

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

БАЛИТА ТАРАС МИХАЙЛОВИЧ

УДК : 616.24-002.5-053.2-036.17-036-036.2-039.76

**ПОШИРЕНІСТЬ, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА
МОЖЛИВОСТІ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ
ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університету імені Данила Галицького

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Сахелашвілі Манана 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»,
завідувачка відділення дитячої фтизіатрії

доктор медичних наук, професор

Грищук Леонід Андрійович,

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського
МОЗ України», професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та
фтизіатрії

Захист дисертації відбудеться « 28 » грудня 2015 р. о 11 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» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «26» листопада 2015 р.



Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на тенденцію до зменшення захворюваності та смертності від туберкульозу, на сьогодні в світі й в Україні зберігається тенденція до збільшення кількості хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, який є однією з найнесприятливіших форм процесу і становить епідеміологічну небезпеку як для дорослого, так і дитячого населення (Ю. І. Фещенко і співавт., 2011; О. І. Білогорцева 2014; В. М. Мельник і співавт., 2014; С. О. Черенько, 2014; J. A. Caminero et al., 2010; K. Ch. Chang et al., 2013). При цьому в умовах погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу найбільшої уваги вимагають діти з осередків туберкульозної інфекції (В. П. Костромина і співавт., 2006; О. О. Речкина і співавт., 2009; Ю. І. Фещенко і співавт., 2011; В. П. Мельник, 2013; Л. І. Миколишин, 2013; І. О. Сіренко, 2013; H. S. Schaaf et al., 2006).

У діагностиці хіміорезистентного туберкульозу особливу увагу заслуговують бактеріологічні дослідження, які дозволяють своєчасно виділити, ідентифікувати та визначити чутливість *M. tuberculosis* до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). Вони також важливі для тактичного підходу до вибору як протиепідемічних, так і лікувальних заходів (R. P. Gie et al. 2006; S. T. Swaminathan, 2008; M. Caws et al., 2008; J. H. Grosset et al., 2012).

Туберкульоз відноситься до імунозалежних хвороб, у патогенезі якого суттєве значення має порушення насамперед Т-ланки імунної системи (Е. Ф. Чернушенко и соавт., 2010; В. І. Петренко, 2010; О. О. Черенько, 2013; Л. И. Мордовская и соавт., 2013; K. J. Actor et al., 2008; L. M. Rocha-Ramirez et al., 2008). Вивчення стану імунної системи вкрай важливе для проведення диференціальної діагностики, визначення активності туберкульозного процесу, оцінки ефективності лікування і обґрунтованого підходу щодо застосування цілеспрямованої імунокорегуючої терапії (И. Ф. Ильинская, 2011; Е. Ф. Чернушенко, 2013; О. М. Рекалова і співавт., 2014; М. Соорег, 2008). Водночас, в сучасній літературі малочисельними є роботи, які б характеризували стан імунітету та відмінність імунологічних порушень в дітей, залежно від чутливості збудника туберкульозу до АМБП.

Імунокорегуюча терапія на тлі застосування АМБП підвищує ефективність комплексного лікування хворих на туберкульоз (Е. Ф. Чернушенко, 2005; С. В. Зайков і співавт., 2010; Е. М. Рекалова и соавт., 2010; 2015; И. Ф. Ильинская, 2011; I. Abubakar et al., 2008; T. Prammananan et al., 2009). В медичній літературі представлені поодинокі роботи, які свідчать про позитивний вплив аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну у хворих на хронічний гепатит С із супутньою кріоглобулінемією, хронічний бронхіт, інфекційні і онкологічні захворювання (І. Я. Господарський, 2006; В. И. Покровский и соавт., 1999; А. В. Караулов и соавт., 2000). Проте, практично не вивчена доцільність застосування імуномодулятора аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну в комплексній терапії дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

Таким чином, незважаючи на збільшення кількості хворих на хіміорезистентний туберкульоз, в умовах сьогодення в дітей мало вивчався перебіг туберкульозу при наявності резистентних штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ) до АМБП. Відкритими залишаються питання поширеності захворювання, частоти і структури хіміорезистентного туберкульозу в дітей і можливості підвищення

ефективності його лікування. Їх вирішення дозволить підвищити ефективність протитуберкульозних заходів серед дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчити потенціал туберкульозної інфекції з метою розробки сучасних методів, спрямованих на стабілізацію епідеміологічної ситуації» (№ державної реєстрації 0101U000227).

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування хіміорезистентного туберкульозу в дітей на підставі визначення поширеності захворювання, клініко-імунологічних і біохімічних особливостей та застосування в комплексній терапії імуномодулятора аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну.

Завдання дослідження:

1. Вивчити поширеність та структуру хіміорезистентного туберкульозу в дітей різного віку західного регіону України.

2. Визначити частоту і структуру хіміорезистентності в дітей, хворих на туберкульоз, в осередках туберкульозної інфекції.

3. Встановити особливості клінічного перебігу хіміорезистентного туберкульозу органів дихання в дітей.

4. Дослідити особливості стану імунної системи та рівня «гострофазних» білків у дітей, хворих на туберкульоз, який спричинений резистентними штамми збудника.

5. Обґрунтувати доцільність застосування імуномодулятора аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну (умовно названий нами ТриАЛ) в комплексній терапії хворих на туберкульоз дітей при їх інфікуванні штамми МБТ резистентними до антимікобактеріальних препаратів.

Об'єкт дослідження: хіміорезистентний туберкульоз органів дихання у дітей.

Предмет дослідження: поширеність, особливості клінічного перебігу, імунологічних і біохімічних змін у хворих на хіміорезистентний туберкульоз дітей та ефективність імунокорегуючої терапії у даного контингенту пацієнтів.

Методи дослідження: епідеміологічні, клінічні, рентгенологічні, загально-клінічні лабораторні, мікробіологічні, біохімічні, імунологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше визначена структура резистентності МБТ у хворих на туберкульоз дітей до 14 років і дітей підліткового віку (15–17 років) західного регіону України та встановлені особливості резистентності в різних її областях.

Виявлені особливості видів резистентності МБТ у дітей, хворих на туберкульоз, за віком: у підлітків питома вага мультирезистентних штамів МБТ в 1,9 разу вища, ніж у дітей, частка моно – та полірезистентних штамів в 1,4 та в 1,3 разу менша, порівняно з дітьми. Збіг структури хіміорезистентності у захворілих на туберкульоз з джерелом інфекції становить в середньому $(60,7 \pm 1,7)$ %.

Уточнені дані щодо особливостей клінічного перебігу хіміорезистентного туберкульозу в дітей, які полягають у зростанні питомої ваги казеозної пневмонії,

інфільтративного і дисемінованого туберкульозу, деструктивних процесів та масивності бактеріовиділення.

Доведено, що у 76,4 % дітей при хіміорезистентному туберкульозі спостерігається достовірне збільшення рівня «гострофазних» білків. Високі кореляційні зв'язки встановлені між рівнем гаптоглобіну, трансферину, церулоплазміну та клінічною вираженістю специфічного процесу, гостротою і розповсюдженістю туберкульозних змін.

