полученное значение  $P$  меньше 0,51, что определяет риск развития ТБ у пациента А1 как низкий.

### Дискриминантный анализ.

Зависимая (группирующая) переменная «Группа» делит пациентов на две группы «здоров» и «тубинфекция»; при помощи остальных переменных предстояло прогнозировать принадлежность к одной из групп [18].

Для получения качественной модели был использован дискриминантный анализ пошагового алгоритма (Stepwise method), с расчетом критерия Уилкса (Wilks' lambda), когда на каждом шаге в дискриминантную функцию вводится один признак (независимая переменная).

В предварительный анализ были включены переменные, представленные в Таблице 5.10.

Таблица 5.10 – Переменные, используемые в дискриминантном анализе построения математической модели риска развития ТБ у детей

Имя переменной	Значение
Группа	Исход (0 = здоров, 1 = риск ТБ)
Возраст	Возраст
Пол	Пол (0 = мужской, 1 = женский)
БЦЖ проведено в роддоме	0 = нет; 1 = да
Результат БЦЖ	0 – норма (4 мм и более); 1 - группа риска (БЦЖ отсутствует или до 3 мм)
Результат пробы Манту в 12 месяцев	мм
Наличие контакта с больным ТБ	0 = нет; 1 = да
Наличие аллергического анамнеза	0 = нет; 1 = да
ЧБР	0 = нет; 1 = да
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР	0 – норма; 1 - группа риска

Наблюдения случайным образом (на основе относительных частот) разделены на обучающую (70%) и тестовую (30%) выборки (переменная «test»). С помощью пошагового алгоритма дискриминантного анализа обучающей выборки из 9 показателей дискриминирующими переменными обозначены «БЦЖ проведено в «роддоме», «Результат БЦЖ», «Результат пробы Манту в 12 месяцев», «Наличие контакта с больным ТБ», «Наличие аллергического анамнеза», «ЧБР», «Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР».

С помощью процедуры Bootstrap на обучающей выборке проведена проверка устойчивости коэффициентов дискриминации предикторов.

Согласно полученным данным из Таблицы 5.11, нет переменных, включенных в анализ, у которых по обеим категориям коэффициент по доверительным интервалам проходил бы через ноль. Таким образом, по результатам анализа все переменные, включенные в модель качественные.

Таблица 5.11 – Коэффициенты функции классификации математической модели для прогнозирования риска развития ТБ у детей

Переменная	Группы	Coefficient	Бутстрапа			
			Смещение	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
					Нижняя	Верхняя
Наличие аллергического анамнеза	Здоров	-0,635	-0,033	0,333	<b>-1,347</b>	<b>0,060</b>
	Риск ТБ	2,804	0,051	0,511	1,913	3,988
БЦЖ проведено в роддоме	Здоров	7,258	0,129	0,721	6,100	9,016
	Риск ТБ	5,005	0,110	0,781	3,688	6,787
Наличие контакта с больным ТБ	Здоров	-0,581	-0,040	0,610	<b>-1,829</b>	<b>0,665</b>
	Риск ТБ	9,903	0,257	1,146	8,143	12,540
Результат пробы Манту в 12 месяцев	Здоров	0,494	0,008	0,042	0,425	0,587
	Риск ТБ	0,350	0,001	0,066	0,232	0,486
Результат БЦЖ	Здоров	4,774	0,063	0,498	3,860	5,829
	Риск ТБ	3,887	0,063	0,568	2,922	5,162
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР	Здоров	-0,557	-0,048	0,615	<b>-1,769</b>	<b>0,652</b>
	Риск ТБ	8,288	0,259	1,208	6,400	11,215
Часто болеющий ребенок (ЧБР)	Здоров	0,922	-0,015	0,330	0,261	1,555
	Риск ТБ	3,336	0,080	0,609	2,192	4,567
(Константа)	Здоров	-5,656	-0,089	0,438	-6,633	-4,998
	Риск ТБ	-10,084	-0,242	0,822	-11,934	-8,793

Следующим шагом анализа было проведение оценки корреляции предикторов (Таблица 5.12). На основании данных корреляции предикторы не коррелируют между собой могут быть в дальнейшем использованы в итоговой модели.



Таблица 5.12 – Объединенные внутригрупповые матрицы математической модели для прогнозирования риска развития ТБ у детей. Корреляция

	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>
X <sub>1</sub>	<b>1,000</b>	-0,320	0,234	0,089	0,107	-0,084	0,034
X <sub>2</sub>	-0,320	<b>1,000</b>	-0,351	0,034	-0,164	-0,002	0,039
X <sub>3</sub>	0,234	-0,351	<b>1,000</b>	-0,054	0,327	0,105	-0,013
X <sub>4</sub>	0,089	0,034	-0,054	<b>1,000</b>	-0,226	-0,187	-0,394
X <sub>5</sub>	0,107	-0,164	0,327	-0,226	<b>1,000</b>	0,164	0,052
X <sub>6</sub>	-0,084	-0,002	0,105	-0,187	0,164	<b>1,000</b>	0,004
X <sub>7</sub>	0,034	0,039	-0,013	-0,394	0,052	0,004	<b>1,000</b>

Примечание: X<sub>1</sub> -БЦЖ проведено в роддоме, X<sub>2</sub>-Результат БЦЖ, X<sub>3</sub>- Результат пробы Манту в 12 месяцев, X<sub>4</sub>- Наличие контакта с больным ТБ, X<sub>5</sub>- Наличие аллергического анамнеза, X<sub>6</sub>- ЧБР, X<sub>7</sub>- Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР

С помощью критерия Бокса оценено, характеризуются ли переменные, включенные в модель, многомерной нормальностью (Таблица 5.13).

Таблица 5.13. – Критерий Бокса на эквивалентность ковариационных матриц

Логарифм детерминантов <sup>а</sup>		
Группы	Ранг	Логарифм детерминанта
Здоров	7	-15,112
Риск ТБ	7	-6,918
Объединенные внутригрупповые	7	-10,360
Проверить результаты <sup>б</sup>		
М Бокса		1356,249
F	Примерная	47,803
	Ст.св.1	28
	Ст.св.2	707204,545
	Значимость	p<0,001

Примечание:

- Выводятся ранги и натуральные логарифмы детерминантов групповых ковариационных матриц.
- Проверяет нулевую гипотезу об одинаковом заполнении ковариационных матриц.

Согласно полученным данным ( $p < 0,001$ ) данные, включенные в анализ, не характеризуются многомерной нормальностью.

Так как значимость критерия равна 0,05, многомерная нормальность считается нарушенной, однако это не означает, что дискриминантный анализ не применим к данным. Отсутствие многомерной нормальности указывает

лишь на то, что не все используемые переменные имеют нормальное распределение.

Далее проведена проверка равенства внутригрупповых ковариационных матриц (Таблица 5.14). Посредством повторного запуска процедуры дискриминантного анализа с включенными вышеуказанными переменными сохранены значения предсказанной принадлежности к группе для внутригрупповой и межгрупповой ковариационных матриц. С помощью таблиц сопряженности проведено сравнение случаев для равенства и неравенства внутригрупповых ковариационных матриц.

Таблица 5.14 – Предсказанная группа для межгрупповых и внутригрупповых ковариационных матриц

			Предсказанная межгрупповая		Всего
			Здоров	Риск ТБ	
Количество	Предсказанная внутригрупповая	Здоров	440	13	453
		Риск ТБ	0	212	212
	Всего		440	225	665
% в Предсказанная группа для анализа	Предсказанная внутригрупповая	Здоров	97,1%	2,9%	100,0%
		Риск ТБ	0,0%	100,0%	100,0%
	Всего		66,2%	33,8%	100,0%

Согласно полученным данным, совпадение ковариационных матриц составляет более 98% и, следовательно, мы можем сравнивать таблицы классификации для обучающей и тестовой выборок.

Таким образом, в итоговую модель было включено семь предикторов, которые показали статистически значимые различия между двумя группами. Сводка канонических дискриминантных функций представлена в Таблице 5.15.

Таблица 5.15 – Собственные значения дискриминантных функций в прогностической модели

Функция	Собственное значение	% дисперсии	Суммарный %	Каноническая корреляция
1	2,497 <sup>a</sup>	100,0	100,0	0,845

Примечание: а. Для анализа использовались первые 1 из канонических дискриминантных функций.

Собственное значение функции равно 2,497, и эта функция объясняет 100% дисперсии. Коэффициент канонической корреляции между рассчитанными значениями дискриминантной функции и реальной принадлежностью к группе [12] является высоким и составляет 0,845. Оценить качество модели можно по значению канонической корреляции (чем ближе к 1, тем лучше).

При помощи критерия Лямбда Уилкса (Таблица 5.16) производится тест на то, значимо ли в обеих группах отличаются друг от друга средние значения дискриминантной функции; в приводимом примере, значение  $p < 0,0001$ , указывает на очень значимое различие [12].

Таблица 5.16 – Лямбда Уилкса

Критерий для функций	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	ст.св.	Знач.
1	0,286	825,640	7	0,000

По значению общей Лямбды Уилкса, которая показывает, насколько группы, к которой принадлежит пациент (по зависимой переменной), дискриминирует (или различает) средние значения по предикторам (чем ближе к 0, тем лучше) можно сказать 0,286 – удовлетворительная.

Таблица 5.17 дает представление о том, как сильно отдельные переменные, применяемые в дискриминантной функции, коррелируют со стандартизированными значениями этой дискриминантной функции. При

этом корреляционные коэффициенты были рассчитаны в обеих группах по отдельности и затем усреднены [12].

Таблица 5.17 – Коэффициенты стандартизованной канонической дискриминантной функции

Переменная	Функция
	1
БЦЖ проведено в роддоме	-0,247
Результат БЦЖ	-0,109
Результат пробы Манту в 12 месяцев	-0,159
Наличие контакта с больным ТБ	.0,984
Наличие аллергического анамнеза	0,426
ЧБР	0,262
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР	0,783

Оценка роли предикторов: знак при коэффициенте в таблице Матрица структуры (Таблица 5.18) означает, в пользу какой группы (0 или 1) «работает» предиктор. Если знак положительный, то увеличение значения предиктора относит респондента к той категории, которая также имеет положительный знак (риск ТБ), и наоборот.

Таблица 5.18 – Матрица структуры прогностической модели

Переменная	Функция
	1
Наличие контакта с больным ТБ	0,513
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР	0,409
Наличие аллергического анамнеза	0,228
ЧБР	0,156
БЦЖ проведено в роддоме	-0,112
Результат пробы Манту в 12 месяцев	-0,075
Результат БЦЖ	0,020

Примечание: Объединенные внутригрупповые корреляции между дискриминирующими переменными и стандартизованными каноническими дискриминантными функциями Переменные упорядочиваются по абсолютной величине корреляции в функции.

Нестандартизированные коэффициенты — это множители при заданных значениях переменных, входящих в дискриминантную функцию (Таблица 5.19). Стандартизированные коэффициенты, которые приводились ранее, основаны на стандартизированных значениях переменных, получаемых с помощью z-преобразования.

Таблица 5.19 – Коэффициенты канонической дискриминантной функции

Переменная	Функция
	1
БЦЖ проведено в роддоме	-0,672
Результат БЦЖ	-0,265
Результат пробы Манту в 12 месяцев	-0,043
Наличие контакта с больным ТБ	3,126
Наличие аллергического анамнеза	1,025
ЧБР	0,720
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР	2,638
(Константа)	-0,543

Далее в Таблице 5.20 приводятся средние значения дискриминантной функции в обеих группах.

Таблица 5.20 – Функции групповых центроидов

Группа	Функция
	1
здоров	-1,109
Риск ТБ	2,244

В классическом дискриминантном анализе центроиды симметричны. Здесь высчитаем значение дискриминантной функции в центроидах первой и второй групп модели равны -1,109 и 2,244 соответственно. Значение константы, с которой следует сравнивать значения дискриминантной функции для пациента, с целью определения принадлежности его к той или иной группе, составляет  $0,5 * (-1,109 + 2,244) = 0,527$ .

Таким образом: дискриминантные коэффициенты до 0,527 означают, что пациент имеет низкий риск ТБ, более 0,527 – высокий риск.

Таблица 5.21 содержит коэффициенты предикторов, которые складываются в линейные функции для каждой из категорий зависимой переменной, и позволяет рассчитать баллы (scores) для каждого из пациентов. Пациент будет отнесен к той группе, по функции которой получит более высокий балл.

Таблица 5.21 – Коэффициенты функции классификации

Переменная	Группа	
	Здоров	Риск ТБ
БЦЖ проведено в роддоме	7,258	5,005
Результат БЦЖ	4,774	3,887
Результат пробы Манту в 12 месяцев	0,494	0,350
Наличие контакта с больным ТБ	-0,581	9,903
Наличие аллергического анамнеза	-0,635	2,804
ЧБР	0,922	3,336
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР	-0,557	8,288
(Константа)	-5,656	-10,084

В завершении приводится классификационная таблица с указанием достигнутой точности прогнозирования (Таблица 5.22). Значение этой точности выбранных данных равно 93,7%, что является высокой. Важно отметить, что для не выбранных данных точность прогноза равна 90,9%. Из это следует, что модель устойчива и может быть применена на всей популяции.

Таблица 5.22 – Результаты классификации <sup>a,b,d</sup>

			Группа	Предсказанная принадлежность к группе		Всего
				здоров	Риск ТБ	
Выбранные наблюдения	Исходный	Количество	Здоров	428	17	445
			Риск ТБ	25	195	220
		%	Здоров	96,2	3,8	100,0
			Риск ТБ	11,4	88,6	100,0
	Перекрестно проверено <sup>c</sup>	Количество	Здоров	428	17	445
			Риск ТБ	26	194	220
		%	Здоров	96,2	3,8	100,0
			Риск ТБ	11,8	88,2	100,0
Невыбранные наблюдения	Исходный	Количество	Здоров	166	11	177
			Риск ТБ	14	83	97
		%	Здоров	93,8	6,2	100,0
			Риск ТБ	14,4	85,6	100,0

Рассмотрим клинические примеры, уже использованные в модели логической регрессии – пациент А1 (Таблица 5.23, 5.24.) и пациент А2 (Таблица 5.25, 5.26).

Таблица 5.23 – Расчет по уравнению для пациента А1

Переменная	Функция	Показатели	Расчет дискриминантного уравнения
БЦЖ проведено в роддоме	-0,672	0	0
Результат БЦЖ	-0,265	0	0
Результат пробы Манту в 12 месяцев	-0,043	10	-0,43
Наличие контакта с больным ТБ	3,126	0	0
Наличие аллергического анамнеза	1,025	1	1,025
ЧБР	0,720	0	0
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР	2,638	1	2,638
(Константа)	-0,543		-0,543
<b>d</b>			<b>2,69</b>

Примечание: Нестандартизованные коэффициенты

По результатам функции значение  $d = 2,69$ , что выше  $0,527$  и, следовательно, пациент имеет высокий риск развития ТБ.

Таблица 5.24 – Расчет по коэффициентам функции классификации для пациента А1

Переменная	Здоров	Риск ТБ	Показатели	Здоров	Риск ТБ
БЦЖ проведено в роддоме	7,258	5,005	0	0	0
Результат БЦЖ	4,774	3,887	0	0	0
Результат пробы Манту в 12 месяцев	0,494	0,35	10	4,94	3,5
Наличие контакта с больным ТБ	-0,581	9,903	0	0	0
Наличие аллергического анамнеза	-0,635	2,804	1	-0,635	2,804
ЧБР	0,922	3,336	0	0	0
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР (Константа)	-0,557	8,288	1	-0,557	8,288
	-5,656	-10,084		-5,656	-10,084
Линейные дискриминантные функции Фишера				<b>-1,908</b>	<b>4,508</b>

По результатам модели баллы в группе «риск ТБ» (4,508) больше, чем в группе «здоров» (-1,908) и, следовательно, пациент имеет высокий риск развития ТБ.

Таблица 5.25. – Расчет по уравнению для пациента А2

Переменная	Функция	Показатели	Расчет дискриминантного уравнения
БЦЖ проведено в роддоме	-0,672	1	-0,672
Результат БЦЖ	-0,265	0	0
Результат пробы Манту в 12 месяцев	-0,043	7	-0,301
Наличие контакта с больным ТБ	3,126	0	0
Наличие аллергического анамнеза	1,025	0	0
ЧБР	0,720	0	0
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР (Константа)	2,638	0	0
	-0,543		-0,543
<b>d</b>			<b>-1,516</b>

Примечание: Нестандартизованные коэффициенты



По результатам функции значение  $d = -1,516$  ниже  $0,527$  и, следовательно, пациент вероятнее всего здоров.

Таблица 5.26 – Расчет по коэффициентам функции классификации для пациента А2

Переменная	Здоров	Риск ТБ	Показатели	Здоров	Риск ТБ
БЦЖ проведено в роддоме	7,258	5,005	1	7,258	5,005
Результат БЦЖ	4,774	3,887	0	0	0
Результат пробы Манту в 12 месяцев	0,494	0,35	7	3,458	2,45
Наличие контакта с больным ТБ	-0,581	9,903	0	0	0
Наличие аллергического анамнеза	-0,635	2,804	0	0	0
ЧБР	0,922	3,336	0	0	0
Результат пробы Манту с 2 лет и/или пробы с АТР	-0,557	8,288	0	0	0
(Константа)	-5,656	-10,084		-5,656	-10,084
Линейные дискриминантные функции Фишера				<b>5,06</b>	<b>-2,629</b>

По результатам модели баллы в группе «здоров» (5,06) больше, чем в группе «риск ТБ» (-2,629) и, следовательно, пациент вероятнее всего здоров.

На основании приведенных данных делаем вывод: модель бинарной логистической регрессии с качеством прогноза 95% тождественна модели с применением дискриминантного анализа (93,7%).

На основе прогностической модели создана программа для ЭВМ, которая позволяет внести анамнестические данные ребенка и получить прогноз высокого или низкого риска развития ТБ с чувствительностью 97% и специфичностью 92%. Созданная модель с высокими коэффициентами эффективности и достоверности (95%) может быть использована врачами-педиатрами на приеме в качестве инструмента, помогающего принять решение о тактике ведения ребенка в зависимости от уровня риска развития ТБ.

Модель внедрена в МИС ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №8» г. Тюмени в конце 2020 года. За период с декабря 2020 г. по декабрь 2021 г. с

помощью прогностической модели оценен риск развития ТБ у 843 детей. У 12 из них риск определен как высокий. Эти дети были направлены на прием к врачу-фтизиатру и 7 из них были взяты под диспансерное наблюдение.

Внедрение полученной модели в работу МО, оказывающих ПМСП детям, обеспечит раннюю диагностику ЛТИ у детей и позволит начать своевременное лечение с включением в комплексную терапию витамина D. Включение холекальциферола, как установлено в настоящем исследовании, положительно влияет на динамику туберкулиновых проб после трех месяцев лечения. Таким образом, созданный инструмент позволяет быстро и точно протестировать детское население, выделить и сформировать группы риска по развитию ТБ. В зависимости от степени риска врач-педиатр может определить тактику ведения ребенка, в том числе необходимость назначения витамина D для профилактики развития ТБ.

## ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ЗАТРАТ РАБОЧЕГО ВРЕМЕНИ ВРАЧА-ФТИЗИАТРА НА АМБУЛАТОРНОМ ПРИЕМЕ ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

На базе ГБУЗ ТО ОКФЦ проведен хронометраж десяти рабочих дней врача-фтизиатра, осуществляющего амбулаторный прием детей. Результаты исследования занесены в наблюдательный лист (хронокарту) с фиксацией продолжительности каждого действия врача с помощью секундомера.

Общее время наблюдения в течение 10 рабочих дней составило 32 часа 46 минут 26 секунд (1966,44 минут). Среднее время наблюдения одного рабочего дня – 3 часа 16 минут 39 секунд (196,64± 53,84 минут). На Рисунке 6.1 представлена структура затрат времени по каждому наблюдаемому рабочему дню.

