

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник

Сахелашвілі Манана Іванівна

доктор медичних наук, професор

Львів – 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ДІТЕЙ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ	14
1.1 Актуальні проблеми хіміорезистентного туберкульозу в дітей різного віку	14
1.2 Клінічний перебіг і діагностика хіміорезистентного туберкульозу в дітей	19
1.3 Ефективність лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз	27
РОЗДІЛ 2 ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛУ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ, МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ, ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ДІТЕЙ	34
2.1 Загальна характеристика матеріалу власних спостережень	34
2.2 Методи обстеження, діагностики та лікування	39
2.3 Методи статистичної обробки власних досліджень	44
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕНOSTІ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ДІТЕЙ	45
3.1 Частота і характер хіміорезистентного туберкульозу серед дітей західного регіону України	45
3.2 Особливості епідеміологічної ситуації та перебігу хіміорезистентного туберкульозу в дітей в осередках туберкульозної інфекції	51

РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ

ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ДІТЕЙ	63
4.1 Особливості клінічного перебігу	63
4.2 Рентгенологічна характеристика випадків хіміорезистентного туберкульозу в дітей	69
4.3 Оцінка показників загальноприйнятих лабораторних досліджень	81

РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ

ПОКАЗНИКІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ	86
5.1 Рівень «гострофазних» білків у дітей, хворих на туберкульоз, залежно від чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів	86
5.2 Імунологічні особливості хіміорезистентного туберкульозу в дітей різного віку	94
5.2.1 Система лімфоцитарного захисту в дітей, хворих на туберкульоз легень, обумовлений різною чутливістю збудника до АМБП	94
5.2.2 Особливості В-ланки імунітету в дітей, хворих на туберкульоз легень з різною чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів	103
5.2.3 Інтенсивність туберкулінової алергії в дітей, хворих на «чутливий» і хіміорезистентний туберкульоз легень	106

РОЗДІЛ 6 ЗАСТОСУВАННЯ АРГІНІЛ-АЛЬФА-АСПАРТИЛ-ЛІЗІЛ- ВАЛІЛ-ТИРОЗИЛ-АРГІНІНУ (УМОВНО НАЗВАНИЙ ТРИАЛ) В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

6.1 Клініко-рентгенологічна і лабораторна оцінка ефективності застосування ТриАЛ	118
---	-----

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	127
ВИСНОВКИ	144
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	147

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

абс.	– абсолютне значення;
АМБП	– антимікобактеріальні препарати;
АМБТ	– антимікобактеріальна терапія;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГП	– гаптоглобін;
Дестр	– деструкція;
Дестр+	– наявність деструкції;
Дестр -	– деструкція відсутня;
IgA	– імуноглобулін А;
IgG	– імуноглобулін G;
IgM	– імуноглобулін M;
I-РУК	– реакція імунного розеткоутворення;
МБТ	– мікобактерії туберкульозу;
МБТ-	– мікобактерії туберкульозу не визначаються;
МБТ+	– мікобактерії туберкульозу визначаються;
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;
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси;
ЦП	– церулоплазмін;
СРБ	– С-реактивний білок;
Н	– ізоніазид;
Р	– рифампіцин;
Е	– етамбутол;
З	– піразинамід;
S	– стрептоміцин;
Km	– канаміцин;
Cm	– капреоміцин;
Ofx	– офлоксацин;
Et	– етіонамід;
Pt	– протіонамід.

ВСТУП

Актуальність теми. Незважаючи на тенденцію до зменшення захворюваності та смертності від туберкульозу, на сьогодні в світі і в Україні, зберігається тенденція до збільшення кількості хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, що є однією з найнесприятливіших форм процесу і становить епідеміологічну небезпеку як для дорослого, так і дитячого населення [24, 111, 174, 224, 238, 262, 264, 297, 314, 315]. При цьому в умовах погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу, найбільшої уваги вимагають діти і підлітки з осередків туберкульозної інфекції, де спостерігається тривалий контакт з бактеріовиділювачами [1, 32, 113, 179, 186, 265] .

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 [41, 80, 100, 118, 178, 204, 280, 286, 299, 332, 333, 336].

Туберкульоз відноситься до імунозалежних хвороб, у патогенезі якого суттєве значення має порушення насамперед Т-ланки імунної системи. Динаміка клініко-рентгенологічних проявів специфічного процесу на тлі хіміотерапії корелює з динамікою імунологічних показників крові [15, 75, 91, 105, 121, 146, 183, 209, 235, 236, 245, 246, 302]. Вивчення стану імунної системи вкрай важливе для проведення диференційної діагностики, визначення активності туберкульозного процесу, оцінки ефективності лікування і обґрунтованого підходу щодо застосування цілеспрямованої імунокорегуючої терапії [75, 244, 256, 268]. Водночас, в сучасній літературі малочисленими є роботи, які б характеризували стан імунітету та відмінність імунологічних порушень у дітей різного віку, залежно від чутливості збудника туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів.

Серед багатьох протиепідемічних заходів боротьби з туберкульозною інфекцією одним із найважливіших та найефективніших вважають антимікобактеріальну терапію. В умовах зростання питомої ваги хіміорезистентного туберкульозу, в тому числі серед дітей, ефективність терапії значно знижується, що несприятливо позначається на епідемічній ситуації з туберкульозу загалом [37, 120, 133, 156, 168, 229, 231, 312].

У зв'язку з чим пошук нових та удосконалення наявних схем етіотропної терапії, поєднання стандартної хіміотерапії з патогенетичною й іншими методами відкривають можливості для підвищення результативності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз [28, 66, 75, 143, 244, 273, 292].

Імунокорегуюча терапія на тлі антимікобактеріальної терапії підвищує ефективність комплексного лікування хворих на туберкульоз [28, 35, 55, 66, 69, 75, 96]. Разом з тим, у 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 [46, 77, 181]. Проте, практично не вивчена доцільність застосування імуномодулятора аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну (ТриАЛ) 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» (№ держ. 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 показники ($CD3+$, $CD4+$, $CD8+$, $CD4+/CD8$, І-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 ім. 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. Забір 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), XIV 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 фтизіатрі 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 43 таблицями, 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ДІТЕЙ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

1.1 Актуальні проблеми хіміорезистентного туберкульозу в дітей різного віку

Туберкульоз в Україні і в світі залишається серйозною медико-біологічною та соціальною проблемою внаслідок несприятливої екологічної ситуації, нестабільності соціально-економічних умов, збільшення ризику у зв'язку з розповсюдженням ВІЛ-інфекції, міграції населення та зростання частоти хіміорезистентних форм туберкульозу [4, 17, 20, 53, 111–113, 152, 173, 197, 210, 211, 224, 270, 273, 274, 279–281, 314, 330, 345–349].

Літературі дані свідчать про те, що захворюваність на туберкульоз серед дитячого та підліткового населення знаходиться в прямому зв'язку з ростом захворюваності серед дорослого населення, про що засвідчують загальні закономірності в перебігу епідемії і наявність прямого чи опосередкованого зв'язку між захворюваністю різних вікових груп [16, 17, 38, 45, 72, 89, 134, 222, 247, 267, 269, 271, 272, 324]. У різні періоди дитячого і підліткового віку туберкульоз має свої особливості як в клінічному, так і в організаційному плані. У дітей найменша захворюваність відмічається у віці від 0 до 5 років, в наслідок дії вакцини БЦЖ. Виключення становлять діти в віці одного року, захворюваність яких є вище середнього показника [7, 26, 29, 32, 46, 314].

Щорічно погіршується клінічна структура захворюваності ТБ дітей і підлітків. Почастішали випадки туберкульозного менінгоенцефаліту, міліарного туберкульозу та казеозної пневмонії, «помолодшали» такі тяжкі форми, як фіброзно-кавернозна і дисемінована [57, 148–150, 160, 184, 195, 214]. Зростає частота випадків позалегеневого ТБ: гортані, сечостатевої системи, шкіри, очей, печінки, мезентеріальних лімфовузлів, має місце

зростання кількості хворих дітей з розповсюдженими формами туберкульозу, особливо в дітей раннього віку [7, 12, 26, 32, 172, 203, 327]. Патоморфоз туберкульозу в дітей і підлітків, збільшення частоти прогресуючих, генералізованих і хіміорезистентних форм туберкульоз, сприяє росту смертності у них [16, 17, 79, 80, 98, 117, 119, 160, 181, 337].

Варто також звернути увагу, що в останні роки серед дітей почастішали випадки локалізації туберкульозного процесу в нижніх частках легень, зросла кількість ускладнених форм туберкульозу серед дітей [16, 17, 98, 115, 179, 180]. Особливе значення має вік 15 років та старший підлітковий, який вважається неблагополучним у відношенні туберкульозу, що пов'язане з фізіологічними, психічними і соціальними особливостями підлітків [72, 130, 132–136, 144, 195, 197, 228].

На характер розвитку специфічного процесу впливають різні фактори, їх сьогодні відомо понад 100 [47, 114, 338–340]. Багато епідеміологічних показників пов'язані між собою, і зміна одного з них тягне за собою більшою чи меншою мірою зміни інших. При цьому в літературі неоднаково оцінюється роль та пріоритетність різних факторів, що впливають на інфікованість та захворюваність на туберкульоз дітей та підлітків. Разом з тим, переважна більшість авторів одностайно відмічають недостатню ефективність існуючої системи протитуберкульозних заходів у дітей в якісно нових умовах розвитку епідемічного процесу [107, 124, 186–188, 224–229].

Причиною пізнього виявлення і розвитку генералізованого процесу, у тому числі менінгоенцефаліту, нерідко зумовлено тим, що до дитячого фтизіатра «доходить» лише частина дітей, яких направляють педіатри загальної лікувальної мережі і переважна більшість хворих раннього віку неякісно щеплені вакциною БЦЖ [7, 32, 72, 115, 152, 153, 176, 186–188, 296–298]. Самою множинною групою ризику в загально-педіатричній практиці є діти з віражем туберкулінової проби 5,2 % інфіковані туберкульозом з наростанням туберкулінової реакції. При високому рівні захворювання захворюваності туберкульозом дітей в 6–7 разів нижче захворюваності

дорослого населення, та в 3–4 рази нижче захворюваності підлітків. Хворіють туберкульозом в основному діти 82,6 % із груп ризику по захворюванню на туберкульоз [71, 170].

В умовах погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу і найбільшої уваги вимагають діти і підлітки з осередків туберкульозної інфекції і соціальних груп ризику [116, 119, 120, 212, 219, 221, 295, 322]. Ю. І. Феценко і співавт. [222, 223] вказують на високу захворюваність дітей та підлітків, які проживають у мікобактеріальному оточенні, відзначаючи у них розвиток важких, ускладнених форм туберкульозу. З числа дітей та підлітків, які захворіли, 45–58 % складають діти і підлітки з осередків туберкульозної інфекції. Здебільшого хіміорезистентний туберкульоз виявляється в дітей і підлітків із осередків туберкульозної інфекції [16, 17, 34, 59, 64, 70, 76, 153, 186], при цьому причинами захворювання у них є масовий контакт з бактеріовиділювачем, несвоєчасна ізоляція їх з мікобактеріального оточення, нерегулярне і недостатньо кваліфіковане обстеження, відсутність дієвого контролю за призначеною хіміопрофілактикою [1, 10, 154–158, 186, 187, 222–226].

Більшість авторів вважає, що несприятливий перебіг та ускладнення туберкульозу в підлітків в більшості випадків пов'язана з пізнім виявленням захворювання. Захворюваність контактних: серед дітей – 3,3, серед підлітків – 9,2 на 1000 контактних. Найбільш уразливими контингентами у осередках туберкульозної інфекції залишаються підлітки, які захворюють в 2 рази частіше, ніж дорослі, і в 3 рази – ніж діти [16, 17, 31, 46, 57, 227, 229–234]. За даними С. М. Кавтарашвили і соавт. [153] в осередках інфекції найбільш небезпечними у епідеміологічному плані є хворі на деструктивні форми хіміорезистентного туберкульозу, при цьому діти, які захворюють у таких осередках є бактеріовиділювачами, при цьому у 85 % – спостерігається резистентність до одного або більше препаратів, у тому числі у 53 % дітей діагностовано множинна медикаментозна стійкість МБТ. Спектр медикаментозної стійкості в дітей, які захворіли на туберкульоз, збігався зі

спектром джерела інфекції у 78 % випадків. Несвоєчасно виявляється латентний туберкульоз у дітей і підлітків у осередках туберкульозної інфекції [78, 301, 308, 309, 310, 313].

Аналізуючи контингент підлітків, які лікуються в стаціонарах, вказує, що майже половини захворілих мали контакт з хворими на активні форми туберкульозу в основному у родині, у третини хворих спостерігались гіперергічні реакції на пробу Манту, в 21,0 % – віраж туберкулінових реакцій, в 55,0 % встановлено бактеріовиділення. Ріст захворюваності туберкульозом в останні роки, поряд з багатьма причинами, тісно пов'язаний із збільшенням числа соціально-дезадаптованих підлітків, збільшення числа молодих людей із шкідливими звичками (паління, токсикоманія, наркоманія). Всі ці чинники суттєво впливають на імунітет й адаптаційні здатності організму підлітків [7, 30, 231].

У останнє десятиліття серед причин, збільшення захворюваності туберкульозом, як в багатьох країнах світу називають зростання числа випадків медикаментозно стійкого туберкульозу, а також найбільш гіршого його варіанту – туберкульозу з множинною медикаментозною стійкістю. Множинна медикаментозна стійкість – це наявність стійкості мікобактерії туберкульозу (МБТ) принаймні до ізоніазиду і рифампіцину [4, 8, 111, 113, 123, 129, 224, 237–239]. Наростає число хворих з медикаментозно-стійким туберкульозом, при цьому значне місце займає первинна стійкість МБТ у хворих, які ніколи не лікувались протитуберкульозними препаратами. Ця проблема стоїть гостро і серед дітей і підлітків.

З мікробіологічної точки зору стійкість до ПТП виникає через генетичні мутації МБТ, що відбуваються природнім шляхом [54, 178]. З клінічної точки зору до причин виникнення хіміорезистентного туберкульозу відносять: пізню діагностику первинної медикаментозної стійкості збудника, неадекватне або незавершене попереднє лікування, а також використання неякісних ПТП. Неадекватний або помилково вибраний режим хіміотерапії призводить до того, що медикаментозно-стійкий мутант,

що зустрічається в мікобактеріальній популяції, стає домінуючим у пацієнта, що хворіє на туберкульоз [18, 19, 321]. Але навіть при правильно призначеної ПТП перерви в лікуванні, тимчасові відміни того чи іншого препарату, недотримання термінів хіміотерапії сприяють формуванню придбаної стійкості збудника [18, 19, 180, 229, 238]. За даними різних авторів, стійкість МБТ у підлітків, хворих туберкульозом, складає 78,8 % залежно від тривалості лікування і інших причин. При цьому значний відсоток складає первинна медикаментозна стійкість МБТ [155–158, 210, 229–231]. У роботі В. В. Ліскіної і співавт. [90] доведено, що пацієнти з МРТБ складали групу наймолодшого віку серед дорослих хворих на туберкульоз легень. Переважно хворіли чоловіки. Основний контингент хворих становили пацієнти із вперше діагностованим туберкульозом (72,7 %). Первинна резистентність була виявлена у 26,3 %, набута – 73,6 %. Найбільшу частку (55,0 %) становила хворі з перерваним або неефективним попереднім курсом лікування.

Первинна медикаментозна стійкість МБТ до протитуберкульозних препаратів в різних їх поєднаннях щорічно збільшується, зокрема до найбільш активних препаратів – до ізоніазиду і рифампіцину одночасно. Медикаментозна стійкість МБТ у дітей та підлітків, хворих на туберкульоз органів дихання, указує також на те, що в даний час все більше значення при зараженні набуває екзогенна інфекція [58, 106, 158, 230, 231, 320, 330].

Стійкість до найбільш ефективних в даний час препаратів – ізоніазиду і рифампіцину суттєво знижує ефективність лікування туберкульозу у хворих. Стійкість до цих двох препаратів трактується в більшості країн як множинна медикаментозна резистентність (MDR – Multidrug resistant). Вибіркове вивчення медикаментозної стійкості до ізоніазиду і рифампіцину по рекомендації ВОЗ і Міжнародного Союзу по боротьбі з туберкульозом і захворюваннями легень у 1994 р. виявило, що MDR реєструється у 4–48 % хворих [55, 239, 284, 283, 288, 306].

За період з 1999 до 2004 рр. у Російській Федерації, стійкість МБТ до протитуберкульозних препаратів складала 65,8–78,8 % серед хворих

бактеріовиділювачів, при цьому первинна медикаментозна стійкість визначалася в 46,1–61,3 % випадків [102, 231]. Високий процент первинної медикаментозної стійкості МБТ у підлітків (51,8 %) підтверджують роботи В. А. Аксьонової [2], М. В. Павлової [154], Л. В. Панової [155–158], Сахелашвілі М. І. і співавт. [59, 88], В. А. Фірсової і співавт. [230] і ін.

Всесвітня організація охорони здоров'я і Міжнародний союз боротьби з туберкульозом і хворобами легенів ведуть проект по нагляду за стійкістю до протитуберкульозних препаратів. За їх даними, за період з 1994 по 1997 р. (дослідження проведене в 35 країнах і регіонах) поширеність первинної медикаментозна стійкість в світі склала 1,4 % (діапазон 0–14,4 %) [55]. Що стосується цього показника в дітей і підлітків в Україні, то достовірних даних немає. Разом з тим проблема викликає інтерес, і в літературі зустрічається публікації на цю тему. Водночас, всі наведені роботи стосуються дорослих хворих, серед дітей і підлітків ця проблема не вивчена. Отже, не дивлячись на те що в сучасних умовах багато уваги надається хіміорезистентному туберкульозу, робіт, які були б присвячені вивченню частоти, структури, поширеності і перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень в дітей та підлітків недостатньо.

1.2 Клінічний перебіг і діагностика хіміорезистентного туберкульозу в дітей

Актуальними залишається своєчасна діагностика специфічного процесу, що суттєво впливає на ефективність лікування цієї недуги. У медичній літературі є немало робіт, які привчені розробці скринінгу і алгоритму діагностики специфічного процесу в дітей та підлітків [2, 49, 51, 141, 198, 199].

Проблема зростання мультирезистентного туберкульозу актуальна не тільки серед дорослого, але і серед дитячого та підліткового населення. Важливим залишається своєчасна діагностика хіміорезистентного туберкульозу і призначення антимікобактеріальної терапії згідно чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів [90, 97, 102, 156, 201, 213, 224].

За даними О. І. Гурьєвої і співавт. [91] початок захворювання у більшості хворих з медикаментозною стійкістю туберкульоз характеризувався гострим перебігом з вираженим симптомом туберкульозної інтоксикації. У клінічній структурі хіміорезистентного туберкульозу в дітей і підлітків переважала інфільтративна (91,6 %) форма специфічного процесу, частіше спостерігали виражені симптоми туберкульозної інтоксикації, ускладнення у вигляді деструкції легеневої тканини, ураження бронху. Подібні результати досліджень отримані і іншими клініцистами. Зокрема, при хіміорезистентному туберкульозі в дітей і підлітків діагностуються важкі форми туберкульозу зі швидким прогресуванням у вигляді казеозної пневмонії, дисемінованого та міліарного туберкульозу з ураженням ЦНС [13, 88, 77, 79, 185, 206]

За даними Фірсової і співавт. [228, 230] у групі хворих з множинною медикаментозною стійкістю позитивна динаміка клініко-лабораторних і рентгенологічних показників наступала в скоріше, ніж в групі хворих з полірезистентністю, сприятливішими були також результати захворювання. В цілому перебіг процесу у більшості хворих з полірезистентністю був повільним, при цьому нормалізація клініко-лабораторних показників була повільнішою. Хвилеподібний перебіг відзначали у (6,6 %) хворих, яке виражалось наростанням інфільтративних змін в легенях, бактеріовиділення, появою порожнин розпаду [232–234].

Бактеріологічне підтвердження – єдине специфічне підтвердження туберкульозної інфекції [41, 80, 100, 118, 178, 204]. Патогенетичні особливості туберкульозу в дитячому віці надзвичайно утрудняють пошук мікобактерій. Безпосереднє мікроскопічне підтвердження кислотостійкості мікобактерій вдається в дітей не частіше, ніж у 30 %. Достатній об'єм харкотиння одержати буває складно, а в дітей у віці до 5 років – узагалі неможливо. У таких випадках необхідно застосовувати дослідження промивних вод шлунка, у яких мікобактерії виявляються навіть частіше, ніж у лаважній рідині [190, 192, 213, 216, 312].

Особливу увагу приділяється методичним питанням визначення медикаментозної стійкості мікобактерій. В лабораторії на основі середовищ Левенштейна-Йєнсена і Попеску розроблений спосіб визначення росту мікобактерій з допомогою біохімічної реакції (відновлення нітратів в нітрити), що дозволяє виявити мікобактерії на щільних та рідких середовищах починаючи з 8-ми діб [126, 325].

На сьогодні у світі існує 3 способи визначення медикаментозної резистентності на середовищі Левенштейна – Єнсена: метод абсолютних концентрацій (мінімальні інгібуючі концентрації), визначення співвідношення резистентності, і метод пропорцій. Варіант метода пропорцій, який використовують у ВАСТЕС-960 радіометричному рідкому середовищі дозволяє швидко оцінити медикаментозну резистентність [138, 205, 299, 326, 333].

Скорочення термінів виявлення збудника, видової ідентифікації і визначення медикаментозної резистентності мікобактерій може бути досягнуто за рахунок застосування в лабораторній практиці молекулярно-генотипових методів [86, 138, 190, 289, 336]. Їх використання в діагностиці туберкульозу дозволяє в найкоротші терміни встановити резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів при госпіталізації хворого у стаціонар, виявляти мікобактерії не туберкульозного комплексу, призначати правильне лікування із самого початку, що підвищує ефективність терапії, запобігає поширенню штамів мікобактерій, резистентних до медикаментозних засобів.

Сьогодні згідно з рекомендаціями ВООЗ в Україні запропоновано два методи молекулярно-генетичної діагностики, які можуть бути використані для вирішення питання своєчасної діагностики туберкульозу, – тест-система гібридизації з типоспецифічними зондами GenoType (технологія ДНК-стріпів), тест-система GeneXpertMTB/RIF. За даними ВООЗ, резистентність до рифампіцину корелює з резистентністю до ізоніазиду [55, 176, 227, 282–284].

Негативний результат бактеріологічного обстеження не виключає ТБ у дитини, але робить процес встановлення діагнозу складнішим. Діагностика бактеріологічно негативного ТБ традиційно ґрунтується на клінічних критеріях: даних про контакт з хворими ТБ в анамнезі, позитивному туберкуліновому тесті, радіологічних змінах, відповідних ТБ. Саме радіологічна діагностика є вирішальною для постановки діагнозу і прийняття рішення про необхідність лікування [138, 166].

Туберкулінова діагностика має важливе значення в діагностиці туберкульозної інфекції в дітей і підлітків, особливо в групах ризику [78, 254, 259, 288]. На варіабельність туберкулінових проб впливають різні чинники [145, 217, 218, 300, 310, 318, 341]. Зокрема, внаслідок масової вакцинації БЦЖ та тривалої антибактеріальної терапії відмічається зниження туберкулінової чутливості дітей та підлітків. Це призвело до зменшення частоти гіперергічних реакцій у хворих на первинний туберкульоз [3, 5, 23, 33, 334, 348–350]. Водночас, наявність гіперергічних туберкулінових проб авторами тлумачиться по-різному. Одні розглядають її як показник пригніченого клітинного імунітету, або як ознаку існуючої чи потенційної активності туберкульозного процесу, у зв'язку з чим рекомендують проводити диспансерне спостереження і профілактичне лікування [77, 78, 99, 275, 301, 318, 342–344, 348]. Інші дослідники припускають, що значне підвищення чутливості до туберкуліну є відображенням високої напруги протитуберкульозного імунітету. Водночас, повідомлення багатьох авторів свідчать про те, що від'ємна та сумнівна проба Манту не завжди вилучає наявність активного туберкульозу, а позитивна не підтверджує наявність активного туберкульозу у дорослих [77, 99, 257, 292, 305].

Традиційні методи раннього виявлення туберкульозу в дітей та підлітків, а саме туберкулінодіагностика та флюорографія – незадовільно реалізуються серед неорганізованих осіб. При цьому відзначається, що розповсюджені й ускладнені форми специфічного процесу виявляються в дітей та підлітків з явно несприятливим соціальним анамнезом. Елементи

соціальної дезадаптації в сукупності з фізіологічними і психологічними особливостями підліткового й препубертатного віку сприяють розвитку в них туберкульозу й утруднюють раннє виявлення [132, 301, 335].

Проведені дослідження свідчать про необхідність долучення до алгоритму діагностики туберкульозу в дітей і підлітків, особливо в групі ризику, внутрішньошкірної проби з алергеном туберкульозним рекомбінантним, молекулярно-генетичного аналізу патологічного матеріалу на МБТ та визначати активність процесу по показниках імунної системи [3, 137, 193, 194].

Істотне місце в діагностиці туберкульозу легень займають рентгенологічні методи обстеження, а останні роки – комп'ютерна томографія легень [9, 85, 104, 162, 163, 167, 225, 255]. На знімках, отриманих завдяки комп'ютерній томографії легень діагностика переходить на більш високий рівень порівняно з іншими методами. Комп'ютерна томографія легень дозволяє з точністю до 90 % виявити обмежені форми туберкульозу легеневої та будь-які види ураження плеври. Якщо раніше для виявлення захворювань використовувався звичайний рентген, то сьогодні у нас задіяне краще рентгенологічне обладнання. Комп'ютерні технології в сукупності з розвитком медицини допомагають дати більш чітку оцінку стану пацієнта [104].

Запальний процес будь-якої природи супроводжується розвитком складного комплексу послідовних метаболічних та імунологічних реакцій і на початковому етапі запального процесу вони носять захисний характер. При прогресуванні запалення порушується система зворотних зв'язків і активація гуморальних систем, яка вже не піддається регуляції, виступає як самостійний патогенетичний чинник [61, 62, 249]. При цьому в «гострофазній» сироватці суттєво збільшується вміст деяких білків α -глобулінової зони. Ці білки одержали назву «білки гострої фази»: С-реактивний білок, гаптоглобін, церулоплазмін і трансферин [6, 14, 82, 83, 87, 207, 208, 328]. Синтез білків «гострої» фази здійснюється головним чином в печінці.

Гаптоглобін (ГП) – глікопротеїд і за електрофоретичною рухомістю відноситься до α_2 -глобулінової фракції. Цей білок «гострої» фази синтезується у печінці, і при запальних процесах його рівень значно збільшується [82, 83]. Встановлено пряму кореляцію рівня гаптоглобіну із загальним рівнем ЦІК, і зворотно – між гаптоглобіном і кількістю лімфоцитів. За даними цих авторів ГП може виконувати імуно-регуляторну функцію у клітинному імунітеті. Він може пригнічувати проліферативну активність Т-клітин [82, 83, 171, 232]. Дослідження показали, що серед білків «гострої» фази самим чутливим тестом є гаптоглобін, концентрація якого в крові перевищує норму у 81,4 % хворих на активний туберкульоз і у 92,9 % – при наявності деструктивних змін в легенях [82, 83, 232].

Церулоплазмін (ЦП) – глікопротеїд плазми крові, який містить у собі мідь (металофермент або металопротеїд). Відомо багатосторонні функції церулоплазміну, серед яких можна відмітити транспорт міді, мобілізацію сироваткового заліза для кровотворення, регулятор рівня біогенних змін тощо [83, 94, 233]. Церулоплазмін володіє антиоксидантною властивістю (екзогенний антиоксидант), проявляє дезінтоксикаційну функцію, бере участь у синтезі гемоглобіну, попереджує розвиток алергічних реакцій [248]. Найбільше підвищення церулоплазміну відмічено у хворих на дисемінований та інфільтративний туберкульоз у фазі розпаду [83, 233, 248]. При цьому за даними Г. О. Камінської і співавт. [82] тест визначення церулоплазміну поступається лише гаптоглобіну.

Трансферин (Тф) – глікопротеїд, основна функція якого транспорт заліза із тканин депо у тканини мішені, де воно використовується для синтезу різних металопротеїдів. Основна кількість заліза сироватки крові пов'язана з трансферином і цим білком транспортується в певні органи та клітини. Цей металофермент є білком «гострої» фази і бере участь в окисно-відновних процесах, впливає на імунологічну реактивність організму [22, 82, 83]. Водночас, в сучасній літературі малочисленими є роботи, які присвячені біохімічним особливостям при хіміорезистентному туберкульозу в дітей і підлітків.

У наш час, не викликає сумніву, що стан імунологічної реактивності у значній мірі визначає перебіг та наслідки багатьох захворювань у тому числі й туберкульозу [56, 92, 93, 125, 146, 183, 209, 235, 236, 240–246, 262, 268]. Значний його ріст, який фіксується сьогодні (в тому числі збільшення кількості хворих на хіміорезистентний туберкульоз), вказує на недостатність механізмів імунного захисту, головна роль в реалізації яких належить широкому спектру ефекторних клітин адаптивного імунітету (Т- і В- лімфоцити) та природної резистентності (фагоцити, натуральні кілери) [27, 37, 60, 108, 189, 209] .

Більшість робіт свідчать про те, що у дорослих, хворих на активний туберкульоз органів дихання, відмічається вторинний імунодефіцит. При цьому встановлено кореляційний зв'язок між ступенем імунодефіциту та гостротою туберкульозного процесу [92, 93, 125, 146, 174, 183, 209, 235, 236, 240–246, 262, 268]. На думку Е. Ф. Чернушенко [241–243] при туберкульозі здебільшого має місце несправжній дефіцит Т-клітин, про що свідчать результати реакції спонтанного розеткоутворення. Вона виявляє лише наявність Т-лімфоцитів з неспецифічними рецепторами на експресію яких можуть впливати різні чинники. У цих хворих, водночас, спостерігається збільшення кількості «іmunних»–РУК з еритроцитами барана, які навантажені туберкуліном. Цей, так званий, Т-клітинний дефіцит (з неспецифічними рецепторами) є захисною реакцією організму, яка скерована на збільшення числа клітин, які експресують специфічні рецептори [27, 261].

При визначенні кількості іmunних-РУК, встановлено, що у хворих на активний туберкульоз відбувається значне збільшення числа іmunних розеткоутворюючих клітин (І-РУК) в периферичній крові і зменшення функціональної їх активності (РБТЛ з ППД-Л), порівняно зі здоровими та з особами з неактивним специфічним процесом [44, 241–244, 255, 293]. За даними К. Ф. Чернушенко і співавт. [245, 246] ступінь вираженості бластоутворення лімфоцитів з туберкуліном (РБТЛ з РРД) знаходяться у

зворотній залежності з гостротою та розповсюдженістю туберкульозного процесу [180]. Публікуються роботи, які свідчать про збільшення кількості В-лімфоцитів та порушення функціонального їх стану у хворих на активний туберкульоз у вигляді дисімуноглобулінемії та підвищення рівня ЦІК, особливо при хронічних його формах [95, 108, 122, 139, 174, 182, 234, 243–248, 258, 266, 291, 304]. Показники імунної системи залежить від форм туберкульозного процесу, його розповсюдженості та активності як у дорослих, так і в дітей [15, 65, 73, 74, 151, 169, 183, 188].

У наукових роботах доведено, що стійкість МБТ до протитуберкульозних препаратів негативно впливає на перебіг специфічного процесу і призводить до більш вираженого пригнічення показників імунної системи в дітей та підлітків [91, 121]. За даними Б. Е. Бородулиной і співавт. [21] та І. Л. Платоновой і співавт. [189] при хіміорезистентному туберкульозу в дітей і підлітків спостерігається порушення популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів, при цьому доведено зниження рівня $CD4^{+}$, $CD27^{+}$, зростання рівня $CD16^{+}$, пригнічення Т-клітинної ланки лімфоцитів, дисбалансу регуляторних субпопуляцій лімфоцитів та зниження специфічного протитуберкульозного імунітету.

Аналіз показав, що більшість робіт, присвячені результатам імунологічних досліджень у дорослих, хворих на активний туберкульоз, залежно від чутливості збудника. Немало робіт присвячені імунодіагностиці туберкульозу в дітей та підлітків, зумовленому чутливими МБТ до антимікобактеріальних препаратів [15, 21, 147, 105, 147, 165, 166, 196, 302], проте недостатньо вивчено стан імунної системи при хіміорезистентному туберкульозі [21, 91, 166, 189].

Водночас, немає робіт, де наведені результати порівняльної оцінки популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів, не визначена діагностична їх значимість для встановлення активності, ефективності лікування та прогнозування перебігу специфічного процесу, при інфікуванні в дітей і підлітків резистентними штамми МБТ.

Таким чином, аналіз літературних даних показав, що імунологічні методи дослідження широко використовуються у практиці для оцінки стану імунної системи, визначення етіології і активності легеневої патології. Разом з тим, у літературі є недостатньо робіт, які б характеризували рівень імунної системи в дітей різного віку, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, не визначена відмінність показників імунної системи залежно від чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів, не вивчена діагностична цінність імунологічних досліджень.

1.3 Ефективність лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз

Хіміотерапія – основний метод лікування хворих на туберкульоз різних органів і систем. Впровадження в лікувальну практику етіотропних протитуберкульозних препаратів змінило прогноз у хворих на туберкульоз. Значно зменшилась смертність від цієї недуги. Стало можливим вилікування тяжких форм цього захворювання, особливо у пацієнтів, які були інфіковані чутливими штамами МБТ до АМБП [36, 63, 103, 151, 168, 175, 278].

Однією з головних причин невиліковності туберкульозу є медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до основних антибактерійних препаратів [98, 102, 155, 180, 284, 291]. Розробка найбільш ефективних методів хіміотерапії була головним завданням фтизіатрії протягом останніх десятиліть. Після появи множинної медикаментозної стійкості розроблені режими хіміотерапії для хворих різних груп [127, 128, 140, 164, 200, 220, 292, 294]. Для пацієнтів з високим ризиком резистентності збудника використовують режими, що складаються з комбінації АМБП основного і резервного ряду, для лікування випадків туберкульозу з підтвердженої множинної медикаментозної стійкості МБТ – тривалі режими хіміотерапії з ПТП резервного ряду [58, 127, 128, 177, 227, 238, 239].

Лікування дітей і підлітків з стійким туберкульозом складає великі труднощі, оскільки у більшості з них виявляється полірезистентність МБТ (стійкість до 2-х і більш хіміопрепаратів), при цьому значне місце займає множинна медикаментозна стійкість. Використовуючи основні протитуберкульозні препарати, до яких збережена чутливість, а також резервні і комбіновані препарати, вдається добитися позитивних результатів у більшості хворих [102, 127, 155, 180, 229, 231 265, 276, 285, 331].

Лікування хворих, які виділяють мультирезистентрії МБТ, відрізняється за тривалістю, потребує включення у режим хіміотерапії протитуберкульозних препаратів 2 ряду і антибіотиків широкого спектру дії, активних у відношенні МБТ, та коштує у 100 разів дорожче, ніж хворих із чутливим збудником [286, 287]. Отже, підвищення ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз є актуальним і одним із найскладніших завдань сьогодення у фтизіатрії. Особливо гостро постає питання лікування мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) і його різновиду – туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ) [317, 323].

Лікування дітей та підлітків, хворих на мультирезистентний туберкульоз відбувається відповідно нормативів МОЗ [127]. Запропонований режим хіміотерапії – стандартний для лікування дорослих пацієнтів та дітей, але застосування даного режиму дітям та підліткам має ряд проблем. Зараження дітей стійкими мікобактеріями до основних та резервних препаратів робить неможливим застосуванням комбінацію 6 препаратів до яких збережена чутливість; деякі препарати резерву (офлоксацин, циклосерин, капреоміцин, рифабутин) протипоказані дітям до 12 років, а застосування фторхінолонів обмежена в терміні 3 місяців [158–160, 320, 332].

У зв'язку з тим, що серед хворих на МР ТБ та РР ТБ у складі режимів хіміотерапії фторхінолони є єдиною групою ПТП II ряду, що мають бактерицидну дію на МБТ, один із них обов'язково має бути включений у режим лікування упродовж усього основного курсу хіміотерапії (ОКХТ), що триває не менш ніж 24 місяці. Отже, лікування хворих на МР ТБ та РР ТБ є

тривалим та комплексним, що обумовлює відбір у склад режиму хіміотерапії не тільки високоефективних ПТП, але й таких, що мають добру переносимість [58, 63, 103, 127, 135, 229, 231, 251, 256].

Останні роки постійно проводиться удосконалення схем лікування хіміорезистентного туберкульозу [128, 168, 175, 234, 239, 253]. З цією метою для підвищення ефективності комплексної хіміотерапії хворих на туберкульоз поряд з пошуками нових схем етіотропних терапій ведуться розробки диференційованого застосування патогенетичних середників [17, 69, 202, 166, 274, 275, 319].

Крім протитуберкульозних препаратів, спрямованих на пригнічення МБТ, в лікуванні туберкульозу застосовується низка неспецифічних засобів, що впливають на перебіг специфічного запалення, підвищують опірність організму, поліпшують обмін речовин, прискорюють репаративні процеси [11, 25, 39, 131, 159, 252].

Протизапальну терапію у поєднанні з етіотропними середниками рекомендують при наявності значних ексудативно-пневмонічних реакцій та специфічної гіперсенсibiliзації [227, 271, 309]. До неї відносять кортикостероїдні препарати та протизапальні середники негормонального походження. У патогенезі туберкульозу легень, його рецидиву та ускладнень важливе значення має порушення мікроциркуляції [42, 61, 62]. При цьому спостерігаються суттєві зміни реологічних властивостей крові, котрі проявляються не тільки в зоні запалення, але і в системі мікроциркуляції в цілому. Зокрема, за даними І. Б. Стружка, Н. А. Волобоєва [202] туберкульоз органів дихання супроводжується констрикцією артеріол, дилатацією венул, зменшенням діаметру капілярів, сповільненням швидкості кровообігу, утворенням в мікросудинах агрегатів із формених елементів крові. Перебудова судин відбувається і в альвеолярній тканині, в плеврі, стінках бронхів. Порушення мікроциркуляції органів і тканин суттєво погіршує репаративні процеси в організмі, гальмує загоєння специфічного запалення, нерідко призводить до значних фіброзно-склеротичних змін в легенях [61].

Зокрема, за даними І. Р. Гомоляко і співавт. [42] трентал в експериментальних умовах істотно підвищує повітряність паренхіми легень, у зв'язку із зменшенням вираженості моноклеарної інфільтрації міжальвеолярних перепон, що сприяє підвищенню ефективності лікування. Як ангіопротекторний препарат впродовж останніх років застосовують актовегін (солкосерил) у лікуванні остеоартрозу [67], туберкульозу органів дихання [52, 68, 69].

Відомо, що туберкульоз відноситься до імунозалежних хвороб, в патогенезі якого суттєве значення має порушення Т-ланки імунної системи [15, 56, 92, 93, 125, 146, 183, 209, 235, 236, 240–246, 255, 261, 290, 293, 304]. Специфічний імунітет (набутий чи штучний) при туберкульозі має відносний характер. Стан після вакцинації БЦЖ, або перенесеного захворювання не визнає абсолютної стійкості до МБТ. Захисний бар'єр імунної системи може бути зруйнованим. Це залежить від характеру антигенного впливу, типу збудника, його вірулентності, масивності, від стану макроорганізму (нервової та ендокринних систем, характеру обмінних процесів, стану Т-, В- клітинного захисту, наявності первинного чи вторинного імунодефіцитів) та дії на нього ряду шкідливих факторів, що ведуть до виснаження організму й формування імунодефіцитних станів, як передумови розвитку туберкульозу. Такі особливості імунної відповіді, як специфічність та інтенсивність, вкрай важливі для практичної медицини і широко використовуються для диференціальної діагностики, визначення активності, поширеності туберкульозного процесу, оцінки стану хворого на різних етапах лікування та його ефективності, обґрунтованого підходу для застосування цілеспрямованої імунокорегуючої терапії. [15, 28, 66, 74, 75, 84, 163, 240–246].

Доведено, що динаміка клініко-рентгенологічних проявів туберкульозу в процесі хіміотерапії корелює з динамікою імунологічних показників [28, 74, 91]. Є також роботи, які свідчать про можливість впливу на перебіг туберкульозного процесу імунокорегуючих середників, серед яких є і

препарати тимусу [142, 143, 250]. Головним показом для призначення імуномодуляторів дослідники вважають наявність вторинного імунодефіциту, що підтверджується визначенням стану клітинного імунітету, співвідношенням окремих субпопуляцій Т-клітин та їх функціональною активністю [15, 28, 66, 74, 75, 84, 96, 142, 143, 163, 240–246].

Імунотропний засіб може чинити вибірккову дію на відповідний компонент імунітету, але кінцевий ефект його впливу на імунну систему завжди буде багатогранним [28, 35]. Пов'язано це з тим, що головними регуляторами імунітету, опосередкованими діями на імунну систему як специфічних, так і неспецифічних стимулів, є цитокіни, а вони виявляють велику кількість і різноманітність ефектів на імунну систему. До цієї пори не виявлено цитокінів з суворо специфічною дією. Такі особливості функціонування імунної системи роблять практично неможливим існування імуотропного засобу з абсолютно селективною кінцевою дією на імунітет [35, 37, 96, 161, 235]. У сучасній літературі з'явилися публікації про доцільність індивідуальної чутливості лімфоцитів хворого при преінкубації клітин з даними середниками *in vitro* [142, 143].

Одним із препаратів, що використовується в патогенетичній терапії різних захворювань у дорослих є аргініл-а-аспартам-лізіл-валил-тирозил-аргінін, який умовно названо ТриАЛ. Він являє собою синтетичне похідне гормону тімопоетіна. Успіх ТриАЛ багато в чому визначається його походженням (препарат третього покоління на основі синтетичних гормонів імунітету), детальним дослідженням механізму дії і чітким обґрунтуванням до клінічного застосування [43, 77, 109].