Встановлені особливості стану імунної системи в дітей різного віку, хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Доведено, що у 73,5 % дітей на тлі Т-клітинної імуносупресії та субпопуляційного Т-лімфоцитарного дисбалансу визначається виражене зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів, зростання чисельності супресорно/цитотоксичних Т-лімфоцитів, зниження хелперних Т-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу, різке зростання пулу активованих природних кілерів, активування специфічної клітинної та гуморальної імунної відповіді.

Обґрунтована доцільність застосування в комплексному лікуванні дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, імуномодулятора ТриАЛ.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані щодо хіміорезистентності МБТ до АМБП дозволяють використовувати їх для подальшого моніторингу поширеності резистентних форм туберкульозу та планування протитуберкульозних заходів серед дітей, хворих на туберкульоз.

Цілеспрямоване дослідження мокротиння на МБТ з постановкою тесту медикаментозної чутливості усім дітям, хворим на туберкульоз, особливо із осередків туберкульозної інфекції, дозволяє визначити характер резистентності та призначити адекватне лікування.

Визначені імунологічні та біохімічні показники (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8, I-РУК, РБТЛ з ППД-Л, ЦІК), які доцільно застосовувати для оцінки активності ТБ процесу в дітей.

Запропонований варіант патогенетичного лікування у дітей із застосуванням імуномодулятора ТриАЛ дозволяє підвищити ефективність комплексної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз дітей: сприяє прискоренню термінів зникнення симптомів інтоксикації на $(1,8 \pm 0,3)$ міс, нормалізації гемограми і ШОЕ на $(1,5 \pm 0,2)$ міс, припинення бактеріовиділення $(1,9 \pm 0,3)$ міс, розсмоктування вогнищевих і інфільтративних змін в легенях $(2,1 \pm 0,3)$ міс, загоєння порожнин розпаду на 11,3 % з формуванням мінімальних залишкових змін, усуває імунологічні порушення (отримано патент України на корисну модель «Спосіб патогенетичної терапії хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків»).

Впровадження результатів роботи у практику. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практичну діяльність Львівського регіонального фтизіопульмонологічного центру (ЛРФПЦ), ТМО «Фтизіатрія» Тернопільської області, ТМО «Фтизіатрія» Волинської області, ОТМО «Фтизіатрія» Закарпатської області. Основні положення дисертації долучені до програми навчального процесу студентів і слухачів факультету післядипломної освіти кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Планування дисертаційної роботи та обговорення результатів проводилось разом з науковим керівником. Здобувач проаналізував наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, визначив актуальні напрямки досліджень, сформував мету та завдання наукової роботи, розробив всі положення дисертаційної роботи, особисто проводив відбір, клінічне обстеження тематичних хворих у дитячих відділах західного регіону України. Результати, що становлять основний зміст дисертаційної роботи, автор отримав самостійно. Дисертант здійснив статистичний аналіз отриманих цифрових результатів, написання статей, підготовку корисної моделі, публікацій до друку. Збір крові і обстеження стану імунної системи та біохімічні дослідження крові в дітей здійснювали в ліцензованій медичній лабораторії «ДІЛА», у подальшому дисертант самостійно проводив статистичне опрацювання одержаних результатів і виявив закономірності щодо перебігу туберкульозу в дітей.

Апробація результатів роботи. Матеріали дисертації доповідались на XII конгресі СФУЛТ (Івано-Франківськ, 2008), міжобласній науково-практичній конференції «Нові підходи в лікуванні хвороб органів дихання» (Тернопіль, 2008), 19-th ERS Annual Congress, (Austria, 2009), XIУ конгрес СФУЛТ (Донецьк-Київ-Чикаго, 2012), Українсько-польській конференції «Актуальні питання фтизіатрії в практиці лікарів різних спеціальностей» (Луцьк, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю приуроченій до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни» (Львів, 2013), XII з'їзді ВУЛТ (Київ, 2013), V з'їзд фтизіатрії і пульмонологів України (Київ, 2013).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові роботи, серед яких 16 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України (із них 3 журнали, зареєстровані у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus TM, Science Index та Google Scholar, 4 статті - у зарубіжних виданнях); 7 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференціях.

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 187 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 41 таблицею, 14 малюнками. Робота складається із вступу, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, який нараховує 350 найменувань, з яких 252 – кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Дисертаційне дослідження складалося з 5-ти фрагментів:

1. Для виявлення особливостей перебігу хіміорезистентного туберкульозу було обстежено 535 дітей, хворих на туберкульоз органів дихання. Діти до 14 років визначені як «діти» (279) та діти 15–17 років як «підлітки» (256). Серед цих дітей і підлітків одночасно вивчали частоту контактів з хворими на туберкульоз легень і особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу в дітей в осередках туберкульозної інфекції на підставі ретроспективного аналізу щорічних звітів протитуберкульозних медичних закладів західного регіону України (звітної форми

№ 33 – здоров («Звіт про хворих на туберкульоз МОЗ України»), № 33 – коротка («Звіт про хворих на туберкульоз МОЗ України»). Досліджувані роки були поділені на два періоди: перший (2000-2005 рр.) характеризувався суттєвим погіршенням епідеміологічної ситуації з туберкульозу, другий (2006-2010 рр.) визначався відносною стабілізацією основних епідеміологічних показників.

2. Для визначення розповсюдженості, частоти, структури первинної медикаментозної резистентності, а також особливостей клінічного перебігу хіміорезистентного туберкульозу із загальної кількості обстежених пацієнтів (535) було відібрано 215 дітей різного віку, хворих на бактеріальну форму туберкульозу, яким подалі ставили тест медикаментозної чутливості. Ці пацієнти були поділені на основну (106 осіб серед яких дітей 28,3 % і підлітків 71,7 %) і контрольну групу (109 осіб з них 31,2 % дітей і 68,8 % підлітків). В основну групу вийшли діти і підлітки, хворі на хіміорезистентний туберкульоз, у яких виявляли резистентні штами МБТ до одного і більше антимікобактеріальних препаратів, в контрольну – хворі на туберкульоз органів дихання, які виділяли МБТ чутливі до АМБП, такий туберкульоз у подальшому будемо називати «чутливим». Діти лікувались в протитуберкульозних дитячих відділах у західному регіоні України за 2000-2013 роки, зокрема у Львівському регіональному лікувально-діагностичному фтизіопульмонологічному центрі, ТМО «Фтизіатрія» Волинської області, ОТМО «Фтизіатрія» Закарпатської області, ТМО «Фтизіатрія», Рівненської, Тернопільської областях, СТМО «Фтизіатрія» Чернівецької області. Водночас вивчали поширеність та структуру резистентності серед дітей різного віку в 5-ти областях західного регіону України.

Мікробіологічне дослідження включало: виявлення МБТ у мокротинні методом мікроскопії мазка, посіву матеріалу на середовище Левенштейн-Йенсена і Фінна-2, типування виділених мікобактерій, визначення медикаментозної чутливості *M. tuberculosis* до антимікобактеріальних препаратів першого та другого ряду методом абсолютних концентрацій. Паралельно за останні три роки обстеження мокротиння проводили на ВАСТЕС MGIT 960 згідно з методичними рекомендаціями О. А. Журило і співавт. (2012) у 5 (16,7 %) дітей та 11 (20,4 %) підлітків основної групи і у 5 (14,7 %) дітей та 16 (21,3 %) підлітків контрольної групи. Оцінку результатів бактеріоскопії, посіву та визначення чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів методом абсолютних концентрацій антибактеріальних препаратів здійснювали згідно з Наказом № 45 МОЗ України від 06.02.2002 р.

Для вивчення рентгенологічних особливостей туберкульозу органів дихання проводили оглядову рентгенографію у прямій та бокових проєкціях органів грудної клітки, томографічне дослідження на різних зрізах з обов'язковою серединною томографією коренів легень, комп'ютерну томографію органів грудної клітки та фібробронхоскопію (за показами).

3. Встановлення особливостей рівня «гострофазних» білків у хворих на хіміорезистентний туберкульоз проводили шляхом порівняння одержаних результатів з даними при «чутливому» туберкульозі. Дослідження білків «гострої фази» з визначенням гаптоглобіну (ГП), трансферину (Тф) і церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові хворих на туберкульоз проведено у 36 дітей (основна група –

17 дітей, контрольна – 19) та у 52 підлітків (основна група – 23 хворих, контрольна – 29). Визначення рівня «гострофазних» білків проводили згідно методик наведених у монографії В. С. Камишнікова (2013).

4. Виявлення особливостей Т- клітинної ланки імунітету здійснювали у 37 (34,9 %) хворих основної (12 дітей і 25 підлітків) та у 36 (33,0 %) контрольної групи (13 дітей і 23 підлітків). Визначали популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів крові CD3+, CD3+CD56+, CD3+HLA-DR+, CD3+CD4+, CD4+45RA+, CD3+CD8+, CD4/CD8+, CD19+, CD16/56+, CD16/56+CD8+ шляхом прямого методу імунофлюоресценції з використанням анти-CD-моноклональних антитіл з подальшою ідентифікацією поверхневих структур лімфоцитів на проточному цитофлуориметрі FACScan BD Bioscience, США в медичній лабораторії «ДІЛА» (аналіз одержаних даних проводився дисертантом).

Стан В-системи імунітету вивчали у 34 (32,1 %) пацієнтів основної групи (з них 12 дітей і 22 підлітка) і у 36 (33,0 %) контрольної групи (з них 13 дітей і 23 підлітка). Визначали кількість CD19+, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та рівень імуноглобулінів А, М та G (IgA, IgM та IgG). Рівень ЦІК встановлювали за модифікацією К. А. Максимович, В. В. Желтвай (1985), IgA, IgM, IgG за методикою простої радіальної імунодифузії G. Mancini (1965), які наведені в монографії В. С. Камишнікова (2013).

Вивчення туберкулінової алергії усім хворим здійснювали за результатами імунних розеткоутворюючих клітини (І-РУК), реакції бласттрансформації лімфоцитів з туберкуліном (РБТЛ з ППД-Л) та проби Манту з 2 ТО ППД-Л згідно з «Інструкція по застосуванню туберкулінових проб» (1996) до і в процесі лікування. Кількість І-РУК, РБТЛ з ППД-Л визначали у 34 (32,1 %) хворих основної групи (13 дітей і 21 підліток) і 34 (31,2 %) контрольної групи (15 дітей і 19 підлітків).

Реакцію імунного розеткоутворення (І-РУК) проводили за методикою Г. А. Вахідової, реакцію бласттрансформації лімфоцитів з туберкуліном за мікрометодикою М. П. Григор'євої та І. І. Копелян, які наведені в монографії К. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова (1981).

5. Визначення доцільності призначення імуномодулятора аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргінін (ТриАЛ) з метою підвищення ефективності комплексної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Після одержання результатів тесту медикаментозної чутливості під контролем стану імунної системи (при лімфопенії нижче $2,0 \times 10^9/\text{л}$, зниженні рівня CD3+ нижче 30,0 %, імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) нижче 1,0) до АМБП долучали ТриАЛ.

Використовувався ТриАЛ 0,0005 % –1,0 мл. Діючою речовиною препарату ТриАЛ є гексапептид з молекулярною масою 836 D. Він має імунорегулюючу, детоксикаційну та гепатопротекторну дію, спричиняє інактивацію вільнорадикальних та перекисних сполук. Ефективність цього пептидного імунооксидредуктанту обумовлена нормалізацією функціонального стану імунної та окислювально-антиокислювальної систем організму. Гексапептид повністю всмоктується з місця ін'єкції та швидко розпадається на природні амінокислоти, що входять до його складу.

Хворі на хіміорезистентний туберкульоз були поділені на 2 групи: 1-а (22 особи) одержували лише АМБП згідно тесту медикаментозної чутливості

(ТМЧ); 2-а (23 хворих) – АМБП і ТриАЛ. Цей препарат вводили підшкірно по 1,0 мл (50 мг) через день до 10 ін'єкцій на курс лікування. Основними критеріями оцінки ефективності лікування хворих були: строки ліквідації симптомів інтоксикації, розсмоктування вогнищевих і інфільтративних змін, строки припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин розпаду, загально лабораторні, біохімічні та імунологічні показники у динаміці.

Опрацювання отриманих результатів проводили за допомогою ліцензійних 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).

Результати досліджень та їх обговорення. Для вивчення розповсюдженості, частоти та структури первинної медикаментозної резистентності в дітей та підлітків, які проживали в областях західного регіону України, проводився ретельний аналіз результатів мікробіологічної обстеження мокротиння всім хворим, які знаходились на лікуванні у дитячих протитуберкульозних відділах. Культуральним методом МБТ було виявлено у 215 пацієнтів, які подальше були відібрані на обстеження, як тематичні хворі. Встановлено, що у 106 (49,3 %) хворих мав місце хіміорезистентний туберкульоз (основна група), 109 (50,7 %) пацієнтів виділяли штами МБТ чутливі до АМБП (контрольна група).

Найчастіше на хіміорезистентний туберкульоз хворіли діти віком від 11 до 14 років (66,7 %), підлітки – у 17 років (48,7 %). У дитячому віці хлопців було 43,3 % і дівчат – 56,7 %, в підлітковому віці також переважали дівчата (60,5 % проти 39,5 %, $p < 0,05$).

Структура резистентності штамів МБТ у дітей та підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, наведена на рис.1.

