

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Шумляева Тамила Михайловна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ПОДРОСТКОВ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2020

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк.

Научные руководители: **Норейко Борис Викторович**
доктор медицинских наук, профессор

Дубовая Анна Валериевна
доктор медицинских наук, доцент
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
профессор кафедры пропедевтики педиатрии

Официальные оппоненты: **Бобровицкая Антонина Ивановна**
доктор медицинских наук, профессор
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
профессор кафедры детских инфекционных болезней

Коломиец Владимир Михайлович
доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
профессор кафедры клинической иммунологии,
аллергологии и фтизиопульмонологии

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита диссертации состоится «23» апреля 2020 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283114, г. Донецк, ул. Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА.

Тел.: (062) 344-41-51, факс: (062) 344-40-01; e-mail: sovetd01.009.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (проспект Ильича, 16, г. Донецк, 283003) или на официальном сайте ВАК (<http://vak.mondnr.ru/>).

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.009.01, к.м.н

В. В. Вустенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Туберкулез – медико-биологическая и социальная проблема всемирного масштаба. Во многих странах болезнь вышла из-под контроля, поэтому ВОЗ провозгласила туберкулез глобальной угрозой. Актуальной проблемой фтизиатрии стала заболеваемость детей и подростков (Барышникова Л. А., 2012; Амараяева Л. В., 2013; Белогорцева О. И., 2014; Аксенова В. А., 2018; Овсянкина Е. С., 2018). По нашим данным, достоверное увеличение заболеваемости и смертности подростков от туберкулеза в Донецкой области началось с 1993 года. В настоящее время отмечена стабилизация показателей, но высокая заболеваемость сохраняется в очагах туберкулезной инфекции (Норейко Б. В., 2011). В условиях массивной суперинфекции туберкулез у подростков имеет особенности. Диагностика туберкулеза у подростков достаточно трудна, об этом свидетельствует высокий процент диагностических ошибок (Мельник В. М., 2000; Петренко В. И., 2005). Несмотря на изучение данной проблемы, в связи с неблагоприятными изменениями эпидемиологической ситуации, возрастанием роли эпидемического фактора риска в развитии заболевания, необходимо более глубокое изучение особенностей течения туберкулеза в этой наиболее восприимчивой группе подростков.

Степень разработанности темы исследования. Высокая заболеваемость детей и подростков, находившихся в контакте с больными туберкулезом, привлекала внимание многих исследователей как в доэпидемический период, так и в условиях эпидемии (Келасова Н. В., 2007, Овсянкина Е. С., 2018). Подростки, находившиеся в контакте с больными туберкулезом, имеют наибольший риск развития заболевания (Норейко Б. В., 2011). По данным литературы, контакт с бактериовыделителем установлен у подростков, заболевших туберкулезом, в 54,7–69,95% случаев (Фирсова В. А., 2013). К особенностям течения заболевания в подростковом периоде относится разнообразие клинических проявлений туберкулезной инфекции. У подростков, больных туберкулезом легких, выявляют как первичные (38,9%), так и вторичные клинические формы заболевания (61,1%) (Фирсова В. А., 2014). Известно, что в очагах туберкулезной инфекции на организм подростка действует несколько факторов риска, наиболее значимым из которых является сопутствующая патология (Фирсова В. А., 2013). Впервые выявленный туберкулез легких у подростков сопровождается изменением показателей функции внешнего дыхания в 57,0–64,2% случаях, преимущественно за счет бронхообструктивного синдрома (Норейко Б. В., 2000; Фещенко Ю. И., 2005). Однако в настоящее время состояние функции внешнего дыхания у подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, изучено недостаточно (Якубович Н. В., 2005). В доступной литературе мало публикаций, отражающих особенности течения туберкулеза у подростков, находившихся в контакте с больными туберкулезом более 2 лет назад. Эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель исследования – повышение качества диагностики туберкулеза у подростков на основании выявленных особенностей течения заболевания и прогнозирования риска развития туберкулеза.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом и здорового окружения.
2. Оценить состояние функции внешнего дыхания у подростков обеих групп.
3. Оценить гематологические показатели у подростков обеих групп.
4. Установить критерии повышения точности диагностики туберкулеза у подростков.
5. Выявить факторы, определяющие риск развития туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом, оценить степень их прогностической значимости.
6. Разработать модель прогнозирования риска развития туберкулеза легких у подростков из окружения больных туберкулезом.

Объект исследования: впервые диагностированный туберкулез легких у подростков.

Предмет исследования: особенности функционального состояния внешнего дыхания, гематологические показатели, градации кожной аллергической реакции на введение 2 единиц туберкулина (2 ТЕ) и состояние поствакцинального иммунитета в отдаленном периоде после вакцинации.

Научная новизна полученных результатов.

Впервые изучены особенности течения туберкулеза легких у подростков в промышленном Донецком регионе. Изучен характер контакта с больным туберкулезом, что позволило определить его влияние на течение и исход клинических форм туберкулеза.

Определены стойкие изменения в системе клеточного звена иммунитета, которые выражались в значительном снижении монолимфоцитарного индекса (МЛИ) с 0,207 до 0,121 у больных туберкулезом легких подростков из очагов туберкулезной инфекции.

Изучены гематологические показатели у подростков обеих групп после завершения полных курсов антимикобактериальной терапии.

Изменения гемограммы статистически значимо чаще констатированы у больных 1-ой группы в сравнении с пациентами 2-й группы ($53,8 \pm 3,7\%$ и $35,8 \pm 2,8\%$, $p < 0,05$) и заключались в увеличении количества лимфоцитов с $26,41 \pm 1,27\%$ до $32,24 \pm 1,16\%$ и снижении числа моноцитов с $5,46 \pm 0,56\%$ до $3,91 \pm 0,41\%$ в периферическом кровотоке. Чаще статистически значимо отмечено снижение количества лейкоцитов с $7,68 \pm 0,43$ до $5,81 \pm 0,28 \times 10^9/\text{л}$ у больных 2-ой группы, чем в 1-ой. Впервые проведен анализ туберкулиновой чувствительности у подростков, из очагов туберкулезной инфекции, проживающих на территории Донецкого региона. Выявлено преобладание умеренной туберкулиновой чувствительности у больных инфильтративным туберкулезом с деструктивными изменениями в легких (47,0%). Также отмечено преобладание умеренной чувствительности к туберкулину в «очагах

смерти» в 41,6% случаев. Впервые изучены исходы туберкулеза у подростков в «очагах смерти» в сопоставлении с данными туберкулиновых проб. Установлено, что в очагах туберкулезной инфекции, при благоприятном исходе заболевания, у подростков средняя чувствительность к туберкулину составила 14,3 мм, при неблагоприятном – 9,7 мм. Установлена достоверно большая выраженность туберкулиновых проб в «очаге смерти» у больных туберкулезом девочек, в сравнении с мальчиками ($t=2,001$, $p < 0,05$).