Успішно продемонстрована клінічна ефективність ТриАЛ при хронічному бронхіті [81], артеріальної гіпертензії у поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень [109], гепатиті С із супутньою кріоглобулінемією [43], инфекционных и онкологических заболеваниях [77] тощо. Професором Н. А. Дідковським [77] вперше було виявлено інтерферон-індукуючу властивість ТриАЛ, що послужило ще однією

підставою для його застосування при опортуністичних інфекціях. Виявилося, що після курсу терапії ТриАЛ у більшості хворих в 2–6 разів збільшилася вірус-індукована продукція ІФН-а (раніше знижена) і в 2–4 рази – мітогенстимульована продукція ІФН- γ , в тому числі у відповідь на ФГА. Препарат легко переносився, його прийом супроводжувався вираженими позитивними зрушеннями за даними тестів імунологічного обстеження у хворих з початково зміненими показниками імунітету.

ТриАЛ добре поєднувався з терапією, застосовуваної для лікування супутніх захворювань (ІХС, захворювання шлунково-кишкового тракту, обструктивні захворювання легенів). Більш того, в ряді випадків відзначався синергізм у дії препаратів (при комбінації з протизапальними препаратами, з препаратами, знижують холестерин, та ін.) [109].

Аналіз отриманих даних щодо впливу ТриАЛ на стан імунного статусу хворих опортуністичними інфекціями показує, що препарат стимулює фагоцитарне і Т-клітинну ланку імунітету, посилює елімінування ЦВК і не робить алергізуючої дії.

Позитивний вплив ТриАЛ на показники імунної реакції у хворих супроводжувалося його вираженою дією на клінічний перебіг інфекційного процесу. Отримані дані переконливо свідчать про те, що ТриАЛ посилює антитоксичну базисну терапію поліорганної патології та супутніх захворювань, що виражається в скороченні періоду проявів окремих клінічних синдромів. пептидний препарат ТриАЛ є ефективним імуномодуючим засобом в плані відновлення як клітинної (підвищення вмісту CD4⁺ хелперів та CD8⁺ супресорів) так і гуморальної (зниження рівнів Ig A, Ig M, ЦІК та підвищення – Ig G) ланок імунітету [81, 84].

Таким чином, аналіз літературних джерел показав, що в сучасній медичній літературі більшість робіт присвячені клінічним особливостям хіміорезистентного туберкульозу у дорослих. Водночас, відсутні роботи, які висвітлювали б особливості перебігу цієї недуги в дітей та підлітків в аспекті мікробіологічних, клініко-рентгенологічних, біохімічних та імунологічних

досліджень для удосконалення діагностики і лікування специфічного процесу, зумовленого резистентними штамми збудника. Також відсутні дані про застосуванні ТриАЛ при хіміорезистентному туберкульозі в дітей і підлітків.

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛУ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ, МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ, ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ДІТЕЙ

2.1 Загальна характеристика матеріалу власних спостережень

Всього було обстежено 535 пацієнтів хворих на туберкульоз органів дихання. Діти до 14 років визначені як «діти» (279), та діти 15-17 років, як «підлітки» (256). Частота виявлених контактів у дітей, що захворіли на туберкульоз, залежно від періодів обстеження (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Частота виявлених контактів у дітей, що захворіли на туберкульоз, залежно від періодів обстеження

Групи обстеже- них	Періоди				Всього	
	І період (2000–2005 рр.)		ІІ період (2006–2010 рр.)			
	абс. ч. хворих	виявлено контактів	абс. ч. хворих	виявлено. контактів	абс. ч. хворих	виявлено контактів
Діти	159	33 (20,7 %)	120	42 (35,0 %)*	279	75 (26,9 %)
Підлітки	144	26 (18,0 %)	112	28 (25,0 %)	256	54 (21,0 %)
Виявлено контактів	59 (19,1 ± 0,5) %		70 (30,2 ± 0,7) %*		129 (24,1 ± 0,4) %	

Примітка. * – різниця достовірна стосовно щодо І періоду ($p < 0,05$).

Серед цих дітей і підлітків 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.

Для визначення розповсюдженості, частоти, структури первинної медикаментозної резистентності, а також особливостей клінічного перебігу хіміорезистентного туберкульозу із загальної кількості обстежених дітей до 14 років (279) і підлітків від 15 до 17 років (256) 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 з них дітей 28,3 % і 71,7 % підлітків) 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 АМБП, 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 рр., 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.

Для встановлення особливостей перебігу, діагностики і лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання із загальної кількості обстежених пацієнтів (535) було відібрано 215 дітей бактеріовиділювачів (29,8 % – 64 дітей; і 70,2 % – 151 підлітків), яким проведено комплексне клініко-рентгеномографічне, мікробіологічне, загально-лабораторне,

імунологічне та біохімічне обстеження. Хворі лікувались у період з 2000 по 2013 рр. у дитячих протитуберкульозних стаціонарах Західного регіону України, зокрема: в Львівському регіональному лікувально-діагностичному фтизіопульмонологічному центрі, ТМО «Фтизіатрія» Волинської області, ОТМО «Фтизіатрія» Закарпатської області, ТМО «Фтизіатрія», Рівненської Тернопільської областей, СТМО «Фтизіатрія» Чернівецької області.

Туберкульоз, при якому в хворих спостерігали резистентність до одного або більше антимікобактеріальних препаратів (АМБП), у подальшому трактували як хіміорезистентний, а при збереженій чутливості МБТ до АМБП – як «чутливий». При цьому пацієнти, які страждали на хіміорезистентний туберкульоз, становили основну групу (30 дітей та 76 підлітків), а хворі на туберкульоз органів дихання, що виділяли штами МБТ із збереженою чутливістю до АМБП, складали контрольну групу (34 дитини та 75 підлітків).

Таблиця 2.2

Розподіл хворих на групи

Обстежені хворі	Діти (до 14 років)		Підлітки (15–17 років)		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хіміорезистентний туберкульоз (основна група)	30	28,3	76	71,6	106	49,3
«Чутливий» туберкульоз (контрольна група)	34	31,2	75	68,8	109	50,7
Всього	64	29,8	151	70,2	215	100,0

Як в основній (30) так і у контрольній (34) групах хворих дітей пік захворювання спостерігали у віці від 2–3 років (20,0 % в основній групі і 20,6 % – контрольній), потім – у вікових групах 10–11 рр. (16,7 % і 14,7 %), 12–13 рр. (20,0 % і 26,5 %) і найбільше у 14 р. (33,4 % і 26,5 %, відповідно, рис. 2.1 а). В інших вікових групах хіміорезистентний туберкульоз констатували у поодиноких випадках.

Разом з тим, хіміорезистентний туберкульоз у 2 рази частіше діагностували у 17 річних підлітків (50,0 %), ніж у 15 р. (22,4 %) і 16 р. (27,6 %, рис. 2.1 б). У контрольній групі захворюваність на «чутливий» туберкульоз була майже однаковою в обстежених вікових групах підлітків (28,0 %, 36,0 % і 36,0 %). Серед хворих на туберкульоз переважали дівчата (70,0 % і 61,8 % в основній групі та 52,0 % і 56,0 % у контрольній).

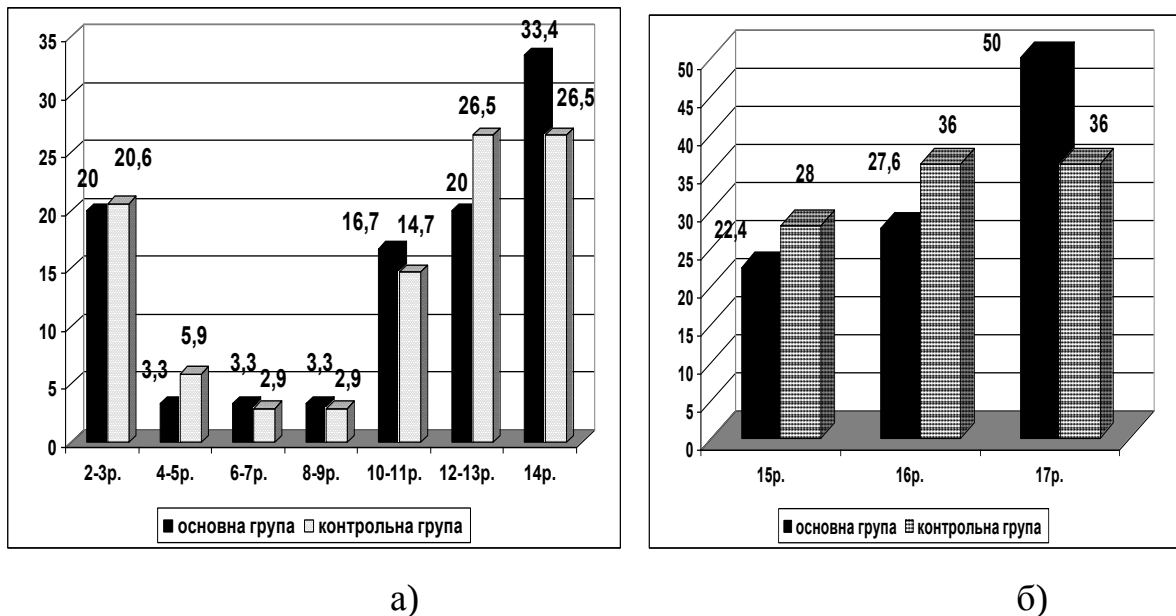


Рис. 2.1. Вікова структура хворих дітей (а) і підлітків (б) в %

При хіміорезистентному туберкульозі в дітей частіше діагностували інфільтративну та дисеміновану форми специфічного процесу (40,0 % і 26,7 %), а у контрольній групі – первинний туберкульозний комплекс та інфільтративний туберкульоз (38,2 % і 26,5 %), ніж інші клінічні форми специфічного процесу. Проте, у основній групі дітей, на відміну від контрольної, у 3 (10,0 %) хворих виявляли казеозну пневмонію. Розподіл за клінічними формами специфічного процесу наведено в табл. 2.3

Таблиця 2.3

Клінічні форми туберкульозу в дітей (до 14 років)

Клінічні форми туберкульозу	Основна група (n = 30)		Контрольна група (n = 34)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Первинний туберкульозний комплекс	3	10,0 *	13	38,2
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	1	3,3	4	11,8
Інфільтративний туберкульоз	12	40,0 *	9	26,5
Казеозна пневмонія	3	10,0 *	-	-
Дисемінований туберкульоз легень	8	26,7	8	23,5
Туберкульоз легень і ЦНС	3	10,0		
Всього	30	100,0	34	100,0

Примітка. * – різниця достовірна стосовно контрольної групи ($p < 0,05 - 0,01$).

У підлітків, хворих на туберкульоз, як в основній так і в контрольній групах частіше констатували інфільтративну (36,8 % і 53,3 %, $p > 0,05$) та дисеміновану (42,1 % та 36,0 %, $p > 0,05$) форми туберкульозу (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Клінічні форми туберкульозу у підлітків (15 - 17 років)

Клінічні форми туберкульозу в підлітків	Основна група (хіміорезистентний туберкульоз)		Контрольна група (хворі із береженою чутливістю МБТ до АМБП)	
	абс.ч. (n)	%	абс.ч. (n)	%
Первинний туберкульозний комплекс	2	2,6 *	7	9,3
Інфільтративна	28	36,8	40	53,3
Казеозна пневмонія	14	18,4*	1	1,3
Дисемінована	32	42,1	27	36,0
Всього	76	100,0	75	100,0

Примітка.* – різниця достовірна стосовно контрольної групи ($p < 0,05$).

Разом з тим, при хіміорезистентному туберкульозі, на відмінну від «чутливого», в 14,2 разу частіше діагностували казеозну пневмонію і в 1,2 разу частіше – дисеміновану форму специфічного процесу ($p < 0,05$). У контрольній групі у 3,6 разу частіше спостерігали первинний туберкульозний комплекс ($p < 0,01$).

2.2 Методи обстеження, діагностики та лікування

Комплексне обстеження хворих складалось із обов'язкового мінімуму діагностичних обстежень (анамнестичні, загальні клінічні та лабораторні, рентгенологічні дослідження, туберкулінодіagnostика, мікробіологічне обстеження мокротиння з визначенням тесту медикаментозної чутливості) і спеціальних методів обстеження (визначення стану Т- і В-клітинного та імуноспецифічного імунітету, рівня гаптоглобіну, церулоплазміну, трансферину у сироватці) у динаміці в процесі лікування хворих.

Для вивчення рентгенологічних особливостей туберкульозу органів дихання в дітей та підлітків залежно від чутливості штамів МБТ до АМБП проводили: оглядову рентгенографію у прямій та бокових проекціях 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).

Мікробіологічне дослідження включало: виявлення МБТ у мокротинні методом мікроскопії мазка, посіву матеріалу на середовище Левенштейн-Йєнсена 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.

Всім хворим здійснювали дослідження на наявність мікобактерій туберкульозу в мокротинні шляхом прямої мікроскопії та посіву матеріалу на середовище Левенштейна-Йєнсена і Фіна-2 двічі до лікування з повторенням цих досліджень через кожний місяць на тлі терапії

Результати бактеріоскопії при забарвленні мазка мокротиння за Ціль-Нільсеном показано в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

**Оцінка результатів бактеріоскопії при забарвленні мазка
мокротиння за Ціль-Нільсеном**

Кількість КСБ бактерій у мазку	Кількість полів зору	Результат	Оцінка ступеня обсіменіння та форма відповіді
Відсутні	300	негативний	КСБ не виявленні у 300 п/зору
1–3 КСБ	300	негативний	КСБ не виявленні у 300 п/зору
4–9 КСБ	100	позитивний	Вказати точне число КСБ (4–9) КСБ на 100 п/зору
10–99 КСБ	100	позитивний	1+(від 10 до 99 КСБ на 100 п/ зору)
1–10 КСБ	В полі зору	позитивний	2+(1–10 КСБ у п/зору в 50 п/зору
Більше – 10	В полі зору	позитивний	3+(більше 10 у п/зору в 20 п/зору

Визначення стійкості МБТ до АМБП проводили методом пропорцій згідно наказу МОЗ України № 45 від 6.02.2002 [126].

Згідно Наказу МОЗ України № 620 від 4.09.2014 [127] хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) – це форма ТБ, при якій пацієнт виділяв МБТ, резистентні до одного або більшої кількості ПТП, що підтверджено лабораторним методом з визначенням ТМЧ. Розрізняли

наступні види медикаментозної резистентності МБТ: монорезистентність, полірезистентність, мультирезистентність та розширену резистентність.

Оцінка результатів мікробіологічного дослідження мокротиння наведена у табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Оцінка результатів культурального дослідження мокротиння на наявність мікобактерій

Кількість вирослих колоній	Оцінка результату	характеристика
немає росту	негативний	
1–19 колоній	позитивний	поодинокі колонії (невелике бактеріовиділення)
20–100 колоній	1 +	Помірне бактеріовиділення
100 –200 колоній	2 +	масивне бактеріовиділення
200–500 колоній	3 +	
більше 500 колоній (суцільний ріст)	4 +	
проріст банальною мікрофлорою	проріст (посів повторити)	

Подалі визначали рівень «гострофазних» білків у сироватці крові: гаптоглобіну (ГП), трнсферину (Тф) і церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові. Рівень гаптоглобіну встановлювали ріваноловим методом за З. Я. Прохуровською, Б. Л. Мовшович [83, 171], рівень трансферину за методикою Ю. О. Илька і співавт. [83, 171] кількість церулоплазміну за модифікованим методом N. A. Rawin [83, 171], наведені наведені у монографії В. С. Камишнікова (2013). Ці дослідження проведені у 40 (37,8 %) хворих основної групи (17 дітей та 23 підлітків) і у 48 (44,0 %) – контрольної групи (34 дітей і 75 підлітків).

Дослідження особливостей Т-клітинного захисту у хворих на туберкульоз дітей різного віку проводили на підставі вивчення популяційного і субпопуляційного складу 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

імуофлюоресценції з використанням анти-CD-моноклональних антитіл з подальшою ідентифікацією поверхневих структур лімфоцитів на проточному цитофлуориметрі FACScan BD Bioscience, США у ліцензованій медичній лабораторії «ДІЛА». Ці дослідження здійснили у 37 (34,9 %) хворих основної групи (12 дітей і 25 підлітків) та в 36 (33,0 %) – контрольної групи (13 дітей і 23 підлітків).

Стан В-системи імунітету вивчали за кількістю CD19+, рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та рівнем імуноглобулінів: IgA, IgM і IgG. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали методом у модифікації К. А. Максимович, В. В. Желтвай [108], IgA, IgM, IgG за методикою простої радіальної імунодифузії G. Mancini [304]. Ці дослідження здійснені у 34 (32,1 %) пацієнтів основної групи (12 дітей і 22 підлітки) і у 36 (33,0 %) – контрольної групи (13 дітей і 23 підлітки).

Для вивчення туберкулінової чутливості у хворих використовували внутрішньошкірну пробу Манту з 2 ТО ППД-Л, реакцію імунного розеткотворення клітин (І-РУК), реакцію бласттрансформації лімфоцитів з туберкуліном (РБТЛ з ППД-Л). Вивчення туберкулінової алергії *in vivo* та *in vitro* проводили: туберкулінодіагностику – всім хворим, І-РУК, РБТЛ з ППД-Л – 34 (32,1 %) хворим основної групи (13 дітей і 21 підлітків) і 34 (31,2 %) – контрольної групи (15 дітей і 19 підлітків).

Реакцію Манту з 2 ТО ППД-Л здійснювали згідно «Інструкції по застосуванню туберкулінових проб» [79]. Серед позитивних туберкулінових проб у хворих було виділено: слабопозитивну (папула розміром 5–11 мм), інтенсивну (папула розміром 12–16 мм) і гіперергічну (папула розміром 17 мм і більше, папула з везикулами та некрозом) пробу Манту з 2 ТО ППД-Л.

Реакцію імунного розеткоутворення (І-РУК) проводили за методикою Г. А. Вахідової [27], реакцію бласттрансформації лімфоцитів з туберкуліном (РБТЛ з ППД-Л) за мікрометодом М. П. Григор'євої та І. І. Копелян [44], які наведені в монографії К. Ф. Чернушенко і Л. С. Когосов [243].

Для підвищення ефективності комплексної терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз до АМБТ долучено ТриАЛ. Цей препарат призначали після отримання 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). Були сформовані дві групи хворих: 1-а група (22 особи) одержувала лише АМБП відповідно тесту медикаментозної чутливості; 2-а (23 особи) – АМБП і ТриАЛ. Цей препарат вводили підшкірно по 1,0 мл (50 мг) через день до 10 ін'єкцій на курс лікування.

Діючою речовиною препарату ТриАЛ є гексапептид з молекулярною масою 836 D. ТриАЛ має імунорегулюючу, детоксикаційну та гепатопротекторну дію, сприяє інактивації 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.

Протягом швидкої фази, тривалість якої досягає 2–3 доби, проявляється перш за все детоксикаційний ефект препарату – підсилюється антиоксидантний захист організму шляхом стимуляції продукції церулоплазміну та лактоферину, підвищується активність каталази. ТриАЛ нормалізує перекисне окислення ліпідів, пригнічує розпад фосфоліпідів клітинної мембрани та синтез арахідонової кислоти з подальшим зниженням рівня холестерину крові та продукції медіаторів запалення. При токсичному та інфекційному ураженнях печінки ТриАЛ попереджує цитоліз, знижує активність трансаміназ та рівень білірубину в сироватці крові. Протягом середньої фази, яка починається через 2–3 доби і триває до 7–10 діб, відбувається посилення реакцій фагоцитозу. Внаслідок активації фагоцитозу можливе незначне загострення вогнищ хронічного запалення, які підтримуються за рахунок персистенції вірусних, або бактеріальних

антигенів. Повільна фаза дії препарату, яка починається на 7–10 добу і триває до чотирьох місяців, полягає в нормалізації основних показників клітинного та гуморального імунітету: відновленні імунорегуляторного індексу, збільшенні продукції специфічних антитіл, тощо.

Основними критеріями, що дозволяли оцінити ефективність лікування хворих були: термін ліквідації симптомів інтоксикації, розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін, термін припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин розпаду, нормалізація загально-лабораторних, біохімічних та імунологічних показників.

2.3 Методи статистичної обробки власних досліджень

Статистична обробка матеріалу включала визначення середньо-арифметичного (M), середньо-квадратичного відхилення σ , середньої помилки m , показника достовірності t та різниці достовірності P за таблицею Ст'юдента, наведеною в монографії С. Н. Лапач і співавт. [102]. Результати досліджень обробляли за параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики із застосуванням t -критерію Ст'юдента-Фішера, Уїлконсона-Уїтні за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297 на персональному комп'ютері IBM програмою Excel за рекомендаціями Лапач С. Н. [102].

Таким чином, кількість спостережень достатня, групи сформовані коректно, методи досліджень сучасні та дозволяють об'єктивно оцінити і реалізувати мету та завдання досліджень, при цьому комплексне клініко-рентгенологічне, мікробіологічне, імунологічне, біохімічне обстеження дітей різного віку, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, буде сприяти вдосконаленню діагностики та лікування цієї недуги.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕНOSTІ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ДІТЕЙ

3.1 Частота і характер хіміорезистентного туберкульозу серед дітей західного регіону України

Всього 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.

Для вивчення поширеності, частоти та структури первинної медикаментозної резистентності серед дітей і підлітків, які проживають в областях західного регіону України, проведені клініко-рентгенологічні та лабораторні обстеження у 215 пацієнтів, із них 106 хворих на хіміорезистентний туберкульоз (основна група): 30 (28,3 %) дітей (від 0 до 14 р.) і 76 (71,7 %) підлітків (15–17 рр.). Контрольна група (109 хворих) складалась із 34 (31,2 %) дітей та 75 (68,8 %) підлітків, хворих на туберкульоз, які виділяли штами МБТ чутливі до АМБП. Пацієнти лікувались у дитячих протитуберкульозних стаціонарах західного регіону України протягом 2000–2013 рр.

В основній групі дітей віком від 1 до 2 років було 3 (10,0 %), 3–4 р. – 3 (10,0 %), 5–6 р. – 1 (3,3 %), 7–8 р. – 1 (3,3 %), 9–10 р. – 2 (6,7 %), 11–12 р. – 8 (26,7 %), 13–14 р. – 11 (40,0 %). У контрольній групі в 1,6 разу переважали діти у віці 5–6 р. (5,3 % проти 3,3 %, $p<0,05$) і 13–14 р. (63,2 % проти 40,0 %, $p<0,05$). Не виявляли «чутливий» туберкульоз у дітей віком 1–2 р. і 7–8 р. і майже з однаковою частотою констатували у віці 3–4 р. та 9–10 р. При порівняльній оцінці вікової структури підлітків встановлено, що у віці 15 років в 1,8 разу рідше хворіли підлітки основної групи, ніж контрольної (14,5 % проти 28,0 % $p<0,05$), у 16 років – майже з однаковою частотою (36,8 % проти 36,0 %, $p>0,05$) і у віці 17 років в 1,4 разу частіше захворювали підлітки основної групи (48,7 % проти 36,0 %, $p<0,05$). Отже, найчастіше хіміорезистентний туберкульоз виявляли в дітей віком від 11 до 14 років (66,7 %), серед підлітків – у 17 років (48,7 %). У дитячому віці хлопці (43,3 %) і дівчата (56,7 %) хворіли майже з однаковою частотою, а в підлітковому – переважали дівчата (60,5 % проти 39,5 %, $p<0,05$).

Дослідження показали (рис. 3.1), що монорезистентність до препаратів першого ряду встановлено у 13 (43,3 %) із 30 дітей, мультирезистентність – у 6 (20,0 %), полірезистентність – у 11 (36,7 %). Отже, в дітей переважали монорезистентні та полірезистентні штами МБТ, і майже у 2,0 разу рідше констатували у них мультирезистентні штами, ніж моно- і полірезистентні ($p<0,05$).

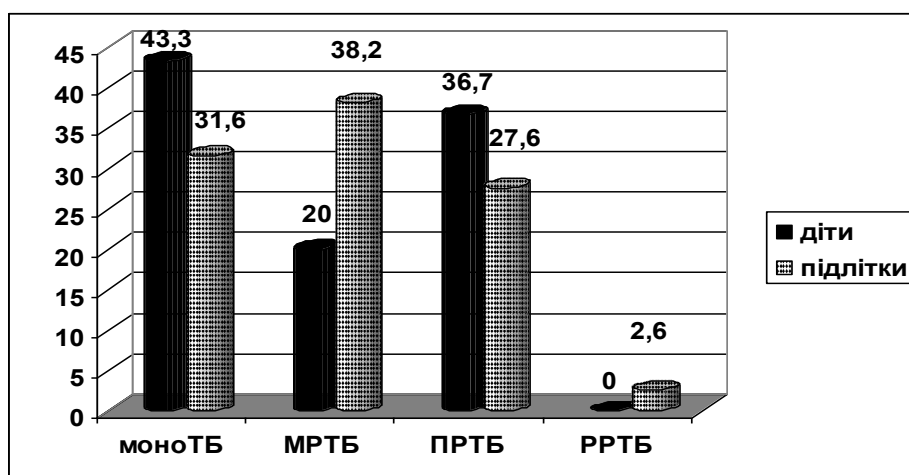


Рис. 3.1. Структура резистентності штамів МБТ у дітей та підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз: МоноТБ – монорезистентність; МРТБ – мультирезистентність; ПРТБ – полірезистентність; РРТБ – розширена резистентність

У підлітків основної групи монорезистентні штами були виявлені у 24 (31,6 %), мультирезистентні – у 29 (38,2 %), полірезистентні – у 21 (27,6 %), та розширену резистентність – у 2 (2,6 %).

Таким чином, у підлітків в 1,4 разу рідше спостерігали монорезистентність та 1,3 разу – полірезистентність, ніж у дітей. Разом з тим, мультирезистентність констатували в 1,8 разу частіше в підлітків, окрім того у 2 підлітків (2,6 %) була наявна розширена резистентність.

У дітей при монорезистентності (13 хворих) виявляли штами МБТ стійки лише до стрептоміцину (S – 76,9 %) та до ізоніазиду (H – 23,1 %). При мультирезистентності (6 хворих) спостерігали лише комбінації HRSE (66,7 %) і HRS (33,3 %). Полірезистентність (11 хворих) визначали найчастіше у комбінації препаратів HS (36,4 %) і HE (27,2 %), і двічі рідше із комбінації RS і RZ.

Профіль монорезистентності в підлітків (25 хворих) був різноманітний. Зокрема, переважали резистентні штами МБТ до стрептоміцину(S) – 52,0 %, до ізоніазиду (H) – 20,0 %, до рифампіцину (R) – 12,0 %, до етамбутолу (E) – 8,0 % і до піразинаміду (Z) – 8,0 %. У структурі мультирезистентності (28 хворих) найбільшу частку займали штами: HRS – 39,3 %, HRSE – 42,9 %, проте достовірно рідше – комбінації HR – 7,1 %, HRSZ – 7,1 %, HRSZE – 3,6 %. При полірезистентності (22 хворих) найчастіше виявляли комбінацію препаратів HS – 27,2 %, RS – 22,7 %, HES – 9,0 %. Окрім того, у двох підлітків (2,6 %) спостерігали розширену резистентність штамів МБТ до АМБП. Отже, у 8 (26,7 %) дітей і у 44 (57,9 %) підлітків виявляли структуру резистентності штамів МБТ до АМБП, яка суттєво впливала на перебіг туберкульозного процесу і ефективність лікування

При вивченні частоти резистентності до препаратів I ряду моно- і в поєднанні з іншими АМБП другого ряду було встановлено, як у дітей так і підлітків збільшення кількості варіацій резистентних штамів МБТ: зокрема в дітей до S у поєднанні з АМБП II ряду в 1,1 разу ($p>0,05$), Н – в 1,3 разу ($p>0,05$), у підлітків S – в 1,3 разу ($p>0,05$), Н – в 2,3 разу ($p<0,05$), R – в 3,7 разу ($p<0,01$), E – в 3 рази ($p<0,01$), та до Z – в 2,2 разу ($p<0,05$).

Слід відзначити, що в сучасній епідемічній ситуації серед дітей та підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, виявляли стійкість і до препаратів II ряду, причому даний показник значно вищий для групи підлітків. Зокрема, серед обстежених дітей (30 осіб) та підлітків (76 осіб), хворих на хіміорезистентний туберкульоз, найчастіше стійкість штамів МБТ визначали до етіонаміду (Et – 33,3 % дітей і 27,6 % підлітків), амікацину (Am – 13,3 % і 13,2 %), канаміцину (Km – 10,0 % і 6,6 % відповідно) і достовірно рідше до офлоксацину (Ofx – лише у і підлітків (6,6 %).

На рис 3.2 наведена частота резистентності в дітей та підлітків щодо кількості антимікобактеріальних препаратів. Встановлено, що як у дітей так і в підлітків найчастіше спостерігали резистентність до одного (43,3 % і 31,6 %), потім – до двох (21,0 % і 20,5 %) і до трьох (15,8 % і 16,4 %) АМБП. Проте в підлітків, на відмінну від дітей, збільшувалась кількість АМБП, до яких була наявна стійкість МБТ.

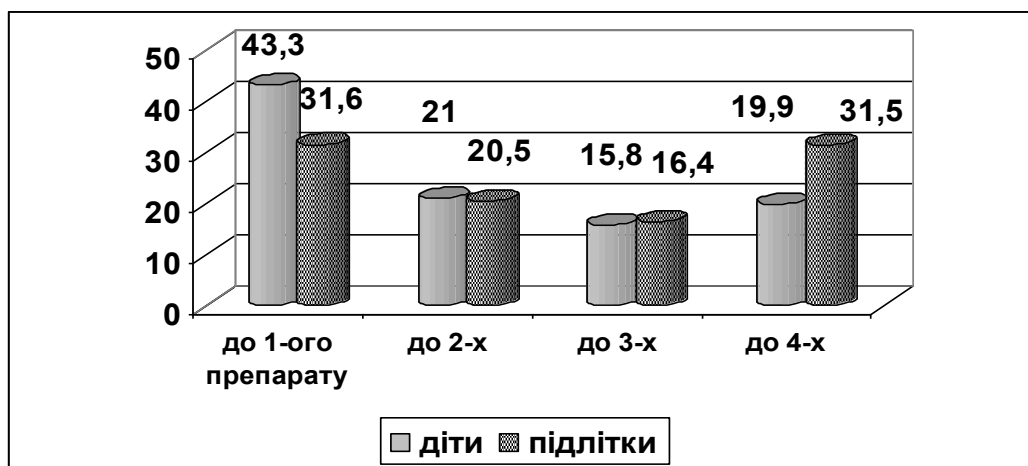


Рис. 3.2. Частота резистентності МБТ до АМБП залежно від їх кількості (%)

На рис. 3.3 наведена структура хіміорезистентних штамів МБТ у дітей із різних областей західного регіону України з якого видно, що структура первинної медикаментозної стійкості МБТ у областях є неоднорідною. Так, у Львівській області серед хіміорезистентних штамів, виділених у хворих дітей, майже в двічі переважали моно- та полірезистентні штами МБТ (43,3 % та 36,7 %, відповідно $p < 0,01$), ніж мультирезистентні (20,0 %).

У Волинській області у 50,0 % дітей із хіміорезистентним туберкульозом висівали полірезистентні штами МБТ, частка моно- та мультирезистентних – становила 33,3 % і 16,7 %, відповідно. У Рівненській у половини дітей (50,0 %) констатували мультирезистентність, у решти бактеріовиділювачів – моно- (25,0 %) та полірезистентність (25,0 %).

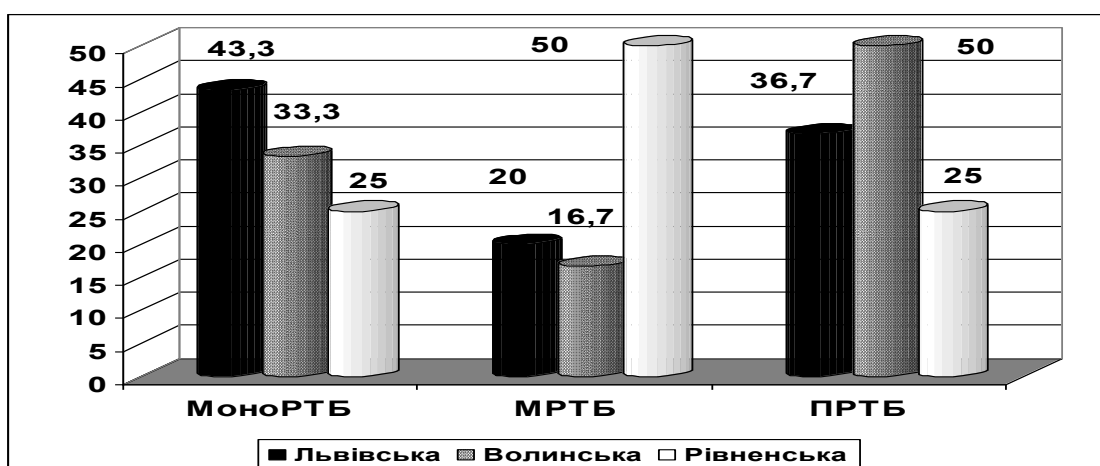


Рис. 3.3. Структура хіміорезистентних штамів МБТ виділених у дітей з областей західного регіону України (%)

Отже, серед медикаментозностійких штамів МБТ виділених у дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз, у Львівській області, переважали монорезистентні (43,3 %), в Рівненській – мультирезистентні (50,0 %), а у Волинській – полірезистентні штами МБТ (50,0 %). У Тернопільській області лише у однієї дитини (до 14 років) була виявлена монорезистентність до S,

у іншої – полірезистентність до RS. У Чернівецькій і Закарпатській областях по одній дитині з резистентністю до S (рис. 3.4).

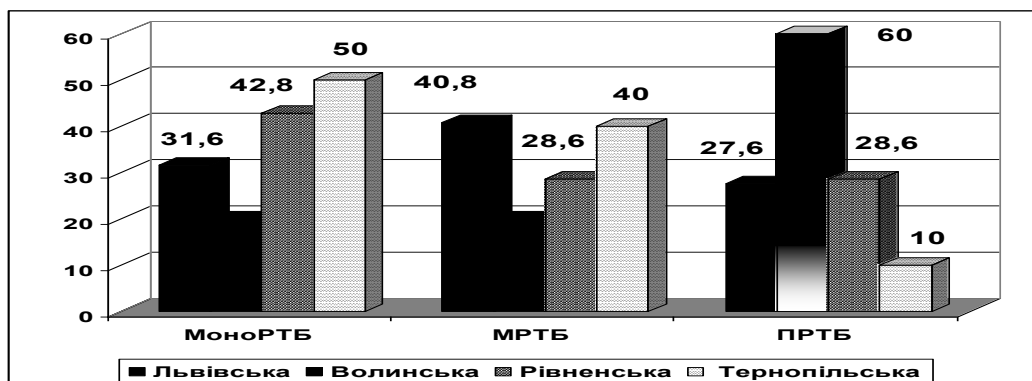


Рис. 3.4. Профіль хіміорезистентних штамів МБТ, які виділені у підлітків в західних областях України (%)

Інша структура чутливості МБТ до АМБП (рис. 3.4) констатована нами серед підлітків хворих на туберкульоз залежно від їх місця проживання. Зокрема, монорезистентні та мультирезистентні штами МБТ найчастіше виявляли серед хворих підлітків Тернопільської області (50,0 %), мультирезистентні – Львівської та Тернопільської областей переважали (40,8 % і 40,0 %), полірезистентні – Волинської області (60,0 %).

Таким чином, високий відсоток мульти- та полірезистентних штамів МБТ, який виявлений в дітей та підлітків, вказує на те, що в Західному регіоні України зберігається несприятлива ситуація з туберкульозу, як у плані лікування хворих, так і в плані розповсюдження найбільш небезпечних в епідеміологічному відношенні штамів мікобактерій туберкульозу.

Бактеріологічний моніторинг за тестом медикаментозної чутливості МБТ виділених у обстежених дітей та підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, вказує на досить високу поширеність в її структурі частки полі- та мультирезистентних штамів МБТ (сумарно до 56,7 % у дітей, 68,4 % – у підлітків), разом з тим монорезистентність констатовано у 43,3 % дітей та у 31,6 % підлітків. В структурі монорезистентності переважили резистентні штами МБТ до стрептоміцину і ізоніазиду.

На сучасному етапі епідемії туберкульозу серед дітей і підлітків, які були бактеріовиділювачами, констатували первинну медикаментозну стійкість до препаратів II ряду (етіонаміду, канаміцину, амікацину, офлоксацину), причому даний показник достовірно вищий в підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, ніж у дітей до 14 років.

У дітей Львівської та Волинської області в 1,4 разу і 1,6 разу частіше, ніж у підлітків, спостерігали наявність монорезистентних штамів МБТ, а в підлітків, які проживали у Рівненській та Тернопільській областях, достовірно частіше виявляли монорезистентність, ніж у дітей з даних областей. Мультирезистентність в 1,7 разу, а частіше констатували у дітей Рівненської області, ніж у підлітків. У підлітків Львівської області – в двічі частіше, ніж у дітей, спостерігали мультирезистентність.

3.2 Особливості епідеміологічної ситуації та перебігу хіміорезистентного туберкульозу в дітей в осередках туберкульозної інфекції

Для вивчення частоти та характеру перебігу туберкульозного процесу в осередках туберкульозної інфекції, обстежено 279 дітей Львівської області і 256 підлітків. Роки обстеження буди поділені на два періоди: перший – 2000–2005 рр., та другий – 2006–2010 рр., У першому періоді обстежено 159 дітей, у другому – 120, а серед підлітків – 144 пацієнта і – 112, відповідно. Проаналізовано випадки захворювання дітей та підлітків на активний туберкульоз із осередків туберкульозної інфекції, які лікувались у стаціонарі ЛРФПЦ протягом 2001–2010 рр. (I період – 2001–2005 рр., II період – 2006–2010 рр.).

Нами вивчена частота захворюваності на туберкульоз у різних вікових групах Львівської області на 1000 контактних осіб за два періоди: I період – 2000–2005 рр. та II період – 2006–2010 рр. (рис. 3.5). Встановлено, що захворюваність на туберкульоз в осередках туберкульозної інфекції у першому періоді була в 3 рази більшою в підлітків, ніж у дітей (14,1 проти

4,7, $p < 0,05$) і в 4,5 разу – у другому періоді (15,9 проти 3,5 на 1000 контактних, $p < 0,001$).

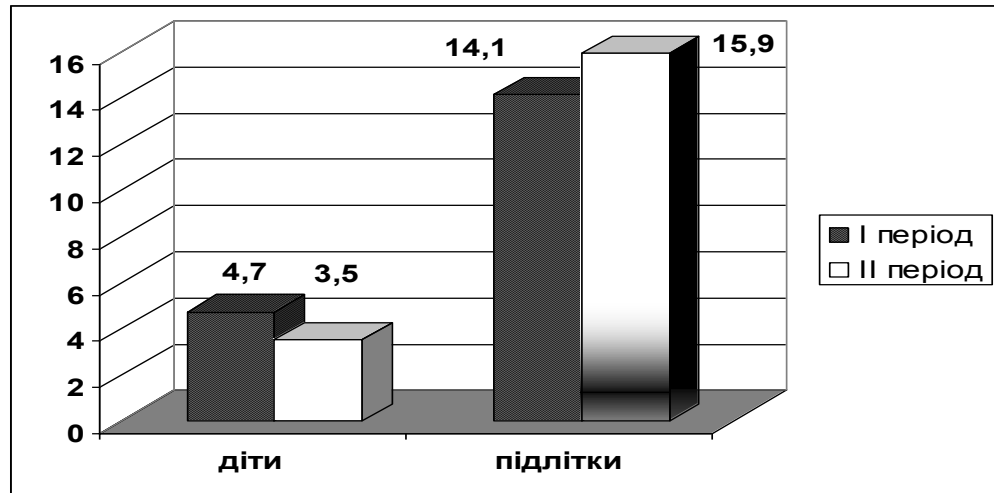


Рис. 3.5. Захворюваність на туберкульоз дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції у Львівській області (на 1000 контактних осіб)

При порівнянні цього показника в дітей за два періоди спостерігали тенденцію до зменшення захворюваності в другому періоді (3,5 проти 4,7 на 1000 контактних осіб) порівняно з першим, проте серед підлітків – лише тенденцію до збільшення частоти захворюваності (від 14,1 до 15,9 відповідно, $p > 0,05$). Отже, на 1000 контактних осіб у Львівській області в 3–4,5 разу частіше захворювали на туберкульоз діти підліткового віку, ніж діти до 14 років.

Дослідження показали (табл. 3.1), що у першому періоді всього було виявлено 159 дітей хворих на туберкульоз органів дихання, контакт встановлений у 33 (20,7 %), у другому – із 120 захворівших дітей контакт встановлений – у 42 (35,0 %). Як бачимо, за другий період захворюваність на активний туберкульоз органів дихання серед дітей з контакту збільшилась в 1,7 разу. Подібну закономірність виявлено в підлітків. Зокрема, серед контактних у другому періоді захворіло в 1,4 разу більше, ніж у першому (25,0 % проти 18,0 %, відповідно, $p > 0,05$). Проте слід відзначити, що в середньому у другому періоді серед осіб дитячого віку, які захворіли на

туберкульоз, контакт з хворим на туберкульоз виявляли в 1,6 разу частіше, ніж у першому ($30,2 \pm 0,7 \%$) проти ($19,1 \pm 0,5 \%$) відповідно, ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1

Порівняльна оцінка частоти контактів залежно від періодів

Групи обстежених	Періоди				Всього	
	І період (2000–2005 рр.)		ІІ період (2006–2010 рр.)			
	абс. ч. хворих	Виявлено контактів	абс. ч. хворих	виявлено. контактів	абс. ч. хворих	виявлено контактів
Діти	159	33 (20,7 %)	120	42 (35,0 %)*	279	75(26,9 %)
Підлітки	144	26(18,0 %)	112	28 (25,0 %)	256	54 (21,0 %)
Виявлено контактів	59 (19,1 ± 0,5) %		70 (30,2 ± 0,7) %#		129 (24,1 ± 0,4)%	

Примітки:

1. * – різниця достовірна стосовно щодо І періоду в дітей ($p < 0,05$);
2. # – різниця достовірна стосовно щодо І періоду ($p < 0,05$).