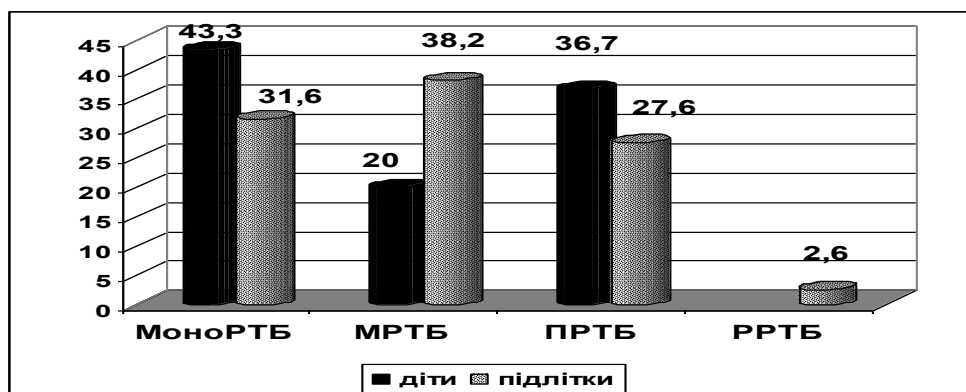


Рис. 1. Структура резистентності штамів МБТ у дітей та підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз (%): МоноРТБ – монорезистентність; МРТБ – мультирезистентність; ПРТБ – полірезистентність; РРТБ – розширена резистентність

Монорезистентні штами МБТ виявляли у 13 (43,3 %) із 30 дітей, полірезистентні – у 11 (36,7 %) і удвічі рідше – мультирезистентні (20,0 %, $p < 0,05$). У підлітків основної групи в 1,4 разу рідше спостерігали монорезистентність та 1,3 разу – полірезистентність, разом з тим, мультирезистентність констатували в 1,8 разу частіше ($p < 0,05$), ніж у дітей, проте розширена резистентність встановлена

лише у 2-х підлітків (2,6 %).

У дітей монорезистентність констатували лише до стрептоміцину (S – 76,9 %) і ізоніазиду (H – 23,1 %). Спектр мультирезистентності удвічі частіше представлений стійкістю до HRSE, ніж до HRS ($p < 0,05$).

При полірезистентності практично у третини хворих дітей спостерігали комбінацію – HS і HE і удвічі рідше ($p < 0,05$) – RS та RZ.

Профіль монорезистентності в підлітків (25) був більш різноманітним. Зокрема, крім резистентності до S (52,0 %), констатовано стійкість до H, R, E і Z. У структурі мультирезистентності (28) найбільшу частку становили комбінації препаратів HRS, HRSE. При полірезистентності (22) найчастіше виявляли комбінації препаратів HS, RS, HES. Водночас, у двох підлітків (2,6 %) спостерігали розширену резистентність (HRSE KmOfx).

Слід зазначити, що серед дітей і підлітків із осередків туберкульозної інфекції в 1,3 разу частіше, ніж у пацієнтів з невстановленим контактом, виявляли мультирезистентні штами МБТ (33,3 % проти 20,0 % у дітей та 47,9 % проти 38,2 % у підлітків).

За даними тесту медикаментозної чутливості в дітей із контакту з однаковою частотою виявляли як моно-, так і полі- й мультирезистентні штами МБТ (33,3 %, 33,3 % і 33,4 %), водночас у підлітків у 2,2 разу частіше констатували мультирезистентність (47,9 %, $p < 0,05$), ніж моно- (25,0 %) та полірезистентність (25,0 %).

Результати дослідження показали, що в дітей Львівської області в 1,4 разу (43,3 %), а Волинської – в 1,6 разу частіше (33,3 %), ніж у підлітків (31,6 % і 20,0 %) спостерігали наявність монорезистентних штамів МБТ. У підлітків, які проживали у Рівненській області (40,8 %), достовірно частіше, ніж у дітей, виявляли монорезистентність (50,0 % проти 25,0 %, $p < 0,05$). У дітей Рівненської області мультирезистентність констатували в 1,7 разу частіше, ніж у підлітків (50,0 % проти 28,6 %, $p < 0,05$), а в підлітків Львівської області – удвічі частіше, ніж у дітей (40,8 % проти 20,0 %, $p < 0,05$).

При вивченні захворюваності в осередках туберкульозної інфекції встановлено, що за другий період (2006–2010 рр.) дітей захворіло на туберкульоз органів дихання в 1,7 разу більше (35,0 % проти 20,7 %, $p < 0,05$), ніж у першому (2000–2005 рр.), а серед підлітків в 1,4 разу більше (25,0 % проти 18,0 %, $p > 0,05$). У першому періоді у 71,2 % випадків джерелом інфекції були батьки, при цьому найчастіше – батько (42,4 % та 61,4 %, $p < 0,05$).

У першому періоді померло 11 хворих на туберкульоз легень, які були джерелом інфікування, у другому періоді – 18 осіб. У осередках «смерті» мешкали 18 (30,0 %) із 60 обстежених пацієнтів, які захворіли на хіміорезистентний туберкульоз, з них 44,4 % контактували з хворими на мультирезистентний туберкульоз, ще 44,4 % контактів можна вважати потенційно резистентними (хронічний туберкульоз, пенітенціарний туберкульоз) і лише в 11,1 % спостерігали збережену чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів. Збіг структури хіміорезистентності у захворілих на туберкульоз з джерелом інфекції становить в середньому ($60,7 \pm 1,7$) %.

Більшість дітей та підлітків, хворих на туберкульоз, із контакту були виявлені

при зверненні до лікаря загальної мережі (58,3 % дітей і 70,8 % підлітків), при плановій постановці реакції Манту з 2 ТО ППД-Л – 48,0 % і 16,7 %, при флюорографії – 22,2 % підлітків. Порушення у проведенні вакцинації і ревакцинації БЦЖ констатовано у середньому у $(41,7 \pm 1,2)$ % дітей, частоти проведення планової туберкулінодіагностики до захворювання на хіміорезистентний туберкульоз встановлено у 33,3 % дітей та 38,8 % підлітків.

У перші місяці захворювання в протитуберкульозні стаціонари були госпіталізовані 43,4 % підлітків основної та 33,3 % контрольної групи, через 2–3 міс 26,3 % проти 40,0 % ($p < 0,05$), через 4–6 міс – 30,3 % проти 16,0 % ($p < 0,05$).

Специфічний процес починався гостро у 53,3 % дітей основної групи під «маскою» негоспітальної пневмонії або гострої респіраторної інфекції. Разом з тим, у контрольній групі дітей в 1,4 разу переважав торпідний (53,0 % проти 36,7 %, $p < 0,05$) та в 2,3 разу безсимптомний перебіг (23,5 % проти 10,0 %, $p < 0,05$). У 65,9 % підлітків основної групи і у 30,7 % контрольної ($p < 0,01$) процес починався гостро. Проте, у контрольній групі підлітків в 1,7 разу частіше спостерігали торпідний і в 1,8 разу частіше безсимптомний початок специфічного процесу, ніж в основній групі. Важкий стан в 1,6 разу частіше в дітей (23,3 % проти 14,7 %, $p < 0,05$) і 2,8 разу частіше в підлітків (14,7 % проти 5,3 % $p < 0,01$) констатовано в основній групі, ніж в контрольній. При цьому, у хворих на хіміорезистентний туберкульоз достовірно частіше спостерігали інтоксикаційний та бронхо-легенево-плевральний синдроми.

Слід зазначити, що у 3 (10,0 %) дітей була діагностована казеозна пневмонія як самостійна форма процесу і у 3 (10,0 %) – генералізований туберкульоз з ураженням легень та центральної нервової системи, у 12 (40,0 %) інфільтративна і у 8 (26,6 %) – дисемінована форми захворювання. Первинний туберкульозний комплекс і туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів встановлено у 10,0 % і 3,3 % випадків відповідно. При хіміорезистентному туберкульозі в дітей в 1,5 разу частіше були виявлені деструктивні зміни в легенях, ніж у контрольній групі (53,3 % проти 35,3 %, $p < 0,05$).

При порівнянні клінічних форм залежно від чутливості збудника встановлено, що більш важкі форми туберкульозного процесу з прогресуючим перебігом спостерігали при хіміорезистентному туберкульозі, ніж при «чутливому». Зокрема, у контрольній групі не було дітей, які хворіли на казеозну пневмонію та генералізований туберкульоз з ураженням легень та ЦНС, у 3,8 разу частіше виявляли первинний туберкульозний комплекс (38,2 % проти 10,0 %, $p < 0,01$), в 3,6 разу частіше туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (11,8 % проти 3,3 %; $p < 0,01$), в 1,5 разу рідше інфільтративний туберкульоз (26,5 % проти 40,0 %, $p < 0,05$) і майже з однаковою частотою дисемінований туберкульоз (23,5 % проти 26,7 %; $p > 0,05$).

У дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, в 2,3 разу частіше прогресування процесу проявлялось збільшенням всіх груп периферичних лімфатичних вузлів ($p < 0,05$), в 4,6 разу частіше міліарним туберкульозом ($p < 0,01$), в 3,4 разу частіше туберкульозним менінгітом ($p < 0,01$), в 1,9 разу частіше ексудативним плевритом ($p < 0,05$) ніж в контрольній групі.

При хіміорезистентному туберкульозі в підлітків переважали розповсюджені

форми туберкульозного процесу з прогресуючим перебігом та з наявністю деструктивних змін в легенях: дисемінована (42,1 %), інфільтративна форма специфічного процесу (36,8 %) та казеозна пневмонія (18,4 %). У них прогресування туберкульозного процесу спостерігалось в 2,5 разу частіше, ніж у контрольній групі, в 2,4 разу частіше у вигляді бронхогенного відсіву ($p < 0,05$), у 1,9 разу частіше туберкульозу бронха ($p < 0,05$), в 2,0 разу частіше ексудативного плевриту ($p < 0,05$). Отже, отримані результати підтверджують дані про погіршення клінічної структури туберкульозу як у дітей, так і підлітків, особливо при мультирезистентному туберкульозі.

При хіміорезистентному туберкульозі як у дітей незалежно від віку, в периферичній крові спостерігали еозинопенію, лейкоцитоз, лімфоцитоз та моноцитоз порівняно з нормою, що свідчить про більшу вираженість у них запального процесу та інтоксикаційного синдрому, ніж у пацієнтів, хворих на чутливий туберкульоз. При бактеріологічному моніторингу мокротиння в 1,2 разу частіше виявляли МБТ у дітей основної групи, ніж у контрольній (83,3 % проти 67,7 %, $p > 0,05$) і в 1,1 разу частіше в підлітків (93,5 % проти 82,7 %; $p > 0,05$).

За даними культурального дослідження мокротиння всі пацієнти були бактеріовиділювачами. Масивність бактеріовиділення при хіміорезистентному туберкульозі у дітей була в 2,6 разу більшою, ніж у хворих на туберкульоз зі збереженою чутливістю штамів МБТ до АМБП.

При активному туберкульозі органів дихання в дітей і підлітків, як при «чутливому», так і хіміорезистентному відмічали достовірне збільшення рівня «гострофазних» білків у порівнянні з групою донорів. Високі кореляційні зв'язки встановлені між рівнем ГП ($r = 0,78$), Тф ($r = 0,67$), ЦП ($r = 0,74$) та клінічною вираженістю специфічного процесу, гостротою і розповсюдженістю туберкульозних змін. Діагностична інформативність ГП, Тф, ЦП у визначенні активності процесу при хіміорезистентному туберкульозі в дітей відповідає 85,3 %, 67,2 %, 76,5 %; у підлітків – 91,3 %, 74,6 % та 82,6 % відповідно.

Як у дітей, так і в підлітків туберкульоз легень, незалежно від чутливості МБТ до АМБП, перебігав на тлі Т-клітинного імунодефіциту, вираженого зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів CD3+, розбалансування субпопуляційного складу Т-лімфоцитів зі зростанням чисельності супресорно/цитотоксичних Т-лімфоцитів CD3+CD8+ і зменшення CD3+CD4+, зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ (табл.1).

Специфічне запалення супроводжувалося значним зростанням фракції активованих природних кілерів CD16/56+8+. При чому у хворих на туберкульоз легень дітей зростання пулу клітин з експресією рецептора CD16/56+8+ було достовірно вищим, ніж у підлітків. При чутливому туберкульозі в дітей, відносно величин норми, показники CD16/56+8+ зростали в 2,1, при резистентному – в 2,5 разу. Разом з тим, у групі підлітків чисельність активованих природних кілерів збільшувалась в 1,7 та 1,8 разу відносно величин норми.

Для хіміорезистентного туберкульозу в дітей та підлітків характерними були більш виражені порушення в системі імунної клітинної відповіді зі зміщенням динамічної рівноваги між субпопуляціями лімфоцитарних клітин, зокрема: зростання кількості супресорно/цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ ($p < 0,05$),

зменшення пулу цитотоксичних CD3+CD56+ Т-лімфоцитів, Т-хелперних клітин CD3+CD4+ ($p<0,05$), зниження в 1,6 (діти) і в 1,5 (підлітки) разу імунорегуляторного індексу (при «чутливому» туберкульозі ІРІ знижений – в 1,2 та 1,1 разу відповідно), зростання в 1,2 разу (у дітей) популяції природних кілерів CD16/56+8+.

Таблиця 1.

Популяційний і субпопуляційний склад Т-лімфоцитів у дітей і підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз

Показники	Діти (n =24)		Підлітки (n =40)	
	здорові (n =12)	хворі (n =12)	здорові (n =15)	хворі (n =25)
Т-лімфоцити CD3+ (%)	66,5 ± 3,3	54,8 ± 2,3	71,5 ± 2,5	61,2 ± 3,1*
Цитотоксичні Т-лімфоцити CD3+CD56+ (%)	5,0 ± 0,2	3,9 ± 0,5	5,0 ± 0,2	4,2 ± 0,1*
Активовані Т-лімфоцити CD3+HLA-DR+ (%)	13,0 ± 0,8	11,2 ± 0,7	11,5 ± 0,8	10,8 ± 0,6
Т-хелперні лімфоцити CD3+CD4+ (%)	36,5 ± 1,8	29,5 ± 1,4*	41,0 ± 2,7	30,4 ± 1,8*#
Т-супресорно/цитотоксичні CD3+CD8+ (%)	30,1 ± 0,9	35,3 ± 1,0*	28,5 ± 1,4	36,3 ± 1,5*
Співвідношення CD3+CD4+/ CD3+CD8+ (ІРІ Тх/Тс)	1,32 ± 0,10	0,84 ± 0,08*	1,30 ± 0,08	0,84 ± 0,07*#
Нек Некомітовані Т-хелпери CD4+45RA+ (%)	61,0 ± 3,1	50,3 ± 2,1*	40,5 ± 2,1	53,6 ± 3,2*#
Природні кілери CD16/56+ (%)	14,6 ± 1,2	14,8 ± 1,1	13,5 ± 1,6	14,9 ± 1,3
Активовані природні кілери CD16/56+8+ (%)	22,5 ± 2,3	55,4 ± 2,4*	25,8 ± 2,6	47,6 ± 2,5*#

Примітки:

1. * – різниця вірогідна у хворих дітей і підлітків стосовно здорових ($p<0,05$);
2. # – різниця вірогідна в підлітків стосовно дітей ($p<0,05$).

У дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, виявлено достовірне зменшення пулу некомпітованих Т-хелперних лімфоцитів (CD4+45RA+), а в підлітків достовірне їх збільшення, посилення продукції антитілотворення зі збільшенням у дітей в 2 разу IgA, у підлітків – в 1,3 разу IgA та в 1,7 разу IgM. У дітей і підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, спостерігали зростання концентрації ЦІК

та активування специфічної реакції на туберкулін ($p < 0,05$).

Було вивчено доцільність застосування ТриАЛ у хворих на туберкульоз. Аналіз проведеної терапії показав, що застосування імуномодулятора ТриАЛ підвищує ефективність хіміотерапії дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Про це свідчить скорочення термінів зникнення симптомів інтоксикації, в тому числі нормалізація гемограми і ШОЕ, на $(1,5 \pm 0,2)$ міс; підвищення частоти припинення бактеріовиділення хворими і скорочення термінів припинення бактеріовиділення на $(1,9 \pm 0,3)$ міс, підвищення частоти розсмоктування вогнищевих і інфільтративних змін в легенях на $(2,1 \pm 0,3)$ міс, збільшення частоти загоєння порожнин розпаду при завершенні стаціонарного етапу лікування на 11,3 % (87,6 % – у першій, 100,0 % – у хворих другої групи), з формуванням мінімальних залишкових змін у 83,3 % осіб, що було у 1,2 разу частіше, ніж у хворих першої групи (68,2 %), з формуванням мінімальних залишкових змін. Комплексне лікування також усуває імунологічні порушення з нормалізацією імунологічних показників (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8, I-РУК, РБТЛ з ППД-Л, ЦК) у 85,7 % обстежених, що на 21,0 % більше, ніж при застосуванні лише антимікобактеріальних препаратів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової та практичної задачі фтизіатрії – підвищення ефективності діагностики та лікування хіміорезистентного туберкульозу в дітей шляхом встановлення поширеності захворювання, результатів клініко-рентгенологічних, загальноклінічних лабораторних, мікробіологічних, імунологічних і біохімічних досліджень та застосування в комплексній терапії аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну (ТриАЛ).

1. При хіміорезистентному туберкульозі в дітей монорезистентні штами МБТ виявляються у 43,3 % хворих, полірезистентні – у 36,7 % та мультирезистентні – у 20,0 %. У підлітків, у порівнянні з дітьми, в 1,9 разу зростає питома вага мультирезистентних штамів МБТ (38,2 %), частка моно – та полірезистентних штамів зменшується ($p < 0,05$).

2. Серед хворих дітей у Львівській області в 1,4 разу, а у Волинській – в 1,6 разу частіше, ніж у підлітків, спостерігаються монорезистентні штами МБТ. У підлітків, які проживають у Рівненській області, достовірно частіше, ніж у дітей, наявна монорезистентність, мультирезистентність констатовано в 1,7 разу частіше в дітей, ніж у підлітків ($p < 0,05$), у Львівській області встановлено протилежне співвідношення.

3. У дітей із контакту з однаковою частотою (33,3 %) виділяють як моно-, полі-, так і мультирезистентні штами МБТ. У підлітків – у 2,2 разу частіше спостерігається мультирезистентність (47,9 %, $p < 0,05$), ніж моно- (25,0 %) і полірезистентність (25,0 %). Збіг структури хіміорезистентності у захворілих на туберкульоз з джерелом інфекції становить в середньому $(60,7 \pm 1,7)$ %.

4. Особливістю перебігу хіміорезистентного туберкульозу як у дітей, так і в підлітків є зростання питомої ваги казеозної пневмонії (16,0 %), інфільтративного (37,8 %) та дисемінованого туберкульозу (37,8 %), з наявністю деструкцій (62,0 %)

та більшою масивністю бактеріовиділення (у 2,6 разу) порівняно з хворими на чутливий туберкульоз.

5. У 76,4 % дітей при хіміорезистентному туберкульозі спостерігається достовірне ($p < 0,05$) збільшення рівня «гострофазних» білків порівняно з групою здорових. Високі кореляційні зв'язки встановлені між рівнем ГП, Тф, ЦП та клінічною вираженістю специфічного процесу, гостротою і розповсюдженістю туберкульозних змін.

6. При хіміорезистентному туберкульозі у 73,5 % дітей на тлі Т-клітинної імуносупресії та субпопуляційного Т-лімфоцитарного дисбалансу значно порушуються співвідношення CD4+/CD8+, CD16/56+8+, а також I-ПУК, РБТЛ з ППД-Л, IgA, ЦІК.

7. Додавання імуномодулятора ТриАЛ до АМБТ підвищує ефективність лікування дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз: сприяє прискоренню термінів зникнення симптомів інтоксикації на $(1,8 \pm 0,3)$ міс, нормалізації гемограми і ШОЕ на $(1,5 \pm 0,2)$ міс, припинення бактеріовиділення на $(1,9 \pm 0,3)$ міс, розсмоктування вогнищевих і інфільтративних змін в легенях $(2,1 \pm 0,3)$ міс, загоєння порожнин розпаду на 11,3 % з формуванням мінімальних залишкових змін, усуває імунологічні порушення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розповсюджені форми туберкульозу в дітей і підлітків, особливо з деструкцією, слід розглядати як групу ризику щодо хіміорезистентного туберкульозу.

2. Для оцінки активності специфічного процесу, можливості його прогресування та ефективності лікування хіміорезистентного туберкульозу доцільно визначати рівень наступних лабораторних показників крові: Т-лімфоцитів (CD3+), імунорегуляторний індекс – (CD4+/CD8+); активовані природні кілери (CD16/56+8+); IgA, IgM; ЦІК; I-ПУК, РБТЛ з ППД-Л; гаптоглобін.

3. Для підвищення ефективності лікування дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, рекомендовано після тесту медикаментозної чутливості до АМБТ долучати ТриАЛ в якості патогенетичного препарату, який вводиться підшкірно по 1,0 мл (50 мг) через день до 10 ін'єкцій на курс лікування під контролем стану імунної системи (при лімфопенії нижче $2,0 \times 10^9$ /л, зниженні рівня CD3+ нижче 30,0 % та імунорегуляторного індексу нижче 1,0).

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Балита, Т. М. Клініко-імунологічні особливості туберкульозу легень у підлітків та осіб молодого віку при первинній хіміорезистентності МБТ [Текст] / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита // Охорона здоров'я України. – 2007. – № 1 (25). – С. 251–252. *Дисертант провів дослідження та узагальнив результати досліджень, написав статтю.*

2. Клінічна характеристика хіміорезистентного туберкульозу легень у підлітків та осіб молодого віку [Текст] / М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита, Л. М. Рак, З. Р. Наконечний // Практична медицина. – 2007. – Т. XIII, № 3. – С. 24–29. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані*

результати, опрацював літературні джерела, провів статистичну обробку одержаних матеріалів, оформив статтю до друку.

3. Результати мікробіологічних та імунологічних обстежень у різних вікових групах хворих на деструктивні форми туберкульозу легень [Текст] / М. Б. Пурська, О. П. Костик, О. О. Ткач, М. І. Сахелашвілі, Л. І. Ільницька, Т. М. Балита, М. Д. Павлюк // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2. – С. 54–55. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури, оформив статтю до друку.*

4. Балита, Т. М. Структура медикаментозної резистентності у підлітків, залежно від генезу туберкульозу легень [Текст] / М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита, М. Б. Пурська // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. – 2008. – № 17. – С. 174–175. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури, оформив статтю до друку.*

5. Деструктивний туберкульоз легень: бактеріологічні особливості [Текст] / О. П. Костик, І. Г. Ільницький, Л. І. Ільницька, М. Б. Пурська, М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита, Т. В. Луцишин, М. Д. Павлюк // Практична медицина. – 2008. – Т. XIV, № 3. – С. 42–47. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури, оформив статтю до друку.*

6. Клініка хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків [Текст] / М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита, З. Р. Наконечний, Л. В. Скалат, Й. Й. Дідик, М. В. Гудь, Н. П. Багрило // Практична медицина. – 2009. – Т. XV, № 1. – С. 20–25. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури, оформив статтю до друку.*

7. Ефективність хіміопрофілактики туберкульозу у дітей та підлітків з груп підвищеного ризику захворювання на туберкульоз [Текст] / І. Г. Ільницький, О. П. Костик, Л. І. Ільницька, У. Б. Чуловська, І. С. Вівчар, М. М. Шило, Т. М. Балита // Інформаційний вісник Академії наук вищої освіти України. – 2009. – № 3 (64). – С. 40–46. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури, оформив статтю до друку.*

8. Епідеміологія хіміорезистентного туберкульозу в дітей та підлітків у західному регіоні України [Текст] / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита, О. П. Загарян, Г. С. Мацех, Й. Й. Дідик, Н. В. Кондратюк, М. Л. Ординський, Л. М. Ющук, Ю. А. Стриковський, А. В. Турко, І. А. Мартинюк, О. В. Брик // Практична медицина. – 2009. – Т. XV, № 6. – С. 30–37. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури, оформив статтю до друку.*

9. Епідеміологічні аспекти хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків в західному регіоні України [Текст] / М. І. Сахелашвілі, Л. І. Платонова, Т. М. Балита, О. П. Загарян, Й. Й. Дідик, Н. В. Кондратюк, М. Л. Ординський, Л. М. Ющук, Ю. А. Стриковський, А. В. Турко, І. А. Мартинюк, О. В. Брик // Укр. пульмонологічний журнал. – 2010. – № 4 (70). – С. 8–11. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював*

джерела літератури, оформив статтю до друку.

10. Балыта, Т. М. Структура и течение химиорезистентного туберкулёза у детей и подростков [Текст] / М. И. Сахелашвили, Т. М. Балита // Туберкулёз и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 33–36. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури, оформив статтю до друку.*

11. Частота і характер захворюваності на туберкульоз серед дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції [Текст] / М. І. Сахелашвілі, Л. І. Платонова, Т. М. Балита, Г. С. Мацех, Й. Й. Дідик, Ю. О. Летц, Т. Б. Рак // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2 (9). – С. 99–105. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури, оформив статтю до друку.*

12. Балита, Т. М. Особливості перебігу туберкульозу у дітей та підлітків із контакту [Текст] / Т. М. Балита // Практична медицина. – 2012. – Т. XVIII, № 3. – С. 12–20. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури оформив статтю до друку.*

13. Епідеміологічні та клінічні особливості туберкульозу у дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції [Текст] / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита Т. В. Луцишин, Г. С. Мацех, Й. Й. Дідик, М. О. Винничук, Ю. О. Летц // Практична медицина. – 2013. – Т. XIX, № 1. – С. 53–58. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури, оформив статтю до друку.*

14. Балита, Т. М. Клініко-імунологічні особливості перебігу туберкульозу легень у підлітків у сучасних умовах [Текст] / М. І. Сахелашвілі, Л. І. Платонова, Т. М. Балита // Gruzlica we wspolczesnym swiecie – wystepowanie, objawy, leczenie. – Lublin, 2013. – С. 51–63. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури оформив статтю до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

15. Балыта, Т. М. Клинические, биохимические и иммунологические особенности течения химиорезистентного туберкулеза легких у подростков [Текст] / Т. М. Балыта // Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. – 2014. – № 1 (42). – С. 248–252. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури, оформив статтю до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

16. Система лімфоцитарного захисту у дітей, хворих на туберкульоз легень, зумовлений різною чутливістю збудника до антимикобактеріальних препаратів [Текст] / Л. І. Платонова, М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита Г. Д. Штибель // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3 (18). – С. 17–21. *Дисертант провів дослідження, проаналізував та систематизував отримані результати, опрацював джерела літератури, оформив статтю до друку. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Science Index та Google Scholar.*

17. Балита, Т. М. Клініко-рентгенологічні особливості туберкульозу у

дітей/підлітків із осередків туберкульозної інфекції [Текст] : / Т. М. Балита // Укр. пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3 (81). – С. 78–79.

18. Balyta, T. Characteristic features of drug resistant tuberculosis in children and teens [Текст] : / М. Sakhelashvili, Т. Balyta // European respiratory society Vienna 2009, 12–16 september 2009. – Austria, 2009. – С. 261.

19. Балита, Т. М. Особливості хіміорезистентного туберкульозу в дітей та підлітків [Текст] : / Т. М. Балита // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2011. – № 1 (13). – С. 58–59.

20. Балита, Т. М. Структура хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків [Текст] : / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита // XII конгрес Світової федерації українських лікарських товариств, 04–06 жовт. 2012 р. – Чикаго ; Київ ; Донецьк, 2012. – С. 163.

21. Балита, Т. М. Особливості виявлення хіміорезистентного туберкульозу у дітей і підлітків із осередку туберкульозної інфекції [Текст] : / М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита, Н. В. Кондратюк // Матеріали конф. «Актуальні питання фтизіатрії в практиці лікарів різних спеціальностей», 19 жовт. 2012 р. – Луцьк, 2012. – С. 16.

22. Структура резистентності штамів МБТ у дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень [Текст] : / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита, Т. В. Луцишин // Матеріали конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». – Львів, 2013. – Вип. 10. – С. 353–355.

23. Профиль лекарственной устойчивости штаммов микобактерий туберкулёза у детей и подростков [Текст] : / М. И. Сахелашвили, И. Л. Платонова, Т. М. Балита, П. П. Фесюк, Т. В. Луцишин // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1–2. – С. 130–131.

АНОТАЦІЯ

Балита Т. М. Поширеність, особливості клінічного перебігу та можливості підвищення ефективності лікування хіміорезистентного туберкульозу 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, 2015.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз дітей шляхом встановлення поширеності захворювання, результатів клініко-рентгенологічних, загальнолабораторних, мікробіологічних, імунологічних і біохімічних досліджень та застосування в комплексній терапії аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну (ТриАЛ).

При вивченні частоти і структури хіміорезистентного туберкульозу встановлено, що моно- і полірезистентні штами МБТ у дітей виявляються з майже однаковою частотою, а мультирезистентні – у двічі рідше. У підлітків в 1,9 разу зростає питома вага мультирезистентних штамів МБТ, частка моно- та

полірезистентних штамів зменшується в 1,4 та в 1,3 разу, розширена резистентність наявна лише у 2,6 % підлітків. Збіг структури хіміорезистентності у захворілих на туберкульоз з джерелом інфекції становить в середньому $(60,7 \pm 1,7)$ %. Отримані дані дозволяють використовувати їх для подальшого моніторингу поширеності хіміорезистентних форм туберкульозу та планування протитуберкульозних заходів серед дітей, хворих на туберкульоз.

Особливостями перебігу хіміорезистентного туберкульозу є зростання питомої ваги казеозної пневмонії (16,0 %), інфільтративного (37,8 %) та дисемінованого туберкульозу (37,8 %), з наявністю деструкцій (62,0 %) та більшою масивністю бактеріовиділення (у 2,6 разу) порівняно з хворими на чутливий туберкульоз.

Розроблено спосіб патогенетичного лікування із застосуванням імуномодулятора ТриАЛ, що дозволяє підвищити ефективність комплексної терапії дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

Ключові слова: поширеність, клінічний перебіг, діагностика, лікування, хіміорезистентний туберкульоз, діти.

АННОТАЦІЯ

Бальга Т. М. Распространенность, особенности клинического течения и возможности повышения эффективности лечения химиорезистентного туберкулеза 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, 2015.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности диагностики и лечения больных химиорезистентным туберкулезом детей путем установления распространенности заболевания, результатов клинико-рентгенологических, общелабораторных, микробиологических, иммунологических и биохимических исследований и применения в комплексной терапии аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинина (ТриАЛ).

При изучении частоты и структуры химиорезистентного туберкулеза установлено, что моно- и полирезистентные штаммы МБТ у детей встречаются с почти одинаковой частотой, а мультирезистентные – в два раза реже. У подростков в 1,9 раза увеличивается удельный вес мультирезистентных штаммов МБТ, часть моно- и полирезистентных штаммов уменьшалась в 1,4 и в 1,3 раза, расширенная резистентность выявляется лишь у 2,6 % подростков.

Большинство детей (60,7 %) заболевают на химиорезистентную форму в семейных очагах туберкулезной инфекции. У детей из контакта с одинаковой частотой отмечается как моно-, поли-, так мультирезистентные штаммы МБТ. У подростков – в 2,2 раза чаще наблюдается мультирезистентность, чем моно- и полирезистентность.

Среди детей из очагов туберкулезной инфекции в 1,3 раза чаще, чем у пациентов с неустановленным контактом, выявляются мультирезистентные штаммы МБТ. Совпадение структуры химиорезистентности у заболевших на туберкулез с

источником инфекции составляет ($60,7 \pm 1,7$) %.

Особенностью течения химиорезистентного туберкулеза является рост удельного веса казеозной пневмонии (16,0 %), инфильтративного (37,8 %) и диссеминированного туберкулеза (37,8 %), с наличием деструкций (62,0 %) и большей массивностью бактериовыделения (в 2,6 раз) по сравнению с больными чувствительным туберкулезом.

Полученные данные дают возможность использовать их для дальнейшего мониторинга распространенности резистентных форм туберкулеза и планирования противотуберкулезных мероприятий среди детей больных туберкулезом

Определены иммунологические и биохимические показатели (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8, I-РУК, РБТЛ з ППД-Л, ЦК), которые целесообразно использовать для оценки активности туберкулезного процесса у детей.

Разработан способ патогенетического лечения с применением иммуномодулятора ТриАЛ, что позволяет повысить эффективность комплексной терапии детей, больных химиорезистентным туберкулезом.

Ключевые слова: распространенность, клиническое течение, диагностика, лечение, химиорезистентный туберкулез, дети.

ABSTRACT

Balyta T.M. Prevalence, peculiarities of the clinical course and possibility of improving the efficiency of treatment of drug-resistant tuberculosis in children. – Manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences by 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, 2015.

The thesis work is devoted to the improvement of the efficiency of diagnostics and treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in children by establishing the prevalence of the disease, the results of clinical and radiological, general laboratory, microbiological, immunological and biochemical tests, and by application of arginyl-alfa-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine (TrhiAl) in complex therapy.

When studying the frequency and structure of the drug-resistant tuberculosis it has been found that mono- and multiresistant strains of MTB in children were discovered nearly with the same frequency, while multiresistant - twice less. The proportion of the multiresistant strains increases by 1.9 times in adolescents, a share of mono- and multiresistant strains decreases by 1.4 and 1.3 times, the extensive drug-resistance occurs only in 2.6 % of adolescents. The coincidence of structure of chemoresistance in the patients suffering from tuberculosis with the source of infection constitutes on average (60.7 ± 1.7) %. The obtained data can be used for further monitoring of the prevalence of drug-resistant types of tuberculosis and planning of antituberculous measures among children with TB.

The peculiarity of the course of the drug-resistant tuberculosis is increase in the proportion of caseous pneumonia (16.0%), infiltrative (37.8%) and disseminated TB (37.8%), with the occurrence of destruction (62.0%) and greater massiveness of

bacterioexcretion (by 2.6) times if compared with the patients with the susceptible tuberculosis.

A method of pathogenetic treatment with the use of immunomodulator TrhiAl has been developed and implemented.

Keywords: prevalence, clinical course, diagnosis, treatment, drug-resistant tuberculosis, children.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

абс.	– абсолютне значення;
АМБП	– антимікобактеріальні препарати;
АМБТ	– антимікобактеріальна терапія;
ГП	– гаптоглобін;
IgA	– імуноглобулін А;
IgG	– імуноглобулін G;
IgM	– імуноглобулін M;
I-РУК	– реакція імунного розеткоутворення;
МБТ	– мікобактерії туберкульозу;
міс	– місяць (ів);
МОЗ	– міністерство охорони здоров'я;
МоноРТБ	– монорезистентний туберкульоз;
МРТБ	– мультирезистентний туберкульоз;
ПРТБ	– полірезистентний туберкульоз;
ППД-Л	– сухий очищений туберкулін Ліннікової у стандартному розведенні;
РБТЛ	– реакція бластної трансформації лімфоцитів;
РРТБ	– розширена резистентність;
CD	– моноклональні антитіла, маркери Т- і В- лімфоцитів;
ТО	– туберкулінові одиниці;
ТриАЛ	– аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргінін;
Тф	– трансферин;
ФГА	– фітогемаглютинін;
ЦК	– циркулюючі імунні комплекси;
ЦП	– церулоплазмін;
Н	– ізоніазид;
Е	– етамбутол;
Р	– рифампіцин;
Z	– піразинамід;
S	– стрептоміцин.