

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ПІСКУР ЗОРЯНА ІВАНІВНА

УДК: 616.36-008.53-007.271-073.48-089.819

**ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ПОЗАГРУДНОГО
ТУБЕРКУЛЬОЗУ, ПОЄДНАНОГО ЗІ СПЕЦИФІЧНИМ УРАЖЕННЯМ
ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ДІТЕЙ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Миколишин Лідія Іванівна,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
професор кафедри фтизіатрії і пульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Білогорцева Ольга Іванівна,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»,
завідуюча відділення дитячої фтизіатрії

доктор медичних наук, професор

Суханова Лідія Анатоліївна,

Державний заклад «Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ
України», завідуюча кафедрою дитячої фтизіатрії і пульмонології

Захист дисертації відбудеться «29» січня 2018 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «27» грудня 2017 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В сучасних умовах туберкульоз продовжує бути однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем в Україні (Ю. І. Фещенко і співавт., 2016). З початку 90-х років до 2006 року захворюваність на туберкульоз (ТБ) зросла в Україні майже втричі (В. П. Мельник, 2013; Ю. І. Фещенко і співавт., 2015). Останніми роками зростає захворюваність на резистентний ТБ (В. М. Мельник, 2012; 2013). На відміну від показника захворюваності туберкульозом органів дихання (ТБОД), який зростає, показник захворюваності позалегеновим ТБ збільшувався незначно (Ю. І. Фещенко, О. І. Білогорцева, 2011; N. Vaghaie et al., 2010).

У літературі частіше висвітлюють питання позалегенового ТБ у дорослих, публікації з цього питання у дітей нечисленні і суперечливі та не відображають справжню картину захворюваності даною недугою (І. Д. Дужий і співавт., 2014; В. І. Петренко і співавт., 2015; Л. А. Суханова і співавт., 2017). При цьому спостерігається несвоєчасне виявлення позалегенового ТБ та утруднення при його діагностиці (О. І. Білогорцева, 2014), виявляють хворих з генералізацією туберкульозної інфекції у позагрудні органи (В. П. Костроміна, 2008; О. О. Речкіна, 2009). Найбільший ризик інфікування і захворювання на ТБ дітей із осередків хворих, що виділяють мікобактерії туберкульозу (МБТ) (Н. С. Колісник, 2012; М. І. Сахелашвілі і співавт., 2012; І. О. Сіренко, 2013).

Останнім часом в іноземній літературі з'являються повідомлення про вплив пори року на захворюваність ТБ (С. М. Parrinello et al., 2012; M. D. Willis et al., 2012; L. C. Soetens et al., 2013; Xin-Xu Li et al., 2013). Однак, дослідження проводилося серед дорослого населення і стосувалось легеневого ТБ. Публікується все більше даних про те, що вітамін D впливає на імунну систему, а саме знижує набутий і підвищує природжений імунітет (А. А. Ginde et al., 2009; D. A. Hughes et al., 2009; R. W. Chesney et al., 2010). Останніми роками у низці публікацій подано дані про зниження рівня вітаміну D у крові при ТБ у дорослих (J. Rathored et al., 2012; N. Sutaria et al., 2014; E. Venturini et al., 2014). Однак, у літературних джерелах ми не виявили робіт присвячених вивченню рівня вітаміну D при позагрудному ТБ, поєднаному з ТБОД, зв'язок між сезонністю захворювань на ТБ та сезонними коливаннями рівня вітаміну D у крові дітей.

Останніми роками все більше, але здебільшого у дорослих, публікуються дані про вивчення рівня цитокінів крові (О. Р. Панасюкова і співавт., 2008; І. Г. Ільницький і співавт., 2009; В. І. Петренко, 2010; А. Е. Колосова и соавт., 2011; Д. О. Бутов, 2015) і лише в поодиноких працях представлено спектр деяких цитокінів крові у дітей (О. М. Рекалова і співавт., 2015).

Діагностика ТБ у дітей вважається набагато складнішою, ніж у дорослих (WHO, 2014, 2015; IUATLD, 2010; NICE, 2016). В зв'язку з цим пошук нових підходів удосконалення виявлення і діагностики позагрудного ТБ в умовах сьогодення є актуальним і сприятиме виявленню туберкульозної інфекції та запобігатиме її прогресуванню з генералізацією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила

Галицького «Вивчення клініко-рентгенологічних та лабораторних особливостей діагностики і перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми при бронхо-обструктивному синдромі у хворих на ТБ або пневмонію» (№ державної реєстрації 0115U000039).

Мета дослідження: розробити модель прогнозування ймовірності розвитку позагрудного туберкульозу у дітей та алгоритм його діагностики на підставі визначення патоморфозу, структури, чинників ризику та особливостей клінічного перебігу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості патоморфозу позагрудного туберкульозу у дітей Львівської області в 1988–2015 роках.
2. Дослідити структуру та особливості клінічного перебігу позагрудного туберкульозу, поєднаного зі специфічним ураженням органів дихання у дітей.
3. Визначити чинники ризику розвитку позагрудного туберкульозу.
4. Встановити особливості сезонних змін захворюваності дітей на позагрудний туберкульоз.
5. Дослідити рівень вітаміну D і його зв'язок з особливостями перебігу туберкульозу у дітей.
6. Визначити особливості цитокинового спектру IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α крові при туберкульозі у дітей та його зміни в процесі їх лікування.
7. Розробити модель прогнозування ймовірності розвитку позагрудного туберкульозу та алгоритм його діагностики у дітей.

Об'єкт дослідження: позагрудний туберкульоз (ПГТБ), поєднаний з ТБОД у дітей.

Предмет дослідження: патоморфоз, структура, особливості клінічного перебігу ПГТБ, чинники ризику хвороби, методи виявлення і діагностики, рівень вітаміну D і цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α у крові дітей, хворих на ТБ.

Методи дослідження: клінічні, рентгенологічні, мікробіологічні, морфологічні, імунологічні та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримані нові наукові дані щодо особливостей патоморфозу ПГТБ у дітей Львівської області впродовж 28 років. Встановлено, що за цей період відбулося вдвічі зниження питомої ваги ПГТБ. Однак, відсоток ТБ мозкових оболонок і центральної нервової системи (ЦНС) та ТБ іншої локалізації підвищився. Визначена структура ПГТБ та його клінічні особливості в сучасних умовах.

Уточнені наукові дані щодо чинників ризику розвитку ПГТБ у дітей: низька настороженість лікарів загальної мережі щодо ПГТБ, виявлення дітей під час звернення, неякісне проведення туберкулінодіагностики, несвоєчасне виявлення і взяття на диспансерне спостереження, несвоєчасне виявлення джерел інфекції.

Вперше визначені особливості сезонних коливань захворювання на ТБ у дітей різного віку, статі, ефективності БЦЖ вакцинації. Визначено, що при ПГТБ сезонні коливання були виражені в літній період.

Доведено, що у дітей з поєднаними формами ПГТБ дефіцит вітаміну D спостерігали удвічі частіше, ніж у дітей, хворих на ТБОД, що вказує на зв'язок тяжкості хвороби з рівнем вітаміну D.

Встановлено, що спектр цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α у крові дітей раннього і старшого віку був майже ідентичним і характеризувався підвищенням рівня прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-2, TNF- α), порівняно з контролем, що свідчить про активацію прозапальної клітинної реакції у відповідь на мікобактеріальні антигени.

Розроблена прогностична модель ймовірності прогресування ТБОД та запропонований алгоритм діагностики ПГТБ, які підвищують можливості виявлення ТБ і запобігають розвитку його ускладнених форм у дітей.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані щодо поєднаних форм ПГТБ є основою для подальшого моніторингу їх поширеності та планування протитуберкульозних заходів серед дітей. Дані про ритми підйомів і знижень захворюваності на ПГТБ мають важливе значення при плануванні профілактичних заходів.

Низький рівень вітаміну D (<20 нг/мл) у крові дітей може бути прогностичним критерієм щодо розвитку ТБ і свідчити про потребу обстеження дитини на ТБ, в тому числі на його позагрудні форми.

Визначення рівня цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α у крові та імунорегуляторних індексів може застосовуватись для оцінки активності специфічного процесу у дітей.

Розроблена модель прогнозу прогресування туберкульозної інфекції сприяє вдосконаленню діагностики і вибору правильної тактики ведення хворих дітей. Запропонований алгоритм діагностики ПГТБ дозволяє підвищити ефективність діагностичних заходів.

Основні результати роботи викладені в посібнику «Організація виявлення та діагностики позагрудного туберкульозу у дітей» (м. Львів, 2017 р.).

Впровадження результатів роботи в практику. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практичну діяльність дитячих відділень протитуберкульозних закладів України (Львівський протитуберкульозний диспансер, Львівський регіональний фтизіопульмонологічний центр, Рівненський протитуберкульозний диспансер), а також у навчальний процес факультету післядипломної освіти кафедри фтизіатрії і пульмонології ЛНМУ імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Вибір теми, планування етапів дослідження, обговорення результатів здійснювалось з науковим керівником. Дисертант самостійно проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію, визначила актуальні напрямки дослідження, сформулювала мету та завдання, розробила основні положення роботи, провела ретроспективний аналіз медичної документації. Автор особисто проводила відбір, клінічне обстеження та забір крові у дітей. Результати, що становлять основний зміст роботи, автор отримала самостійно. Здійснила статистичне опрацювання отриманих результатів, розробку прогностичної моделі та алгоритму діагностики. Підготувала самостійно і разом з керівником публікації за темою дисертації. Висновки та практичні рекомендації сформульовано з науковим керівником.

Апробація результатів роботи. Матеріали дисертації доповідалися на XII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (м. Київ, 2013 р.), XV конгресі

Світової Федерації українських лікарських товариств (м. Чернівці, 2014 р.), 10-й, 11-й, 12-й науково-практичних конференціях з міжнародною участю, приурочених до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» (м. Львів, 2013 р., 2014 р., 2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, серед них 12 статей (у тому числі 9 – у журналах, зареєстровані у міжнародних наукометричних базах, 7 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у зарубіжних виданнях), опубліковано 6 тез доповідей у матеріалах конгресу, з'їзду та науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 194 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 53 таблицями, 35 рисунками. Робота складається із вступу, огляду літератури, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел, який нараховує 332 найменування, з яких 278 – іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Дисертаційне дослідження складається з п'яти фрагментів:

1. Для виявлення особливостей перебігу клінічних форм ПГТБ у дітей ретроспективно проаналізовано 231 «Медичну карту стаціонарного хворого» (ф. № 003/0), що були заповнені на дітей віком до 15 років, яких лікували з приводу ТБ в дитячому стаціонарному відділенні комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський протитуберкульозний диспансер» у 1988–2015 роках. З них у 103 дітей виявлено клінічні форми ПГТБ, які поєднувалися зі специфічним ураженням органів дихання (основна група), у 35 дітей – самостійні форми ПГТБ (контрольна група 1) та у 93 – ТБОД (контрольна група 2).

Згідно Міжнародної статистичної класифікації хвороб 10-го перегляду до позалегенового ТБОД відносять ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (ВГЛВ), плеври, бронха, які самостійно не аналізували. В дисертаційній роботі був використаний термін «позагрудний туберкульоз», до якого віднесли ТБ органів, які розміщені за межами грудної клітки. «Поєднаними формами» ПГТБ вважали поєднання ПГТБ зі специфічним ураженням органів дихання. «Самостійними формами» ПГТБ вважали такі клінічні форми, при яких ознак, характерних для ураження органів дихання, рентгенологічними та інструментальними методами не було виявлено.

Для вивчення структури, патоморфозу ПГТБ і його клінічних форм відрізок часу (1988–2015 рр.) було розділено на три періоди: I – 1988–1997 рр.; II – 1998–2007 рр.; III – 2008–2015 рр., які відрізнялися епідеміологічною ситуацією в Україні.

2. Для визначення чинників ризику ПГТБ досліджували особливості хвороби у 109 дітей із встановленим та у 122 дітей з невідомим контактом. Проаналізовано такі дані: метод виявлення, дані про туберкулінові проби і їхню динаміку, контакт з хворим на ТБ, перебування дітей на диспансерному обліку та проведення хіміопрофілактики.

У різних вікових групах вивчали сезонні коливання захворюваності на ТБ, індекси яких порівнювали у дітей з поєднаними і самостійними формами ПГТБ та у

дітей з ТБОД, а також залежно від статі, ефективності вакцинації БЦЖ. Враховували такі дані: пору року (дату виникнення перших симптомів хвороби), клінічні форми ТБ, вік, стать, наявність вакцинації і післявакцинного рубчика та його розмір. Неefективно вакцинованими БЦЖ вважали дітей, післявакцинний рубчик яких мав розмір 1–3 мм або був відсутній. До цієї ж групи віднесли невакцинованих БЦЖ дітей. Для аналізу сезонних коливань захворюваності використовували метод відношення фактичних даних місячних до 12-місячних ланцюгових середніх (И. С. Гусева, 1977). Розрахунки проводили у 5 етапів. При значенні показника 100 і понад 100 % результат вважали достовірним, менше 100 % – недостовірним.

3. Для визначення рівня вітаміну D і цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α у крові дітей, хворих на поєднані форми ПГТБ і ТБОД, обстежено 38 дітей віком від 3 місяців до 14 років, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ТБ (основна група) і 14 практично здорових дітей (контрольна група).

Для визначення рівня вітаміну D вимірювали концентрацію 25-гідроксивітаміну D (25[ОН]D) у крові дітей. На основі показників рівня 25[ОН]D у сироватці статус за вітаміном D визначали як дефіцит (до 20 нг/мл), недостатній (21–29 нг/мл) і достатній (30–100 нг/мл) рівень (Американське товариство ендокринологів, 2012). Для визначення рівня вітаміну D використовували імунотест Vitamin D total фірми «Roche Diagnostics GmbH» для in vitro діагностики на імунохімічних аналізаторах Elecsys і cobas e 411 Roche.

Для встановлення зв'язку між сезонністю захворюваності на ТБ та рівнем вітаміну D вираховували індекси сезонних коливань (ІСК) рівня вітаміну D на кожний із 12 місяців року для дітей, хворих на ТБ, і здорових за 2015–2016 рр. (А. М. Мерков, Л. Е. Поляков, 1974).

4. Визначали рівні цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α у сироватці крові за допомогою наборів фірми «Вектор-Бест» (Росія) для імуноферментного аналізу (аналізатор MR-96A). Виравували значення цитокінових індексів (ЦІ) IL-1 β /IL-10, IL-2/IL-10, TNF- α /IL-10 до початку лікування і через три місяці від його початку для дітей раннього і старшого віку. Для цього брали відношення суми рівня прозапального цитокіну до суми рівня протизапального цитокіну і порівнювали з показниками контролю.

Опрацьовування отриманих результатів проводили за допомогою ліцензійних статистичних програм, які входили в пакет Microsoft Office Professional 2000 (ліцензія Russian Academic OPEN No Level №17016297) на персональному комп'ютері IBM програмою Excel за рекомендаціями С. Н. Лапач (2000).

5. Розроблена модель кількісної оцінки вираженості чинників, що сприяють розвитку і прогресуванню ТБ у дітей методом статистичного аналізу Вальда (А. Вальд, 1960). При досягненні послідовного алгебричного сумування значень діагностичного коефіцієнту (ДК) порогової суми ± 13 балів рівень достовірності $\leq 95,5$ %, з похибкою ≤ 5 % ($p < 0,05$). Сприятливий перебіг захворювання прогнозується при значенні ДК -13 балів, несприятливий з розвитком ускладнень при значенні ДК +13 балів. За методикою Е. В. Гублера та А. А. Генкіна (1978) розраховували інформативність обраного чинника (I_j). Для остаточного відбору чинника і його значень розраховували інформаційну міру Кульбака (I). Мінімальним

порогом для чинника, як такого що є потенційно прогностично значущим, встановлено $I=0,5$.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що серед 1886 дітей, яких лікували з приводу локальних форм ТБ за період 1988–2015 рр., ПГТБ спостерігали у 7,3 % (138) дітей Львівської області. Структура ПГТБ представлена на рис. 1.

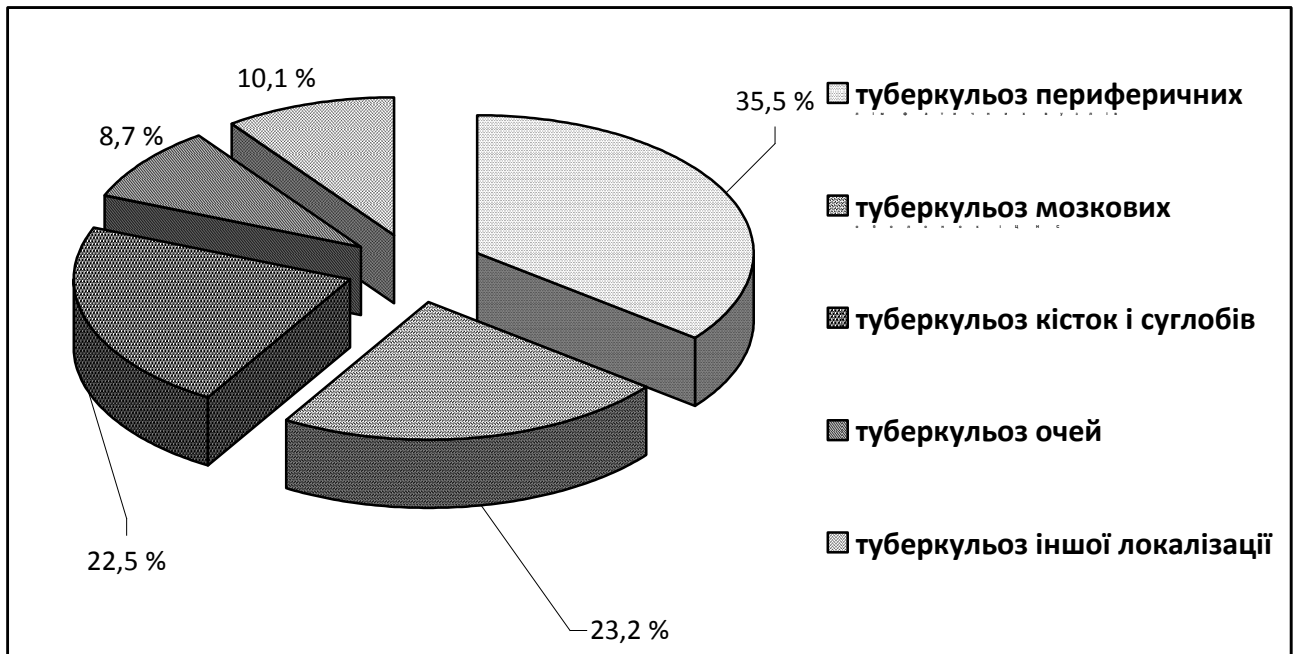


Рис. 1. Структура позагрудного туберкульозу у дітей Львівської області (%)

У 74,6 % дітей ПГТБ поєднувався зі специфічним ураженням органів дихання. Серед локальних форм ТБОД, котрі поєднувалися з ПГТБ, переважав (65,0 %) ТБ ВГЛВ. Первинний туберкульозний комплекс (ПТК) становив 26,2 %, у 6,8 % був міліарний ТБ легень, в 1,0 % – вогнищевий, в 1,0 % – ТБ плеври.

Встановлено, що за останні 28 років ПГТБ у дітей зазнав патоморфозу. Відбулося вдвічі зниження питомої ваги ПГТБ (48,6 % проти 21,0 %; $p<0,001$); зниження відсотка ТБ ПЛВ (з 40,3 % до 30,9 % і 31,0 %) і очей (з 11,9 % до 7,1 % і 3,4 %). Водночас, відсоток ТБ мозкових оболонки і ЦНС (з 20,9 % і 23,8 % до 27,6 %) та ТБ іншої локалізації (з 7,5 % і 9,5 % до 17,2 %) дещо підвищився. Проте, ПГТБ в 6,8 % випадків поєднувався з міліарним ТБ легень, а в 5,8 % випадків процес завершився летально, причому 4,9 % із них – за останні роки. Вищенаведене свідчить про погіршення структури клінічних форм ТБ у дітей, що виражається його прогресуванням з ураженням позагрудних органів та летальним завершенням процесу.

Встановлено, що в структурі ПГТБ туберкульоз ПЛВ становив 35,5 %. У 77,6 % дітей туберкульоз ПЛВ поєднувався з ТБОД, при цьому переважав (81,6 %) ТБ ВГЛВ. У 7,9 % був міліарний ТБ легень. Особливостями поєднаних форм ТБ ПЛВ, порівняно з ТБОД, є більша кількість уражених ВГЛВ і достовірно частіше їх двобічне ураження (64,5 % проти 21,2 %; $p<0,001$), більш тяжкі форми з

генералізацією процесу у вигляді засівання і загальним міліарним ТБ з ураженням кількох органів, що у двох випадках призвело до смерті.

ТБ мозкових оболонки і ЦНС становив 23,2 %, який у 81,3 % був поєднаний з ТБОД. У структурі ТБОД переважав (53,8 %) туберкульоз ВГЛВ (у 35,7 % він був двобічний), у 7,7 % був міліарний ТБ легень. Всі клінічні форми ТБОД, які були поєднані з ТБ мозкових оболонки і ЦНС були у фазі інфільтрації. У структурі поєднаних форм ТБ мозкових оболонки і ЦНС (69,2 %) переважав менінгоенцефаліт. Особливістю поєднаних форм ТБ мозкових оболонки і ЦНС є гострий перебіг хвороби (77,0 %), з фебрильною температурою (90,0 %) та вираженим інтоксикаційним синдромом (96,2 %), вкрай тяжким (23,1 %) і тяжким (57,7 %) станом, з ураженням специфічним процесом інших позагрудних органів (три і більше), що у трьох випадках призвело до смерті.

Виявлено, що ТБ кісток і суглобів становив 22,5 %, у 58,1 % дітей він поєднувався з ТБОД, причому найчастіше (50,0 %) з ТБ ВГЛВ. При цьому, удвічі частіше, ніж при ТБОД, відмічали двобічне ураження ВГЛВ (55,6 % проти 21,2 %). На відміну від інших клінічних позагрудних форм ТБ кісток і суглобів поєднувався з ТБ плеври і вогнищевим ТБ. При поєднаних формах найчастіше уражались суглоби (колінний і кульшовий), серед кісток – кістки хребта. Крім того, при поєднаних формах ТБ кісток і суглобів частіше відмічали підгострий (38,9 %) і хронічний (33,3 %) перебіг, а в одному випадку хвороба завершилася летально.

У структурі ПГТБ туберкульоз очей становив 8,7 %. Поєднані його форми відмічали у 75,0 % випадків, при цьому найчастіше (88,9 %) ТБ очей поєднувався з ТБ ВГЛВ, у 50,0 % – з двобічним його ураженням, у 37,5 % – у фазах зворотного розвитку. У структурі клінічних форм ТБ очей у 50,0 % випадків діагностували кератити. Слід відмітити, що лише при поєднаних формах відмічали хронічний перебіг, і лише при самостійних формах – гострий.

Позагрудний ТБ іншої локалізації (ТБ кишківника, нирок – по 2,9 %, шкіри, селезінки – по 2,2 %) встановлено у 10,1 %. У 85,7 % дітей він був поєднаний з ТБОД, причому у 25,0 % – у фазі звапнення і кальцинації.

Серед поєднаних форм ПГТБ при дослідженні різними методами різного біологічного матеріалу у 8,7 % виявлено бактеріовиділення.

Отже, серед всіх клінічних форм ПГТБ переважна більшість (74,6 %) була поєднана з ТБОД. Найбільша кількість (81,3 %) поєднаних форм була при ТБ мозкових оболонки і ЦНС, найменша (58,1 %) – при ТБ кісток і суглобів. З тяжкими формами ТБОД (міліарним ТБ легень) поєднувалися ТБ ПЛВ (6,1 %), ТБ мозкових оболонки і ЦНС (6,3 %), ТБ кишківника (два з трьох). Слід відмітити, що у 18,4 % випадків ПГТБ, причому найчастіше ТБ кісток і суглобів (44,4 %) поєднувався з ТБОД, який був у фазах зворотного розвитку.

Таким чином, поєднані форми ПГТБ у дітей виникають внаслідок прогресування первинного ТБ у вигляді генералізації специфічного процесу у різні органи.

Вивчаючи небезпеку епідеміологічного чинника, виявлено, що у 66,7 % дітей джерело інфекції не було встановлено, 23,2 % дітей контактували з хворим без мікробіологічно підтвердженого бактеріовиділення і лише у 10,1 % дітей був контакт з бактеріовиділювачем. При цьому дітей з невідомим контактом, в яких

були поєднані і самостійні форми ПГТБ, виявляли у 2,0 і 2,4 разів частіше, ніж дітей з ТБОД (63,1 % та 77,1 % проти 32,3 %; $p < 0,001$). Поєднані форми ПГТБ виявляли не лише у переважної більшості (92,9 %) дітей, які контактували з бактеріовиділювачем, а й у більшій кількості (78,1 %) дітей, що контактували з небактеріовиділювачем та у 70,7 % дітей, у яких контакт не був встановлений. У дітей, що мали поєднані форми ПГТБ, як при контакті з бактеріовиділювачем (15,4 %), так і з небактеріовиділювачем (24,0 %), були випадки подвійного контакту. Однак, лише у двох дітей, які з дня виписки з пологового будинку, були у подвійному контакті з небактеріовиділювачами розвинувся туберкульозний менінгіт і менінгоенцефаліт. ТБ мозкових оболонок і ЦНС, міліарний ТБ легень та випадки смерті відмічали не лише у дітей при контакті з бактеріовиділювачем (21,4 %), а й при невідомому контакті (6,5 %) та при контакті з небактеріовиділювачем (6,2 %).

Наведене свідчить, що не лише контакт з бактеріовиділювачем, а й з небактеріовиділювачем, особливо при подвійному і тривалому контакті є небезпечними щодо захворювання дітей на ПГТБ. Особливо небезпечним є невідомий контакт, при якому протитуберкульозні заходи не проводяться, що призводить до розвитку тяжких форм з летальним завершенням хвороби (4,3 %).

Встановлено, що 91,3 % дітей з ПГТБ, виявляли під час звернення по медичну допомогу та лише 5,1 % – під час первинного обстеження контактних з хворим на ТБ і 3,6 % – під час планової туберкулінодіагностики. При цьому, як поєднані, так і самостійні форми ПГТБ виявляли в 1,9 і 2,1 разів частіше, ніж ТБОД (89,3 % та 97,1 % проти 47,3 %; $p < 0,001$). До того ж, під час звернення виявляли ПГТБ, поєднаний з тяжкими формами ТБОД, при якому у 12,0 % дітей специфічним процесом було уражено від 3 до 6 органів, а у 4 дітей процес завершився летально. Важливо, що у дітей виявлених під час звернення, ПГТБ у 18,0 % поєднувався з ТБ ВГЛВ, у 21,7 % – з ПТК, які були у фазах зворотного розвитку. Наведене свідчить про пізнє виявлення дітей, хворих на ТБ, та можливість прогресування процесу з позагрудним ураженням навіть при зворотному перебігу ТБОД.

Під час профілактичного обстеження дітей з поєднаними формами ПГТБ, контактних з хворим на ТБ, виявляли в 5,4 рази рідше (6,8 % проти 36,6 %; $p < 0,001$), ніж дітей з ТБОД, що вказує на недостатнє обстеження дітей, контактних з хворим на ТБ, зокрема за допомогою туберкулінодіагностики. Про недостатнє використання туберкулінодіагностики свідчить і те, що дані туберкулінових проб за минулі роки у дітей з поєднаними формами ПГТБ, що були виявлені під час звернення, відмічали у 18,5 %, з самостійними – у 26,5 %. Під час профілактичного обстеження дані туберкулінових проб за минулі роки були лише у дітей з поєднаними формами ПГТБ і становили 36,4 %. Важливо, що діти з поєднаними і самостійними формами ПГТБ достовірно рідше, ніж діти з ТБОД (15,5 % та 5,7 % проти 47,3 %; $p < 0,05$) перебували під диспансерним спостереженням з приводу контакту.

Встановлено, що при ПГТБ сезонні коливання захворюваності в зимовий період були менш виразні (грудень – 170,5 %, січень – 132,2 %, лютий – 81,7 %), ніж при ТБОД (грудень – 236,4 %, січень – 235,1 %, лютий – 130,2 %) і чітко були виразні в літній (червень – 63,4 %, липень – 59,3 %) та осінній (листопад – 126,8 % і жовтень – 103,3 %) періоди.

Вивчаючи сезонні коливання захворюваності на ПГТБ і ТБОД серед дітей різного віку, встановлено, що ІСК у цих дітей відрізнялися. При ПГТБ у дітей віком до 7 років ІСК були високими і у літній період (до одного року – липень – 152,2 %, 1–3 роки – червень – 160,6 %, 4–7 років – червень – 139,4 %), при ТБОД ІСК був високий у літній місяць (серпень – 186,8 %) лише у дітей віком 1–3 роки. Встановлено високий ІСК захворюваності на ПГТБ у літній місяць (липень – 129,8 %) у дівчаток. Виявлено, що як при ПГТБ (з вересня по січень – 123,1 %, 107,5 %, 130,3 %, 152,8 % та у березні – 117,6 % і квітні – 192,4 %), так і при ТБОД (з жовтня по травень – 105,0 %, 102,1 %, 175,0 %, 170,1 %, 145,3 %, 155,8 %, 187,6 %) у неефективно щеплених БЦЖ дітей сезонні коливання з високими індексами охоплюють більшу кількість місяців, ніж у ефективно вакцинованих дітей.

Встановлено, що у дітей хворих на ТБ у 71,1 % спостерігали дефіцит вітаміну D, у 21,1 % була його недостатність і лише у 7,8 % дітей рівень вітаміну D був в межах норми. У дітей, хворих на поєднані форми ПГТБ дефіцит вітаміну D визначали удвічі частіше, ніж у дітей, хворих на ТБОД (90,9 % проти 43,8 %; $p < 0,001$), що вказує на зв'язок тяжкості хвороби з рівнем вітаміну D (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу та туберкульозом органів дихання, залежно від рівня вітаміну D у сироватці крові, %

Рівень вітаміну D	Хворі з поєднаними формами позагрудного туберкульозу (n=22)		Хворі з туберкульозом органів дихання (n=16)	
	абс.	M±m	абс.	M±m
Дефіцит (до 20 нг/мл)	20	90,9±6,3*	7	43,8±12,8*
Недостатність (21–29 нг/мл)	2	9,1±6,3	6	37,5±12,5
Норма (30–100 нг/мл)	0	0	3	18,8±10,1

Примітка. * – достовірність різниці між показниками у хворих з поєднаними формами ПГТБ щодо показників у хворих з ТБОД, $p < 0,001$.

Середній рівень вітаміну D у дітей, хворих на ТБ, був достовірно нижчий, ніж у здорових (17,3±1,7 нг/мл проти 59,4±3,7 нг/мл; $p < 0,001$). При цьому, він був достовірно нижчий, як у дітей, хворих на поєднані форми ПГТБ (14,6±1,2 нг/мл проти 59,4±3,7 нг/мл; $p < 0,001$), так і у дітей з ТБОД (21,0±3,5 нг/мл проти 59,4±3,7 нг/мл; $p < 0,001$).

Встановлено, що місячні показники рівня вітаміну D у хворих на ТБ були нижчі, ніж у здорових дітей, а ІСК рівня вітаміну D у хворих на ТБ дітей у літні місяці (серпень – 114,9 %, липень – 119,1 %, червень – 175,3 %) були чітко виразні, порівняно зі здоровими (липень – 84,3 %, червень – 118,6 %) (рис. 2). Наведене свідчить, що низький рівень вітаміну D у літні місяці у хворих на ТБ, може бути однією з причин, що сприяє активації латентної туберкульозної інфекції у дітей у ці місяці, що і призводить до зміни сезонних коливань захворюваності на ТБ.

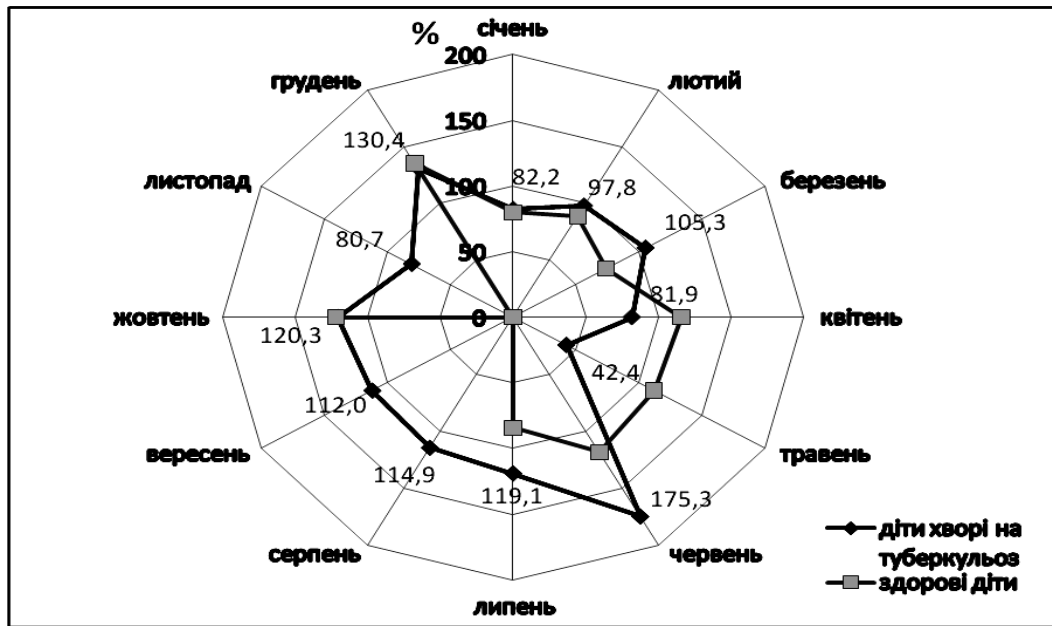


Рис. 2. Індеси сезонних коливань рівня вітаміну D у дітей, хворих на туберкульоз, і у здорових дітей (%).

Встановлено, що у дітей, хворих на ТБ спостерігали достовірне підвищення рівня прозапальних цитокінів, порівняно з контролем, зокрема у дітей раннього віку рівень цитокіну IL-1 β становив ($2,87 \pm 0,37$ пг/мл проти $1,61 \pm 0,12$ пг/мл; $p < 0,001$), IL-2 – ($4,61 \pm 0,11$ пг/мл проти $0,31 \pm 0,02$ пг/мл; $p < 0,001$), TNF- α – ($1,68 \pm 0,11$ пг/мл проти $0,50 \pm 0,07$ пг/мл; $p < 0,001$), у дітей старшого віку – IL-1 β – ($2,56 \pm 0,35$ пг/мл проти $1,61 \pm 0,12$ пг/мл; $p < 0,001$), IL-2 – ($4,43 \pm 0,13$ пг/мл проти $0,31 \pm 0,02$ пг/мл; $p < 0,001$), TNF- α – ($1,72 \pm 0,11$ пг/мл проти $0,50 \pm 0,07$ пг/мл; $p < 0,001$). Рівень протизапального цитокіну IL-10 у дітей раннього ($5,26 \pm 0,89$ пг/мл проти $5,14 \pm 0,35$ пг/мл) і старшого ($4,96 \pm 0,76$ пг/мл проти $5,14 \pm 0,35$ пг/мл) віку достовірно не відрізнявся від величини контролю. Наведене вказувало на активацію прозапальної Th1 типу клітинної відповіді на мікобактеріальні антигени.

Для оцінки рівноваги про- і протизапальних цитокінів у регуляторній системі та системі клітинної відповіді на *M. tuberculosis* вираховані цитокінові індекси (ЦІ) IL-1 β /IL-10, IL-2/IL-10, TNF- α /IL-10 до початку лікування і через три місяці від його початку. У всіх дітей раннього віку до початку лікування рівні ЦІ були достовірно вищими, ніж у контролі і вказували на зміщення рівноваги в бік прозапальних цитокінів з переважанням Th1 типу клітинної відповіді (табл. 2). Зокрема, ЦІ IL-1 β /IL-10 становив ($0,85 \pm 0,14$ проти $0,32 \pm 0,09$; $p < 0,01$), індекс IL-2/IL-10 – ($1,42 \pm 0,23$ проти $0,06 \pm 0,02$; $p < 0,01$), а індекс TNF- α /IL-10 – ($0,50 \pm 0,09$ проти $0,13 \pm 0,01$; $p < 0,001$). Через три місяці лікування спостерігалось чітке зниження ЦІ, порівняно з показниками до лікування із достовірною різницею для показників: IL-2/IL-10 ($0,78 \pm 0,01$ проти $1,42 \pm 0,23$; $p < 0,05$), а TNF- α /IL-10 ($0,24 \pm 0,02$ проти $0,50 \pm 0,09$; $p < 0,05$).

Подібні зміни спостерігалися і у дітей старшого віку до початку лікування: IL-1 β /IL-10 ($0,74 \pm 0,19$ проти $0,32 \pm 0,09$), IL-2/IL-10 ($1,30 \pm 0,21$ проти $0,06 \pm 0,02$), TNF- α /IL-10 ($0,50 \pm 0,08$ проти $0,13 \pm 0,01$) ($p < 0,05$) та через три місці лікування: IL-2/IL-10 ($1,17 \pm 0,13$ проти $1,30 \pm 0,21$; $p > 0,05$) і TNF- α /IL-10 ($0,35 \pm 0,05$ проти

0,50±0,08; p>0,05). Однак, через три місяці хіміотерапії у хворих дітей раннього і старшого віку ні один із ЦІ не знизився до рівня контролю, що вказувало на ще наявний запальний процес і потребу подальшого лікування.

Таблиця 2

Значення цитокинових індексів у дітей раннього віку, хворих на туберкульоз, до лікування і через три місяці лікування

Цитокинові індекси	Контроль (величина норми) (n=68) (M±m)	Діти раннього віку (n=22)	
		до лікування (M±m)	через три місяці лікування (M±m)
IL-1β/IL-10	0,32±0,09	0,85±0,14*	0,55±0,12*
IL-2/IL-10	0,06±0,02	1,42±0,23*	0,78±0,01* ‡
TNF-α/IL-10	0,13±0,01	0,50±0,09*	0,24±0,02* ‡

Примітки:

- * – достовірність різниці відносно показників контролю, p<0,01, 0,001;
- ‡ – достовірність різниці відносно показників до початку лікування, p<0,05.

Розроблено модель кількісної оцінки вираженості несприятливих чинників у розвитку і прогресуванні хвороби у дітей з ТБОД методом статистичного аналізу Вальда (рис. 3). Поєднання трьох і більше несприятливих чинників з сумою ДК +13 і більше балів свідчило про несприятливий перебіг захворювання з розвитком ускладнень у вигляді генералізації туберкульозної інфекції у позагрудні органи. Наведена модель прогнозу дасть можливість фтизіатрам та дитячим фтизіатрам вибрати адекватну тактику ведення дітей з найбільш інформативно значущими чинниками ризику прогресування ТБ.

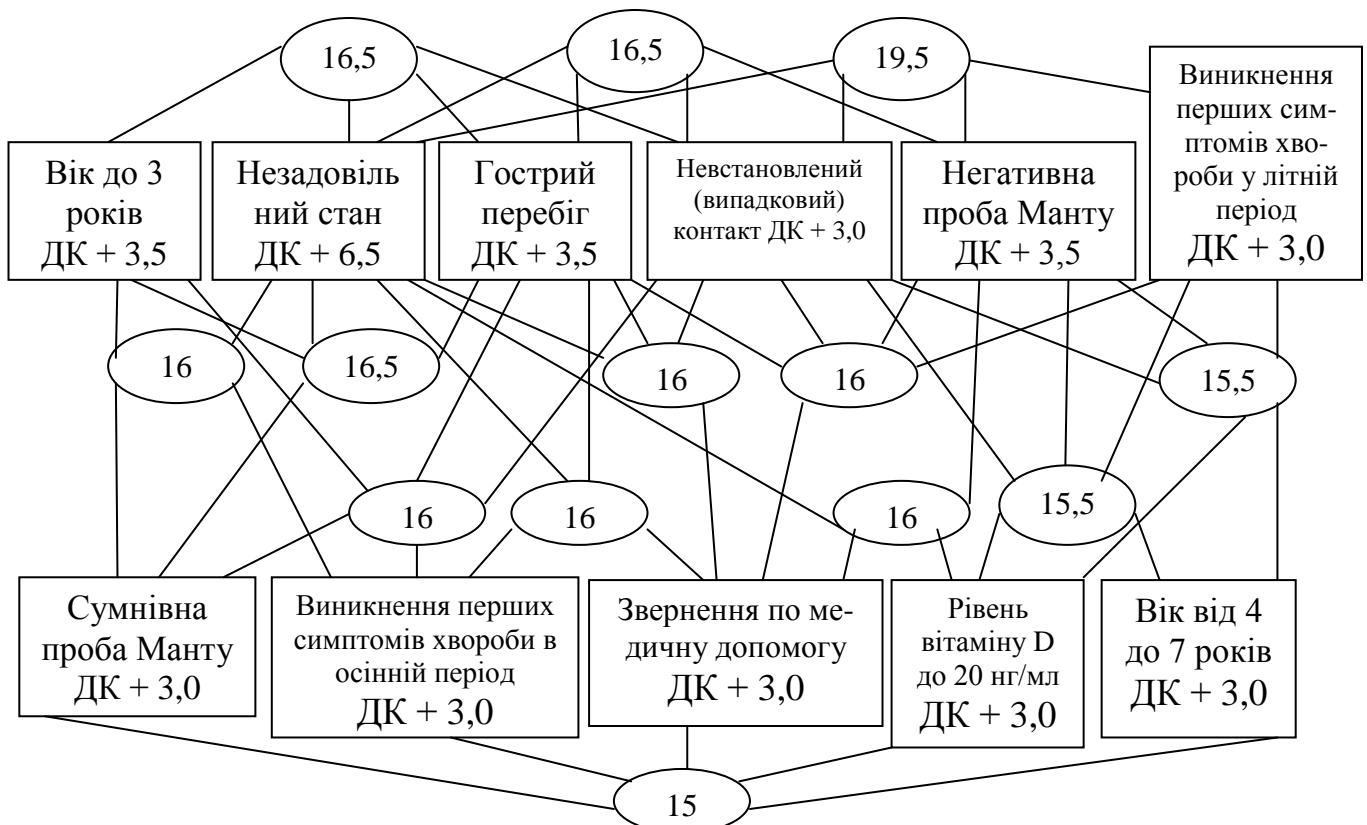


Рис. 3. Модель прогнозування ймовірності прогресування ТБОД у дітей

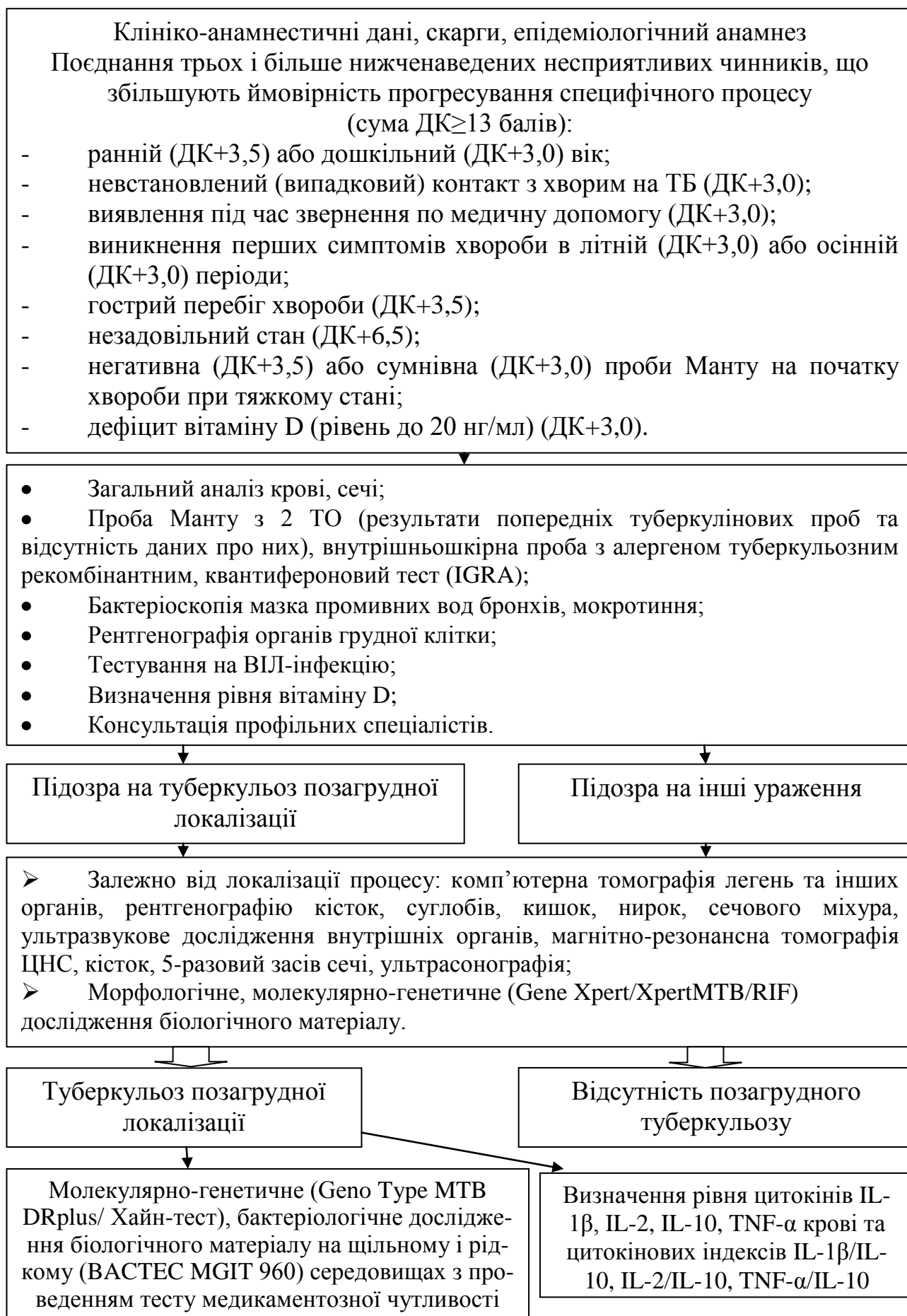


Рис. 4. Алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу у дітей

У сучасних умовах епідемії ТБ надзвичайно актуальним є своєчасне виявлення ПГТБ для запобігання розвитку тяжких форм і летального завершення хвороби. Для вивчення причин несвоєчасного виявлення і діагностики ПГТБ проаналізовані недоліки в організації роботи щодо виявлення ПГТБ та помилки в його діагностиці. Встановлено, що значну кількість дітей з ПГТБ виявляли після тривалого лікування нерідко в кількох неспеціалізованих медичних закладах з приводу інших хвороб, зокрема 25,0 % дітей з поєднаними формами перебували у двох лікарнях, 14,1 % – у трьох. Крім того, у 34,1 % дітей з ПГТБ були найрізноманітніші помилкові діагнози (до 21 діагнозу), з приводу яких лікували дітей. В зв'язку з цим, пропонується ретельно обстежувати дітей на ТБ із симптомами ураження позагрудних органів.

Встановлено, що основними недоліками виявлення і діагностики дітей з ПГТБ є: низька настороженість лікарів загальної мережі щодо ПГТБ, виявлення дітей під час звернення, неякісне проведення туберкулінодіагностики, несвоєчасне виявлення і взяття на диспансерний облік, несвоєчасне виявлення джерел інфекції.

На основі врахування недоліків, особливостей клінічного перебігу ПГТБ, визначених найважливіших чинників ризику та моделі прогнозування ймовірності прогресування ТБОД розроблений алгоритм діагностики ПГТБ (рис. 4).

У результаті вдалось підвищити ефективність виявлення ТБ у дітей і запобігти розвитку ПГТБ у 2,5 рази, що свідчить про досягнення мети дисертаційного дослідження. Запропоновані прогностична модель та алгоритм діагностики ПГТБ, які дозволяють підвищити настороженість лікарів щодо ПГТБ та налагодити співпрацю між лікарями загальної мережі і фтизіатрами, сприяють своєчасному виявленню ПГТБ у дітей.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового та практичного завдання фтизіатрії – розробити модель прогнозування ймовірності розвитку ПГТБ у дітей та алгоритм його діагностики на підставі визначення патоморфозу, структури, чинників ризику та особливостей клінічного перебігу.

1. Особливістю патоморфозу ПГТБ у дітей Львівської області за останні 28 років є поступове зменшення його питомої ваги з 48,6 % до 21,0 %. Водночас, збільшується частота тяжких форм (ТБ мозкових оболонки і ЦНС з 20,9 % і 23,8 % до 27,6 %), у 6,8 % випадків ПГТБ поєднується з міліарним ТБ легень, а в 5,8 % – процес завершується летально.

2. У структурі ПГТБ, туберкульоз ПЛВ становить 35,5 %, ТБ мозкових оболонки і ЦНС – 23,2 %, ТБ кісток і суглобів – 22,5 %, ТБ очей – 8,7 %, ТБ іншої локалізації – 10,1 %. Особливістю ПГТБ є поєднання його у переважній більшості (74,6 %) з ТБОД, який у 18,4 % випадків спостерігається у фазах зворотного розвитку.

3. При ПГТБ у дітей найважливішим чинником ризику є невстановлений контакт з хворим на ТБ (66,7 %). Поєднання ПГТБ з ТБОД відмічено у дітей, які контактують з бактеріовиділювачем (92,9 %), небактеріовиділювачем (78,1 %) та у дітей з невідомим контактом (70,7 %). Тяжкі форми ТБ та випадки смерті

відмічають відповідно у 21,4 %, 6,2 %, 6,5 % дітей, що свідчить про їх небезпеку. Переважну більшість (91,3 %) дітей з ПГТБ виявляють під час звернення по медичну допомогу, при цьому поєднані (89,3 %) форми ПГТБ виявляють в 1,9 рази частіше ($p < 0,001$), ніж ТБОД (47,3 %), а у 12,0 % випадків при ПГТБ специфічним процесом уражено від трьох до шести органів.

4. При ПГТБ сезонні коливання захворюваності в зимовий період є менш виразні, ніж при ТБОД, і чітко виразні в літній період, що не виявляється при ТБОД. Особливістю сезонних коливань у дітей різних вікових груп є те, що при ПГТБ ІСК захворюваності виявлено високими у літній період у дітей віком до 7 років, при ТБОД – у дітей віком 1–3 роки.

5. У дітей з поєднаними формами ПГТБ дефіцит вітаміну D виявляється удвічі частіше, ніж у дітей з ТБОД (90,9 % проти 43,8 %; $p < 0,001$), що вказує на зв'язок тяжкості хвороби з рівнем вітаміну D. Має місце паралелізм між рівнем сезонних коливань захворюваності на ТБ і рівнем вітаміну D у дітей у ці періоди. Причиною сезонних коливань захворюваності дітей на ТБ у літні місяці є низький рівень вітаміну D у сироватці крові дітей, про що свідчать чіткіші ІСК у ці місяці, що й призводить до активації латентної туберкульозної інфекції.

6. До лікування у хворих на ТБ дітей раннього і старшого віку спектр цитокінової відповіді є майже ідентичним і характеризується підвищенням рівня прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-2, TNF- α), порівняно з контролем, що свідчить про активацію прозапальної Th1 типу клітинної реакції у відповідь на мікобактеріальні антигени. Після тримісячної хіміотерапії з'являється тенденція до відновлення динамічної рівноваги в системі про- і протизапальних цитокінів зі зниженням на її тлі імунорегуляторних ЦІ (IL-1 β /IL-10 – в 1,5, IL-2/IL-10 – в 1,8, TNF- α /IL-10 – в 2,1 разів).

7. Розроблено модель прогнозування ймовірності прогресування ТБОД в позагрудні органи у дітей. Запропоновано алгоритм діагностики ПГТБ, завдяки якому вдається підвищити виявлення ТБ і запобігти розвитку ПГТБ у 2,5 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рівень вітаміну D < 20 нг/мл у сироватці крові дітей може вважатися чинником, який сприяє розвитку ТБ, особливо його ускладнених форм.

2. Визначення цитокінового статусу у дітей, хворих на ТБ, може застосовуватися у якості додаткового критерію активності ТБ: збереження IL-10 на рівні від 3,05 до 5,70 пг/мл та ЦІ в межах IL-2/IL-10 з 0,78 до 1,17 і TNF- α /IL-10 з 0,24 до 0,35 свідчить про збереження активності запального процесу.

3. Наявність комплексу чинників (ранній і дошкільний вік, невстановлений (випадковий) контакт з хворим на ТБ, виявлення процесу під час звернення по медичну допомогу, виникнення перших симптомів хвороби в літній і осінній періоди, гострий перебіг, незадовільний стан хворого, негативна і сумнівна реакція на пробу Манту на початку хвороби при тяжкому стані, дефіцит вітаміну D), інформативність яких підтверджена за допомогою розробленої моделі прогнозування ймовірності прогресування ТБ, слід вважати несприятливими і показанням для ретельного обстеження дітей на ТБ позагрудної локалізації.

4. Використання алгоритму, в якому враховані діагностично значущі чинники ризику і необхідні методи діагностики, дозволить лікарям підвищити ефективність виявлення і діагностики ТБОД і запобігти розвитку позагрудного ураження у дітей.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Піскур, З. І. Патоморфоз позалегенових локалізацій туберкульозу в дітей шкільного віку (за даними секційного матеріалу) [Текст] / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Практична медицина. – 2013. – Т. XIX, № 1. – С. 170–174. *Дисертант провела дослідження та узагальнила результати, написала статтю.*

2. Піскур, З. І. Особливості туберкульозу кісток і суглобів у дітей [Текст] / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т. 5, № 3. – С. 42–46. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, опрацювала джерела літератури, оформила статтю до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar.*

3. Піскур, З. І. Патоморфоз туберкулеза центральної нервної системи у дітей шкільного віку (за даними секційного матеріалу) [Текст] / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 42–45. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, опрацювала джерела літератури, оформила статтю до друку.*

4. Піскур, З. І. Особливості позагрудного туберкульозу в дітей з невідомим контактом [Текст] / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Туберкулез, хвороби легень, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 1. – С. 104–107. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, опрацювала джерела літератури, оформила статтю до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Science Index та Google Scholar.*

5. Піскур, З. І. Особливості позагрудного туберкульозу у дітей з осередків туберкульозної інфекції [Текст] / З. І. Піскур, Л. І. Миколишин // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Т. 7, № 3 – С. 26–29. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, опрацювала джерела літератури, оформила статтю до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar.*

6. Піскур, З. І. Поєднання туберкульозу мозкових оболонок і центральної нервової системи з туберкульозом органів дихання у дітей [Текст] / З. І. Піскур // Туберкулез, хвороби легень і ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 4. – С. 53–57. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, опрацювала джерела літератури, оформила статтю до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Science Index та Google Scholar.*

7. Піскур, З. І. Сезонність туберкульозу у дітей [Текст] / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 1. – С. 37–42. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, опрацювала джерела літератури, оформила статтю до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar.*

8. Піскур, З. І. Особливості туберкульозу периферичних лімфатичних вузлів, поєданого з туберкульозом органів дихання у дітей [Текст] / Л. І. Миколишин,

3. І. Піскур // Туберкульоз, хвороби легень і ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 2. – С. 46–51. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, опрацювала джерела літератури, оформила статтю до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Science Index та Google Scholar.*

9. Piskur, Z. Pathomorphosis of extrapulmonary tuberculosis in children [Text] / L. Mykolyshyn, Z. Piskur // EUREKA: Health Sciences. – 2016. – Vol. 5. – P. 50–58. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, опрацювала джерела літератури, оформила статтю до друку.*

10. Клінічні параметри вітаміну D при туберкульозі у дітей [Текст] / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур, Й. Й. Дідик, О. С. Сікіринська // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 4 (27). – С. 25–31. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, опрацювала джерела літератури, оформила статтю до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Science Index та Google Scholar.*

11. Піскур, З. І. Характеристика поєднаних форм позагрудного туберкульозу при різних методах виявлення [Текст] / З. І. Піскур // Современная педиатрия. – 2016. – № 6 (78). – С. 88–91. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, опрацювала джерела літератури, оформила статтю до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Science Index та Google Scholar.*

12. Особливості цитокинового спектру ІІ-1 β , ІІ-2, ІІ-10, TNF- α у дітей, хворих на туберкульоз [Текст] / З. І. Піскур, Л. І. Миколишин, І. Л. Платонова, Л. Є. Лаповець // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2017. – № 1 (28). – С. 42–47. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, опрацювала джерела літератури, оформила статтю до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Science Index та Google Scholar.*

13. Піскур, З. І. Позалегеновий туберкульоз у дітей шкільного віку [Текст] / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Матеріали конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». – Львів, 2013. – Вип. 10. – С. 420–423. *Дисертант провела дослідження та проаналізувала результати, написала тези.*

14. Піскур, З. І. Туберкульоз кісток і суглобів у дітей [Текст] / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Українські Медичні Вісті, Науково-практичний часопис Всеукраїнського Лікарського Товариства, січень-грудень 2013, Т. 10, число 1–4 (76–79) : тези доп. – м. Київ, 2013 р. – С. 135. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, написала тези.*

15. Піскур, З. І. Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів [Текст] / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Український пульмонологічний журнал : тези доп. – 2013. – № 3. – С. 177–178. *Дисертант провела дослідження та узагальнила результати, написала тези.*

16. Піскур, З. І. Особливості туберкульозу органів дихання при кістково-суглобовому туберкульозі у дітей [Текст] / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Матеріали конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та

туберкульозу». – Львів, 2014. – Вип. 11. – С. 144–147. *Дисертант провела дослідження та узагальнила результати, написала тези.*

17. Піскур, З. І Особливості туберкульозу органів дихання при специфічному ураженні периферичних лімфатичних вузлів у дітей [Текст] / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Українські Медичні Вісті, Науково-практичний часопис Всеукраїнського Лікарського Товариства, січень-грудень 2014, Т. 11, число 1-4 (80-83): тези доп. – м. Чернівці, 2014 р. – С. 136. *Дисертант провела дослідження, проаналізувала та систематизувала результати, оформила тези до друку.*

18. Піскур, З. І. Характеристика позагрудного туберкульозу у дітей при різних видах контакту з хворим на активний туберкульоз [Текст] / З. І. Піскур, Л. І. Миколишин // Матеріали конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». – Львів, 2015. – Вип. 12. – С. 257–260. *Дисертант провела дослідження та узагальнила результати, написала тези.*

АНОТАЦІЯ

Піскур З. І. Діагностика та прогнозування перебігу позагрудного туберкульозу, поєднаного зі специфічним ураженням органів дихання у дітей. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

Дисертаційна робота присвячена розробці моделі прогнозування ймовірності розвитку позагрудного туберкульозу у дітей та алгоритму його діагностики на підставі визначення патоморфозу, структури, чинників ризику та особливостей клінічного перебігу.

За останні 28 років позагрудний туберкульоз у дітей зменшився удвічі, однак у 6,8 % поєднувався з міліарним туберкульозом легень, а в 5,8 % – процес завершився летально, причому 4,9 % із них – за останні роки. У структурі позагрудного туберкульозу переважав (35,5 %) туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів. Особливістю позагрудного туберкульозу є поєднання його у переважній більшості (74,6 %) з туберкульозом органів дихання, який у 18,4 % випадків був у фазах зворотного розвитку. У структурі туберкульозу органів дихання переважав (65,0 %) туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, який характеризувався різноманітністю його уражень, достовірно частішим двобічним ураженням. Найбільша кількість (81,3 %) поєднаних форм була при туберкульозі мозкових оболонок і ЦНС, найменша (58,1 %) – при туберкульозі кісток і суглобів. Поєднані форми позагрудного туберкульозу виявляли не лише у переважній більшості (92,9 %) при контакті з бактеріовиділювачем, а й у більшій кількості (78,1 %) дітей, що контактували з небактеріовиділювачем і були з невідомим контактом (70,7 %). Тяжкі форми туберкульозу, зокрема туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС, міліарний туберкульоз легень та випадки смерті відмічали як у дітей, що контактували з бактеріовиділювачем (21,4 %), так і у дітей, що контактували з небактеріовиділювачем (6,2 %) та у дітей з невідомим контактом (6,5 %).

Переважають більшість (91,3 %) дітей виявлено під час звернення по медичну допомогу, 5,1 % – під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, 3,6 % – під час планової туберкулінодіагностики. Поєднані (89,3 %) форми позагрудного туберкульозу під час звернення виявляли в 1,9 рази частіше ($p < 0,001$), ніж туберкульоз органів дихання (47,3 %). Отримані дані є основою для подальшого моніторингу їх поширеності та планування протитуберкульозних заходів серед дітей, хворих на позагрудний туберкульоз.

Визначено рівень вітаміну D і цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α у крові дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу і туберкульозом органів дихання. Розроблена модель прогнозування ймовірності прогресування та алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу у дітей.

Ключові слова: клінічний перебіг, діагностика, позагрудний туберкульоз, туберкульоз органів дихання, діти.

АННОТАЦІЯ

Пискур З. И. Диагностика и прогнозирование течения внелегочного туберкулеза, сочетанного со специфическим поражением органов дыхания у детей. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2017.

Диссертационная работа посвящена разработке модели прогнозирования вероятности развития внелегочного туберкулеза у детей и алгоритма его диагностике на основании изучения патоморфоза, структуры, факторов риска та особенностей клинического течения.

За последние 28 лет отмечено в два раза снижение внелегочного туберкулеза, в то же время у 6,8 % случаев он сочетался с милиарным туберкулезом легких, а у 5,8 % был летальный исход, при этом у 4,9 % из них – в последние годы. В структуре внелегочного туберкулеза преобладал (35,5 %) туберкулез периферических лимфатических узлов. Особенностью внелегочного туберкулеза является его сочетание, в преобладающем большинстве (74,6 %), с туберкулезом органов дыхания, который в 18,4 % случаев был в фазах обратного развития. В структуре туберкулеза органов дыхания преобладал (65,0 %) туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, который характеризовался различным и достоверным двусторонним его поражением. Преобладающее количество (81,3 %) сочетанных форм было при туберкулезе мозговых оболочек и ЦНС.

Сочетанные формы внелегочного туберкулеза выявляли не только в преобладающего большинства (92,9 %) контактирующих с бактериовыделителем, но и в большем количестве (78,1 %) детей, контактирующих с небактериовыделителем и у детей с неизвестным контактом (70,7 %). Тяжелые формы туберкулеза и случаи смерти отмечали как у детей, контактирующих с бактериовыделителем (21,4 %), так и с небактериовыделителем (6,2 %) и с неизвестным (6,5 %) контактом.

Преобладающее большинство (91,3 %) детей выявлено при обращении за медицинской помощью, 5,1 % – при первичном обследовании контактных, 3,6 % –

при плановой туберкулинодиагностике. Сочетанные формы туберкулеза (89,3 %) при обращении выявляли в 1,9 раза чаще ($p < 0,001$), чем туберкулез органов дыхания (47,3 %). Полученные данные являются основанием для дальнейшего мониторинга распространенности сочетанных форм внелегочного туберкулеза и планирования противотуберкулезных мероприятий среди детей с внелегочным туберкулезом.

Определено уровень витамина D и цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α в крови детей с сочетанными формами внелегочного туберкулеза и туберкулезом органов дыхания. Разработана модель прогнозирования вероятности прогрессирования туберкулеза органов дыхания и алгоритм диагностики внелегочного туберкулеза у детей.

Ключевые слова: клиническое течение, диагностика, внелегочной туберкулез, туберкулез органов дыхания, дети.

ABSTRACT

Piskur Z. I. Diagnostics and prognosis of the course of extrapulmonary tuberculosis combined with specific respiratory damage in children. – Manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences in speciality 14.01.26 – phthysiology. – State Institution «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2017.

The thesis work is devoted to development of an algorithm for the diagnostics of extrapulmonary tuberculosis in children and a model for predicting the likelihood of its progression on the basis of the study of pathomorphosis, structure, risk factors and features of the clinical course.

Over the past 28 years extrapulmonary tuberculosis in children was manifested by its double decline; however, in 6.8 % it was combined with miliary pulmonary tuberculosis, and in 5.8 % a process was lethal including 4.9 % of them in recent years.

Tuberculosis of peripheral lymph nodes prevailed in the structure of extrapulmonary tuberculosis and reached 35.5 %. Combined forms of extrapulmonary tuberculosis accounted for 74.6 %, which in 18.4 % of cases was in the phases of regression. Tuberculosis of intrathoracis lymph nodes prevailed in the structure of respiratory tuberculosis and reached 65.0 %. The largest number (81.3 %) of combined forms was the tuberculosis of the meninges and central nervous system, the lowest (58.1 %) was the tuberculosis of bones and joints. It was established that combined forms of extrapulmonary tuberculosis were diagnosed not only in the vast majority (92.9 %) in contact with a person discharging bacteria, but also in majority (78.1 %) of children who had no contact with a person discharging bacteria and those who had an unknown contact (70.7 %). Severe forms of tuberculosis, including tuberculosis of the meninges and CNS, miliary tuberculosis lungs and lethal cases were revealed not only in children with bacillary (21.4 %), but also abacterial (6.2 %) and unknown (6.5 %) contact. In 91.3 % of cases extrapulmonary tuberculosis was detected while seeking medical advice, 5.1 % – during the primary examination of contacts with patients with tuberculosis, 3.6 % – during planned tuberculin diagnostics. The combined (89.3 %) forms of extrapulmonary tuberculosis during treatment were found to be 1.9 times more often ($p < 0.001$) than pulmonary tuberculosis (47.3 %). The obtained data are the basis for further monitoring of

their prevalence and planning of anti-tuberculosis measures among children suffering from extrapulmonary tuberculosis. The level of vitamin D and cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α) was determined in children with severe and uncomplicated forms of tuberculosis. The model of prediction of the probability of progression of respiratory tuberculosis and the algorithm for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis.

Keywords: clinical course, diagnosis, extrapulmonary tuberculosis, pulmonary tuberculosis, children.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БЦЖ	– вакцина туберкульозна суха для внутрішньошкірного введення, що містить живі мікобактерії вакцинного штаму БЦЖ-1, ліофільно висушені у 1,5 %-му розчині глютамінату натрію;
ВГЛВ	– внутрішньогрудні лімфатичні вузли;
ДК	– діагностичний коефіцієнт;
ЛНМУ	– Львівський національний медичний університет;
МБТ	– мікобактерія туберкульозу;
нг/мл	– нанограм на мілілітр;
пг/мл	– пікограм на мілілітр;
ПГТБ	– позагрудний туберкульоз;
ПЛВ	– периферичні лімфатичні вузли;
ППД-Л	– очищений туберкулін;
ПТК	– первинний туберкульозний комплекс;
р.	– рік;
рр..	– роки;
ТБ	– туберкульоз;
ТБОД	– туберкульоз органів дихання;
ТО	– туберкулінова одиниця;
ЦНС	– центральна нервова система;
ІЛ	– інтерлейкін;
TNF- α	– туморнекротичний фактор-альфа.

Підписано до друку 26.12.2017 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 98.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua