https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-3-148-154



Клинико-экономические аспекты выявления туберкулеза при массовых флюорографических осмотрах населения

Маркелов Ю.М., Щеголева Л.В.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», пр-т Ленина, 33, Петрозаводск, 185910, Российская Федерация

Маркелов Юрий Михайлович, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»; http://orcid.org/0000-0003-0791-0050

Щеголева Людмила Владимировна, д. т. н., профессор кафедры прикладной математики и кибернетики Института математики и информационных технологий Медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»; https://orcid.org/0000-0001-5539-9176

Резюме

Цель: анализ клинико-экономической эффективности массовых флюорографических осмотров населения на туберкулез (ТБ).

Материал и методы. Для исследования были использованы данные флюорографических осмотров населения на туберкулез за 2008–2018 гг. в Республике Карелия среди 2 632 169 человек и в группах риска по ТБ (44 597 человек).

Результаты. Установлено, что повышение эффективности выявления ТБ не сопровождается снижением одногодичной летальности от ТБ впервые выявленных больных. Средняя стоимость выявления 1 случая ТБ при массовых осмотрах за этот период составила около 500 тыс. руб.

Заключение. Массовые флюорографические осмотры населения не позволяют снизить летальность от ТБ и являются крайне затратными. Для снижения летальности и улучшения выявления ТБ необходим скрининг групп высокого риска по ТБ не реже 1 раза в 6 мес.

Ключевые слова: туберкулез; флюорографические осмотры; клинико-экономическая эффективность. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Маркелов Ю.М., Щеголева Л.В. Клинико-экономические аспекты выявления туберкулеза при массовых флюорографических осмотрах населения. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(3): 148–54. https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-3-148-154

Для корреспонденции: Маркелов Юрий Михайлович, E-mail: markelovi@karelia.ru

Статья поступила 03.11.2020

После доработки 15.02.2021

Принята к печати 16.02.2021

Clinical and Economic Aspects of Tuberculosis Detection During Mass Fluorographic Examinations of the Population

Yuriy M. Markelov, Lyudmila V. Shchegoleva

Petrozavodsk State University, prospekt Lenina, 33, Petrozavodsk, 185910, Russian Federation

Yuriy M. Markelov, Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Medical Institute, Petrozavodsk State University; http://orcid.org/0000-0003-0791-0050

Lyudmila V. Shchegoleva, Dr. Tech. Sc., Professor, Chair of Applied Mathematics and Cybernetics, Institute of Mathematics and Information Technology, Petrozavodsk State University; https://orcid.org/0000-0001-5539-9176

Abstract

Objective: to study the clinical and economic efficiency of mass fluorographic examinations of the population for tuberculosis (TB).

Subjects and methods. The study used the data of fluorographic examinations for TB among 2,632,169 people and in its risk groups (n = 44,597) in the Republic of Karelia in 2008-2018.

Results. It was found that the increased efficiency of detection of TB could not reduce its one-year mortality in firstly identified patients. The average cost of detecting one TB case during mass examinations was more than 500,000 rubles for this period.

Conclusion. Mass fluorographic examinations of the population cannot reduce TB mortality rates and are extremely expensive. To lower the mortality rate and to improve the detection of TB, there is a need for screening high-risk groups for this disease at least once every 6 months.

Index terms: tuberculosis; fluorographic examinations; clinical and economic efficiency.

Keywords: tuberculosis; fluorographic examinations; clinical and economic efficiency.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Markelov YuM, Shchegoleva LV. Clinical and economic aspects of tuberculosis detection during mass fluorographic examinations of the population. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(3): 148–54 (in Russian). https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-3-148-154

For corresponding: Yuriy M. Markelov, E-mail: markelovi@karelia.ru

Received November 03, 2020

Revised February 15, 2021

Accepted February 16, 2021

Введение

В настоящее время в соответствии с постановлением от 22 октября 2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 "Профилактика туберкулеза"» население должно обследоваться методом флюорографии 1 раз в 2 года, а группы риска – 1–2 раза в год. Основной целью массовых флюорографических осмотров населения является раннее выявление туберкулеза (ТБ) и, как следствие, снижение смертности и летальности от ТБ среди впервые выявленных больных [1].

За последние 13 лет в Республике Карелия (РК) наблюдалось значительное снижение числа впервые заболевших туберкулезом с 527 случаев в 2005 г. до 223 случаев в 2018 г., а также уменьшение количества умерших от ТБ с 145 случаев в 2005 г. до 43 случаев в 2018 г. Несмотря на такое улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу, индикатор своевременности выявления ТБ - показатель одногодичной летальности от ТБ (удельный вес умерших от ТБ среди впервые выявленных случаев) в Республике Карелия остается высоким (7,8-9,6%), превышая аналогичный показатель в Российской Федерации (РФ) в 2-3 раза [2]. При этом удельный вес ВИЧ-инфицированных среди умерших от туберкулеза в РК, несмотря на его увеличение до 13,6% в 2017 г., оставался значительно ниже аналогичного показателя в РФ (37,4% в 2017 г.) [1, 2] и не оказывал существенного влияния на высокий уровень летальности впервые выявленных больных ТБ в РК.

Цель исследования – оценить влияние эффективности массовых флюорографических осмотров населения на индикатор своевременности выявления туберкулеза – летальность впервые выявленных больных в течение 1 года с момента выявления (одногодичную летальность) и клинико-экономическую эффективность выявления туберкулеза среди всего населения и в группах риска.

Материал и методы

Для анализа были использованы данные годовых отчетов Республиканского противотуберкулезного диспансера Республики Карелия о результатах массовых флюорографических осмотров среди населения РК с 1990 г.: отчетные формы Ф.33 (табл. 2200) и Ф.30 (табл. 2512), а также данные аналитических обзоров Федерального Центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» [2]. Анализ результатов осмотра групп риска на туберкулез проводился на основе данных «Журнала лиц, подлежащих профилактическому обследованию органов грудной клетки» Республиканского противотуберкулезного диспансера Республики Карелия.

Показатель эффективности флюорографических осмотров (выявляемость) туберкулеза оценивали по общепринятому показателю – числу выявленных случаев туберкулеза на 1 тыс. осмотренных [2]. В качестве индикатора своевременности выявления ТБ использовали показатель одногодичной летальности впервые выявленных больных: отношение числа умерших в течение 1 года с момента выявления туберкулеза больных к числу впервые выявленных больных туберкулезом в течение данного года. Этот показатель применяли в качестве индикатора своевременности выявления больных, поскольку именно позднее выявление является ведущей причиной летальности среди впервые выявленных больных ТБ [2].

Эффективность и стоимость выявления туберкулеза рассчитывали исходя из себестоимости 1 флюорографического исследования (200 руб.) и количества осмотренных пациентов, из числа которых выявлялся 1 случай туберкулеза.

Результаты

Анализ результатов массовых флюорографических осмотров среди населения в Республике

Карелия за 13 лет (с 2003 по 2015 г.) показал, что уменьшение охвата флюорографическими осмотрами не сопровождалось увеличением летальности от ТБ (удельного веса умерших от ТБ в течение 1 года среди впервые выявленных больных). Одногодичная летальность от ТБ составляла в среднем 7,7% и колебалась в диапазоне от 4,2% до 14% (рис. 1). В 2003-2009 гг., когда охват флюорографическими осмотрами составлял в среднем 51,8%, одногодичная летальность от ТБ равнялась 8,14%, а в 2011-2015 гг., когда процент охвата снизился и составил в среднем 36,8%, одногодичная летальность от ТБ тоже снизилась в среднем до 7,16%. Корреляционный анализ показал отсутствие взаимосвязи - достоверного снижения одногодичной летальности впервые выявленных больных туберкулезом при увеличении удельного веса охвата профилактическими флюорографическими осмотрами взрослого населения РК (рис. 2). Коэффициент корреляции равен 0,18.

Также установлено, что повышение эффективности выявления ТБ при флюорографических осмотрах в РК не сопровождалось снижением одногодичной летальности впервые выявленных больных (рис. 3). Анализ взаимосвязи этих показателей по РФ выявил аналогичную динамику (рис. 4), и даже более: снижение эффективности выявления ТБ при массовых флюорографических осмотрах населения на протяжении последних 10 лет сопровождалось снижением одногодичной летальности от ТБ [2].

Ретроспективный анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу и результатов флюорографических осмотров в РК в наиболее неблагополучный по распространению ТБ период с 1990 по 1997 г., сопровождавшийся увеличением заболеваемости ТБ в 3 раза (табл. 1) и летальности почти в 5 раз, показал, что даже высокий удельный вес охвата массовыми флюорографическими осмотрами населения (от 70,7% до 82,2%) не был связан

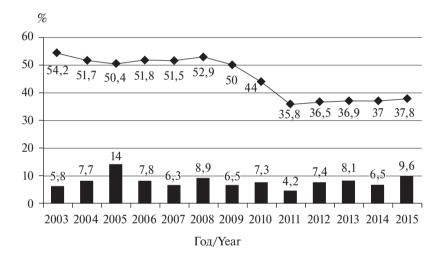


Рис. 1. Охват флюорографическими осмотрами населения (верхний график) и одногодичная летальность впервые выявленных больных туберкулезом (нижняя диаграмма) в Республике Карелия

Fig. 1. Coverage of the population with fluorographic examinations (top graph) and one-year mortality for newly diagnosed tuberculosis patients (bottom diagram) in the Republic of Karelia

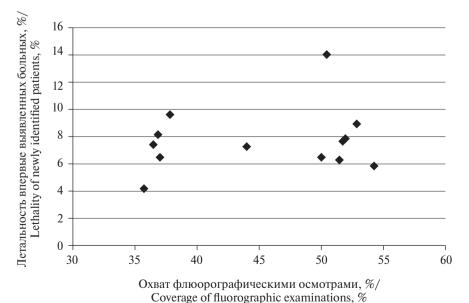
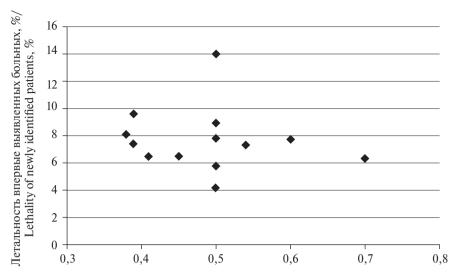


Рис. 2. Зависимость летальности от удельного веса охвата профилактическими флюорографическими осмотрами взрослого населения

Fig. 2. The relationship of mortality rates to the percentage of coverage of the adult population with preventive fluorographic examinations

Рис. 3. Зависимость летальности от эффективности выявления туберкулеза при флюорографических осмотрах взрослого населения в Республике Карелия

Fig. 3. The relationship of mortality rates to the efficiency of tuberculosis detection during fluorographic examinations of the adult population in the Republic of Karelia



Эффективность выявления (на 1 тыс. осмотренных)/ Detection efficiency (per 1000 examined persons)

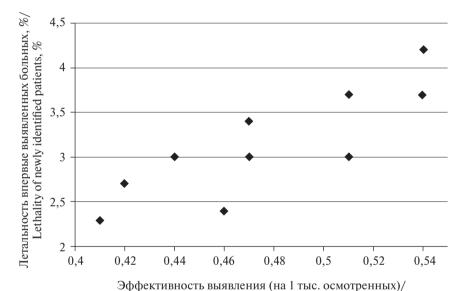


Рис. 4. Зависимость летальности от эффективности выявления туберкулеза при флюорографических осмотрах взрослого населения в Российской Федерации

Fig. 4. The relationship of mortality rates to the efficiency of tuberculosis detection during fluorographic examinations of the adult population in the Russian Federation

со снижением летальности от него и существенным повышением эффективности выявления ТБ. В этот период наблюдались рост заболеваемости ТБ и незначительное увеличение эффективности выявления ТБ (эффективность флюорографических осмотров повысилась от 0,30 до 0,48 на 1 тыс. осмотренных).

В период с 2006 по 2015 г. в связи с уменьшением заболеваемости ТБ населения в РК отмечалось снижение эффективности флюорографических осмотров (табл. 2). Результаты флюорографического скрининга выявления туберкулеза при массовых осмотрах населения среди 2 632 169 человек в РК показали снижение эффективности выявления ТБ с 0,7 на 1 тыс. осмотренных в 2007 г. до 0,19 в 2018 г., несмотря на увеличение охвата населения при массовом скрининге с 51,5% в 2007 г. до 67% в 2018 г.

Средняя стоимость затрат на выявление 1 случая ТБ при массовом скрининге в 2018 г. (без учета затрат на дополнительное обследование) составила 1 526 000 руб.: осмотрено 209 660 человек, выявлен 41 случай ТБ, стоимость одной флюорографии 200 руб. (эффективность выявления на 1 тыс. осмотренных – 0,19).

Detection efficiency (per 1000 examined persons)

Данные эффективности выявления ТБ на 1 тыс. осмотренных и стоимость выявления 1 случая ТБ за последние 10 лет (2008–2018 гг.) при массовых осмотрах населения и в группах риска по ТБ в РК представлены в таблице 3.

Анализ результатов флюорографического скрининга в группах риска по ТБ свидетельствовал о наиболее высокой распространенности ТБ среди лиц без определенного места жительства (БОМЖ): из осмотренных 1128 человек выявлен 61 случай ТБ (54,1 на 1 тыс. осмотренных), что превышает

Таблица 1

Заболеваемость, смертность от туберкулеза и результаты флюорографических осмотров населения в Республике Карелия (1990–1997 гг.)

Table 1

Tuberculosis cases and deaths and the results of fluorographic examinations of the population
in the Republic of Karelia (1990–1997)

Показатель / Index	1990 г.	1991 г.	1992 г.	1993 г.	1994 г.	1995 г.	1996 г.	1997 г.
Заболеваемость, % / Morbidity, %	31,8	30,0	31,4	35,6	39,7	45,3	46,2	92,1
Смертность, % / Mortality, %	4,1	2,7	4,9	6,1	7,9	11,2	11,3	19,4
Осмотрено флюорографически, тыс. чел. / The fluorographically examined, thousand persons	273,1	265,4	269,8	258,3	230,2	239,6	237,9	233,5
Охват взрослого населения старше 15 лет, % / Coverage of the adult population older than 15 years, %	82,2	81,0	81,2	79,7	75,9	76,0	75,1	70,7
Выявлено случаев, n / Cases detected, n	109	80	81	96	85	115	102	112
Эффективность флюорографии (на 1 тыс. осмотренных) / Efficiency of fluorography (per 1000 examined persons)	0,4	0,3	0,3	0,37	0,37	0,48	0,43	0,48

Таблица 2

Заболеваемость, смертность от туберкулеза, одногодичная летальность впервые выявленных больных туберкулезом и результаты флюорографических осмотров населения в Республике Карелия (2006–2015 гг.)

Table 2

Tuberculosis cases and deaths, one-year mortality rates for newly diagnosed tuberculosis patients, and the results of fluorographic examinations of the population in the Republic of Karelia (2006–2015)

Показатель / Index	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Заболеваемость, % / Morbidity, %	68,1	70,8	63,4	62,4	63,6	55,5	52,1	45,2	45,9	39,2
Смертность, % / Mortality, %	20,4	20,8	18,6	18,1	13,4	9,8	13,5	8,8	10,4	7,4
Эффективность флюорографических осмотров (на 1 тыс. осмотренных) / Efficiency of fluorographic examinations (per 1000 examined persons)	0,5	0,7	0,5	0,45	0,54	0,5	0,39	0,38	0,41	0,5
Одногодичная летальность впервые выявленных больных, % / One-year mortality rates for newly diagnosed tuberculosis patients, %	7,8	6,3	8,9	6,5	7,3	4,2	7,4	8,1	6,5	9,6

в 160 раз аналогичный показатель выявляемости ТБ среди всего взрослого населения. Стоимость 1 случая выявления исходя из затрат на проведение 1 исследования в 200 руб. составила среди данной категории всего 3698 руб.

Данная группа часто пополняется лицами, освободившимися из мест лишения свободы, страдающими активным ТБ, не завершившими лечение после освобождения и выделяющими микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью. Несмотря на крайне высокую распространенность ТБ среди лиц БОМЖ, скрининг и своевременное выявление заболевания в данной группе остаются неудовлетворительными, о чем свидетельствуют следующие показатели: удельный вес лиц БОМЖ среди впервые выявленных случаев ТБ в РК составляет в среднем 5%, а удельный вес данной группы среди умерших от ТБ – в среднем 16,3% (рис. 5).

Как показали исследования, проведенные ранее, наиболее часто среди данной категории, а также маргинальной группы неработающих лиц выявляются самые тяжелые открытые формы ТБ, сопровождающиеся выделением штаммов МБТ с множественной лекарственной устойчивостью и часто летальным исходом. Данные группы представляли значительную эпидемическую опасность для окружающих и являлись источниками распространения ТБ среди населения. О недостаточной работе в РК по выявлению лиц, находившихся в контакте с больными ТБ с бактериовыделением, для их последующего мониторинга свидетельствуют следующие данные: на 1 больного ТБ с бактериовыделением в 2014 г. приходилось 3,2 человека, наблюдавшихся по контакту (в IVA группе диспансерного учета), а в 2015 г. – 3,7. В РФ на 1 больного с активным ТБ с 2014 по 2017 г. приходилось от 2,9 до 4,4 контактировавших человека [2].

Таблица 3

Эффективность и стоимость выявления 1 случая туберкулеза при массовых флюорографических осмотрах населения и в группах риска по туберкулезу в Республике Карелия (2008–2018 гг.)

Table 3

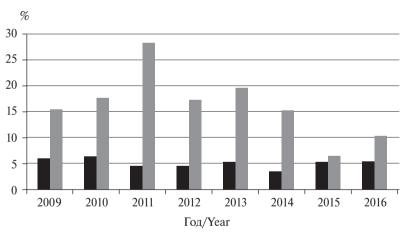
Efficiency and cost of detecting one tuberculosis case during mass fluorographic examinations of the population and in groups at risk for tuberculosis in the Republic of Karelia (2008–2018)

Показатель / Index	Массовые осмотры населения старше 11 лет / Mass examinations of the population older than 11 years	Лица без определенного места жительства / Homeless persons	Находящиеся в контакте по туберкулезу / Persons in contact with tuberculosis	ВИЧ- инфицированные / HIV-infected persons	Мигранты* / Migrants*
Осмотрено, n / Examined, n	2 632 169	1128	218	617	44 597
Выявлено случаев, n / Cases detected, n	1055	61	5	16	131
Эффективность выявления (на 1 тыс. осмотров) / Efficiency of detection (per 1000 examined persons)	0,4	54,1	22,9	25,9	3
Средняя стоимость выявления 1 случая, pyб. / The average cost of detection of one case, rub.	500 000	3698	8720	7712	41 837

^{*} Рассчитаны исходя из данных по РФ [3].

Puc. 5. Удельный вес лиц без определенного места жительства среди впервые выявленных больных и умерших от туберкулеза в Республике Карелия

Fig. 5. The proportion of homeless persons among newly diagnosed and died tuberculosis patients in the Republic of Karelia



■ Среди впервые выявленных больных / Among newly diagnosed patients

■ Среди умерших / Among dead

Проанализируем стоимость выявления 1 случая туберкулеза в отдельных группах населения. Эффективность флюорографических осмотров среди людей, больных ВИЧ-инфекцией, составила 25,9 человека на 1 тыс. осмотренных (из 617 человек 16 случаев ТБ). Стоимость 1 случая – 7712 руб. Эффективность флюорографических осмотров среди лиц, контактных по ТБ, – 22,9 (из 218 человек 5 случаев ТБ). Стоимость 1 случая – 8720 руб.

Эффективность флюорографических осмотров среди мигрантов – 3 случая на 1 тыс. осмотренных. Стоимость 1 случая составила 66,6 тыс. руб.

Анализ социального состава группы выявленного ТБ показал, что около 60% больных из этой группы относились к неработающим трудоспособного возраста, 14,3% ранее пребывали в местах лишения свободы, до 43% страдали алкогольной зависимостью. Именно эти группы населения не

^{*} Calculations based on data for the Russian Federation [3].

попадают в скрининг обследования при проведении массовых флюорографических осмотров, в то время как доля работающего населения, большая часть из которых проходят профилактические осмотры, составляла среди заболевших ТБ лишь 18%.

При этом о недостаточной периодичности даже ежегодного флюорографического скрининга населения свидетельствуют следующие данные: среди впервые выявленных случаев ТБ по г. Петрозаводску от 22% до 26% заболевших проходили флюорографический осмотр в течение предыдущего года от момента заболевания, при котором патологии в легких выявлено не было. По опубликованным данным [4–6], более чем у 75% туберкулез развивался в течение от 3 до 6 мес с момента контакта с больными, что свидетельствует о недостаточности даже ежегодного скрининга с целью раннего выявления ТБ и о необходимости его проведения не реже 1 раза в 6 мес.

Обсуждение

Проведенный анализ показал, что массовые флюорографические осмотры, охватывающие в основном работающее население и не включающие группы высокого риска по ТБ, среди которых наиболее часто встречаются тяжелые, несвоевременно выявленные формы ТБ, не оказывают влияния на снижение одногодичной летальности впервые выявленных больных. Такая ситуация объясняется абсолютным превалированием заболеваемости и распространенностью ТБ в группах риска (по некоторым данным, вклад этих групп в территориальный показатель заболеваемости составляет до 90%).

За последние 12 лет отмечено снижение эффективности массовых флюорографических ос-

мотров населения в РК, что объясняется улучшением эпидемиологической ситуации по ТБ.

Массовые флюорографические осмотры, которые проводятся на бюджетные средства, являются крайне затратными. В связи с улучшением эпидемиологической ситуации и снижением распространенности туберкулеза среди населения за последние 10 лет в РК стоимость выявления 1 случая ТБ увеличилась с 400 тыс. руб. в 2008 г. до 1526 тыс. руб. в 2018 г.

Наиболее высокая распространенность ТБ наблюдается в группах с ВИЧ-инфекцией, среди лиц БОМЖ, а также наблюдающихся по контакту с больными по ТБ. Для снижения летальности впервые выявленных больных необходим скрининг групп риска (с учетом сроков развития заболевания – 1 раз в 6 мес). Основная сложность в организации осмотров маргинальных групп населения – это их мониторинг и привлечение к осмотру. Опыт проведения подобных мероприятий показал их высокую эффективность при сочетании с благотворительными акциями (выдача продуктовых наборов, организация бесплатных обедов и др.).

Заключение

Массовые флюорографические осмотры, не включающие группы высокого риска по туберкулезу, не оказывают влияния на снижение одногодичной летальности впервые выявленных больных, при этом являясь крайне затратными. Необходимы клинико-экономические обоснования осмотров маргинальных групп населения и создание оптимальных моделей их проведения. Также следует разработать и обосновать механизмы контроля и привлечения к дальнейшему лечению лиц, больных ТБ, освободившихся из мест лишения свободы и оставшихся на территории РК.

Литература

- 1. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96(8): 15–24. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
- Оценка последствий реформирования здравоохранения за последние 10 лет. Аналитические обзоры по туберкулезу. Центр мониторинга туберкулеза ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения. URL: http://old.mednet.ru/images/stories/files/tb_2008-2017.pdf (дата обращения 30.04.2021).
- Лапшина И.С., Мякишева Т.В. Вклад трудовой миграции в эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Калужской
- области. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017; 16(2): 64–71.
- 4. Ридер Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом. М.: Весь мир; 2001.
- Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы. Женева: Всемирная организация здравоохранения. М.: Весь мир; 2006.
- Stýblo K, Danková D, Drápela J, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961–64). Bull World Health Organ. 1967; 37(6): 819–74.

References

- Nechaeva OB. TB situation in Russia. Tuberculosis and Lung Diseases. 2018; 96(8): 15-24 (in Russ.). https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
- Assessment of the consequences of health care reform over the past 10 years. Analytical reviews on tuberculosis. Tuberculosis Monitoring Center of Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation (in Russ.). Available at: http://old.mednet.ru/images/stories/files/tb_2008-2017.pdf (accessed April 30, 2021).
- 3. Lapshina IS, Myakisheva TV. Contribution of labor migration in epidemiological situation of tuberculosis in Kaluga Region.

- Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. 2017; 16(2): 64–71 (in Russ.).
- Rider GL. Epidemiological bases of tuberculosis control. Moscow: Ves' mir; 2001 (in Russ.).
- Tuberculosis: detection, treatment and monitoring according to K. Tomen. Questions and answers. Geneva: World Health Organization. Moscow: Ves' mir: 2001 (in Russ.).
- Styblo K, Danková D, Drápela J, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961–64). Bull World Health Organ. 1967; 37(6): 819–74.