Отже, в осередках туберкульозної інфекції у другому періоді (2006–2010 рр.) спостереження, констатовано збільшення частоти захворюваності на туберкульоз у дітей в 1,7 разу і в підлітків – в 1,4 разу, порівняно з першим (2000–2005 рр.). У всіх періодах як серед дітей, так і підлітків переважали дівчата, водночас із села захворіло 43,4 % осіб дитячого та підліткового віку, із міста – 56,6 %. Характер контакту представлено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Характер контакту

Встановлений контакт з:	Періоди				р
	2001–2005 рр.		2006–2010 рр.		
	абс.	%	абс.	%	
Мама	17	28,8	16	22,9	} <0,05
Батько	25	42,4	43	61,4	
Мама + Батько	-	-	5	7,1	
Дідусь	8	13,5	3	4,3	<0,05
Бабуся	4	6,8	-		
Брат або сестра	1	1,7	3	4,3	<0,05
Тітка або дядько	4	6,8	-	-	
Всього	59	100,0	70	100,0	

При обстеженні осередків туберкульозної інфекції (табл. 3.2) встановлено, що у 71,2 % випадків в першому періоді та в 84,3 % у другому джерелом інфекції були батьки, при цьому найчастіше – батько (42,4 % та 61,4 %, відповідно до періодів, $p < 0,05$). Водночас, у першому періоді померло 11 хворих на туберкульоз легень, які були джерелом інфікування дітей та підлітків, у другому періоді – 18 осіб.

Наступні наші дослідження були присвячені вивченню особливостей виявлення, частоти та характеру хіміорезистентного туберкульозу в дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції.

Обстежено 60 осіб із контакту (табл. 3.3), які захворіли на хіміорезистентний туберкульоз (основна група): 12 дітей віком від 1 до 14 років (2,00 %), та 48 підлітків (80,0 %). В контрольну групу були включені 129 осіб із контакту, що захворіли на туберкульоз органів дихання, проте виділяли штами МБТ чутливі до антимікобактеріальних препаратів (75 дітей – 58,1 % та 54 підлітки – 41,9 %).

Таблиця 3.3

**Частота виявлених контактів у хворих на хіміорезистентний
і «чутливий» туберкульоз**

Групи обстежених	Обстежені групи			
	Основна група (хворі на хіміорезистентний туберкульоз)		Контрольна група (хворі, які виділяли чутливі штами МБТ до АМБП)	
	абс. ч. хворих	виявлено контактів	абс. ч. хворих	виявлено контактів
Діти	30	12 (40,0 %)*	279	75 (26,9 %)
Підлітки	76	48 (63,2 %)*	256	54 (21,0 %)
Виявлено контактів	60 (56,6 ± 0,5) %*		129 (23,9 ± 0,7) %	

Примітка. * – різниці достовірні стосовно контрольної групи ($p < 0,05$).

Більшість дітей (83,3 %) і підлітків (66,7 %) хворих на хіміорезистентний туберкульоз (основна група) мали сімейний контакт, контакт з близькими родичами – у 16,7 % дітей і 20,7 % підлітків, із сусідами

– 3 (6,3 %) підлітки, в інших умовах – ще 3 (6,3 %) підлітки. У контрольній групі сімейний контакт встановлений у 60 (80,0 %) дітей та у 29 (53,7 %) підлітків, що захворювали на туберкульоз, з близькими родичами – 10 (13,3 %) дітей та 9 (16,7 %) підлітків, в інших умовах – 5 (6,7 %) дітей та 16 (29,6 %) підлітків.

У осередках «смерті» мешкали 18 (30,0 %) із 60 обстежених осіб, які захворіли на хіміорезистентний туберкульоз, з них 44,4 % (8) контактували з хворими на мультирезистентний туберкульоз, ще 44,4 % (8) – з потенційно резистентними (хронічний туберкульоз, «тюремний» туберкульоз), і лише двоє пацієнтів (11,1 %) контактували з хворими із збереженою чутливістю МБТ до АМБП. Збіг структури хіміорезистентності у хворого на туберкульоз з джерелом інфекції становив в середньому $(60,7 \pm 1,7) \%$, зокрема у 7 (58,3 %) дітей та 48 (63,2 %) підлітків.

Проаналізована також вікова структура (рис. 3.6) пацієнтів із осередків туберкульозної інфекції: 12 дітей, які захворіли на хіміорезистентний туберкульоз (основної група) та 75 дітей, що виділяли штами МБТ чутливі до АМБП (контрольна група).

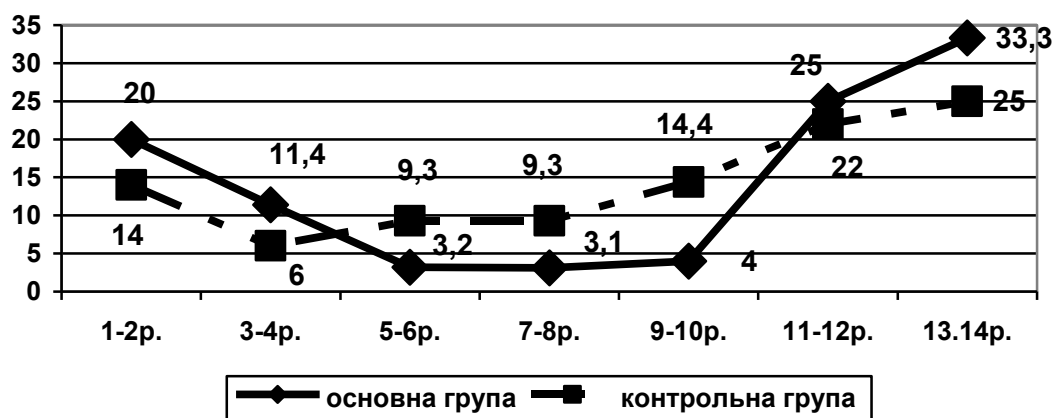


Рис. 3.6. Вікова структура дітей (до 14 років) хворих на хіміорезистентний туберкульоз із осередків туберкульозної інфекції (%)

Як в основній так і в контрольній групі серед контактних дітей найчастіше захворювали особи у віці від 1 до 4 років 31,4 %, а в контрольній групі – 20,0 %, $p > 0,05$. Проте, достовірана різниця встановлена у віці до

1 року (в основній групі захворіло 8,3 %, у контрольній – 20,0 %, $p<0,01$). Другий пік захворювання на туберкульоз в основній групі спостерігали у віці 11–12 р. (25,0 % проти 22,0 %, $p<0,05$) і у 13–14 років (33,3 % проти 25,0 %, $p<0,05$), що достовірно частіше, ніж у контрольній групі.

При аналізі вікової структури 48 підлітків захворівших на хіміорезистентний туберкульоз з осередків туберкульозної інфекції (рис. 3.7) встановлено, що захворювання в основній групі в 2,6 разу частіше констатовано у 17 років, ніж у 15 років (43,7 % проти 16,7 %, $p<0,01$) і в 1,1 разу частіше, ніж у 16 років (43,7 % проти 39,6 %, $p>0,05$). У контрольній групі нами також констатовано пік захворювання у 17 років, як і в основній (37,0 % проти 43,7 %, $p>0,05$).

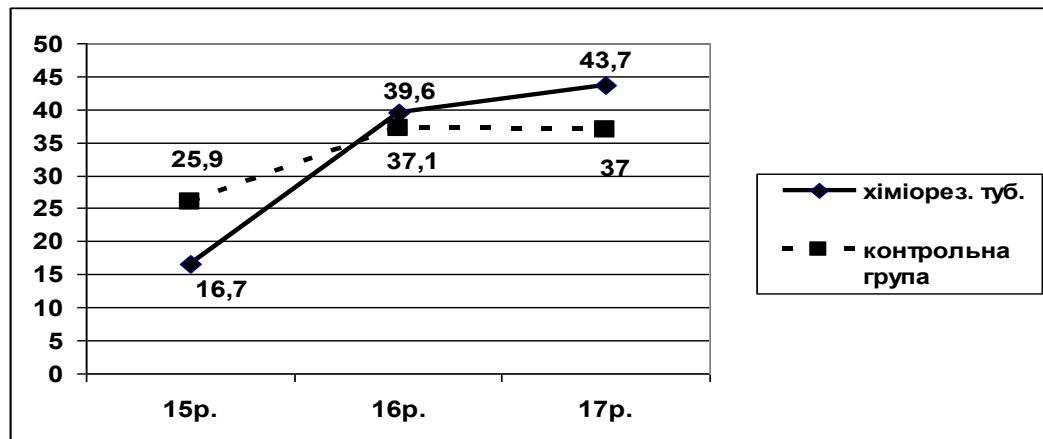


Рис. 3.7. Вікова структура підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, із осередків туберкульозної інфекції

Більшість дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз, із контакту (основна група) була виявлена при зверненні до лікаря загальної мережі (58,3 % дітей і 70,8 % підлітків). Майже у половини хворих дітей із основної групи (41,7 % дітей) зміни в легенях були виявлені після проведення планової туберкулінодіагностики. Разом з тим, лише у 5 (10,4 %) підлітків туберкульозний процес був констатований після проведення реакції Манту з 2 ТО ППД-Л, а при флюорографії – у 8 (16,7 %) підлітків. Діти підліткового віку із контакту виявлялись у 3,9 разу частіше при зростанні частоти інфікування МБТ (79,6 %), ніж при первинному інфікуванні (20,4 %, $p<0,01$).

$p > 0,05$).

Подібна закономірність виявлена в дітей (75 хворих) і в підлітків (54 хворих) з контакту, які захворіли на туберкульоз із збереженою чутливістю МБТ до АМБП. Зокрема, більшість дітей та підлітків хворих на туберкульоз, були виявлені при зверненні до лікаря загальної мережі (52,0 % дітей і 61,1 % підлітків), при плановій постановці реакції Манту з 2 ТО ППД-Л – 48,0 % дітей і 16,7 % підлітків, при флюорографії – 22,2 % підлітків. Порухення у проведенні вакцинації і ревакцинації БЦЖ констатовано у середньому у $(41,7 \pm 1,2)$ % дітей, порушення у проведенні планової постановки проби Манту з 2 ТО ППД-Л до захворювання на хіміорезистентний туберкульоз встановлено у 25 (33,3 %) із 75 дітей та 21 (38,8 %) із 54 підлітків із контакту.

Нами вивчалися клінічні особливості перебігу специфічного процесу у пацієнтів із контакту: у пацієнтів із основної (60 з хіміорезистентним туберкульозом) і контрольної (129 – з «чутливим» туберкульозом) груп.

Наші дослідження показали (табл. 3.4), що в основній групі дітей частіше виявляли інфільтративний (16,7 %), дисемінований (16,7 %) туберкульоз та казеозну пневмонію (33,2 %), ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, із контакту виявляли розповсюджений туберкульоз з ураженням легень та ЦНС (16,7 %). Проте, в основній групі рідше спостерігали класичні форми первинного специфічного процесу: первинний туберкульозний комплекс (16,7 % проти 40,0 %, $p < 0,05$) і туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (32,0 % лише у контрольній групі).

При порівнянні клінічної структури хіміорезистентного та «чутливого» туберкульозу в підлітків встановлено, що при хіміорезистентному туберкульозі в 2,0 разу частіше, ніж при «чутливому», спостерігали дисемінований туберкульоз (52,1 % проти 25,9 %, $p < 0,05$). Казеозну пневмонію констатовано лише в основній групі (10,4 %). Проте в основній групі в підлітків не спостерігали класичних форм первинного туберкульозу, туберкульоз плеври й поєднане ураження легень та кісток. Вони були наявні

лише у контрольній групі. При цьому в основній групі при інфікуванні хіміорезистентними штамми МБТ специфічний процес швидко прогресував як у дітей, так і підлітків.

При порівняльній оцінці характеру хіміорезистентного туберкульозу в дітей і підлітків із осередків туберкульозної інфекції встановлено (рис. 3.8), що в дітей у 3,2 разу частіше виявляли казеозну пневмонію, деструктивну форму первинного туберкульозного комплексу (16,7 %) та розповсюджений туберкульоз легень та ЦНС (менінгоенцефаліт 16,7 %). Проте в підлітків в 3,1 разу частіше переважала дисемінована та в 2,2 разу – інфільтративна форма туберкульозу, у порівнянні з показниками в дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

Таблиця 3.4

Клінічні форми хіміорезистентного туберкульозу в дітей і в підлітків із осередків інфекцій

	Діти				р	Підлітки				р
	Основна група		Контрольна група			Основна група		Контрольна група		
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Тубінтоксикація			2	2,7	-					
Первинний туберкульозний комплекс	2	16,7	30	40,0	<0,05	-	-	5	9,3	-
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	-	-	24	32,0	-	-	-	1	1,8	-
Вогнищевий туберкульоз	-	-	1	1,3	-	-	-	7	12,9	
Інфільтративний туберкульоз	2	16,7	4	5,3	<0,05	18	37,5	20	37,0	>0,05
Казеозна пневмонія	3	33,2		-	-	5	10,4	-	-	-
Дисемінований туберкульоз	2	16,7	5	6,7	<0,05	25	52,1	14	25,9	<0,01
Міліарний туберкульоз з ураженням легень та ЦНС	2	16,7	3	4,0	<0,05					
Ексудативний плеврит			6	8,0	-					
Туберкульоз плеври						-	-	5	9,3	-
Туберкульоз легень та кісток						-	-	2	3,8	-
Всього	12	100,0	75	100,0		48	100,0	54	100,0	-

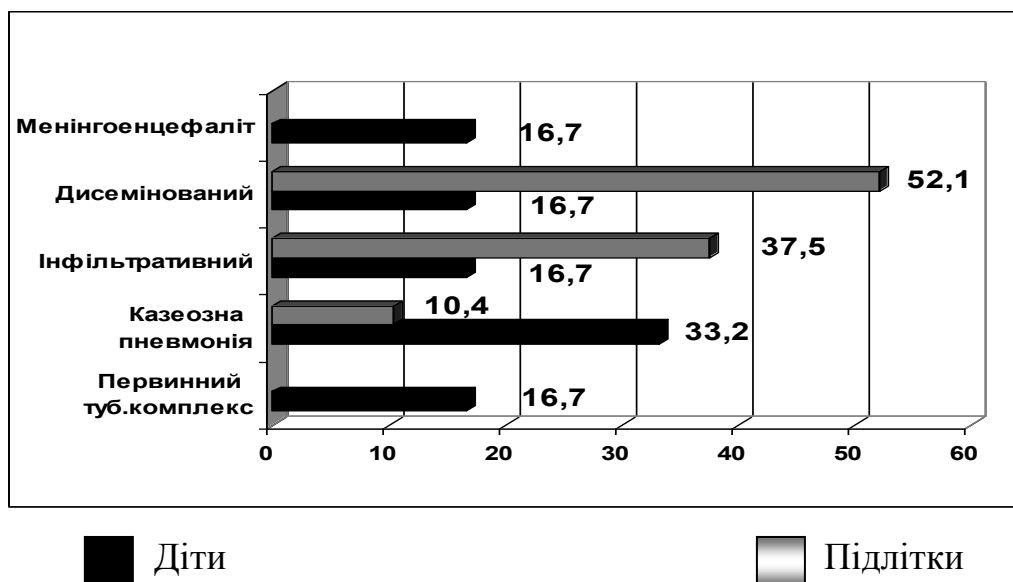


Рис. 3.8. Клінічна структура хіміорезистентного туберкульозу в дітей та підлітків (%)

Отже нами встановлено, що перебіг туберкульозу в дітей і підлітків мали свої особливості. При хіміорезистентному туберкульозі у осіб із осередків туберкульозної інфекції специфічний процес перебігав у більш важких формах, ніж при туберкульозі із збереженою чутливістю штамів МБТ до АМБП. Це може бути пов'язано з неефективністю проведених профілактичних протитуберкульозних заходів, що сприяло пізньому виявленню специфічного процесу, який мав характер швидкого прогресування.

Рентгеномногографічні та комп'ютерні дослідження легень показали наявність порожнини розпаду в 1,3 разу частіше в дітей з основної групи, ніж у контрольній (58,3 % проти 45,3 %), у підлітків – в 1,5 разу частіше (77,1 % проти 55,5 %), відповідно. Отже, в основній групі в підлітків в 1,3 разу частіше, ніж у дітей, констатовано деструкцію в легеневій тканині (77,1 % підлітків проти 58,3 % у дітей).

При мікробіологічному дослідженні харкотиння в основній групі у всіх дітей та підлітків методом посіву виявлені МБТ, а в контрольній – у 28 (37,3 %) дітей і у 28 (51,8 %) підлітків.

При вивченні віддалених результатів спостереження за хворими дітьми та підлітками встановлено, що із 60 обстежених (дітей та підлітків) з контакту, які захворіли на хіміорезистентний туберкульоз, померло внаслідок прогресування специфічного процесу протягом 1–5 років спостереження 10 (16,7 %) осіб: з них дітей було – 4 (40,0 %), підлітків 6 (60,0 %).

Таким чином, сімейних осередках туберкульозної інфекції інфікувались і захворіло 73,3 % дітей і 66,7 % підлітки. У другому періоді (2006–2010 рр.) спостереження, порівняно з першим (2000–2005 рр.), констатовано збільшення частоти захворюваності на туберкульоз у дітей в 1,7 разу і в підлітків – в 1,4 разу.

Більшість дітей (58,3 %) та підлітків (70,8 %) в осередках туберкульозної інфекції, які мали хіміорезистентний туберкульоз, були виявлені при зверненні до лікаря загальної мережі. Пік захворювання на хіміорезистентну форму специфічного процесу спостерігали в дітей віком 11–12 (25,0 %) і 13–14 років (33,3 %), у підлітків – у 17 років (43,7 %). Водночас, діти у віці від 2 до 4 років становили 31,4 %.

При порівняльній оцінці характеру хіміорезистентного туберкульозу у хворих із осередків туберкульозної інфекції встановлено, що в дітей в 3,2 разу частіше відмічали казеозну пневмонію, деструктивну форму первинного туберкульозного комплексу (16,7 %) та розповсюджений туберкульоз легень та ЦНС (менінгоенцефаліт 16,7 %). У підлітків в 3,1 разу частіше переважала дисемінована та в 2,2 разу – інфільтративна форма туберкульозу, порівняно з показниками в дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

Джерелом інфекції як у першому періоді, так і в другому – були батьки (71,2 % і 84,3 %), при цьому найчастіше – батько (42,4 % та 61,4 %). У першому періоді померло 11 хворих на мультирезистентний туберкульоз, які були джерелом інфікування дітей і підлітків, а у другому – 18 осіб. Збіг структури хіміорезистентності у хворого з джерелом інфекції становив в середньому $(60,7 \pm 1,7) \%$, зокрема у 7 (58,3 %) дітей та 48 (63,2 %) підлітків, які захворіли на туберкульоз.

За матеріалами вказаних досліджень опубліковані наступні праці:

1. Сахелашвілі, М. І. Структура медикаментозної резистентності в 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.
2. Епідеміологія хіміорезистентного туберкульозу у дітей і підлітків у західному регіоні України [Текст] / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита, 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 // Практична медицина. – 2010. – № 4 (70). – С. 8–11.
3. Епідеміологічні аспекти туберкульозу в дітей та підлітків в західному регіоні України [Текст] / М. І. Сахелашвілі, І. Л. 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. пульм. монологічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 8–11.
4. Частота і характер захворюваності на туберкульоз серед дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції [Текст] / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита, Г. С. Мацех, Й. Й. Дідик, Ю. О. Летц, Т. Б. Рак // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 99–105.
5. 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. – № 1. – С. 53–56.
6. Балита, Т. М. Особливості перебігу туберкульозу у дітей та підлітків із контакту [Текст] / Т. М. Балита // Практична медицина. – 2012. – № 3. – С. 12–20.
7. Профиль лекарственной устойчивости штаммов микобактерий туберкулеза у детей и подростков [Текст] / М. И. Сахелашвили, И. Л. Платонова, Т. М. Балыта [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 130–131.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ДІТЕЙ

4.1. Особливості клінічного перебігу

Для вивчення особливостей перебігу хіміорезистентного туберкульозу органів дихання проведено аналіз клінічних, рентгенологічних та загальноприйнятих лабораторних обстежень у 215 пацієнтів (64 дитини та 151 підліток), які були поділені на дві групи. В основну групу включили 106 хворих на хіміорезистентний туберкульоз (30 дітей та 76 підлітків), контрольну групу складала 109 хворих на «чутливий» туберкульоз (34 дитини та 75 підлітки), які виділяли МБТ із збереженою чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). Діти і підлітки лікувались у дитячих відділеннях протитуберкульозних стаціонарів Львівської, Волинської, Закарпатської, Рівненської, Тернопільської та Чернівецької областей за період 2000–2013 рр.

Дослідження показали, що у більшості дітей (90,0 %) основної групи хіміорезистентний туберкульоз виявляли при зверненні до лікаря загальної мережі, при цьому 17 (56,7 %) пацієнтів були госпіталізовані у протитуберкульозні стаціонари протягом першого місяця захворювання (у контрольній групі 41,2 % – 14, $p < 0,05$), через 2–3 місяця – 10 (33,3 %) проти 8 (23,6 %, $p > 0,05$), через 4 міс. і пізніше після появи симптомів захворювання 3 (10,0 %) дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, і 12 (35,2 %) дітей із контрольної групи ($p < 0,01$). Подібна закономірність констатована і у підлітків. Зокрема, 85,5 % підлітків основної і 73,4 % контрольної групи туберкульозний процес діагностовано при зверненні до лікаря загальної мережі. У перші місяці захворювання були госпіталізовані в туберкульозні стаціонари 43,4 % підлітків основної та 33,3 % – контрольної групи ($p > 0,05$), через 2–3 міс. 26,3 % і 40,0 %, відповідно ($\chi^2 = 4,1$; $p < 0,05$),

через 4–6 міс – 30,3 % і 16,0 %, відповідно, ($p < 0,05$), пізніше – лише підлітки із контрольної групи (10,7 %).

Здебільшого в дітей (53,3 %) основної групи специфічний процес починався гостро у вигляді плевропневмонії, або гострої респіраторної інфекції. Разом з тим, в контрольній групі дітей в 1,4 разу частіше переважав торпідний (53,0 % проти 36,7 %, $\chi^2 = 3,1$; $p < 0,05$) та безсимптомний перебіг (23,5 % проти 10,0 %, $p < 0,05$). У 50 (65,9 %) підлітків основної групи і у 23 (30,7 %) контрольної ($\chi^2 = 5,5$; $p < 0,01$) процес починався гостро. Проте у контрольній групі підлітків констатовано в 1,7 разу більше випадків з торпідним (42,7 % проти 22,4 %, відповідно, $\chi^2 = 6,3$; $p < 0,01$) перебігом і в 1,8 разу більше з безсимптомним (26,7 % проти 11,8 %, відповідно, $\chi^2 = 6,1$; $p < 0,01$) початком специфічного процесу, ніж в основній групі.

На рис 4.1 наведені дані порівняльної оцінки перебігу хіміорезистентного туберкульозу в дітей та підлітків.

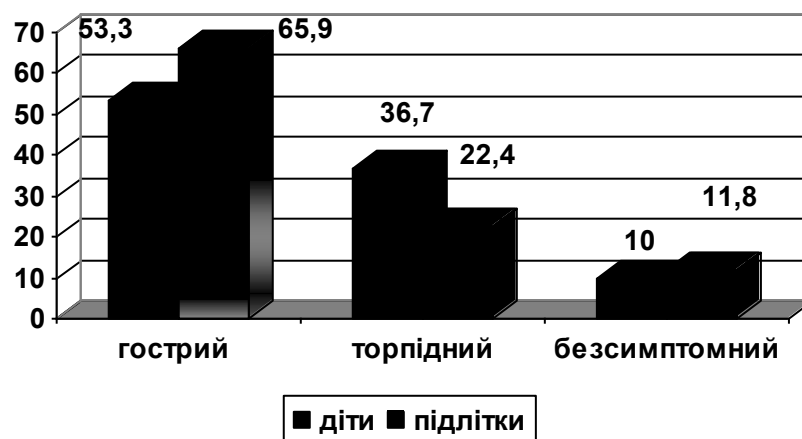


Рис. 4.1. Порівняльна частота і характер перебігу хіміорезистентного туберкульозу в дітей та підлітків (%)

Отже, для більшості обстежених хворих із основної групи характерний гострий перебіг туберкульозного процесу.

Подальші дослідження показали, що при шпіталізації лише 20,0 % дітей із основної групи мали задовільний стан (у контрольній групі 50,0 %, $p < 0,05$), проте 56,7 % дітей – стан середньої важкості, а у 23,3 % були у

важкому стані. У контрольній групі у 2,5 разу частіше, ніж в основній, діти мали задовільний стан (20,0 % проти 50,0 %; $\chi^2 = 5,6$; $p < 0,01$), в 1,6 разу рідше – стан середньої важкості (35,3 % проти 56,7 %, $p > 0,05$) та важкий (14,5 % проти 23,3 %, $p > 0,05$). Підлітки, хворі на туберкульоз легень, частіше, ніж діти, поступали в задовільному стані як у основній групі так і контрольній. При порівняльній оцінці стану дітей і підлітків встановлено, що важкий стан також частіше констатовано в дітей (23,3 %) і підлітків (17,2 %) основної групи, ніж у контрольній (14,7 % дітей і 5,3 % підлітків; $\chi^2 = 6,1$; $p < 0,01$). Отже, при хіміорезистентному туберкульозі в дітей та підлітків здебільшого на відмінні від хворих контрольної групи, туберкульозний процес здебільшого перебігав гостро, виявлявся при зверненні до лікаря, був середньої важкості або важкий.

При вивченні частоти суб'єктивних та об'єктивних даних встановлено, що в основній групі діти в 1,5 разу частіше мали скарги при шпиталізації в стаціонар, ніж у контрольній групі (86,7 % проти 58,8 %, $p > 0,05$). Зокрема, субфебрильну та фебрильну температуру спостерігали у 60,0 % дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Напроти, в дітей з контрольної групи підвищення температури тіла констатували у 2 разу рідше, $p < 0,05$). У дітей основної групи фебрильну температуру відзначали 2 разу частіше, ніж у контрольній; загальну слабкість – у 50,0 % (1,4 разу рідше у контрольній групі дітей, $p > 0,05$); схуднення – у 43,3 % (в 1,3 разу рідше у контрольній групі, $p > 0,05$). У цих дітей 2,3 разу частіше спостерігали сухий кашель, ніж вологий (46,7 % проти 20,0 %; $\chi^2 = 4,2$; $p < 0,05$), у контрольній – у 4,3 разу (38,2 % проти 8,8 %, $p < 0,01$). На болі в грудній клітці скаржились 7 (23,3 %) дітей основної групи і 4 (11,8 %) – контрольної ($p < 0,05$), на задишку – 11 (36,7 %) і 5 (14,7 %) відповідно, ($\chi^2 = 4,3$; $p < 0,05$). Наявність змін при фізикальному обстеженні констатовано майже з однаковою частотою в обох групах обстежених. Таким чином, у дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз, вірогідно частіше спостерігали виражені явища туберкульозної інтоксикації, ніж при «чутливому» туберкульозі.

Нами проведена порівняльна оцінка клінічних симптомів у дітей і підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз (рис. 4.2)

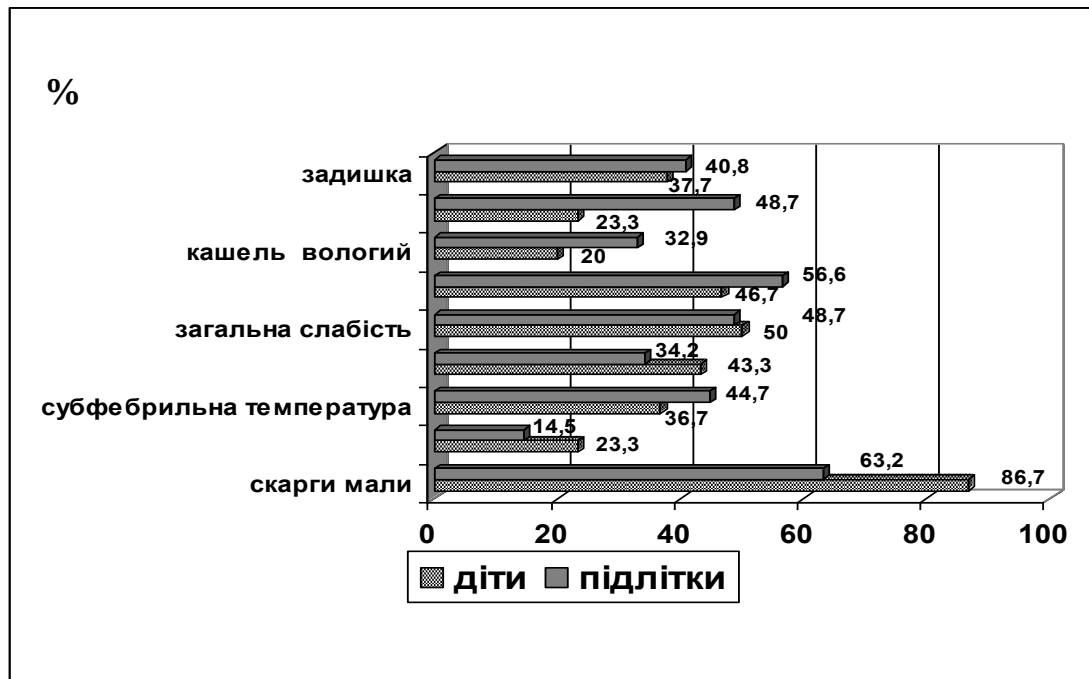


Рис. 4.2. Порівняльна частота клінічних симптомів у хворих на хіміорезистентний туберкульоз (%)

Дослідження показали, що пацієнти з основної групи в 1,2 разу частіше мали скарги при шпиталізації в стаціонар, ніж у контрольній групі (63,2 % проти 53,3 %, $p > 0,05$). При цьому підлітки хворі на хіміорезистентний туберкульоз, в 2,7 разу частіше, ніж у контрольній групі, скаржились на фебрильну температуру (14,5 % проти 5,3 %, $\chi^2 = 5,2$; $p < 0,05$), в 1,3 разу частіше – на загальну слабкість (48,7 % проти 37,3 %, $\chi^2 = 3,3$; $p > 0,05$), в 1,8 разу частіше – на схуднення (34,2 % проти 18,7 %, $\chi^2 = 3,3$; $p < 0,05$). Сухий кашель констатували майже з однаковою частотою в обох групах, проте вологий кашель спостерігали в 2,2 разу частіше у підлітків основної групи (32,9 % проти 14,7 %, $\chi^2 = 4,5$; $p < 0,01$). Вірогідно частіше при хіміорезистентному туберкульозі у обстежених спостерігали задишку (40,8 % проти 29,3 %, $\chi^2 = 3,3$; $p < 0,05$) та зміни при фізикальних методах обстеження (51,3 % проти 37,3 %, $\chi^2 = 3,3$; $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на хіміорезистентний туберкульоз вірогідно частіше спостерігали явища туберкульозної інтоксикації та симптоми легеневої патології. При цьому, в дітей більш виражена клініка туберкульозної інтоксикації, а у підлітків – симптоми ураження дихальної системи.

Подалі вивчали частоту і характер прогресування та специфічного ускладнення туберкульозу в дітей (табл. 4.1) та підлітків (табл. 4.2). Як свідчать дані таблиці 4.1, у дітей основної групи в 3,2 разу частіше, ніж у контрольній, спостерігали ознаки прогресування хіміорезистентного туберкульозу (83,3 % проти 26,4 %, $\chi^2 = 5,2$; $p < 0,01$).

Таблиця 4.1

**Частота і характер прогресування хіміорезистентного
туберкульозу в дітей**

Характер прогресування	Туберкульоз, діти				р
	контрольна (34 хворих)		основна (30 хворих)		
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Міліарний туберкульоз	1	2,9	4	13,3	<0,01
Туберкульозний менінгіт	1	2,9	3	10,0	<0,01
Туберкульоз кісток	-	-	1	3,3	
Туберкульоз кишок	-	-	2	6,6	
Туберкульоз периферичних та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	4	11,7	8	26,7	<0,01
Туберкульоз мезентеріальних лімфатичних вузлів	-	-	2	6,6	
Ексудативний плеврит	3	8,80	5	16,7	<0,05
Всього	9	26,4	25	83,3,0	<0,01

В основній групі дітей в 2,3 разу частіше, ніж в контрольній, прогресування процесу проявлялось збільшенням всіх груп периферичних лімфатичних вузлів, (26,7 % проти 11,7 %, $\chi^2 = 3,3$; $p < 0,05$), у 4,6 разу частіше – міліарним туберкульозом (13,3 % проти 2,9 %, $\chi^2 = 6,6$; $p < 0,01$), у 3,4 разу частіше – туберкульозним менінгітом (10,0 % проти 2,9 %, $\chi^2 = 5,8$;

$p < 0,01$), у 1,9 разу частіше – ексудативним плевритом (16,7 % проти 8,8 %, $\chi^2 = 3,4$; $p < 0,05$).

У підлітків (76), хворих на хіміорезистентний туберкульоз, прогресування туберкульозного процесу в 2,5 разу частіше, ніж у контрольній групі, відбувалось у вигляді бронхогенного відсіву (39,5 % проти 16,6 %, $\chi^2 = 3,5$; $p < 0,05$), у 1,9 разу частіше – туберкульозу бронха (10,5 % проти 5,3 %, $\chi^2 = 3,3$; $p < 0,05$), в 2,0 рази частіше у вигляді ексудативного плевриту (26,3 % проти 13,3 %, $\chi^2 = 3,4$; $p < 0,05$).

Таблиця 4.2

Частота і характер специфічного ускладнення туберкульозу в підлітків

Характер прогресування	Туберкульоз, підлітки				р
	контрольна (75 хворих)		основна (76 хворих)		
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Туберкульоз кісток	-	-	1	1,3	-
Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів	-	-	5	6,5	-
Туберкульоз мезентеріальних лімфатичних вузлів	-	-	3	3,9	-
Туберкульоз серозних оболонок: – плеврит	10	13,3	20	26,3	<0,05
Туберкульоз бронхів	4	5,3	8	10,5	<0,05
Бронхогенна дисемінація	12	16,0	30	39,5	<0,01
Всього	26	34,7	67	88,2	<0,01

Водночас, у них 2 разу частіше, ніж у контрольній групі, спостерігали також ускладнення неспецифічного характеру (76,0 % проти 38,6 %, $\chi^2 = 3,1$; $p < 0,05$) у вигляді дихальної недостатності (30,2 %) та неспецифічного (катарального) ендобронхіта (26,3 %) (табл. 4.3).

Таким чином, у дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, прогресування туберкульозного процесу в 2,5 разу частіше, ніж у контрольній групі, відбувалось у вигляді лімфогематогенної дисемінації, у підлітків в 2,5 разів частіше у вигляді бронхогенного відсіву, в 1,9 разу

частіше у вигляді туберкульозу бронха, в 2,0 разу частіше – у вигляді ексудативного плевриту.

Таблиця 4.3

Частота та характер неспецифічних ускладнень у підлітків

Неспецифічні ускладнення	Групи спостережень, абс.ч. (%)			
	Контрольна (n = 75)		Основна (n = 76)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Кровохаркання	3	4,0	7	9,3*
Дихальна недостатність	11	14,6	23	30,2*
Неспецифічний ендобронхіт	10	13,3	20	26,3*
Бронхообструктивний синдром	5	6,7	7	9,2
Всього	29	38,6	57	76,0*

Примітка. *– різниця між групами спостережень достовірна ($p < 0,05$).

4.2 Рентгенологічна характеристика випадків хіміорезистентного туберкульозу в дітей

З метою вивчення рентгенологічних особливостей туберкульозу органів дихання в дітей та підлітків залежно від чутливості штамів МБТ до АМБП проводили рентгенотомографічне обстеження і за показами – комп'ютерну томографію органів грудної клітки.

У клініко-рентгенологічній структурі захворілих дітей на хіміорезистентний туберкульоз (табл. 4.4) переважала інфільтративна форма (40,0 % – 12), в 1,5 разу рідше діагностували дисеміновану (26,7 % проти 40,0 %). Первинний туберкульозний комплекс і туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів встановили у 10,0 % (3 хворих) і 3,3 % (1 дитина), відповідно. Проте слід зазначити, що у 3 (10,0 %) дітей була виявлена казеозна пневмонія по типу лобіту і у 3 (10,0 %) – генералізований туберкульоз з ураженням легень та центральної нервової системи. Водночас, у контрольній групі 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 %, $p>0,05$), ніж в основній групі. У контрольній групі не було дітей, які захворіли на казеозну пневмонію та на генералізований туберкульоз з ураженням легень та ЦНС.

При хіміорезистентному туберкульозі в дітей в 1,5 разу частіше виявляли деструктивні зміни в легенях, ніж у контрольній групі (53,3 % проти 35,3 %, $p<0,05$). Отже, у дітей в основній групі діагностували більш важкі форми туберкульозного процесу з прогресуючим перебігом, ніж у контрольній.

Таблиця 4.4

Розподіл дітей за клінічними формами туберкульозу і наявності деструкції в легеневій тканині.

Клінічні форми	Контрольна група (34 хворих дітей із збереженою чутливістю МБТ до АМБП)			Основна група (30 хворих дітей на хіміорезистентний туберкульоз)		
	всього	деструкція +		всього	деструкція +	
	хворих	абс.ч.	%	хворих	абс.ч.	%
Первинний туберкульозний комплекс	13 (38,2 %)	3	23,1	3 (10,0 %)*	3	100,0
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	4 (11,8 %)	-	-	1 (3,3 %)*	-	
Казеозна пневмонія	-	-	-	3 (10,0 %)	3	100,0
Інфільтративний туберкульоз	9 (26,5 %)	5	55,6	12 (40,0 %) *	5	60,0
Дисемінований туберкульоз	8 (23,5 %)	5	50,0	8 (26,7 %)	5	62,1
Туберкульоз легень і ЦНС	-	-	-	3 (10,0 %)	-	
Всього	34	12	35,3	30	16	53,3*

Примітки:

1. Деструкція + – наявність порожнини розпаду.
2. * – різниця достовірна стосовно до показників контрольної групи.

При порівняльній оцінці клінічних форм туберкульозу в підлітків в основній та контрольній групах встановлено (табл. 4.5), що в підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз, переважали: дисемінована (42,1 % – 32), інфільтративна форма специфічного процесу (36,8 % – 28) та казеозна пневмонія (18,4 % – 14), вірогідно рідше, ніж інші форми, констатували у них первинний туберкульозний комплекс (2 хворих або 2,6 %; $\chi^2 = 10,1$; $p < 0,01-0,001$).

Таблиця 4.5

**Розподіл підлітків за клінічними формами туберкульозу і наявністю
деструкції в легеневій тканині**

Клінічні форми	Контрольна група (75 підлітків, хворих із збереженою чутливістю МБТ до АМБП)			Основна група (76 підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз)		
	всього	деструкція +		всього	деструкція +	
	хворих	абс.ч.	%	хворих	абс.ч.	%
Первинний туберкульозний комплекс	7 (9,3 %)	3	42,8	2 (2,6 %)	1	50,0
Казеозна пневмонія	1 (1,3)	1	100,0	14 (18,4 %)	11	76,9
Інфільтративна	40 (53,3 %)	20	50,0	28 (36,8 %)	20	71,4
Дисемінована	27 (36,0 %)	15	55,5	32 (42,1 %)	22	68,7
Всього	75	39	52,0	76	54	71,1*

Примітки:

1. Деструкція + – наявність порожнини розпаду.
2. * – різниця достовірна стосовно щодо показників контрольної групи.

У контрольній групі підлітків в 3,6 разу частіше, ніж в основній, спостерігали первинний туберкульозний комплекс (9,3 % проти 2,6 %, $\chi^2 = 9,1$; $p < 0,001$) в 1,4 разу частіше – інфільтративний туберкульоз (53,3 % проти 36,8 %) і в 1,2 разу рідше – дисемінований туберкульоз (36,0 % проти 42,1 %, $p > 0,05$). Деструктивні зміни в легенях в 1,4 разу частіше виявляли в підлітків основної групи, ніж контрольної (71,1 % проти 52,0 %, $p > 0,05$).

Отже, в основній групі підлітків також переважали розповсюджені форми туберкульозного процесу з прогресуючим перебігом та з наявністю деструктивних змін в легенях .

При хіміорезистентному туберкульозі (рис. 4.3) в дітей в 3,8 разу частіше, ніж у підлітків, спостерігали первинний туберкульозний комплекс.

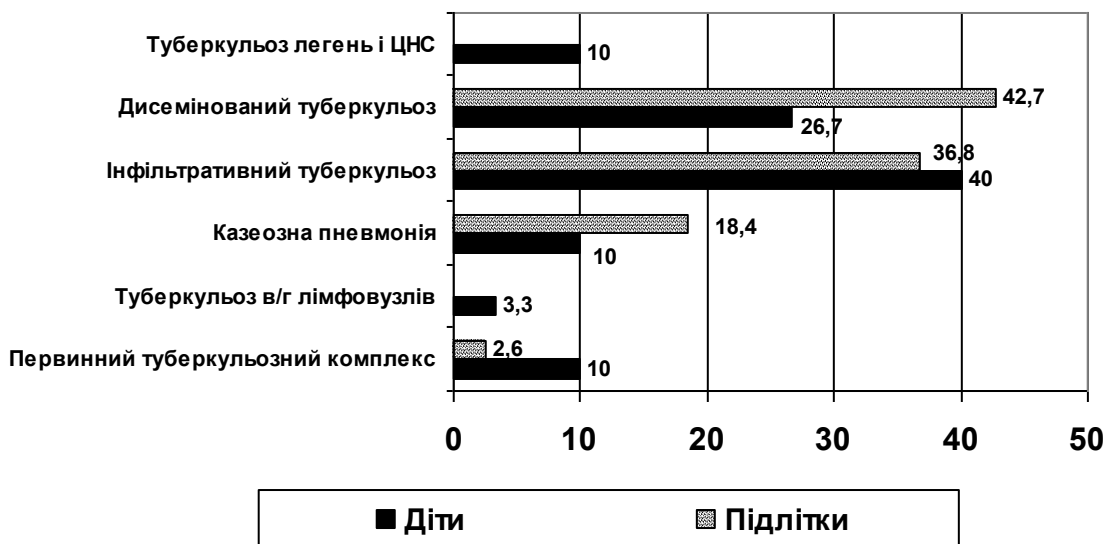


Рис. 4.3. Порівняльна характеристика клінічних форм при хіміорезистентному туберкульозу в дітей і підлітків (%)

Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і туберкульоз легень з одночасним ураженням ЦНС констатовано лише в дітей (3,3 % і 10,0 %, відповідно). Водночас, у підлітків, порівняно з дітьми, в 1,8 разу переважала казеозна пневмонія (18,4 % проти 10,0 %, $p < 0,05$) і в 1,6 разу – дисемінована форма (42,1 % проти 26,7 %, $p > 0,05$). Інфільтративний туберкульоз спостерігали майже з однаковою частотою в обох вікових групах.

Як у дітей, так і підлітків розповсюджені форми туберкульозу з наявністю деструктивних змін виявляли частіше при ПРТБ та МРТБ штамів МБТ до АМБП. Зокрема, у більшості з них виявляли казеозну пневмонію, дисемінований туберкульоз та поєднаний туберкульоз легень і ЦНС (із 3-х випадків – 3 при ПРТБ – та МРТБ у дітей). Подібну закономірність встановили у частоті деструктивних змін в легенях (табл. 4.6, 4.7, 4.8, 4.9).

Таблиця 4.6

Клінічні форми туберкульозу залежно від профілю резистентності МБТ до АМБП у дітей основної групи

	Монорезистентність (13 хворих)		ПРТБ (11 хворих)		МРТБ (6 хворих)		Всього (30 хворих)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Первинний туберкульозний комплекс	2	15,4	1	9,1	-	-	3	10,0
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	1	7,7	-	-	-	-	1	3,3
Казеозна пневмонія	-	-	2	18,2	1	16,7	3	10,0
Інфільтративний туберкульоз	9	69,2	3	27,3	-	-	12	40,0
Дисемінований туберкульоз	1	7,7	4	36,4	3	50,0	8	26,7
Туберкульоз легень і ЦНС	-	-	1	9,1	2	33,3	3	10,0
Всього	13	43,3	11	36,7	6	20,0	30	100,0

Таблиця 4.7

Клінічні форми туберкульозу залежно від профілю резистентності МБТ до АМБП у підлітків основної групи

	Монорезистентність		ПРТБ		МРТБ		РРТБ		Всього	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс.ч.	%	абс. ч.	%
Первинний туберкульозний комплекс	2	8,3	-	-	-	-	-	-	2	2,6
Казеозна пневмонія	4	16, 7	2	9,5	8	27,6	-	-	14	18,4
Інфільтративний туберкульоз	16	66, 7	12	57,1	-	-	-	-	28	36,8
Дисемінований туберкульоз	2	8,3	7	33,3	21	72,4	2	100,0	32	42,1
Всього	24	31,6	21	27,6	29	38,2	2	2,6	76	100,0

Таблиця 4.8

**Наявність деструктивних змін в легенях у дітей основної групи
залежно від профілю резистентності МБТ до АМБП**

	МоноРТБ		ПРТБ		МРТБ		Всього	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Первинний туберкульозний комплекс	-	-	-	-	3	12,5	3	18,7
Казеозна пневмонія	-	-	2	28,6	1	25,0	3	18,7
Інфільтративний туберкульоз	3	100,0	2	28,6	-	-	5	31,3
Дисемінований туберкульоз	-	-	2	28,6	3	75,0	5	31,3
Всього	3	18,8	6	37,5	7	43,7	16	100,0

Таблиця 4.9

**Наявність деструктивних змін в легенях у підлітків основної групи
залежно від профілю резистентності МБТ до АМБП**

	Монорезистентність (24 хворих.)		ПРТБ (21 хворий)		МРТБ (29 хворих)		РРТБ (2 хворих)		Всього (76 хворих)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Первинний туберкульозний комплекс	1	6,7	-	-	-	-			1	1,9
Казеозна пневмонія	2	13,3	2	11,7	7	35,0			11	20,3
Інфільтративний туберкульоз	11	73,3	9	52,9	-	-			20	37,1
Дисемінований туберкульоз	1	6,7	4	35,3	15	68,2	2		22	40,7
Всього	15	27,8	17	31,5	22	40,7	2	3,7	54	100,0

При рентгенологічному обстеженні в дітей (табл. 4.10) як у контрольній групі, так і в основній майже з однаковою частотою виявляли ураження легень в межах 1–2 сегментів (8,8 % і 10,0 %, $p>0,05$). У всіх інших випадках процес був розповсюджений (91,2 % і 90,0 %, $p>0,05$).

Таблиця 4.10

Поширеність туберкульозних змін у дітей і підлітків

Поширеність	Діти, групи, абс. ч. (%)		Підлітки, групи, абс.ч. (%)	
	Контрольна (n = 34)	Основна (n = 30)	Контрольна (n = 75)	Основна (n = 76)
1–2 сегменти	3 (8,8)	3 (10,0)	10 (13,3)	6 (7,9)
3 і більше сегментів	31 (91,2)	52 (90,0)	65 (86,7)	70 (92,7)*
однобічна локалізація	22 (64,8)	11 (36,6) *	40 (53,3)	28 (36,8)*
двобічна локалізація	12 (35,2)	17 (63,4)*	35 (46,7)	48 (63,2)*

Примітка. * – різниця між групами достовірна ($p<0,05$).

При хіміорезистентному туберкульозі в дітей в 1,7 разу частіше виявляли двобічний процес, ніж однобічний (63,4 % проти 36,6 %, $p<0,05$) і 1,8 разу частіше, ніж у контрольній групі (63,4 % проти 35,2 %, $p<0,05$). Подібну закономірність констатовано в підлітків бактеріовиділювачів.

У сучасних умовах у дітей з контрольної групи в 3,8 разу частіше виявляли первинний туберкульозний комплекс (38,2 %), ніж у дітей з основної групи (10,0 %), який характеризувався більш вираженим легеневим афектом і займав сегмент або частку. Проте, явні рентгенологічні ознаки гіперплазії лімфатичних вузлів (частіше – бронхопульмональних) визначали у 75,0 % випадків, а у решти – лише відносні ознаки гіперплазії (25,0 %). У контрольній групі частіше уражувалась ліва легеня (61,5 %), при цьому, зліва переважало верхньочасткове, а справа – середньонижньочасткове ураження. В основній групі хворих дітей у двох легеневий афект локалізувався у нижній частці правої легені, у одного – у верхній частці лівої легені з ураженням цілої частки.

У підлітків, на відмінну від дітей, первинний туберкульозний комплекс діагностували у 9,3 % випадків у контрольній групі і у 2,6 % – в основній ($p < 0,05$). Деструктивні зміни в легенях констатували в обох групах з однаковою частотою (42,8 % проти 50,0 %). У обох обстежених групах по інтенсивності і масивності патологічних змін переважав легеневий компонент над вузловим. Явна гіперплазія бронхопульмональних лімфатичних вузлів відмічена у 5 (55,5 %), у 4 (45,5 %) констатовані умовні (непрямі) рентгенологічні ознаки, які свідчили про збільшення регіонарних лімфатичних вузлів (розширення кореня, його інфільтрація, порушення структури та чіткості зовнішніх контурів).

Дослідження показали, що інфільтративна форма туберкульозу легенів була констатована у 9 дітей контрольної групи і 12 дітей основної групи. Ця форма складала у контрольній групі 26,5 %, а в основній – 40,0 %. У 12 (57,1 %) із 21 дитини, хворих на інфільтративний туберкульоз процес локалізувався у верхніх частках легенів, при цьому у 10 (47,6 %) – справа і у 11 (52,4 %) – зліва. Середньо- і нижньочасткову локалізацію патологічного процесу частіше відмічали справа, ніж зліва (50,0 % проти 36,6 %, $\chi^2 = 5,7$; $p < 0,05$). У підлітків в 2,4 разу частіше відзначали двобічність процесу за рахунок бронхогенного відсіву, ніж у дітей (44,5 % проти 18,7 %, $p < 0,05$).

Подальші обстеження показали, що інфільтративну форму туберкульозу спостерігали у 40 підлітків із контрольної групи і у 28 – із основної, що складало серед всіх клінічних форм 53,3 % і 36,8 %, відповідно. У підлітків інфільтративний туберкульоз у 41 (60,3 %) випадків локалізувався у правій легені і у 27 (39,7 %) – зліва.

Деструктивний процес у підлітків в 1,4 разу частіше виявляли в основній групі, ніж у контрольній групі (71,4 % проти 50,0 %, $p > 0,05$). При цьому, в підлітків з основної групи в 1,9 разу переважали порожнини діаметром до 2 см, ніж більше 2 см (55,5 % проти 28,6 %, $p < 0,05$).

Множинних порожнин розпаду в підлітків основної групи було у 2,1 разу більше, ніж у контрольній (21,4 % проти 10,0 %, $p<0,05$).

Серед 30 обстежених дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, у 3 (10,0 %) була діагностована казеозна пневмонія, яка рентгенологічно проявлялась хмароподібним інфільтратом з множинними порожнинами розпаду та бронхогенним відсівом. Корені не структурні за рахунок інфільтрації і збільшених бронхопульмональних лімфовузлів. Затемнення у 2 дітей було розташовано у нижній частці правої легені, зливалось з коренем легені, у 1 дитини – у нижній частці лівої легені. У дітей деструкції були розміром до 2 см. У обстежених дітей з контрольної групи казеозна пневмонія не була виявлена.

При клініко-рентгенологічному обстеженні казеозна пневмонія була діагностована у 14 (18,4 %) підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз (основна група) і вірогідно рідше у контрольній групі (1,3 %, $p<0,01$). Затемнення у 5 (35,7 %) обстежених підлітків основної групи було у вигляді розповсюдженого інфільтрату, який охоплював цілу верхню частку правої легені (лобіт), у 3 (21,4 %) – цілу верхню частку лівої легені. Казеозна пневмонія у підлітків у 1,8 разу частіше була розташована у верхній частці, ніж у нижній (64,3 % проти 35,7 %, $p<0,05$). Корені легень були не структурні у 5 (35,7 %) пацієнтів за рахунок інфільтрації і у 9 (64,3 %) – за рахунок тяжистості.

У 11 (76,9 %) підлітків, хворих на казеозну пневмонію при наявності медикаментозної резистентності штамів МБТ, виявлені деструкції в легенях. У 7 (63,6 %) із 11 хворих деструкції були множинними, у 7 (63,6 %) підлітків порожнини розпаду – до 2 см, у 3 (27,3 %) – деструкція мала діаметр від 2–4 см і у одного – більше 4 см.

Дисемінований туберкульоз легень з однаковою частотою діагностували як у контрольної (23,5 %), так і в основної (26,7 %) групи. Проте, деструктивні зміни в 1,2 разу частіше виявляли у пацієнтів з основної групи (62,1 %), ніж з контрольної – (50,0 %, $p>0,05$).

При обстеженні підлітків дисемінована форма туберкульозу була діагностована у 32 (42,1 %) хворих з основної групи і у 27 (36,0 %) – контрольної. Дисемінований туберкульоз у більшості хворих візуалізувався у вигляді поліморфних зливних вогнищ (71,9 % – в основній і в 59,3 % – у контрольній групі). У підлітків основної групи в 1,4 разу частіше, ніж у контрольній групі 11 (40,7 %, $p>0,05$), дисемінація спостерігалась у вигляді дрібних вогнищ з нечіткими контурами. У хворих на хіміорезистентний туберкульоз у 2,8 разу частіше констатували тотальну дисемінацію, ніж у контрольній (71,9 % проти 25,9 %, $p<0,05$), особливо в дітей, за рахунок гематогенної дисемінації та міліарного туберкульозу.

Отже, деструктивні зміни частіше спостерігали в підлітків, ніж у дітей, при цьому в підлітків вірогідно переважали великі порожнини розпаду від 2,0 см до 4,0 см, а в дітей – до 2 см (табл. 4.11), множинні порожнини також частіше виявляли в підлітків, ніж у дітей (44,4 % проти 31,3 %, $\chi^2 = 2,9$; $p>0,05$).

Таблиця 4.11

Частота і характер деструктивних змін у дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз

Розмір деструкції	Основна група дітей (n = 30)		Основна група підлітків (n =76)		p
	Частота деструкцій в дітей із основної групи		Частота деструкцій в підлітків основної групи		
	абс.ч.	(M ± m) %	абс.ч.	(M ± m) %	
Величина каверни у діаметрі: – до 2,0 см	14	87,5	32	59,3	>0,05
– від 2,1 до 4,0 см	2	12,5	22	40,7	<0,05
Множинні каверни	5	31,3	24	44,4	>0,05
Всього з деструкціями	16	53,3	54	71,1	<0,05

4.3 Оцінка показників загальноприйнятих лабораторних досліджень

На підставі вивчення показників загального аналізу крові встановлено, що у більшості дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, констатовано ШОЕ більше 20 мм/год (66,7 %), проте у контрольній групі подібні зміни спостерігали у 1,9 разу рідше (35,3 %, $p < 0,05$), лейкоцитоз – у 7 (23,3 %) дітей основної групи і у 5 (14,7 %) із контрольної групи ($p < 0,05$), еозинопенію у 2,3 разу частіше в дітей з основної групи, ніж у контрольній групі (33,3 % проти 14,7 %, $p < 0,05$), лімфоцитоз у 1,4 разу частіше в дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз (63,3 % проти 44,1 %, $p > 0,05$).

Картина крові у підлітків, хворих на хіміорезистентний та чутливий туберкульоз, була аналогічною до такої у дітей. Зокрема, при хіміорезистентному туберкульозі спостерігали в 1,8 разу частіше, ніж у контрольній групі, збільшення ШОЕ більше 20 мм/год (60,6 % проти 34,2 %, $p < 0,05$), лейкоцитоз (39,5 % проти 20,0 %, $p < 0,05$), еозинопенію (46,1 % проти 30,7 %, $p > 0,05$). Отже, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, відхилення показників крові вказували на про більш виражену активність запального процесу, ніж у хворих на туберкульозу, як у дітей, так і у підлітків.

Порівняльна оцінка одержаних результатів мікроскопічного обстеження мокротиння на КСБ показала (табл. 4.12, 4.13), що в дітей основної групи негативний аналіз у 1,9 разу рідше був, ніж у контрольній (16,7 % проти 32,4 %, $p < 0,05$), також рідше констатували кількість КСБ 1–9 (16,7 % проти 32,4 %, $p < 0,05$ і достовірно частіше в основній групі дітей – КСБ 1+ і більше (66,7 % проти 35,2 %, $p < 0,05$).

Бактеріоскопічно негативний аналіз на КСБ виявляли у 5 (6,5 %) підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, і у 2,7 разу частіше – у контрольній групі (17,3 %, $p < 0,05$). При цьому найбільша інтенсивність виділення КСБ (2 + і 3 +) констатували у 29 (38,2 %) хворих основної групи і 2,4 разу рідше – у хворих контрольної групи (15,9 %, $p < 0,01$). Водночас,

скудне виділення КСБ (бактеріоскопічно, 1 +) в 1,8 разу рідше спостерігали у хворих основної, ніж контрольної групи (25,0 % проти 41,3 %, $p<0,05$).

Таблиця 4.12

**Оцінка результатів бактеріоскопії мокротиння при забарвленні
за Ціль-Нільсеном в дітей і підлітків**

Кількість кислото- стійких бактерій	Діти				Підлітки			
	основна група (n = 30)		контрольна група (n = 34)		основна група (n = 76)		контрольна група (n = 75)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
негативний	5	16,7*	11	32,4	5	6,5*	13	17,3
1–9 КСБ	5	16,7*	11	32,4	19	25,0*	31	41,3
1+	11	36,7	7	20,6	23	30,3	19	25,3
2+	8	26,7*	5	14,6	25	32,9*	10	13,3
3+	1	3,2	-	-	4	5,3*	2	2,6

Примітка. * – різниця достовірна стосовно щодо контрольних груп ($p<0,05$ – $0,01$).

При культуральному обстеженні нами цілеспрямовано були відібрані діти та підлітки, у яких посівом мокротиння на середовище Левенштейна-Йєнсена виявляли МБТ, і для подальшого визначення тесту медикаментозної чутливості. У зв'язку з чим у таблиці відсутня графа – немає росту.

Наші дослідження показали, що в дітей з основної групи у 2,2 разу рідше, ніж у контрольній групі, було невелике бактеріовиділення (16,7 % проти 38,2 %, $p<0,05$) і в 1,8 разу частіше – масивне (43,3 % проти 23,5 %, $p<0,05$).

При культуральному методі дослідження мокротиння встановлено, що у хворих основної групи в 1,4 разу частіше, ніж у контрольній, виявляли скудне і помірне бактеріовиділення (47,3 % проти 64,0 %, $p<0,05$). Масивне бактеріовиділення констатували достовірно частіше в підлітків при хіміорезистентному туберкульозі (52,7 % проти 36,0 %, $p<0,05$). Мікробіологічні дослідження показали, що інтенсивність бактеріовиділення більша як у дітей, так і у підлітків при наявності хіміорезистентного

туберкульозу інтенсивність бактеріовиділення більша як у дітей так і у підлітків, ніж при «чутливому».

Таблиця 4.13

**Оцінка результатів культурального дослідження харкотиння
на *M.tuberculosis* у дітей і підлітків**

Кількість кислотостійких бактерій	Діти				Підлітки			
	основна група (n = 30)		контрольна група (n = 34)		основна група (n = 76)		контрольна група (n = 75)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1–19 колоній (невелике бактеріовиділення)	5	16,7*	13	38,2	12	15,7*	20	26,7
1+ (помірне бактеріовиділення)	12	40,0	13	38,2	24	31,6	28	37,3
2+ (масивне бактеріовиділення)	11	36,7*	8	23,5	30	39,5*	22	29,3
3+ (масивне бактеріовиділення)	2	6,6	-	-	7	9,3	5	6,7
4+ (масивне бактеріовиділення)	-	-	-	-	3	3,9	-	-

Примітка. * – різниця достовірна стосовно щодо контрольних груп ($p < 0,05-0,01$).

Отже, у хворих на хіміорезистентний туберкульоз (як у дітей, так і в підлітків), показники крові свідчили про більш виражену активність запального процесу, ніж при туберкульозі, зі збереженням чутливістю штамів МБТ до антимікобактеріальних препаратів. При наявності хіміорезистентного туберкульозу як у дітей, так і у підлітків інтенсивність бактеріовиділення більша, ніж при «чутливому».

Таким чином, в основній і у контрольній групах дітей під захворювання спостерігали у віці від 2–3 років (20,0 % і 20,6 %), потім – у вікових групах

10–11 pp. (16,7 % і 14,7 %), 12–13 pp. (20,0 % і 26,5 %) і найбільший – у 14 p. (33,4 % і 26,5 %). Водночас, у підлітків 17-річного віку хіміорезистентний туберкульоз діагностували в 1,4 разу частіше, ніж у хворих на «чутливий» туберкульоз.

Хіміорезистентний туберкульоз у більшості дітей і підлітків перебігав гостро, виявлявся при зверненні до лікаря, а при шпіталізації пацієнти мали стан середньої важкості або важкий.

У клініко-рентгенологічній структурі захворівших дітей на хіміорезистентний туберкульоз переважала інфільтративна форма (40,0 %), в 1,5 разу рідше діагностували дисеміновану (26,7 % проти 40,0 %). Первинний туберкульозний комплекс і туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів встановлено в 10,0 % і 3,3 %, відповідно. У 3 (10,0 %) дітей була діагностована казеозна пневмонія по типу лобіту і у 3 (10,0 %) – генералізований туберкульоз з ураженням легень та центральної нервової системи.

При хіміорезистентному туберкульозі в дітей в 3,2 разу частіше, ніж при «чутливому» туберкульозі, спостерігали ознаки прогресування специфічного процесу у вигляді туберкульозу периферичних, внутрішньогрудних та мезентеріальних лімфатичних вузлів (лімфогенна дисемінація), у підлітків – найчастіше у вигляді ускладнення неспецифічного характеру (дихальної недостатності та неспецифічного катарального ендобронхіту).

При хіміорезистентному туберкульозі у підлітків вірогідно переважали випадки казеозної пневмонії (18,4 %) та дисемінованої форми туберкульозу легень (42,1 %). При цьому, деструктивні зміни в 1,4 разу частіше спостерігали у хворих на хіміорезистентний туберкульоз, ніж у дітей, особливо при мультирезистентному специфічному процесі.

У хворих на хіміорезистентний туберкульоз (як у дітей, так і у підлітків), показники крові свідчили про більш виражену активність запального процесу, ніж при туберкульозі, викликаному виділяли штаммами

МБТ зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів. Як у дітей так і у підлітків інтенсивність бактеріовиділення більша при наявності хіміорезистентного туберкульозу, ніж при »чутливому«.

За матеріалами вказаних досліджень опубліковані наступні праці:

1. Сахелашвілі, М. І. Клінічна характеристика хіміорезистентного туберкульозу легень у підлітків та осіб молодого віку [Текст] / М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита, Л. М. Рак] // Практична медицина. – 2007. – Т. XIII, № 3. – С. 24–29.
2. Клініка хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків [Текст] / М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита, З. Р. Наконечний, Л. В. Скалат // Практична медицина. – 2009. – Т. ХУ, № 1. – С. 20–25.
3. Деструктивний туберкульоз легень: бактеріологічні особливості [Текст] / О. П. Костик, І. Г. Ільницький, Л. І. Ільницька, М. Б. Пурська, М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита // Практична медицина. – 2008. – Т. ХІУ, № 3. – С. 42–47.
4. Сахелашвили, М. И. Структура и течение химиорезистентного туберкулаза у детей и подростков [Текст] / М. И. Сахелашвили, Т. М. Балита // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 33–36.
5. 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.
6. Балита, Т. М. Клініко-рентгенологічні особливості туберкульозу у дітей/підлітків із осередків туберкульозної інфекції [Текст] : / Т. М. Балита // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3 (81). – С. 78–79.
7. 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.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

5.1 Рівень «гострофазних» білків у дітей, хворих на туберкульоз, залежно від чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів

З метою вивчення ступінь біохімічних порушень у хворих на хіміорезистентний туберкульоз вивчали рівень гострофазних білків: С-реактивний білок (СРБ), церулоплазмін (ЦП), гаптоглобін (ГП), трансферин (Тф). Дослідження білків «гострої фази» проведено у 36 дітей (основна група – 17 дітей, контрольна – 19) та у 52 підлітків (основна група – 23 хворих, контрольна – 29), СРБ – у 52 дітей (23 і 29, відповідно групам) і у 132 підлітків (69 і 63, відповідно групам). Межі норми показників «гострофазних» білків були визначені при обстеженні 21 стосовно здорової особи, донорів. Величини показників СРБ у дітей та підлітків представлені у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Частота змін інтенсивності СРБ в обстежених групах дітей та підлітків хворих на туберкульоз

Показники	Основна група		Контрольна група	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Діти	n = 23		n = 29	
СРБ: від'ємна	5	21,7	9	31,0
1+	3	13,0*	9	31,1
2 +	8	34,9	6	20,7
3+	7	30,4*	5	17,2
Підлітки	n = 69		n = 63	
СРБ: від'ємна	13	18,9	15	23,8
1+	18	26,1	20	31,7
2+	16	23,2	18	28,6
3+	22	31,9*	10	15,9

Примітка. * – різниця достовірна стосовно контрольної групи, ($p < 0,05$).

Дослідження показали, що в дітей при хіміорезистентному туберкульозі в 1,7 разу частіше спостерігали рівень СРБ, який відповідав значенню 2+ і 3+ (сумарно), ніж у контрольній групі (65,3 % проти 37,9 %, $p<0,05$). Подібну закономірність констатували також у підлітків (табл. 5.1). Зокрема, в основній групі підлітків у 2 рази частіше, ніж у контрольній групі (31,9 % проти 15,9 %, $p<0,05$) спостерігали різко позитивний показник СРБ.

При активному туберкульозі органів дихання в дітей, як при «чутливому» так і хіміорезистентному, відмічали вірогідне збільшення рівня «гострофазних» білків у порівнянні з групою донорів. (табл. 5.2). При цьому, вміст ГП у сироватці крові хворих на хіміорезистентний туберкульоз становив в середньому $(1,91 \pm 0,03)$ г/л при нормі $(1,14 \pm 0,02)$ г/л, $p<0,02$); Тф – $(8,25 \pm 0,45)$ од. при нормі $(5,91 \pm 0,30)$ од., ($p<0,01$) і ЦП – $(2,64 \pm 0,03)$ млМоль/л при нормі $(1,82 \pm 0,16)$ млМоль/л, $p<0,001$). У контрольній групі констатували аналогічні зміни (ГП – $1,72 \pm 0,09$ г/л, Тф – $8,11 \pm 0,31$ од., ЦП – $2,39 \pm 0,07$ млМоль/л). Проте, при хіміорезистентному туберкульозі в дітей констатували більш виражене збільшення показників «гострофазних» білків, ніж при «чутливому».

У підлітків основної групи також констатували збільшення показників «гострофазних» білків стосовно групи донорів. При цьому, вміст ГП у сироватці крові хворих на хіміорезистентний туберкульоз становив в середньому $(2,07 \pm 0,01)$ г/л при нормі $(1,14 \pm 0,02)$ г/л, ($p<0,01$); Тф – $(8,72 \pm 0,35)$ од. при нормі $(5,91 \pm 0,30)$ од., ($p<0,01$) і ЦП – $(2,55 \pm 0,01)$ млМоль/л при нормі $(1,82 \pm 0,16)$ млМоль/л, ($p<0,001$). У підлітків хворих на «чутливий» туберкульоз наявні аналогічні зміни (Гр – $1,75 \pm 0,09$ г/л, Тф – $8,01 \pm 0,31$ од., ЦП – $2,28 \pm 0,04$ млМоль/л). Отже, як у дітей, так і в підлітків хіміорезистентний туберкульоз супроводжувався більш вираженим зростанням вмісту в крові «гострофазних» білків, ніж при «чутливому» туберкульозі (різниця достовірна).

**Інтенсивність зрушень сироваткових «гострофазних» білків у дітей
та підлітків хворих на туберкульоз**

Обстежені групи	n	ГП (г/л)	Тф (од.)	ЦП (млМоль/л)
		M ± m	M ± m	M ± m
Діти				
Здорові донори	21	1,14 ± 0,02	5,91 ± 0,30	1,82 ± 0,16
Основна група	17	1,91 ± 0,03*#	8,25 ± 0,45*	2,64 ± 0,03*#
Контрольна група	19	1,72 ± 0,09*	8,11 ± 0,31*	2,39 ± 0,07*
Підлітки				
Здорові донори	21	1,14 ± 0,02	5,91 ± 0,30	1,82 ± 0,16
Основна група	23	2,07 ± 0,02*#	8,72 ± 0,35*	2,55 ± 0,01*#
Контрольна група	29	1,75 ± 0,09*	8,01 ± 0,31*	2,28 ± 0,04*

Примітки:

1. * – різниця достовірна стосовно здорових донорів ($p < 0,02-0,001$).
2. # – різниця достовірна стосовно хворих контрольної групи (туберкульоз зі збереженою чутливістю збудника до АМБП), $p < 0,05$.

В основній та контрольній групах обстежених, як у дітей та підлітків, зростання значень «гострофазних» білків залежало від фази специфічного процесу і було достовірно вищим при наявності деструктивних змін в легеневій тканині. Крім того, зростання білків «гострої фази» більш виражене в дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Для проведення статистичного аналізу у коректно сформованих за чисельністю порівнювальних групах, аналіз характеру змін «гострофазних» білків залежно від фази специфічного процесу викликаного різною чутливістю збудника туберкульозу до АМБП проводили у об'єднаній групі дітей та підлітків хворих на туберкульоз, без врахування вікових особливостей (табл. 5.3).

Встановили, що при деструктивному туберкульозі рівень білків «гострої фази» у сироватці крові хворих на хіміорезистентний туберкульоз був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів, в яких рентгенологічно розпад не визначався і становив: ГП – $(2,21 \pm 0,05)$ г/л проти $(1,65 \pm 0,04)$ г/л, ($p < 0,05$);

Тф – $(8,71 \pm 0,03)$ од. проти $(7,91 \pm 0,01)$ од. ($p < 0,001$) і ЦП – $(2,92 \pm 0,05)$ млМоль/л проти $(2,03 \pm 0,07)$ млМоль/л, ($p < 0,01$). Подібна залежність між зростанням вмісту «гострофазних» білків і наявністю розпаду в легеневій тканині встановлена і при туберкульозі зі збереженою чутливістю МБТ до АМБП.

Таблиця 5.3

Інтенсивність змін біохімічних показників у хворих на хіміорезистентний туберкульоз залежно від фази специфічного процесу

Обстежені групи	n	ГП (г/л)	Тф (од.)	ЦП (млМоль/л)
		$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Основна група:	29			
деструкція (-)	15	$1,65 \pm 0,04$	$7,91 \pm 0,01$	$2,03 \pm 0,07$
деструкція (+)	14	$2,21 \pm 0,05^{* \#}$	$8,71 \pm 0,03^{* \#}$	$2,92 \pm 0,05^{* \#}$
Контрольна група:	33			
деструкція(-)	17	$1,61 \pm 0,01$	$8,01 \pm 0,06$	$2,11 \pm 0,02$
деструкція (+)	16	$1,93 \pm 0,01^{*}$	$8,38 \pm 0,08^{*}$	$2,70 \pm 0,03^{*}$

Примітки:

1. деструкція (-) – фаза інфільтрації, деструкція відсутня.
2. деструкція (+) – наявність деструкції в легеневій тканині (фаза розпаду).
3. * – різниця достовірна стосовно здорових донорів ($p < 0,05-0,001$).
4. # – різниця достовірна стосовно хворих контрольної групи (туберкульоз зі збереженою чутливістю збудника до АМБП), $p < 0,05$.

Результати таблиці 5.3 показують, що рівень ГП, ЦП, Тф достовірно вищий у хворих на деструктивні форми хіміорезистентного туберкульозу, ніж при аналогічних процесах при «чутливому» і відповідають значенню: ГП – $(2,21 \pm 0,05)$ г/л проти $(1,93 \pm 0,01)$ г/л, $p < 0,01$; ЦП – $(2,21 \pm 0,05)$ млМоль/л проти $(2,11 \pm 0,02)$ млМоль/л, $p < 0,05$; Тф – $(8,71 \pm 0,03)$ од. проти $(8,38 \pm 0,08)$ од., $p < 0,05$.

Отже, у фазі розпаду у сироватці крові дітей та підлітків як в основній так і в контрольній групах спостерігається суттєве підвищення рівня «гострофазних» білків, з більш вираженим їх збільшенням при хіміорезистентному туберкульозі.

Дослідження частоти запальних реакцій з підвищенням рівня «гострофазних» білків при туберкульозі легень з різною чутливістю збудника до АМБП вказали на дещо більше зростання частки підвищених значень ГП, Тф, ЦП у дітей та підлітків з хіміорезистентним туберкульозом, ніж у хворих на «чутливий» туберкульоз (рис. 5.1).

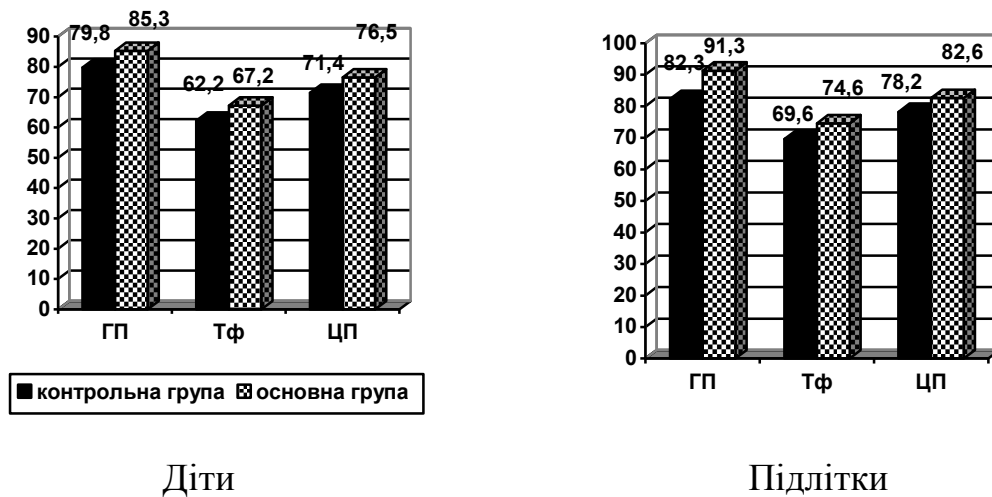


Рис. 5.1. Діагностична інформативність ГП, Тф, ЦП при оцінці активності процесу в дітей і підлітків, хворих на туберкульоз легень (%)

Частота відхилень від показників норми кожного окремого показника, який піддавали аналізу у конкретній групі вказує також на діагностичну інформативність показника в аспекті підтвердження етіології, активності, поширеності процесу. Аналіз частоти відхилень (зростання показників) ГП, Тф, ЦП від величин норми представлений на рис. 5.1

При туберкульозі, в цілому, без врахування чутливості/резистентності збудника МБТ, вміст «гострофазних» білків у крові перевищував довірчий інтервал норми: ГП у 82,5 % дітей і в 86,8 % підлітків, Тф – 64,7 % і 72,1 %, ЦП – 74,0 і 80,4 %.

При хіміорезистентному туберкульозі в дітей констатували підвищений вміст ГП, Тф, ЦП у 85,3 %, 67,2 %, 76,5 %, відповідно. У дітей контрольної групи – 79,8 %, 62,2 % і 71,4 %, відповідно. У підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз зростання показників ГП, Тф, ЦП було

наявне у 91,3 %, 74,6 % та 82,6 %, відповідно; при «чутливий» – 82,3 %, 69,6 %, 78,2 %, відповідно.

Дані результати і визначають інформативність кожного із показників. Іншими словами – діагностична інформативність ГП, Тф, ЦП у визначені активності процесу при хіміорезистентному туберкульозі в дітей відповідає: 85,3 %, 67,2 %, 76,5 %; у підлітків – 91,3 %, 74,6 % та 82,6 %, відповідно.

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. Результати вивчення функціонального стану печінки в дітей та підлітків хворих на туберкульоз наведені в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Зміни показників функціонального стану печінки в дітей хворих на туберкульоз легень

Показники	Здорові ($M \pm m$)	Контрольна група	Основна група
		n = 29	n = 23
		($M \pm m$)	($M \pm m$)
Тимолова проба (од.)	$1,90 \pm 0,17$	$2,12 \pm 0,15$	$2,27 \pm 0,19$
Сулемова проба (мл)	$1,60 \pm 0,22$	$1,70 \pm 0,09$	$1,59 \pm 0,03$
Реакція Вельтмана (пробірка)	$6,0 \pm 0,7$	$7,2 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,4$
Рівень загального білірубіну (мкмоль/л)	$7,5 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,8$	$8,1 \pm 0,6$
Активність АлТ (млмоль/л)	$0,31 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,05^*$	$0,41 \pm 0,02^*$
Активність АсТ (млмоль/л)	$0,42 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,04$	$0,54 \pm 0,03^*$

Примітка.* – різниця достовірна стосовно здорових осіб ($p < 0,05$).

Проведені дослідження функціонального стану печінки в дітей та підлітків хворих на туберкульоз виявили незначне збільшення в сироватці крові активності амінотрансфераз, величини яких були збільшені, стосовно здорових в середньому в 1,3–1,4 раз. Величини АлТ у дітей контрольної та основної груп відповідали показникам ($0,42 \pm 0,05$) млмоль/л і ($0,41 \pm 0,02$) млмоль/л, відповідно та ($0,31 \pm 0,03$) млмоль/л у здорових

($p_{1,2} < 0,05$). Величини АсТ – ($0,49 \pm 0,04$) млмоль/л і ($0,54 \pm 0,03$) млмоль/л проти ($0,42 \pm 0,05$) млмоль/л у донорів, $p_{1,2} < 0,05$ (табл. 5.4).

Таблиця 5.5

Зміни показників функціонального стану печінки в підлітків хворих на туберкульоз легень

Показники	Здорові особи	Контрольна група	Основна група
		n = 69	n = 63
	(M ± m)	(M ± m)	(M ± m)
Тимолова проба (од.)	$1,90 \pm 0,17$	$1,86 \pm 0,21$	$2,13 \pm 0,15$
Сулемова проба (мл)	$1,60 \pm 0,22$	$1,92 \pm 0,09$	$1,76 \pm 0,13$
Реакція Вельтмана (пробірка)	$6,0 \pm 0,7$	$7,2 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,4$
Рівень загального білірубіну (мкмоль/л)	$7,5 \pm 0,6$	$8,9 \pm 0,8$	$8,2 \pm 0,4$
Активність АлТ (млмоль/л)	$0,31 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,02^*$	$0,41 \pm 0,05^*$
Активність АсТ (млмоль/л)	$0,42 \pm 0,05$	$0,58 \pm 0,04^*$	$0,53 \pm 0,03^*$

Примітка. * – різниця достовірна стосовно здорових осіб ($p < 0,05$).

Аналогічне зростання активності амінотрансфераз констатували і у групі підлітків. Значення АлТ у обстежених контрольної групи відповідало величинам ($0,39 \pm 0,02$) млмоль/л, у хворих основної групи – ($0,41 \pm 0,05$) млмоль/л та ($0,31 \pm 0,03$) млмоль/л у здорових, $p < 0,05$. АсТ – ($0,58 \pm 0,04$) млмоль/л і ($0,53 \pm 0,03$) млмоль/л та ($0,42 \pm 0,05$) млмоль/л, відповідно, $p < 0,05$ (табл. 5.5).

Достовірної різниці з боку АлТ і АсТ між основною та контрольною групами у досліджуваних вікових групах не встановили. Величини показників тимолової, сулемової проб, реакції Вельтмана, рівня загального білірубіну в дітей та підлітків хворих на туберкульоз не виходили за довірчий інтервал норми.

Таким чином, у хворих на туберкульоз дітей та підлітків, до початку АМБТ, відмічено незначне зростання (в 1,3–1,4 разу) активності трансаміназ,

зі збереженням нормальних осмотично-колоїдних властивостей плазми крові, (показники тимолової, сулемової проб, реакції Вельтмана) та детоксикаційної функції печінки (загальний білірубін). Зростання показників АлТ та АсТ може бути обумовлено, як посиленням процесів трансамінування амінокислот у печінці, так і пошкодженням гепатоцитів внаслідок наявної туберкульозної інтоксикації.

Отже, у хворих на туберкульоз органів дихання дітей та підлітків, стосовно показників норми, наявне вірогідне збільшення в сироватці крові білків «гострої фази. Перевищення довірчого інтервалу норми констатували: ГП у 82,5 % дітей і в 86,8 % підлітків, ЦП – 74,0 і 80,4 %, Тф – 64,7 % і 72,1 %, відповідно. Інформативність показників ГП, ЦП, Тф у дітей на активний хіміорезистентний туберкульоз становила: 85,3 %, 76,5 %, 67,2 %; у підлітків – 91,3 %, 82,6 % та 74,6 % відповідно. Вміст ГП і ЦП у сироватці крові дітей та підлітків з хіміорезистентним туберкульозом легень був вірогідно вищий у порівнянні до пацієнтів хворих на туберкульоз зі збереженою чутливістю збудника до АМБП.

Підвищення вмісту «гострофазних» білків (ГП, ЦП) у сироватці крові хворих дітей та підлітків вірогідно збільшувалося у осіб з поширеними, деструктивними змінами в легенях, стосовно норми та пацієнтів з обмеженими процесами без деструкцій. Між активністю, фазою, розповсюдженістю специфічного процесу та величинами показників ГП, ЦП, Тф встановили кореляційні зв'язки високого ступеню кореляції: ГП, $r = 0,78$; ЦП, $r = 0,74$; Тф, $r = 0,67$.

У хворих на туберкульоз дітей та підлітків, до початку АМБТ, констатували зміни функціонального стану печінки, які характеризувалися зростанням в 1,3–1,4 разу активності трансаміназ. Зростання показників АлТ та АсТ можуть бути обумовлені, як посиленням процесів трансамінування амінокислот у печінці, так і пошкодженням гепатоцитів внаслідок наявної туберкульозної інтоксикації.

5.2 Імунологічні особливості хіміорезистентного туберкульозу в дітей різного віку

5.2.1 Система лімфоцитарного захисту в дітей, хворих на туберкульоз легень, обумовлений різною чутливістю збудника до АМБП. У сучасній медичній літературі недостатньо висвітлюються дані про стан імунної системи в дітей і підлітків залежно від чутливості штамів збудника туберкульозу до АМБП. У зв'язку з цим для вивчення популяційного та субпопуляційного лімфоцитарного складу крові проведено обстеження у 25 дітей (13 дітей з контрольної групи і 12 – із основної групи) і у 48 підлітків (23 пацієнти з контрольної групи, та 25 – з основної групи). У контрольну групу вийшли хворі на туберкульоз легень, викликаний чутливими до АМБП штамми мікобактерій туберкульозу, в основну – з хіміорезистентним туберкульозом.

Дослідження показали, що в дітей хворих на туберкульоз наявні суттєві порушення в системі клітинного захисту. При цьому, інтенсивність порушень наростала і була більш вираженою в дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз (табл.5.6). У дітей з «чутливим» туберкульозом, у порівнянні до здорових, спостерігали, в основному, тенденцію до зниження/підвищення ряду показників клітинного імунітету та його субпопуляційного складу.

З таблиці видно, що у обстежених контрольної групи на фоні зниження загальної кількості лімфоцитів ($32,9 \pm 1,8$) % стосовно ($37,7 \pm 1,5$) % у здорових, $p < 0,01$, мало місце зменшення стосовного числа Т- лімфоцитів CD3+, які відповідали величині – ($57,3 \pm 2,6$) % при нормі ($66,5 \pm 3,3$) %, $p < 0,05$; була наявна тенденція до зменшення показника Т-хелперних лімфоцитів CD3+CD4+ – ($33,7 \pm 1,1$) % стосовно ($36,5 \pm 1,8$) % у здорових, $p > 0,05$ і відповідно, показника імунорегуляторного індексу IPI – CD3+CD4+/CD3+CD8+ до ($1,08 \pm 0,07$) при нормі ($1,32 \pm 0,10$), $p < 0,05$ та зростання пулу активованих природних кілерів CD16/56+8+ – ($47,8 \pm 2,5$) % стосовно ($22,5 \pm 2,3$) % у здорових, $p < 0,001$.

Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитарних клітин крові в дітей хворих на туберкульоз легень обумовлений різною чутливістю збудника до АМБП

Показники	Групи обстежених		
	здорові (n=12)	контрольна (n=13)	основна (n=12)
лімфоцити (%)	37,7 ± 1,5	32,9 ± 1,8 *	33,4 ± 1,1*
Т-лімфоцити CD3+ (%)	66,5 ± 3,3	57,3 ± 2,6*	54,8 ± 2,3*
цитотоксичні Т-лімфоцити CD3+CD56+ (%)	5,0 ± 0,2	4,8 ± 0,3	3,9 ± 0,5*
активовані Т-лімфоцити CD3+HLA-DR+ (%)	13,0 ± 0,8	13,5 ± 1,2	11,2 ± 0,7
Т-хелперні лімфоцити CD3+CD4+ (%)	36,5 ± 1,8	33,7 ± 1,1	29,5 ± 1,4*
Т-супресорно/цитотоксичні CD3+CD8+ (%)	30,1 ± 0,9	31,2 ± 1,3	35,3 ± 1,0*#
Співвід CD3+CD4+/CD3+CD8+ (ІРІ Тх/Тс)	1,32 ± 0,10	1,08 ± 0,07*	0,84 ± 0,08*#
Некомітовані Т-хелпери CD4+45RA+ (%)	61,0 ± 3,1	54,7 ± 1,9	50,3 ± 2,1*
Природні кілери CD16/56+ (%)	14,6 ± 1,2	15,5 ± 2,7	14,8 ± 1,1
Активовані природні кілери CD16/56+8+ (%)	22,5 ± 2,3	47,8 ± 2,5*	55,4 ± 2,4*#

Примітки:

1. * – різниця достовірна стосовно здорових ($p < 0,05-0,001$).
2. # – різниця достовірна стосовно контрольної групи ($p < 0,05-0,01$).

Значення інших досліджуваних показників: цитотоксичних Т-лімфоцитів CD3+CD56+, активованих Т-лімфоцитів CD3+HLA-DR+, Т-супресорно/цитотоксичних CD3+CD8+, некомітованих Т-хелперів CD4+45RA+, природних кілерів CD16/56+ відповідали показникам норми.

Було відзначено також, що в дітей контрольної групи зменшення кількості CD3+ констатували у 38,5 %, CD3+CD56+ – у 15,4 %, CD3+CD4+ – у 38,5 %, CD3+CD4+/CD3+CD8+ – у 63,2 %, CD4+45RA+ – у 46,2 %; збільшення величини CD3+CD8+ – у 30,8 %, CD16/56+8+ – у 84,6 %.

Більш виражене розбалансування фракційного складу лімфоцитарного захисту, яке торкнулося переважної більшості досліджуваних показників, виявлено в дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз. На фоні Т-клітинного імунодефіциту, вираженого зменшенням загального числа Т-лімфоцитів $CD3^+$ – $(54,8 \pm 2,3) \%$ при нормі $(66,5 \pm 3,3) \%$, $p < 0,05$; цитотоксичних Т-лімфоцитів $CD3^+CD56^+$ – $(3,9 \pm 0,5) \%$ і $(5,0 \pm 0,2) \%$ у здорових, $p < 0,05$; Т-хелперних лімфоцитів $CD3^+CD4^+$ – $(29,5 \pm 1,4) \%$ і $(36,5 \pm 1,8) \%$ відповідно, $p < 0,05$; некомпітованих Т-хелперних лімфоцитів $CD4^+45RA^+$ – $(50,3 \pm 2,1) \%$ і $(61,0 \pm 3,1) \%$ у здорових, $p < 0,05$, відмічено посилене активування супресорно-цитотоксичної ланки Т-клітинного імунітету. Це активування проявлялося збільшенням субпопуляції супресорно/цитотоксичних Т-лімфоцитів $CD3^+CD8^+$ – $(35,3 \pm 1,0) \%$ стосовно $(30,1 \pm 0,9) \%$ у здорових, $P < 0,05$ і відповідно, зменшенням в 1,6 разу IPI до $(0,84 \pm 0,08)$ при нормі $(1,32 \pm 0,10)$, $p < 0,05$ та зростанням периферичного пулу активованих природних кілерів $CD16/56^+8^+$ – $(55,4 \pm 2,4) \%$ стосовно $(22,5 \pm 2,3) \%$ у здорових, $p < 0,05$.

Порівняльний аналіз результатів субпопуляційного складу Т-клітинного імунітету в дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз та туберкульоз викликаний МБТ зі збереженою чутливістю збудника до АМБП виявив достовірну різницю між даними групами з боку показників $CD3^+CD4^+$, які відповідали величинам $(29,5 \pm 1,4) \%$ і $(33,7 \pm 1,1) \%$, $p < 0,05$; $CD3^+CD8^+$ – $(35,3 \pm 1,0) \%$ і $(31,2 \pm 1,3) \%$, $p < 0,05$; $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ – $(0,84 \pm 0,08)$ і $(1,08 \pm 0,07)$, $p < 0,01$ а також $CD16/56^+8^+$ – $(55,4 \pm 2,4) \%$ і $(47,8 \pm 2,5) \%$, $p < 0,05$, відповідно. Отримані результати вказують, що в дітей основної групи, у порівнянні з контрольною, наявні більш виражені порушення в роботі клітинного імунітету пов'язані із втратою динамічної рівноваги між пулами лімфоцитарних клітин та у регуляторній системі міжклітинної взаємодії.

Т-лімфоцитарна недостатність виражена зменшенням чисельності спектру $CD3^+$, $CD3^+CD56^+$, зрілих некомпітованих Т-хелперних лімфоцитів

CD4+45RA+, імунорегуляторного індексу, супроводжувалася активуванням неспецифічних механізмів захисту – зростанням, стосовно здорових (у 2,5 разу) і контролю (в 1,2 разу) популяції активованих природних кілерів CD16/56+8+. Надмірне активування, при активному туберкульозному процесі, неспецифічного клітинного захисту й недостатності спеціалізованої клітинної відповіді пригнічуватиме процеси формування специфічної гранульоми – локального антимікобактеріального ізоляційного бар'єру. З іншої сторони, спеціалізовані для цитокінового вибуху і лізису інфікованих клітин природні кілери (NK-клітини) стають фактором прямого руйнівного впливу легеневої тканини. Гіперактивна неспецифічна клітинна відповідь обтяжуватиме клінічний перебіг захворювання, створюватиме фон для гостропротікаючих, прогресуючих, деструктивних, генералізованих процесів [209].

У дітей хворих на туберкульоз легень, з різною чутливістю/резистентністю збудника, відмічено зменшення кількості некомпітованих Т-хелперних лімфоцитів CD4+45RA+, показники яких відповідали $(50,3 \pm 2,1) \%$ у основній групі ($p < 0,05$), $(54,7 \pm 1,9) \%$ у контрольній та $(61,0 \pm 3,1) \%$ у здорових ($p > 0,05$). Зменшення чисельності популяції CD4+45RA+ в гострому періоді інфекційного запалення не є ознакою суттєвих порушень у формуванні специфічного імунного захисту і, очевидно, обумовлене міграцією клітин експресуючих ізоформу CD45RA+ в зону первинної Т-клітинної стимуляції (специфічного запалення) з подальшою їх диференціацією в ефекторні Т-хелпери пам'яті CD4+45RO+.

Досліджуючи кількісні показники пулу активованих Т-лімфоцитів CD3+HLA-DR+ у дітей хворих на туберкульоз легень було виявлено, що при хіміорезистентному туберкульозі має місце зменшення експресії HLA-DR-антигенів на популяції Т-лімфоцитів. Число CD3+HLA-DR+ лімфоцитів у дітей основної групи становило $(11,2 \pm 0,7) \%$ проти $(13,0 \pm 0,8) \%$ у здорових, $p > 0,05$ та $(13,5 \pm 1,2) \%$ у обстежених контрольної групи. Зменшення кількості HLA-DR рецепторів на поверхні Т-лімфоцитів є вкрай

несприятливим фактором, оскільки HLA-DR комплекс відіграє основну роль у регуляції всіх типів антигенпрезентуючих клітин; асоціюється з Т-клітинною активацією, відповідає за формування імунної відповіді; взаємодію макрофагів, Т-, В-лімфоцитів; підтримання імунного гомеостазу.

Тому, зниження рівня експресії HLA-DR- антигенів на поверхні Т-клітин у дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз вказувало на дезрегуляторні порушення міжклітинної взаємодії всіх типів антигенпрезентуючих клітин та формування специфічної клітинної недостатності [209].

Частота відхилення з боку досліджуваних показників від величин норми в дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз відповідала картині: зменшення кількості CD3+ мало місце у 41,7 %, CD3+CD56+ – у 33,3 %, CD3+CD4+ – у 66,7 %, CD3+CD4+/CD3+CD8+ – у 83,3 %, CD4+45RA+ – у 58,3 %; збільшення величини CD3+CD8+ – у 41,7 %, CD16/56+8+ – у 91,7 %. Враховуючи частоту відхилень, від показників норми, зі сторони певних фракцій лімфоцитарного спектру, найбільш інформативними для оцінки активності специфічного процесу, викликаного хіміорезистентними штамми МБТ були тести: CD3+CD4+ (66,7 %), CD3+CD4+/CD3+CD8+ (83,3 %), CD16/56+8+ (91,7 %).

Отже, в дітей хворих на туберкульоз легень, не залежно від резистентності збудника до АМБП, виявлено недостатність спеціалізованої клітинної відповіді: зменшення популяції CD3+ клітин; розбалансування фракційного Т-лімфоцитарного складу зі зростанням чисельності супресорно/цитотоксичних Т-лімфоцитів CD3+CD8+, зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ та активування неспеціалізованого клітинного імунітету за рахунок зростання популяції активованих природних кілерів CD16/56+8+.

Хіміорезистентний туберкульоз у дітей протікав на фоні виражених порушень в системі спеціалізованої клітинної відповіді зі зміщенням динамічної рівноваги між субпопуляціями лімфоцитарних клітин у сторону

зростання кількості супресорно/цитотоксичних Т-лімфоцитів CD3+CD8+ та зменшення Т-хелперних клітин CD3+CD4+, зниження в 1,6 разу імунорегуляторного індексу. У дітей хворих на «чутливий» туберкульоз ІРІ знижувався в 1,2 разу.

Специфічне запалення в дітей супроводжувалося значним активуванням неспеціалізованої клітинної відповіді зі зростанням фракції активованих природних кілерів CD16/56+8+ у 2,1 разу при туберкульозі легень зі збереженою чутливістю збудника та в 2,5 разу при хіміорезистентному туберкульозі.

Найбільш інформативними для оцінки активності специфічного процесу, викликаного хіміорезистентними штамми МБТ були тести: CD3+CD4+ (66,7 %), CD3+CD4+/CD3+CD8+ (83,3 %), CD16/56+8+ (91,7 %).

Дослідження фракційного пулу лімфоцитарних клітин проведено у 48 підлітків хворих на туберкульоз легень з бактеріовиділенням, із них 23 пацієнти з «чутливим» туберкульозом легень (контрольна група) та 25 чоловік – з хіміорезистентним туберкульозом (основна група). У таблиці 5.7 представлені результати отриманих досліджень.

Дослідження показали, що характер порушень в системі лімфоцитарного захисту у хворих на туберкульоз підлітків практично співпадає з наявними відхиленнями у лімфоцитарній ланці імунітету хворих на туберкульоз дітей. У підлітків хворих на туберкульоз, незалежно від типу чутливості/резистентності збудника, констатували зменшення стосовного числа Т-лімфоцитів.

Чисельність популяції Т-лімфоцитів з експресією антигену CD3+ у обстежених контрольної та основної групи становила $(63,4 \pm 2,2) \%$ і $(61,2 \pm 3,1) \%$ стосовно $(71,5 \pm 2,5) \%$ у здорових, $p < 0,05$.

Недостатність спеціалізованої Т-лімфоцитарної відповіді виражалася також зменшенням пулу цитотоксичних Т-лімфоцитів CD3+CD56+, які в підлітків контрольної та основної групи відповідали $(4,5 \pm 0,3) \%$, $p > 0,05$ і $(4,2 \pm 0,1) \%$, $p < 0,05$, стосовно $(5,0 \pm 0,2) \%$ у здорових. Різниця була

статистично підтвердженою лише до групи підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз. При специфічному процесі в підлітків фіксували втрату динамічної рівноваги між Т-хелперними CD3+CD4+ і Т-супресорно/цитотоксичними лімфоцитами CD3+CD8+ з переважанням супресивних механізмів клітинної відповіді.

Таблиця 5.7

Популяційний склад лімфоцитарних клітин крові в підлітків хворих на туберкульоз легень обумовлений різною чутливістю збудника до АМБП

Показники	Групи обстежених		
	здорові (n=15)	контрольна (n=23)	основна (n=25)
Т-лімфоцити CD3+ (%)	71,5 ± 2,5	63,4 ± 2,2*	61,2 ± 3,1*
Цитотоксичні Т-лімфоцити CD3+CD56+ (%)	5,0 ± 0,2	4,5 ± 0,3	4,2 ± 0,1*
Активовані Т-лімфоцити CD3+HLADR+ (%)	11,5 ± 0,8	11,0 ± 1,0	10,8 ± 0,6
Т-хелперні лімфоцити CD3+CD4+ (%)	41,0 ± 2,7	33,8 ± 2,1*	30,4 ± 1,8*
Т-супресорно/ цитотоксичні CD3+CD8+ (%)	28,5 ± 1,4	29,4 ± 1,7	36,3 ± 1,5* #
Співвід CD3+CD4+/ CD3+CD8+ (ІРІ Тх/Тс)	1,30 ± 0,08	1,15 ± 0,06	0,84 ± 0,07 *#
Некомітовані Т-хелпери CD4+45RA+ (%)	40,5 ± 2,1	54,3 ± 2,7*	53,6 ± 3,2*
Природні кілери CD16/56+ (%)	13,5 ± 1,6	15,4 ± 1,8	14,9 ± 1,3
Активовані природні кілери CD16/56+8+ (%)	25,8 ± 2,6	44,0 ± 3,1*	47,6 ± 2,5*

Примітки:

1. * – різниця достовірна стосовно донорів ($p < 0,05$).
2. # – різниця достовірна стосовно контрольної групи ($p < 0,05$).

Це відбулося за рахунок зменшення фракції CD3+CD4+ у контрольній та основній групах до (33,8 ± 2,1) % і до (30,4 ± 1,8) % проти (41,0 ± 2,7) % у здорових, $p < 0,05$ та зростанням пулу CD3+CD8+ – (29,4 ± 1,7) %, $p > 0,05$ і (36,3 ± 1,5) % проти (28,5 ± 1,4) %, відповідно, $p < 0,05$.

Зростання чисельності Т-супресорно/цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ було достовірним, як стосовно здорових, так і групи підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Супресивний характер клітинної відповіді значно сильніший у хворих основної групи на що вказував показник імунорегуляторного індексу $CD3+CD4+ / CD3+CD4+$, який був менший стосовно контролю в 1,4 разу та в 1,6 разу стосовно здорових і становив $(0,84 \pm 0,07)$ проти $(1,15 \pm 0,06)$, $p < 0,05$ та $(1,30 \pm 0,08)$, $P < 0,05$, відповідно. Таким чином, недостатність спеціалізованої клітинної відповіді зі зменшенням CD3+, CD3+CD56+, CD3+CD4+ зростання фракції CD3+CD4+, яка більш виражена в підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, обтяжуватиме перебіг захворювання та створюватиме фон для хронізації специфічного процесу.

На відміну від дітей, у хворих на туберкульоз легень підлітків виявили зростання пулу некомпітованих Т-хелперних лімфоцитів CD4+45RA+. Величини CD4+45RA+ у контрольній та основній групах зростали в 1,3 разу, стосовно здорових, і відповідали показникам $(54,3 \pm 2,7) \%$ та $(53,6 \pm 3,2) \%$ стосовно $(40,5 \pm 2,1) \%$ відповідно, $p < 0,05$. У хворих на туберкульоз дітей, навпаки, відмічали зменшення кількості некомпітованих Т-хелперних лімфоцитів CD4+45RA+, показники яких відповідали $(50,3 \pm 2,1) \%$ у основній групі, $p < 0,05$; $(54,7 \pm 1,9) \%$ у контрольній, $p > 0,05$ та $(61,0 \pm 3,1) \%$ у здорових. Зростання чисельності популяції CD4+45RA+ в гострому періоді інфекційного запалення може вказувати на порушення фізіологічної динаміки розвитку імунної відповіді, що сприятиме хронізації специфічношо процесу.

У хворих на туберкульоз легень підлітків, незалежно від чутливості/резистентності МБТ, виявлено активування неспецифічної клітинної відповіді. Слід відзначити, що інтенсивність цього активування була значно сильнішою в дітей, ніж у підлітків. Кількісні параметри субпопуляції активованих природних кілерів CD16/56+8+ у дітей контрольної та основної групи, стосовно здорових, зростали в 2,1 та 2,5 разу, в той час як у підлітків – в 1,7 та 1,8 разу і становили – $(44,0 \pm 3,1) \%$ і $(47,6 \pm 3,2) \%$

стосовно ($50,4 \pm 1,1$) % відповідно, $p < 0,05$. Таким чином, гіперактивована в дітей та підлітків неспеціалізована клітинна відповідь, на фоні неповноцінного спеціалізованого клітинного імунітету за рахунок зменшення популяції Т-лімфоцитів CD3+, цитотоксичних CD3+CD56+ Т-лімфоцитів, активованих Т-лімфоцитів CD3+HLADR+, Т-хелперних CD3+CD4+ клітин не забезпечує повноцінного клітинного антимікобактеріального захисту і створює умови для дисемінації МБТ в організмі.

Було встановлено, що в підлітків контрольної групи зменшення кількості CD3+ констатували у 52,2 %, CD3+CD56+ – у 34,8 %, CD3+CD4+ – у 52,2 %, CD3+CD4+/CD3+CD8+ – у 65,2 %, CD4+45RA+ – у 43,5 %; збільшення величини CD3+CD8+ – у 47,8 %, CD16/56+8+ – у 78,3 %.

У підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, частота відхилення з боку досліджуваних показників від величин норми зростала та характеризувалася: зменшенням кількості CD3+ у 56 %, CD3+CD56+ – у 48 %, CD3+CD4+ – у 60 %, CD3+CD4+/CD3+CD8+ – у 72 %, CD4+45RA+ – у 40 %; збільшення величини CD3+CD8+ – у 64 %, CD16/56+8+ – у 80 %. Найбільш інформативними для оцінки активності специфічного процесу, викликаного хіміорезистентними штамми МБТ були тести: CD3+CD4+ (60,7 %), CD3+CD8+ (64,0 %), CD3+CD4+/CD3+CD8+ (72,0 %), CD16/56+8+ (80,0 %).

Отже, як у дітей, так і в підлітків туберкульоз легень протікає на фоні Т-клітинного імунодефіциту вираженого зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів CD3+; розбалансування фракційного Т-лімфоцитарного складу зі зростанням чисельності супресорно/ цитотоксичних Т-лімфоцитів CD3+CD8+ зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ та активування неспецифічного клітинного імунітету за рахунок зростання популяції активованих природних кілерів CD16/56+8+.

Специфічне запалення в дітей та підлітків супроводжувалося значним активуванням неспеціалізованої клітинної відповіді зі зростанням фракції активованих природних кілерів CD16/56+8+.

У хворих на туберкульоз легень дітей неспеціалізована клітинна відповідь значно сильніша, ніж у підлітків, що підтверджується зростанням у 2,1 разу при «чутливому» та в 2,5 разу при хіміорезистентному туберкульозі пулу CD16/56+8+, в той час, як у групі підлітків чисельність активованих природних кілерів зростала в 1,7 та 1,8 разу, відповідно.

Для хіміорезистентного туберкульозу в дітей та підлітків, стосовно «чутливого», характерним є більш посилене активування неспеціалізованого клітинного захисту з вираженою недостатністю спеціалізованої клітинної відповіді, зміщення динамічної рівноваги між субпопуляціями лімфоцитарних клітин у сторону зменшення цитотоксичних CD3+CD56+ Т-лімфоцитів, Т-хелперних клітин CD3+CD4+, 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)

Надмірне активування неспеціалізованого клітинного імунітету, на тлі наявної недостатності спеціалізованої клітинної відповіді в дітей та підлітків обтяжує клінічний перебіг захворювання, створює фон для гостропротікаючих, прогресуючих, деструктивних, генералізованих процесів.

Найбільш інформативними для оцінки активності специфічного процесу, викликаного хіміорезистентними штамми МБТ у дітей були тести: CD3+CD4+ (66,7 %), CD3+CD4+/CD3+CD8+ (83,3 %), CD16/56+8+ (91,7 %); у підлітків CD3+CD4+ (60,7 %), CD3+CD8+ (64,0 %), CD3+CD4+/CD3+CD8+ (72,0 %), CD16/56+8+ (80,0 %).

5.2.2 Особливості В-ланки імунітету в дітей, хворих на туберкульоз легень з різною чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів. Стан В-ланки імунітету в дітей та підлітків хворих на туберкульоз легень з різною чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів оцінювали за показниками стосовного числа В-лімфоцитів CD19+, імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Результати досліджень представлені у таблиці 5.8. Обстежено 25 дітей (12 – основна група, 13 – контрольна) і 48 підлітків (25 – основна група і 23 – контрольна).

З таблиці 5.8 видно, що в дітей як основної так і контрольної групи на фоні нормальних величин показників В-лімфоцитів (CD 19+), відмічено вірогідне посилення антитілотворення імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та зростання в крові рівня ЦІК. Зокрема, показники CD19+ у дітей основної та контрольної груп становили $(15,8 \pm 1,7) \%$ і $(16,1 \pm 1,5) \%$ проти $(17,3 \pm 2,0) \%$ у здорових, $p > 0,05$; IgA – $(3,23 \pm 0,13) \text{ г/л}$ та $(2,55 \pm 0,11) \text{ г/л}$, $p < 0,05$, стосовно $(1,62 \pm 0,07) \text{ г/л}$ у донорів, $p < 0,001$; IgM – $(2,27 \pm 0,11) \text{ г/л}$ та $(2,52 \pm 0,14) \text{ г/л}$, $p < 0,05$, проти $(1,05 \pm 0,08) \text{ г/л}$ у донорів, $p < 0,001$; IgG – $(16,8 \pm 1,2) \text{ г/л}$ та $(15,1 \pm 1,5) \text{ г/л}$, у порівнянні до $(12,8 \pm 1,3) \text{ г/л}$ у здорових, $p < 0,05$; ЦІК – $(143,7 \pm 8,6) \text{ од.опт.щільн.}$ та $(122,4 \pm 9,5) \text{ од.опт.щільн.}$, $p < 0,05$, стосовно $(78,1 \pm 7,2) \text{ од.опт.щільн.}$ у донорів, $p < 0,001$.

Таблиця 5.8

**Показники В-ланки імунітету в дітей та підлітків хворих
на туберкульоз легень з різною чутливістю збудника
до антимікобактеріальних препаратів**

Показники	Групи обстежених		
	здорові	контрольна	основна
Діти	n=12	n=13	n=12
В-лімфоцити CD19+ (%)	$17,3 \pm 2,0$	$16,1 \pm 1,5$	$15,8 \pm 1,7$
IgA г/л	$1,62 \pm 0,07$	$2,55 \pm 0,11^*$	$3,23 \pm 0,13^{*\blacksquare}$
IgM г/л	$1,05 \pm 0,08$	$2,52 \pm 0,14^*$	$2,27 \pm 0,11^*$
IgG г/л	$12,8 \pm 1,3$	$15,1 \pm 1,5$	$16,8 \pm 1,2^*$
ЦІК од.опт.щільн.	$78,1 \pm 7,2$	$122,4 \pm 9,5^*$	$143,7 \pm 8,6^*$
Підлітки	n=15	n=23	n=25
В-лімфоцити CD19+ (%)	$14,2 \pm 1,4$	$20,8 \pm 1,7^*$	$19,2 \pm 1,5^*$
IgA г/л	$2,01 \pm 0,09$	$1,96 \pm 0,09$	$2,69 \pm 0,26^{*\blacksquare}$
IgM г/л	$1,27 \pm 0,06$	$1,81 \pm 0,05^*$	$2,11 \pm 0,14^{*\blacksquare}$
IgG г/л	$13,5 \pm 1,2$	$20,5 \pm 1,8^*$	$19,4 \pm 1,3^*$
ЦІК од.опт.щільн.	$83,4 \pm 5,9$	$158,4 \pm 8,6^*$	$171,4 \pm 9,2^*$

Примітки:

1. * – зміни достовірні до групи донорів ($p < 0,05$ – $0,001$).
2. $\blacksquare$ – зміни достовірні стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ – $0,001$).

Статистично підтверджену різницю між основною та контрольною групами отримано лише зі сторони показників IgA, які у дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз, стосовно здорових зростали у 2 рази, у дітей хворих на туберкульоз зі збереженою чутливістю збудника до АМБП в 1,6 разу. Дещо інший тип В-клітинної відповіді наявний в підлітків. Результати проведених досліджень показали, що в підлітків хворих на туберкульоз легень (основна і контрольна групи) посилення продукції антитілотворення відбувалося на тлі збільшення популяції В-лімфоцитів, показники яких у основній та контрольній групах відповідали величинам: $(19,2 \pm 1,5) \%$ і $(20,8 \pm 1,7) \%$ проти $(14,2 \pm 1,4) \%$ у здорових, $p < 0,05$.

Рівень імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та ЦІК зростав і був дещо вищим у хворих основної групи. Статистично відмінною між групами була різниця показників IgA та IgM, як і в підлітків основної та контрольної груп відповідали значенню: IgA – $(2,69 \pm 0,26)$ г/л та $(1,96 \pm 0,09)$ г/л, $p < 0,05$, стосовно $(2,01 \pm 0,09)$ г/л у донорів, $p < 0,05$; IgM – $(2,11 \pm 0,14)$ г/л та $(1,81 \pm 0,05)$ г/л, $p < 0,05$, проти $(1,27 \pm 0,06)$ г/л у донорів, $p < 0,001$. Величини IgG та ЦІК у обстежених основної та контрольної груп достовірно зростали стосовно показників норми, однак, статистично не відрізнялися між собою.

У підлітків дещо іншою, ніж у дітей, була і частота активування В-ланки імунітету. Так, у дітей контрольної та основної групи, стосовно норми, показники CD 19+ були збільшені у 23,2 % і 16,7 % хворих, у аналогічних групах підлітків – у 52,2 % і 52 %; IgA у дітей на «чутливий» і хіміорезистентний туберкульоз зростав – у 69,2 % і 83,3 %, у підлітків – в 69,6 % і 72,0 % обстежених; IgM – у 61,5 % і 66,7 % дітей та у 69,6 % і 72,0 % підлітків, відповідно; IgG при «чутливому» і хіміорезистентному туберкульозі в дітей – у 53,8 % і 66,7 % та у 78,3 % і 76,0 % підлітків; ЦІК – у 76,9 % і 83,3 % дітей та 82,6 % і 88,0 % підлітків, відповідно.

Отже, в дітей та підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, та туберкульоз зі збереженою чутливістю збудника до АМБП посилення продукції антитілотворення IgA, IgM, IgG протікає без збільшення популяції

В-лімфоцитів; у підлітків – зростання кількості CD19+ супроводжується зростанням вмісту в крові IgA, IgM, IgG.

Антитілотворення IgA, IgM, IgG та комплексотворення ЦІК протікало активніше у хворих на хіміорезистентний туберкульоз із достовірним збільшенням, стосовно «чутливого» туберкульозу, в 1,3 разу в дітей величин показників IgA, у підлітків – IgA та IgM.

При хіміорезистентному туберкульозі в дітей збільшення показників CD19+, IgA, IgM, IgG, ЦІК, стосовно границі норми, відзначали: CD 19+ у 16,7 %, IgA у 83,3 %, IgM у 66,7 %, IgG у 66,7 %, ЦІК у 83,3 %; у групі підлітків CD 19+ зростали у 52,0 % обстежених, IgA у 72,0 %, IgM у 72,0 %, IgG у 76,0 % ЦІК у 88,0 %.

5.2.3 Інтенсивність туберкулінової алергії в дітей, хворих на «чутливий» і хіміорезистентний туберкульоз легень. Дослідження туберкулінової алергії в дітей та підлітків хворих на «чутливий» та хіміорезистентний туберкульоз легень проведений на основі реакції Манту з 2 ТО ППД-Л і результати досліджень представлені у таблиці 5.9. Обстежено: 64 дитини (30 – основна група і 34 – контрольна) і 151 підліток (76- основна, 75 – контрольна).

Порівняльний аналіз інтенсивності туберкулінової чутливості в дітей хворих на туберкульоз з різною чутливістю штамів МБТ до АМБП (табл. 5.9) показав, що при хіміорезистентному туберкульозі в 2,8 разу частіше виявляли негативні та сумнівні туберкулінові проби (16,7 % проти 5,9 %; $p < 0,01$), ніж у дітей хворих на туберкульоз легень зі збереженою чутливістю збудника до АМБП, слабо позитивні туберкулінові реакції констатували з однаковою частотою як у контрольній так і в основній групах обстежених дітей. Проте, у основній групі інтенсивні реакції спостерігали в 1,3 разу частіше (33,3 % проти 26,5 %, $p > 0,05$), а гіперергічні – у 1,3 разу рідше (30,0 % проти 38,2 %, $p > 0,05$), ніж у дітей контрольної групи.

**Туберкулінова чутливість в дітей та підлітків, хворих туберкульоз
легень**

Розміри папули, мм	Основна група		Контрольна група		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Діти	n = 30		n = 34			
0–4	5	16,7	2	5,9	10,3	<0,01
5–11	6	20,0	10	29,4	2,4	>0,05
12–16	10	33,3	9	26,5	5,2	>0,05
17 і більше	9	30,0	13	38,2	5,6	>0,05
Середній розмір папул, мм	16,3 ± 0,3		18,4 ± 0,5			<0,05
Підлітки	n = 76		n = 75			
0–4	11		14,5		6	8,0
5–11	29		38,2		23	30,7
12–16	22		28,9		24	32,0
17 і більше	14		18,4		22	29,3
Середній розмір папул, мм	10,6 ± 0,5		14,1 ± 0,6			<0,05

Отже, при хіміорезистентному туберкульозі в дітей збільшується частота негативних і сумнівних проб Манту з 2 ТО ППД-Л та відзначається тенденція до зменшення кількості гіперергічних реакцій з 2 ТО ППД-Л.

Порівняльний аналіз результатів туберкулінової чутливості проведений у хворих на туберкульоз підлітків показав, що при хіміорезистентному туберкульозі в 1,8 разу частіше, ніж при «чутливому» виявляли негативні та сумнівні туберкулінові реакції Манту з 2 ТО ППД-Л (14,5 % проти 8,0 %, $\chi^2 = 5,5$; $p < 0,05$). Питома вага слабопозитивних реакцій Манту з 2 ТО ППД-Л у підлітків в обох групах була майже однаковою. Слід відзначити також зменшення частоти інтенсивних і гіперергічних проб, у порівнянні з контрольною групою, частота яких у хворих на хіміорезистентний туберкульоз становила 18,4 %, а у контрольній групі – 29,3 % ($p < 0,05$). При цьому середній розмір папули у хворих на хіміорезистентний туберкульоз був вірогідно меншим, ніж у хворих контрольної групи ($10,6 \pm 1,0$) мм проти

($14,2 \pm 0,7$) мм; $p < 0,05$). Співставлення результатів туберкулінової чутливості в дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз (рис. 5.2) показало, що в дітей переважали інтенсивні (33,3 %) та гіперергічні (33,3 %) проби Манту, негативні та слабопозитивні становили (16,7 %) і (20,0 %), відповідно, зазначити у підлітків переважали слабопозитивні (38,2 %) та інтенсивні (28,9 %) реакції Манту з 2 ТО ППД-Л.

Частота інтенсивних та гіперергічних туберкулінових проб Манту з 2 ТО, вказує на діагностичну інформативність туберкулінової реакції у визначенні активності туберкульозного процесу. У дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз вона становила 63,3 % (19 хворих із 30), а в підлітків – 47,3 % (36 хворих із 76). Водночас, від'ємні і сумнівні туберкулінові проби не виключали наявності активного туберкульозу легень у 5 (16,7 %) дітей і у 11 (14,5 %) підлітків.

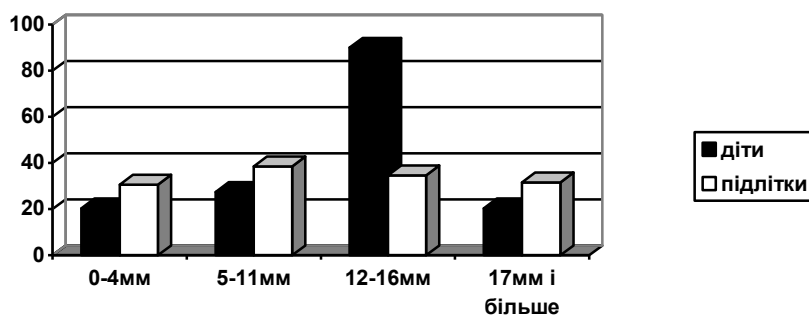


Рис. 5.2. Показники туберкулінової проби з 2 ТО ППД-Л у дітей та підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз (%)

Таким чином, при хіміорезистентному туберкульозі у 63,3 % дітей та 47,3 % підлітків специфічний процес протікав на тлі гіперсенсibiliзації.

Аналіз результатів туберкулінової чутливості при хіміорезистентному туберкульозі в дітей та підлітків залежно від поширеності специфічного процесу (табл. 5.10.) встановив тенденцію до збільшення питомої ваги негативних та сумнівних і вірогідне зменшення інтенсивних та гіперергічних туберкулінових проб у осіб з розповсюдженим процесом як у дітей, так і в підлітків, у порівнянні з хворими з обмеженими змінами в легенях.

Інтенсивність туберкулінової алергії в дітей та підлітків хворих на активний туберкульоз залежала також від інтенсивності туберкульозної інтоксикації. При цьому, серед хворих на хіміорезистентний туберкульоз з вираженими явищами туберкульозної інтоксикації відмічено вірогідне збільшення кількості осіб з негативними і сумнівними реакціями Манту, порівняно з пацієнтами, в яких симптоми туберкульозної інтоксикації були слабо виражені (12,3 % проти 1,8 %; $p < 0,001$), що відбувалось за рахунок зменшення питомої ваги інтенсивних (8,7 % проти 21,8 %; $p < 0,001$) і гіперергічних проб (9,4 % проти 11,6 %; $p < 0,05$).

Таблиця 5.10

Інтенсивність туберкулінової чутливості за результатами проби Манту з 2 ТО ППД-Л у дітей та підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз

Групи хворих	Проба Манту з 2 ТО ППД-Л							
	Негативна і сумнівна		Слабо позитивна		Інтенсивна		Гіперергічна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Діти (n = 30 хв.) специфічний процес:								
- обмежений (9 хв.)	-	-	1	11,1	3	33,3	5	55,5 [•]
- поширений (21 хв.)	5	23,8	5	23,8 [*]	7	33,3	4	44,4 [■]
Підлітки (n = 76 хв.) специфічний процес:								
- обмежений (13 хв.)	1	7,9	4	30,7	4	30,7	4	30,7
- поширений (63 хв.)	10	15,9	25	39,6	18	28,6	10	15,9 [#]

Примітки:

1. * – різниця достовірна в дітей з поширеним процесом відносно з обмеженим.

2. # – різниця достовірна в підлітків з поширеним процесом відносно з обмеженим.

3. • – різниця достовірна в дітей з обмеженим процесом відносно обмеженого процесу в підлітків.

4. ■ – різниця достовірна в дітей з поширеним процесом відносно поширеного процесу в підлітків.

У контрольних групах серед дітей та підлітків із значними явищами туберкульозної інтоксикації також відмічали зростання питомої ваги негативних і зменшення інтенсивних та гіперергічних проб, порівняно з пацієнтами, в яких явища туберкульозної інтоксикації були відсутні (20,5 % проти 12,7 %; 2,4 % проти 9,1 %; $p < 0,05$, відповідно).

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що інтенсивність шкірної туберкулінової проби залежала від вираженості туберкульозної інтоксикації, масивності специфічного запального процесу та гостроти його перебігу. При цьому хіміорезистентний туберкульоз, на відміну від «чутливого», частіше супроводжувався негативними, сумнівними або слабопозитивними реакціями на туберкулін. При прогресуванні туберкульозу відмічали вірогідне збільшення питомої ваги негативних і сумнівних туберкулінових проб за рахунок зменшення інтенсивних та гіперергічних.

Результати вивчення туберкулінової чутливості при туберкульозі легень в дітей та підлітків *in vitro* на основі реакції імунного розеткотворення (І-РУК) та реакції бласттрансформації лімфоцитів з туберкуліном (РБТЛ з ППД-Л) відображені на табл. 5.11.

Таблиця 5.11

**Показники імуноспецифічних реакцій (*in vitro*) у дітей та підлітків,
хворих на туберкульоз легень**

Показники	Здорові донори	Контрольна група	Основна група
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
Діти	$n = 12$	$n = 13$	$n = 12$
І-РУК (%)	$1,4 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,2^*$	$7,3 \pm 0,4^{*\blacksquare}$
РБТЛ з ППД-Л (%)	$0,9 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,3^*$	$3,5 \pm 0,2^{*\blacksquare}$
Підлітки	$n = 21$	$n = 23$	$n = 25$
І-РУК (%)	$3,0 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,7^*$	$9,1 \pm 0,3^{*\blacksquare}$
РБТЛ з ППД-Л (%)	$1,5 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,2^*$	$4,1 \pm 0,1^{*\blacksquare}$

Примітки:

1. * – зміни достовірні до групи донорів ($p < 0,05$ – $0,001$).
2. $\blacksquare$ – зміни достовірні стосовно контрольної групи ($p < 0,05$ – $0,001$).

Наші дослідження показали, що при туберкульозі в дітей вірогідно збільшується число імунних – РУК (І-РУК), у порівнянні зі здоровими донорами та з контрольною групою (табл. 5.11), активізується проліферативна активність імуноспецифічних Т-лімфоцитів, що свідчить про наявність активного туберкульозного процесу.

Також встановили, що імуноспецифічна відповідь при хіміорезистентному туберкульозі та туберкульозі зі збереженою чутливістю збудника до АМБП мала деякі «свої» особливості. Так, у дітей контрольної групи на тлі помірного збільшення субпопуляції імуноспецифічних Т-лімфоцитів І-РУК, констатували посилене активування їх проліферативної здатності.

Показники І-РУК у дітей контрольної групи, стосовно здорових, зростали в 3,1 разу і становили – $(4,4 \pm 0,2) \%$ проти $(1,4 \pm 0,3) \%$, відповідно ($p < 0,001$), а РБТЛ з ППД-Л у 4,8 разу і відповідали $(4,3 \pm 0,3) \%$ проти $(0,9 \pm 0,2) \%$ у здорових, ($p < 0,001$). У дітей на хіміорезистентний туберкульоз субпопуляція сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів, стосовно контрольної групи, збільшувалась в 1,7 разу і відповідала значенню $(7,3 \pm 0,4) \%$ стосовно $(4,4 \pm 0,2) \%$, $p < 0,001$ і в 5,2 у порівнянні до здорових.

Зазначити, бласттрансформуюча готовність специфічних Т-лімфоцитів у реакції РБТЛ з ППД-Л у пацієнтів основної групи була вірогідно нижчою, ніж у дітей хворих на туберкульоз зі збереженою чутливістю збудника до АМБП і дорівнювала $(3,5 \pm 0,2) \%$ проти $(4,3 \pm 0,3) \%$, $p < 0,001$ та $(0,9 \pm 0,2) \%$ у здорових, $p < 0,001$.

Аналогічну закономірність в системі імуноспецифічної реактивності спостерігали і в підлітків хворих на туберкульоз. Зокрема, у підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз, у порівнянні з контрольною групою, кількість сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів збільшувалася в 1,5 разу, а стосовно здорових у 3 рази і відповідала показникам І-РУК – $(9,1 \pm 0,3) \%$ стосовно $(6,2 \pm 0,7) \%$, $p < 0,001$ при нормі $(3,0 \pm 0,6) \%$; $p < 0,001$. І навпаки, проліферативна активність імуноспецифічних лімфоцитів (за

показниками РБТЛ з ППД-Л) при хіміорезистентному туберкульозі достовірно нижча, ніж при «чутливому» і становила $(4,1 \pm 0,1) \%$ стосовно $(5,1 \pm 0,2) \%$, $p < 0,001$ при нормі $(1,5 \pm 0,3) \%$; $p < 0,001$.

Встановили, що у 53,8 % (7) дітей контрольної групи та у 50 % – основної була наявна адекватна імунна відповідь, яка відповідала активнопотікаючому специфічному процесу та проявлялася зростанням кількості спеціалізованих Т-лімфоцитів та посиленням їх функціональної активності. У 47,2 % та у 50,0 % обстежених, відповідно, виявлені дисфункційні порушення в системі специфічного захисту. Зокрема, при активнопотікаючому специфічному запаленні у 23,1 % обстежених контрольної групи та 36 % основної, на фоні збільшення пулу сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів, була відсутня (або слабо виражена) бласттрансформуюча активність спеціалізованих Т-лімфоцитів. У 15,4 % хворих з «чутливим» туберкульозом на тлі нормальних показників І-РУК відмічали зростання кількості бласттрансформованих під дією ППД-Л клітин. Ознаки повної туберкулінової анергії були наявні у 7,7 % осіб контрольної та 16,7 % дітей основної групи.

Отже, повноцінна специфічна імунна відповідь із зростанням популяції специфічних Т-лімфоцитів і посиленням їх функціональної активності мала місце у 53,8 % дітей контрольної та у 50 % обстежених основної. Наявність туберкулінової анергії за імуноспецифічними реакціями *in vitro* констатували у 7,7 % осіб з «чутливим» та у 2 (16,7 %) дітей з хіміорезистентним туберкульозом.