Впервые разработан новый способ оценки туберкулиновой чувствительности с использованием метода ультразвуковой визуализации папулы в коже и подкожной клетчатке предплечья. Выявлены особенности бактериологической диагностики туберкулеза у подростков из окружения больных туберкулезом. Изучены сроки выявления заболевания у подростка после смерти бактериовыделителя. Предложены способы усовершенствования качества вакцинации БЦЖ и диагностики осложнений вакцинации с использованием штамма БЦЖ. Впервые изучено состояние функции внешнего дыхания (ФВД) у подростков, находящихся в окружении больных туберкулезом.

Впервые, на основании изучения исходов у подростков из контакта с больными туберкулезом, были установлены наиболее значимые факторы, определившие риск развития туберкулеза легких: длительность контакта с больным туберкулезом, отсутствие иммунизации или недостаточная ее эффективность, наличие сопутствующей патологии, неудовлетворительные материально-бытовые условия, курение подростка. Впервые определена степень прогностической значимости данных факторов, разработана модель прогнозирования риска развития туберкулеза легких у подростков, находящихся в контакте с больными туберкулезом, обладающая высокой прогностической способностью (0,81), чувствительностью (78,2%) и специфичностью (84,3%).

Теоретическая и практическая значимость работы.

В диссертации представлены теоретические обобщения и практические решения актуальной задачи: повышение точности диагностики туберкулеза у подростков, находящихся в контакте с больными. На основании выполненных исследований выявлены особенности течения туберкулеза у этого контингента обследуемых пациентов. Установлено, что массивная и вирулентная инфекция в очаге туберкулезной инфекции оказывает отрицательное действие на иммунный ответ подростка, что выражается в снижении кожной чувствительности к туберкулину, угнетении реакции кроветворного ростка (снижение монолимфоцитарного индекса (МЛИ)). Полученные показатели функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅) у подростков обеих групп доказывают наличие генерализованной бронхообструкции, более выраженной у лиц, находившихся в контакте с больными туберкулезом. Доказана целесообразность включения в обследование подростков нового способа определения качества вакцинации, позволяющего прогнозировать исход течения туберкулеза легких у подростков из окружения больных. Разработаны способы учета

туберкулиновой чувствительности и оценки качества прививочной реакции вакцины БЦЖ, диагностики осложнений вакцинации БЦЖ, позволяющие повысить точность туберкулинодиагностики, определить качество вакцинации и выявить осложнения вакцинации БЦЖ. Полученные данные могут быть использованы в верификации диагноза и определении тактики и исходов лечения больных из очагов туберкулезной инфекции.

Апробирована и внедрена в практическую деятельность Клинического лечебного профилактического учреждения (КЛПУ) Республиканской клинической туберкулезной больницы (РКТБ) г. Донецка компьютерная программа по прогнозированию риска развития туберкулеза легких у подростков, находившихся в контакте с больными. Разработанная программа позволяет стратифицировать степень риска развития туберкулеза легких.

Методология и методы исследования.

Методологической основой диссертационной работы стало проведение 10-летнего проспективного когортного клинического исследования подростков из очагов туберкулезной инфекции для выявления факторов риска развития туберкулеза легких, повышения точности диагностики и изучения особенностей течения туберкулеза. Для достижения цели и решения поставленных задач была разработана программа исследования, состоящая из 3 этапов. На первом этапе были проанализированы результаты комплексного обследования 467 подростков в возрасте от 10 до 18 лет с впервые диагностированным активным туберкулезом легких (ВДТБ), находившихся в период 2008-2018 года на лечении в КЛПУ РКТБ г. Донецка. В зависимости от окружения (установленный контакт с больными туберкулезом легких или отсутствие его) пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошло 182 подростка, проживавших в условиях контакта с бактериовыделителями или больными активным туберкулезом легких, во вторую – 285 подростков, находившихся в здоровом окружении. Наряду с клинико-рентгенологическими, лабораторными и инструментальными методами обследования, больным была проведена ультразвуковая визуализация папулы, полученной при выполнении пробы Манту. Проведена оценка течения плеврита у подростков 1-ой (n = 19) и 2-ой (n = 24) групп. На третьем этапе изучены факторы риска развития туберкулеза у 107 подростков с впервые выявленным активным туберкулезом легких.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионных программных пакетов для статистического анализа MedStat (Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, 2004–2013), MedCalc v.15.1 (MedCalc SoftWare bvba, 1993–2015). Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий χ^2 и тест Шапиро-Уилка. В случаях, когда анализируемые признаки подчинялись закону нормального распределения, использовали параметрические критерии, в случаях отличного от нормального закона распределения – непараметрические критерии.

При составлении прогностической модели применяли стандартный метод бинарной логистической регрессии. Уровень значимости факторов

определяли с использованием статистики Вальда. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05 ($p=0,05$). Для верификации построенной модели использовали метод построения кривых операционных характеристик (Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve). Для случайной модели прогноза площадь под ROC-кривой (Area under the ROC curve (AUC)) составляла 0,5, приближение AUC к 1 свидетельствовало об адекватности модели. В качестве порогов отсечки были выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp).

Положения, выносимые на защиту.

1. В условиях суперинфекции у подростков отмечается тяжелое течение туберкулезного процесса с развитием распространенных, в том числе двусторонних форм туберкулеза, с ранним формированием деструктивных изменений в легочной ткани и бактериовыделением. Тяжесть течения и исход туберкулезного процесса определяется характером и продолжительностью туберкулезного контакта.

2. У подростков, больных впервые диагностированным туберкулезом легких, из очагов туберкулезной инфекции, наблюдаются значительные нарушения функции внешнего дыхания, соответствующие легочной недостаточности II–III степени.

3. Особенностью функции внешнего дыхания у подростков с впервые выявленным туберкулезом легких, подвергавшихся суперинфекции в условиях длительного семейного контакта с бактериовыделителями, являются генерализованные нарушения бронхиальной проходимости II–III степени, преобладающие в верхних и средних отделах дыхательных путей.

4. У подростков, больных впервые выявленным туберкулезом легких из очагов туберкулезной инфекции, после завершения полных курсов антимикобактериальной терапии определяются изменения гемограммы, в виде достоверного увеличения количества лимфоцитов в сочетании с моноцитопенией и снижения монолимфоцитарного индекса.