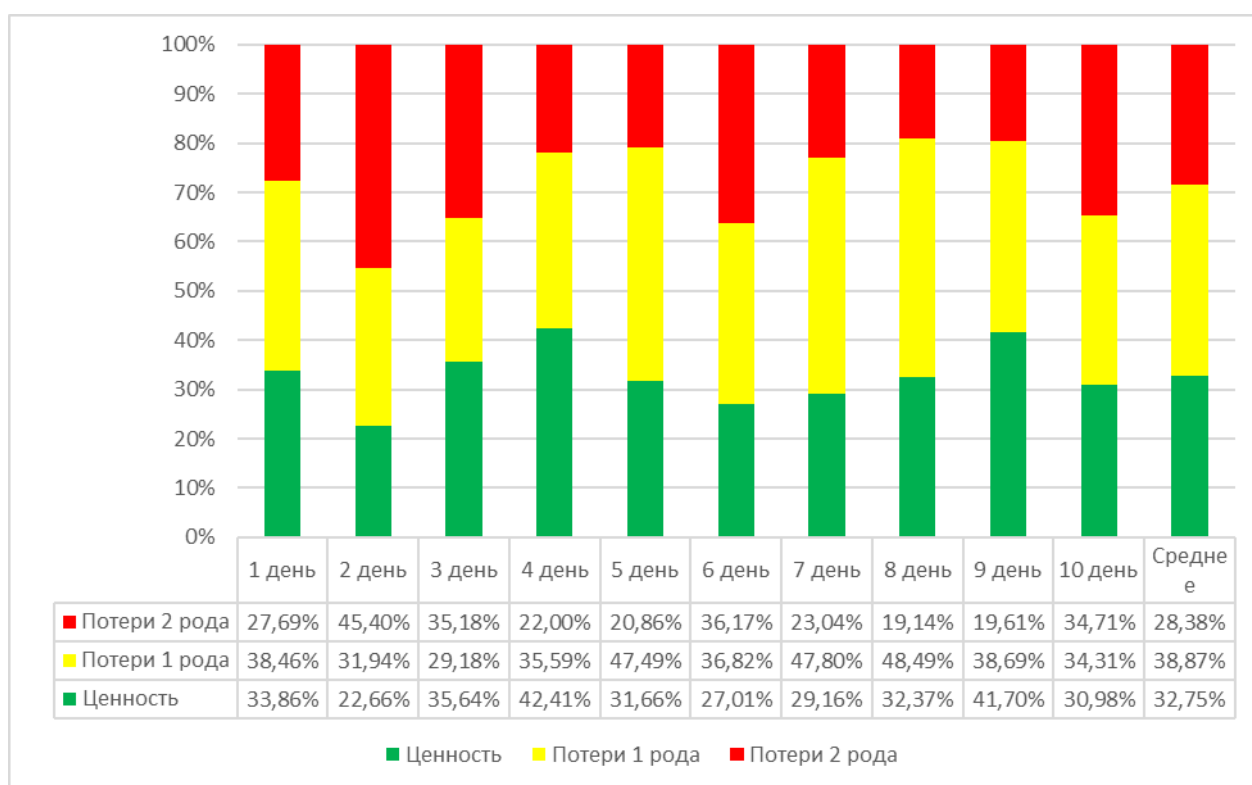


Рисунок 6.1 – Структура потерь и ценности за 10 рабочих дней врача-фтизиатра (в %)

Рабочее время врача-фтизиатра в среднем распределено следующим образом:  $32,75 \pm 6,10\%$  времени составляет ценность,  $38,87 \pm 6,87\%$  – потери 1 рода,  $28,38 \pm 8,98\%$  – потери 2 рода. В структуре ценности преобладает общение с пациентом –  $51,12 \pm 8,13\%$ , осмотр занимает  $29,10 \pm 8,70\%$  времени, получение рекомендаций –  $15,31 \pm 6,46\%$ , получение направлений на исследования, справок и др. –  $4,47 \pm 3,16\%$  времени. Среди потерь 1 рода на долю работы с МИС приходится  $49,31 \pm 13,06\%$  времени, оформление –  $33,30 \pm 15,41\%$  и изучение медицинской документации –  $11,64 \pm 7,10\%$ , соблюдение санэпидрежима –  $2,61 \pm 1,68\%$ , необходимые перемещения и др. –  $2,06 \pm 1,31\%$  времени. Больше всего времени в потерях 2 рода уходит на общение с медицинским персоналом –  $49,76 \pm 20,00\%$ , простои (отсутствие пациента) –  $27,10 \pm 11,64\%$ , лишние перемещения –  $22,84 \pm 17,15\%$ .

Однако, если рассматривать только время, затраченное на прием пациентов, выходит, что на долю ценности приходится  $58,83 \pm 5,56\%$  времени, потерь 1 рода –  $36,21 \pm 4,70\%$ , потерь 2 рода –  $4,96 \pm 3,28\%$ . На Рисунке 6.2 представлена структура затрат времени, проведенного с пациентами за каждый наблюдаемый рабочий день.

При сравнении структуры затрат времени в целом и времени, затраченного только на работу с пациентом, статистически значимо различается процент ценности (t-критерий Стьюдента,  $p < 0,001$ ) и потерь 2 рода (t-критерий Стьюдента,  $p < 0,001$ ), различий потерь 1 рода нет (t-критерий Стьюдента,  $p = 0,32$ ).

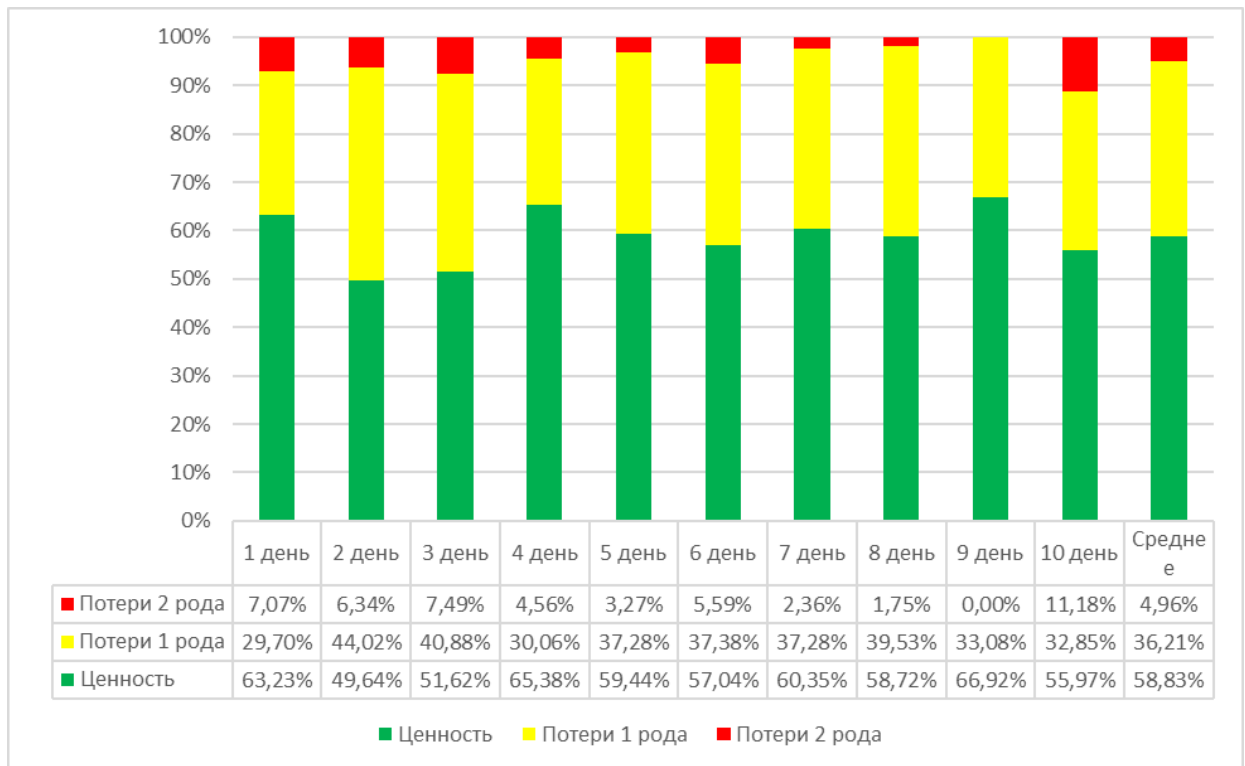


Рисунок 6.2 – Структура потерь и ценности времени, затраченного только на работу с пациентами за 10 рабочих дней врача-фтизиатра (в %)

Структура ценности при анализе времени, затраченного только на прием пациентов, не меняется, так как ценность создается для пациента. В структуре потерь 1 рода в этом случае работа с МИС занимает уже  $50,64 \pm 6,18\%$ , изучение медицинской документации –  $21,00 \pm 6,15\%$ , оформление регламентированной медицинской документации –  $17,83 \pm 6,11\%$ , соблюдение санэпидрежима –  $4,73 \pm 2,36\%$ , необходимое перемещение –  $3,79 \pm 2,10\%$ , ожидание (раздевание/одевание пациента) –  $2,00 \pm 0,97\%$  времени. Статистически значимо больше времени врач-фтизиатр тратит на изучение медицинской документации (U-критерий Манна-Уитни,  $p=0,003$ ), меньше – на оформление медицинской документации (U-критерий Манна-Уитни,  $p=0,007$ ). В структуре потерь 2 рода статистически значимых различий не обнаружено.

За все время наблюдения в кабинет врача-фтизиатра обратилось 104 пациента, из них 52 первичных и 52 повторных. Общее время приема первичных пациентов составило 694,85 минут, повторных – 361,45 минут. По

данным хронометража, время работы врача-фтизиатра с одним пациентом составляет от 3,17 до 22,98 минут, Ме 9,82 [6,46; 13,27] минут. С первичным пациентом – от 6,20 до 22,98 минут, Ме 12,89 [11,35; 14,42] минут, с повторным – от 3,17 до 21,83 минут, Ме 6,48 [5,60; 7,59] минут. Врач-фтизиатр тратит статистически значимо больше времени на прием первичного пациента, чем повторного (U-критерий Манна-Уитни,  $p < 0,001$ ).

На первичном приеме ценность составляет от 3,07 до 13,27 минут, Ме 7,76 [6,58; 8,92], потери 1 рода – от 1,08 до 9,72 минут, Ме 4,89 [3,82; 5,87], потери 2 рода – от 0 до 5,17 минут, Ме 0,00 [0,00; 0,99]. На приеме повторных пациентов ценность составляет от 1,02 до 13,5 минут, Ме 4,19 [3,12; 5,06], потери 1 рода – от 0,93 до 6,30 минут, Ме 2,18 [1,73; 2,93], потери 2 рода – от 0 до 2,12 минут. Время ценности и потерь 1 и 2 рода на первичном и повторном приеме статистически значимо различаются: значение U-критерия Манна-Уитни для ценности равно  $p < 0,001$ , потерь 1 рода –  $p < 0,001$ , потерь 2 рода –  $p = 0,01$ .

Согласно концепции бережливого производства, потери 2 рода должны быть полностью исключены из процесса. Потери 2 рода в основном возникают вне времени приема пациентов. Устранение потерь 2 рода возможно с помощью внедрения инструментов БП в работу амбулаторного отделения ОКФЦ: метод 5S, канбан и др. [2, 4].

От потерь 1 рода полностью избавиться невозможно, но можно их сократить. Больше всего времени в структуре потерь 1 рода приходится на работу с МИС и изучение медицинской документации пациентов. На работу с МИС на первичном приеме пациентов врач-фтизиатр тратит от 0,10 до 6,20 минут, Ме 2,68 [2,10; 3,30] или от 1,61 до 34,73%, Ме 20,06 [14,60; 24,83] от времени приема. При работе с повторными пациентами работа с МИС занимает от 0,00 до 2,90 минут, Ме 1,10 [0,70; 1,35] или от 0,00 до 60,87%, Ме 16,91 [9,92; 24,25] от времени приема. Изучение медицинской документации пациентов, впервые пришедших на прием, занимает от 0,00 до 4,50 минут, Ме 1,25 [0,45; 1,75] или от 0,00 до 25,97%, Ме 8,99 [4,35; 12,99], для повторных

пациентов – от 0,00 до 3,10 минут, Me 0,00 [0,00; 0,50] или от 0,00 до 22,95%, Me 0,00 [0,00; 6,00] от времени приема одного ребенка.

Врач-фтизиатр тратит статистически значимо больше времени на работу с МИС и изучение медицинской документации, принимая первичных пациентов (U-критерий Манна-Уитни,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, использование хронометража как инструмента стандартизации в БП в настоящем исследовании позволило выявить потери времени на приеме врача-фтизиатра в детском амбулаторном отделении. Больше всего времени в структуре затрат времени при работе с пациентами уходит на потери 1 рода – работу с МИС и медицинской документацией. Прием первичного пациента, как правило, длиннее, а время ценности и потерь 1 и 2 рода в данном случае также возрастает по сравнению с длительностью приема повторных пациентов. Врач-фтизиатр тратит достоверно больше времени на первичном приеме, работая с МИС и изучая медицинскую документацию, поэтому для сокращения таких потерь необходимо внедрение программного продукта для автоматизации и стандартизации работы с медицинской информацией. Если врач заранее будет иметь доступ к данным пациента, потери времени будут значительно сокращены.

Создание регистра детей с ЛТИ позволит собирать информацию о данной группе пациентов на этапе первичного звена и автоматизировать процесс ее передачи противотуберкулезной службе. Наличие информации, размещенной в регистре и интегрированной в МИС, позволит врачу-фтизиатру больше времени уделять пациентам и их законным представителям, что увеличит долю ценности на приеме и, как следствие, удовлетворенность пациентов оказываемой медицинской помощью, а также повысит качество медицинской помощи.

## **ГЛАВА 7. ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА РЕГИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев ЛТИ ВОЗ [67] указывает на необходимость создания систем постоянного слежения за ЛТИ и на необходимость разработки инструментов регистрации, отчетности и оценки соответствующих показателей как основы принятия решений по реализации данной программы и одного из приоритетных направлений научных исследований в этой области [177]. Государственная программа РФ «Развитие здравоохранения» [78] предусматривает работу по снижению заболеваемости ТБ, охране материнства и детства, развитию и внедрению информационных технологий в здравоохранении. Поэтому создание РДЛТИ является актуальной задачей. Регистры в здравоохранении являются инструментом, помогающим решать разнообразные, в том числе организационные вопросы [157], связанные, к примеру, с контролем качества медицинской помощи [54] и принятием управленческих решений.

Существуют разные определения термина «регистр» [25, 53, 66, 95, 133, 135, 188]. Определение этого понятия зависит от целей и задач, поставленных перед ним [16, 53, 96]. ВОЗ использует следующее определение: «Регистр – это файлы с документами, содержащие унифицированную информацию о физических лицах, собранную систематическим или исчерпывающим образом для последующего использования с определенными целями» [157, 184]. Сточки зрения некоторых авторов, наиболее полно регистр можно охарактеризовать как «организованную систему, которая использует наблюдательные (обсервационные) методы исследования для сбора унифицированных данных (клинических и иных), оценки определенных последствий для населения, вызванных конкретным заболеванием, состоянием или воздействием и которая служит одной или нескольким научным, клиническим или организационно-методическим целям» [53, 95, 157].



Единой классификации для регистров, применяемых в здравоохранении, в процессе научного поиска не найдено. Регистры можно разделить на региональные и федеральные, в зависимости от административного уровня. Наиболее часто встречаются следующие группы регистров [53, 95, 96]:

1. Регистры заболеваний (моно- и полинозологические регистры), созданные для изучения реальной клинической практики. В них входят данные о демографии, статистике, лечении, оценке эффективности лечения, исходах заболеваний.

2. Регистры оказания медицинской помощи. Их создают для оценки качества медицинской помощи и в целях решения вопросов, связанных с ее организацией.

3. Регистры лекарственных средств и медицинской техники.

В РФ создано и функционирует довольно много медицинских регистров [25], где учитывают пациентов с разнообразными патологиями, включая ТБ. Хотя нормативно-правовое обеспечение ведения регистров на государственном уровне не полностью отрегулировано, Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом (ФРБТ) относится к числу регистров, которые ведут на основании Федерального закона от 21 октября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [119]. и Постановления Правительства Российской Федерации от 8 апреля 2017 г. N 426 «Об утверждении правил ведения федерального регистра лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и федерального регистра лиц, больных туберкулезом» [76].

ФРБТ выполняет задачу по принятию своевременных решений для совершенствования работы противотуберкулезной службы, обеспечивая единый подход к управлению соответствующими мероприятиями [70]. Территориальные регистры лиц, больных ТБ, существующие в РФ, имеют несколько другую специфику. Их работа направлена на решение проблем, актуальных для конкретного региона и позволяет анализировать локальные

факторы, влияющие на эпидемический процесс [70]. Научный поиск не дал результатов о существовании регистров детей с ЛТИ на территории РФ.

Ввиду актуальности для здравоохранения и значимости для противотуберкулезной помощи в ходе исследования разработана структура и логистика РДЛТИ в ТО.

Для своевременного учета, выявления и динамического наблюдения детей с ЛТИ в ходе исследований в ведении РДЛТИ должны принимать участие специалисты МО, оказывающих ПМСП детям (поликлиники), и специалисты ГБУЗ ТО ОКФЦ. Главный источник информации для РДЛТИ – учетная форма № 112/у «История развития ребенка». Чтобы обеспечить права пациентов и их законных представителей, необходимо включить пункт об информации, вносимой в РДЛТИ в текст согласия на обработку персональных данных.

Задачи РДЛТИ:

1. Персонифицированный учет детей из групп риска, формирование отчетности по результатам за требуемый период времени.
2. Отслеживание динамики состояния здоровья детей, находящихся на учете, с целью своевременного оказания им медицинской помощи, в том числе в целях профилактики.
3. Мониторинг работы по диспансерному наблюдению детей из групп риска, что дает представление об эпидемиологии ЛТИ, о факторах, снижающих качество медицинской помощи (несвоевременное выявление ЛТИ, ее диагностики и лечения), результатах лечения, в том числе отдаленных.
4. Обеспечение преемственности между первичным звеном здравоохранения и фтизиатрической службой для оптимизации медицинских процессов и сокращения потерь времени врача-фтизиатра на приеме.
5. Поддержка принятия врачебных решений врача-фтизиатра при установлении диагноза, определении ГДН и обосновании решения о

назначении профилактического лечения, а также принятия управленческих решений руководителями противотуберкулезной службы.

б. Формирование базы данных для проспективных научных исследований, фармакоэкономического анализа, прогноза развития эпидемической ситуации для планирования организации медицинской помощи.

Регистр состоит из блоков, каждый из которых выполняет определенные функции. За заполнение каждого блока отвечает конкретный специалист. Врач-фтизиатр должен иметь возможность вносить правки и дополнения в любой из них.

Структура вносимой в РДЛТИ информации связана с заложенными в регистр функциями и представлена несколькими информационными блоками. Схема блоков РДЛТИ представлена в Приложении 2. Каждый блок предназначен для заполнения специалистами, отвечающими за данный раздел работы. В каждой МО целесообразно назначить ответственного руководителя для обеспечения правильности и своевременности заполнения РДЛТИ. При этом, у врача-фтизиатра должна быть возможность вносить корректировки в любой блок. Структура РДЛТИ с распределением функций медицинских работников, участвующих в ведении РДЛТИ, содержимое и функции каждого блока на примере ТО представлены в Таблице 7.1.

Блоки РДЛТИ:

Блок 1. Паспортная часть предназначена для идентификации пациента.

1. ФИО.

2. Пол.

3. Возраст.

4. Место жительства.

5. Детское учреждение.

6. Контактные данные законного представителя.

Паспортную часть заполняют в поликлинике перед направлением ребенка на прием к фтизиатру.

Таблица 7.1 – Структура РДЛТИ

№	Наименование блока	Медицинская организация	Ответственный за заполнение блока	Содержимое блока	Функция блока
1	Паспортная часть	Детская поликлиника	Медицинская сестра врача-педиатра участкового	Данные ребенка (ФИО, пол, возраст, место проживания, детское учреждение) и контакты законного представителя	Идентификация ребенка
2	Диспансерное наблюдение	ГБУЗ ТО ОКФЦ	Врач-фтизиатр	1. Направление ребенка в ГБУЗ ТО ОКФЦ (дата, ФИО врача, медицинская организация, диагноз) 2. Учет в ГБУЗ ТО ОКФЦ (дата постановки на учет, диагноз, установленный фтизиатром, ГДН) 3. Санаторное лечение (название санатория, дата госпитализации и выписки). 4. Перевод и прекращение диспансерного наблюдения (завершено, перевод под наблюдение во взрослое отделение, госпитализация при подозрении на активный ТБ и подтверждение активного процесса при наличии, ребенок выбыл в другую территорию)	Фиксация ключевых событий и исхода диспансерного наблюдения, мониторинг детей с ЛТИ, обеспечение преемственности между детскими поликлиниками и ГБУЗ ТО ОКФЦ
3	Анамнез жизни	Детская поликлиника	Участковый врач-педиатр	1. Данные о семье. 2. Состояние иммунитета ребенка. 3. Наличие сопутствующих заболеваний. 4. Аллергоанамнез.	Принятие решения о необходимости превентивного лечения и определения его режима, исходя из имеющихся факторов риска
4	Эпидемиологический анамнез	ГБУЗ ТО ОКФЦ	Врач-фтизиатр	1. Результаты флюорографического обследования лиц из близкого окружения ребенка. 2. Контакт с больным ТБ (ФИО, дата рождения и место жительства (пребывания), характер контакта, разобщение, сведения о бактериовыделении и наличии МЛУ МБТ)	Определение группы и длительности диспансерного наблюдения, обоснование выбора режима превентивного лечения
5	Вакцинация БЦЖ	Детская поликлиника	Медицинская сестра кабинета вакцинопрофилактики	Медицинская организация, дата, доза и результат – размер рубца в мм, подозрения на поствакцинальные осложнения	Определение факторов риска развития ТБ
6	Иммунодиагностика	Детская поликлиника	Медицинская сестра врача-педиатра участкового	Проведенные пробы Манту в 1-7 лет и пробы с АТР в 8-17 лет (дата, медицинская организация, доза препарата, результат – отрицательный, либо гиперемия или папула в миллиметрах)	Выявление детей с высоким риском развития активного ТБ и формирование групп риска
7	Лучевая диагностика	ГБУЗ ТО ОКФЦ	Врач-рентгенолог, врач-фтизиатр	Рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки (дата исследования и результат – норма, кальцинаты, патология)	Дифференциальная диагностика, формирование групп риска
8	Превентивное лечение	ГБУЗ ТО ОКФЦ	Врач-фтизиатр	1. Терапия показана (режим, названия и дозы противотуберкулезных препаратов, даты начала и окончания лечения, итог лечения (завершено, прервано в связи с отказом родителей или из-за побочной реакции на препараты). 2. Терапия не показана, либо не проводилась в связи с отказом родителей или по медицинским показаниям.	Мониторинг лечения, фармакоэкономический анализ, проспективный анализ
9	Профилактика дефицита витамина D	Детская поликлиника	Участковый врач-педиатр	1. Информация о контроле уровня витамина D в крови 2. Информация о проводимой профилактике	Профилактика и лечение дефицита и недостаточности витамина D

Блок 2. Диспансерное наблюдение. Блок заполняет врач-фтизиатр. В этом блоке отражены ключевые события и исход диспансерного наблюдения ребенка. Блок содержит разделы:

1. Информация о направлении ребенка в ГБУЗ ТО ОКФЦ:

1.1. Дата направления.

1.2. Диагноз при направлении.

1.3. Наименование МО, направившей ребенка.

1.4. ФИО врача.

2. Учет в противотуберкулезной МО. Возможно два варианта:

2.1. Пациент не подлежит учету в противотуберкулезной МО.

2.2. Пациент подлежит учету в противотуберкулезной МО. В этом случае должна быть указана следующая информация:

2.2.1. Дата постановки на учет.

2.2.2. Диагноз, установленный фтизиатром, в соответствии с МКБ-10.

Возможны варианты:

R76.1 Анормальная реакция на туберкулиновую пробу.

Z20.1 Контакт с больным и возможность заражения ТБ.

Y58.0 Осложнения от введения вакцины БЦЖ.

2.2.3. ГДН в соответствии с актуальным порядком [82]:

0, IV (A), IV (B); V (A), V (B), VI (A), VI (B).

2.2.4. Санаторное лечение. Если ребенок был направлен на санаторное лечение, в этом разделе необходимо указать:

- название МО (санатория);

- дату госпитализации;

- дату выписки.

Так как санаторное лечение должно проводиться минимум 3 месяца, должна быть сделана соответствующая пометка о факте завершения курса лечения:

- срок санаторного лечения менее 3 месяцев;

- срок санаторного лечения 3 месяца и более.

2.2.5. Перевод и прекращение диспансерного наблюдения. Возможно несколько вариантов:

2.2.5.1. Диспансерное наблюдение завершено. Ребенка должны направить под наблюдение участкового педиатра в поликлинику. При этом в РДЛТИ вносится следующая информация:

- дата снятия с учета;
- наименование МО, куда направлен ребенок для дальнейшего наблюдения;
- ФИО врача, под наблюдение которого передан ребенок.

2.2.5.2. Перевод под наблюдение во взрослое отделение. Если по достижении 18 лет пациент все еще нуждается в диспансерном наблюдении, его переводят во взрослое отделение ГБУЗ ТО ОКФЦ, а в регистре фиксируется дата перевода.

2.2.5.3. Госпитализация. Если во время диспансерного наблюдения фтизиатр заподозрит активный туберкулезный процесс, ребенок подлежит госпитализации для обследования и уточнения диагноза. При этом в РДЛТИ необходимо внести следующие данные:

- наименование МО, куда был госпитализирован ребенок;
- дата госпитализации;
- дата выписки;
- итог госпитализации, где возможно два варианта: активный ТБ подтвержден или не подтвержден.

2.2.5.4. Ребенок выбыл в другую территорию. В этом случае в регистре отмечают дату и место (субъект), куда выбыл ребенок.

Блок 3. Анамнез жизни. Блок заполняет врач-педиатр. При принятии решения о проведении ПХТ врач-фтизиатр должен учесть имеющиеся факторы риска [40]. Соответственно, блок содержит разделы:

3.1. Сведения о семье.

3.1.1. Жилищные условия. Возможен выбор из вариантов:

- отдельная квартира;

- комната в пансионате;
- жилой дом;
- съемное жилье;
- социальное учреждение.

3.1.2. Факторы риска со стороны родителей. Может быть отмечено наличие следующих факторов риска:

Вредные привычки родителей:

- алкоголизм;
- наркомания;

Пребывание родителей в местах лишения свободы.

Безработица родителей.

Лишение родительских прав.

Статус мигрантов (беженцев), с уточнением:

- даты прибытия в РФ;
- страны прибытия.

3.2. Анамнез жизни.

3.2.1. Состояние иммунитета.

3.2.1.1 Наличие иммунодефицита. Возможен выбор из вариантов:

- первичный иммунодефицит;
- вторичный иммунодефицит;
- ВИЧ-инфекция.

3.2.1.2. Ребенок включен в группу часто болеющих детей:

- да;
- нет.

3.2.2. Наличие сопутствующих заболеваний. Могут быть отмечены варианты:

- инфекции мочевыводящих путей;
- хронический бронхит;
- сахарный диабет;
- анемии;

- психоневрологическая патология;
- заболевания, требующие длительного приема цитостатиков (более 1 месяца).

3.2.3. Аллергологический анамнез. Он может быть не отягощен (аллергических реакций не было) или отягощен. В этом разделе следует отметить факт в анамнезе аллергических реакций:

- аллергический ринит;
- крапивница;
- бронхиальная астма;
- отек Квинке;
- анафилактический шок;
- атопический дерматит;

Также следует указать агент (аллерген), если он известен:

- пыль;
- пыльца растений;
- пища;
- животные;
- лекарственное средство;
- вакцина.

Блок 4. Эпидемиологический анамнез. Его собирает врач-фтизиатр.

4.1. Флюорографическое обследование лиц из близкого окружения ребенка. Здесь должны быть предоставлены данные из тесного семейного контакта: мать, отец, братья, сестры, бабушки, дедушки, дяди, тети. Для каждого члена семьи в РДЛТИ предусмотрена отдельная графа, где указана дата обследования и заключение.

4.2. Контакт с больным ТБ может быть установлен или не установлен. Если контакт установлен, должна быть заполнена информация по разделам:

4.2.1. Идентификация контакта: ФИО, дата рождения, фактическое место жительства.

4.2.2. Характер контакта. Возможен выбор вариантов:



- тесный семейный;
- по месту жительства;
- по месту учебы;
- другое.

4.2.3. Разобщение. Необходимо указать, разобщен ли ребенок с контактом или нет.

4.2.4. Бактериовыделение. В этом разделе ставится отметка, является ли контакт бактериовыделителем (МБТ +) или нет (МБТ –).

4.2.4. МЛУ МБТ. Если установлено, что имеется контакт с пациентом, у которого установлена МЛУ МБТ, этот факт необходимо зафиксировать.

Данные эпидемиологического анамнеза требуются для определения ГДН, длительности диспансерного наблюдения, а также правильного выбора режима превентивного лечения.

Блок 5. Вакцинация БЦЖ. Блок заполняет медицинская сестра кабинета вакцинопрофилактики МО, оказывающей ПМСП, по разделам:

5.1. Вакцинации БЦЖ не было.

5.2. Вакцинация БЦЖ проведена. Необходимо внести информацию:

5.2.1. МО. Доступны варианты:

- родильный дом;
- поликлиника.

Здесь же должна быть указана дата вакцинации.

5.2.2. Доза:

- БЦЖ;
- БЦЖ-М.

5.2.3. Результат. После вакцинации должен сформироваться рубец. В раздел вносится информация о наличии рубца с указанием его размера в миллиметрах, либо о его отсутствии.

5.2.4. Подозрение на поствакцинальные осложнения. Следует указать наличие или отсутствие подозрений на осложнения после вакцинации БЦЖ.

Блок 6. Иммунодиагностика. В блок должны быть внесены все сведения о проведенных пробах Манту и пробах с АТР. Данные заполняет участковая медицинская сестра МО, оказывающей ПМСП. Блок имеет два раздела:

6.1. Пробы Манту, проведенные в возрасте 1 года, 2, 3, 4, 5, 6, 7 лет

6.2. Пробы с АТР, проводимые ежегодно, начиная с возраста 8 лет.

Для каждой пробы должны быть заполнены соответствующие графы:

1. Дата проведения иммунодиагностики.

2. МО, в которой была проведена проба.

3. Доза введенного препарата.

4. Результат. Доступны варианты:

- отрицательный;

- гиперемия;

- папула.

Для вариантов «гиперемия» и «папула» обязательно необходимо указать размер в миллиметрах.

Блок 7. Лучевая диагностика. Результаты этих исследований вносят в блок 7 специалисты фтизиатрической службы (врач-фтизиатр, врач-рентгенолог) по разделам:

7.1. Рентгенография.

7.2. Компьютерная томография.

В каждом разделе должна присутствовать информация о дате проведения исследования, наименовании МО и результате, где возможны варианты:

- норма;

- кальцинаты;

- патология.

Эти опции помогают врачу-фтизиатру определить признаки перенесенного туберкулезного процесса или заподозрить активный ТБ.

Блок 8. Превентивное лечение. Этот блок заполняет врач-фтизиатр с учетом данных, приведенных в предыдущих блоках. Бывают ситуации, когда

ПХТ не показана (пункт 8.1.), это должно быть отражено в блоке 8. В случае, если ПХТ показана (пункт 8.2.), возможно два варианта:

8.2.1. ПХТ не была проведена в связи с:

- отказом родителей;
- медицинскими показаниями (индивидуальная непереносимость препаратов и/или тяжелые сопутствующие заболевания).

8.2.2. ПХТ проведена. В таком случае, информацию вносят в разделы:

8.2.2.1. Режим ПХТ. Для каждого режима ПХТ врач прописывает названия препаратов (как правило, это два противотуберкулезных препарата (ПТП) и их суточные дозы.

8.2.2.2. Срок лечения. Здесь принципиально важно отметить даты начала и окончания приема ПТП.

8.2.2.3. Итог лечения. ПХТ может быть завершена (пройден полный курс), может быть прервана по причине отказа со стороны родителей или по причине развития побочных реакций.

Блок 9. Витамин D профилактика. Этот блок должен быть заполнен педиатром МО, оказывающей ПМСП, по разделам:

9.1. Прием препаратов витамина D. Важно отметить, как проводится профилактика дефицита и недостаточности витамина D, принимает ли ребенок соответствующие препараты, и насколько регулярно он это делает. Поэтому в разделе 9.1. педиатр указывает:

- регулярный прием препарата витамина D;
- нерегулярный прием препарата витамина D;
- ребенок не принимает препараты витамина D (профилактика не проводится).

9.2. Контроль уровня витамина D. В соответствии с современными рекомендациями [58], дети всех возрастов должны получать профилактическую дозу витамина D. Чтобы определить наличие дефицита и недостаточности витамина D, а также назначить лечебную дозу препарата витамина D требуется определить концентрацию 25(OH)D в крови.

9.2.1. Контроль не проведен.

9.2.2. Контроль проведен. В этом случае должна быть отмечена дата анализа и результат: дефицит, недостаточность или нормальный уровень витамина D.

Созданная структура РДЛТИ отвечает современным требованиям и представлениям о регистрах в медицине и направлена для решения задач, актуальных для ТО в области оказания медицинской помощи детям с ЛТИ. Наполнение блоков РДЛТИ направлено на реализацию заложенных в него функций. Информация, содержащаяся в регистре, дает возможность вести учет детей с ЛТИ, следить за их диспансерным наблюдением, проводить анализ эпидемического процесса (в том числе по районам ТО), качества медицинской помощи, осуществлять профилактику дефицита витамина D.

Автоматизация многих процессов (сбор, обработка и хранение информации) освобождает время специалистов, в том числе врача-фтизиатра, что сокращает потери времени на приеме поэтому врач-фтизиатр может больше времени уделить пациенту, что положительно отразится на качестве оказываемой медицинской помощи и удовлетворенности ею детей и их родителей. Кроме того, доступ к информации РДЛТИ помогает специалистам оперативно принимать решения о тактике ведения детей с ЛТИ, а руководителям – управленческие решения.

Работа РДЛТИ облегчает и ускоряет обмен информацией между МО разного уровня, участвующих в оказании медицинской помощи детям с ЛТИ, что способствует поддержанию и укреплению преемственности в работе МО, оказывающих ПМСП и специализированную фтизиатрическую помощь детям. РДЛТИ предназначен для включения в региональную МИС, что требует детальной проработки на основе научного подхода, который применялся в данном исследовании и включал анализ литературы и научные исследования факторов риска ТБ и профилактики ЛТИ. Департамент здравоохранения ТО согласовал включение функционала РДЛТИ в МИС ТО. Структура регистра может быть использована в других регионах РФ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТБ занимает одно из первых мест в мире по уровню заболеваемости и смертности среди всех инфекционных заболеваний. К 2021 году оценочная общая заболеваемость ТБ в мире возросла и составила 10,6 миллионов впервые зарегистрированных случаев, детская заболеваемость – 1,2 миллионов. РФ присоединилась к резолюции 67-й Всемирной Ассамблеи ВОЗ, направленной на существенное сокращение заболеваемости и смертности от ТБ в мире. РФ демонстрирует хорошие темпы снижения заболеваемости и смертности от ТБ и входит в десятку стран, на долю которых приходилось 90% сокращения числа впервые зарегистрированных случаев ТБ, что достигнуто за счет усиления мер по борьбе с ТБ и контроля за противотуберкулезными мероприятиями на государственном уровне.

Эпидемическая ситуация по ТБ в РФ до 2020 года, характеризуется ежегодным, стабильным сокращением заболеваемости и распространенности ТБ у детей и взрослых, сокращением бактериовыделения и смертности. В трех федеральных округах – Сибирском, Дальневосточном, УФО – регистрируются наиболее высокие показатели по ТБ. ТО, как часть УФО, имеет ряд показателей, превышающих средние значения по стране, однако, она считается регионом, имеющим средний уровень пораженности населения ТБ и организации его выявления. Кроме того, в РФ наблюдается рост доли пациентов с МЛУ-ТБ, при этом РФ входит в тройку государств, где больше всего зарегистрировано случаев МЛУ-ТБ. Другой значимой проблемой остается рост доли ВИЧ-положительных пациентов, как среди впервые выявленных больных, так и среди контингентов.

Показатель заболеваемости детей ТБ имеет важное прогностическое значение, так как отражает эпидемическую ситуацию в целом. Дети с ЛТИ представляют собой потенциальный источник активного ТБ, в связи с чем диспансерная работа с детьми из групп повышенного риска развития ТБ, а именно имеющими ЛТИ, особенно актуальна.

Вопрос анализа распространенности ЛТИ у детей в РФ представляет сложность по причине отсутствия регистрации данного состояния как отдельного в формах официальной статистической отчетности. Изменение порядка диспансерного наблюдения и подходов к формированию групп учета также затрудняет анализ и прогноз динамики эпидемической ситуации по ЛТИ, что в итоге влияет на эффективность проводимых профилактических мероприятий среди детей из групп повышенного риска развития ТБ.

Для решения проблемы совершенствования системы оказания медицинской помощи детям с ЛТИ может иметь потенциал применение методов БП, использование витамина D в комплексе превентивного лечения ЛТИ, а также разработка информационной системы для осуществления контроля за состоянием здоровья детей, имеющих ЛТИ, регистрации и мониторинга каждого случая, повышения эффективности разрабатываемых мероприятий по предотвращению развития активного ТБ у детей, включающих диагностику, превентивное лечение, диспансерное наблюдение, а также оптимизацию взаимодействия специализированных МО и МО, оказывающих ПМСП детям.

В ТО наиболее активно методы БП внедряют в поликлиниках, тем не менее, ГБУЗ ТО ОКФЦ также участвует в проекте создания новой модели МО с помощью инструментов БП. В число восьми традиционных инструментов БП входит стандартизация. Применение метода стандартизации включает использование хронометража для анализа текущей работы. Метод позволяет определить, в каких действиях скрыты потери времени, и устранить их определения и устранения потерь времени. Использование хронометража является одним из инструментов для повышения эффективности работы МО, что дает возможность оптимизировать рабочее время врача-фтизиатра, участвующего в оказании медицинской помощи детям на амбулаторном этапе.

В последнее время в фундаментальных и клинических исследованиях отмечена роль витамина D в борьбе с инфекционными заболеваниями, в том числе с ТБ. Открытие рецепторов к витамину D позволило расширить

представления о его роли в работе организма человека. Так, например, холекальциферол участвует в регулировании работы врожденного и приобретенного иммунитета. Эта функция витамина D может быть реализована только при условии его достаточного количества в организме. Многочисленные исследования последних лет показывают, что дефицит и недостаточность витамина D у детей распространены во многих странах, в том числе в РФ, что может привести к развитию многих патологических состояний и заболеваний. Изучена связь между ДВД и восприимчивостью к вирусным и бактериальным инфекциям. Вопрос взаимосвязи ДВД и ТБ, а также эффективности применения витамина D в терапии ТБ окончательно не решен, так как результаты различных исследований в этой области не дают однозначного ответа. Тем не менее, многие работы указывают на то, что распространенный ДВД у детей делает их уязвимыми к ТБ. В таком случае, целесообразно использовать холекальциферол для детей, имеющих ЛТИ, в их превентивном лечении, особенно если у ребенка установлен ДВД.

Необходимость создания информационной системы мониторинга ЛТИ как одного из приоритетных направлений научных исследований в данной области прописана в документах ВОЗ. На уровне государственной программы РФ «Развитие здравоохранения» приоритетными направлениями являются детское здравоохранение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями, а также развитие информационных и инновационных технологий.

Ввиду актуальности проблемы ЛТИ у детей в настоящей работе поставлена цель усовершенствовать организацию оказания медицинской помощи детям с ЛТИ на основе разработки и внедрения информационных технологий по прогнозированию развития ТБ и учету детей из групп повышенного риска.

Результаты анализа динамики основных показателей по ТБ в ТО за 2014-2021 гг. и сравнения их с данными по РФ, определяют направления, которые следует развивать, планируя мероприятия по совершенствованию

превентивных мероприятий в рамках борьбы с ТБ. К ним относится снижение заболеваемости ТБ детей и подростков, чего можно добиться активным выявлением и лечением детей с ЛТИ, а также профилактированием инфицирования детей МБТ. Следует учесть факторы, которые в перспективе могут повлиять на эпидемиологическую обстановку: рост в структуре заболеваемости и распространенности ТБ доли ТБ с МЛУ МБТ и людей, живущих с ВИЧ. Эти факторы могут осложнить ситуацию и привести к снижению эффективности лечения ТБ и росту показателей смертности. Особое направление в превентивных мероприятиях – работа по изучению ЛТИ и учету детей с ЛТИ, что должно помочь найти более эффективные схемы профилактического лечения и предотвращения заболевания детей ТБ, а также увеличить эффективность диспансерного наблюдения за такими детьми.

Анализ организации и результатов диспансерного наблюдения детей с ЛТИ в ТО в 2014-2021 гг. показал, что существует необходимость создания отдельной системы учета детей с ЛТИ в ТО, привязанной не только к действующим нормативным документам, по которым формируют ГДН, но и учитывающей факторы, влияющие на эпидемический процесс, индивидуальные особенности детей, а также позволяющей накапливать информацию и анализировать ее в длительной перспективе. Это позволит определить причины изменений в эпидемиологической обстановке и своевременно принять меры, направленные на снижение распространенности ЛТИ и сохранение здоровья детей.

Для оценки эффективности мероприятий по профилактике дефицита витамина D, проводимых в рамках диспансерного наблюдения детей с ЛТИ обследовано две группы детей, подлежащих ПХТ. У детей в основной группе перед началом лечения проверили уровень 25(OH)D, в зависимости от результатов назначили лечебные дозировки витамина D в дополнение к ХП сроком на 3 месяца. Дети группы сравнения получали стандартную терапию ПТП. После 3 месяцев лечения у основной группы детей снова определили уровень 25(OH)D, скорректировали дозировку витамина D. В обеих группах



провели пробы с АТР до и после 3 месяцев лечения, проанализировали их динамику.

По результатам перед началом лечения только 12,2% детей в основной группе имели нормальный уровень 25(OH)D. На фоне приема колекальциферола статистически значимо увеличилось количество детей с нормальной концентрацией 25(OH)D в крови, а количество детей с недостаточностью или дефицитом 25(OH)D уменьшилось. Отсутствие изменений в показателях фосфорно-кальциевого обмена свидетельствуют о том, что прием препаратов витамина D в лечебной дозировке не вызывает гиперкальцемию и гиперкальциурию.

Как показывают результаты проведенных исследований пробы с АТР после 3 месяцев терапии, отрицательные результаты получены достоверно чаще у детей основной группы, которые помимо стандартной превентивной химиотерапии получали витамин D. Уменьшение размера папулы менее 25%, увеличение размера папулы в этой группе наблюдалось статистически значимо реже, чем среди пациентов из группы сравнения. Таким образом, дети с ЛТИ, находящиеся под диспансерным наблюдением, имеют низкий уровень 25(OH)D в крови. Недостаточная обеспеченность ребенка витамином D может стать фактором риска инфицирования МБТ и развития ЛТИ. Дополнительный прием витамина D повышает концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови и положительно влияет на динамику туберкулиновых проб у детей. Полученные данные свидетельствуют о перспективности включения витамина D в комплекс превентивного лечения ЛТИ, поэтому необходимо проводить мониторинг диспансерного наблюдения и состояния здоровья детей с ЛТИ с учетом профилактики у них дефицита витамина D для дальнейших исследований в данном направлении.

Следующим этапом работы стала разработка на основе анамнестических данных прогностической модели риска развития ТБ у детей и ее внедрение в работу МО, оказывающей ПМСП детям. Модель построена с помощью методов бинарной логистической регрессии и дискриминантного анализа. В

основу модели заложены факторы, которые в совокупности могут иметь значение для прогноза: вакцинация БЦЖ в роддоме, размер рубца БЦЖ, результат пробы Манту в 12 месяцев (размер папулы в мм), контакт с больным ТБ в анамнезе, наличие отягощенного аллергического анамнеза, принадлежность к группе часто болеющих детей, «вираж» пробы Манту в возрасте 2-7 лет и/или положительный результат пробы с АТР.

Согласно полученным данным, уравнение регрессии обеспечивало показатель конкордации, равный 95,0%. Дискриминантный анализ также показал устойчивость модели и точность прогнозирования 93,7%. Модель бинарной логистической регрессии тождественна модели с применением дискриминантного анализа.

На основе прогностической модели создана программа для ЭВМ, которая позволяет внести анамнестические данные ребенка и получить прогноз высокого или низкого риска развития ТБ с чувствительностью 97% и специфичностью 92%.

Прогностическая модель оценки риска развития ТБ у детей обеспечит раннюю диагностику ЛТИ у детей и позволит начать своевременное лечение с включением в комплексную терапию витамина D. Включение холекальциферола, как установлено в настоящем исследовании, положительно влияет на динамику туберкулиновых проб после трех месяцев лечения. Таким образом, созданный инструмент позволяет быстро и точно протестировать детское население, выделить и сформировать группы риска по развитию ТБ.

Изучение затрат рабочего времени врача-фтизиатра на амбулаторном приеме детей с ЛТИ показало, что врач-фтизиатр тратит статистически значимо больше времени на прием первичного пациента, чем повторного. Больше всего времени в структуре затрат времени при работе с пациентами уходит на потери 1 рода – работу с МИС и медицинской документацией. Прием первичного пациента, как правило, длиннее, а время ценности и потерь 1 и 2 рода в данном случае также возрастает по сравнению с длительностью

приема повторных пациентов. Врач-фтизиатр тратит достоверно больше времени на первичном приеме, работая с МИС и изучая медицинскую документацию. Для увеличения доли ценности в структуре рабочего времени врача-фтизиатра на амбулаторном приеме детей и сокращения потерь 1 рода необходимо разработать организационные мероприятия по оптимизации работы с МИС и обмена информации как внутри ГБУЗ ТО ОКФЦ, так и между ГБУЗ ТО ОКФЦ и поликлиниками. Создание регистра детей с ЛТИ позволит собирать информацию о данной группе пациентов на этапе первичного звена и автоматизировать процесс ее передачи противотуберкулезной службе. Наличие информации, размещенной в регистре и интегрированной в МИС, позволит врачу-фтизиатру больше времени уделять пациентам и их законным представителям, что увеличит долю ценности на приеме и, как следствие, удовлетворенность пациентов оказываемой медицинской помощью, а также повысит качество медицинской помощи.

В ходе исследования определен порядок обмена информацией между медицинскими организациями при оказании медицинской помощи детям с ЛТИ на основе создания РДЛТИ, где в процессе участвуют специалисты детских поликлиник ТО и специалисты ГБУЗ ТО ОКФЦ. Регистр необходим для учета и мониторинга детей с ЛТИ, оптимизации медицинских процессов, решения организационных и научных вопросов при оказании противотуберкулезной помощи данной категории пациентов. Регистр состоит из 9 блоков: паспортная часть, диспансерное наблюдение, анамнез жизни, эпидемиологический анамнез, вакцинация против ТБ, иммунодиагностика, лучевая диагностика, превентивное лечение, витамин D профилактика. Функции по заполнению блоков распределены между первичным звеном и фтизиатрической службой, а также закреплены за конкретными специалистами.

Разработанный в ходе исследования РДЛТИ соответствует современным требованиям к формированию регистров в здравоохранении и их целевому назначению по анализу, оценке и управлению в сфере оказания

фтизиатрической помощи детям. РДЛТИ содержит данные, необходимые для реализации задач регистра по ведению персонифицированного учета детей с ЛТИ, мониторингу их диспансерного наблюдения и лечения, обеспечению преемственности между детскими поликлиниками и противотуберкулезной службой, поддержке принятия врачебных решений фтизиатром и проведению проспективных научных исследований. Кроме того, автоматизация процессов сбора, хранения и обработки данных позволит быстро формировать отчетность за требуемый период времени, а врачу-фтизиатру – сократить потери времени на приеме. Данные, доступные для анализа, необходимы для оперативного и ретроспективного контроля эффективности проводимых мероприятий, а также принятия управленческих решений на всех уровнях оказания фтизиатрической помощи детскому населению региона. Структура регистра согласована с Департаментом здравоохранения ТО для внедрения в МИС региона и может быть использована в других субъектах РФ.

Таким образом, на основе анализа основных показателей по ТБ, организации диспансерного наблюдения детей с ЛТИ, в том числе оценки эффективности проводимых мероприятий по профилактике дефицита витамина D в ТО, разработаны организационные меры по совершенствованию оказания медицинской помощи детям с ЛТИ. Для первичного звена разработана прогностическая модель оценки риска развития ТБ у детей. Модель внедрена в МИС поликлиники, оказывающей ПМСП детям. Для оптимизации обмена информацией между МО, оказывающими ПМСП, и специализированными МО, оказывающими фтизиатрическую помощь детям, разработан РДЛТИ. Регистр необходим для персонифицированного учета и мониторинга детей с ЛТИ, автоматизации медицинских процессов и принятия управленческих решений.

## ВЫВОДЫ

1. В Тюменской области динамика показателей заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза за 2014-2021 гг. имеет разнонаправленный характер. Снижение инфицированности микобактериями туберкулеза отражает снижение объема резервуара туберкулезной инфекции среди постоянного населения и является благоприятным прогностическим признаком развития эпидемического процесса при туберкулезе в целом. Периодический рост заболеваемости подростков 15-17 лет в Тюменской области и рост заболеваемости детей 0-14 лет в 2021 г., рост доли детей в общей заболеваемости и распространенности туберкулеза в 2019-2021 гг., рост доли фиброзно-кавернозного туберкулеза с 2019 г., периодический рост рецидивов туберкулеза, туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, ВИЧ-инфекции среди новых случаев туберкулеза и контингентов, снижение уровня охвата просмотрами детей и взрослых в 2020 г. окажут негативное влияние на основные показатели по туберкулезу в будущем. Требуется разработать новые подходы к организации фтизиатрической помощи детям и учету детей с латентной туберкулезной инфекцией.

2. В 2021 г. количество детей с измененной туберкулиновой чувствительностью увеличилось на 49% по сравнению с 2020 годом. Уровень холекальциферола в сыворотке крови у детей с латентной туберкулезной инфекцией у 88% соответствует: дефициту (41%), тяжелому дефициту (3%) и недостаточности витамина D (45%). Назначение детям с латентной туберкулезной инфекцией препарата витамина D, с учетом его уровня в крови, в качестве профилактики дефицита витамина D как фактора риска развития активного туберкулеза является организационной мерой, повышающей эффективность диспансерного наблюдения детей с латентной туберкулезной инфекцией.

3. Прогностическая модель оценки риска развития туберкулеза у детей, интегрированная с медицинской информационной системой городской

поликлиники, оказывающей первичную медико-санитарную помощь детям, позволяет оценить у ребенка риск развития туберкулеза с чувствительностью 97% и специфичностью 92%.

4. В рабочем времени врача-фтизиатра на амбулаторном приеме детей с латентной туберкулезной инфекцией на долю ценности приходится 59% времени, потерь 1 рода – 36%, потерь 2 рода – 5%. В структуре потерь 1 рода больше всего времени приходится на работу с медицинской информационной системой, изучение медицинской документации и ее оформление. На первичном приеме пациента врач-фтизиатр тратит статистически значимо больше времени на работу с медицинской информационной системой, изучение и оформление медицинской документации, чем на повторном приеме ( $p < 0,001$ ).

5. Разработанный в ходе исследования порядок обмена информацией между медицинскими организациями на основе создания регионального регистра детей с латентной туберкулезной инфекцией позволяет осуществлять их своевременный учет, выявление и динамическое наблюдение, а также сократить затраты времени врача-фтизиатра на амбулаторном приеме детей с латентной туберкулезной инфекцией. Структура вносимой в регистр информации связана с заложенными в него функциями и представлена несколькими информационными блоками: паспортная часть, диспансерное наблюдение, анамнез жизни, эпидемиологический анамнез, вакцинация против туберкулеза, иммунодиагностика, лучевая диагностика, превентивное лечение, профилактика дефицита витамина D. Функции по заполнению блоков распределены между первичным звеном и фтизиатрической службой, а также закреплены за конкретными специалистами.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Департаменту здравоохранения ТО рекомендовано:

- внедрить в МИС ТО функционал прогностической модели расчета риска развития ТБ у детей;
- внедрить в МИС региона регистр детей с ЛТИ;
- утвердить регламент взаимодействия медицинских организаций и специалистов при работе с РДЛТИ;
- рассмотреть возможность врачам-педиатрам участковым рекомендовать назначение детям определение уровня витамина D в сыворотке крови и корректировку витамин D статуса детей в соответствии с Национальной программой «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» для своевременного формирования групп риска и профилактики ТБ.

2. Главным врачам медицинских организаций, оказывающих ПМСП детям, рекомендовано:

- обеспечить использование врачами-педиатрами функционала прогностической модели оценки риска развития ТБ у детей;
- назначить лиц, ответственных за ведение РДЛТИ в медицинской организации;
- контролировать ведение РДЛТИ в медицинской организации.

3. Главным врачам медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «Фтизиатрия», рекомендовано:

- назначить лиц, ответственных за ведение РДЛТИ в медицинской организации;
- контролировать ведение РДЛТИ в медицинской организации;
- при проведении внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности использовать данные, содержащиеся в РДЛТИ;

— осуществлять информационную и консультационную поддержку медицинских организаций, оказывающих ПМСП детям и участвующих в ведении РДЛТИ;

— обеспечить назначение врачами-фтизиатрами колекальциферола в дополнение к превентивной терапии ЛТИ для профилактики дефицита и недостаточности витамина D.

4. Руководителям образовательных организаций высшего и дополнительного профессионального образования, реализующих программы подготовки медицинских специалистов, рекомендовано включить вопросы организации медицинской помощи детям с ЛТИ в дополнительные профессиональные программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей-педиатров, врачей-фтизиатров, специалистов в области организации здравоохранения и общественного здоровья, в том числе в системе непрерывного медицинского образования.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25(OH)D – 25-гидроксиколекальциферол, кальцидиол

AUC – area under curve («площадь под кривой»)

ROC-кривая – receiver operating characteristic («операционная характеристика приемника») кривая

АТР – антиген туберкулезный рекомбинантный

БП – бережливое производство

БЦЖ – вакцина туберкулезная (бацилла Кальметта-Герена)

БЦЖ-М – вакцина туберкулезная для щадящей первичной иммунизации

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБУЗ ТО ОКФЦ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областной клинический фтизиопульмонологический центр» (ГБУЗ ТО ОКФЦ) г. Тюмени

ГДН – группа диспансерного наблюдения

ГДУ – группа диспансерного учета

ДВД – дефицит витамина D

ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция

МБТ – микобактерия туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*)

МИС – медицинская информационная система

МЛУ МБТ – множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза

МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза

МО – медицинская организация

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

Проба Манту – внутрикожная аллергическая проба с туберкулином

ПТП – противотуберкулезные препараты

ПХТ – превентивная химиотерапия

РДЛТИ – региональный регистр детей с латентной туберкулезной инфекцией

РФ – Российская Федерация

ТБ – туберкулез

ТО – Тюменская область

ТОД – туберкулез органов дыхания

ТОД МБТ+ – туберкулез органов дыхания с бактериовыделением

УФО – Уральский Федеральный Округ

ФЗ-77 – Федеральный закон от 18.06.2001 N 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации»

ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез

форма 8 – отчетная форма федерального статистического наблюдения №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом»

форма 33 – отчетная форма федерального статистического наблюдения №33 «Сведения о больных туберкулезом»

ФРБТ – Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом

ХП – химиопрофилактика

ЧБР – часто болеющий ребенок

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова, В.А. Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях: Клинические рекомендации / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, Л. А. Барышникова. – 2-е издание. – Москва: ООО «Можайский полиграфический комбинат», 2018. – 40 с.
2. Аксенова, В.А. Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей / В.А. Аксенова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 6-13.
3. Аксенова, В.А. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции: методическое руководство / В. А. Аксенова, Л. А. Барышникова, Н. И. Клевно. – Москва: РООИ «Здоровье человека», 2018. – 47 с.
4. Аксенова, В.А. Туберкулез у детей и подростков в России / В.А. Аксенова, Т.А. Севастьянова // Лечащий врач. – 2013. – № 1. – С. 35-39.
5. Аксенова, В.А. Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 358-362.
6. Актуальные вопросы организации медицинской помощи и статистического учета фтизиатрии и ВИЧ-инфекции: монография / Н.С. Брынза, А.М. Нямцу, Н.Д. Пирогова [и др.] – Воронеж: ООО «Фаворит», 2018. – 176 с.
7. Алгоритм выявления и наблюдения детей с латентной туберкулезной инфекцией в условиях общей лечебной сети и противотуберкулезного диспансера / Н. В. Корнева, С. М. Ананьев, Ю. Э. Овчинникова [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – № 2(13). – С. 111-129.

8. Альбицкий, В.Ю. Часто болеющие дети. Клинические и социальные аспекты. Пути оздоровления / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов. – Саратов: изд-во Саратовского медуниверситета, 1986. – 184 с.
9. Ананьев, С.М. Диагностика латентной туберкулезной инфекции у детей / С.М. Ананьев // ТубИнформ. – 2017. – Т. 1, № 2(2). – С. 15-23.
10. Бинарная логистическая регрессия как модель прогноза наступления беременности методом экстракорпорального оплодотворения у женщин с трубно-перитонеальном бесплодием / Ю. С. Чехова, С. В. Соловьева, М. В. Антонова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – Т. 22. – № 2(106). – С. 55-59. – DOI 10.36361/1814-8999-2021-22-2-55-59.
11. Борисенко, Е.П. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области / Е.П. Борисенко, Е.Б. Романцова, А.Ф. Бабцева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 60. – С. 57-61.
12. Бююль А., Цёфель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. — СПб.: ДиаСофтЮП, 2005. — 608 с.
13. Васильева, И.А. Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу, формирование и интерпретация / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулёз и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7-15.
14. Васильева, И.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21.

15. Вахлова, И.В. Обеспеченность витамином D и эффективность его профилактического назначения у детей раннего возраста / И.В. Вахлова, Н.А. Зюзева // Практическая Медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 31-36.
16. Вихман, В.В. Предпосылки разработки модели единого кардиологического регистра / В.В. Вихман, И.Н. Яковкина // Доклады Академии наук высшей школы Российской Федерации. – 2017. – Вып. 4(37). С. 52–57. doi: 10.17212/1727-2769-2017-4-52-57.
17. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы) / А.В. Древаль, И.В. Крюкова, И.А. Барсуков, Л.Х. Тевосян // РМЖ. – 2017. – № 1. – С. 53–56.
18. Возможности визуализации в качестве бережливого метода в управлении медицинскими организациями / А.А. Курмангулов, Ю.С. Решетникова, Р.Н. Багиров [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 6-12.
19. Всемирная ассамблея здравоохранения, 67. (2014). Шестьдесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, Женева, 19-24 мая 2014 г.: резолюции и решения, приложения / Всемирная организация здравоохранения; 2014. [Электронный ресурс]. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260353> (дата обращения: 10.02.2022).
20. Гельберг И.С. Фтизиатрия: учебное пособие / Гельберг И.С., Вольф С.Б., Алексеев Е.Н.. — Минск: Высшая школа, 2019. — 368 с. — ISBN 978-985-06-3041-4
21. ГОСТ Р 56020—2020 Бережливое производство. Основные положения и словарь. [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200174885> (дата обращения: 31.05.2022).
22. ГОСТ Р 56908—2016 Бережливое производство. Стандартизация работы. [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200133738> (дата обращения: 31.05.2022).

23. Дефицит витамина D у взрослых: Диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М.: 2015. – 75 с.

24. Долганова, Н.С. Диаграммы Ямазumi как инструмент оценки эффективности производственных процессов / Н.С. Долганова // Современные научные исследования и инновации. – 2015. – № 4-3(48). – С. 143-146.

25. Железнякова, И.А. Регистры пациентов и реестры счетов по ОМС: вопросы интеграции и взаимозаменяемости / И.А. Железнякова, Г.И. Пирова, Е.А. Прохорович // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2018. – Т. 11, № 4. – С. 67-72. doi: 10.17749/2070-4909.2018.11.4.067-072.

26. Зюзева, Н.А. Состояние здоровья и обеспеченность витамином D детей раннего возраста / Н.А. Зюзева, И.В. Вахлова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 200-208.

27. Инструкция по применению препарата «ДИАСКИНТЕСТ» № 01–11/99–08, 19.06.2008. Роспотребнадзор.

28. Информационный бюллетень. Эпидемиологические показатели по туберкулезу и результаты деятельности фтизиатрической службы Тюменской области за 2013-2014 годы / ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер», 2015. – 63 с.

29. Информационный бюллетень. Эпидемиологические показатели по туберкулезу и результаты деятельности фтизиатрической службы Тюменской области за 2014-2015 годы / ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер», 2016. – 66 с.

30. Информационный бюллетень. Эпидемиологические показатели по туберкулезу и результаты деятельности фтизиатрической службы Тюменской области за 2015-2016 годы / ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер», 2017. – 62 с.

31. Информационный бюллетень. Эпидемиологические показатели по туберкулезу и результаты деятельности фтизиатрической службы Тюменской

области за 2016-2017 годы / ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер», 2018. – 62 с.

32. Информационный бюллетень. Эпидемиологические показатели по туберкулезу и результаты деятельности фтизиатрической службы Тюменской области за 2017-2018 годы / ГБУЗ ТО "Областной противотуберкулезный диспансер", 2019. – 60 с.

33. Информационный бюллетень. Эпидемиологические показатели по туберкулёзу и результаты деятельности фтизиатрической службы Тюменской области за 2019–2020 годы. / ГБУЗ ТО "Областной противотуберкулезный диспансер", 2021. [Электронный ресурс]. – URL: <https://obl tub.ru/company-ptd/statisticheskaya-informatsi/> (дата обращения: 31.05.2022).

34. Истомина, ЕВ. Латентная туберкулезная инфекция: возможности выявления и диагностики (обзор литературы) / Е.В. Истомина // Фтизиатрия и пульмонология. – 2017. – № 3(16). – С. 14-35.

35. К вопросу о влиянии метода скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков на формирование групп риска и диагностику заболевания / Е.С. Овсянкина, М.Ф. Губкина, Л.В. Панова, Н.В. Юхименко // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 617.

36. К вопросу о нормировании рабочего времени врачей-фтизиатров, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь взрослому и детскому населению / Г.М. Гайдаров, Н.С. Апханова, А.С. Толстых, Е.В. Душина // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27. – № 4. – С. 464-469 doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-4-464-469.

37. К истории борьбы с туберкулезом у детей раннего возраста в СССР (по материалам Москвы и Самары) / В.Ю. Альбицкий, Р.С. Серебряный, С.А. Шер, О.В. Яремчук // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 58–64.

38. Карпова, Н.П. Российский путь бережливого производства / Н.П. Карпова, С.А. Горбачева // Экономика и современный менеджмент: теория и практика. – 2015. – № 46. – С. 85-90.

39. Кибрик, Б.С. Результаты использования пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным среди здорового населения, у находившихся в контакте с больными туберкулезом лиц и пациентов фтизиатрического стационара / Б.С. Кибрик, В.П. Мельников // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 1. – С. 36-39.

40. Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей»: [утверждены Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров»] / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, И.Ф. Довгалюк [и др.], 2016. – 44 с. [Электронный ресурс]. – URL: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2017/kl\\_1.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_1.pdf) (дата обращения: 29.01.2018).

41. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. / пер. с англ. В.В. Меньшикова. – 4-е изд. – М.: Лабора, 2013 – 1280 с.

42. Коденцова, В.М. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа / В.М. Коденцова, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 478–493.

43. Королюк, А.М. Влияние структурных характеристик туберкулезных аллергенов на их иммунодиагностические свойства / А.М. Королюк, Н.Н. Кисличкин, И.В. Красильников // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 619-620.

44. Кошечкин, В.А. Туберкулез: учебное пособие для студентов медицинских вузов / В.А. Кошечкин, З.А. Иванова; В.А. Кошечкин, З.А. Иванова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – ISBN 978-5-9704-0595-6.

45. Кривохиж, В.Н. Риск развития у детей непредвиденных побочных реакций на аллерген туберкулезный рекомбинантный / В.Н. Кривохиж, А.М. Королюк // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 55-59.

46. Кудлай, Д.А. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) / Д.А. Кудлай, А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 3. – С. 121-129.



47. Латентная туберкулезная инфекция у детей как предпосылка развития туберкулеза у взрослых лиц / Ю.П. Чугаев, А.И. Цветков, И.А. Черняев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 5. – С. 179-181.
48. Леви, Д.Т. Туберкулинодиагностика: история и перспективы / Д.Т. Леви, Н.В. Александрова, Е.В. Лебединская // Иммунология. – 2018. – Т. 39, № 5-6. – С. 312-325.
49. Литвинов, В.И. Что такое латентная туберкулезная инфекция: взгляд на проблему / В.И. Литвинов // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2017. – № 2. – С. 6-9.
50. Мальцев, С.В. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни и коррекция его дефицита / С.В. Мальцев, А.М. Закирова, Г.Ш. Мансурова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, Вып. 2. – С. 61-64.
51. Мальцев, С.В. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период / С.В. Мальцев, А.М. Закирова, Г.Ш. Мансурова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 99-103.
52. Машурова, О.О. Трудности диагностики и профилактики туберкулезной инфекции у детей на амбулаторном этапе / О.О. Машурова, Н.А. Драчева // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 2. – С. 30-33.
53. Методология проектирования специализированных регистров медицинской информации / А.С. Федонников, А.С. Колесникова, Ю.Ю. Рожкова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018;14(3): 434–437.
54. Минаков, С.Н. Популяционный раковый регистр. Функциональные возможности, задачи и существующие проблемы / С.Н. Минаков, Ю.В. Левина, М.Ю. Простов // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 6-9. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-6-9.

55. Михеева, И.В. Сравнительная оценка методов аллергодиагностики туберкулеза у детей / И.В. Михеева, Е.Ю. Бурдова, А.А. Мельникова // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 618.
56. Многомерный статистический анализ данных в социальных науках: учеб. пособие / О. В. Терещенко, Н. В. Курилович, Е. И. Князева. – Минск: БГУ, 2012. – 239 с. : ил. – (Классическое университетское издание). ISBN 978-985-518-711-1
57. Назипов, Ф.Н. Современные инструменты и принципы бережливого производства / Ф.Н. Назипов // Вестник науки. – 2020. – Т. 2, № 1(22). – С. 180-186.
58. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.
59. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013-2014 гг.) / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 2. – С. 75-80.
60. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? / И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, С.В. Яблочкова, Е.А. Евсеева // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 134-140.
61. Нечаева, О.Б. Ранняя диагностика туберкулеза - по приказу или по правилам? / О.Б. Нечаева // Медицинский вестник. – 2015. – № 8 (693). [Электронный ресурс]. – URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Rannyyaya-diagnostika-tuberkuleza-po-prikazu-ili-po-pravilam.html> (дата обращения: 19.02.2021).
62. Нечаева, О.Б. Туберкулез у детей России / О.Б. Нечаева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12-20.
63. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.

64. Нормативно-правовое регулирование в области оказания противотуберкулезной помощи детям и подросткам / Н.Э. Усачева, А.В. Крикова, Т.В. Мякишева, Н.А. Павлюченкова // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2018. – № 1. – С. 11-25.

65. Обеспеченность витамином D детей раннего возраста Архангельской области / С.И. Малявская, Г.Н. Кострова, А.В. Лебедев [и др.] // Экология Человека. – 2016. – № 11. – С. 18-22.

66. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом / Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева, Т.М. Базарова // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 18–23. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1690.

67. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. Женева: ВОЗ; 2018. 70 с. [Электронный ресурс]. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312059> (дата обращения: 01.11.2021).

68. Организационно-методические вопросы применения бережливых технологий в медицине с точки зрения мотивации и обучения персонала / Н. С. Давыдова, С. Д. Мазунина, Н. П. Позмогова // Вятский медицинский вестник. – 2020. – № 1(65). – С. 74-81.

69. Организация противотуберкулезной помощи детям и подросткам из групп риска: взгляд из прошлого на современные проблемы (обзор литературы и комментариев) / А. Э. Эргешов, Е. С. Овсянкина, М. Ф. Губкина [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № 4. – С. 5-13.

70. Организация федерального и территориального регистров лиц, больных туберкулезом / В.В. Тестов, А.В. Дергачев, Е.М. Белиловский, С.А. Стерликов // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 1. – С. 27-44. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00006.

71. Основные методы и инструменты бережливого производства в здравоохранении / А.А. Курмангулов, Н.С. Брынза, Д.Н. Исакова, Ю.С.

Решетникова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2020. – Т. 25. – № 2. – С. 44-50.

72. Основные показатели по туберкулезу за 2019 год / Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2020. [Электронный ресурс]. – URL: <https://mednet.ru/images/materials/СМТ/tuberkulez-2019.pdf>. (дата обращения: 10.02.2022).

73. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков / С.В. Мальцев, Э.М. Шакирова, Л.З. Сафина [и др.] // Педиатрия. Журнал Им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 32-38.

74. Поддубная, Л.В. Эпидемиологические аспекты туберкулеза у детей и подростков 0-17 лет в период улучшения общей ситуации по туберкулезу / Л.В. Поддубная, Е.П. Шилова, И.Ю. Игошина // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С.31-37. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-31-37.

75. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 N 60 (ред. от 14.09.2020) «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» (вместе с «СП 3.1.2.3114-13...») [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_164061/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_164061/) (дата обращения: 17.02.2021).

76. Постановление Правительства Российской Федерации от 8 апреля 2017 г. № 426 «Об утверждении правил ведения федерального регистра лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и федерального регистра лиц, больных туберкулезом» [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_215372/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215372/) (дата обращения: 01.11.2021).

77. Постановление Правительства РФ от 25.12.2001 N 892 (ред. от 15.08.2019) «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» [Электронный

ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_34635/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34635/) (дата обращения: 17.02.2021).

78. Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 N 1640 (ред. от 24.07.2021) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения» [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_286834/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/). (дата обращения: 01.11.2021).

79. Постановление Правительства Тюменской области от 15.12.2014 г. № 648-п «Об утверждении государственной программы Тюменской области «Развитие здравоохранения» до 2020 года и плановый период до 2023 года» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/423978792> (дата обращения: 24.06.2020).

80. Потапов, И.В. Бережливые технологии в медицинской помощи: текущий статус и дальнейшие возможности в России (аналитический обзор) / И.В. Потапов, Д.А. Овчинников, А.О. Конради // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. – 2020. – Т. 6, № 4(22). – С. 78-103. doi:10.24411/2411-8621-2020-14005.

81. Похитонова, М.П. Клиника, лечение и профилактика туберкулеза у детей / М.П. Похитонова. – Москва: Медицина, 1965. – 302 с.

82. Приказ Минздрава России от 13.03.2019 № 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16 - 17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 932н» [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_327333/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327333/) (дата обращения: 21.06.2020).

83. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 932н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_143930/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_143930/) (дата обращения: 17.02.2021).

84. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_100829/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829/) (дата обращения: 21.06.2020).

85. Приказ Минздрава России от 21.03.2017 N 124н (ред. от 19.11.2020) «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_217627/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_217627/) (дата обращения: 17.02.2021).

86. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/420248060> (дата обращения: 21.06.2020).

87. Приказ Минздрава РФ от 13 февраля 2004 г. N 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901893053> (дата обращения: 29.01.2019).

88. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 N 855 «О внесении изменения в приложение N 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. N 109» [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_100696/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100696/) (дата обращения: 17.02.2021).

89. Приказ Росстата от 31.12.2010 № 483 (ред. от 27.12.2016) «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения» [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_109766/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_109766/) (дата обращения: 29.01.2019).

90. Прогностические факторы развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией / Н. В. Корнева, А. А. Старшинова, С. М. Ананьев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 6. – С. 14-19.

91. Проект распоряжения Правительства Российской Федерации об утверждении Государственной стратегии ликвидации туберкулеза в Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/open/discuss/obschestvennoe-obsuzhdenie-proekta-rasporyazheniya-pravitelstva-rossiyskoy-federatsii-ob-utverzhdanii-gosudarstvennoy-strategii-likvidatsii-tuberkuleza-v-rossiyskoy-federatsii-na-period-do-2025-goda-i-dalneyshuyu-perspektivu> (дата обращения: 28.10.2022).

92. Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста: метод. рекомендации Министерства здравоохранения СССР. – М., 1990. – 31 с.

93. Разработка модели прогноза 30-дневной летальности у пациентов после хирургического лечения перелома проксимального отдела бедра / Б. С. Эзугбая, В. А. Корячкин, И. Ю. Шолин [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2021. – № 3(23). – С. 5-11. – DOI 10.35401/2500-0268-2021-23-3-5-11.

94. Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения [Implementing the end TB strategy: the essentials] / Всемирная организация здравоохранения: [официальный сайт]. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206499> (дата обращения: 01.03.2021).

95. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности / С.А. Бойцов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 4-9. doi: 10.15829/1728-8800-2013-1-4-9

96. Регистры. Виды регистров. Регистры больных гемофилией (обзор) / Е.Е. Башлакова, Д.А. Андреев, Н.В. Хачанова, М.В. Давыдовская // Врач и информационные технологии. – 2018. – № 1. С. 33-42.

97. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, А.В. Дергачёв, С.Б. Пономарёв. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021 – 112 с.

98. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова [и др.] // Педиатрия. Журнал Им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 171-179.

99. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией / ВОЗ. – 2015. – 40 с.

100. Салухов, В.В. Костные и внескостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита / В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, В.В. Курбанова // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 90-99.

101. Ситуация по туберкулезу в России в 2017 году / Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2018 [Электронный ресурс]. – URL: <http://mednet.ru/images/stories/files/miac/tb2018.rar> (дата обращения: 28.02.2019)

102. Скачкова, Е.И. Организация противотуберкулезной помощи в России / Е.И. Скачкова, О.Б. Нечаева, В. В. Пунга // Социальные аспекты здоровья населения. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 1-7.

103. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России - прошлое, настоящее, будущее / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова,



Н.И. Клевно, Д.А. Кудлай // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-66.

104. Слащева, Д.М. Анализ основных показателей по туберкулезу в Тюменской области за 2013-2017 гг. / Д.М. Слащева, Н.С. Брынза // Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5, № 1 (16). – С. 119-121.

105. Слащева, Д.М. Обеспеченность дошкольников города Тюмени витамином D / Д.М. Слащева, А.Д. Петрушина, Н.С. Брынза // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, №3 (99). – С. 29-33.

106. Слогоцкая, Л.В. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза / Л.В. Слогоцкая, М.В. Сеницын, Д.А. Кудлай // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 46-58.

107. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции / В.А. Аксенова, Д.Т. Леви, Н.В. Александрова, Д.А. Кудлай // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т. 17, № 3(63). – С. 145-151.

108. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк, Н.В. Корнева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 11. – С. 23-29.

109. Создание регионального регистра детей с латентной туберкулёзной инфекцией / Д.М. Слащева, Н.С. Брынза, Д.И. Кича [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 4. – С. 670-679. doi: 10.17816/КМЖ2022-670.

110. Старшинова, А.А. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк, П.К. Яблонский // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 58-65.

111. Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза: цели и показатели / Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/ru/> (дата обращения: 01.03.2019 г.)

112. Сюнякова, Д. А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015-2020 гг. Аналитический обзор / Д.А. Сюнякова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – Т. 67, № 3. doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-3-11.

113. Туберкулез / Всемирная организация здравоохранения: [официальный сайт]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/tuberculosis> (дата обращения: 01.11.2020).

114. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2016 г. – 312 с.

115. Урванцева, И.А. Реализация концепции бережливого производства на примере работы поликлинической службы кардиологического диспансера (опыт БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии») / И. А. Урванцева, С. Г. Мигунова, К. Г. Кожокар // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2018. – № 2(15). – С. 3-14

116. Уровень витамина D и показатели фосфорно-кальциевого обмена у школьников младших классов, проживающих на юге Башкирии / Э.Р. Бикметова, И.В. Головатских, Е.В. Кузнецова, В.Н. Козлов, В.Г. Иванов // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 5. – С. 752-756.

117. Уровень обеспеченности витамином D у жителей Северо-Западного региона РФ и значение дефицита витамина D для здоровья / Т.Л. Каронова, Е.П. Михеева, И.Л. Никитина [и др.] // Остеопороз и остеопатия. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 45-46.

118. Федеральный закон от 18.06.2001 N 77-ФЗ (ред. от 03.08.2018) «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации»

[Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901789645> (дата обращения: 17.02.2021).

119. Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/). (дата обращения: 01.11.2021).

120. Филимонов, П.Н. К дискуссии о латентной туберкулезной инфекции / П.Н. Филимонов // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 69-73.

121. Фролова, Ю.В. Скрининговые обследования детского населения на туберкулезную инфекцию и их эффективность / Ю.В. Фролова, Т.В. Мякишева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 148-152.

122. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М., 2007. – 506 с.

123. Фтизиатрия: Национальные клинические рекомендации / С.Н. Скорняков, М.В. Шульгина, В.Ю. Журавлев [и др.]; Главный редактор – Яблонский П.К. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015. – 240 с.

124. Хромова, Н.С. Выявление латентной туберкулезной инфекции у детей в зависимости от факторов риска / Н.С. Хромова, Н.Ю. Семенова, Т.В. Чеботарева // Молодежь – практическому здравоохранению: Материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков, Тверь, 18 мая 2018 года. – Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. – С. 1021-1023.

125. Чулочников, А.А. Правовые аспекты организации фтизиатрической помощи в России на рубеже XIX-XX вв. / А.А. Чулочников,

А.В. Басова, А.И. Завьялов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 42-47.

126. Шварц, Г.Я. Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты / Г.Я. Шварц // Медицинский совет. – 2015. – № 18. – С. 102-110.

127. Шестерикова, В.В. Современный взгляд на витамин D / В.В. Шестерикова, И.Е. Иванова, Н.В. Стрежанова // Лечение и профилактика. – 2014. – № 1 (9). – С. 57-61.

128. Шилова, М.В. Диспансерное наблюдение пациентов с повышенным риском заболевания туберкулезом, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях Российской Федерации / М. В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2020. – № 34. – С. 36-46.

129. Шилова, М.В. Результаты диспансерного наблюдения больных туберкулезом в Российской Федерации / М.В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3. – № 32(407). – С. 32-40.

130. Шилова, М.В. Тактика организации противотуберкулезной помощи детям в период улучшения эпидемической ситуации с туберкулезом / М.В. Шилова // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 65-74.

131. Шилова, М.В. Туберкулез в России. Смертность населения от туберкулеза / М.В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1, №10 (347). – С. 42-50.

132. Эпидемиология туберкулеза у детей / В.А. Аксенова, С.А. Стерликов, Е.М. Белиловский [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 8-43. doi: 10.24411/2312-2935-2019-10002.

133. Эрлих, А.Д. Регистры острых коронарных синдромов - их виды, характеристики и место в клинической практике / А.Д. Эрлих // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 4. – С. 30-39.

134. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей и подростков / В. А. Аксенова, Н. Н. Моисеева, Н. И. Клевно [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 9-17.

135. Ягудина, Р.И. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования / Р.И. Ягудина, М.М. Литвиненко, И.В. Сороковиков // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 3-7.

136. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells / A. Boonstra, F.J. Barrat, C. Crain [et al.] // Journal of Immunology. – 2001. – № 167 (4). – P. 4974-4980.

137. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induces an autoantigen-specific Thelper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524-543) / L. Overbergh, B. Cecallome, M. Waer [et al.] // Diabetes. – 2000. – № 49 (8). – P. 1301-1307.

138. 25(OH)D3 and 1.25(OH)2D3 inhibits TNF- $\alpha$  expression in human monocyte derived macrophages / A. Rafique, L. Rejnmark, L. Heickendorff, H.J. Møller // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14, №4. – e0215383.

139. A Model Based on the Combination of IFN- $\gamma$ , IP-10, Ferritin and 25-Hydroxyvitamin D for Discriminating Latent From Active Tuberculosis in Children / P. Comella-Del-Barrio, R. Abellana, R. Villar-Hernández [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2019. – Vol. 10. – Article 1855.

140. A serum vitamin D level <25nmol/l pose high tuberculosis risk: a meta-analysis / J. Zeng, G. Wu, W. Yang [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, №5. – e0126014.

141. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria / A.R. Martineau, R.J. Wilkinson, K.A. Wilkinson [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2007. – № 176. – P. 208-213.

142. Aij, K.H. Lean leadership attributes: a systematic review of the literature / K.H. Aij, M. Teunissen // *J Health Organ Manag.* – 2017. – Vol. 31 No. 7/8. – P. 713-729. doi:10.1108/JHOM-12-2016-0245
143. Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a vietnamese population / L.T. Ho-Pham, N.D. Nguyen, T.T. Nguyen [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2010. – № 10. – P. 306.
144. Bals, R. Cathelicidins – a family of multifunctional antimicrobial peptides / R. Bals, J.M. Wilson // *Cellular and Molecular Life Sciences.* – 2003. – № 60. – P. 711-720.
145. Berte, B. Improved Procedural Efficiency of Atrial Fibrillation Ablation Using a Dedicated Ablation Protocol and Lean Management / B Berte, R. Kobza, S. Toggweiler [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2021. – Vol. 7, Issue 3. – P. 321-332. doi:10.1016/j.jacep.2020.08.023.
146. Cantorna, M.T. Why do T cells express the vitamin D receptor? / M.T. Cantorna // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2011. – № 1217. – P. 77-82.
147. Chocano-Bedoya, P. Vitamin D and tuberculosis / P. Chocano-Bedoya, A.G. Ronnenberg // *Nutrition Research.* – 2009. – № 67 (5). – P. 289-293.
148. Crowle, A.J. Comparative abilities of various metabolites of vitamin D to protect cultured human macrophages against tubercle bacilli / A.J. Crowle, E.J. Ross // *Journal of Leukocyte Biology.* – 1990. – № 47. – P. 545-550.
149. Davies, P.D.O. Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis / P.D.O. Davies, R.C. Brown, S.J. Woodhead // *Thorax.* – 1985. – № 40. – P. 187-190.
150. Dini, C. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases / C. Dini, A. Bianchi // *Ann Ist Super Sanita.* – 2012. – Vol. 48, № 3. – P. 319-327.
151. Effect of vitamin D supplementation on Mycobacterium tuberculosis-induced innate immune responses in a Canadian Dené First Nations Cohort / L. Larcombe, P. Orr, E. Tumer-Brannen [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – № 7 (7).

152. Effects of Sunlight and Diet on Vitamin D Status of Pulmonary Tuberculosis Patients in Tbilisi, Georgia / N.S. Desai, N. Tukvadze, J.K. Frediani [et al.] // *Nutrition*. – 2012. – № 28 (4). – P. 362–366.

153. Esposito, S. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood / S. Esposito, M. Lelii // *BMC Infect Dis*. – 2015. – № 15. – e 487.

154. Eun-Kyeong, J. Innate immunity to mycobacteria: vitamin D and autophagy / J. Eun-Kyeong // *Cellular Microbiology*. – 2010. – № 128 (8). – P. 1026-1035.

155. Expression of Cathelicidin LL-37 during mycobacterium tuberculosis infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells / B. Rivas-Santiago, R. Hernandez-Pando, C. Carranza [et al.] // *Infection and Immunity*. – 2008. – № 76 (3). – P. 935-941.

156. Flynn, R. The sustainability of Lean in pediatric healthcare: a realist review / R. Flynn, A.S. Newton, T. Rotter [et al.] // *Systematic reviews*. 2018. – Vol. 7 (1) – Article 137. doi:10.1186/s13643-018-0800-z.

157. Gliklich R.E., Dreyer N.A., Leavy M.B. Registries for evaluating patient outcomes: A user's guide. 3rd ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208643/> (access date: 01.11.2021).

158. Global Tuberculosis Control. WHO Report 1998. Geneva, Switzerland, WHO/TB/98-237 / World Health Organization: [официальный сайт]. – URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63835/WHO\\_TB\\_98.237.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63835/WHO_TB_98.237.pdf?sequence=1) (дата обращения: 28.02.2019).

159. Global tuberculosis control. WHO report 2010. Geneva, Switzerland, WHO/HTM/TB/2010.7. / World Health Organization: [официальный сайт]. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44425> (дата обращения: 28.02.2019).

160. Global tuberculosis report 2015 / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2015. – 192 p. [Электронный ресурс]. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/191102> (дата обращения: 28.02.2019).

161. Global tuberculosis report 2016 / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2016. – 142 p. [Электронный ресурс]. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250441> (дата обращения: 28.02.2019).

162. Global tuberculosis report 2017 / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2017. – 147 p. [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2017\\_main\\_text.pdf](https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf) (дата обращения: 28.02.2019).

163. Global tuberculosis report 2018 / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2018. – 231 p. [Электронный ресурс]. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453> (дата обращения: 28.02.2019).

164. Global tuberculosis report 2022 / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2022. – 68 p. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729> (дата обращения: 27.10.2022).

165. Heaney, R.P. Assessing vitamin D status / R.P. Heaney // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2011. – Vol. 14, № 5. – P. 440–444.

166. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial / A.R. Martineau, P.M. Timms, G.H. Bothamley [et al.] // *Lancet*. – 2011. – № 377 (9761). – P. 242–250.

167. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M.F. Holick // *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. – 2017. – Vol. 18, Issue 2. – P. 153–165.

168. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357, № 3. – P. 266–281.

169. Hung, D.Y. Implementing Lean Quality Improvement in Primary Care: Impact on Efficiency in Performing Common Clinical Tasks / D.Y. Hung, Q.A. Truong, S.Y. Liang // *J Gen Intern Med*. – 2021. Vol. 36, № 2. – P. 274-279. doi:10.1007/s11606-020-06317-9



170. Hypovitaminosis D is common among pulmonary tuberculosis patients in Tanzania but is not explained by the acute phase response / H. Friis, N. Range, M.L. Pedersen [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2008. – № 138. – P. 2474-2480.

171. Impact of childhood malnutrition on host defense and infection / M.K. Ibrahim, M. Zambruni, C.L. Melby, P.C. Melby // *Clinical microbiology reviews*. – 2017. – Vol. 30, №4. – P. 919–971.

172. Impact of vitamin D on infectious disease / M.D. Kearns, J.A. Alvarez, N. Seidel, V. Tangpricha // *The American journal of the medical sciences*. –2015. – Vol. 349, № 3. – P. 245–262.

173. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: a systematic review / A. Sandgren, M. Vonk Noordegraaf-Schouten, F. van Kessel [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 204.

174. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review /A. Stuurman, M. Vonk Noordegraaf-Schouten, F. van Kessel [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 257.

175. Karmila, A. Serum vitamin D and vitamin D receptor gene FokI polymorphisms in children with tuberculosis / A. Karmila, M. Nazir, K. Yangtjik // *PAEDIATRICA INDONESIA*. – 2015. – Vol. 55, № 5. – P. 263-267.

176. Khoo, A.L. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production / A.L. Khoo, L.Y. Chai // *Cytokine*. – 2011. – № 55 (2). – P. 294-300.

177. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection / H. Getahun, A. Matteelli, R. Chaisson, M. Raviglione // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 2127-2135. doi.org/10.1056/NEJMra1405427 PMID: 26017823.

178. Latent tuberculosis infection, tuberculin skin test and vitamin D status in contacts of tuberculosis patients: a cross-sectional and case-control study / A. Arnedo-Pena, J.V. Juan-Cerdán, A. Romeu-Garcia [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2011. – № 11. – P. 349.

179. Latent tuberculosis infection--Revisiting and revising concepts / P. Salgame, C. Geadas, L. Collins [et al.] // *Tuberculosis*. – 2015. – Vol. 95, Issue 4. – P. 373-384. doi: 10.1016/j.tube.2015.04.003.

180. Lean implementation in healthcare supply chain: a scoping review. / G.A. Borges, G. Tortorella, M. Rossini, A. Portioli-Staudacher // *J Health Organ Manag.* – 2019. – Vol. 33, No 3. – P. 304-322. doi:10.1108/JHOM-06-2018-0176

181. Lean Management Improves the Process Efficiency of Controlled Ovarian Stimulation Monitoring in IVF Treatment. / R. Muharam, F. Firman // *Journal of Healthcare Engineering*. – 2022. – Vol. 2022. – Article 6229181. doi:10.1155/2022/6229181

182. Lin, P.L. Understanding latent tuberculosis: a moving target / P.L. Lin, J.L. Flynn // *Journal of Immunology*. – 2010. – № 185 (1). – P. 15-22.

183. Low Vitamin-D Levels Combined with PKP3-SIGIRR-TMEM16J Host Variants Is Associated with Tuberculosis and Death in HIV-Infected and-Exposed Infants / A. Gupta, G. Montepiedra, A. Gupte [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – № 11 (2).

184. Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries. Editors Metka Zaletel, Marcel Kralj. El. book. – Ljubljana: National Institute of Public Health; 2015. URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/ehealth/docs/patient\\_registries\\_guidelines\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/ehealth/docs/patient_registries_guidelines_en.pdf). (access date: 01.11.2021).

185. Mycobacterium tuberculosis DNA Increases Vitamin D Receptor mRNA Expression and the Production of Nitric Oxide and Cathelicidin in Human Monocytes / S. Siswanto, L. Zuhriyah, K. Handono, L.E. Fitri, S.R. Prawiro // *Malaysian Journal of Medical Sciences*. – 2015. – № 22 (3). – P. 8–24.

186. Nnoaham, K.E. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / K.E. Nnoaham, A. Clarke // *International Journal of Epidemiology*. – 2008. – № 37 (1). – P. 113-119.

187. Nursyam, E.W. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion / E.W. Nursyam, Z. Amin, C.M. Rumende // *Acta Medica Indonesiana*. – 2006. – № 38. – P. 3-5.

188. Neuwelt, P.M. The place of receptionists in access to primary care: Challenges in the space between community and consultation / P.M. Neuwelt, R.A. Kearns, A.J. Browne // *Social Science & Medicine*. – 2015. – Vol. 133. – P. 287–295. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.10.010.

189. Pediatric Tuberculosis Management: A Global Challenge or Breakthrough? / L.N.F. Maphalle, B.B. Michniak-Kohn, M.O. Ogunrombi, O.A. Adeleke // *Children (Basel)*. – 2022. Vol. 9, Issue 8. - Article 1120. doi: 10.3390/children9081120.

190. Presentation of vitamin D deficiency / S. Ladhani, L. Srinivasan, C. Buchanan, J. Allgrove // *Archives of Disease in Childhood*. – 2004. – № 89. – P. 781-784.

191. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges / G.J. Fox, C.C. Dobler, B.J. Marais, J.T. Denholm // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2017 – Vol. 56. – P. 68-76.

192. Preventive therapy in children exposed to *Mycobacterium tuberculosis*: problems and solutions / M.E. Rutherford, P.C. Hill, R. Triasih [et al.] // *Tropical medicine & international health*. 2012. – Vol. 17, Issue 10. – P. 1264-1273.

193. Preventive Treatment for Household Contacts of Drug-Susceptible Tuberculosis Patients / N. Salazar-Austin, C. Mulder, G. Hoddinott [et al.] // *Pathogens*. – 2022. – Vol. 11, Issue 11. – Article 1258.

194. Primary care screening and treatment for latent tuberculosis infection in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force / L. Kahwati, C. Feltner, M. Halpern [et al.] // *J. Amer. med. Ass.* – 2016. – Vol. 316, N. 9. – P. 970-983.

195. Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa / A.R. Martineau, S. Nhamoyebonde, T.

Oni [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2011. – Vol. 108, № 47. – P. 19013-19017.

196. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB / S. Sharma, A. Sharma, T. Kadiravan, P. Tharyan // Evid. Based. Child. Health. – 2014. – Vol. 9, N. 1. – P. 169-294.

197. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls / C. Wejse, R. Olesen, P. Rabna [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2007. – № 86 (5). – P. 1376-1383.

198. Serum vitamin D and vitamin D receptor gene FokI polymorphisms in children with tuberculosis / A. Karmila, M. Nazir, K. Yangtjik, Y. Yuwono // Paediatrica Indonesiana. – 2015. – Vol. 55, №5. – P. 263-267.

199. Sundaram, M.E. Vitamin D and influenza / M.E. Sundaram, L.A. Coleman // Advances in Nutrition. – 2012. – № 3 (4). – P. 517-525.

200. System-wide lean implementation in health care: A multiple case study. / F. Centauri, P. Mazzocato, S. Villa, M. Marsilio // Health Serv Manage Res. – 2018. – Vol. 31, Issue 2. – P. 60-73. doi:10.1177/0951484818768226

201. Thacher, T.D. Vitamin D insufficiency / T.D. Thacher, B. L. Clarke // Mayo Clinic Proceedings. – 2011. – Vol. 86 (1). – P. 50-60.

202. The association between vitamin D status and tuberculosis in children A meta-analysis / X.Y. Gou, L.L. Pan, F.J. Tang, H. Gao, D.Q. Xiao // Medicine. – 2018. – Vol. 97, Issue 35. – e12179.

203. The profile of health problems in African immigrants attending an infectious disease unit in Melbourne, Australia / K.B. Gibney, S. Miharshahi, J. Torresi [et al.] // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2009. – № 80 (5). – P. 805-811.

204. Time motion studies in healthcare: what are we talking about? / M. Lopetegui, P.Y. Lai, J. Jeffries [et al.] // J Biomed Inform. – 2014. Vol. 49. – P.:292-299. doi:10.1016/j.jbi.2014.02.017

205. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response / P.T. Liu, S. Stenger, H. Li [et al.] // *Science*. – 2006. – Vol. 311, Issue 5768. – P. 1770-1773.

206. Tuberculosis Key facts / World Health Organization. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (дата обращения: 27.10.2022).

207. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements / J. Ai, Q. Ruan, Q. Liu, W. Zhang // *Emerg. Microbes. Infect.* – 2016. – Vol. 5. – e 10.

208. Vitamin D administration to tuberculous children and its value / M.M. Morcos, A.A. Gabr, S. Samuel [et al.] // *Bollettino chimico farmaceutico*. – 1998. – № 137 (5). – P. 157-164.

209. Vitamin D and immunity / R.M. Lucas, S. Gorman, S. Geldenhuys, P.H. Hart // *F1000Prime Rep.* – 2014. – № 6. – Article 118.

210. Vitamin D and Infectious Diseases: Simple Bystander or Contributing Factor? / P.H.F. Gois, D. Ferreira, S. Olenski, A.C. Seguro // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, Issue 7. – P. 651.

211. Vitamin D and tuberculosis: a review on a hot topic / L. Facchini, E. Venturini, L. Galli, M. de Martino, E. Chiappini // *Journal of Chemotherapy*. – 2015. – Vol. 27, № 3. – P. 128-138.

212. Vitamin D deficiencies among tuberculosis patients in Africa: A systematic review / T.S. Keflie, N. Nölle, C. Lambert [et al.] // *Nutrition*. – 2015. – Vol. 31, № 10. – P. 1204–1212.

213. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis / S.J. Huang, X.H. Wang, Z.D. Liu [et al.] // *Drug design, development and therapy*. – 2017. – № 11. – P. 91–102.

214. Vitamin D Deficiency and Tuberculosis Progression / N. Talat, S. Perry, J. Parsonnet [et al.] // *Emerging Infectious Diseases journal*. – 2010. – № 16 (5). – P. 853-855.

215. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from Sub-Saharan Africa / K.B. Gibney, L. MacGregor, K. Leder [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – № 46. – P. 443-446.

216. Vitamin D induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin / J.M. Yuk, D.M. Shin, H.M. Lee [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2009. – № 6 (3). – P. 231-243.

217. Vitamin D Levels in Active TB, Latent TB, Non-TB Pneumonia and Healthy Children: A Prospective Observational Study / D. Buonsenso, M. Sali, D. Pata [et al.] // *Fetal and Pediatric Pathology*. – 2018. – Vol. 37, Issue 5. – P. 337-347.

218. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Vitamin D Plasma Concentration: Correlation with Susceptibility to Tuberculosis / J. Rashedi, M. Asgharzadeh, S.R. Moaddab [et al.] // *Advanced Pharmaceutical Bulletin* – 2014. – № 4 (Suppl 2). – P. 607-611.

219. Vitamin D Status and Its Consequences for Health in South Africa / M. Norval, A.K. Coussens, R.J. Wilkinson [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2016. – Vol. 13, № 10. – P. 1019.

220. Vitamin D status and its modulatory effect on interferon gamma and interleukin-10 production by peripheral blood mononuclear cells in culture / D. Ragab, D. Soliman, D. Samaha, A. Yassin // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 85. – P. 5–10.

221. Vitamin D status in under-five children with a history of close tuberculosis contact in Padang, West Sumatra / F.F. Yani, N.I. Lipoeto, B. Supriyatno, E. Darwin, D. Basir // *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. – 2017. – № 26 (Suppl 1). – S68-S72.

222. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial / D. Ganmaa, E. Giovannucci, B.R. Bloom [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2012. – № 96 (2). – P. 391–396.

223. What Is Lean Management in Health Care? Development of an Operational Definition for a Cochrane Systematic Review / T. Rotter, C. Plishka, A. Lawal [et al.] // *Evaluation & the Health Professions*. – 2019. – Vol. 42, Issue 3. – P. 366-390. doi:10.1177/0163278718756992

224. WHO's global TB database / World Health Organization: [официальный сайт]. – URL: <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (дата обращения: 01.03.2017)

225. Wierzbicka, J. The renaissance of vitamin D / J. Wierzbicka, A. Piotrowska, M.A. Żmijewski // *Acta Biochimica Polonica*. – 2014. – Vol. 61, № 4. – P. 679-86.

226. Xia, J. Meta-analysis Impact of vitamin D supplementation on the outcome of tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J. Xia, L. Shi, L. Zhao, F. Xu // *Chinese Medical Journal*. – 2014. – № 127 (17). – P. 3127-3134.

227. Zhang, J. Effectiveness of vitamin D supplementation on the outcome of pulmonary tuberculosis treatment in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials / J. Zhang, C. Chen, J. Yang // *Chinese Medical Journal*. – 2019. – Vol. 132, № 24. – P. 2950-2959.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Наблюдательный лист (хронокарта) рабочего дня врача-фтизиатра на амбулаторном приеме детей с ЛТИ.

<i>Наблюдательный лист (хронокарта)</i>					
Процесс: прием врача-фтизиатра (детский)		Дата наблюдения: 20.09.2021			
Объект наблюдения: врач-фтизиатр, участок номер					
№ п/п	Действие	Текущее время (час : мин. : сек.)	Продолжительность действия	Потери/ценность	Индекс затрат времени
1	Начало рабочей смены / ожидание пациента	12:30:05	0:00:07	потери 2 рода	Простои (отсутствие пациента)
2	<b>Вход/Начало приема пациента №1 (первичный)</b>	12:30:12	0:00:02	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
3	Работа с МИС	12:30:14	0:02:02	потери 1 рода	Работа с МИС
4	Сбор анамнеза жизни	12:32:16	0:01:53	ценность	Общение с пациентом
5	Сбор жалоб	12:34:09	0:00:22	ценность	Общение с пациентом
6	Интерпретация результатов лабораторных исследований	12:34:31	0:00:29	потери 1 рода	Изучение мед. документации
7	Сбор эпиданамнеза	12:35:00	0:01:17	ценность	Общение с пациентом
8	Сбор аллергологического анамнеза	12:36:17	0:00:22	ценность	Общение с пациентом
9	Изучение медицинской документации	12:36:39	0:00:41	потери 1 рода	Изучение мед. документации
10	Измерение роста и веса м/сестрой	12:37:20	0:00:21	ценность	Осмотр
11	Ожидание, пока пациент снимет одежду	12:37:41	0:00:11	потери 1 рода	Ожидание (раздевание/одевание пациента)
12	Обработка рук	12:37:52	0:00:05	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
13	Осмотр рубца БЦЖ	12:37:57	0:00:05	ценность	Осмотр
14	Аускультация легких	12:38:02	0:01:57	ценность	Осмотр
15	Осмотр слизистых оболочек рта и глотки	12:39:59	0:00:09	ценность	Осмотр
16	Пальпация лимфоузлов	12:40:08	0:00:12	ценность	Осмотр
17	Обработка рук	12:40:20	0:00:11	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
18	Пульсоксиметрия	12:40:31	0:00:15	ценность	Осмотр
19	Работа с МИС	12:40:46	0:01:31	потери 1 рода	Работа с МИС
20	Ответы на вопросы родителя	12:42:17	0:01:41	ценность	Общение с пациентом
21	<b>Выход пациента (Окончание приема) №1</b>	12:43:58	0:00:08	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
22	Работа с МИС	12:44:06	0:01:25	потери 1 рода	Работа с МИС
23	<b>Вход/Начало приема пациента №2 (первичный)</b>	12:45:31	0:00:04	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
24	Работа с МИС	12:45:35	0:00:16	потери 1 рода	Работа с МИС
25	Сбор анамнеза жизни	12:45:51	0:01:29	ценность	Общение с пациентом
26	Сбор эпиданамнеза	12:47:20	0:00:52	ценность	Общение с пациентом
27	Интерпретация данных лабораторных исследований	12:48:12	0:00:33	потери 1 рода	Изучение мед. документации
28	Работа с МИС	12:48:45	0:00:52	потери 1 рода	Работа с МИС
29	Ответы на вопросы родителя	12:49:37	0:01:37	ценность	Общение с пациентом
30	Сбор анамнеза жизни	12:51:14	0:00:45	ценность	Общение с пациентом
31	Сбор аллергологического анамнеза	12:51:59	0:00:26	ценность	Общение с пациентом
32	Изучение медицинской документации	12:52:25	0:00:48	потери 1 рода	Изучение мед. документации
33	Работа с МИС	12:53:13	0:00:59	потери 1 рода	Работа с МИС
34	Измерение роста и веса м/сестрой	12:54:12	0:00:19	ценность	Осмотр
35	Обработка рук	12:54:31	0:00:06	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
36	Осмотр рубца БЦЖ	12:54:37	0:00:12	ценность	Осмотр
37	Аускультация легких	12:54:49	0:00:57	ценность	Осмотр
38	Пальпация лимфоузлов	12:55:46	0:00:17	ценность	Осмотр



39	Осмотр слизистых оболочек рта и глотки	12:56:03	0:00:05	ценность	Осмотр
40	Обработка рук	12:56:08	0:00:07	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
41	Пульсоксиметрия	12:56:15	0:00:16	ценность	Осмотр
42	Интерпретация результатов лабораторных исследований	12:56:31	0:00:27	потери 1 рода	Изучение мед. документации
43	Заполнение медицинской документации	12:56:58	0:01:04	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
44	Рекомендации по дальнейшим лечебно-профилактическим мероприятиям	12:58:02	0:02:25	ценность	Получение рекомендаций
45	Выход пациента (Окончание приема) №2	13:00:27	0:00:02	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
46	Общение с медсестрой (пациент по записи не пришел)	13:00:29	0:01:47	потери 2 рода	Общение с мед. персоналом
47	Врач вышла из кабинета	13:02:16	0:03:31	потери 2 рода	Простои (отсутствие пациента)
48	Работа с МИС	13:05:47	0:10:28	потери 1 рода	Работа с МИС
49	Вход/Начало приема пациента №3 (первичный)	13:16:15	0:00:02	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
50	Работа с МИС	13:16:17	0:00:35	потери 1 рода	Работа с МИС
51	Сбор анамнеза жизни	13:16:52	0:00:29	ценность	Общение с пациентом
52	Сбор эпиданамнеза	13:17:21	0:00:15	ценность	Общение с пациентом
53	Интерпретация данных лабораторных исследований	13:17:36	0:00:46	потери 1 рода	Изучение мед. документации
54	Сбор аллергологического анамнеза	13:18:22	0:02:23	ценность	Общение с пациентом
55	Ответы на вопросы родителя	13:20:45	0:01:04	ценность	Общение с пациентом
56	Работа с МИС	13:21:49	0:00:25	потери 1 рода	Работа с МИС
57	Сбор жалоб	13:22:14	0:00:45	ценность	Общение с пациентом
58	Сбор анамнеза жизни	13:22:59	0:01:18	ценность	Общение с пациентом
59	Работа с МИС	13:24:17	0:01:09	потери 1 рода	Работа с МИС
60	Ожидание, пока пациент снимет одежду	13:25:26	0:00:25	потери 1 рода	Ожидание (раздевание/одевание пациента)
61	Осмотр рубца БЦЖ	13:25:51	0:00:09	ценность	Осмотр
62	Обработка рук	13:26:00	0:00:07	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
63	Аускультация легких	13:26:07	0:00:54	ценность	Осмотр
64	Осмотр слизистых оболочек рта и глотки	13:27:01	0:00:07	ценность	Осмотр
65	Пальпация лимфоузлов	13:27:08	0:00:17	ценность	Осмотр
66	Обработка рук	13:27:25	0:00:08	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
67	Заполнение медицинской документации	13:27:33	0:00:30	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
68	Объяснение о дальнейших лечебно-профилактических действиях, ответы на вопросы родителя	13:28:03	0:00:50	ценность	Общение с пациентом
69	Изучения результатов инструментальных исследований (рентгенограммы)	13:28:53	0:00:48	потери 1 рода	Изучение мед. документации
70	Ответы на вопросы родителя и пациента	13:29:41	0:01:25	ценность	Общение с пациентом
71	Заполнение медицинской документации	13:31:06	0:00:44	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
72	Выписка справки	13:31:50	0:00:42	ценность	Другое (ценность)
73	Объяснение о дальнейших лечебно-профилактических действиях, ответы на вопросы родителя	13:32:32	0:01:46	ценность	Общение с пациентом
74	Выход пациента (Окончание приема) №3	13:34:18	0:00:06	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
75	Вход/Начало приема пациента №4 (повторный)	13:34:24	0:00:07	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
76	Сбор жалоб	13:34:31	0:00:29	ценность	Общение с пациентом
77	Интерпретация результатов туб.проб	13:35:00	0:01:14	ценность	Осмотр
78	Объяснение родителю результатов туб.проб	13:36:14	0:00:17	ценность	Общение с пациентом
79	Интерпретация результатов КТ	13:36:31	0:00:18	потери 1 рода	Изучение мед. документации

80	Объяснение родителю результатов КТ	13:36:49	0:00:35	ценность	Общение с пациентом
81	Работа с МИС	13:37:24	0:00:56	потери 1 рода	Работа с МИС
82	Заполнение медицинской документации	13:38:20	0:01:12	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
83	Ответы на вопросы родителя	13:39:32	0:01:31	ценность	Общение с пациентом
84	Входящий звонок по рабочему телефону	13:41:03	0:01:21	потери 2 рода	Общение с мед. персоналом
85	Ответы на вопросы родителя	13:42:24	0:01:21	ценность	Общение с пациентом
86	Выход пациента (Окончание приема) №4	13:43:45	0:00:06	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
87	Заполнение медицинской документации	13:43:51	0:00:27	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
88	Общение с медсестрой	13:44:18	0:01:59	потери 2 рода	Общение с мед. персоналом
89	Заполнение медицинской документации	13:46:17	0:01:12	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
90	Вход/Начало приема пациента №5 (первичный)	13:47:29	0:00:06	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
91	Сбор анамнеза жизни	13:47:35	0:01:13	ценность	Общение с пациентом
92	Сбор жалоб	13:48:48	0:00:29	ценность	Общение с пациентом
93	Измерение роста и веса м/сестрой	13:49:17	0:00:36	ценность	Осмотр
94	Сбор эпиданамнеза	13:49:53	0:01:31	ценность	Общение с пациентом
95	Работа с МИС	13:51:24	0:01:06	потери 1 рода	Работа с МИС
96	Общение с медицинской сестрой по рабочему вопросу	13:52:30	0:01:06	потери 2 рода	Общение с мед. персоналом
97	Сбор аллергологического анамнеза	13:53:36	0:00:25	ценность	Общение с пациентом
98	Обработка рук	13:54:01	0:00:08	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
99	Осмотр рубца БЦЖ	13:54:09	0:00:06	ценность	Осмотр
100	Аускультация легких	13:54:15	0:00:34	ценность	Осмотр
101	Пальпация лимфоузлов	13:54:49	0:00:22	ценность	Осмотр
102	Осмотр слизистых оболочек рта и глотки	13:55:11	0:00:07	ценность	Осмотр
103	Обработка рук	13:55:18	0:00:05	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
104	Интерпретация результатов лабораторных исследований	13:55:23	0:00:18	потери 1 рода	Изучение мед. документации
105	Рекомендации по дальнейшим обследованиям	13:55:41	0:02:26	ценность	Получение рекомендаций
106	Выход пациента (Окончание приема) №5	13:58:07	0:00:08	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
107	Врач вышла из кабинета	13:58:15	0:02:51	потери 2 рода	Лишние перемещения
108	Вход/Начало приема пациента №6 (повторный)	14:01:06	0:00:12	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
109	Работа с МИС	14:01:18	0:00:15	потери 1 рода	Работа с МИС
110	Интерпретация результатов туб.проб	14:01:33	0:00:16	ценность	Осмотр
111	Объяснение пациенту результатов обследования	14:01:49	0:01:43	ценность	Общение с пациентом
112	Заполнение медицинской документации	14:03:32	0:01:12	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
113	Работа с МИС	14:04:44	0:00:53	потери 1 рода	Работа с МИС
114	Печать направлений на рентгенологическое исследование	14:05:37	0:00:11	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
115	Выдача направлений на рентгенологическое исследование	14:05:48	0:00:13	ценность	Другое (ценность)
116	Рекомендации к дальнейшим лечебно-профилактическим мероприятиям	14:06:01	0:01:54	ценность	Получение рекомендаций
117	Выход пациента (Окончание приема) №6	14:07:55	0:00:07	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
118	Ожидание пациентов	14:08:02	0:03:15	потери 2 рода	Простои (отсутствие пациента)
119	Вход/Начало приема пациента №7 (повторный)	14:11:17	0:00:06	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
120	Работа с МИС	14:11:23	0:00:18	потери 1 рода	Работа с МИС
121	Интерпретация результатов туб.проб	14:11:41	0:00:18	ценность	Осмотр
122	Осмотр рубца БЦЖ	14:11:59	0:00:09	ценность	Осмотр
123	Объяснение пациенту результатов проб и анализов	14:12:08	0:02:04	ценность	Общение с пациентом
124	Ответы на вопросы родителя	14:14:12	0:02:21	ценность	Общение с пациентом

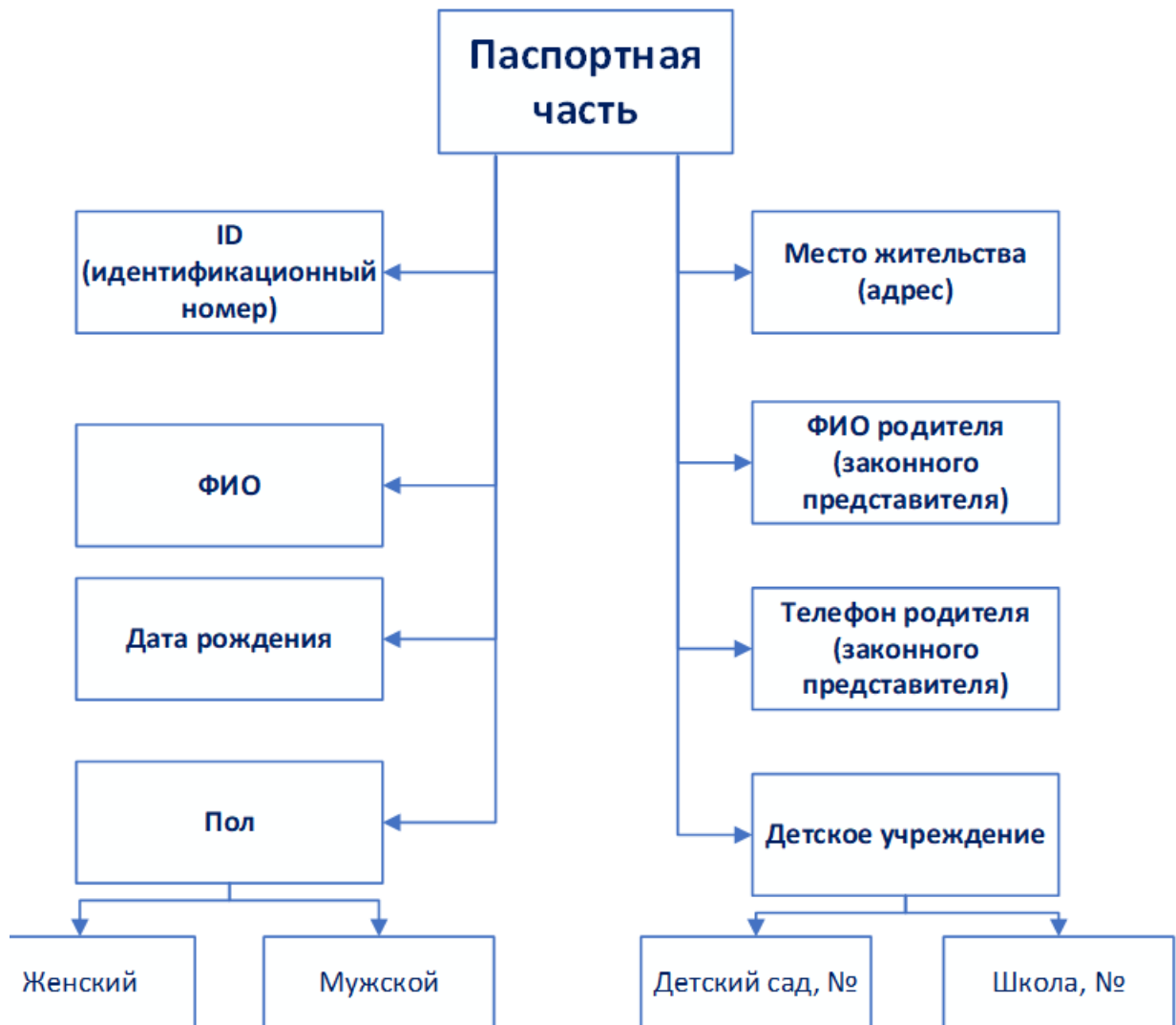
125	Работа с МИС, печать направления на рентгенологическое исследование	14:16:33	0:00:40	потери 1 рода	Работа с МИС
126	Выдача направлений на рентгенологическое исследование	14:17:13	0:00:15	ценность	Другое (ценность)
127	Выход пациента (Окончание приема) №7	14:17:28	0:00:08	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
128	Заполнение медицинской документации	14:17:36	0:04:27	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
129	Ответ на входящий звонок по рабочему вопросу	14:22:03	0:02:12	потери 2 рода	Общение с мед. персоналом
130	Заполнение медицинской документации	14:24:15	0:08:06	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
131	Общение с вошедшим коллегой по рабочему вопросу	14:32:21	0:04:56	потери 2 рода	Общение с мед. персоналом
132	Заполнение медицинской документации	14:37:17	0:06:52	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
133	Вход/Начало приема пациента №8 (первичный)	14:44:09	0:00:06	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
134	Работа с МИС	14:44:15	0:01:07	потери 1 рода	Работа с МИС
135	Сбор анамнеза жизни	14:45:22	0:00:21	ценность	Общение с пациентом
136	Сбор эпиданамнеза	14:45:43	0:01:27	ценность	Общение с пациентом
137	Интерпретация данных инструментальных исследований	14:47:10	0:01:16	потери 1 рода	Изучение мед. документации
138	Изучение данных флюорографии родителей (эпиданамнез)	14:48:26	0:00:19	ценность	Общение с пациентом
139	Работа с МИС	14:48:45	0:00:36	потери 1 рода	Работа с МИС
140	Объяснение необходимости проведения и техники пробы с АТР	14:49:21	0:02:07	ценность	Общение с пациентом
141	Сбор анамнеза жизни	14:51:28	0:00:32	ценность	Общение с пациентом
142	Сбор жалоб	14:52:00	0:00:22	ценность	Общение с пациентом
143	Работа с МИС	14:52:22	0:00:57	потери 1 рода	Работа с МИС
144	Ожидание, пока пациент снимет одежду	14:53:19	0:00:08	потери 1 рода	Ожидание (раздевание/одевание пациента)
145	Осмотр рубца БЦЖ	14:53:27	0:00:13	ценность	Осмотр
146	Аускультация легких	14:53:40	0:01:05	ценность	Осмотр
147	Осмотр слизистых оболочек рта и глотки	14:54:45	0:00:07	ценность	Осмотр
148	Пальпация лимфоузлов	14:54:52	0:00:15	ценность	Осмотр
149	Обработка рук после осмотра	14:55:07	0:00:06	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
150	Интерпретация результатов лабораторных исследований	14:55:13	0:00:24	потери 1 рода	Изучение мед. документации
151	Объяснение о дальнейших лечебно-профилактических действиях, ответы на вопросы родителя	14:55:37	0:01:37	ценность	Общение с пациентом
152	Изучения результатов рентгенограммы	14:57:14	0:00:37	потери 1 рода	Изучение мед. документации
153	Ответы на вопросы родителя и пациента	14:57:51	0:02:15	ценность	Общение с пациентом
154	Заполнение медицинской документации	15:00:06	0:00:55	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
155	Выписка справки	15:01:01	0:00:42	ценность	Другое (ценность)
156	Объяснение о дальнейших лечебно-профилактических действиях, ответы на вопросы родителя	15:01:43	0:00:05	ценность	Общение с пациентом
157	Выход пациента (Окончание приема) №8	15:01:48	0:00:12	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
158	Вход/Начало приема пациента №9 (первичный)	15:02:00	0:00:03	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
159	Сбор анамнеза жизни	15:02:03	0:01:51	ценность	Общение с пациентом
160	Сбор жалоб	15:03:54	0:00:18	ценность	Общение с пациентом
161	Интерпретация результатов лабораторных исследований	15:04:12	0:00:30	потери 1 рода	Изучение мед. документации
162	Ответы на вопросы родителя	15:04:42	0:01:29	ценность	Общение с пациентом
163	Объяснение родителю этиологии и патогенеза туберкулеза	15:06:11	0:01:23	ценность	Общение с пациентом
164	Осмотр рубца БЦЖ	15:07:34	0:00:09	ценность	Осмотр
165	Обработка рук	15:07:43	0:00:06	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
166	Аускультация легких	15:07:49	0:00:42	ценность	Осмотр

167	Осмотр слизистых оболочек рта и глотки	15:08:31	0:00:07	ценность	Осмотр
168	Обработка рук	15:08:38	0:00:10	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
169	Общение с медицинской сестрой по поводу пациента	15:08:48	0:00:27	потери 2 рода	Общение с мед. персоналом
170	Работа с МИС	15:09:15	0:01:45	потери 1 рода	Работа с МИС
171	Выписка направлений на иммунодиагностические исследования	15:11:00	0:00:46	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
172	Работа с МИС	15:11:46	0:01:04	потери 1 рода	Работа с МИС
173	Выдача направлений на иммунологическое исследование	15:12:50	0:00:15	ценность	Осмотр
174	Рекомендации по дальнейшему обследованию	15:13:05	0:02:07	ценность	Получение рекомендаций
175	Выход пациента (Окончание приема) №9	15:15:12	0:00:06	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
176	Ожидание пациента	15:15:18	0:03:05	потери 2 рода	Простои (отсутствие пациента)
177	Вход/Начало приема пациента №10 (повторный)	15:18:23	0:00:04	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
178	Сбор жалоб	15:18:27	0:01:04	ценность	Общение с пациентом
179	Интерпретация результатов туб.проб	15:19:31	0:00:21	ценность	Осмотр
180	Интерпретация результатов КТ	15:19:52	0:00:30	потери 1 рода	Изучение мед. документации
181	Врач вышла отсканировать результаты КТ	15:20:22	0:01:22	потери 2 рода	Лишние перемещения
182	Работа с МИС	15:21:44	0:01:24	потери 1 рода	Работа с МИС
183	Объяснение родителю результатов обследования	15:23:08	0:01:01	ценность	Общение с пациентом
184	Работа с МИС	15:24:09	0:00:47	потери 1 рода	Работа с МИС
185	Назначение лекарственных препаратов	15:24:56	0:01:51	ценность	Получение рекомендаций
186	Объяснение родителю правила приема лекарственных препаратов	15:26:47	0:01:25	ценность	Получение рекомендаций
187	Выход пациента (Окончание приема) №10	15:28:12	0:00:11	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
188	Вход/Начало приема пациента №11 (повторный)	15:28:23	0:00:06	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
189	Сбор жалоб	15:28:29	0:00:31	ценность	Общение с пациентом
190	Интерпретация результатов туб.проб	15:29:00	0:00:16	ценность	Осмотр
191	Работа с МИС	15:29:16	0:00:59	потери 1 рода	Работа с МИС
192	Сбор эпиданамнеза (уточнение)	15:30:15	0:00:29	ценность	Общение с пациентом
193	Объяснение родителю результатов обследования	15:30:44	0:00:44	ценность	Общение с пациентом
194	Выписка справки (вкл.отметки в прививочном сертификате)	15:31:28	0:01:43	ценность	Другое (ценность)
195	Ответы на вопросы родителя	15:33:11	0:01:37	ценность	Общение с пациентом
196	Выход пациента (Окончание приема) №11	15:34:48	0:00:04	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
197	Заполнение медицинской документации	15:34:52	0:04:41	потери 1 рода	Оформление регламен. мед. документации
198	Общение с медсестрой	15:39:33	0:06:56	потери 2 рода	Общение с мед. персоналом
199	Исходящий звонок по рабочему телефону	15:46:29	0:06:00	потери 2 рода	Общение с мед. персоналом
200	Ожидание пациента	15:52:29	0:07:55	потери 2 рода	Простои (отсутствие пациента)
201	Вход/Начало приема пациента №12 (первичный)	16:00:24	0:00:05	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
202	Ожидание, пока родитель предоставит мед. документы	16:00:29	0:00:32	потери 2 рода	Простои (отсутствие пациента)
203	Сбор анамнеза жизни	16:01:01	0:01:12	ценность	Общение с пациентом
204	Интерпретация результатов лабораторных исследований	16:02:13	0:00:26	потери 1 рода	Изучение мед. документации
205	Сбор эпиданамнеза	16:02:39	0:00:38	ценность	Общение с пациентом
206	Работа с МИС	16:03:17	0:01:24	потери 1 рода	Работа с МИС
207	Сбор аллергологического анамнеза	16:04:41	0:00:44	ценность	Общение с пациентом
208	Сбор анамнеза жизни (уточнение)	16:05:25	0:00:21	ценность	Общение с пациентом
209	Интерпретация результатов инструментальных исследований	16:05:46	0:00:25	потери 1 рода	Изучение мед. документации

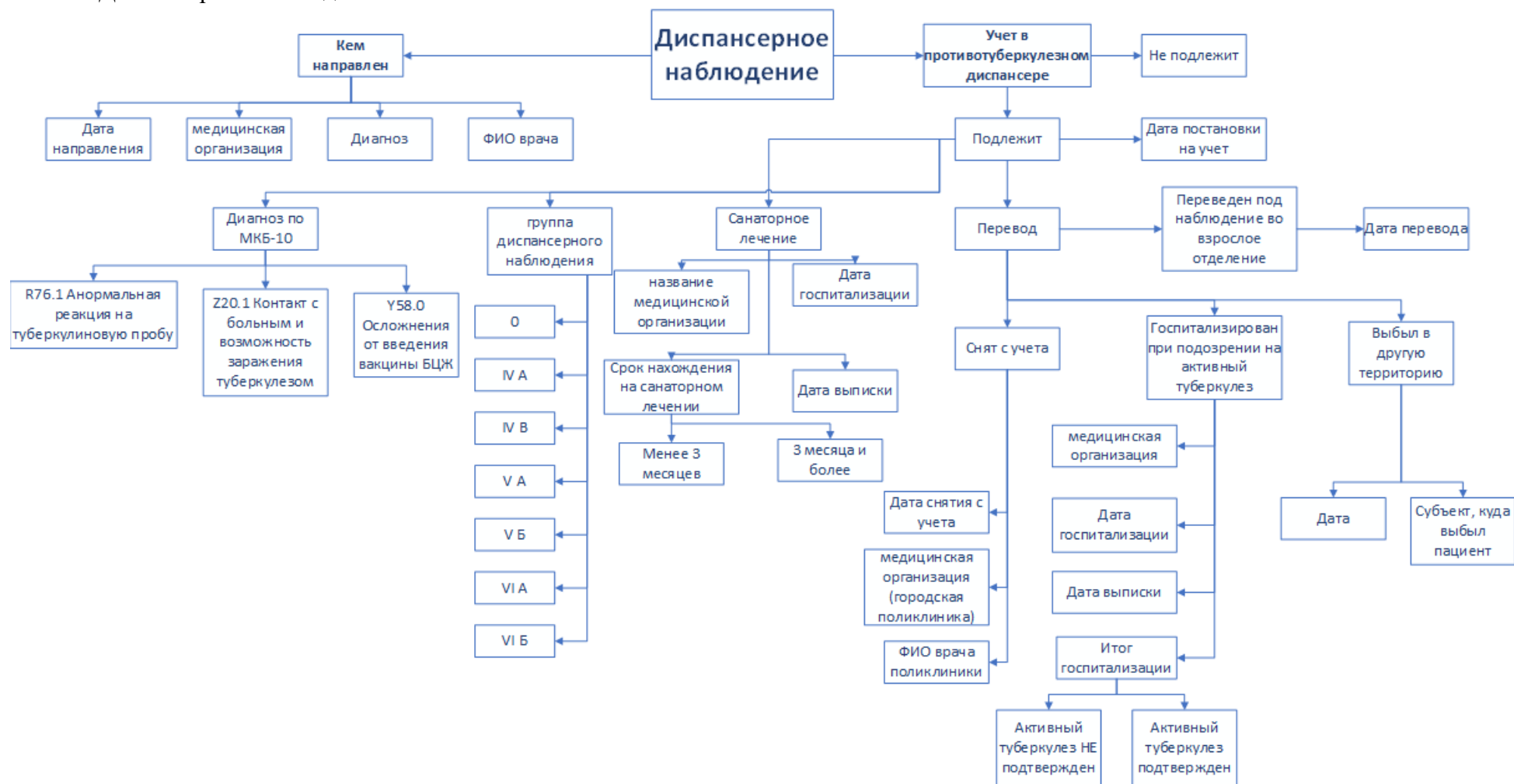
210	Измерение роста и веса(производит медицинская сестра), врач работает с МИС	16:06:11	0:00:59	ценность	Осмотр
211	Ожидание - пациент раздевается	16:07:10	0:00:22	потери 1 рода	Ожидание (раздевание/одевание пациента)
212	Осмотр рубца БЦЖ	16:07:32	0:00:09	ценность	Осмотр
213	Обработка рук	16:07:41	0:00:05	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
214	Аускультация легких	16:07:46	0:00:53	ценность	Осмотр
215	Пальпация лимфоузлов	16:08:39	0:00:18	ценность	Осмотр
216	Осмотр слизистых оболочек рта и глотки	16:08:57	0:00:09	ценность	Осмотр
217	Обработка рук после осмотра	16:09:06	0:00:06	потери 1 рода	Соблюдение сан-эпид. режима
218	Ответы на вопросы родителя	16:09:12	0:01:58	ценность	Общение с пациентом
219	Работа с МИС	16:11:10	0:01:06	потери 1 рода	Работа с МИС
220	Выписка справки	16:12:16	0:00:40	ценность	Другое (ценность)
221	Рекомендации	16:12:56	0:02:07	ценность	Получение рекомендаций
222	Выход пациента (Окончание приема) №12	16:15:03	0:00:03	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
223	Вход/Начало приема пациента №13 (повторный)	16:15:06	0:00:04	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
224	Сбор жалоб	16:15:10	0:00:17	ценность	Общение с пациентом
225	Интерпретация результатов туб.проб	16:15:27	0:00:21	ценность	Осмотр
226	Интерпретация результатов КТ	16:15:48	0:00:21	потери 1 рода	Изучение мед. документации
227	Врач вышла отсканировать результаты КТ	16:16:09	0:02:07	потери 2 рода	Лишние перемещения
228	Работа с МИС	16:18:16	0:00:56	потери 1 рода	Работа с МИС
229	Сбор анамнеза жизни (уточнение)	16:19:12	0:00:48	ценность	Общение с пациентом
230	Работа с МИС	16:20:00	0:00:18	потери 1 рода	Работа с МИС
231	Назначение лекарственных препаратов	16:20:18	0:01:41	ценность	Получение рекомендаций
232	Объяснение родителю правил приема лекарственных препаратов	16:21:59	0:01:09	ценность	Получение рекомендаций
233	Ответы на вопросы родителя	16:23:08	0:00:53	ценность	Общение с пациентом
234	Выход пациента (Окончание приема) №13	16:24:01	0:00:03	потери 1 рода	Перемещение (необходимое)
235		16:24:04			
Общий объем времени наблюдения:			3:53:59		

## Схема регистра детей с латентной туберкулезной инфекцией.

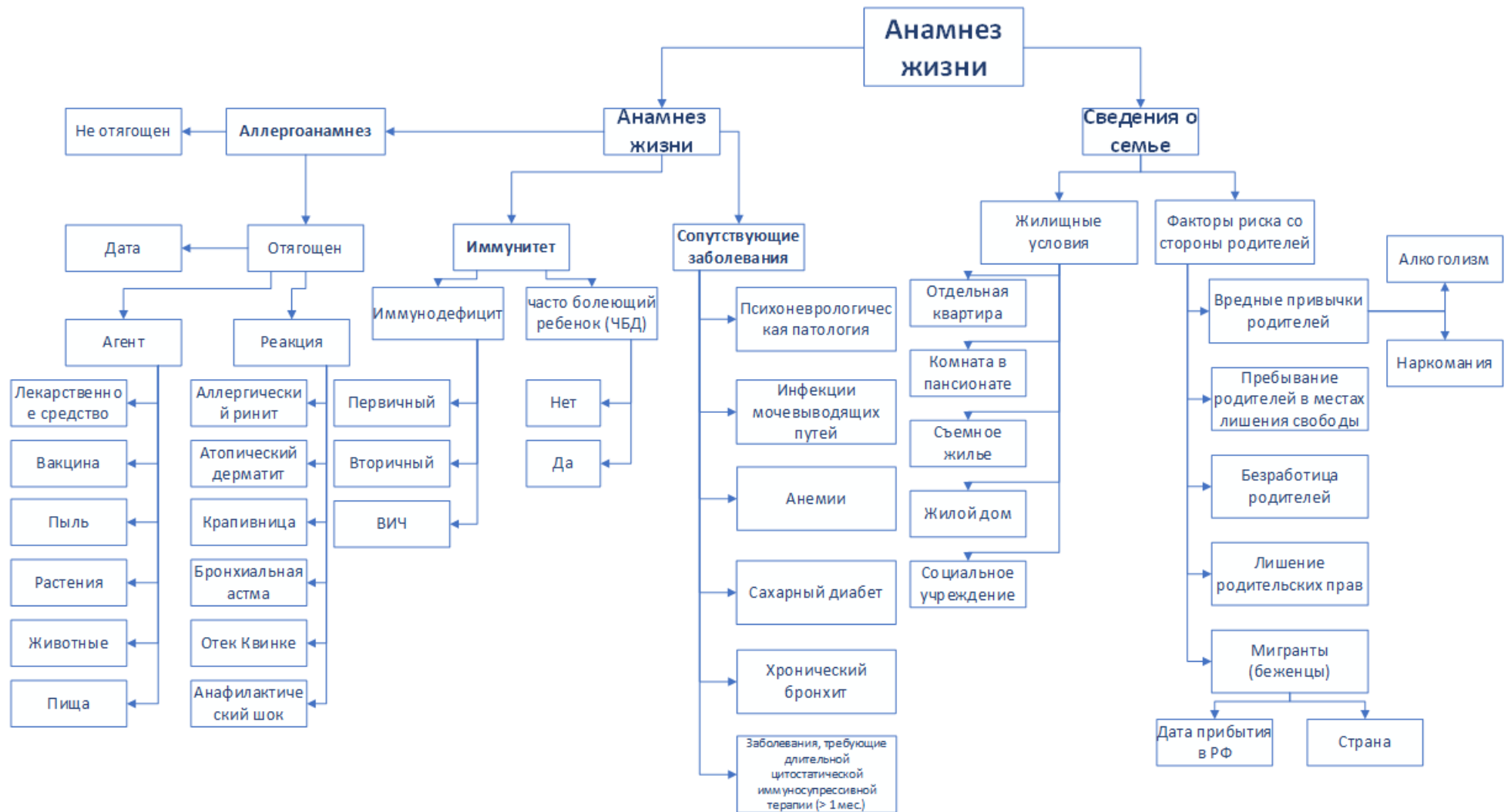
Блок 1. Паспортная часть.



## Блок 2. Диспансерное наблюдение.



## Блок 3. Анамнез жизни.

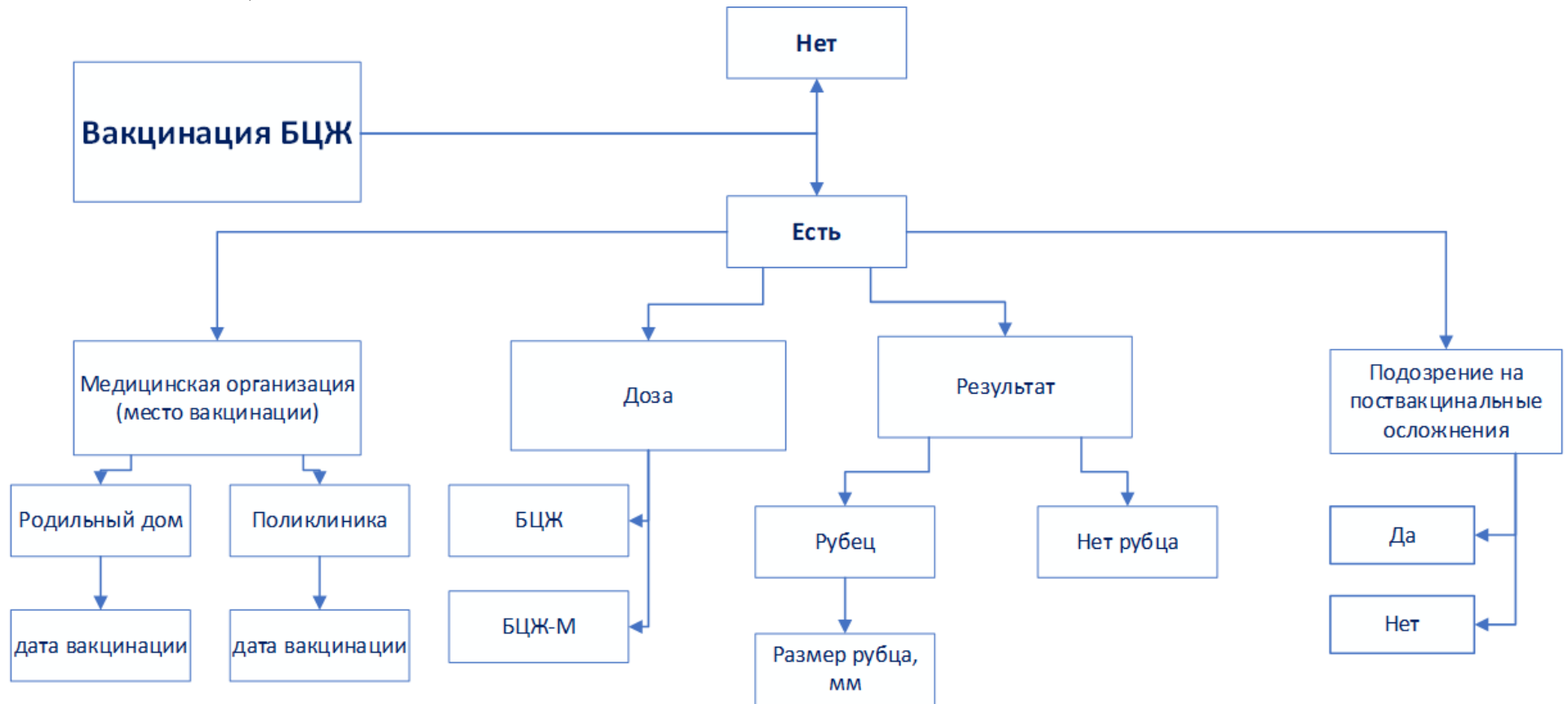




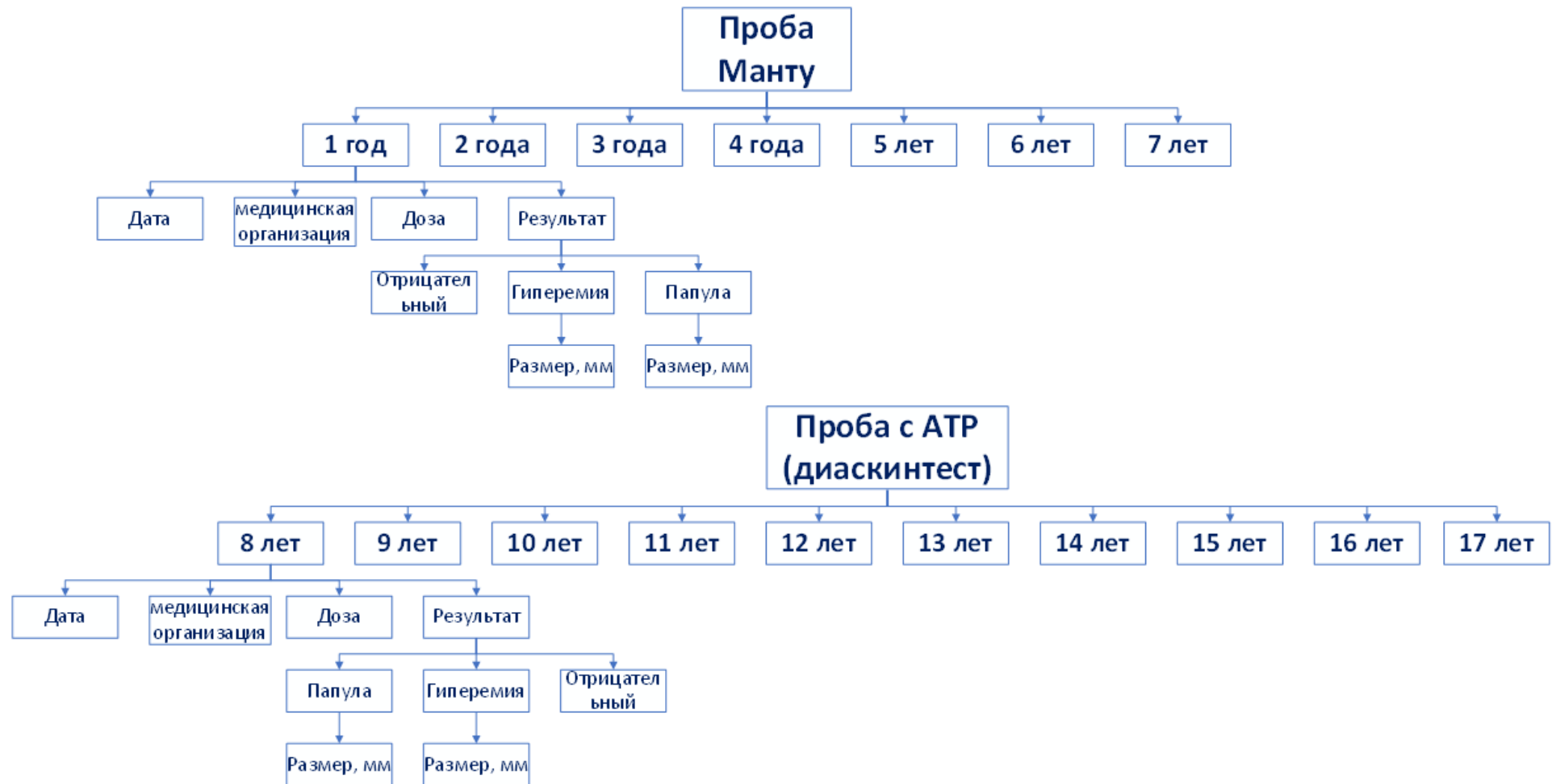
## Блок 4. Эпидемиологический анамнез.



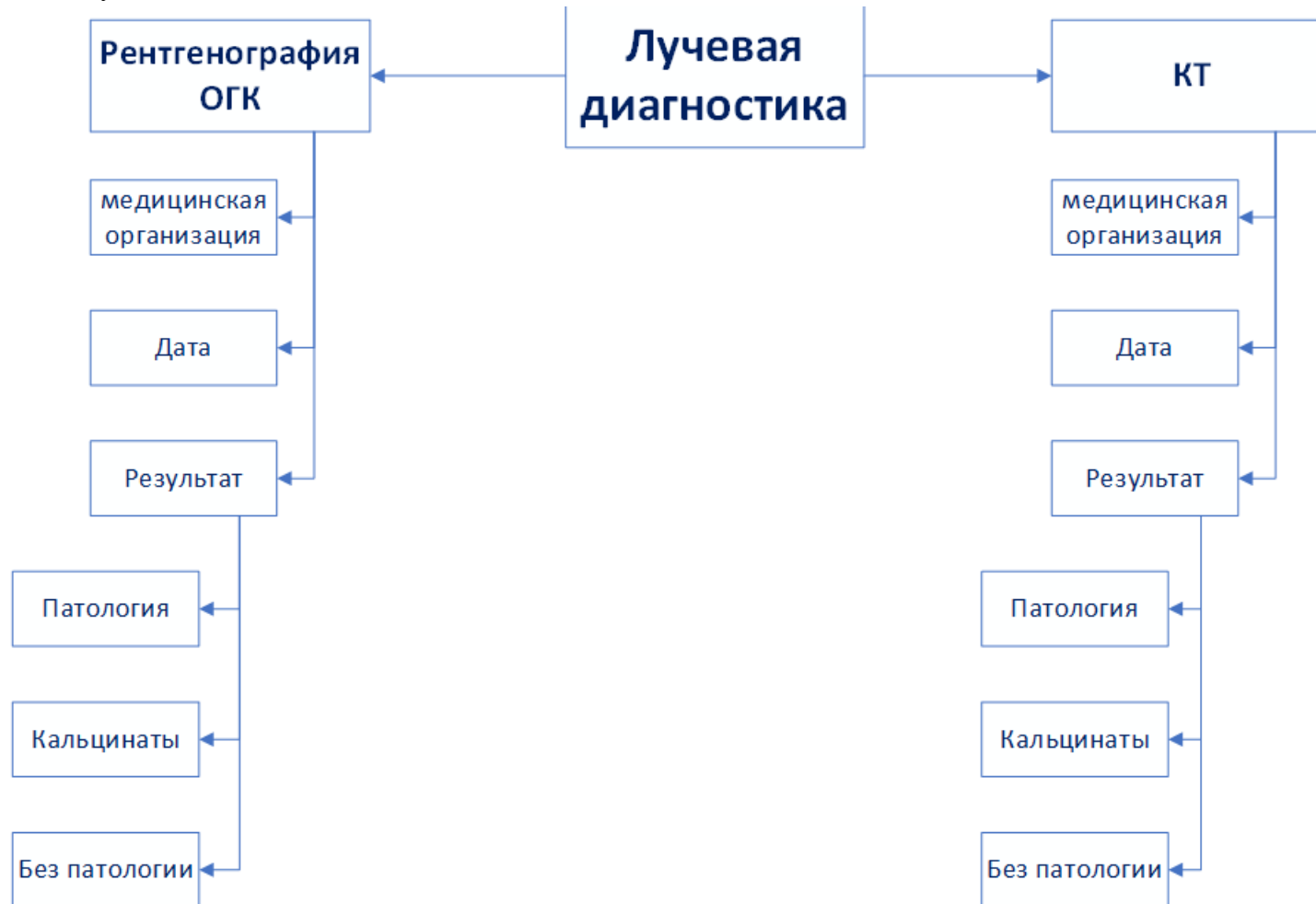
## Блок 5. Вакцинация БЦЖ.



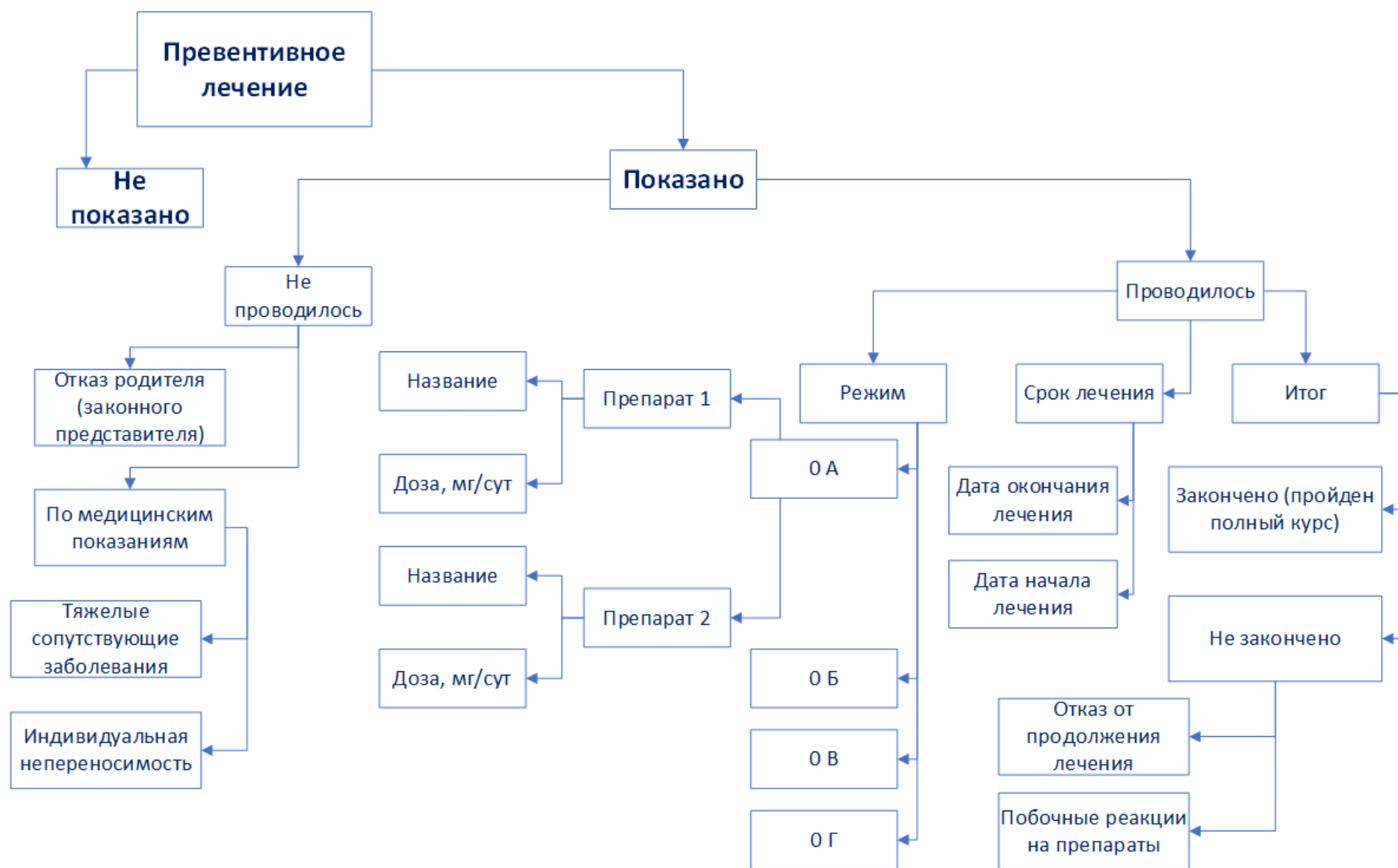
## Блок 6. Иммунодиагностика.



## Блок 7. Лучевая диагностика.



## Блок 8. Превентивное лечение.



## Блок 9. Витамин D профилактика.