Аналіз кількісних та функціональних відхилень від показників норми в системі специфічного імунітету при туберкульозі в підлітків показав, що повноцінна специфічна клітинна відповідь зі зростанням популяції сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів та їх проліферативної активності мала місце у 65,2 % підлітків контрольної та у 52 % – основної групи. У 34,8 % та у 48,0 % хворих, відповідно, виявлені дисфункційні порушення в системі специфічного захисту. Зокрема, у 17,4 % обстежених

контрольної групи та 36 % основної, на фоні збільшення пулу сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів, фіксували недостатність (або відсутність) бласттрансформуючої активності спеціалізованих Т-лімфоцитів. У 13,0 % та 8,0 % хворих, відповідно, кількість сенсibilізованих до туберкуліну лімфоцитів відповідала показникам норми, однак їх проліферативна здатність на дію ППД-Л зростала. А у 4,4 % пацієнтів контрольної і 12,0 % основної – були відсутні специфічні клітинні реакції на ППД-Л, що вказувало на наявність повної туберкулінової анергії.

Пригнічення, або відсутність проліферативної відповіді лімфоцитів на ППД-Л може вказувати на підвищену готовність Т-лімфоцитів до апоптозу, або дефект антигенних клітинномембранних структур, які порушують кооперацію міжклональних взаємозв'язків в системі спеціалізованого клітинного захисту та пояснюють туберкулінову анергію Т-специфічних лімфоцитів. Є дослідження, які вказують на зв'язок туберкулінової анергії з більш тяжким перебігом туберкульозного процесу

Тому виявлення туберкулінової анергії в імуноспецифічних реакціях *in vitro* може не тільки прогнозувати несприятливий перебіг специфічного запалення, але й бути раннім критерієм для підсилення АМБТ засобами патогенетичної дії. При хіміорезистентному туберкульозі відсоток осіб з ознаками туберкулінової анергії зростає і становить в дітей – 16,7 % та 12,0 % в підлітків.

На основі проведених досліджень встановили, що діагностична інформативність імуноспецифічних реакцій *in vitro* при активному специфічному процесі в дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз становить: І-РУК – 83,3 % і 88,0 %; РБТЛ з ППД-Л – 50,0 % і 60 %, відповідно. У дітей та підлітків хворих на «чутливий» туберкульоз: І-РУК – 76,9 % і 82,6 %; РБТЛ з ППД-Л – 69,2 % і 78,3 %, відповідно. Діагностична інформативність імуноспецифічних реакцій зростає при проведенні їх у парі, по-скільки збільшується число осіб у яких хоча б один із показників – активований. Виключення становлять особи з туберкуліною

анергією. Таким чином діагностична інформативність пари І-РУК, РБТЛ з ППД-Л при активному специфічному процесі в дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз становить – 83,3 % та 88,0 %; при чутливому: 92,3 % і 95,6 %, відповідно.

Отже, в дітей та підлітків хворих на туберкульоз легень з різною чутливістю МБТ до АМБП наявне активування специфічного протитуберкульозного імунітету вираженого зростанням популяції сенсibilізованих до туберкуліну Т-лімфоцитів, з посиленням їх бласттрансформуючої здатності.

Специфічна імунна відповідь при хіміорезистентному туберкульозі характеризувалася значним збільшенням, стосовно донорів, пулу специфічних Т-лімфоцитів – у 5,2 разу в дітей і в 3 рази в підлітків та помірним посиленням проліферативної активності специфічних Т-лімфоцитів – у 3,9 і 2,7 разу, відповідно. При туберкульозі легень зі збереженою чутливістю штамів МБТ до АМБП, навпаки, на фоні помірного збільшення популяції сенсibilізованих до туберкуліну Т-клітин у 3,1 разу в дітей та 2,1 разу в підлітків відмічали посилене активування бластотворення під дією ППД-Л – у 4,8 та 3,4 разу, відповідно.

Повноцінна імунна відповідь зі збільшенням кількості специфічних Т-лімфоцитів і посиленням їх проліферативної здатності наявна у 50,0 % дітей і 52 % підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз та у 53,8 % дітей і 65,2 % підлітків з «чутливим» туберкульозом легень. Дисфункційні порушення в системі специфічного імунітету виявлені у 50,0 % дітей і 48 % підлітків основної та у 46,2 % дітей і 34,8 % підлітків – контрольної груп.

В тестах *in vitro* ознаки повної туберкулінової анергії констатували в 2,2 разу частіше в дітей (16,7 %) і в 2,7 разу в підлітків (12,0 %) при хіміорезистентному туберкульозі, ніж при «чутливому» (7,7 % та 4,4 %, відповідно). Негативні та сумнівні туберкулінові проби з 2 ТО констатували в 2,8 разу частіше в дітей (16,7 %) та у 1,8 разу в підлітків (14,5 %) при хіміорезистентному туберкульозі, ніж при туберкульозі легень зі збереженою чутливістю збудника до АМБП (5,9 % і 8,0 %, відповідно).

Інформативність імуноспецифічних реакцій *in vitro* та проби Манту з 2 ТО ППД-Л (за частотою інтенсивних та гіперергічних туберкулінових проб) при активному специфічному процесі в дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз становить: І-РУК – 83,3 % і 88,0 %; РБТЛ з ППД-Л – 50,0 % і 60,0 %; проба Манту з 2 ТО – 63,3 % і 47,3 %, відповідно. У дітей та підлітків хворих на «чутливий» туберкульоз: І-РУК – 76,9 % і 82,6 %; РБТЛ з ППД-Л – 69,2 % і 78,3 %, проба Манту з 2 ТО – 64,7 % і 61,3 %, відповідно.

Діагностична інформативність імуноспецифічних реакцій І-РУК та РБТЛ з ППД-Л зростає при проведенні їх у парі і при активному специфічному процесі в дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз становить – 83,3 % та 88,0 %; при туберкульозі зі збереженою чутливістю збудника – 92,3 % і 95,6 %, відповідно.

Комплексне імунобіохімічне обстеження хворих на хіміорезистентний туберкульоз підвищувало ефективність діагностики і прогнозування перебігу процесу в дітей в 1,2 разу (від 66,7 % до 83,3 %), і в 1,3 разу – в підлітків (від 68,4 % до 91,3 %). Вони можуть служити критерієм активності специфічного процесу, ефективності його лікування та прогнозу.

Таким чином, туберкульоз у дітей та підлітків незалежно від чутливості МБТ до АМБП супроводжувався зростанням величин гаптоглобіну (у 85,3 % дітей і у 91,3 % підлітків), церулоплазміну (у 76,5 % і 82,6 %), трансферину (у 67,2 % і 74,6 %, відповідно), підвищення вмісту яких у сироватці крові вірогідно зростало, стосовно здорових та пацієнтів з обмеженими процесами без деструкцій і у осіб з поширеними, деструктивними змінами в легенях.

У дітей та підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, виявлено посилене активування неспеціалізованого клітинного захисту зі зростанням, стосовно норми, в 2,5 разу в дітей та в 1,7 разу в підлітків фракції активованих природних кілерів CD16/56+8+ (при «чутливому» – в 2,1 та 1,8 разу, відповідно), недостатність спеціалізованої клітинної відповіді з вірогідним зменшенням пулу CD3+, цитотоксичних Т-лімфоцитів

CD3+CD56+, зрілих некомпітованих Т-хелперних лімфоцитів CD4+45RA+ (у підлітків збільшення фракції CD4+45RA+, $p < 0,05$), Т-хелперних клітин CD3+CD4+, імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ – в 1,6 разу в дітей і в 1,5 разу в підлітків (при «чутливому» туберкульозі імунорегуляторного індексу «ІРІ» знижений – в 1,2 та 1,1 разу, відповідно), достовірним збільшенням в 2 рази в дітей IgA, в підлітків – в 1,3 разу IgA та в 1,7 разу IgM.

Специфічна імунна відповідь при хіміорезистентному туберкульозі характеризувалася значним збільшенням, стосовно здорових, пулу сенсibiliзованих до туберкуліну Т-лімфоцитів (у 5,2 разу у дітей і в 3 разу в підлітків) та помірним посиленням їх проліферативної активності (у 3,9 і 2,7 разу, відповідно), при «чутливому» туберкульозі, навпаки, на фоні помірного збільшення популяції специфічних Т-лімфоцитів (у 3,1 разу в дітей та 2,1 разу в підлітків) відмічали значне підвищення специфічного бластотворення (у 4,8 та 3,4 разу, відповідно). Інтенсивні та гіперергічні туберкулінові реакції з 2 ТО ППД-Л були наявні у 63,3 % дітей та 47,3 % підлітків

Комплексне імунологічне і біохімічне обстеження хворих на хіміорезистентний туберкульоз підвищувало ефективність діагностики і прогнозування перебігу процесу в дітей в 1,2 разу (від 66,7 % до 83,3 %), і в 1,3 разу – в підлітків (від 68,4 % до 91,3 %). Визначені показники можуть служити критерієм активності специфічного процесу, його прогресування та ефективності його лікування.

За матеріалами вказаних досліджень опубліковані наступні праці:

1. 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.

2. Сахелашвілі, М. І. Клініко-імунологічні особливості перебігу туберкульозу легень в підлітків у сучасних умовах [Текст] / М. І. Сахелашвілі,

Л. І. Платонова, Т. М. Балита // *Gruzlica we wspolczesnym swiecie – wystepowanie, objawy, leczenie* . – Lublin, 2013. – S. 51–63.

3. Сахелашвили, М. И. Клинические, биохимические и иммунологические особенности течения химиорезистентного туберкулеза легких у подростков [Текст] / М. И. Сахелашвили, Т. М. Балита // *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Edicale*. – 2014. – № 1 (42). – P. 248–253. (Кишенев)

4. Система лімфоцитарного захисту в дітей, хворих на туберкульоз легень, зумовлений різною чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів [Текст] / І. Л. Платонова, М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита, Г. Д. Штибель // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. – 2014. – № 3 (14). – С. 42–46.

РОЗДІЛ 6

ЗАСТОСУВАННЯ АРГІНІЛ-АЛЬФА-АСПАРТИЛ-ЛІЗІЛ-ВАЛІЛ- ТИРОЗИЛ-АРГІНІНУ (УМОВНО НАЗВАНИЙ ТРИАЛ) В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

6.1 Клініко-рентгенологічна і лабораторна оцінка ефективності застосування ТриАЛ

З метою підвищення ефективності лікування дітей і підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз на (ранньому) початковому етапі антимікобактеріальної терапії долучали, в якості патогенетичних середників ТриАЛ. Хворі були розподілені на 2 групи (табл. 6.1 і 6.2): 1-а – 22 пацієнти, що одержували лише антимікобактеріальну терапію (АМБТ); 2-а – 23 особи, в комплексне лікування яких було включено ТриАЛ (АМБТ + ТриАЛ).

Таблиця 6.1

Розподіл хворих на хіміорезистентний туберкульоз у групах за клінічними формами, наявністю деструкції в легенях та варіантами лікування

	1-а група		2-а група	
	Всього	Деструкція (абс./ %)	Всього	Деструкція (абс./ %)
Казеозна пневмонія	7	4 (57,1)	5	4 (80,0)
Інфільтративний туберкульоз	5	3(60,0)	8	6(75,0)
Дисемінований туберкульоз	10	7(70,0)	10	7(70,0)
Всього	22	14 (63,6)	23	17 (73,9)

АМБТ проводили, згідно тесту медикаментозної чутливості, в загальноприйнятих оптимальних дозах з розрахунку на кілограм маси тіла (базове лікування). ТриАЛ призначали при лімфопенії, нижче $2,0 \times 10^9/\text{л}$;

зниженні рівня CD3+ нижче 30,0 % та імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) нижче 1,0.

Як свідчать дані табл. 6.1. досліджувані групи були практично ідентичними за розподілом клінічних форм, наявністю деструктивних змін в легеневій тканині. та структурою резистентності збудника до АМБП. В обстежених групах, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, переважали підлітки 84,5 %, дітей -15,5 %.

Частота і строки дезінтоксикації, в тому числі і нормалізації гемограми та ШОЕ, в обстежених групах наведені у табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Частота і строки дезінтоксикації, нормалізації гемограми та ШОЕ

Групи хворих	Всього обстежено	Припинення ознак інтоксикації				Нормалізація показників гемограми та ШОЕ			
		2	4	6	8	2	4	6	8
Строки (міс)									
1-а абс. %	22	6 27,3	7 31,8	7 31,8	2 9,1	5 22,7	9 40,9	4 18,2	4 18,2
2-а абс. %	23	12 52,2*	10 43,7	1 4,1*	- -	10 43,7*	10 43,7	3 8,7*	-
Всього	45	18 40,0	17 37,8	8 17,8	2 4,4	15 33,3	19 42,2	7 15,7	4 8,8

Примітка. * – різниця достовірна відносно першої групи (p<0,05).

Проведені дослідження свідчать, що застосування у комплексній терапії ТриАЛ на ранньому етапі АМБТ (2-а група) збільшувало частоту і прискорювало припинення інтоксикаційного синдрому у хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Зокрема, зникнення ознак інтоксикації протягом перших-чотирьох місяців лікування у хворих 2-ї групи наступило у 95,9 % осіб, в той час як у хворих 1-ої в 1,6 разу рідше (59,1 %). Подібну закономірність констатували також і в показниках загальнолабораторних

обстежень. Зокрема, нормалізація ШОЕ за перші місяці лікування відбувалася у 87,4 % осіб другої групи та у 63,6 % хворих 1-ї групи. Отже, більш ефективною була 2-а схема лікування – АМБП в поєднанні з ТриАЛ, що проявлялося швидкою нормалізацією ШОЕ і ліквідацією ознак інтоксикації.

Основними критеріями ефективності лікування хворих на туберкульоз є показники знебацилення та закриття порожнин розпаду. Результати даних обстежень у хворих першої і другої групи, в динаміці, наведені в таблицях 6.3, 6.4.

Таблиця 6.3

**Частота і строки припинення бактеріовиділення, розсмоктування
вогнищевих та інфільтративних змін**

Групи хворих		Всього обстежено	Позитивна рентгенодинаміка (за частотою розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін)				Частота припинення бактеріовиділення			
Термін (міс.)			2	4	6	8	2	4	6	8
1-а	абс.	22	3	2	8	3	16	3	2	1
	%		13,6	11,1	36,4	13,6	72,7	13,6	9,1	4,6
2-а	абс.	23	8	8	6	1	19	3	1	-
	%		34,7*	34,7	26,2*	4,4	82,6	13,0	4,4	-
Всього		58	11	7	9	3	35	6	3	1
			32,7	31,0	13,6	20,7	77,7	13,3	6,8	2,2

Примітка. * – різниця достовірна стосовно першої групи ($p < 0,05$).

При співставленні результатів бактеріологічних досліджень у трьох групах хворих виявлений позитивний вплив патогенетичних засобів ТриАЛ на термін припинення бактеріовиділення. Зокрема, через 2 місяці від початку лікування бактеріовиділення припинилося у 14 (77,8 %) і у 15 (83,3 %) хворих другої груп, на відміну від першої, де знебацилення констатували у

16 (72,7 %) пацієнтів. Подібну закономірність виявлено також через 4, 6 і 8 місяців терапії. Середній термін припинення бактеріовиділення у першій групі становив $3,1 \pm 0,1$ міс., у другій – $(2,9 \pm 0,3)$ міс. На табл. 6.3 наведені частота і термін припинення бактеріовиділення і динаміка рентгенологічних даних.

Аналіз частоти і терміну розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін в легенях у групах встановив, що поєднання АМБ терапії з ТриАЛ (друга група) істотно збільшує ефективність лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Зокрема, середній термін розсмоктування вогнищ та інфільтрації у хворих першої групи становив $4,1 \pm 0,1$ міс., у другій – $3,6 \pm 0,1$ міс.

Кінцевим результатом ефективної терапії деструктивного туберкульозу є закриття порожнин розпаду. Частота і терміни загоєння порожнин розпаду у обстежених групах хворих представлені в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Частота і терміни (загоєння деструкції) закриття порожнин розпаду залежно від схем лікування при хіміорезистентному туберкульозі

Групи хворих		Всього обстежено	Термін закриття порожнин розпаду (міс)				Наявність порожнини розпаду
			2	4	6	8	
1-а	абс.	14	2	3	3	4	2
	%		14,3	21,4	21,4	28,6	14,3
2-а	абс.	17	5	9	2	1	-
	%		29,4*	52,9*	11,8*	5,9	-
Всього		31	7	12	5	5	2
			22,5	38,7	16,2	16,2	6,4

Примітка. * – різниця достовірна стосовно першої групи ($p < 0,05$).

Дані наших досліджень свідчать про позитивний вплив ТриАЛ на початковому етапі антимікобактеріальної терапії. Так, на 2-му місяці від

початку лікування загоєння порожнини розпаду в легенях спостерігали у 2 (14,3 % осіб першої і в 29,4 % – другої групи ($p<0,05$). Аналогічна закономірність зберігалася і після 4-х, 6-ти і 8-ми місяців терапії. Недостатньо ефективна терапія, яка супроводжувалась збереженням деструктивного процесу в легенях на 8-му місяці лікування, мала місце у 2 (14,3 %) чоловік при першій схемі лікування і 100 % загоєння деструкцій констатували у хворих другої групи.

В якості додаткових критеріїв оцінки ефективності різних схем лікування хіміорезистентного туберкульозу використано визначення рівня «гострофазних» білків: гаптоглобіну, церулоплазміну, трансферину до і після завершення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

**Частота нормалізації показників «гострофазних» білків сироватки крові
у хворих на хіміорезистентний туберкульоз**

Показники	Групи хворих			
	перша (n =19 хворих)		друга (n = 16 хворих)	
	абс.	%	абс.	%
Гаптоглобін	12	63,2	14	87,5*
Церулоплазмін	14	73,7	14	87,5
Трансферин	12	63,2	15	93,7*
У середньому (%)	(66,7 $\pm$ 1,3)		(89,6 $\pm$ 1,5) *	

Примітка: * – різниця достовірна відносно першої групи ($p<0,05$).

Дослідження показали, що застосування патогенетичних засобів пришвидшувало нормалізацію показників (сприяло нормалізації рівня) «гострофазних» білків. Зокрема, нормалізацію вмісту гаптоглобіну констатували у 12 (63,2) % хворих першої, і у 14 (87,5) % – другої групи; церулоплазміну – у 14 (73,7 %), 13(81,3 %) та 14 (87,5 %) обстежених; трансферину – у 12(63,2 %) і 15(93,7 %) пацієнтів, відповідно.

Слід зазначити, що при застосуванні патогенетичних засобів у комплексному лікуванні хіміорезистентного туберкульозу, особливо при поєднанні АМБП з ТриАЛ, найчастіше наступало повернення до величин норми вмісту трансферину (у 93,7 % хворих). Нормальні величини «гостофазних білків» вказували на відсутність активності процесу і характеризували ефективність лікування. У середньому нормалізацію рівня «гострофазних» білків констатували у $(89,6 \pm 1,5)$ % пацієнтів другої, та у $(66,7 \pm 1,3)$ % – першої групи. Отже, при застосуванні на ранньому етапі АМБТ патогенетичних засобів нормалізацію показників «гострої фази» спостерігали на 21,9 % в 1,34 разів частіше, ніж без них (від 66,7 % до 89,6 %).

Особливості імунологічних зрушень при застосуванні різних схем лікування хіміорезистентного туберкульозу відображено у таблиці 6.6.

Таблиця 6.6

Частота нормалізації показників клітинного і гуморального імунітету на етапі завершення інтенсивної фази лікування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз

Показники	Групи хворих			
	перша (n =14 хворих)		друга (n = 11 хворих)	
	абс.	%	абс.	%
CD3+	6	42,9	8	72,7*
CD4+	8	57,1	10	90,9*
CD8+	10	71,4	9	81,8
IPI CD4+/CD8+	9	64,3	10	90,9*
I-РУК	9	64,3	9	81,8*
РБТЛ з ППД-Л	10	71,4	10	90,9
ЦІК	11	78,6	10	90,9
У середньому (%)	$(64,3 \pm 2,1)$		$(85,7 \pm 2,2)$ *	

Примітка. * – різниця достовірно відносно першої групи ($p < 0,05$).

Стан імунологічної реактивності хворих на туберкульоз у процесі лікування пов'язаний з певними змінами в системі імунітету, що

відбуваються внаслідок зменшення антигенного навантаження на систему захисту і відображають розвиток специфічного процесу в динаміці, характеризуючи тим самим ефективність АМБТ. Для оцінки ефективності запропонованої схеми комплексного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз ми обрали тести, які з одного боку були основою для призначення патогенетичної терапії, з іншого – характеризували перебіг специфічного запалення і були найбільш інформативними для туберкульозу, зокрема: CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, ЦІК, І-РУК, РБТЛ з ППД-Л.

Дослідження показали, що при завершенні інтенсивної фази нормалізація загальної кількості Т-лімфоцитів CD3+ наступала у 6 (42,9 %) хворих першої, і у 8 (72,7 %) – другої групи, стан динамічної рівноваги між субпопуляціями Т-хелперних і Т-супресорних лімфоцитів, CD4+/CD8+ відновлювався у 9 (64,3 %) осіб першої, і у 10 (90,9 %) – другої групи, рівень ЦІК нормалізувався у 11 (78,6 %), і у 10 (90,9 %), відповідно. При комплексному поєднанні АМБП із патогенетичними засобами констатували зниження інтенсивності туберкулінової алергії, про яку судили по кількості сенсibilізованих до туберкуліну лімфоцитів (І-РУК) та показниках реакції бласттрансформації лімфоцитів з ППД-Л. Кількість сенсibilізованих до туберкуліну лімфоцитів (І-РУК) в межах норми визначали у 9 (64,3 %) хворих першої, і у 9 (81,8 %) осіб другої групи; РБТЛ з ППД-Л – у 10 (71,4 %) і у 10 (90,9 %) обстежених, відповідно.

Таким чином, в процесі лікування усунення порушень в системі імунного захисту з нормалізацією імунологічних показників наступало у $(64,3 \pm 2,1) \%$ пацієнтів першої групи та у $(85,7 \pm 2,2) \%$ – другої. Відповідно, найбільш ефективною, за результатами імунологічних досліджень була схема, яка включала АМБП + ТриАЛ. Частина хворих, у якої утримувалися відхилення в системі імунітету по завершенню інтенсивної фази лікування у $(35,7 \pm 1,9) \%$ хворих першої групи і $(14,3 \pm 1,1) \%$ – другої) вимагають клінічного аналізу та подальшої корекції лікування.

У таблиці 6.7 показана частота і характер залишкових змін в легенях на етапі завершення стаціонарного етапу лікування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз, які отримували різні схеми лікування. Залишкові зміни в легеневій тканині є прямим віддзеркаленням результативності лікування.

З таблиці видно, що великі залишкові зміни при завершенні інтенсивної фази лікування були наявні у 17 (31,8 %) хворих, які отримували лише АМБП і зменшувалися у групі хворих, які перебували на 2-й схемі (АМБТ + ТриАЛ) лікування – до 3 (13,1 %) осіб, відповідно. Таким чином, доповнення початкового етапу інтенсивної АМБТ засобами патогенетичної дії, підвищує її ефективність лікування в 1,9 разу при включенні до специфічної терапії ТриАЛ.

Таблиця 6.7

**Частота і характер залишкових змін в легенях при завершенні
стаціонарного етапу лікування хворих на хіміорезистентний
туберкульоз залежно від схем комплексної терапії**

Наявність залишкових змін у легеневій тканині	Групи			
	перша (п = 22 хворих)		друга (п = 23 хворих)	
	абс.	%	абс.	%
Малі	15	68,2	20	86,9*
Великі	17	31,8	3	13,1*
Всього	22	100,0	23	100,0

Примітка. * – різниця достовірно відносно першої групи ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування ТриАЛ на тлі індивідуалізованих режимів антимікобактеріальної терапії в дітей і підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, підвищувало ефективність лікування на $(11,3 \pm 0,9) \%$, сприяло зникненню симптомів інтоксикації, розсмоктуванню вогнищ інфільтрації та загоєнню порожнин розпаду у $92,5 \%$, усувало порушення в системі імунного захисту у $85,7 \%$, що сприяло скороченню стаціонарного етапу лікування в середньому на $(1,5 \pm 0,3 \text{ міс})$ при збереженні високої терапевтичної результативності та формуванню малих залишкових змін у легенях.

Таким чином, застосування ТриАЛ в клініці хіміорезистентного туберкульозу в дітей і підлітків доцільно призначати при наявності вторинного Т-клітинного імунодефіциту.

Призначення ТриАЛ на тлі індивідуалізованих режимів антимікобактеріальної терапії в дітей і підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, підвищувало ефективність лікування на $(11,3 \pm 0,9) \%$, сприяло зникненню симптомів інтоксикації, розсмоктуванню вогнищ інфільтрації та загоєнню порожнин розпаду у 92,5 %, усувало порушення в системі імунного захисту у 85,7 %.

За матеріалами вказаних досліджень здійснені наступні публікації:

1. Ефективність застосування актовегіну та імунофану в комплексній терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз [Текст] / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита, Г.Д. Штибель // Туберкульоз, легенві хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 1 (20). – С. 33–38

2.Спосіб терапії хіміорезистентного туберкульозу в дітей та підлітків / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита. — Патент на корисну модель UA № 82890 U МПК А61К 31/04 (2006/01) – опубліковано 27.08.2013. – Бюл. № 16.

3.Антибактеріальна терапія хіміорезистентного туберкульозу / Сахелашвілі М. І., Луцишин Т. В., Ільницька Л. І., Балита Т. М., Пурська М. Б. // Мет. рек. для лікарів-фтизіатрів, інтернів, студ. мед. ф-ту. – Львів, 2008. – 28 с.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останні роки важливою проблемою став ріст частоти хіміорезистентного туберкульозу як серед дорослого, так і серед дитячого та підліткового населення. Здебільшого в дітей і підлітків причиною виникнення хіміорезистентних форм туберкульозу є контакт з хворим, який виділяє резистентні штами мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів. Особливо небезпечним для дітей і підлітків є тривалий сімейний контакт в осередку мультирезистентного туберкульозу на тлі пригнічення імунологічної реактивності організму [15, 144, 153, 187, 226].

На увагу заслуговують дослідження імунологічної реактивності та біохімічного гомеостазу в дітей і підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, з визначенням стану Т- і В системи імунітету, субпопуляційного складу лімфоцитів, туберкулінової алергії, рівня «гострофазних» білків у поєднанні із загально-прийнятими лабораторними показниками [14, 74, 76, 84, 121]. Це дозволить виявити ряд діагностичних та прогностичних особливостей в дітей і підлітків при їх інфікуванні резистентними штамми МБТ до АМБП.

Запальний процес будь-якої природи супроводжується розвитком складного комплексу послідовних метаболічних та імунологічних реакцій і на початковому етапі запального процесу вони носять захисний характер. При прогресуванні запалення порушується система зворотних зв'язків і активація гуморальних систем, яка вже не піддається регуляції, виступає як самостійний патогенетичний чинник [14, 61, 62]. Отже стає зрозумілим, що використання лише етіотропних препаратів при його лікуванні не завжди є достатнім, що обґрунтовує потребу поєднання антимікобактеріальних препаратів з імуномодельючими і протизапальними середниками [66, 75, 81, 84].

Не дивлячись на те, що в сучасних умовах багато уваги надається хіміорезистентному туберкульозу, у медичній літературі відсутні публікації, які висвітлюють особливості епідеміології, клініки, діагностики і лікування

хіміорезистентного туберкульозу легень в дітей та підлітків у сучасних умовах та заходи щодо підвищення ефективності діагностики і комплексної терапії цієї недуги в дітей і підлітків.

Такі міркування визначили мету нашої роботи – 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.

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

Для досягнення сформульованої мети і розв'язання поставлених завдань всього було обстежено 535 пацієнтів (279 дітей хворих на туберкульоз органів дихання і 256 – підлітків). Для зручності викладення матеріалу діти до 14 років визначені як «діти», а діти підліткового віку – як «підлітки».

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. Серед цих дітей і підлітків, 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»)) вивчали частоту контактів з хворими на туберкульоз легень і особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу в дітей з осередків туберкульозної інфекції.

Для визначення розповсюдженості, частоти, структури первинної медикаментозної резистентності, а також особливостей клінічного перебігу хіміорезистентного туберкульозу, із загальної кількості обстежених дітей від 1 до 14 років (279) і підлітків від 15 до 17 років (256) було відібрано 215 дітей різного віку хворих на бактеріальну форму туберкульозу, яким подали ставили тест медикаментозної чутливості. Ці пацієнти були поділені на: основну (106 осіб, з них 28,3 % дітей і 71,7 % підлітків) і контрольну групу (109 осіб, з них 31,2 % дітей і 68,8 % підлітків). В основну групу увійшли діти і підлітки, хворі на хіміорезистентний туберкульоз, у яких виявляли резистентні штами МБТ до одного і більше АМБП. До контрольну – хворі на туберкульоз органів дихання, які виділяли МБТ чутливі до АМБП, такий туберкульоз у подальшому будемо називати «чутливим». Діти проходили лікування (2000–2013 рр.) протитуберкульозних дитячих відділах західного регіону України, зокрема, у Львівському регіональному лікувально-діагностичному фтизіопульмонологічному центрі, ТМО «Фтизіатрія» Волинської області, ОТМО «Фтизіатрія» Закарпатської області, ТМО «Фтизіатрія», Рівненської, Тернопільської областей, СТМО «Фтизіатрія» Чернівецької області. Водночас, вивчали поширеність та структуру резистентності серед дітей різного віку в 5-ти областях західного регіону України.

При аналізі вікової структури обстежених хворих встановлено, що серед загальної популяції дитячого та підліткового населення західного регіону України хіміорезистентний туберкульоз найчастіше виявляли в дітей віком від 11 до 14 років (66,7 %), серед підлітків – у 17 років (48,7 %). У дитячому віці хлопці (43,3 %) і дівчата (56,7 %) хворіли майже з однаковою частотою, а в підлітковому – переважали дівчата (60,5 % проти 39,5 %, $p < 0,05$).

Нами встановлені особливості структури резистентності штамів МБТ до АМБП як у дітей, так і в підлітків, які захворіли на хіміорезистентний туберкульоз, із загальної популяції дитячого населення. Зокрема, в дітей переважали монорезистентні (43,3 %) та полірезистентні (36,7 %) штами МБТ, проте майже у двічі рідше виявляли у них мультирезистентні штами (20,0 %). Водночас, у підлітків в 1,4 разу рідше спостерігали монорезистентність (31,5 % проти 43,3 %) та 1,3 разу – полірезистентність (27,6 % проти 36,7 %), ніж у дітей. Мультирезистентність констатували в 1,9 разу частіше в підлітків, ніж у дітей (39,4 % проти 20,0 %), а у 2 підлітків (2,6 %) виявлено розширену резистентність.

При вивченні профілю резистентності штамів МБТ до АМБП констатовано, що в дітей при монорезистентності (13 хворих) у 3,3 разу частіше знаходили штами МБТ стійки лише до S, ніж до H (76,9 % проти 23,1 %, $p < 0,01$). При мультирезистентності (6 хворих) у 2,0 рази частіше спостерігали комбінацію HRSE, ніж комбінацію HRS (66,7 % проти 33,3 %, $p < 0,05$). Полірезистентність (11 хворих) визначали у 1,3 разу частіше у комбінації HS (36,4 %) і HE (27,2 %), проте – з однаковою частотою виявляли стійкість до RS і RZ (15,4 % і 15,4 %).

Профіль монорезистентності в підлітків був більш різноманітний, ніж у дітей. Зокрема, в підлітків констатували резистентність до S у 54,1 % обстежених, до H – у 20,8 %, до E – у 8,3 % і до Z – у 4,2 %. У структурі мультирезистентності (28 хворих) найбільшу частку становили: HRS – у 39,3 %, HRSE – у 42,8 %, проте достовірно рідше – комбінації HR (3,6 %) та

HRSZ (3,6 %). При полірезистентності (22 хворих) переважали штами резистентні до HS (27,2 %), RS (22,7 %), HES (9,0 %). Отже, у 8 (26,7 %) дітей і у 42 (55,3 %) підлітків виявляли резистентні штами МБТ до АМБП, які суттєво впливали на перебіг туберкульозу легень та ефективність лікування.

Структура резистентності штамів МБТ виділених у дітей, що проживають в областях західного регіону України була різною. У Львівській області переважали монорезистентні (43,3 %), у Рівненській – мультирезистентні (50,0 %), а у Волинській – полірезистентні штами МБТ (50,0 %). У Тернопільській, Закарпатській і Чернівецькій областях хіміорезистентний туберкульоз був виявлений лише у двох дітей: у одної – монорезистентність (S), в іншої – полірезистентність (RS).

Іншу структуру чутливості МБТ до АМБП спостерігали серед підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, залежно від їх місця проживання. Зокрема, монорезистентні та мультирезистентні штами МБТ найчастіше виявляли у Тернопільській (50,0 %), мультирезистентні – у Львівській та Тернопільській (40,8 % і 40,0 %), полірезистентні у Волинській (60,0 %) областях. Отже, високий відсоток мульти- та полірезистентних штамів МБТ виявлений в дітей та підлітків, вказує на те, що в західному регіоні України зберігається несприятлива ситуація з туберкульозу, як у плані лікування хворих, так і в плані розповсюдження найбільш небезпечних в епідемічному відношенні штамів мікобактерій туберкульозу. При цьому слід відзначити, що у 8 (26,7 %) дітей і у 42 (55,3 %) підлітків виявляли резистентні штами МБТ до АМБП, які суттєво впливали на перебіг туберкульозу легень та ефективність його лікування. У медичній літературі є невелика кількість статей, які присвячені вивченню частоти і структури хіміорезистентного туберкульозу серед дітей і підлітків.

З метою дослідження поширеності туберкульозу серед дітей і підлітків у осередках туберкульозної інфекції (на 1000 контактних) проведена аналітична оцінка основних епідеміологічних показників за період 2000–2010 рр. по Україні та Львівській області з використанням матеріалів

офіційної статистики, щорічних звітів протитуберкульозних медичних закладів західного регіону України, які передбачені інструктивними документами МОЗ України, та результатів власних спостережень.

Встановлено, що захворюваність на туберкульоз в осередках туберкульозної інфекції у першому періоді була в 3 рази більшою в підлітків, ніж у дітей (14,1 проти 4,7; $p < 0,05$) і в 4,5 разу – у другому періоді (15,9 проти 3,5 на 1000 контактних, $p < 0,001$). При порівнянні цього показника в дітей за два періоди спостерігали тенденцію до зменшення захворюваності в другому періоді (3,5 проти 4,7 на 1000 контактних осіб) порівняно з першим, проте серед підлітків (від 14,1 до 15,9) та дорослих (від 4,1 до 5,5) – констатували тенденцію до збільшення частоти захворюваності ($p > 0,05$). Отже, на 1000 контактних осіб у Львівській області в 3–4,5 разу частіше захворювали на туберкульоз підлітки, ніж діти. Про високий ризик щодо туберкульозу в дітей і підлітків у осередках туберкульозної інфекції свідчать багато вітчизняних і закордонних робіт [1, 134, 186].

Із 159 дітей, що захворіли у першому періоді на активний туберкульоз із збереженою чутливістю штамів МБТ до АМБП, контакт з хворим на туберкульоз мали 33 (20,7 %), у другому – із 120 дітей – 42 (35,0 %). Отже за другий період захворюваність на активний туберкульоз органів дихання серед дітей з контакту збільшилась в 1,7 разу. Подібну закономірність виявлено в підлітків. Зокрема, серед контактних у другому періоді захворіло в 1,4 разу більше, ніж у першому (25,0 % проти 18,0 %, відповідно, $p > 0,05$). Отже, за останні 10 років в осередках туберкульозної інфекції захворіло всього 75 дітей (у першому періоді 33 дитини, у другому – 42 дитини), підлітків – 54 (18,0 % і 25,0 %, відповідно до періодів). При цьому, у другому періоді в дітей контакт виявлявся достовірно частіше, ніж у першому періоді, а в підлітків – виявлено лише тенденцію до збільшення частоти контактів у другому періоді.

Більшість дітей (83,3 %) та підлітків (66,7 %) хворих на хіміорезистентний туберкульоз (основна група) мали сімейний контакт, контакт з близькими родичами – у 2 (16,7 %) дітей і 10 (20,7 %) підлітків, із сусідами – у 3 (6,3 %) підлітків, в інших умовах – ще у 3 (6,3 %) підлітків. У 71,2 % випадків в першому періоді та в 84,3 % у другому – джерелом інфекції були батьки, при цьому частіше – батько, ніж мати (42,4 % та 61,4 %, відповідно до періодів, $p < 0,05$). Водночас, у першому періоді померло 11 хворих на туберкульоз легень, які були джерелом інфікування дітей та підлітків, у другому періоді – 18 осіб. В осередках «смерті» проживали 18 (30,0 %) із 60 обстежених осіб, які захворіли на хіміорезистентний туберкульоз, з них 8 (44,4 %) контактували з хворими на мультирезистентний туберкульоз, ще 8 (44,4 %) контактів можна вважати потенційно резистентними (хронічний туберкульоз, «тюремний» туберкульоз), лише у 2 (11,1 %) спостерігали збережену чутливість МБТ до туберкулоstaticів.

Здебільшого в дітей (58,3 %) та підлітків (70,8 %) із контакту (основна група) хіміорезистентний туберкульоз діагностовано при звертанні до лікаря загальної мережі. Майже у половини хворих дітей із основної групи (5 або 41,7 % дітей) зміни в легенях були виявлені після проведення планової туберкулінодіагностики, в той же час лише у 5 (10,4 %) підлітків туберкульозний процес був констатований після проведення реакції Манту з 2 ТО ППД-Л, а у 8 (16,7 %) підлітків – при флюорографії. Діти підліткового віку із контакту виявлялись у 3,9 разу частіше – при зростанні інфікування МБТ (79,6 %), ніж при первинному інфікуванні (20,4 %, $p > 0,05$).

Аналіз вікової структури дітей, захворівших в осередках туберкульозної інфекції показав, що у першому періоді пік захворювання серед контактних дітей припадав на перший рік життя, потім – 5–6 років і 13–14 років, у другому періоді – до року життя, у 7–8 років та 13–14 років. Серед підлітків у 2000–2005 рр. пік захворювання констатовано в 16 років, а у 2006–2010 рр. – в 17 років. Ці дані свідчать про наявність недоліків в

імунопрофілактичній роботі протягом 2005–2010 рр. у тому числі і про неповне охоплення всього дитячого населення проведенням вакцинації та ревакцинації у відповідних вікових групах.

При вивченні структури резистентності у захворівших на хіміорезистентний туберкульоз в осередках туберкульозної інфекції, встановлено, що в дітей майже з однаковою частотою констатовано моно-, мульти-, полірезистентні штами МБТ (33,3 %, 33,3 % і 33,4 %, $p > 0,05$).

Водночас, в підлітків з однаковою частою спостерігали моно і полірезистентність (25,0 % і 25,0 %) і в 1,9 разу частіше – мультирезистентність (47,9 %, $p < 0,05$). Розширену резистентність виявлено лише у 2 (2,1 %) підлітків. При порівнянні з дітьми, в підлітків в 1,4 разу частіше визначали мультирезистентні штами МБТ (47,9 % проти 33,3 %). Збіг структури хіміорезистентності у захворілих на туберкульоз з джерелом інфекції становить в середньому ($60,7 \pm 1,7$) %, зокрема. у 7 (58,3 %) дітей та 48 (63,2 %) підлітків, які захворіли на туберкульоз.

У дітей з осередків туберкульозної інфекції у першому періоді найчастіше діагностували туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (51,5 % проти 16,7 %, $p < 0,05$), у другому – первинний туберкульозний комплекс – 47,6 % проти 30,3 %, ($p > 0,05$). У другому періоді в 3 разу частіше спостерігали дисеміновану форму туберкульозу (у першому періоді 3,0 % і другому – 9,6 %, $p < 0,05$) та менінгоенцефаліту (9,2 % і 7,1 %, відповідно), що свідчить про наявність занедбаних форм туберкульозу в дітей із контакту як у першому, так і другому періоді. У підлітків із контакту в першому періоді в 1,7 разу частіше, виявляли первинний туберкульозний комплекс, ніж у другому, (11,5 % проти 7,1 %, $p < 0,05$), туберкульозний ексудативний плеврит – у 4,3 разу (15,5 % проти 3,6 %, $p < 0,05$), туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів діагностовано в одного хворого. Отже, у першому періоді у 30,8 % підлітків спостерігали первинні форми туберкульозу, у другому лише у 10,7 %, ($p < 0,05$). В обох періодах переважали хворі на інфільтративний та дисемінований туберкульоз. Також у другому періоді

було два випадки з поєднаним ураженням легень та кісток (туберкульоз легень і хребта та туберкульоз легень і кульшового суглобу).

При хіміорезистентному туберкульозі в дітей із контакту частіше виявляли інфільтративну (16,7 %), дисеміновану (16,7 %) форми специфічного процесу та казеозну пневмонію (33,2 %), ніж у контрольній групі (5,3 %, 6,7 %, 0 %, відповідно, $p < 0,05$), генералізований туберкульоз з ураженням легень та ЦНС (16,7 %). Проте значно рідше спостерігали варіанти первинного специфічного процесу: первинний туберкульозний комплекс (16,7 % проти 40,0 %, $p < 0,05$) і туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (32,0 % лише у контрольній групі). У підлітків хіміорезистентний туберкульоз у 2,0 разу частіше, ніж у контрольній групі, перебігав у вигляді дисемінованого туберкульоз (52,1 % проти 25,9 %, $p < 0,05$). Казеозну пневмонію констатовано лише в основній групі (10,4 %). Проте в основній групі в підлітків не спостерігали форми первинного туберкульозу. Вогнищевий туберкульоз, туберкульоз плеври й поєднане ураження легень та кісток, вони мали місце лише у контрольній групі).

При хіміорезистентному туберкульозі в дітей із встановленим контактом, порівняно з підлітками, в 3,2 разу частіше діагностували казеозну пневмонію, деструктивну форму первинного туберкульозного комплексу (16,7 %) та генералізований туберкульоз легень з ураженням ЦНС (менінгоенцефаліт 16,7 %). У підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, із осередків туберкульозної інфекції, в 3,1 разу частіше переважала дисемінована та в 2,2 разу – інфільтративна форма туберкульозу, у порівнянні до аналогічної групи дітей.

Вивчення віддалених результатів спостереження за хворими дітьми та підлітками, встановлено, що із 60 обстежених (дітей та підлітків) з контакту, які захворіли на хіміорезистентний туберкульоз, померло протягом 1–5 років спостереження 10 (16,7 %) осіб, внаслідок прогресування специфічного процесу. З них дітей було – 4 (40,0 %), підлітків 6 (60,0 %).

Таким чином, висока захворюваність на туберкульоз серед дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції свідчить про те, що розроблені у минулому схеми хіміопрофілактики, терміни диспансерного спостереження та лікування не завжди дають бажаний ефект, тому дуже важливим є удосконалення профілактичних заходів серед дитячого та підліткового населення, особливо в осередках туберкульозної інфекції.

Наступним завданням нашої роботи було вивчити особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу в дітей і підлітків на підставі клініко-рентгенологічних, загально-лабораторних, біохімічних і імунологічних досліджень

У обстежених нами дітей і в підлітків переважав гострий початок хіміорезистентного туберкульозу (53,3 % і 65,9 %), майже 1,5 разу рідше – в дітей і у 2,9 разу рідше в підлітків ($p < 0,01$) торпідний перебіг захворювання і достовірно рідше – безсимптомний. Важкий стан також частіше констатовано в основній групі дітей (23,3 %) і підлітків (17,2 %), ніж у контрольній (14,7 % і 4 підлітків або 5,3 %; $p < 0,01$).

При вивченні частоти суб'єктивних та об'єктивних даних встановлено, що діти основної групи в 1,5 разу частіше мали скарги при госпіталізації в стаціонар, ніж контрольної (86,7 % проти 58,8 %, $p > 0,05$). При цьому спостерігали: субфебрильну та фебрильну температуру спостерігали у 18 (60,0 %) дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз (напроти в дітей з контрольної групи підвищення температури тіла було лише у 29,4 %, тобто у 2 разу рідше, $p < 0,05$), загальну слабкість – у 50,0 % (1,4 разу рідше у контрольній групі дітей, $p > 0,05$), схуднення – у 43,3 % (в 1,3 разу рідше у контрольній групі, $p > 0,05$). У дітей основної групи також 2,3 разу частіше спостерігали сухий кашель, ніж вологий (46,7 % проти 20,0 %; $p < 0,05$), у контрольній групі – 4,3 разу частіше (38,2 % проти 8,8 %, $p < 0,05$). На болі в грудній клітці скаржились 7 (23,3 %) дітей основної групи і 4 (11,8 %) – контрольної ($p < 0,05$), на задишку – 11 (36,7 %) і 5 (14,7 % ; $p < 0,05$), відповідно.

Таким чином, у дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз, достовірно частіше спостерігали виражені явища туберкульозної інтоксикації, ніж при «чутливому» туберкульозі.

Порівняльна оцінка клінічних даних у підлітків встановила, що пацієнти основної групи в 1,2 разу частіше мали скарги при госпіталізації в стаціонар, ніж контрольної групи (63,2 % проти 53,3 %, $p>0,05$). При цьому, підлітки, хворі на хіміорезистентний туберкульоз, в 2,7 разу частіше, ніж у контрольній групі, скаржились на фебрильну температуру (14,5 % проти 5,3 %, $p<0,01$), в 1,3 разу – на загальну слабкість (48,7 % проти 37,3 %; $p>0,05$), в 1,8 разу – на схуднення (34,2 % проти 18,7 %, $p<0,05$). Достовірно частіше при хіміорезистентному туберкульозі у обстежених спостерігали задишку (40,8 % проти 29,3 %; $p<0,05$).

Отже, у підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз достовірно частіше спостерігали явища туберкульозної інтоксикації та симптоми легеневої патології. У дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, більше виражена клініка туберкульозної інтоксикації, а в підлітків – симптоматика ураження дихальної системи.

При хіміорезистентному туберкульозі в дітей в 3,2 разу частіше, ніж при «чутливому», спостерігали ознаки прогресування специфічного процесу у вигляді туберкульозу периферичних, внутрішньогрудних та мезентеріальних лімфатичних вузлів (33,3 %). У підлітків основної групи ускладнений перебіг туберкульозного процесу спостерігали у 2,8 разу частіше, ніж в контрольній групі. При цьому, головними ускладненнями специфічного характеру були: бронхогенна дисемінація, (39,5 %) та ексудативний плеврит (35,5 %).

У дітей переважали прояви прогресування туберкульозного процесу і лише у поодиноких випадках – ускладнення неспецифічного характеру. Разом з тим, у 29 (38,6 %) підлітків з чутливим туберкульозом (контрольна група) були ускладнення неспецифічного генезу питома вага яких зростала при хіміорезистентному туберкульозі (76,0 %; $p<0,05$). Неспецифічні

ускладнення в підлітків проявлялись у вигляді дихальної недостатності (30,2 %) та неспецифічного (катарального) ендобронхіту (26,3 %).

Важкість процесу було зумовлено швидким прогресуванням специфічного процесу та розвитком специфічних і неспецифічних ускладнень. Зокрема, у хворих на хіміорезистентний туберкульоз прогресування туберкульозного процесу в 2,5 разу частіше, ніж у контрольній групі, відбувалась у вигляді лімфогематогенної дисемінації в дітей, у 2,5 разу – у вигляді бронхогенного відсіву, в 1,9 разів частіше в підлітків – у вигляді туберкульозу бронха, в 2,0 разу частіше – у вигляді ексудативного плевриту.

У клініко-рентгенологічній структурі захворівших на хіміорезистентний туберкульоз дітей переважала інфільтративна форма (40,0 %), в 1,5 разу рідше діагностували дисеміновану (26,7 % проти 40,0 %). Первинний туберкульозний комплекс і туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів встановили 10,0 % і 3,3 % відповідно. Проте слід зазначити, що у 3 (10,0 %) дітей була діагностована казеозна пневмонія по типу лобіту і у 3 (10,0 %) – генералізований туберкульоз з ураженням легень та центральної нервової системи. Разом з тим, у дітей контрольної групи, у порівнянні з основною, у 3,8 разу частіше виявляли первинний туберкульозний комплекс (38,2 % проти 10,0 %, $p < 0,01$) в 3,6 разу – 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 підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, здебільшого діагностували: дисеміновану (42,1 %), інфільтративну форми специфічного процесу (36,8 %) та казеозну пневмонію (18,4 %), достовірно рідше, ніж інші форми, констатували у них первинний туберкульозний комплекс (2,6 %; $p < 0,01-0,001$).

Дослідження залежності клінічних форм туберкульозу легень та частоти деструктивних змін в легенях від профілю резистентності МБТ до АМБП, показали, що як у дітей так і підлітків розповсюджені форми

туберкульозу з наявністю деструктивних змін виявляли частіше при наявності ПРТБ та МРТБ штамів МБТ.

При порівняльній оцінці характеру та частоти деструктивних змін у хворих на хіміорезистентний туберкульоз встановлено, що деструктивні зміни частіше спостерігали в підлітків, ніж у дітей (71,1 % проти 53,3 %, $p > 0,05$), при цьому в підлітків достовірно переважали великі порожнини розпаду від 2,0 см до 4,0 см (40,7 % проти 12,5 %; $p < 0,01$), а в дітей – до 2 см, множинні порожнини також частіше виявляли в підлітків, ніж у дітей (44,4 % проти 31,3 %, $p > 0,05$).

На підставі вивчення показників загального аналізу крові встановлено, що у дітей та підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, збільшення ШОЕ (понад 20 мм/год.) констатували в 1,9 разу частіше, лейкоцитоз – 1,6 разу, еозинопенію – у 2,3 разу, лімфоцитоз – у 1,4 разу, ніж у контрольних групах. У підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз, подібно як у дітей з основної групи, показники крові свідчили про більш виражену активність запального процесу, відносно осіб з «чутливим» туберкульозом.

Порівняльна оцінка одержаних результатів мікроскопічного обстеження харкотиння на КСБ показала, що в дітей основної групи у 1,9 разу рідше виявляли негативний аналіз, ніж у контрольній (16,7 % проти 32,4 %, $p < 0,05$), також рідше констатовано кількість КСБ 1–9 (16,7 % проти 32,4 %, $p < 0,05$). Разом з тим в основній групі дітей достовірно частіше знаходили в мазках КСБ 1+ і більше (66,7 % проти 35,2 %, $p < 0,05$). Бактеріоскопічно негативний аналіз на КСБ виявлено у 5 (6,5 %) підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз і у 2,7 разу частіше – у контрольній групі (17,3 %, $p < 0,01$). Найбільша інтенсивність виділення КСБ (2 + і 3 +) констатована у 29 (38,2 %) хворих основної групи і 2,4 разу рідше – у хворих контрольної групи (15,9 %, $p < 0,05$). Водночас, скудне виділення КСБ (бактеріоскопічно, 1 +) в 1,8 разу рідше спостерігали у хворих основної, ніж у контрольній групі (25,0 % проти 41,3 %, $p < 0,05$).

Враховуючи, що ми цілеспрямовано відбирали (як в основній так і у контрольній групах) дітей і підлітків, у яких методом посіву виявляли МБТ,

подальший акцент ставили на порівняльну оцінку інтенсивності бактеріовиділення в обстежених групах.

Наші дослідження показали, що в дітей основної групи у 2,2 разу рідше, ніж у контрольній, було невелике бактеріовиділення (16,7 % проти 38,2 %, $p<0,05$), в 1,8 разу частіше – масивне, (43,3 % проти 23,5 %, $p<0,05$).

При культуральному методі дослідження мокротиння встановлено, що у хворих основної групи в 1,4 разу частіше, ніж у контрольній групі, виявляли скудне і помірне бактеріовиділення (47,3 % проти 64,0 %, $p<0,05$). Масивне бактеріовиділення констатовано достовірно частіше в підлітків при хіміорезистентному туберкульозі (52,7 % проти 36,0 %, $p<0,05$). Мікробіологічні дослідження показали, що при наявності хіміорезистентного туберкульозу інтенсивність бактеріовиділення більша як у дітей так і в підлітків (основна група), ніж при «чутливому».

Нами проведена порівняльна оцінка рівня «гострофазних» білків у дітей та підлітків залежно від чутливості збудника до АМБП. Із «гострофазних» білків визначали: С-реактивний білок (СРБ), церулоплазмін (ЦП), гаптоглобін (Нр), трансферин (Тф). Дослідження білків «гострої фази» здійснено у 52 дітей (23 дітей з основної групи та 29 – з контрольної) та в 132 підлітків (69 хворих основної та 63 хворих контрольної групи) хворих на туберкульоз легень (всі обстежені хворі були бактеріовиділювачами).

Доведено, що у хворих на туберкульоз органів дихання дітей та підлітків, стосовно показників норми, наявне достовірне збільшення в сироватці крові білків «гострої фази». Перевищення довірчого інтервалу норми констатовано: ГП у 82,5 % дітей і в 86,8 % підлітків, ЦП – 74,0 % і 80,4 %, Тф – 64,7 % і 72,1 %, відповідно. Хіміорезистентний туберкульоз у дітей та підлітків супроводжувався зростанням величин гаптоглобіну (у 85,3 % дітей і у 91,3 % підлітків), церулоплазміну (у 76,5 % і 82,6 %), трансферину (у 67,2 % і 74,6 %, відповідно), підвищення вмісту яких у сироватці крові достовірно зростало, стосовно здорових та пацієнтів з

обмеженими процесами без деструкцій і у осіб з поширеними, деструктивними змінами в легенях.

Підвищення вмісту «гостро фазних» білків (ГП, ЦП) у сироватці крові хворих дітей та підлітків достовірно збільшувалося у осіб з поширеними, деструктивними змінами в легенях, стосовно норми та пацієнтів з обмеженими процесами без деструкцій. Між активністю, фазою, розповсюдженістю специфічного процесу та величинами показників ГП, ЦП, Тф встановлено кореляційні зв'язки високого ступеню кореляції: ГП, $r = 0,78$; ЦП, $r = 0,74$; Тф, $r = 0,67$. У хворих на туберкульоз дітей та підлітків, до початку АМБТ, констатували зміни функціонального стану печінки, які характеризувалися зростанням в 1,3–1,4 разу активності трансаміназ.

Зростання показників АлТ та АсТ можуть бути обумовлені, як посиленням процесів трансамінування амінокислот у печінці, так і пошкодженням гепатоцитів внаслідок наявної туберкульозної інтоксикації. У сучасній медичній літературі малочисленими є роботи, які б характеризували стан імунної системи в дітей та підлітків хворих на туберкульоз з різною чутливістю збудника до АМБП, не визначена відмінність імунологічних порушень обумовлених чутливими/резистентними штамами МБТ, що і визначило завдання наших досліджень [76, 84, 121]. У зв'язку з цим нами вивчалась популяційного та субпопуляційного лімфоцитарного складу крові проведено у 25 дітей. У контрольну групу увійшло 13 дітей хворих на туберкульоз легень викликаний чутливими до АМБП штамами мікобактерій туберкульозу, в основну – 12 дітей з хіміорезистентним туберкульозом. У дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз виявлено посилене активування неспеціалізованого клітинного захисту зі зростанням, стосовно норми, в 2,5 разу в дітей та в 1,7 разу в підлітків фракції активованих природних кілерів CD16/56+8+ (при «чутливому»- в 2,1 та 1,8 разу, відповідно), недостатність спеціалізованої клітинної відповіді з достовірним зменшенням пулу CD3+, цитотоксичних Т-лімфоцитів CD3+CD56+, зрілих некомпітованих

T-хелперних лімфоцитів CD4+45RA+ (у підлітків збільшення фракції CD4+45RA+, $p < 0,05$), T-хелперних клітин CD3+CD4+, імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ – в 1,6 разу в дітей і в 1,5 разу в підлітків (при «чутливому» туберкульозі імунорегуляторний індекс «ІРІ» знижений – в 1,2 та 1,1 разу, відповідно), достовірним збільшенням в 2 разу в дітей IgA, у підлітків – в 1,3 разу IgA та в 1,7 разу IgM.

Специфічна імунна відповідь при хіміорезистентному туберкульозі характеризувалася значним збільшенням, стосовно здорових, пулу сенсibiliзованих до туберкуліну T-лімфоцитів (у 5,2 разу в дітей і в 3 разу в підлітків) та помірним посиленням їх проліферативної активності (у 3,9 і 2,7 разу, відповідно), при «чутливому» туберкульозі, навпаки, на фоні помірного збільшення популяції специфічних T-лімфоцитів (у 3,1 разу в дітей та 2,1 разу в підлітків) відмічали значне підвищення специфічного бластотворення (у 4,8 та 3,4 разу, відповідно). Інтенсивні та гіперергічні туберкулінові реакції з 2 ТО були наявні у 63,3 % дітей та 47,3 % підлітків. Діагностична інформативність пари І-РУК, РБТЛ з ППД-Л при активному специфічному процесі в дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз становить – 83,3 % та 88,0 %; при чутливому: 92,3 % і 95,6 %, відповідно.

Комплексне імунологічне і біохімічне обстеження хворих на хіміорезистентний туберкульоз підвищувало ефективність визначення ступені активності туберкульозу органів дихання не залежно від чутливості МБТ до АМБП у дітей в 1,2 разу (від 66,7 % до 83,3 %), і в 1,3 разу – у підлітків (від 68,4 % до 91,3 %).

З метою підвищення ефективності лікування дітей і підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз на (ранньому) початковому етапі антимікобактеріальної терапії долучали, в якості патогенетичних середника імунomodулятора аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргініну (умовно нами названий ТриАЛ). Цей препарат випускається у вигляді 0,0005 % – 1,0 мл, виробник – 000 НПП Бионкс, Росія. 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 імуноксидредуктанту 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. Дія цього препарату починає розвиватися через 2–3 години (швидка фаза) і триває до чотирьох місяців (середня та повільна фази).

Хворі були розподілені на 2 групи: 1-а – (22 хворих), що одержували лише антимікобактеріальну терапію (АМБТ); 2-а – (23 хворих), в комплексне лікування яких було включено ТриАЛ (АМБТ + ТриАЛ).

На підставі аналізу клініко-рентгенологічних, мікробіологічних, біохімічних і імунологічних досліджень у динаміці встановлено, що застосування ТриАЛ підвищує ефективність лікування 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 на $(2,1 \pm 0,3)$ міс, загоєння порожнин розпаду на 11,3 % з формуванням мінімальних залишкових змін. Комплексне лікування також усуває імунологічні порушення з нормалізацією імунологічних показників ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8$, І-РУК, РБТЛ з ППД-Л, ЦІК) 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 І-РУК, 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; І-РУК, 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 $2,0 \times 10^9/\text{л}$, зниженні рівня CD3+ нижче 30,0 % та імунорегуляторного індексу нижче 1,0).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абилдаев, Т. Ш. Основные факторы риска заболевания в очагах туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / Т. Ш. Абилдаев, Г. С. Бекембаева, Л. З. Кастыкпаева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 33–35.
2. Аксёнова, В. А. Лекарственно-резистентный туберкулез у детей и подростков [Текст] / В. А. Аксенова, Е. Ф. Лугинова // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 1. – С. 25–28.
3. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулёз [Текст] / В. А. Аксёнова, Л. А. Барышникова, Н. И. Клевно [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 7–8.
4. Александріна, Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / Т. А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7–13.
5. Александрова, Е. Н. Дефекты профилактики и выявления туберкулеза у детей и подростков на амбулаторном этапе [Текст] / Е. Н. Александрова, Т. И. Морозова, Н. П. Докторова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 1. – С. 3–5.
6. Александрова, Е. Н. Высококчувствительные методы определения С-реактивного белка / Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Е. Л. Насонов, // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 2. – С. 16–18.
7. Аналіз захворюваності на туберкульоз дітей раннього віку в Луганській області [Текст] / Н. А. Гріцова, Т. В. Рум'янцева, М. В. Дорда, Л. А. Онищенко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 3 (06). – С. 27–35.
8. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, М. І. Линник // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 5–7.

9. Асмолов, О. К. Атлас клініко-рентгенологічної діагностики легеневого туберкульозу : навч. посіб. [Текст] / О. К. Асмолов, О. В. Павлова. – Одеса : Друк, 2009. – 96 с.

10. Баласанянц, Г. С. Характеристика современных очагов туберкулезной инфекции [Текст] / Г. С. Баласанянц, С. В. Федоров // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 11. – С. 15–19.

11. Батиашвили, О. Г. Патогенетическая эффективность различных лекарственных средств при туберкулёзе [Текст] / О. Г. Батиашвили, Л. Г. Купрейшвили // Труды I Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания. – К., 1990. – № 392.

12. Батыров, Ф. А. Генерализованная туберкулезная инфекция у детей раннего возраста [Текст] / Ф. А. Батыров, О. К. Киселевич, И. В. Ширшов // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2009. – № 1. – С. 45–48.

13. Бекембаева, Г. С. Особенности клинического течения туберкулеза у больных детей и подростков, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза [Текст] / Г. С. Бекембаева, К. С. Серикбаева, Л. В. Кастыкпаева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 6. – С. 13–16.

14. Белки острой фазы и их клиническое значение / В. А. Алешкин, Л. И. Новикова, А. Г. Лютов, Т. Н. Алешкина // Клин. мед. – 1988. – Т. 66. – № 8. – С. 39-48.

15. Белогорцева, О. И. Иммунологическая и иммуногенетическая характеристика детей с различными формами туберкулеза [Текст] / О. И. Белогорцева // Український пульмонологічний журнал. – 1998. – № 1. – С. 62–64.

16. Білогорцева, О. І. Епідемічна ситуація щодо туберкульозу дітей та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення в Україні у 2010 році [Текст] / О. І. Білогорцева, Ю. І. Фещенко// Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 11–15.

17. Білогорцева, О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення України [Текст] / О. І. Білогорцева // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3, дод. – С. 66–70.

18. Біологічні властивості *M.tuberculosis*, виділених від хворих з первинною медикаментозною стійкістю [Текст] / О. А. Журило, А. І. Барбова [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 3. – С. 51–53.

19. Биологические свойства лабораторных штаммов и клинических изолятов микобактерий полирезистентных к противотуберкулезным препаратам [Текст] / А. А. Корнеев, В. И. Голышевская, З. Г. Свастьянова, В. А. Пузанов // Проблемы туберкулеза. – 1999. – № 2. – С. 44–48.

20. Бойчук, Т. М. Медико-соціальні проблеми, досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії на сучасному етапі [Текст] / Т. М. Бойчук, Л. Д. Тодірко, А. В. Бойко, Ф. О. Сем'янів // Український терапевтичний журнал. – 2013. – № 2. – С. 109–115.

21. Бородулин, Б. Е. Субпопуляционная структура и функциональные особенности CD4+-лимфоцитов у детей с положительными кожными туберкулиновыми пробами [Текст] / Б. Е. Бородулин, Ж. П. Васнёва, Т. Е. Ахмерова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 19–20.

22. Булганов, А. А. Биологическое значение трансферрина (обзор) [Текст] / А. А. Буганов // Гематология и трансфузиология. – 1987. – Т. 32, № 11. – С. 43–46.

23. Бутыльченко, О. В. Частота локальных форм туберкулеза у детей и подростков с гиперергической реакцией на туберкулин в современных условиях [Текст] / О. В. Бутыльченко, А. В. Мастерова // Противотуберкулезная работа в Уральском и Волго-Вятском регионах : материалы науч. сессии. – Екатеринбург, 2000. – С. 23–24.

24. Бялик, И. Б. Эффективность и переносимость интенсивной химиотерапии у больных мультирезистентные деструктивным туберкулезом легких при одновременном и равномерном в течение дня приеме [Текст]

И. Б. Бялик // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3 (8). – С. 11–16.

25. Варченко, Ю. А. Вплив інтерферону на динаміку закриття порожнин розпаду у хворих з інфільтративним вперше діагностованим туберкульозом легень [Текст] / Ю. А. Варченко // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 1. – С. 26–29.

26. Васильєва, Е. Б. Анализ клинико-эпидемиологических особенностей туберкулезной инфекции у детей раннего возраста [Текст] / Е. Б. Васильєва, Л. В. Клочкова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 80–81.

27. Вахидова, Г. А. Т- и В-розеткообразующие лимфоциты периферической крови больных туберкулёзом лёгких [Текст] / Г. А. Вахидова // Проблемы туберкулёза. – 1977. – № 11. – С. 80–82.

28. Вивчення дії і обґрунтування можливості застосування нових імуномодельюючих препаратів, розробка індивідуальних засобів корекції порушень імунологічної реактивності при туберкульозі і НЗЛ [Текст] / О. Р. Панасюкова, Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова [та ін.]. – К., 1992. – 168 с.

29. Выявление туберкулеза у детей и подростков в Приморском крае [Текст] / Л. Н. Мотанова, О. Ф. Коновал, Е. А. Кузнецов, Н. Ю. Русских // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 2. – С. 26–29.

30. Виявлення хворих на туберкульоз серед осіб підвищеного ризику та рівень захворюваності в групах ризику в Україні [Текст] / В. М. Мельник [та ін.] // Журнал практичного лікаря. – 2006. – № 2. – С. 2–7.

31. Вівчар, І. С. Захворюваність дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції у Львівській області та її зв'язок із епідемічною ситуацією [Текст] / І. С. Вівчар // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 4 (15). – С. 71–75.

32. Вікові особливості вперше виявленого туберкульозу органів дихання у дітей [Текст] / В. П. Костроміна, О. І. Білогорця, В. О. Стриж [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 2. – С. 65–67.

33. Власенко, С. Н. Роль индивидуальной туберкулинодиагностики в формировании VI группы диспансерного учета [Текст] / С. Н. Власенко, Л. Н., Мотанова // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 1. – С. 33–35.

34. Влияние лекарственной устойчивости возбудителя на течение туберкулёзного процесса у детей и подростков [Текст] / О. И. Гурьева, А. И. Мохначевская, Н. А. Золотарева, С. К. Андреева // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 27–28.

35. Возможности коррекции нарушений иммунитета при туберкулезной инфекции [Текст] / Д. С. Суханов, А. К. Иванова, М. Г. Романцов [и др.] // Клиническая медицина. – 2010. – № 6. – С. 14–19.

36. Вплив антимікобактеріальної терапії на динаміці деяких показників білкового обміну та гепатобіліарної системи у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень [Текст] / І. О. Галан, О. М. Павленко, В. І. Потайчук, І. Ф. Здорик // Український пульмонологічний журнал. — 2008. – № 3. – С. 70–72.

37. Вплив цитокінів на модуляцію моноклональних антитіл крові у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень [Текст] / М. М. Кужко, Д. О. Бутов, Г. Ф. Степаненко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 3 (10). – С. 29–32.

38. Выявление туберкулеза у детей и подростков в Приморском крае [Текст] / Л. Н. Мотанова, О. Ф. Коновал, Е. А. Кузнецов, Н. Ю. Русских // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 1. – С. 13–16.

39. Ганиев, К. Г. Применение дифференцированной патогенетической терапии в лечении впервые выявленного туберкулёза лёгких у подростков и лиц молодого возраста [Текст] / К. Г. Ганиев, Т. А. Вавилова // Пробл. туберкулёза. – 1990. – № 9. – С. 35–38.

40. Гойко, О. В. Практичне використання пакера STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних [Текст] : навч. посіб. / О. В. Гойко. – К. : Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2004. – 76 с.

41. Голышевская, В. И. Достижение и перспективы микробиологической диагностики туберкулёза [Текст] / В. И. Голышевская, В. А. Пузанов, Э. В. Севастьянов // Проблемы туберкулёза. – 2001. – № 7. – С. 55–60.
42. Гомоляко, И. В. Системные проявления улучшения микроциркуляции при туберкулёзе лёгких под влиянием трентала в эксперименте [Текст] / И. В. Гомоляко, В. И. Быстрицкая, В. А. Юхимец // Туберкулёз. – К., 1989. – С. 23–26.
43. Господарський, І. Я. Ефективність застосування імунофану у хворих на хронічний гепатит С із супутньою кріоглобулінемією [Текст] / І. Я. Господарський // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 1. – С. 21–25.
44. Григорьева, М. П. Розробка мікрометода культивування кліток крові людини [Текст] / М. П. Григорьева, И. И. Копелян // Бюллетень експер. біології і медицини. – 1972. – № 8. – С. 119–122.
45. Гришук, Л. А. Туберкульоз у дітей та підлітків у Тернопільській області [Текст] / Л. А. Гришук, Н. В. Турко, В. Д. Рудик // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2007. – № 1 (35). – С. 49–54.
46. Группы риска заболевания туберкулезом у детей и принципы перехода к назначению химиопрофилактики [Текст] / Л. А. Митинская, В. Ф. Елуфимова, Н. В. Юхименко [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 1996. – № 3. – С. 10–12.
47. Губкина, М. Ф. Ценность ИФА в диагностике и дифференциальной диагностике абациллярного туберкулёза у детей старшего возраста и подростков [Текст] / М. Ф. Губкина, Е. С. Овсянкина, А. В. Баенский // Пробл. туберкулёза – 2002. – № 12. – С. 16–18.
48. Двойрин, М. С. Статистический анализ в организации противотуберкулёзной и пульмонологической помощи населению [Текст] / М. С. Двойрин. – Днепропетровск : Пороги, 1993. – 135 с.
49. Диагностика активности туберкулёзной инфекции у детей [Текст] / Л. В. Поддубная, Е. П. Шилова, И. Ю. Егошина, Ж. В. Шакуро // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 9. – С. 16–20.

50. Диагностика и лечение туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в архангельской области [Текст] / Я. Л. Сапожникова, Е. К. Никишова, Д. В. Перхин, А. О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — № 8. — С. 44–49.

51. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю [Текст] / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна, Н. А. Литвиненко [и др.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2014. — № 2(17). — С. 13–15.

52. Дифференційоване використання імуномодуляторів та актовегіну в комплексній терапії хворих на деструктивний туберкульоз легень [Текст] / М. І. Сахелашвілі, І. Г. Ільницький, М. В. Гудь [та ін.] // Труды Респ. науч.-практ. конф. «Новые достижения в ранней диагностике и терапии воспалительных заболеваний органов дыхания. предупреждение хронизации заболеваний». — Харьков, 1995. — С. 64.

53. Добин, В. П. Множественная (смешанная) туберкулезная инфекция [Текст] / В. П. Добин // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 4. — С. 5–8.

54. Дорожная карта по профилактике и борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Всемирная организация здравоохранения, 2011 г. — 107 с.

55. Досвід застосування бактеріального пептиглікану в комплексній терапії хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень [Текст] / О. М. Рекалова, Ю. О. Матвієнко, О. Р. Панасюкова [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2015. — № 1 (20). — С. 24–29.

56. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г. Н. Дранник. — М. : Медицинское информационное агентство, 2003. — 603 с.

57. Елуфимова, В. Ф. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы у детей [Текст] / В. Ф. Елуфимова // Проблемы туберкулеза. — 2005. — № 1. — С. 3–10.

58. Епідеміологія, діагностика, та лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. О. Черенько [и др.] / Український пульмонологічний журнал. — 2002. — № 4. — С. 5–8.

59. Епідеміологічні аспекти хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків в західному регіоні України [Текст] / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. — 2010. — № 4. — С. 8–11.

60. Еремеев, В. В. Взаимодействие макрофаг-микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию [Текст] / В. В. Еремеев, К. Б. Майоров // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 3. — С. 50–54.

61. Ерохин, В. В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза [Текст] / В. В. Ерохин // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 11. — С. 3–8.

62. Ершова, Н. Г. Особенности системного воспалительного ответа у подростков с впервые выявленным туберкулезом [Текст] / Н. Г. Ершова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 1. — С. 4–6.

63. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз та чинники, які погіршують її в сучасних умовах [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, Л. В. Арефєва // Український пульмонологічний журнал. — 2008. — № 2. — С. 55–60.

64. Ефимова, И. В. Анализ источников инфекции у детей, заболевших туберкулёзом [Текст] / И. В. Ефимова, И. Ф. Копылова // Туберкулез и болезни легких. — 2013. — № 6. — С. 32–34.

65. Ефремова, С. Н. Показатели иммунного статуса при оценке активности специфического процесса у инфицированных микобактериями

туберкулеза детей и больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов [Текст] / С. Н. Ефремова, И. Ф. Довгалюк, И. Я. Сахарова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 1. – С. 48–51.

66. Эффективность патогенетической терапии при туберкулезе лёгких с использованием иммуномодуляторов [Текст] / В. М. Коломиец, Н. В. Рачина, С. В. Вольф [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 45–49.

67. Жеребкін, В. В. Використання актовегіну при лікуванні остеоартрозу [Текст] / В. В. Жеребкін, І. Г. Березняков // Праці наук.-практ. конф. «Досягнення сучасної фармації в медичну практику». – Харків, 1996. – С. 287.

68. Загорулько В. М. Ефективність хіміотуберкулінотерапії у хворих із вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень [Текст] / В. М. Загорулько // Український пульмонологічний журнал. – 1995. – № 1. – С. 49–52.

69. Зайков, С. В. Результати лікування хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкулезом легень при застосуванні імуномодулятора мурамілпептидного ряду [Текст] / С. В. Зайков, О. В. Пликанчук // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 3. – С. 30–32.

70. Значение медико-социального статуса в развитии туберкулёза у детей в современных эпидемических условиях [Текст] / Я. В. Юхименко, Е. С. Овсянкина, М. Г. Кобулашвили [и др.] // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 8. – С. 30–33.

71. Значимость групп риска в детской фтизиатрии [Текст] / И. А. Сиренко, Н. М. Подопрігора, О. Ю. Марченко, С. А. Шматько // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 9. – С. 31–33.

72. Золотарева, Н. А. Туберкулез органов дыхания у детей старшего возраста в Республике Саха (Якутия) [Текст] / Н. А. Золотарева, В. А. Аксенова // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 34–36.

73. Зоршмыцева, Е. Ю. Иммунограмма у больных туберкулезом детей в Иркутской области [Текст] / Е. Ю. Зоршмыцева, Д. В. Конкин // Бюллетень ВСНЦ СОР. – УМН – 2006. – № 1. – С. 16–18.

74. Изменения иммунной системы детей старшей возрастной группы при первичных и вторичных формах туберкулезной инфекции [Текст] / Т. Е. Тюлькова, А. С. Корначёв, Ю. П. Чугаев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 1. – С. 51–53.

75. Ильинская, И. Ф. Патогенетические основы индивидуализированной иммунокоррекции при туберкулезе [Текст] / И. Ф. Ильинская // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2011 – № 3. – С. 55–60.

76. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии [Текст] / В. В. Новицкий, А. К. Стрелис, В. А. Серебряков [и др.] // Клиническая иммунология. – 2008. – № 6. – С. 27–29.

77. Имунофан — пептидный препарат нового поколения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний: свойства, область применения [Текст] / В. И. Покровский. – 1999. – № 12. – С. 14–15.

78. Информативность массовой туберкулинодиагностики [Текст] / И. А. Сиренко, Н. М. Подопригора, О. Ю. Марченко [и др.] // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3, дод. – С. 31–33.

79. Інструкція по застосуванню туберкулінових проб. Наказ МОЗ України № 192 від 26.08.1993 р. [Текст] // Український пульмонологічний журнал. – 1994. – № 2. – С. 35–40.

80. Інформативність мікробіологічних параметрів при туберкульозі у підлітків та дорослих в умовах епідемії [Текст] / І. Г. Ільницький, О. П. Костик, Л. І. Ільницька [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 1. – С. 70–74.

81. Караулов, А. В. Імунофан: безпосередні та віддалені результати лікування хворих на хронічний бронхіт [Текст] / А. В. Караулов, С. І. Сокурєнко // Медікал Маркет. – 2000. – № 34. – С. 21–24.

82. Каминская, Г. О. Роль и перспективы биохимии в становлении современной фтизиохирургии [Текст] / Г. О. Каминская // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 2. – С. 22–24.

83. Камышников, В. С. Методы клинических лабораторных исследований [Текст] / В. С. Камышников. – 6-е изд. – М. «Медицина» : МЕДпресс-информ, 2013. – 896 с.

84. Кириллов, В. І. Клінічна практика і перспективи імунокоригуючою терапії (оглядовий матеріал) [Текст] / В. І. Кириллов // Практикуючий лікар. — 1998. — № 12. — С. 9–12.

85. Клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у детей [Текст] / И. А. Сиренко, О. Ю. Маринко, И. М. Подопригора [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 1. — С. 22–24.

86. Клініко-лабораторні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень в Україні [Текст] / І. В. Ліскіна, С. Д. Кузовкова, О. А. Журило [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2011. — № 2 (05). — С. 5–11.

87. Клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у детей [Текст] / И. А. Сиренко, О. Ю. Маринко, И. М. Подопригора [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С.22–24.

88. Клініка хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків [Текст] / М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита, З. Р. Наконечний [та ін.] // Практична медицина. – 2009. – (Т. XV), № 1.– С. 20–25.

89. Клініко-епідеміологічна характеристика туберкульозу у дітей та підлітків Полтавщини у сучасних умовах [Текст] / А. Г. Ярешко [та ін.] // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2007. – № 1 (35). – С. 24–30.

90. Клініко-лабораторні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень в Україні [Текст] / І. В. Ліскіна, С. Д. Кузкова, О. А. Журило [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2. – С. 5–9.

91. Клиническое течение туберкулеза у детей и подростков при лекарственной устойчивости возбудителя [Текст] / О. И. Гурьева, Л. И. Мордовская, С. К. Андреева [и др.] // Вестник СВФУ. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 133–135.

92. Клінічна імунологія та алергологія [Текст] / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. — 372 с.

93. Кноринг, Б. Е. Особенности иммунного статуса как основа для прогноза заболеваний лёгких / Б. Е. Кноринг // Пробл. туберкулёза. — 1996. – № 1. – С. 15–17.

94. Колб, В. Г. Определение церулоплазмينا в сыворотке крови модифицированным методом Ревина [Текст] / В. Г. Колб, В. С. Камышников // Клиническая биохимия. – Минск : Белорусь, 1971. – С. 219–220.

95. Комплемент, циркулирующие иммунные комплексы и центральная гемодинамика при туберкулёзе лёгких [Текст] / А. И. Ершов, В. Н. Федосеева, Ю. Н. Мольков [и др.] // Советская медицина. – 1987. – № 8. – С. 5–8.

96. Костромина, В. П. Влияние иммуностимулирующих препаратов на иммунологическую реактивность больных туберкулёзом [Текст] / В. П. Костромина // Иммунология и аллергия. – К., 1983. – С. 55–57.

97. Кривошеева, Ж. И. Лекарственно-устойчивый туберкулез у подростков в Республике Беларусь, причины его развития и особенности течения [Текст] / Ж. И. Кривошеева // Медицинская панорама. – 2004. – № 10. – С. 61–62.

98. Кузик, П. В. Патологоанатомічні особливості туберкульозу в дітей, померлих у неспеціалізованих педіатричних стаціонарах [Текст] / П. В. Кузик, І. І. Гошовська, В. О. Кітов // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 1 (08). – С. 85–89.

99. Кузьмина, И. К. Клинико-рентгенологическая характеристика и методы выявления туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с гиперергической чувствительностью к туберкулину [Текст] / И. К. Кузьмина, М. Ф. Губкина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. — № 1. – С. 20–24.

100. Лабораторна діагностика туберкульозу та контроль за якістю бактеріоскопічних досліджень [Текст] / Г. М. Ліпкан, В. Г. М'ясніков, Т. Л. Сакун [та ін.]. – К. : Медицина, 2006. – 128 с.

101. Лапач, С. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабищ П. М. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

102. Лекарственно-устойчивый туберкулез у подростков (особенности клинического течения, эффективность лечения, отдаленные результаты) [Текст] / В. А. Фирсова, Ф. Г. Полуэктова, А. П. Рыжова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 1. – С. 61–64.

103. Линник, Н. И. Многосрезовая компьютерная томография яво фтизиопульмонологии: стандартизации исследования и программное обеспечение [Текст] / Н. И. Линник, Н. Н. Мусиенко // Украинський пульмонологічний журнал. – 2012. – № 3. – С. 65–69.

104. Лискина, И. В. Особенности смертельных исходов при туберкулезе легких у взрослых пациентов высокоспециализированного медицинского учреждения (по данным клинко-патанатомического анализа [Текст] / И. В. Лискина // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2014. – № 3 (18). – С. 31–38.

105. Лугинова, Е. Ф. Иммунобологические нарушения у детей при инфицировании лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза и метод их коррекции [Текст] / Е. Ф. Лугинова, В. А. Аксенова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 6. – С. 49–53.

106. Лугинова, Е. Ф. Сравнительная характеристика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у детей и подростков и источников заражения [Текст] / Е. Ф. Лугинова // Сборник тезисов 3-го Конгресса Европейского региона и 14-го Национального Конгресса Российского респираторного общества. – М., 2004. – С. 403.

107. Лукашова, Е. Н. Выявление и профилактика туберкулеза у подростков в современных условиях [Текст] / Е. Н. Лукашова, С. В. Смердин, И. Ф. Копылова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 5. – С. 125–127.

108. Максимович, Х. А. Определение циркулирующих иммунных комплексов при хронических заболеваниях органов дыхания [Текст] / Х. А. Максимович, В. В. Желтвай // Инф. письмо. – К., 1985. – 3 с.

109. Мазур, О. П. Зміни клітинної та гуморальної ланок імунітету на фоні застосування імунофану у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень [Текст] / О. П. Мазур, М. І. Швед // Актуальні питання клінічної медицини. – Суми : СумДУ, 2009. – С. 38.

110. Малишев, Б. М. Характеристика механизмов защиты у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких [Текст] / Б. М. Малишев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 6. – С. 33–35.

111. Мельник, В. М. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу [Текст] / В. М. Мельник, А. М. Приходько, Л. В. Ареф'єва // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 59–61.

112. Мельник, В. М. Социальные и медицинские проблемы туберкулеза в Украине [Текст] / В. М. Мельник, В. В. Волошина // Проблемы туберкулеза. — 2004. – № 2. – С. 22–24.

113. Мельник, В. П. Хіміорезистентний туберкульоз: поширеність та профіль стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів [Текст] / В. П. Мельник // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 19–23.

114. Микиртичан, Г. Л. Медико-социальная характеристика семьи ребенка, больного туберкулезом [Текст] / Г. Л. Микиртичан, О. А. Джарман // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 7. – С. 28–32.

115. Миколишин, Л. І. Ускладнені та прогресуючі форми туберкульозу в дітей [Текст] / Л. І. Миколишин // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 178–179.

116. Михайлова, С. В. Сравнительная характеристика клинической структуры туберкулеза у детей из очагов туберкулезной инфекции и детей из здорового окружения [Текст] / С. В. Михайлова // Туберкулез в России : материалы 7-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 220–221.

117. Михайлова, Ю. В. Распространение туберкулеза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики) [Текст] / Ю. В. Михайлова, И. М. Сон, С. Н. Стерликов // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 1. – С. 5–10.

118. Мікробіологічна характеристика бактеріовиділення при туберкульозі у підлітків та дорослих в умовах зростання медикаментозної резистентності [Текст] / О. П. Костик, І. Г. Ільницький, Л. І. Ільницька [та ін.] // Практична медицина. – 2007. – № 4. – С. 36-40.

119. Моисеева, О. В. Анализ случаев смерти детей из очагов туберкулезной инфекции [Текст] / О. В. Моисеева, Д. Н. Голубев, Ю. П. Чугаев // Детские инфекции. – 2007. – № 2. – С. 75–76.

120. Можливості фармакотерапії туберкульозу легень [Текст] / М. М. Кужко, М. Т. Клименко, Н. М. Гульчук [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (12). – С. 57–64.

121. Мордовская, Л. И. Показатели иммунологического статуса детей и подростков, больных туберкулёзом с лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / Л. И. Мордовская, О. И. Гурьева, Е. А. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 56.

122. Мосин, О. В. Защитные белки иммунной системы [Электронный ресурс] / О. В. Мосин. — Режим доступа : http://samlib.ru/o/oleg_w_m/cdocumentsandset-tingsolegmosinmoido_kumentyzashitnyebelkiimmunnojchistemychelowekartf.shtml.

123. Москаленко, В. Ф. Досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії [Текст] / В. Ф. Москаленко, В. І. Петренко, Г. В. Радиш // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 1. – С. 5–13.

124. Мотанова, Л. Н. Эпидемиология туберкулеза и современные подходы к усовершенствованию противотуберкулезных мероприятий среди подростков [Текст] / Л. Н. Мотанова, С. Н. Власенко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 4. – С. 17–21.

125. М'ясников, В. Г. Визначення рівня моноклеарів і цитокінів для оцінки імунологічного статусу хворих на туберкульоз легень [Текст] / В. Г. М'ясников, І. Б. Демиденко // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 27–31.

126. Наказ МОЗ України № 45 від 06.02.2002 «Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції».

127. Наказ МОЗ України від 12.12.2012 № 600 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз».

128. Наказ МОЗ України від 04.09.2014 № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз».

129. Нечаева, О. Б. Причины и факторы формирования лекарственной устойчивости при туберкулезе легких. [Текст] / О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 9. – С. 6–9.

130. Нореико, Б. В. Особливості перебігу туберкульозу легень у підлітків з бацилярного оточення [Текст] / Б. В. Нореико, Т. М. Шумляєва, С. М. Лепшина // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2007. – № 1 (35). – С. 107–111.

131. Обоснование дифференцированного использования неспецифических патогенетических средств в комплексном лечении больных туберкулезом [Текст] / С. В. Старостенко, Р. П. Селицкая, А. М. Салпагаров [и др.] // Пульмонология. – 2001. – № 1. – С. 12–15.

132. Овсянкина, Е. С. Эпидемиологические аспекты детского туберкулеза в Украине [Текст] / Е. С. Овсянкина, О. О. Речкина, В. В. Куц // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 10. — С. 23–28.

133. Овсянкина, Е. С. Лечение туберкулёза у детей и подростков: история, настоящее и перспективы [Текст] / Е. С. Овсянкина, Л. В. Панова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 9. – С. 3–9.

134. Овсянкина, Е. С. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков [Текст] / Е. С. Овсянкина, М. Ф. Губкина // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 1. – С. 10–13.

135. Овсянкина, Е. С. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных туберкулезом легких детей из очагов туберкулезной инфекции [Текст] / Е. С. Овсянкина, М. Г. Кобулашвили // Туберкулез в России. Год 2007 : материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 260–261.

136. Овсянкина, Е. С. Туберкулез у подростков в Москве: эпидемическая ситуация и проблемы [Текст] / Е. С. Овсянкина, Л. Б. Стахеева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 10. – С. 29–31.

137. Озери, И. А. Первичный туберкулез органов дыхания у детей гипердиагноста или гиподиагностика? [Текст] / И. А. Озери, А. И. Озолия, О. О. Бобрикова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 3. – С. 26–29.

138. Определение лекарственной чувствительности M. Tuberculosis из диагностического материала больных туберкулёзом детей и подростков [Текст] / Е. Е. Ларионова, Т. Г. Смирнова, С. Н. Андреевская, Л. Н. Черноусова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 51–52.

139. Определение циркулирующих иммунных комплексов при хронических заболеваниях органов дыхания [Текст] : інформаційний лист / Львівський інститут туберкульозу МОЗ України. – К., 1985. – 3 с.

140. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, В. О. Черноус [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 8–12.

141. Опыт новой технологии скрининга детей и подростков на туберкулёзную инфекцию в самарской области [Текст] / Л. А. Барышникова, Н. О. Лебедева, Л. И. Каткова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 11. – С. 27–31.

142. Осипова, Л. С. Иммунологические критерии для обоснования целесообразности включения препарата тимуса в комплексную терапию больных туберкулёзом лёгких [Текст] / Л. С. Осипова // Туберкулёз. – К., 1992. – С. 40–42.

143. Осипова, Л. С. Застосування тимогену при специфічних та неспецифічних захворюваннях легенів [Текст] / Л. С. Осипова, Л. В. Кузнецова // Ліки. – 1996. – № 1. – С. 37–41.

144. Основные факторы риска заболевания в очагах туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / Т. Ш. Абилдаев, Г. С. Бекембаева, Л. З. Кастыкпаева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 33–35

145. Особенности туберкулиновой чувствительности у больных туберкулезом детей и подростков [Текст] / М. Ф. Губкина, Е. С. Овсянкина, В. И. Голышевская [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 6. – С. 21–25.

146. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции [Текст] / Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев, Кашуба Э. А. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 11. – С. 48–55.

147. Особливості гуморального імунітету у дітей при інфікуванні мікобактеріями туберкульозу [Текст] / В. І. Петренко, О. В. Биченко, О. І. Бабко, Т. В. Малиновська // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 4. – С. 51–54.

148. Особливості клініки та діагностики туберкульозу у дітей в сучасних умовах [Текст] / Б. М. Пухлик, С. В. Зайков, О. Б. Бондарчук [та ін.] // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2007. – № 1 (35). – С. 102–107.

149. Особливості клінічного перебігу інфільтративного туберкульозу легень у дітей [Текст] / В. П. Костроміна, О. І. Білогорцева, В. О. Стриж [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – К., 2006. – № 4. – С. 26–28.

150. Особливості перебігу поширеної форми інфільтративного туберкульозу легень у дітей в сучасних умовах / В. П. Костроміна, О. В. Деркач, В. О. Стриж [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 2. – С. 30–33.

151. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень [Текст] / І. Л. Платонова М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2 (05). – С. 21–15.

152. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 5–10.

153. Очаги смерти от туберкулёза, степень их эпидемической опасности в развитии туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей [Текст] / С. М. Кавтарашвили, Н. И. Клевно, В. Г. Мадасова, В. А. Аксёнова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 38–39.

154. Павлова, М. В. Роль туберкулезного контакта в развитии и течении туберкулеза органов дыхания у подростков [Текст] / М. В. Павлова, Л. А. Скворцова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 5. – С. 127–131.

155. Панова, Л. В. Лечение и исходы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков [Текст] / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 5. – С. 20–22.

156. Панова, Л. В. Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков [Текст] / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 5. – С. 26–29.

157. Панова, Л. В. Химиотерапия туберкулеза легких у детей и подростков [Текст] / Л. В. Панова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 3–9.

158. Панова, Л. В. Эпидемическая ситуация по медикаментозно — устойчивому туберкулезу среди детей и подростков жителей Москвы [Текст] / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина, Л. Б. Стахеева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 7. — С. 26–29.

159. Патогенетическое лечение [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://www.krasme.ru/books/pat_lech_tub.pdf.

160. Патоморфоз первинних форм туберкульозу у дітей в сучасних умовах [Текст] / В. П. Костроміна, О. В. Деркач, Н. В. Симоненкова [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. — 2002. — № 2. — С. 36–39.

161. Петренко, В. І. Роль цитокінів та застосування їх з метою імунотерапії у хворих на туберкульоз легень [Текст] / В. І. Петренко, Ю. А. Варченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2010. — № 2 (02). — С. 78–85.

162. Петренко, В. И. Фтизиатрия : учебник / В. И. Петренко. — К. : Медицина, 2008. — 448 с.

163. Петренко, В. І. Методи виявлення туберкульозу: минуле та сучасне [Текст] / В. І. Петренко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2012. — № 1 (08). — С. 18–22.

164. Подходы к комплексной терапии туберкулеза легких у подростков, выделяющих устойчивые к химиопрепаратам микобактерии туберкулеза [Текст] / В. А. Фирсова, Л. И. Русакова, М. Ф. Губкина [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 1. — С. 28–31.

165. Показатели иммунитета у детей перенесших внутригрудной туберкулез [Текст] / В. Ф. Елуфимова, Л. А. Митинская, И. В. Юхименко [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 2. — С. 17–18.

166. Показатели иммунологического статуса детей и подростков, больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / Л. И. Мордовская, О. И. Гурьева, Е. А. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. — 2013. — № 6. — С. 56.

167. Помельцов, К. В. Рентгенологическая диагностика туберкулёза лёгких / К. В. Помельцов. – М. : Медицина, 1971. – 367 с.

168. Применение препарата Перхлзон в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания со множественной устойчивостью [Текст] / И. В. Чернохаева, М. В. Павлова, А. А. Старшинова [и др.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3 – С. 118.

169. Применение специфических иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции у детей в практике врача-педиатра [Текст] / М. А. Плеханова, А. В. Мордык, Е. А. Цыганкова, Т. Г. Подкопаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 3 (126). – С. 132–138.

170. Противотуберкулезная помощь детям и подросткам из групп риска по туберкулезу [Текст] / Е. С. Овсянкина, Т. В. Серебрякова, М. Ф. Губкина [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 1. – С. 9–12.

171. Прохуровская, З. Я. Методика и диагностическое значение определения гаптоглобина [Текст] / З. Я. Прохуровская, Б. Л. Мовшович // Лаб. дело – 1972. – № 6. – С. 333–335.

172. Проявления эпидемического процесса туберкулеза среди детского и подросткового населения [Текст] / А. В. Сирица, А. Б. Сухорукова, Л. В. Ткаченко, В. И. Макарова // 3б. матеріалів конф. «Інфекційні хвороби, туберкульоз та сучасний стан довкілля, епідеміологія, мікробіологія, діагностика», (Львів, 5–6 трав. 2005 р.). – Львів, 2005. – С. 44–45.

173. Пурська, М. Б. Динаміка мультирезистентності збудника туберкульозу за період 1996–2006 рр. у Львівській області [Текст] / М. Б. Пурська, Л. І. Ільницька, Т. М. Балита // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 188–191.

174. Процюк, Р. Г. Ренгенологічні особливості туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [Текст] / Р. Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 22–26.

175. Резерви покращання результатів поліхіміотерапії у хворих з раніш неефективно лікованим і хронічним деструктивним мульти-резистентним туберкульозом легень [Текст] / Й. Б. Бялик, С. О. Черенько, В. М. Петренко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 43–46.

176. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність [Текст] / Л. Д. Тодоріко, В. І. Петренко, М. М. Гришин // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1 (16). – С. 60–67.

177. Рекалова, Е.М. Применение иммуномодуляторов бактериального происхождения в лечении больных с инфекциями дыхательных путей [Текст] / Е. М. Рекалова // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 15–17.

178. Ретроспективне дослідження первинної медикаментозної резистентності М. Tuberculosis у вперше виявлених хворих на туберкульоз легень по м. Києву за 2002–2003 рр. [Текст] / О. А. Журило, А. І. Барбова, М. Т. Клименко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2004. – № 3. – С. 8–10.

179. Речкіна, О. О. Епідеміологічні аспекти дитячого туберкульозу в Україні [Текст] / О. О. Речкіна, В. В. Куц. // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 5. – С. 10–13.

180. Речкіна, О. О. Неефективне лікування туберкульозу у дітей та підлітків: стан проблеми в сучасних умовах [Текст] / О. О. Речкіна // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 3. – С. 16–18.

181. Речкіна, О. О. Причини смертності від туберкульозу дітей у сучасних умовах [Текст] / О. О. Речкіна // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 3. – С. 10–13.

182. Савула, М. М. Циркулирующие иммунные комплексы у больных туберкулёзом и при некоторых других заболеваниях лёгких [Текст] / М. М. Савула, Л. Д. Рыбак // Туберкулёз. – К., 1988. – С. 46–49.

183. Салина, Т. Ю. Иммунопатогенетические механизмы в течении туберкулезной инфекции [Текст] / Т. Ю. Салина, Л. Б. Худзик // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 8. – С. 32–34.

184. Сафарян, Е. П. Клініко-епідеміологічна характеристика туберкульозу у дітей та підлітків в Арменії [Текст] / Е. П. Сафарян, А. П. Стамболцян // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 26–29.

185. Сахелашвили, М. И. Структура и течение химиорезистентного туберкулеза у детей и подростков [Текст] / М. И. Сахелашвили, Т. М. Балита // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 33-36.

186. Сиренко, И. А. Значение групп риска в детской фтизиатрии [Текст] / И. А. Сиренко, Н. М. Подопригора, О. Ю. Марченко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 9. — С. 26–29.

187. Сиренко, И. А. Заболеваемость туберкулезом детей Харьковской области в период спада эпидемии [Текст] / И. А. Сиренко, Т. И. Жидко // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 218–219.

188. Сиренко, И. А. Первичное инфицирование МБТ в практике детского фтизиатра [Текст] / И. А. Сиренко, Л. А. Суханова, О. Ю. Марченко [и др.] // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 217–218.

189. Система лімфоцитарного захисту у дітей, хворих на туберкульоз легень, зумовлений різною чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів [Текст] / І. Л. Платонова, М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита, Г. Д. Штибель // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3 (14). – С. 42-46.

190. Совершенствование бактериологической диагностики туберкулеза [Текст] / Р. А. Нуротинов, Е. А. Вериева, Д. С. Юзбеков, З. А. Казиахмедов // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 5. – С. 49–52.

191. Совершенствование диагностики туберкулёза у детей на основе новых иммуноаллергических тестов [Текст] / М. Э. Лозовская, В. В. Белуш-

ков, Г. А. Новик [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 34–39.

192. Современные аспекты бактериовыделения при туберкулёзе у детей [Текст] / К. М. Яворский, В. А. Болотникова, С. М. Александрю [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 102–103.

193. Соціальні медико-біологічні та епідемічні аспекти туберкульозу у дитячому віці [Текст] / В. І. Петренко, В. М. Мельник, Л. В. Турченко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 30–36.

194. Сравнение результатов пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулёзной инфекции [Текст] / Н. В. Корнева, А. А. Старшинова, Ю. Э. Овчинникова, И. Ф. Довгалюк // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 49–50.

195. Сравнительный анализ заболеваемости туберкулезом детей и подростков в Москве и Пензкий области [Текст] / А. В. Филиппов, Е. О. Овсянкина, Л. С. Денисова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 1. – С. 26–29.

196. Стан оксидантно-антиоксидантної системи крові щурів в умовах експериментального легеневого набряку [Текст] / В. І. Коржов, В. М. Жадан, Т. В. Лоза, Н. А. Касьян // Туберкульоз, легенві хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4 (19). – С. 72–77.

197. Стандарти визначення медикаментозної стійкості мікобактерій до препаратів 1-го та 2-го ряду на рідкому живильному середовищі при застосуванні системи MGIT : метод. рек. / Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України; уклад.: О. А. Журило, А. І. Барбова, С. В. Миронченко, О. В. Юнацька. – Кіровоград : Поліум, 2012. – 22 с.

198. Старшинова, А. А. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулёзной инфекции у детей [Текст] / А. А. Старшинова, М. В. Павлова, Я. Ф. Довгалюк, О. А. Якунова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. — С. 40–43.

199. Старшинова, А. А. Определение активности туберкулёзной инфекции у детей из семейного очага с применением современных иммунологических методов [Текст] / А. А. Старшинова, И. Ф. Довгалюк, М. В. Павлова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 86–87.

200. Стерликов, С. А. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. [Текст] / С. А. Стерликов, В. В. Тестов // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 12–17.

201. Стратегія профілактики, діагностики і лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. О. Черенько, А. І. Барбова //Український хіміотерапевтичний журнал. – 2003. – № 2. – С. 10–20.

202. Стружко, И. Б. Изменение микроциркуляции у больных туберкулёзом лёгких [Текст] / И. Б. Стружко, Н. А. Волобоев // Пробл. туберкулёза. – 1981. – № 7. – С. 36–39.

203. Структура клинических форм и особенности течения туберкулеза с деструкцией легочной ткани у детей старшего возраста и подростков [Текст] / Е. С. Овсянкина, Л. В. Панова, В. А. Фирсова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 1. – С. 10–13.

204. Сучасні методи бактеріологічної діагностики туберкульозу і визначення медикаментозної стійкості збудника до антимікобактеріальних препаратів [Текст] / О. А. Журило, А. І. Барбова, С. В. Миронченко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 8–13.

205. Сучасні підходи щодо проведення бактеріологічної ідентифікації мікобактерій [Текст] / Г. І. Барбова, О. А. Журило, П. С. Трофімова [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 28–32.

206. Течение туберкулеза легких у подростков в зависимости от разной степени лекарственной резистентности [Текст] / В. А. Фирсова, Ф. Г. Полуэктова, А. П. Рыжова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 12. – С. 23–24.

207. Титов, В. Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах [Текст] / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 6. – С. 3–10.

208. Ткач, Ю. І. Вміст деяких гострофазних білків у сироватці крові здорових людей різних вікових груп та при гострому катаральному апендициті [Текст] / Ю. І. Ткач, Н. О. Замкова // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – № 4. – С. 97–101.

209. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких / Л. В. Сахно, М. А. Тихонов, О. Ю. Леплина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 5. – С. 23–28.

210. Тодоріко, Л. Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі [Текст] / Л. Д. Тодоріко // Клінічна імунологія, алергологія. – 2011. – № 4 (43) – С. 38–41.

211. Туберкульоз – актуальна проблема в Україні [Текст] / В. Ф. Москаленко, В. І. Петренко, Р. Г. Процюк, Д. Г. Донец // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 1. – С. 8–18.

212. Туберкульоз органів дихання у дітей з наявністю туберкульозного контакту [Текст] / И. А. Сиренко, О. Ю. Марченко, Н. М. Подопрігора, С. А. Шматько // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 354–359.

213. Туберкульоз у дітей [Текст] / В. П. Костромина, О. О. Речкіна, О. В. Деркач [и др.] // Doctor. – 2002. – № 4. – С. 41–43.

214. Туберкульоз у дітей в Росії і задачі фтизіатричної і загальної педіатричної служби по профілактиці і ранньому виявленню захворювання [Текст] / В. А. Аксенова, Л. А. Барышнікова, Т. А. Севостьянова, Н. И. Клевно // Туберкульоз і захворювання легких. – 2014. – № 3. – С. 40–46.

215. Туберкульоз у дітей і підлітків в Приморському краї [Текст] / Л. Н. Мотанова, Е. А. Кузнецов, Е. Д. Зубова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2011. – № 5. – С. 59–60.

216. Туберкулез у детей и подростков : руководство для врачей / под ред.: Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. – Л. : Медицина, 1987. – 288 с.

217. Туберкулиновая чувствительность у детей раннего дошкольного возраста [Текст] / Е. М. Гусева, Э. П. Ефимова, Т. Т. Степакина [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 1. – С. 15–18.

218. Туберкулиновая чувствительность у детей старшего возраста с впервые выявленным активным туберкулезом [Текст] / Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев, Л. В. Андреева [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 8. – С. 19–22.

219. Тхабисимова, И. К. Первичное инфицирование и инфицированность микобактериями туберкулеза детей и подростков из семейных очагов туберкулезной инфекции [Текст] / И. К. Тхабисимова // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 1. – С. 11–16.

220. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / О. В. Филинук, И. Г. Фелькер, Г. В. Янова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 20–26.

221. Факторы, определяющие развитие туберкулеза у детей / Е. С. Овсянкина, М. Г. Кобулашвили М. Ф. Губкина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2009. – № 11. – С. 19–22.

222. Фещенко, Ю. І. Туберкульоз у дітей та підлітків в Україні, динаміка основних показників за 10 років [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. І. Белогорцева // Український пульмонологічний журнал. – 2006. — № 2. – С. 27–29.

223. Фещенко, Ю. І. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення України в 2007 році [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. І. Білогорцева, Л. В. Кучугура-Кучеренко // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. — С. 26–29.

224. Фещенко, Ю. І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: стан проблеми та шляхи її вирішення [Текст] / Ю. І. Фещенко, М. І. Гуменюк, О. С. Денисов // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2011. – № 1-2. – С. 4–10.

225. Фещенко, Ю. І. Основи клінічної фтизіатрії: керівництво для лікарів : в 2-х т. [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, І. Г. Ільницький. – Львів : Атлас, 2007. – 1168 с.

226. Фещенко, Ю. І. Особенности туберкулеза у детей при разных видах контакта с больными активными формами туберкулеза [Текст] / Ю. И. Фещенко, В. М. Мельник, Л. И. Миколышин // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 24–26.

227. Фещенко, Ю. І. Міжнародні стандарти ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз: огляд рекомендацій ВООЗ [Текст] / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 1 (08). – С. 8–17.

228. Фирсова, В. А. Особенности течения туберкулеза у подростков [Текст] / В. А. Фирсова // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 1. — С. 19–25.

229. Фирсова, В. А. Отдаленные результаты лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких у подростков [Текст] / В. А. Фирсова, Ф. Г. Полуэктова, А. П. Рыжова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 7. – С. 25–28.

230. Фирсова, В. А. Первичная медикаментозная устойчивость микобактерий туберкулеза у подростков, больных туберкулезом: особенности клинического течения, эффективность, лечение. [Текст] / В. А. Фирсова, Ф. Г. Полуэктова, А. П. Рыжова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 5. – С. 11–15.

231. Фирсова, В. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью у подростков: диагностика, клиника и лечение [Текст] / В. А. Фирсова, Ф. Г. Полуэктова // Лекции для практикующих врачей

«Диагностика и лечение в терапевтической клинике. Актуальные вопросы антимикробной химиотерапии». XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 2005. – С. 2943–02.

232. Характер, Ж. З. Исследования гаптоглобина и его генетических вариантов у больных туберкулёзом лёгких [Текст] / Ж. З. Характер, К. Д. Мажак, А. О. Костюк // Туберкулёз. – К., 1989. – С. 73–74.

233. Характер, Ж. З. Показатели церулоплазмينا и перекисного окисления липидов у больных туберкулёзом лёгких [Текст] / Ж. З. Характер, Р. Й. Скорая, И. Л. Платонова // Врачебное дело. – 1989. – № 10. – С. 55-57.

234. Циркулирующие иммунные комплексы при активных формах туберкулёза [Текст] / Г. Е. Бутенко, А. П. Анипко, В. С. Самараш, О. Н. Турчинская // Проблемы туберкулёза. – 1988. – № 8. – С. 48–50.

235. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Л. П. Кадан, О. Р. Панасюкова [и др.] // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 2. – С. 39–43.

236. Цитокіновий профіль у хворих на вперше діагностованих туберкульоз легень залежно від тяжкості захворювання [Текст] / С. О. Черенько, Н. О. Скороходова, О. І. Шпак [та ін.] // Запорозж. медичинський журнал. – 2008. – № 1. – С. 24–29.

237. Частота і характер захворюваності на туберкульоз серед дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції [Текст] / М. І. Сахелашвілі, Т. М. Балита, І. Л. Платонова [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2 (9). – С. 99–106.

238. Черенько, С. О. Імунопатогенез туберкульозу [Текст] / С. О. Черенько // Астма та алергія. – 2013. – № 1. – С. 32–37.

239. Черенько, С. О. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульозі туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування [Текст]

/ С. О. Черенько // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2 (13). – С. 11–15.

240. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные вопросы иммунологии туберкулеза легких [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Журнал практичного лікаря. – К., 2006. – № 3. – С. 8–14.

241. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 94–96.

242. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы фтизиоиммунологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Журнал Академии мед. наук. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 352–357.

243. Чернушенко, Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. – К. : Здоровья, 1978. – 160 с.

244. Чернушенко, Е. Ф. Варианты нарушения иммунной системы при заболеваниях легких и целесообразность их коррекции [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Імунологія і алергологія. – 2005. – № 3. – С. 63–64.

245. Чернушенко, Е.Ф., Противотуберкулезный иммунитет (часть I) [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 53–58.

246. Чернушенко, Е. Ф. Противотуберкулезный иммунитет (часть II) [Текст] / Е. Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 1. – С. 29–32.

247. Чоботарева, А. А. Причины развития и пути выявления локальных форм первичного туберкулеза у детей в условиях района с высокой заболеваемостью взрослого населения [Текст] / А. А. Чоботарева // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2009. – № 1. – С. 3–6.

248. Шашалыгин, В. А. Диагностическое и прогностическое значение исследования белков острой фазы при аппендикулярном перитоните у детей [Текст] / В. А. Шалыгин, Л. Б. Ерошенко, А. Л. Солнышко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 7. – С. 7–9.

249. Шевченко, О. П. Системный воспалительный ответ при операции в условиях искусственного кровообращения: СРБ, церулоплазмин и гаптоглобин у больных ИБС после аорокоронарного шунтирования [Текст] / О. П. Шевченко, Д. В. Шумаков, Е. С. Киладзе // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2001. – № 1. – С. 26–31.

250. Эффективность применения тималина в комплексном лечении больных туберкулёзом лёгких [Текст] / Л. С. Когосова, Е. Ф. Чернушенко, И. Г. Ильницкий // Пробл. туберкулёза. – 1990. – № 10. – С. 29–32.

251. Эффективные пути решения проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в республике Беларусь [Текст] / Е. М. Скрыгина, Т. Л. Гуревич, А. Я. Астровко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 18–23.

252. Ященко, Б. П. Принципы патогенетической терапии больных туберкулёзом органов дыхания [Текст] / Б. П. Ященко // Пробл. туберкулёза. – 1986. – № 10. – С. 65–70.

253. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis [Text] / G. B. Migliori B. S Metzger, J. R. Tapia [et al.] // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34. – P. 38–393.

254. A tuberculin screening and isoniazid preventive therapy program in an inner city population [Text] / N. N. Bock, B. S Metzger, J. R. Tapia, H. R. Blumberg // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 295–300.

255. Actor, J. K. Immunopathology of tuberculosis [Text] / J. K. Actor, R. Hunter, C. Jagannath // Molecular pathology of lung diseases. – N. Y. : Springer New York, 2008. – P. 419–428.

256. Alivirez-Freites, E. Activity of Moxifloxacin in the Treatment of Tuberculosis in a Murine Model [Text] / E. Alivirez-Freites, J. L. Carter, M. H. Cynamon // Antimicrob. Agent. Chemother. – 2000. – N 9, Vol. 17. – P. 40–55.

257. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection [Text] / American Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 221–247.

258. Anisman, H. Cytokines as a stressor: implications for depressive illness [Text] / H. Anisman, S. Hayley, N. Turrin // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – № 4, Vol. 5. – P. 357–373.

259. Barnes, P. F. Diagnosing of latent tuberculosis infection [Text] / P. F. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 807-808.

260. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis [Text] / J. A. Caminero [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – N 10. – C. 621–629.

261. Boom, W. H. The role of T-cell in *Micobacterium tuberculosis* infection [Text] / W. H. Boom // *Infectious Agents & Disease.* – 1996. – Vol. 5.2. – P. 73–81.

262. Caminero, J. A. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment [Text] / J. A. Caminero. // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25. – P. 928–936.

263. Cox, H. XDR tuberculosis can be cured with aggressive treatment [Text] / H. Cox, C. McDermid // *The Lancet.* – 2008. – Vol. 372, Issue 9647. – P. 1363–1365.

264. Chang, K. Ch. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 [Text] / K. Ch. Chang, W.W. Yew // *Respirology.* – 2013. – Vol. 18. – P. 8–21.

265. Childhood drug-resistant tuberculosis in the Western Cape Province of South Africa [Text] / H. S. Schaaf [et al.] // *Acta Paediatrica.* – 2006. – Vol. 95. – P. 523–528.

266. Circulation immune complexes in tuberculosis [Text] / N. Johnson, M. McNicol, E. Burton-Kee, J. Mowbray // *Thorax.* 1981. – Vol. 36. – P. 610–617.

267. Chintu, C. Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses: a descriptive necropsy study [Text] / C. Chintu, V. Mudenda, S. Lucas // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 985–990.

268. Cooper, M. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis [Text] / M. Cooper, S. A. Khader // *Immunol. Reviews*. – 2008. – Vol. 226, N 1. – P. 191–204.

269. Donald, P. R. Childhood tuberculosis: out of control? [Text] / P. R. Donald // *Curr. Opin. Pulm. Med*. – 2002. – Vol. 8. – P. 178–182.

270. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran [Text] / A. A. Velayati [et al.] // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, N 2. – P. 420–425.

271. Enarson, D. A. Children and the global tuberculosis situation [Text] / D. A. Enarson // *Paed. Respiratory Reviews*. – 2004. – Vol. 5 (Suppl. A). – P. 143–145.

272. Enarson, P. M. Management of tuberculosis in children in low-income countries [Text] / P. M. Enarson, D. A. Enarson, R. P. Gie // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2006. – Vol. 10. – P. 119–232.

273. Epidemiology and treatment outcome of childhood tuberculosis in England and Wales: 1999-2006 [Text] / I. Abubakar [et al.] // *Arch. Dis. Child*. – 2008. – Vol. 93. – P. 1017–1021.

274. Epidemiology of paediatric tuberculosis today [Text] / L. Titone [et al.] // *Infez. Med*. – 2003. – Vol. 11 (3). – P. 127–132.

275. Evaluation of a rapid-format antibody test and the tuberculin skin test for diagnosis of tuberculosis in two contrasting endemic settings [Text] / S. J. McConkey [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2002. – Vol. 6, № 3. – P. 246–252.

276. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up [Text] / H. S. Schaaf [et al.] // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 109. – P. 765–771.

277. Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis during a Trend of Decreasing Drug Resistance from 2000 through 2006 at a Medical Center in Taiwan [Text] / Ch. Ch. Lai [et al.] // Drug Resistance and Mycobacterium tuberculosis. – 2008. – N 47. – P. 57–63.

278. Fruth, U. Prospects for new TB vaccines: Stop TB Working Group on TB Vaccine Development [Text] / U. Fruth, D. Young // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 151–155.

279. Gaudelus, J. Dans quels cas penser à la tuberculose chez l'enfant ? When to think tuberculosis in children? [Text] / J. Gaudelus // Médecine et maladies infectieuses. – 2003. – Vol. 33. – P. 135–140.

280. Gie, R. P. Childhood tuberculosis mainstreamed into National Tuberculosis Programs [Text] / R. P. Gie // Int.J.Tuberc. Lung Dis. — 2006. — Vol. 10. — P. 1067.

281. Ginsberg, Ann. M. Emerging Drugs for Active Tuberculosis [Text] / Ann. M. Ginsberg // Clinical Development, Global Alliance for TB Drug Development, New York, Semin. Respir. Crit. Care Med. – N. Y., 2008. – N 29. – P. 552–559.

282. Global Tuberculosis Control. WHO report 2010. – Geneva : WHO, 2010. – 411 p.

283. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411 [Electronic recourse] www.who.int/globalatlas/dataQuery.

284. Granich, Reuben. HIV and MDR-TB in Ukraine: news from a hazardous MDR-TB and HIV site [Text] / Reuben Granich // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2008. – Vol. 12, N 7. – P. 701.

285. Gray, J. W. Childhood tuberculosis and its early diagnosis [Text] / J. W. Gray // Clin. Biochem. – 2004. – Vol. 37, N 6. – P. 450–456.

286. Grosset, J. H. New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality [Text] / Grosset, J. H., Singer T. G., Bishai W. R. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, N 8. – P. 1005–1014.

287. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency Update [Text]. – WHO/HTM/TB, 2008. – P. 402.

288. Honda, K. Clinical study on tuberculin anergy and its mechanism in respiratory diseases [Text] / K. Honda // *Bul. Chest Dis.* – 1986. – Vol. 19. – P. 100–112.

289. Identifying the sources of tuberculosis in young children: a multistate investigation [Text] / S. Sumi [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 8. – P. 1216–1223.

290. Immunologische Parameter bei Lungentuberkulose / Greinert U., Ernst M., Haas H. [et al.] [Text] / H. Haas [et al.] // *Pneumologie.* – 1990. – Bd. 44. – P. 493–494.

291. In vitro Activities of Six Fluoroquinolones against 250 Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Susceptible or Resistant to First-Line Antituberculosis Drugs [Text] / M. J. Ruiz-Serran [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2000. – Vol. 44, N 9. – P. 2567–2568.

292. In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant (XDR)-TB isolates [Text] / T. Prammananan [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 33. – P. 190–191.

293. In vitro lymphocytic stimulation with PPD [Text] / R. Spyropoulos, A. Hatzigiannaki, A. Spyropoulos, S. Tsourapis // *Lotta c. Tuberc.* – 1984. – Vol. 54. – P. 62–66.

294. Intensive phase non-compliance to antitubercular treatment in patients with HIV-TB co-infection: a hospital-based cross-sectional study [Text] / P. Sardar [et al.] // *J. Com. Health.* – 2010. – Vol. 35, N 5. – P. 471–478.

295. Interferon- γ release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis [Text] / R. Diel [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 88–90.

296. Jacobs, R. F. Tuberculosis in children [Text] / R. F. Jacobs, J. R. Starke // *Tuberculosis / The Medical Clinics of North America.* – 1993. – Vol. 77. – N 6. – P. 1335–1351.

297. Kabra, S. K. Some current concepts on childhood tuberculosis [Text] / S. K. Kabra, Rakesh Lodha, V. Seth // Indian J. Med. Res. – 2004. – Vol. 120. – P. 387–397.

298. Kabra, S. K. Tuberculosis in children-what has changed in last 20 years? / [Text] / S. K. Kabra, R. Lodha, V. Seth // Indian J. Pediatr. – 2002. – Vol. 69, Suppl. 1. – P. 5–10.

299. Kruuner, A. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical concentrations of first- and second-line antimicrobial drugs with drug-resistant clinical strains of Mycobacterium tuberculosis [Text] / M. D. Yates, F. A. Drobniewski // J. Clin. Microbiol. – 2006. – N 44. – P. 811–818.

300. Kurasawa, T. Tuberculin skin test of patients with active pulmonary tuberculosis and non-tuberculous pulmonary diseases [Text] / T. Kurasawa // Kekkaku. – 1989. – Vol. 65. – P. 47–52

301. Latent tuberculosis infection: recommendations for preventive therapy in adults in Germany [Text] / T. Schaberg [et al.] // Pneumologie. – 2004. – Vol. 58, № 4. – P. 255–270.

302. Lazarevic, V. CD8 cells in tuberculosis [Text] / V. Lazarevic, J. Flynn // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – vol 165 – P. 1640–1646.

303. Lee, T. Evolution and current use of the tuberculin test [Text] / T. Lee, R. S. Holzman // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34. – P. 365–370.

304. Mancini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radiale immunodiffusion [Text] / G. Mancini, A. Carbonare, I. Haremans // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2. – P. 235–239.

305. Manual National Tuberculosis programmer guidelines [Text] / WHO.TB // WHO. – Warsaw, 2001. – 112 p.

306. Marais, B. J. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis [Text] // B. J. Marais, Madhukar Pai // Arch. Dis Child. – 2007. – Vol. 92. – P. 446–452.

307. Mayers, M. Tuberculosis [Text] / M. Mayers // Pediatrics in review. — 2008. — Vol. 29, N 4. — P. 140–142.

308. Mediastinal tuberculosis lymphadenitis: MR imaging with clinicpathologic correlation [Text] / Moon W. K., Im J. C., Lee S. K. [et al.] // AJR. Am. J. of Roentgenology. — 1996. — Vol. 166, N 1. — P. 21–25.

309. Menzies, D. Tuberculin surveys – why? [Text] / D. Menzies // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 1998. — Vol. 2, № 4. — P. 263–264.

310. Миллер, Ф. Дж. У. Туберкулёз у детей [Text] / Ф. Дж. Миллер. — М. : Медицина, 1984. — 351 с.

311. Multidrug- and extensively drug resistant tuberculosis, Germany [Text] / B. Eker [et al.] // Emer. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 14, NIL. — P. 1700–1706.

312. Multi-drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West Europe and United States: epidemiology, surveil lance, and control [Text] / G. B. Migliori, M. D. Richardson, G. Sotgiu, Ch. Lange // Clin. Chest Med. — 2009. — Vol. 30. — P. 637–665.

313. Neurenbergern, E. Latent tuberculosis infection [Text] / E. Neurenbergern // Care Med. — 2009. — Vol. 25, № 3. — P. 317–336.

314. Nelson, L. J. Global epidemiology of childhood tuberculosis [Text] / L. J. Nelson, C. D. Wells // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2004. — Vol. 8. — P. 636–647.

315. Nelson, L. J. Tuberculosis in children: considerations for children from developing countries [Text] / L. J. Nelson, C. D. Wells // Semin. Pediatr. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 15. — P. 150–154.

316. Neumann, G. Tuberkulinodiagnostik / G. Neumann // Dtsch. med. Wschr. — 1980. — Bd. 105. — S. 1768–1768.

317. Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis Orel, Russia, 2002–2005 [Text] / J. S Cavanaugh [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2012. — Vol. 16, N 8. — P. 1069–1074.

318. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents

[Text] / Pediatric Tuberculosis Collaborative Group // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114, N 4. – P. 1175–1201.

319. Petska, S. Interferons, interferon—like cytokines, and their receptors [Text] / S. Petska, K. D. Krause, M. R. Walter // Immunological Reviews. — 2004. – Vol. 202, iss. 1. – P. 8–32.

320. Primary drug-resistant tuberculosis in children [Text] / H. S. Schaaf [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2000. – Vol 4. – P. 1149–1155.

321. Proposing Low-Similarity Peptide Vaccines against Mycobacterium tuberculosis [Text] / Methodology Report // J. Biomed. Biotech. – 2010. – Vol. 10. – P. 8323–8341.

322. Pulmonary tuberculosis in children in a developing country [Text] / G. E. Salazar [et al.] // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108. – P. 448–453.

323. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance [Text] / A. H. Diacon [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56, N 6. – P. 3271–3276.

324. Raviglione, M. C. Global epidemiology of tuberculosis [Text] / M. Raviglione // Intern. J. Tuberc. and Lung Diseases. – 2001. – Vol. 5, N 11, Suppl. 11. – P. 7–8.

325. Resistance to First-Line Anti-TB Drugs Is Associated with Reduced Nitric Oxide Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis [Text] / J. Idh [et al.] // PLoSOne. – 2012. – Vol. 7, N 6. – P. 398.

326. Rocha-Ramirez, L. M., Mycobacterium tuberculosis lipids regulate cytokines, TLR-2/4 and MHC class II expression in human macrophages [Text] / L. M. Rocha-Ramirez, I. Estrada-Garcia, L. M. Lopez-Marin [et al.] // Tuberculosis. – 2008. – Vol. 88. – P. 212–220.

327. Rodrigo, T. Characteristics of tuberculosis patients who generate secondary cases [Text] / T. Rodrigo, J.A. Caylà de Olalla, H. Galdós-Tangüis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1997. – Vol. 1, № 4. – P. 352–357.

328. Role, of the C-reactive protein for the diagnosis of TB among military personnel in South Korea [Text] / C. M. Choi [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – Vol. 11, N 2. – P. 233–236.

329. Sakhelashvili, M. Characteristic features of drugresistant tuberculosis in children and teens [Text] / M. I. Sakhelashvili, T. M. Balyta // 19-th ERS Annual Congress, VIENNA, Austria. – 2009. – N 2494. – P. 260–261.

330. Starke, J. R. Pediatric tuberculosis: time for a new approach [Text] / J. R. Starke // *Tuberculosis.* – 2003. – Vol. 83. – P. 208–212.

331. Survival of drug resistant tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study [Electronic resource] / Y. Balabanova [et al.] // *BMJ Open.* – 2011. – N 1. – <http://bmjopen.bmj.com>.

332. Swaminathan, S. Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges [Text] / S. Swaminathan, B. Rekha // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, Suppl. 3. – P. 345–355.

333. Swaminathan, S. T. A Profile of Bacteriologically Confirmed Pulmonary Tuberculosis in Children [Text] / S. T. Swaminathan // *Indian Pediatrics.* – 2008. – Vol. 45, N 9. – P. 743–747.

334. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents [Text] / Pediatric Tuberculosis Collaborative Group // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 114, № 4. – P. 1175–1201.

335. Thaiss, C. A., S.H.E. Kaufmann Toward novel vaccines against tuberculosis: current hopes and obstacles // *Yale Journal of Biology and Medicine.* – 2010. – Vol. 83. – P. 209–215.

336. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis* [Text] / M. Caws. [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2008. – Vol. 4. – P. 450–457.

337. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area [Text] / B. J. Marais [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2006. — Vol. 10. — P. 732–738.

338. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / K. R. Jacobson [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 51, N 1. – P. 6–14.

339. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and metaanalysis [Text] / E. W. Orenstein [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 9. – P. 153–161.

340. Treatment Outcomes and Survival Based on Drug Resistance Patterns in Multidrug— resistant Tuberculosis [Text] / D. H. Kim [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 182. – P. 113–119.

341. Tuberculin skin test screening in schoolchildren in the United States [Text] / C. R. Driver, S. E. Valway, M. F. Cantwell, I. M. Onorato // *Pediatrics*. – 1996. – Vol. 98. – P. 97–102.

342. Tuberculin survey of university students and postgraduates in 1998 [Text] / T. Noshiro, K. Satoh, H. Sato, Y. Miura // *Kekkaku*. – 2000. – Vol. 75, N 4. – P. 363–368.

343. Tuberculin test. Variability with the Mantoux procedure [Text] / Charapas S. D., Mac Vandiviere H., Melvin I. [et al.] // *Amer. Rev. resp. Dis*. – 1985. – Vol. 132. – P. 175–177.

344. Underreading of the tuberculin skin test reaction [Text] / Jr. E. L. Kendig [et al.] // *Chest*. – 1998. – Vol. 113. – P. 1175–1177.

345. Validity of a Self-reported History of a Positive Tuberculin Skin Test: A Prospective Study of Drug Users [Text] / H. V. Kunins [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2004. – Vol. 19, N 10. – P. 1039–1044.

346. Walls, T. Global epidemiology of paediatric tuberculosis / T. Walls, Delane Shingadia // *Journal of Infection*. – 2004. – Vol. 48. – P. 13–22.

347. Walls, T. The epidemiology of paediatric tuberculosis in Europe [Text] / T. Walls, Delane Shingadia // *Current Paediatrics*. – 2004. – Vol. 14. – P. 258–262.

348. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update [Text]. – WHO, 2011. – 33 p.

349. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report [Text] // WHO report. – Geneva, Switzerland, 2012. – 273 p.

350. World Health Organization: Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Text]. – Geneva : WHO, WHO/HTM/TB, 2006.