5. Разработанная модель риска развития туберкулеза обладает прогностической значимостью. У подростков из очагов туберкулезной инфекции риск развития туберкулеза определяется: длительностью контакта с источником заражения, отсутствием иммунизации или недостаточной ее эффективностью, наличием сопутствующей хронической патологии, неудовлетворительными материально-бытовыми условиями, курением подростка.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на научно-практических конференциях по педиатрии и фтизиатрии: Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоров'я

працюющих» (г. Донецк, 8–9 ноября 2012 г.), «Туберкулез и болезни легких: современные вызовы и пути решения» (г. Донецк, 12 октября 2018 г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы туберкулеза: междисциплинарный подход» (г. Донецк, 23 октября 2019 г.), III Международном форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 2019 г.).

Внедрение результатов работы в практику здравоохранения. По материалам диссертации получены 3 декларационных патента на полезную модель. Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Результаты исследования внедрены в практику работы КЛПУ РКТБ г. Донецка.

Личный вклад соискателя. Диссертантом самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, определена программа работы. Диссертантом выполнен отбор и формирование групп наблюдения, сбор, анализ, статистическая обработка полученных данных и интерпретация результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Диссертантом подготовлены патенты, данные для публикаций и выступлений на конференциях, оформлена диссертационная работа и автореферат.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 10 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики, 3 декларационных патента на полезную модель.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на русском языке на 167 страницах печатного текста (основной текст – 143 страницы). Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, перспектив дальнейшей разработки темы, списка условных сокращений, списка использованных источников, который содержит 182 наименований (130 – отечественных и 52 – зарубежных). Работа иллюстрирована 13 таблицами и 17 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. Исследование проводилось в период с 2008 по 2018 гг. на клинической базе кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО в соответствии с поставленными целью и задачами. Исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам. Перед обследованием все дети и их родители были проинформированы о характере клинического исследования.

Исследования проводились после получения письменного информированного согласия на участие в них.

На первом этапе были проанализированы результаты комплексного обследования 467 подростков (265 девочек и 202 мальчика) в возрасте от 10 до 18 лет, больных впервые диагностированным туберкулезом легких. Наиболее часто встречались лица, заболевшие туберкулезом легких в возрасте 16 лет – 180 (38,6%) человек и 17 лет – 150 (32,1%) человек. Средний возраст обследуемых детей – $15,6 \pm 0,1$ лет. Диагнозы пациентам выставлены в соответствии с приказом МЗ Украины № 385 от 09.06.2006 и приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики № 1191 от 13.10.2016 «Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Туберкулез». Все подростки получали лечение по 1 и 3 категориям в соответствии с приказом МЗ Украины №384 от 09.06.2006 и приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики №1191 от 13.10.2016. Критериями исключения были: возраст до 10 лет и старше 18 лет, рецидив туберкулезного процесса (РТБ), хронический туберкулез (ХТБ).

В зависимости от окружения (установленный контакт с больными туберкулезом легких или отсутствие его) пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли подростки, проживающие в условиях контакта с бактериовыделителями или больными активным туберкулезом легких. Первая группа состояла из 182 подростков (111 девочек и 71 мальчиков). В группу контактных лиц вошли подростки с различным характером контакта: кратковременный периодический, тесный семейный. Первая группа была дополнена пациентами, проживающими в «очагах смерти» (местах проживания подростков от 7 месяцев до 6 лет с источником заражения, умершим в течение последних 2-х лет наблюдения). Вторая группа представлена 285 сверстниками (154 – девочки и 131 – мальчики), находившимися в здоровом окружении. После тщательного опроса больных, с уточнением данных об источнике инфекции, всем больным было проведено комплексное клинико-рентгенологическое, бактериологическое, функциональное и лабораторное исследования.

Рентгенологическое исследование включало обзорную рентгенограмму органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях. Для уточнения структуры патологических изменений и подтверждения наличия деструкции легочной ткани проводили компьютерную томограмму легких.

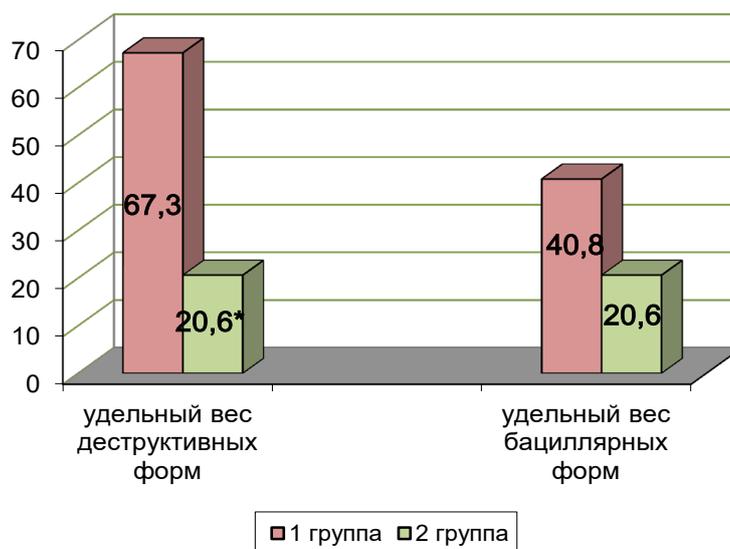
Бактериологическое подтверждение диагноза было получено у 36% больных, по данным микроскопического исследования мазка мокроты на кислотоустойчивые бактерии (КУБ) и посева мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) на средах Левенштейна-Йенсена и Миддлбука.

Лабораторное исследование состояло из клинического и биохимического анализов крови и клинического анализа мочи. Всем детям проводили туберкулиновую пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ). Оценку туберкулиновой чувствительности провели общепринятой методикой и разработанным нами методом ультразвуковой визуализации

папулы в коже и подкожной клетчатке предплечья с помощью ультразвуковой диагностической системы ДР-6600.

Основной клинической формой впервые выявленного активного туберкулеза у подростков был инфильтративный процесс. Количество деструктивных форм туберкулеза у больных 1 группы, было больше, чем у пациентов 2 группы, не достигая, однако, степени достоверности. Первичные формы встречались в виде туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов.

При изучении осложненного течения заболевания в обеих группах отмечено достоверное увеличение деструктивных форм туберкулеза у подростков 1-ой группы (Рисунок 1).



Примечание: * – $p < 0,05$

1 группа – подростки, больные впервые диагностированным туберкулезом легких из окружения больных туберкулезом

2 группа – подростки больные впервые диагностированным туберкулезом легких из здорового окружения

Рисунок 1 – Удельный вес деструктивных и бациллярных форм туберкулеза у подростков 1 и 2 группы, % случаев

В процессе 10-летнего наблюдения мы отметили достоверное увеличение случаев плеврита, в связи с чем, детально изучили течение плеврита у подростков, находящихся в условиях контакта с больными туберкулезом. Диагноз экссудативного плеврита туберкулезной этиологии установлен у 43 обследуемых пациентов в возрасте от 10 до 18 лет. Выделили 2 группы больных: первая ($n = 19$) представлена лицами, находившимися в контакте с источником заражения, вторая ($n = 24$) – лицами, проживающими в здоровом окружении.

Оценка течения плеврита включала изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания, результатов клинико-рентгенологических и лабораторных исследований. Режим комплексного лечения туберкулеза состоял из этиотропной и патогенетической терапии с использованием

глюкокортикоидов, 19 (44,1%) пациентам проводили аспирацию жидкости из плевральной полости. По окончании основного курса лечения учитывали характер остаточных изменений по данным контрольного рентгенологического исследования. Изучены результаты обследования детей 1 и 2 группы. В условиях контакта заболели 2 (10,5%) ребенка десятилетнего возраста. В здоровом окружении плеврит встречался с 11-летнего возраста. Основным источником заражения был отец – в 52,6% случаев, в постоянном контакте с которым находились дети старшего возраста.

Развитие туберкулезного плеврита при различных видах контакта представлено на Рисунке 2.

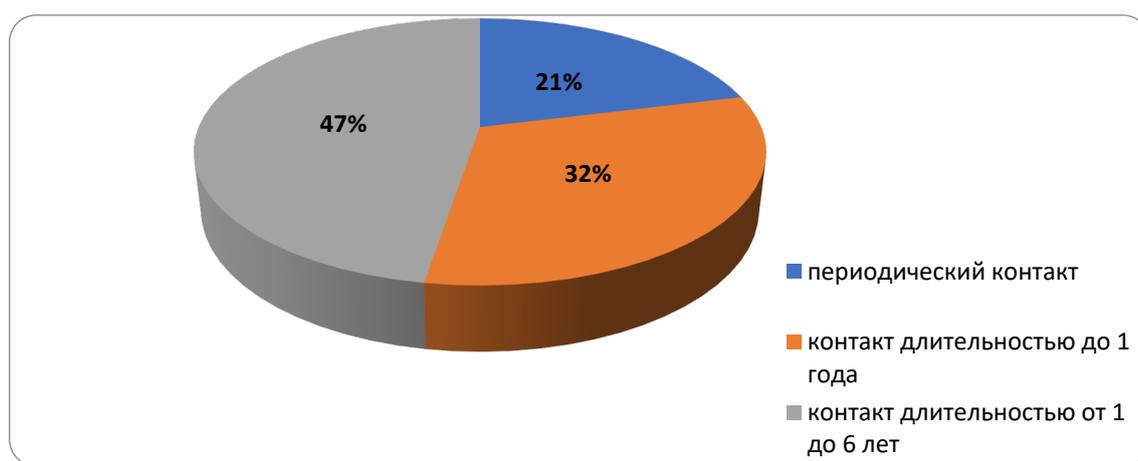


Рисунок 2 – Частота встречаемости плевритов у подростков при различных видах контакта, % случаев

Если плеврит развивался как самостоятельная форма заболевания, процесс приобретал характер аллергического. В этом случае заболевание имело острое начало, бурное течение. Обратное развитие процесса отмечали в течение 4 недель. При плевральной пункции получали серозную жидкость, посев экссудата на питательную среду роста вторичной флоры не выявил. В клиническом анализе крови отмечали эозинофилию. Туберкулиновая проба носила гиперергический характер. В 1-й группе больных подобное течение отмечено у 11 (25,6%) подростков, во 2-й – у 17 (39,5%) подростков.

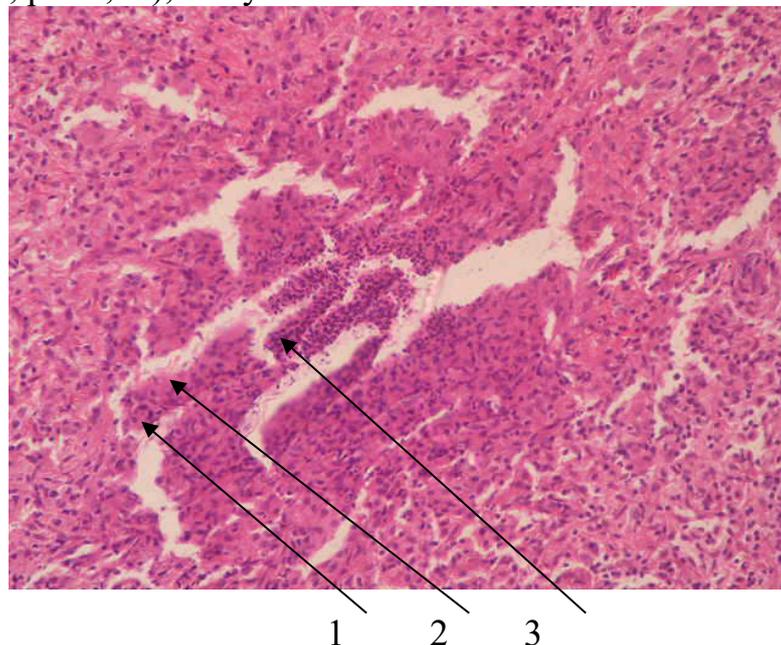
Плеврит, осложняющий течение легочных форм туберкулеза, встречался у 15 (34,9%) подростков, распределившись соответственно в 1-й группе – 8 (18,6%) человек, во 2-й – 7 (16,3%) человек. Течение плеврита в этом случае характеризовалось постепенным и малосимптомным началом заболевания. Плеврит протекал по типу перифокального воспаления, осложняющего течение первичных и вторичных форм туберкулеза. Плеврит, осложнивший течение первичного туберкулезного комплекса и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, нами выявлен у 7 (16,2%) больных. Вторичные формы туберкулеза (очаговый, инфильтративный) осложнились плевритом у 8 (18,6%) больных, преимущественно в группе контактных. Обратное развитие процесса отмечали в течение более 4 недель. При осложненном течении локальных форм туберкулеза, после рассасывания

экссудата чаще выявляли остаточные изменения в виде уплотнения плевры, укорочения косто-диафрагмального синуса. В клеточном составе плеврального экссудата количество лимфоцитов достигало 90% у половины (50,0%) больных. Количество белка исследуемой жидкости было различным: от 9,9 г/л до 36,0 г/л. В клиническом анализе крови у больных выявлены изменения в виде лейкоцитоза и эозинофилии, ускоренной СОЭ. Различий в гематологических показателях больных 1 и 2 группы не выявлено. Отмечены достоверные различия результатов пробы Манту с 2 ТЕ в 1 и 2 группах. В группе контактных величина папулы при пробе Манту с 2ТЕ была достоверно меньше, чем в группе лиц из здорового окружения. При выявлении левосторонней локализации плеврита отмечены функциональные изменения сердечно-сосудистой системы: синусовая тахикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, укорочение интервала PQ, отклонение электрической оси сердца влево, снижение вольтажа желудочкового комплекса QRS.

За время наблюдения (период 2008–2018 гг.) мы выявили 10 подростков (по 5 в каждой группе) с поражением периферических лимфатических узлов. В группе контактных отмечено генерализованное течение туберкулеза, с поражением органов дыхания и периферических лимфатических узлов. Течение заболевания было атипичным, при котором процесс в легких характеризовался незначительными клиническими проявлениями, а изменения в периферических лимфатических узлах были более выражены, что привело к диагностическим ошибкам и трудностям своевременной диагностики. В здоровом окружении туберкулез периферических лимфатических узлов был изолированным, только гистологическая картина стала критерием подтверждения диагноза (Рисунок 3).

Для изучения исходов туберкулезного процесса в зависимости от характера туберкулиновой чувствительности нами обследованы 127 пациентов. В структуре клинических форм туберкулеза у лиц 15–17 лет преобладал инфильтративный процесс (74%). У 29 (22,8%) подростков, проживавших в окружении больных туберкулезом, и у 37 (29,1%) больных из здорового окружения встречалась умеренная чувствительность к туберкулину. Гиперергические пробы выявлены в три раза чаще в группе подростков из контакта. Гиперергические реакции у больных подростков встречалась лишь в здоровом окружении. Изучены исходы заболевания у подростков обеих групп. Благоприятным исходом считали прекращение бактериовыделения после 2-3 месяцев лечения и заживление каверны не позднее 3 и 4-го месяца. Неблагоприятный исход констатировали при удлинении сроков бактериовыделения и заживления каверны, формировании фиброзно-кавернозного туберкулеза. Средняя чувствительность к туберкулину при благоприятном исходе составила 14,3 мм, при неблагоприятном – 9,7 мм. Гиперчувствительность к туберкулину наблюдалась в 13 раз чаще в группе больных с благоприятным течением заболевания. В «очагах смерти» умеренная чувствительность отмечена в 41,6% случаев, гиперергическая – в 25,0%, отрицательная – в 25,0%. При отрицательной туберкулиновой пробе у

лиц из «очагов смерти» наблюдали развитие фиброзно-кавернозного туберкулеза. Проведено сравнение туберкулиновых проб у 42 подростков обеих групп. Выраженность туберкулиновых проб была достоверно больше у девочек ($t = 2,001$, $p < 0,05$), чем у мальчиков.



Примечание: 1 – гигантская клетка Пирогова-Лангханса; 2 – очаги казеозного некроза; 3 – лимфоидно-эпителиоидноклеточная инфильтрация.

Рисунок 3 – Гистологический препарат периферического лимфатического узла с перифокальной лимфоидно-эпителиоидноклеточной инфильтрацией и наличием гигантских клеток Пирогова-Лангханса, очагами казеозного некроза. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 300$

По данным компьютерной спирометрии были получены сведения о функциональных возможностях пациента по 20 параметрам. В соответствии с принятыми критериями (приказ МЗ Украины № 499 от 29.10.2003), у больных 1-й группы выявлены более значительные, в сравнении со 2-й группой, нарушения функции внешнего дыхания (ФВД). Они соответствовали легочной недостаточности II–III степени с очевидным преобладанием бронхообструктивных нарушений. Величина пиковой объемной скорости на выдохе ($ПОС_{\text{выд.}} - 39,2 \pm 2,3\%$) соответствовала третьей степени бронхиальной обструкции. Бронхообструктивные нарушения в группе контактных носили генерализованный характер и были выражены в большей степени в бронхах крупного и среднего калибра. Снижение жизненной емкости легких у больных до $64,3 \pm 2,1\%$ свидетельствует о наличии значительных нарушений рестриктивного типа, соответствующих легочной недостаточности II степени. Важной особенностью состояния ФВД у больных 1 группы было преобладание выраженных обструктивных изменений, которые выявлялись на всех уровнях дыхательных путей и были квалифицированы как генерализованная обструкция крупных, средних и мелких бронхов. Эта

особенность является прямым следствием условий, в которых происходило инфицирование подростков из окружения больных туберкулезом.

У больных 2-й группы изменения ФВД оценивали как легочную недостаточность I-II степени смешанного типа с преобладанием обструктивных нарушений. Наиболее выраженные нарушения бронхиальной проходимости были выявлены в крупных бронхах (МОС₂₅ составил $46,8 \pm 2,3\%$ к должным значениям). В бронхах среднего калибра наблюдалось умеренное снижение бронхиальной проходимости. Минимальные бронхообструктивные изменения отмечены в мелких бронхах (МОС₇₅ – $84,4 \pm 4,4\%$ к должным значениям этого показателя). При сравнительной оценке состояния ФВД у больных 1 и 2 группы выявлены достоверные различия по всем показателям, это свидетельствует о том, что туберкулезный процесс у подростков из очагов туберкулезной инфекции ведет к более тяжелым нарушениям функционального состояния легких. Массивная суперинфекция в результате длительного семейного контакта с источником инфекции способствовала развитию морфологических изменений в бронхах, подтвержденного данными фибробронхоскопии.

При сравнении гематологических показателей в группах, после завершения курса антимикобактериальной терапии, достигнуты достоверные различия в составе крови. При проведении сравнительного анализа гемограммы больных 1-й и 2-й групп до и после курса антимикобактериальной терапии выявлены различия. Существенной особенностью изменений гемограммы у больных 1-й группы, после проведенного лечения, явилось увеличение количества лимфоцитов с $26,41 \pm 1,27\%$ до $32,24 \pm 1,16\%$ и снижение числа моноцитов с $5,46 \pm 0,56\%$ до $3,91 \pm 0,41\%$ в периферическом кровотоке. Изменения формулы крови у больных 2-й группы были менее выраженными и проявились в общем снижении количества лейкоцитов с $7,68 \pm 0,43$ до $5,81 \pm 0,28 \times 10^9/\text{л}$. По итогам завершенных курсов антимикобактериального лечения, у всех больных 1 и 2 групп были достигнуты положительные результаты, которые проявились прекращением явлений интоксикации, рассасыванием воспалительных изменений в легочной ткани, заживлением полостей распада и прекращением бактериовыделения. В силу указанных обстоятельств изменения гемограммы у больных 1-й группы после лечения можно было связать с цитотоксическим действием интенсивной антимикобактериальной терапии в большей степени, чем с туберкулезным процессом непосредственно.

По данным исходного исследования, монолимфоцитарный индекс (МЛИ) у больных 1-ой и 2-ой групп был в пределах нормы (от 0,08 до 0,28). После завершения лечения у больных 1-й группы произошло значительное уменьшение МЛИ с 0,207 до 0,121. У больных 2-й группы снижение МЛИ в процессе лечения было менее выраженным: с 0,148 до 0,111.

По данным изучения источника заражения, установлено, что подростков в 60,9% случаев инфицировал отец, в 30,5% – мать, в 8,6% – другие родственники. В «очагах смерти» в 62,5% случаев выделяли МБТ, устойчивые к HR (мультирезистентность). Монорезистентность (устойчивость к Z или S)

выявлена у 2 (25,0%) пациентов, полирезистентность (устойчивость к HSE) – у 1 (12,5%) подростка (Таблица 1).

Таблица 1 – Результаты тестирования лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, выделенных из мокроты источника заражения

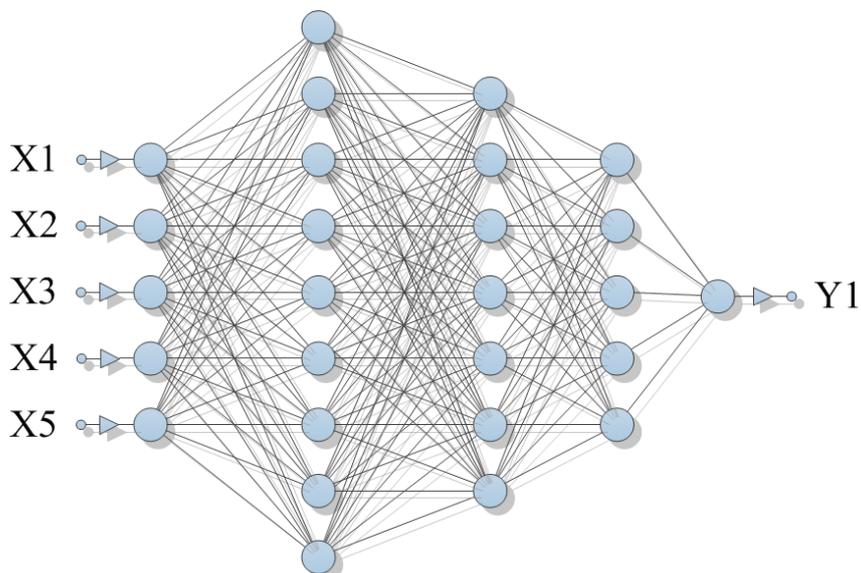
Вид резистентности МБТ	Характер родства	Срок выявления заболевания у подростка после смерти бактериовыделителя
SE	отец	10 месяцев
HRSEtOfx	мать	10 месяцев
HE	отец	12 месяцев
HR	отец	3 месяца
HR	отец	11 месяцев
HS	отец	16 месяцев
SE	отец	9 месяцев

У большинства подростков, заболевших в «очагах смерти» (91,3%), туберкулезный процесс протекал неблагоприятно с развитием осложнений и признаков прогрессирования. Установлено, что течение туберкулеза легких у подростков из «очагов смерти» характеризуется тяжелым течением, с наличием деструкции и бактериовыделения, обусловленное, очевидно, более частым развитием химиорезистентного туберкулеза, выявленного не только по данным бактериологического исследования (34,8%), но и по клиническим признакам устойчивости у 5 (21,7%) больных.

Для выбора показателей, влияющих на риск развития туберкулеза легких, у подростков из очагов туберкулезной инфекции был использован генетический алгоритм отбора, в результате этого было выявлено пять наиболее значимых факторов, влияющих на риск развития туберкулеза легких: длительность контакта с больным туберкулезом, отсутствие иммунизации, наличие сопутствующей патологии, неудовлетворительные материально-бытовые условия, курение подростка.

На вход нейронной сети подавали 467 наблюдений, из них при постоянном перемешивании выделяли по 15% наблюдений для контроля и тестирования. С помощью мастера решений был запущен процесс «обучения». Наилучший результат из всех типов нейронной сети показал многослойный персептрон. Обучение его проводили методом сопряженных градиентов и обратного распространения ошибки. При этом оптимальный результат был получен при совместном их применении.

В ходе математического эксперимента определили наилучшую модель обученной нейросети для прогнозирования риска развития туберкулеза легких у подростков из бациллярного окружения, архитектура которой представлена на Рисунке 4.



Примечание: X1 – контакт с больным туберкулезом, X2 – наличие иммунизации (1 – да, 2 – нет), X3 – наличие сопутствующей хронической патологии (1 – да, 2 – нет), X4 – неудовлетворительные материально-бытовые условия (1 – да, 2 – нет), X5 – курение подростка (1 – да, 2 – нет), Y1 – туберкулез у подростка из бациллярного окружения.

Рисунок 4 – Архитектура нейронной сети для прогнозирования риска развития туберкулеза легких у подростков из бациллярного окружения

Контрольная и тестовая ошибки нейронной сети равны 0,08 и 0,05, отношение стандартных отклонений – 0,25. Площадь под кривой AUC = $0,81 \pm 0,03$ статистически значимо отличается от 0,5 ($p < 0,001$), что подтверждает адекватность модели. Чувствительность модели составила 78,2%, специфичность – 84,3%.

Для удобства работы с математической моделью в практической деятельности врача создана оболочка на платформе программы Microsoft Excel. Значение прогностической вероятности риска инфицирования находится в диапазоне от 0 до 100%. Если показатель больше 80%, то вероятность развития туберкулеза легких будет высокой, если прогностическая вероятность находится в пределах от 20 до 80% – вероятность развития туберкулеза легких оценивается как средняя и менее 20% – как низкая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что в условиях эпидемии туберкулеза подростки являются группой риска и имеют высокую восприимчивость к возбудителю туберкулеза. В условиях контакта с больными туберкулезом чаще выявляется более тяжелый туберкулезный процесс с выраженными клиническими проявлениями и осложнениями. У подростков в этих условиях развиваются генерализованные нарушения бронхиальной проходимости, более выраженные в крупных и средних бронхах. Установлены причины риска развития туберкулеза: наличие и длительность туберкулезного контакта, наличие и качество вакцинации, сопутствующая патология, неудовлетворительные материально-бытовые условия и вредные привычки. При условии сочетания множественных факторов риска у подростков деструктивный процесс сопровождается бактериовыделением. Знание особенностей течения туберкулеза у подростков способствует раннему и своевременному выявлению заболевания.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе дано теоретическое обоснование и впервые предложено решение актуальной научно-практической задачи современной педиатрии и фтизиатрии: повышение качества диагностики впервые диагностированного туберкулеза легких у подростков на основании изучения особенностей течения заболевания в различных условиях, а также прогнозирования риска его развития.

1. Особенности течения впервые диагностированного туберкулеза легких у подростков из очагов туберкулезной инфекции явилось более тяжелое течение, с развитием осложнений в 91,3% случаев, достоверно отличающееся от течения туберкулеза у подростков из здорового окружения, при котором осложнения формируются лишь в 30,5% случаев ($p < 0,01$). Наибольшее количество осложнений при туберкулезе легких у подростков отмечено при тесном контакте с больным продолжительностью от 1 года до 6 лет.

2. У подростков, больных впервые диагностированным активным туберкулезом легких, выявлены значительные нарушения функции внешнего дыхания, соответствующие легочной недостаточности II–III степени. Генерализованные нарушения бронхиальной проходимости были более выраженными в крупных бронхах (МОС25 составил $46,8 \pm 2,3\%$ к должным значениям) и наименее выраженными в мелких бронхах (МОС75: $-84,4 \pm 4,4\%$ к должным значениям). Получены статистически значимые различия по всем показателям выраженности бронхообструктивного синдрома у подростков из окружения больных туберкулезом, в сравнении с подростками из здорового окружения ($p < 0,05$).

3. У пациентов из окружения больных туберкулезом в периферической крови констатировано значительное снижение монолимфоцитарного индекса с $0,207$ до $0,121$. У пациентов этой же группы после завершения полных курсов антимикобактериальной терапии статистически значимо чаще в сравнении с подростками из здорового окружения ($53,8 \pm 3,7\%$ и $35,8 \pm 2,8\%$, $p < 0,05$) документировано увеличение количества лимфоцитов с $26,41 \pm 1,27\%$ до $32,24 \pm 1,16\%$ и снижение числа моноцитов с $5,46 \pm 0,56\%$ до $3,91 \pm 0,41\%$ в периферическом кровотоке. У больных 2-ой группы статистически значимо чаще в сравнении с пациентами 1-й группы отмечено снижение количества лейкоцитов с $7,68 \pm 0,43$ до $5,81 \pm 0,28 \times 10^9/\text{л}$.

4. Для повышения точности диагностики туберкулеза у подростков при проведении пробы Манту с 2 ТЕ использована ультразвуковая визуализация папулы и структуры лимфатических узлов в месте вакцинации.

5. Факторами, определяющими риск развития туберкулеза легких у подростков из очагов туберкулезной инфекции, являются: длительность контакта с больным туберкулезом, отсутствие иммунизации или недостаточная ее эффективность, наличие сопутствующей патологии, неудовлетворительные материально-бытовые условия, курение подростка. Степень риска определяется сочетанием данных факторов. Сформированы диапазоны качественной оценки риска развития туберкулеза легких у подростков из бациллярного окружения: если показатель больше 80% , то вероятность развития туберкулеза легких будет высокой, если прогностическая вероятность находится в пределах от 20 до 80% – средней и менее 20% – низкой.

6. Разработанная модель прогнозирования риска развития туберкулеза легких у подростков из бациллярного окружения обладает высокой прогностической способностью – $0,81$, чувствительностью – $78,2\%$ и специфичностью – $84,3\%$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У подростков, больных туберкулезом, из очагов туберкулезной инфекции следует уточнять данные анамнеза и определять продолжительность контакта, выделяя контакт продолжительностью до 1 года как более благоприятный в прогностическом плане.

2. В случае длительного контакта (от 1 года до 6 лет) целесообразно рассчитывать монолимфоцитарный индекс.

3. С целью более точной диагностики инфицированности и напряженности иммунного ответа после вакцинации у подростков рекомендовано использовать ультразвуковую визуализацию папулы и регионарного лимфатического узла.

4. Для стратификации степени риска развития туберкулеза легких у подростков из очагов туберкулезной инфекции целесообразно использовать разработанную компьютерную программу. При определении показателя больше 80% , вероятность развития туберкулеза легких оценивается как

высокая, если прогностическая вероятность находится в пределах от 20 до 80% – вероятность развития туберкулеза легких оценивается как средняя и менее 20% – как низкая.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Внедрение разработанной методики в практику учреждений здравоохранения позволит выявлять туберкулез легких на ранних стадиях, что позволит сократить сроки лечения, улучшить прогноз заболевания, а также позволит корректировать схемы лечения подростков, заболевших в условиях контакта.

Оптимизация лечебной тактики ведения подростков с впервые диагностированным туберкулезом легких из очагов туберкулезной инфекции является предметом дальнейших исследований.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК (статьи):

1. Норейко, Б. В. Особенности изменений гематологических показателей у больных туберкулезом легких подростков из очагов туберкулезной инфекции / Б. В. Норейко, **Т. М. Шумляева**, С. М. Лепшина // Медико-социальные проблемы семьи. – 2006.–Т.11,№4.–С.113–116. *(Диссертант самостоятельно провела анализ литературы, собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования, соавторам принадлежит идея исследования, обобщение результатов и формирование выводов)*
2. Норейко, Б. В. Состояние функции внешнего дыхания у подростков, больных впервые выявленным туберкулезом легких, из бациллярного окружения / Б. В. Норейко, **Т. М. Шумляева**, С. М. Лепшина // Вопросы экспериментальной и клинической медицины: Сборник статей – Донецк. – 2007.–Выпуск 11.–Т.2.–С.50–52. *(Диссертант самостоятельно провела анализ литературы, обработку статистического материала, сформулировала выводы)*
3. Норейко, Б. В. Современные аспекты туберкулеза легких у подростков / Б. В. Норейко, **Т. М. Шумляева** // Медико-социальные проблемы семьи. – 2008. – Т.13, №3–С.36–38. *(Диссертант самостоятельно собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования, соавтору принадлежит идея исследования, обобщение результатов и формирование выводов)*
4. Норейко, Б. В. Случай туберкулеза периферических лимфатических узлов у подростка / Б. В. Норейко, **Т. М. Шумляева**, Е. Е. Садовник // Медико-социальные проблемы семьи.–2010.–Т.15(№3).–С.80–83. *(Диссертант самостоятельно провела анализ литературы, обработку статистического материала; соавторам принадлежит идея исследования, обобщение результатов и формирование выводов)*

5. Поствакцинальные изменения подмышечных лимфатических узлов у подростков в отдаленные сроки после первичной вакцинации БЦЖ / Б. В. Норейко, **Т. М. Шумляева**, Д. А. Грейлих, Ю. А. Гришун // *Здоровье ребенка.* – 2010. – №5 (26). – С. 110–112. *(Диссертант самостоятельно собрала клинический материал, обобщила результаты статистического материала; соавторам принадлежит идея исследования, обобщение результатов и формирование выводов).*
6. Норейко, Б. В. Экссудативные плевриты туберкулезной этиологии у детей старшего возраста / Б. В. Норейко, **Т. М. Шумляева**, И. П. Фролова // *Медико-социальные проблемы семьи.* – 2010. – Т.15, №4. – С.72–75. *(Диссертант самостоятельно собрала клинический материал, обобщила результаты статистического материала; соавторам принадлежит идея исследования, обобщение результатов и формирование выводов)*
7. Норейко, Б. В. Факторы риска развития осложненного течения туберкулеза у подростков / Б. В. Норейко, **Т. М. Шумляева** // *Вестник гигиены и эпидемиологии.* – 2010. – Т.14, №2. – С.322–324. *(Диссертант самостоятельно собрала клинический материал, обобщила результаты статистического материала; соавтору принадлежит идея исследования, обобщение результатов и формирование выводов)*
8. Норейко, Б. В. Туберкулез легких у подростков из «очагов смерти» / Б. В. Норейко, **Т. М. Шумляева** // *Здоровье ребенка.* – 2011. – №2 (29). – С.44–46. *(Диссертант самостоятельно провела анализ литературных данных, собрала клинический материал, обобщила результаты статистического материала; соавтору принадлежит идея исследования, формирование выводов)*
9. **Шумляева, Т. М.** Нарушения функции внешнего дыхания у впервые выявленных больных туберкулезом подростков из контакта // *Университетская клиника.* – 2016. – Том 12, №3. – С. 56–57. *(Диссертант самостоятельно провела анализ литературных данных, собрала материал, обобщила результаты статистического исследования, сформулировала выводы)*
10. Значение хирургических методов в лечении детей и подростков больных туберкулезом органов дыхания / **Т. М. Шумляева**, Д. О. Литвин, А. С. Лавренюк [и др.] // *Вестник гигиены и эпидемиологии.* – 2018. – Т. 22, №4. – С. 82–86. *(Диссертант самостоятельно провела анализ литературных данных, собрала клинический материал)*

Публикации в нецензурируемых изданиях (статьи):

1. **Шумляева, Т. М.** Особенности течения впервые диагностированного туберкулеза легких у подростков из очагов туберкулезной инфекции // *Здоровья работающих.* – Донецк. – 2012. – С.252–255. *(Диссертант самостоятельно провела анализ литературы, обработку статистического материала, сформулировала выводы)*

2. Папулонекротический туберкулез кожи у ребенка / Т. В. Кириллова, **Т. М. Шумляева**, И. П. Фролова, Ю. В. Коломойцева, Е. Н. Веселая // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2015. – Том 16. – №1, 2. – С. 20 – 23. *(Диссертант самостоятельно провела анализ литературы, собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования, соавторам принадлежит идея исследования, обобщение результатов и формирование выводов)*
3. Норејко, Б. В. Особенности течения туберкулеза легких у подростков из бактериального окружения: тезисы доп. / Б. В. Норејко, **Т. М. Шумляева**, С. М. Лепшина // Актуальные проблемы медицины и биологии. – Киев. – 2007. – С. 107–111. *(Диссертант самостоятельно провела анализ литературы, собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования, соавторам принадлежит идея исследования, обобщение результатов и формирование выводов)*

Декларационные патенты на полезную модель:

1. Способ определения туберкулиновой чувствительности [Текст] / Норејко Б. В., **Шумляева Т. М.**, Грейлих Д. А., Гришун Ю. А. // Декларационный патент на полезную модель № 59581 МПК(2011. 01) А 61 В 8/00 С. u201012219 от 15.10.2010 Оп.25.05.2011. Бюл. №10.
2. Способ диагностики осложнений после вакцинации детей от туберкулеза с использованием штамма Кальметт и Герена (БЦЖ) [Текст] / Норејко Б. В., Думанский Ю. В., **Шумляева Т. М.**, Грейлих Д. А., Гришун Ю. А. // Декларационный патент на полезную модель № 58399 А 61 В 8/08 (2006.01) С. u201011523 от 28.09.2010 Оп.11.04.2011. Бюл. №7.
3. Способ определения качества вакцинации детей с использованием штамма БЦЖ [Текст] / Норејко Б. В., **Шумляева Т. М.**, Грейлих Д. А., Гришун Ю. А. // Декларационный патент на полезную модель № 57097 МПК(2011. 01) А61В 8/00 А61В 8/08 (2011.01) С. u201008970 от 19.07.2010 Оп. 10.02.2011. Бюл. №3.

Выступления по теме диссертации

Материалы диссертации обсуждены на научно-практических конференциях по педиатрии и фтизиатрии: Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоров'я працюючих» (г. Донецк, 8–9 ноября 2012 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и болезни легких: современные вызовы и пути решения» (г. Донецк, 12 октября 2018 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы туберкулеза: междисциплинарный подход» (г. Донецк, 23 октября 2019 г.); III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 2019 г.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
МЛИ	–	монолимфоцитарный индекс
БЦЖ BCG)	–	вакцина Кальмета и Герена(французская аббревиатура-
ЖЕЛ	–	жизненная емкость легких
ФВД	–	функция внешнего дыхания
ОФВ ₁	–	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПОС	–	пиковая объемная скорость
МОС ₂₅	–	мгновенная объемная скорость при вдохе 25% ФЖЕЛ
МОС ₅₀	–	мгновенная объемная скорость при вдохе 50% ФЖЕЛ
МОС ₇₅	–	мгновенная объемная скорость при вдохе 75% ФЖЕЛ
КЛПУ	–	клиническое лечебно-профилактическое учреждение
РКТБ	–	республиканская клиническая туберкулезная больница
ВДТБ	–	впервые диагностированный туберкулез
ХТБ	–	хронический туберкулез
РТБ	–	рецидив туберкулеза
МБТ	–	микобактерия туберкулеза
ТЕ	–	туберкулиновые единицы
ТБВГЛУ	–	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов