

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

На правах рукопису

ПІСКУР ЗОРЯНА ІВАНІВНА

УДК: 616.36-008.53-007.271-073.48-089.819

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

14.01.26 - фтизіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник

Миколишин Лідія Іванівна

доктор медичних наук, професор



Київ - 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ПОЗАЛЕГЕНЕВІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ У ДІТЕЙ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВИЯВЛЕННЯ І ДІАГНОСТИКИ....	12
1.1. Актуальні проблеми позалегенового туберкульозу у дітей.....	12
1.2. Чинники підвищеного ризику щодо захворювання дітей на позалегеновий туберкульоз та методи його виявлення.....	19
1.3. Характеристика вітаміну D і цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α та їх значення при туберкульозі.....	24
РОЗДІЛ 2 ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛУ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ, МЕТОДІВ ВИЯВЛЕННЯ, ОБСТЕЖЕНЬ І ДІАГНОСТИКИ ПОЗАГРУДНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ.....	34
2.1. Загальна характеристика матеріалу власних досліджень.....	34
2.2. Методи виявлення і діагностики позагрудного туберкульозу.....	37
2.3. Методи статистичної обробки власних досліджень.....	42
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПОЗАГРУДНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ.....	50
3.1. Структура та патоморфоз позагрудного туберкульозу, поєданого зі специфічним ураженням органів дихання, у Львівській області в 1988-2015 роках.....	50
3.2. Особливості клінічного перебігу позагрудного туберкульозу.....	56
РОЗДІЛ 4 ЧИННИКИ РИЗИКУ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ПОЗАГРУДНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИЯВЛЕННЯ У ДІТЕЙ.....	84
4.1. Ступінь епідеміологічної небезпеки відомого і невідомого контакту при позагрудному туберкульозі у дітей.....	84
4.2. Клінічні особливості позагрудного туберкульозу при різних методах його виявлення.....	94

4.3. Особливості сезонності при захворюванні на позагрудний туберкульоз...	103
РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА РІВНЯ ВІТАМІНУ D ТА ЦИТОКІНІВ IL-1 β , IL-2, IL-10 і TNF- α У КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПОЗАГРУДНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ.....	113
5.1. Рівень вітаміну D у дітей, хворих на туберкульоз.....	113
5.2. Зв'язок сезонності захворюваності на туберкульоз з індексами сезонних коливань рівня вітаміну D у сироватці крові дітей, хворих на туберкульоз....	116
5.3. Особливості цитокінового спектру IL-1 β , IL-2, IL-10 і TNF- α у дітей різних вікових груп, хворих на туберкульоз.....	118
РОЗДІЛ 6 РОЗРОБКА МОДЕЛІ ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИКИ ПОЗАГРУДНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ.....	125
6.1. Розробка моделі прогнозування ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання в позагрудні органи у дітей.....	125
6.2. Алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу у дітей.....	130
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	138
ВИСНОВКИ.....	153
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	155
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

абс. чис.	— абсолютне число,
БЦЖ	— вакцина туберкульозна суха для внутрішньошкірного введення, що містить живі мікобактерії вакцинного штаму БЦЖ-1, ліофільно висушені у 1,5 %-му розчині глютамінату натрію,
ВГЛВ	— внутрішньогрудні лімфатичні вузли,
ВІЛ	— вірус імунодефіциту людини,
ГРВІ	— гостра респіраторна вірусна інфекція,
ДК	— діагностичний коефіцієнт,
ІСК	— індекси сезонних коливань,
ІФА	— імуноферментний аналіз,
КЗЛОР	— комунальний заклад Львівської обласної ради,
ЛНМУ	— Львівський національний медичний університет,
МБТ	— мікобактерія туберкульозу,
МО	— міжнародна одиниця,
мл	мілілітр,
мм	міліметр,
ПЛВ	— периферичні лімфатичні вузли,
ППД-Л	— очищений туберкулін,
ПТК	— первинний туберкульозний комплекс,
р.	— рік,
рр.	— роки,
СПбНДІФ	— Санкт-Петербурзький науково-дослідний інститут фтизіатрії,
США	— Сполучені Штати Америки,
ТО	— туберкулінова одиниця,
ЦІ	— цитокіновий індекс,
ЦНС	— центральна нервова система,

ШОЕ	— швидкість осідання еритроцитів,
нг/мл	— нанограм на мілілітр,
пг/мл	— пікограм на мілілітр,
25(OH)D	— вітамін D (кальцидіол),
IL	— інтерлейкін,
LL-37	— антимікробний білок - каталіцидин,
M. bovis-BCG	мікобактерія вакцинного штаму,
M. tuberculosis	мікобактерія туберкульозу,
M	— середня арифметична,
Me	— median (медіана),
m	— похибка середньої арифметичної,
n	— кількість спостережень,
Th	— імунна відповідь з активацією Т-хелперних лімфоцитів,
TNF- α , - β	— туморнекротичний фактор-альфа, - бета,
INF- γ	— інтерферон-гамма,
TLR	— Toll-like-receptor (Толл-подібні рецептори),
WDR	— вітамін D рецептори.

ВСТУП

Актуальність теми. В сучасних умовах туберкульоз продовжує бути однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем в Україні [109]. З початку 90-х років до 2006 року захворюваність на туберкульоз зросла в Україні майже втричі [182]. Останніми роками зростає захворюваність на резистентний туберкульоз [15, 185]. На відміну від показника захворюваності туберкульозом органів дихання, який зростає, показник захворюваності позалегеневим туберкульозом збільшувався незначно [22, 230].

У літературі частіше висвітлюють питання позалегеневого туберкульозу в дорослих, публікації з цього питання у дітей нечисленні і суперечливі та не відображають справжню картину захворюваності даною недугою [30, 126, 151]. При цьому спостерігається несвоєчасне виявлення позалегеневого туберкульозу та утруднення при його діагностиці [24], виявляють хворих з генералізацією туберкульозної інфекції у позагрудні органи [36, 112, 141]. Найбільший ризик інфікування і захворювання на туберкульоз дітей із осередків хворих, що виділяють мікобактерії туберкульозу (МБТ) [68, 188].

Останнім часом в іноземній літературі з'являються повідомлення про вплив пори року на захворюваність туберкульозом [231, 269, 286, 287, 288, 289, 290, 310]. Однак, дослідження проводилося серед дорослого населення і стосувалось легеневого туберкульозу. Публікується все більше даних про те, що вітамін D впливає на імунну систему, а саме знижує набутий і підвищує природжений імунітет [195, 206, 207, 235, 239, 252, 274, 315]. Останніми роками у низці публікацій подано дані про зниження рівня вітаміну D у крові при туберкульозі у дорослих [234, 236, 250, 266, 276, 282, 285, 293, 318, 319, 329]. Однак, у літературних джерелах ми не виявили робіт присвячених вивченню рівня вітаміну D при позагрудному туберкульозі, поєднаному з туберкульозом органів дихання, зв'язок між сезонністю захворювань на туберкульоз та сезонними коливаннями рівня вітаміну D у крові дітей.

Останніми роками все більше, але здебільшого у дорослих, публікуються дані про вивчення рівня цитокінів крові [27, 57, 58, 80, 114, 121, 187] і лише в поодиноких працях представлено спектр деяких цитокінів крові у дітей [48].

Діагностика туберкульозу у дітей вважається набагато складнішою, ніж у дорослих [331, 332]. В зв'язку з цим пошук нових підходів удосконалення виявлення і діагностики позагрудного туберкульозу в умовах сьогодення є актуальним і сприятиме виявленню туберкульозної інфекції та запобігатиме її прогресуванню з генералізацією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету(ЛНМУ) імені Данила Галицького «Вивчення клініко-рентгенологічних та лабораторних особливостей діагностики і перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми при бронхо-обструктивному синдромі у хворих на туберкульоз або пневмонію» (№ державної реєстрації 0115U000039).

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

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості патоморфозу позагрудного туберкульозу у дітей Львівської області в 1988 - 2015 роках.
2. Дослідити структуру та особливості клінічного перебігу позагрудного туберкульозу, поєднаного зі специфічним ураженням органів дихання у дітей.
3. Визначити чинники ризику розвитку позагрудного туберкульозу.
4. Встановити особливості сезонних змін захворюваності дітей на позагрудний туберкульоз.

5. Дослідити рівень вітаміну D і його зв'язок з особливостями перебігу туберкульозу у дітей.

6. Визначити особливості цитокінового спектру IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α крові при туберкульозі у дітей та його зміни в процесі їх лікування.

7. Розробити модель прогнозування ймовірності розвитку позагрудного туберкульозу та алгоритм його діагностики у дітей.

Об'єкт дослідження: позагрудний туберкульоз, поєднаний з туберкульозом органів дихання у дітей.

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

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

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

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

Вперше визначені особливості сезонних коливань захворювання на туберкульоз у дітей різного віку, статі, ефективності БЦЖ вакцинації.

Визначено, що при позагрудному туберкульозі сезонні коливання були виразні в літній період.

Доведено, що у дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу дефіцит вітаміну D спостерігали удвічі частіше, ніж у дітей, хворих на туберкульоз органів дихання, що вказує на зв'язок тяжкості хвороби з рівнем вітаміну D.

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

Розроблена прогностична модель ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання та запропонований алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу, який підвищують можливості виявлення туберкульозу і запобігатиме розвитку його ускладнених форм у дітей.

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

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

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

Розроблена модель прогнозу прогресування туберкульозної інфекції сприяє вдосконаленню діагностики і вибору правильної тактики ведення

хворих дітей. Запропонований алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу дозволяє підвищити ефективність діагностичних заходів.

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

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

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

Апробація результатів роботи. Матеріали дисертації доповідалися на XII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (м. Київ, 2013 р.), XV конгресі Світової Федерації українських лікарських товариств (м. Чернівці, 2014 р.), 10-ій, 11-ій, 12-ій науково-практичних конференціях з міжнародною участю, приурочених до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» (м. Львів, 2013 р., 2014 р., 2015 р.).

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

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

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ПОЗАЛЕГЕНЕВИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ У ДІТЕЙ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВИЯВЛЕННЯ І ДІАГНОСТИКИ

1.1. Актуальні проблеми позалегенового туберкульозу у дітей

Значний ріст захворюваності і смертності, що відбувався в 90-х роках, змінив епідеміологічну ситуацію щодо туберкульозу [180]. При цьому на відміну від показника захворюваності туберкульозом органів дихання, який зростає, показник захворюваності позалегеновим туберкульозом збільшувався незначно [224]. Однак, деякі дослідники вказують на ріст позалегенового туберкульозу [73, 179, 226, 258] та значне збільшення госпіталізації хворих з позалегеновим туберкульозом [228]. До того ж питома вага позалегенового туберкульозу у високорозвинених країнах становить від 1/4 (Австрія, Швейцарія, Німеччина) до 1/3 (США, Іран) і навіть до 1/2 (Канада) серед всіх виявлених хворих [81, 230]. Водночас на тлі несприятливої ситуації в Україні статистичні дані позалегенового туберкульозу свідчать про його нестабільність, якщо в 2011 р. цей показник становив 27,3 %, то в 2012 р. - 28,7 %, а в 2013 р. - 24,3 % [23, 24]. Проте ці показники не відображають справжньої картини щодо позалегенового туберкульозу, оскільки діагностуються пізні клінічні прояви, головним чином, під час звернення по медичну допомогу і залишається значна кількість невиявленого позалегенового туберкульозу [39, 177, 181].

Деякі дослідники вказують на несвоєчасне виявлення позалегенового туберкульозу [46, 81], інші на утруднення при його діагностиці, що і призводить до несвоєчасного виявлення [90, 202]. За даними О. І. Білогорцевої [24] та інших [12] діагностика позалегенового туберкульозу у дітей вкрай утруднена через відсутність відповідних фахівців, у зв'язку з цим значна кількість хворих взагалі не виявляється. Крім того, немало хворих знаходиться під спостереженням лікарів загальної мережі з помилковими діагнозами [20]. Водночас, існує думка про те, що інтенсивний ріст загальної захворюваності

населення на туберкульоз та ріст легеневого туберкульозу призвів до зниження в структурі позалегового туберкульозу [72, 81]. Треба зважати також і на особливості національних систем обліку. Згідно міжнародної статистичної класифікації хвороб 10-го перегляду до позалегового туберкульозу органів дихання відносять туберкульоз бронхів, плеври і ВГЛВ [23].

Слід відмітити, що в літературі частіше висвітлюють питання позалегового туберкульозу в дорослих [113], публікації з цього питання у дітей нечисленні. Відмічено, що останніми роками продовжується ріст захворювань на туберкульоз серед дітей [169, 181]. Водночас, позалегеновий туберкульоз залишається стабільним протягом багатьох років [5, 6]. До того ж є вказівки на те, що діти помирають від туберкульозу в неспеціалізованих педіатричних стаціонарах, причому у 54,5 % випадків діагноз встановлено на аутопсії [70].

Серед дітей, хворих на туберкульоз позалегеновий туберкульоз становить 17,9 % - 23,7 % [112, 140, 212], серед всіх хворих на позалегеновий туберкульоз діти становлять 5,7 % [71]. Деякі дослідники вказують, що показник захворюваності туберкульозом позалегенових локалізацій зазнав значних змін: від збільшення в одній області до зменшення в іншій, водночас ускладнені форми позалегового туберкульозу зросли з 6,2 % до 8,9 % [161]. За даними іноземних дослідників [98] з 2001 року захворюваність позалегеновим туберкульозом дітей знизилась до 1,60 на 100 тис., при цьому переважали діти до 4 років. На зниження показників позалегового туберкульозу вказують інші дослідники [13, 23]. На думку А. А. Чеботарьової та інших [90] рівень захворюваності позалегового туберкульозу у дітей відображає аналогічний показник туберкульозу органів дихання, а наростання показника позалегового туберкульозу зумовлене інтенсифікацією методів виявлення і поліпшенням якості діагностики.

Туберкульозне ураження кісток і суглобів у дітей є найчастішою (66,7 %) локалізацією серед позалегового туберкульозу [98, 145], особливо в

дошкільному віці [22, 37, 76, 112, 145]. Останніми роками відмічається ріст туберкульозу кісток і суглобів серед дітей [20], при цьому зростає кількість дітей раннього віку [16, 35, 101, 168, 183], описано туберкульоз кісток стопи у дитини грудного віку [21].

За даними А. Ю. Мушкина [101] за останнє десятиріччя, при щорічному збільшенні числа вперше виявлених дітей, зберігається стабільним число розповсюджених форм кістково-суглобового туберкульозу (артритів, спондилітів) при прогресивному збільшенні числа локальних форм (оститів). Вважають, що ріст оститів зумовлений збільшенням кісткових ускладнень протитуберкульозної вакцинації - БЦЖ-оститів, оскільки вони за морфологічними змінами, клініко-рентгенологічними проявами та принципами хірургічного і медикаментозного лікування такі ж, як при ураженні кісток МБТ туберкульозу, що утруднює їх диференційну діагностику [5, 28, 29, 42]. На збільшення БЦЖ-оститів вказують інші автори [25, 135]. Слід відмітити, що останнім часом у літературі збільшилася кількість повідомлень, в яких висвітлюється питання кісткових оститів [1, 30, 122, 127]. Основною причиною прогресивного збільшення кількості ускладнень БЦЖ вакцинації є порушення техніки її введення.

За даними Ю. С. Потапової та інших [18, 19] при аналізі поглибленого бактеріологічного обстеження дітей з кістково-суглобовими ураженнями, що лікувалися в 2002-2008 рр. в клініці СПБНДІФ, встановлено, що 69,4 % належали *M. bovis*-BCG і лише 30,6 % - *M. tuberculosis*. За їх даними життєздатність виділених культур *M. bovis*-BCG була достовірно нижча, ніж *M. tuberculosis*. Крім того, всі виділені культури *M. bovis*-BCG були чутливі до протитуберкульозних препаратів, в той час як у штамів *M. tuberculosis* сумарна медикаментозна стійкість становила 72,2 %, а мультирезистентність - 44,4 %, що важливо для диференціальної діагностики БЦЖ-оститів і кістково-суглобового туберкульозу.

Деякі автори для диференціальної діагностики БЦЖ-ускладнень від туберкульозу пропонують метод ПЛР, яка дозволяє встановити належність мікобактерій до штаму *M. bovis* БЦЖ і збільшити виявлення МБТ порівняно з традиційними методами [97, 144, 148]. Інші дослідники для зменшення післявакцинних ускладнень рекомендують змінити верхню межу допустимого ліміту життєздатних клітин у туберкульозних вакцинах [117, 134]. За міжнародними даними рівень захворюваності оститом, спричинений вакциною БЦЖ у 1995 р. становив 0,3 на 100 тис. вакцинованих дітей, а в 2004 р. зріс до 2,5 % [5, 20].

Відмічено ще одну структурну особливість сучасних клінічних форм кістково-суглобового туберкульозу у дітей - ріст числа специфічних уражень плоских кісток (ребер, грудини, лопатки), які в цілому становлять 8,0 % всіх оперованих [78, 101, 150].

У комплексному лікуванні кістково-суглобового туберкульозу провідне значення має оперативне втручання. Значна частина хворих на етапах діагностики оперовані в закладах загальної медичної мережі, серед них майже у 70,0 % дітей виникали ускладнення (абсцеси, нориці, парези), які були спричинені неадекватним об'ємом проведених маніпуляцій, а розповсюджені і ускладнені форми спондиліту в дітей становили до 100 % [14, 102, 139, 152]. Тяжкий стан хворих туберкульозним спондилітом обумовлюється ускладненнями кісткового (абсцеси, нориці, парези і паралічі) і легеневого (туберкульоз бронха, бронхолегеневі ураження, плеврити і вогнища відсіву) специфічного процесу [35].

Дехто з авторів вважає, що діти більш схильні до розвитку туберкульозу ПЛВ і туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС, ніж до туберкульозу кісток і суглобів [216, 229]. Значна кількість дослідників вважає, що туберкульоз ПЛВ займає одне з провідних місць серед позалегеневих форм туберкульозу і складає 20,0 - 35,6 % всіх позалегеневих форм [5, 23, 36, 88, 90, 98, 118, 204], інші вказують на тенденцію до росту туберкульозу ПЛВ [5, 23]. Деякі із

дослідників вважають, що серед позалегеневих форм туберкульозу, туберкульоз ПЛВ є найбільш поширеним [227, 270, 298], а в США часто є єдиним проявом позалегеневого туберкульозу [233].

Ця хвороба часто відрізняється здатністю до генералізації процесу, хронічного перебігу і формування виражених залишкових змін. Серед хворих на туберкульоз ПЛВ діти і підлітки складають 8,3 % [87], а серед дітей з лімфаденопатіями різної етіології туберкульоз ПЛВ виявляють у 28,0 % випадків [118]. Здебільшого (53,7 - 57,0 %) хвороба перебігає гостро [5, 98]. Поєднане ураження кількох груп ПЛВ відмічається у 17,5 % дітей [5]. З іншими формами туберкульозу туберкульоз ПЛВ поєднується у 26,7 % випадків [98], з туберкульозом органів дихання - в 14,5 % [118]. При туберкульозі ПЛВ у 87,0% дітей хворобу виявляли в період віддалений від моменту введення вакцини БЦЖ на п'ять і більше років [5]. У третини дітей туберкульоз ПЛВ виявляється в період віражу [5], у 20,0 % - у стадії кальцинації [98]. За даними деяких авторів туберкульоз ПЛВ у дітей нерідко перебігає на тлі негативної чутливості до туберкуліну [5]. У значної кількості дітей (66,7 %) туберкульоз ПЛВ ускладнюється абсцесом і норицею [98]. При ураженні підщелепних і шийних лімфатичних вузлів можуть виникати набряки підщелепної ділянки, які помилково можуть бути розцінені як стоматологічна патологія і діагноз туберкульозу ПЛВ може бути невстановлений [294].

Однією з важливих позалегеневих форм є туберкульозний менінгіт. Останніми роками минулого сторіччя при рості рівня захворюваності дітей на туберкульоз кількість випадків туберкульозного менінгіту зменшувалася і в структурі захворюваності туберкульозом вона складала 1,4 % в 1985 р. і 0,9 % в 2001 р. [8]. Проте туберкульозний менінгіт продовжує бути тяжкою хворобою [36, 203, 232, 292, 302]. Летальність від нього складає 6,7 % - 57,1 %, а в 57,0 % дітей, що одужали залишаються ураження нервової системи, які призводять до інвалідності [141, 162, 244, 261, 268, 272, 273]. Останніми роками в літературі

з'являються повідомлення про рідкісні локалізації туберкульозу ЦНС, зокрема туберкульозом головного мозку [155].

Найчастіше хворіють діти віком до 2 років - 22,9 % - 41,4 % [72, 162]. Повідомлення в літературі свідчать, що в 72,1 % дітей туберкульозний менінгіт розвивається на тлі туберкульозного процесу в інших органах, однак в 6,7 % дітей виявлено звапнілі ВГЛВ та вогнища Гона, які розвинулися спонтанно [93, 211]. Деякі автори відмічають поєднання туберкульозного менінгіту з міліарним туберкульозом [66]. Відмічають випадки поєднання туберкульозного менінгіту з вірусною інфекцією, що утруднює його діагностику [143, 154].

Хвороба здебільшого розвивається у невакцинованих БЦЖ і неефективно щеплених дітей [162]. Одним із ефективних профілактичних заходів, які можуть запобігти розвитку туберкульозного менінгіту є вакцинація БЦЖ [9, 194]. За даними деяких авторів ревакцинація хоч і не захищала від розвитку туберкульозної інфекції, однак гостропрогресуючий туберкульоз відмічався в 1,44 разу рідше, ніж у пацієнтів з однією вакцинацією БЦЖ [115].

Здебільшого хворобу діагностують несвоєчасно, нерідко етіологію хвороби встановлюють при патологоанатомічному розтині [92]. Несприятливе закінчення хвороби спричинено, головним чином, пізньою діагностикою хвороби і, у зв'язку з цим, несвоєчасним лікуванням [164]. Takahashi T. et al. [299] вважають, що перспективним методом діагностики туберкульозного менінгіту є метод ПЛР [219].

Відомості про розповсюдженість специфічного ураження органу зору серед населення і в структурі позалегеневого туберкульозу незначні і стосуються дорослого населення. Частіше в літературі висвітлюються питання лікування туберкульозу ока у дорослих [10, 107, 186], в поодиноких випадках описуються патоморфологічні зміни при туберкульозі ока [192].

За даними російських дослідників [103], незважаючи на зниження в 2001-2007 рр. частоти позалегеневого туберкульозу у загальній захворюваності туберкульозом до 3,8 %, відмічено збільшення за цей період захворюваності

туберкульозу органу зору з 4,3 % до 11,3 %, що практично відповідало періодові 1985-1990 рр. (13,5 %). На думку авторів стійка тенденція до росту виявлення туберкульозу очей, зумовлена наявністю кваліфікованих спеціалістів, збереження спеціалізованого відділення для обстеження і лікування хворих на туберкульоз очей, активною роботою з офтальмологами загальної мережі. Важливим у цій роботі було прилучення занять з питань туберкульозу очей у план циклу по загальній офтальмології факультету удосконалення лікарів.

Діти до 14 років хворіють на туберкульоз очей рідко. За даними О. Б. Нечаєвої [103] ураження очей у структурі позалегенового туберкульозу в дітей за період 1985-2007 рр. становив 1,9 %. Однак, в 2001-2007 рр. автори відмічають деяке збільшення захворюваності туберкульозом очей в цій віковій групі до 2,8 %. За період 1985-2007 рр. туберкульоз органу зору займав четверте місце (28,7 %) серед позалегенових форм туберкульозу [103]. Частіше розвиваються гематогенні форми туберкульозу ока, які здебільшого характеризуються тяжким перебігом.

За даними літератури серед хворих на сечостатевий туберкульоз питома вага цієї недуги у дітей становить 4,6 %, з них більше 90,0 % мають поліорганне ураження [85, 116], лише у 26,3 % - виявлені малі форми нефротуберкульозу [100].

Г. Г. Попкова і В. А. Аксенова [132] повідомляють, що сечостатевий туберкульоз у дітей зустрічається у всіх вікових групах, з піком у дітей віком 5 років - 15,6 %, у дітей пубертатного віку - 26,5 %, у підлітків - 14,1 %, у дітей раннього віку - 9,4 %. У 80,3 % дітей сечостатевий туберкульоз перебігав як самостійна форма, а в 19,7 % - в поєднанні з іншими органами. У всіх випадках в сечі виявляли МБТ.

Що ж до інших локалізацій позалегенового туберкульозу, то їх у дітей діагностують не часто, зокрема специфічне ураження шкіри [44, 51, 66, 170] та абдомінальний туберкульоз [253, 281].

Останніми роками в зв'язку з погіршенням епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу зростає число хворих дітей з тяжким клінічним перебігом, які нелегко піддаються лікуванню, і закінчуються непередбаченим наслідком [11]. Відмічаються поєднані ураження туберкульозу кількох органів [90, 123, 141, 156, 157, 158, 212], які спостерігалися у 20,0 % дітей, причому здебільшого це були діти раннього віку [69, 98, 212] та поєднання з ВІЛ-інфекцією [33, 47, 50, 77, 110, 128, 136, 159, 215, 221, 283, 305]. Описані рідкісні позалегеневі локалізації туберкульозної інфекції, зокрема в глотковій мигдалині, пародонті зуба [142, 153, 165, 193], у шлунку [167]. Деякі автори вказують про можливість діагностики цієї форми лише при гістологічному дослідженні резекційного матеріалу [166, 196]. Описано поєднання туберкульозного перитоніту з туберкульозним плевритом і туберкульозом легень [111, 301].

Отже, в літературі публікації, в яких висвітлюються питання позалегеневого туберкульозу у дітей, нечисленні. Недостатньо представлені частота і структура позалегеневого туберкульозу у дітей. Не вивчені особливості перебігу клінічних форм позалегеневого туберкульозу, поєданого з туберкульозом органів дихання. Вивчення цих питань є актуальним і дасть можливість своєчасно виявляти хворобу та запобігати розвитку ускладнень.

1.2. Чинники підвищеного ризику щодо захворювання дітей на позалегеневий туберкульоз та методи його виявлення

Епідеміологічний чинник. Одним із найважливіших чинників ризику захворювання на туберкульоз є епідеміологічний, а саме контакт з хворим на туберкульоз [162, 228]. В умовах погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу ріст захворювань на туберкульоз особливо збільшився серед дітей із осередків туберкульозної інфекції [3].

Найбільший ризик інфікування і захворювання на туберкульоз дітей із сімейних і родинних контактів з бактеріовиділювачем [2, 82, 160, 169, 176]. Небезпека захворювання зростає у дітей із сімейних осередків туберкульозної

інфекції, у яких хвора мати чи двоє і більше членів сім'ї, або реєструвались випадки смерті від туберкульозу [34, 68, 119, 129]. Однак, за даними літератури, у 37,8 - 87,7 % дітей, хворих на туберкульоз, джерело інфекції не виявляють [56, 91], або виявляють під час чи після діагностики туберкульозу у дітей [291]. До того ж є вказівки на те, що у дітей з позалегеневим туберкульозом невідомі контакти відмічаються частіше, ніж у дітей з туберкульозом органів дихання [94, 178].

Поєднання сімейного контакту з негативними соціальними чинниками збільшує небезпеку захворювання контактних дітей [38, 84, 99]. Деякі автори [54] повідомляють, що в несприятливих епідеміологічних умовах важливе значення має несімейний контакт.

Важливе значення для розвитку туберкульозу у контактних осіб має тривалість останнього контакту [176, 242]. Автори вказують, що найбільший ризик захворювання спостерігається протягом першого року контакту з хворим на туберкульоз, в цей період захворіло 37,7 % дітей. Важливо, що після розірвання контакту через 2 роки від його початку, захворюють ще 25,0 % дітей, які живуть в осередках смерті та у сім'ях з соціальними чинниками ризику [176].

Встановлено, що епідемічний процес туберкульозної інфекції залежить від обсягу та якості профілактичних заходів [130]. Зниженню ефективності лікувально-профілактичних заходів у вогнищах туберкульозної інфекції сприяють: несвоєчасна й не проведена в повному обсязі неконтрольована хіміопрофілактика та відмова від хіміопрофілактики в ранньому періоді первинного туберкульозного інфікування, погані умови, в яких живуть діти, недотримання санітарно-гігієнічних умов [32, 56, 96, 178, 189]. Деякі дослідники вважають, що застосування декількох протитуберкульозних препаратів з профілактичною метою в масовому порядку необхідно обмежити. На їх думку така профілактика доцільна при наявності у контактних з хворим

на туберкульоз, чинників ризику, що сприяють розвитку хвороби, та при неможливості перервати контакт з хворим [91].

В сучасних умовах особливої актуальності набуває проблема виявлення хворих, які виділяють резистентні МБТ до антимікобактеріальних препаратів [49, 120, 149, 188]. Медикаментозна стійкість штамів МБТ дітей, хворих на туберкульоз, в основному збігається з медикаментозною стійкістю МБТ джерела інфекції, і частота виявлення медикаментозної стійкості у дітей із вперше виявленим туберкульозом має чітку тенденцію до росту [7]. У 75,0 % хворих дітей із осередків туберкульозної інфекції виявлено медикаментозну стійкість аналогічну з джерелом інфекції [176]. За даними деяких авторів, кожна третя хвора дитина з резистентністю до антимікобактеріальних препаратів була зі сім'ї, де реєструвалися випадки смерті хворих на туберкульоз, у 20,5 % реєструвалась множинна резистентність МБТ до хіміопрепаратів [129].

Отже, дані літератури свідчать, що найнебезпечнішим епідеміологічним чинником щодо туберкульозу є контакт з бактеріовиділювачем в сімейних і родинних осередках. Небезпека посилюється при суперінфекції і в осередках смерті, особливо невідомих диспансеру та в осередках, в яких джерело інфекції має стійкість до хіміопрепаратів. Проте, значна кількість дітей хворіє на туберкульоз при невстановленому джерелі інфекції, причому є поодинокі вказівки на те, що при позалегеновому туберкульозі невстановлені джерела інфекції відмічають частіше, ніж при туберкульозі органів дихання. Разом з тим, наведені дані стосуються дітей, які хворіють на туберкульоз органів дихання, і не висвітлена небезпека невідомого контакту і контакту з небактеріовиділювачем у дітей при позалегеновому туберкульозі.

Методи виявлення позалегенового туберкульозу. Найбільш перспективним напрямком надання медичної допомоги дітям є раннє виявлення туберкульозної інфекції [125, 126, 228, 303]. Основним методом своєчасного виявлення туберкульозу є туберкулінодіагностика та обстеження дітей при

первинному контакті з хворим на туберкульоз. Проте у значній кількості дітей позалегеновий туберкульоз виявляють під час звернення по медичну допомогу, що спричинено нерегулярним проведенням туберкулінодіагностики і несвоєчасним обстеженням дітей [65, 190]. Останніми роками нерегулярне проведення туберкулінодіагностики спричинене відсутністю туберкуліну [223]. Пізнє виявлення туберкульозу, також, зумовлене зниженою настороженістю педіатрів щодо туберкульозу та недостатніми їх знаннями з питань раннього виявлення [106]. При позалегеновому туберкульозі особливо важливе значення має своєчасна його діагностика, оскільки нерідко виникають утруднення при ній [65, 90, 220, 261, 264, 295]. У літературі здебільшого вказується про несвоєчасне виявлення позалегенового туберкульозу [16, 20, 24, 46, 81, 169]. Однак, ми не знайшли робіт, в яких би висвітлювалися особливості поєднаних форм позалегенового туберкульозу при різних методах його виявлення, що важливо для розробки заходів щодо своєчасного виявлення і поліпшення якості діагностики позалегенового туберкульозу.

Сезонність захворювань при туберкульозі. Останніми роками в іноземній літературі збільшується кількість повідомлень, в яких висвітлюється питання сезонності захворювань на туберкульоз [231, 269, 287, 290]. Сезонні зростання захворювань на туберкульоз були підтверджені у низці досліджень [288, 289]. Деякі дослідники вказують на пік захворювань на туберкульоз у весняні і літні місяці [286, 310].

Вивчалися причини сезонності. Однією з причин збільшення передачі туберкульозу в зимовий період вважають скупченість населення [269]. Однак, L. C. Soetens et al. [290] вважають, що збільшення передачі туберкульозу в зимовий час навряд чи буде єдиною причиною сезонного максимуму захворювання на туберкульоз.

За даними G. C. Koh et al. [304] збільшення передачі туберкульозу в зимовий час виникає внаслідок зниження дії сонячних променів в зимовий час,

що може призвести до зниження рівня вітаміну D і підвищення сприйнятливості до туберкульозу.

Вважають, що величина сезонних коливань не залежить від географічної широти, а свідчить про те, що зниження дії сонячного світла зимою не може бути фактором ризику туберкульозу [288].

На відміну від респіраторних захворювань, які частіше виявляють зимою, при туберкульозі захворювання виявляють і влітку. Деякі дослідники висловлюють думку, що підвищення захворювань на туберкульоз може бути спричинене низьким рівнем вітаміну D [257, 269, 307].

Дослідження свідчать, що дефіцит вітаміну D в 3-4 рази вищий в зимовий і весняний період, ніж влітку, і більше ніж удвічі в осіб, які проживають в широтах 35° [271].

За даними A. Sita-Lumsden et al. [276] дослідження вітаміну D у сироватці крові серед осіб, які контактували з хворим на туберкульоз, показали найвищий його рівень у літні місяці, що і слід було чекати, але у хворих на туберкульоз такі зміни не спостерігалися.

Проаналізувавши 12 досліджень, які були проведені з приводу сезонності захворювань на туберкульоз за період з 1971-2006 рр. в 11 країнах, A. Fares [231] вважає, що важливими причинами, які можуть впливати на сезонність є мінливість рівня вітаміну D, сезонні зміни в імунній системі, затримка у діагностиці і лікуванні туберкульозу, сезонні зміни у харчуванні, вік, стать і вказує на необхідність подальших перспективних досліджень.

Вивчалась сезонність захворювань при різних формах туберкульозу [260]. Виявлено, що сезонність захворювань на туберкульоз відрізняється при його різних формах. У дітей і при туберкульозному плевриті число випадків туберкульозу були найвищими з березня по травень, а також з квітня по червень, для туберкульозу лімфатичних вузлів - з травня по серпень [263].

За даними N. Naranbat et al. [287] сезонні коливання захворювань туберкульозом не залежні від віку та статі.

Таким чином, дані літератури свідчать про сезонні зростання туберкульозу. Однак, при туберкульозі максимум зростання захворювань спостерігається не лише в зимові і осінні місяці, а й у весняні і літні. Що ж до причин сезонності при туберкульозі, то дані суперечливі, а саме: одні дослідники вважають, що сезонність захворювань зумовлена скупченістю населення, зниженням сонячного світла зимою. Більшість вважають, що підвищення захворювань на туберкульоз може бути спричинена низьким рівнем вітаміну D в сироватці крові. Суперечливими даними є вплив на сезонність захворювань туберкульозом географічної широти, віку і статі. Значна кількість дослідників вказують на актуальність вищенаведених питань і необхідність подальших досліджень у їх вивченні. Слід відмітити, що наведені дослідження проводились головним чином серед дорослого населення і стосувалися легеневого туберкульозу. Ми не знайшли робіт, які б висвітлювали значення сезонності при позалегеновому туберкульозі у дітей. Не вивчені сезонні коливання захворювань на туберкульоз у дітей залежно від віку, статі та ефективно і неефективно БЦЖ вакцинованих дітей. Вивчення вказаних питань матиме важливе значення при плануванні профілактичних заходів серед дітей.

1.3. Характеристика вітаміну D і цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α та їх значення при туберкульозі

Вітамін D та його значення при туберкульозі. Останніми роками з'явився інтерес до метаболізму вітаміну D та механізму його гормональної дії. В минулому вивчали переважно участь вітаміну D у мінеральному обміні. Мінеральний баланс залежить від взаємодії «кальцій - вітамін D - паратиреоїдний гормон - ендокринна система», які регулюються за зворотнім зв'язком. Проте механізм багатьох його ефектів, не пов'язаних із кістковою системою, реалізується поза межами цієї системи, і тому їхня регуляція не залежить від сироваткових рівнів кальцію, фосфору, паратгормону та інших ланок ендокринної системи [171, 206].

З'являється все більше даних про те, що вітамін D впливає на імунну систему [195, 207, 235]. Перегляду поглядів на фізіологічне значення вітаміну D сприяла низка чинників: відкриття рецепторів до гормональних метаболітів вітаміну D і здатності клітин до їх синтезу в органах і тканинах, які не задіяні в мінеральному обміні. Якщо раніше рецепторами вітаміну D вважалися лише кістки, кишки, печінку і нирки, то за сучасними даними, ці рецептори містяться в понад 30 типах тканин організму [86]. Крім того, ці рецептори експресовані на клітинах імунної системи - лімфоцитах-Т і В, дендритних клітинах, макрофагах. Під впливом імунних сигналів на моноцитах і дендритних клітинах відбувається експресія $25[\text{OH}]\text{D}-1\alpha$ -гідроксилази. $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ взаємодіє з усіма типами клітин, які беруть участь в імунних функціях. Ця активна форма вітаміну D пригнічує дозрівання дендритних клітин, впливає на експресію лімфоцитами Т низки цитокінів (IL-1, IL-2, IL-12, IL-17, INF- γ), має антипроліферативний і протидиференційні ефекти, які можуть супроводжуватися активацією або супресією імунних реакцій. Результатом дії $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ є зменшення активації набутого імунітету, насамперед пригнічення виникнення чи розвитку автоімунних захворювань (розсіяний склероз, цукровий діабет I типу, псоріаз), запобігання новоутворенням, серцево-судинним захворюванням, інфекціям [206].

Крім пригнічення набутого імунітету вітамін D посилює природжені імунні реакції [239]. Вплив вітаміну D на природжений імунітет визначається тканиною концентрацією $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ і регулюється двома ферментами: $25[\text{OH}]\text{D}-1\alpha$ -гідроксилазою, яка активізує вітамін D, і $25[\text{OH}]\text{D}-24$ -гідроксилазою, яка перешкоджає його надлишковому утворенню. Вхідження $25[\text{OH}]\text{D}$ до клітин залежить від його зв'язування з D-зв'язувальним білком. У природженому імунітеті вирішальне значення мають Толл-подібні рецептори, які розпізнають бактеріальні продукти, що потрапляють в людський організм. Ці рецептори розпізнають значну кількість антигенів. Після зв'язування з антигеном TLR залучають різні адапторні білки, що вмикають сигнальні шляхи.

Природжений імунітет супроводжується посиленням експресії рецепторів до вітаміну D та їхньою активізацією під впливом $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$. Ці рецептори сприяють фагоцитозу і продукції $\text{IL-1}\beta$ і TNF , які задіяні в процесі елімінації чужорідних антигенів [171, 206].

При природженому імунітеті макрофаги експресують фермент $25[\text{OH}]\text{D-}1\alpha$ -гідроксилазу, необхідний для синтезу $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$, але не експресують $25[\text{OH}]\text{D-}24$ -гідроксилазу. Це пов'язано з тим, що інфекція сприяє $\text{INF}\gamma$ -індукованій активності $\text{STAT}1\alpha$ (сигнальна молекула), який зменшує експресію ферменту $25[\text{OH}]\text{D-}24$ -гідроксилази, тому концентрація $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ залишається високою. Активізація системи TLR у макрофагах також може відбуватися таким шляхом із залученням $\text{STAT}1\alpha$ [171, 206].

Механізм, за допомогою якого вітамін D може запобігати або обмежити інфекцію МТБ, реалізується через зв'язування біологічної форми вітаміну D ($1,25$ -дигідроксихолекальциферол) у вітамін D рецепторами (VDR), поліморфними ядерними рецепторами, які регулюють експресію генів, важливих для імунної функції [249, 271].

Завдяки цьому кальцитріол ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$) індукує кілька ендогенних антимікробних пептидів [195, 206, 237], зокрема кателіцидин LL-37 і β -дефенцин [206, 298], і пригнічує ферменти, які руйнують легеневий позаклітинний матрекс. Кальцитріол ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$) присутній в імунних [293], бронхіальних та легневих [245, 280] клітинах.

Кальцитріол пригнічує секрецію прозапальних Th1 ($\text{INF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-}2$, $\text{IL-}3$, $\text{IL-}5$, $\text{IL-}9$, $\text{IL-}22$) [205, 254, 308, 311, 312] і сприяє виробництву протизапальних цитокінів Th2 ($\text{IL-}4$, $\text{IL-}10$) [197]. Кателіцидин LL-37 має пряму бактерицидну дію і функцію імунного регулювання. Це має значення для визначення осіб, що піддаються ризику розвитку туберкульозу для розробки методів лікування [207]. Дослідження свідчать, 200 мкг/мл активного пептиду зменшує ріст МБТ в культурі на $75,7\%$. Ці результати показують, що вітамін D

сприяє захисту від туберкульозу за механізмом, що включає в себе індукцію антимікробних пептидів [195, 240].

Проводилось вивчення зв'язку вітаміну D і концентрації антимікробного пептиду каталіцидину (LL-37) у хворих на активний туберкульоз [315]. Поширеність недостатності вітаміну D (25[ОН]D) у хворих з активною формою туберкульозу складала 86,0 % з середнім виходом концентрації вітаміну D у сироватці крові 20,4 нг/мл, середня концентрація LL-37 становила $49,5 \pm 23,8$ нг/мл. Більш високі концентрації LL-37 корелювали з кількістю МБТ і вагою на 10 % нижче від ідеальної [320].

Встановлено, що інтерлейкін - 15 може активізувати рецептори до вітаміну D і синтезувати специфічний антимікробний білок, а саме каталіцидин. Припускають, що достатня концентрація вітаміну D може стимулювати інтерлейкін - 15 - диференційовані макрофаги до синтезу специфічних антимікробних білків, дія яких спрямована проти внутрішньоклітинної *Mycobacterium tuberculosis* [206, 241]. IL-15 пов'язує TLR2/1L-індуковану диференціацію макрофагів зі шляхами залежними від вітаміну D. Через цитокінові шляхи вітамін D стимулює продукцію дефенцинів і ендогенних антимікробних білків, які призводять до загибелі внутрішньоклітинних мікроорганізмів [241].

Епідеміологічні дослідження свідчать, що дефіцит вітаміну D збільшує ризик щодо інфекційних захворювань грипом і іншими гострими інфекціями дихальних шляхів [55, 74, 200, 225, 256, 259, 275, 279, 316, 321, 322, 323, 328]. Встановлено закономірну залежність рівня вітаміну D від тяжкості бронхіальної астми [173], що може мати важливе значення у її патогенезі [199].

Зниження рівня вітаміну D у сироватці крові і збільшення тяжкості або схильності до туберкульозної інфекції продемонстровані у ряді досліджень, які опубліковані за останні роки [236, 266, 276, 285, 318, 329]. Виявлено, що рівень вітаміну D у дітей з активним туберкульозом був нижчий, ніж у дітей з латентним та у контактних (40,9 % проти 20,3 % та 13,9 % $p < 0,001$) [276, 329].

Встановлено, що гіповітаміноз D може призвести до мультирезистентного туберкульозу і продовжити період бактеріовиділення [234, 282, 327]. Відмічено, що вітамін D сприяє захисту від туберкульозу [237]. Наводяться дані, які свідчать, що дефіцит вітаміну D є не лише чинником ризику щодо розвитку туберкульозу [250, 266, 293, 318, 319], а й може бути пов'язаний з несприятливими наслідками лікування [278].

Продовжують вивчатися чинники, які можуть впливати на вітамін D у сироватці крові. У хворих на туберкульоз не виявлено зв'язку між концентрацією вітаміну D у сироватці крові і пігментацією шкіри. Встановлено сильну кореляцію між вітаміном D в сироватці крові і дитячими молочними сумішами, які містять вітамін D [276].

Останніми роками в літературі збільшується низка публікацій, в яких висвітлюються значення вітаміну D в лікуванні і профілактиці туберкульозу [195, 214, 217, 222, 238, 239, 248, 249, 251, 260, 265, 267, 284, 293, 313, 314, 317, 318, 324, 325, 326, 329, 330].

Таким чином, дані літератури свідчать, що якщо у минулому вивчення функції вітаміну D стосувалося його участі в мінеральному обміні, то останніми роками з'являється все більше даних про те, що він впливає на імунну систему. Встановлено, що вітамін D пригнічує набутий імунітет і посилює природжені імунні реакції. Доказано, що запобігання або обмеження туберкульозної інфекції можливе через зв'язування кальцитріолу у вітамін D рецепторами (VDR), поліморфними ядерними рецепторами, що регулюють експресію генів, важливих для імунної функції.

Епідеміологічні дослідження свідчать, що дефіцит вітаміну D збільшує ризик на інфекційні захворювання, в тому числі на туберкульоз. Вивчається використання вітаміну D для лікування і профілактики туберкульозу. За даними літератури прийом вітаміну D для профілактики і лікування туберкульозу є суперечливим, з перевагою позитивних результатів. Однак, значна кількість

дослідників вказують на актуальність наведених вище питань і потребу в подальших дослідженнях значення вітаміну D при туберкульозі.

Водночас, у літературі не представлені роботи, в яких би висвітлювався рівень вітаміну D у дітей з генералізованим процесом і неускладненим туберкульозом та зв'язок сезонності захворювань на туберкульоз з місячними змінами рівня вітаміну D в сироватці крові. У літературі пострадянського періоду подібних робіт ми не знайшли.

Цитокіни та їх значення при туберкульозі. Останнім часом, оцінюючи стан імунної системи при туберкульозі, надається увага визначенню спектру цитокінів. З'явилося багато доказів про те, що порушення балансу цитокінового профілю обумовлюють зміни імунної відповіді при туберкульозі [2, 27, 61, 75, 187, 191]. Цитокіни забезпечують послідовність та завершеність імунної відповіді [104, 105]. Більшість із них є не лише ендогенними регуляторами імунних реакцій, але й провідними чинниками, що індукують запальну реакцію та гострофазову відповідь організму, можуть чинити імунопатологічну дію на клітини та тканини [43, 53, 62, 63]. Дослідження цитокінів стає невід'ємною частиною імунологічних досліджень у клініці. Клінічна картина, особливості перебігу і наслідки туберкульозу залежать від продукції про- і протизапальних цитокінів і їх впливу на регуляторні і ефекторні механізми організму [114, 243].

У літературі є різноманітні дані щодо вивчення рівня IL-1 β у хворих на туберкульоз легень. В публікаціях наведено дані про посилення продукції IL-1 β клітинами крові хворих на туберкульоз, зниження здатності до синтезу цього цитокіну, відсутність змін його рівня при наявності туберкульозу легень [43, 247].

Одним із медіаторів, який синтезується лише в умовах запалення й імунної відповіді, є IL-2, продукується Th1-лімфоцитами [246]. Значення IL-2 в імунопатогенезі туберкульозу легень визначається його біологічними ефектами, найбільш важливими, з яких є проліферація Th1-клітин і T-регуляторних

клітин. Така подвійна дія може сприяти ефективній клітинно-опосередкованій імунній відповіді на МБТ з формуванням гранульоми і обмеженням подальшого розповсюдження інфекції - з одного боку, з іншого - спричинити супресію імунної відповіді і хронізацію інфекції. Крім того, IL-2 здатний скеровувати диференціювання Th0 на шлях Th1 та стимулювати функціональну активність ефекторних Т-лімфоцитів і регулювати продукцію IL-2 і деяких інших цитокінів Th1, цитотоксичність природних кілерів і моноцитів [146, 237]. IL-2 стимулює синтез INF- γ та TNF- α , IL-6, IL-8, є фактором росту і диференціювання В-лімфоцитів [121, 124].

IL-10 продукується Th2-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами, В-лімфоцитами. Є найважливішим регулятором імунної відповіді, що пригнічує активність макрофагів і Th1-клітин та забезпечує реалізацію деяких біологічних ефектів Th2. Він бере участь в реалізації протизапальної відповіді внаслідок пригнічення автотолерантності [201]. Його протизапальна активність проявляється здатністю знижувати продукцію прозапальних цитокінів. IL-10 сприяє розвитку гуморальної складової імунної відповіді, обумовлюючи антипаразитарний захист і алергічну реактивність організму [201]. IL-10 є основним регулятором імунної відповіді і важливим інгібітором клітинного імунітету, який здатний пригнічувати продукцію макрофагами і дендритними клітинами імунорегуляторних цитокінів Th1 профілю [184, 277].

Фактор некрозу пухлин (TNF) - прозапальні цитокіни, які подібні за властивостями і спектром біологічної дії до продуктів макрофагів (TNF- α) і Т-лімфоцитів (TNF- β). У сироватці крові здорових осіб практично не визначається. Його рівень зростає при інфікуванні, знаходженні в організмі бактеріальних ендотоксинів. Нейтралізація цього цитокіну веде до втрати контролю за розвитком хронічної інфекції. У людей із зниженим рівнем цього цитокіну підвищується чутливість до туберкульозу і інших інфекційних хвороб. Фактори некрозу пухлин мають важливе значення у формуванні гранульоми і протиінфекційного захисту при колонізації МБТ та контролі за наслідком

інфекції. TNF може бути маркером ризику прогресування активного процесу позалегеневих та дисемінованих захворювань, а також в осіб з латентною формою туберкульозу [297]. Він є критичним цитокином для контролю за мікобактеріальною інфекцією і його дія не може виконуватися іншими цитокинами. Збільшений синтез TNF- α може викликати імунну патологію, але нейтралізація реактивує латентні та хронічні інфекції [309].

Багато дослідників вказують на залежність між продукуванням цитокінів і наявністю туберкульозної інфекції [52, 64, 210]. Продукція цитокінів у хворих на туберкульоз тісно пов'язана з формою захворювання, особливостями перебігу і наслідками туберкульозного процесу. Загострення туберкульозного процесу супроводжується посиленням синтезу IL-1 β і TNF- α , підвищенням спонтанної продукції сироваткового рівня TNF- α та одночасним зниженням індукованого синтезу IL-2. Сприятливий перебіг туберкульозу і ефективна терапія характеризуються зниженням рівнів IL-1 β і TNF- α та збільшенням кількості IL-2 [83, 172].

У літературі є повідомлення про особливості інтерлейкінового профілю сироватки крові при туберкульозі у підлітків [57], особливості змін рівнів IL-8, IL-10, IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α та показників гуморального імунітету в сироватці крові хворих на абдомінальний туберкульоз у дорослих [4, 58, 80]. Крім того вказується на діагностичне значення IL-12 p40, INF- γ , IL-16 та IL-1 β у хворих на туберкульозний плеврит [17, 213, 218], узагальнено дані спеціальної літератури про сучасні аспекти патогенезу туберкульозної інфекції у дітей [147] і дорослих [121, 306], представлено оцінку імунної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від клінічної форми [138, 163].

Лише в небагатьох публікаціях представлені результати спектру цитокінів при туберкульозі у дітей. Проводилось вивчення синтезу IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-10 на різних етапах лікування туберкульозу дітей і підлітків [133]. У дітей з легеневим і позалегеневим туберкульозом не було істотних

відмінностей у рівні цитокінів і підвищення трансформуючого фактора росту [208]. Вивчали цитокіновий статус у дітей з латентною туберкульозною інфекцією [131, 137]. Представлені зміни рівнів INF- γ , IL-1 β , IL-2 при первинних і вторинних формах туберкульозу органів дихання у дітей [60].

Однак, вивчаючи джерела наукової літератури, ми знайшли невелику кількість публікацій, в яких був представлений цитокіновий профіль у дітей хворих на туберкульоз. Ми не виявили робіт, в яких був представлений цитокіновий спектр IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α у дітей раннього і старшого віку, хворих на поєднані форми позагрудного туберкульозу і туберкульоз органів дихання. Вивчення цього питання матиме важливе значення для оцінки активності специфічного процесу, можливості його прогресування та встановлення прогнозу хвороби.

Таким чином, дані літератури свідчать, що в сучасних умовах є низка невирішених питань позалегенового туберкульозу у дітей. На тлі несприятливої ситуації з туберкульозу, статистичні дані позалегенового туберкульозу свідчать про його нестабільність. Проте ці показники не відображають справжню картину позалегенового туберкульозу, оскільки значна його кількість залишається невиявленою. У літературі є небагато публікацій присвячених вивченню позалегенового туберкульозу у дітей. У небагатьох працях представлені частота і структура позалегенового туберкульозу у дітей. Не вивчені особливості перебігу клінічних форм позагрудного туберкульозу, поєданого з туберкульозом органів дихання. Не виявлено публікацій, які б були присвячені вивченню ступеня епідеміологічної небезпеки невідомого контакту та контакту з хворим, що не виділяв МБТ у дітей, хворих на позалегеновий туберкульоз. Не представлені роботи, в яких би висвітлювалися особливості поєднаних форм позагрудного туберкульозу при різних методах його виявлення, що важливо для розробки заходів щодо своєчасного виявлення і поліпшення якості діагностики позалегенового туберкульозу.

У літературі пострадянського простору ми не знайшли робіт, які б висвітлювали питання сезонності захворювань позалегеневого туберкульозу в дітей. Не вивчені сезонні коливання захворювань на туберкульоз у дітей залежно від віку, статі та ефективно і неефективно БЦЖ вакцинованих дітей.

Не вивчалось значення вітаміну D при позалегеновому туберкульозі у дітей. Не представлені роботи, в яких би висвітлювався рівень вітаміну D у дітей з поєднаним позалегеновим туберкульозом і туберкульозом органів дихання та зв'язок сезонності захворювань з місячними змінами рівня вітаміну D в сироватці крові. У поодиноких працях представлено цитокіновий спектр при туберкульозі у дітей. Ми не знайшли робіт, в яких був би наведений цитокіновий спектр IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α у дітей різного віку, хворих на поєднані форми позалегеневого туберкульозу і туберкульоз органів дихання.

Отже, вищенаведене спонукає до вивчення клінічних аспектів патоморфозу позалегеневого туберкульозу та особливостей перебігу його клінічних форм, ступеня небезпеки невідомого контакту та контакту з хворим, що не виділяв МБТ у хворих на позалегеновий туберкульоз, а також сезонних змін захворювань, клінічних рівнів вітаміну D і особливостей цитокінового спектру (IL-1 β , IL-2, IL-10 і TNF- α) при туберкульозі у дітей. Це сприятиме підвищенню ефективності виявлення і діагностики та вдосконаленню протитуберкульозних заходів щодо позалегеневого туберкульозу в дітей.

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛУ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ, МЕТОДІВ ВИЯВЛЕННЯ, ОБСТЕЖЕНЬ І ДІАГНОСТИКИ ПОЗАГРУДНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ

2.1. Загальна характеристика матеріалу власних досліджень

Згідно Міжнародної статистичної класифікації хвороб 10-го перегляду до позалегенового туберкульозу органів дихання відносять туберкульоз ВГЛВ, плеври, бронха, які самостійно не вивчали. В дисертаційній роботі використовуємо термін «позагрудний туберкульоз», до якого зарахували туберкульоз органів, які розміщені за межами грудної клітки. Туберкульоз ВГЛВ та легенеvu локалізацію ми зарахували до туберкульозу органів дихання. «Поєднаними формами» позагрудного туберкульозу вважали поєднання позагрудного туберкульозу з туберкульозом органів дихання. «Самостійними формами» позагрудного туберкульозу вважали такі клінічні форми, при яких ознак, характерних для ураження органів дихання, рентгенологічними та інструментальними методами не було виявлено.

Всього ретроспективно проаналізовано 231 «Медичну карту стаціонарного хворого» (фф. №003/0), що були заповнені на дітей віком до 15 років, яких лікували з приводу туберкульозу в дитячому стаціонарному відділенні КЗЛОР «Львівський протитуберкульозний диспансер» протягом 1988-2015 рр. З них у 103 дітей встановлено діагнози клінічних форм позагрудного туберкульозу, поєданого зі специфічним ураженням органів дихання (основна група), у 35 дітей встановлено самостійні форми позагрудного туберкульозу (контрольна група 1), у 93 дітей встановлено туберкульоз органів дихання (контрольна група 2).

Проаналізовані такі дані: вік дітей, локалізацію і кількість уражених позагрудних органів у них, кількість випадків позагрудного туберкульозу, поєданого зі специфічним ураженням органів дихання, наявність ускладнень,

інформацію про проведення туберкулінових проб і їх динаміку, проведення вакцинації БЦЖ та наявність і розмір післявакцинного рубчика, наявність контакту з хворим на туберкульоз тощо. Виясняли, яким методом виявлено хворобу, чи була дитина під спостереженням лікарів протитуберкульозного диспансеру, чи отримувала профілактичне лікування.

Неефективно вакцинованими БЦЖ вважали дітей, у яких післявакцинний рубчик був відсутнім або мав розмір 1-3 мм. До цієї ж групи віднесли також і невакцинованих БЦЖ дітей.

Серед 138 дітей, хворих на позагрудний туберкульоз, 29,0 % були віком до 3 років, 22,5 % - 4-7 років, 48,6 % - 8-15 років (табл. 2.1). Хлопчики становили 57,2 %, дівчатка - 42,8 % (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл дітей із різними клінічними формами позагрудного туберкульозу за віком, %

Клінічні форми позагрудного туберкульозу	абс. / М ± m	Вік (у роках)		
		до 3	від 4 до 7	від 8 до 15
Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів (n=49)	абс.	11	16	22
	М ± m	22,4 ± 6,0	32,7 ± 6,7	44,9 ± 7,1
Туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС (n=32)	абс.	18	4	10
	М ± m	56,3 ± 8,8	12,5 ± 5,9	31,3 ± 8,2
Туберкульоз кісток і суглобів (n=31)	абс.	8	5	18
	М ± m	25,8 ± 7,9	16,1 ± 6,6	58,1 ± 8,9
Туберкульоз очей (n=12)	абс.	2	4	6
	М ± m	16,7 ± 11,2	33,3 ± 14,2	50,0 ± 15,1
Туберкульоз іншої локалізації (n=14)	абс.	1	2	11
	М ± m	7,1 ± 7,1	14,3 ± 9,7	78,6 ± 11,4
Всього(n=138)	абс.	40	31	67
	М ± m	29,0 ± 3,9	22,5 ± 3,6	48,6 ± 4,3

Аналіз розподілу дітей із різними клінічними формами позагрудного туберкульозу різних вікових груп (табл. 2.1) показав, що серед дітей, хворих на туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС, переважали діти віком до 3 років 56,3 %. Діти віком 8-15 років становили найбільші частки хворих на туберкульоз: кісток і суглобів 58,1 %, очей 50,0 %, ПЛВ 44,9 % та іншої локалізації 78,6 %.

Серед дітей, хворих на туберкульоз ПЛВ (71,4 % проти 28,6 %), а також мозкових оболонок і ЦНС (56,3 % проти 43,8 %) переважали хлопчики (табл. 2.2). Дівчаток було більше серед хворих на туберкульоз: очей (58,3 % проти 41,7 %), кісток і суглобів (51,6 % проти 48,4 %) та іншої локалізації (57,1 % проти 42,9 %).

Таблиця 2.2

Розподіл дітей із різними клінічними формами позагрудного туберкульозу за статтю, %

Клінічні форми позагрудного туберкульозу	Стать			
	хлопчики		Дівчатка	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів (n=49)	35	71,4 ± 6,5	14	28,6 ± 6,5
Туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС (n=32)	18	56,3 ± 8,8	14	43,8 ± 8,8
Туберкульоз кісток і суглобів (n=31)	15	48,4 ± 9,0	16	51,6 ± 9,0
Туберкульоз очей (n=12)	5	41,7 ± 14,9	7	58,3 ± 14,9
Туберкульоз іншої локалізації (n=14)	6	42,9 ± 13,7	8	57,1 ± 13,7
Всього (n=138)	79	57,2 ± 4,2	59	42,8 ± 4,2

Серед дітей, яких лікували у дитячому стаціонарному відділенні з приводу позагрудного туберкульозу, 52,2 % становили жителі міст, а 47,8 % - жителі сіл Львівської області (табл. 2.3). Міські жителі переважали серед дітей, хворих на туберкульоз: очей (66,7 % проти 33,3 %), ПЛВ (63,3 % проти 36,7 %) та іншої локалізації (57,1 % проти 42,9 %). Більшість дітей, хворих на туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС (68,7 % проти 31,3 %) та туберкульоз кісток і суглобів (51,6 % проти 48,4 %), проживали в сільській місцевості.

Для вивчення структури, патоморфозу позагрудного туберкульозу і його клінічних форм відрізок часу (1988-2015 рр.) було розділено на три періоди: (I - 1988-1997 рр.; II - 1998-2007 рр.; III - 2008-2015 рр.). Перший період характеризувався початком погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу, другий - суттєвим погіршенням епідеміологічної ситуації, третій визначався відносною стабілізацією основних епідеміологічних показників.

Таблиця 2.3

**Розподіл дітей із різними клінічними формами позагрудного туберкульозу
залежно від місця їх проживання, %**

Клінічні форми позагрудного туберкульозу	Місце проживання			
	місто		Село	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів (n=49)	31	$63,3 \pm 6,9$	18	$36,7 \pm 6,9$
Туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС (n=32)	10	$31,3 \pm 8,2$	22	$68,7 \pm 8,2$
Туберкульоз кісток і суглобів (n=31)	15	$48,4 \pm 9,0$	16	$51,6 \pm 9,0$
Туберкульоз очей (n=12)	8	$66,7 \pm 14,2$	4	$33,3 \pm 14,2$
Туберкульоз іншої локалізації (n=14)	8	$57,1 \pm 13,7$	6	$42,9 \pm 13,7$
Всього (n=138)	72	$52,2 \pm 4,3$	66	$47,8 \pm 4,3$

2.2. Методи виявлення і діагностики позагрудного туберкульозу

Для виявлення позагрудного туберкульозу використовували методи скринінгу: туберкулінодіагностику, рентгенологічний метод та метод мікроскопії промивних вод бронхів та мокротиння за Цілем-Нільсеном. Для вивчення туберкулінової чутливості у дітей використовували внутрішньошкірну пробу Манту з 2 ТО ППД-Л, яку виконували відповідно до «Інструкції по застосуванню туберкулінових проб» [59]. Реакцію вважали негативною тоді, коли не було інфільтрату (гіперемії) або при наявності реакції 0-1 мм; сумнівною - при інфільтраті (папулі), діаметр якого мав 2-4 мм або лише гіперемії будь-якого розміру без інфільтрату; позитивною - при інфільтраті (папулі), діаметр якого мав 5 і більше міліметрів. При наявності інфільтрату 5-11 мм реакцію вважали помірної інтенсивності, 12-16 мм - інтенсивною. Гіперергічною вважали реакцію при наявності інфільтрату, діаметр якого мав 17 і більше міліметрів або при наявності везикуло-некротичної реакції незалежно від розміру інфільтрату з лімфангітом або без нього.

Для верифікації діагнозу використовували морфологічне дослідження біопсійного і резекційного матеріалу, виділень з нориць, культуральне дослідження біопсійного, резекційного матеріалу і рідин на тверді і рідкі

живильні середовища та проводили молекулярно-генетичне дослідження (Gene XpertMTB/RIF) біопсійного і резекційного матеріалу та ліквору відповідно до існуючих на даний час стандартів. Крім того, проводили комп'ютерну томографію (КТ) легень та інших органів, рентгенографію кісток, суглобів, кишок, нирок, сечового міхура, ультразвукове дослідження (УЗД) внутрішніх органів, магнітно-резонансну томографію (МРТ) ЦНС, кісток, ультрасонографію та інші обстеження відповідно до ураженого органу.

Методи діагностики клінічних форм позагрудного туберкульозу у дітей представлені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Методи діагностики клінічних форм позагрудного туберкульозу у дітей (абс. чис.)

Методи діагностики	Клінічні форми позагрудного туберкульозу						
	Периферичних лімфатичних вузлів	Мозкових оболонок і ЦНС	Кісток і суглобів	Кишок	Нирок	Шкіри	Селезінки
Морфологічне дослідження	18	-	26	2	3	2	-
Комп'ютерна томографія	3	-	1	-	-	-	2
Ультразвукове дослідження	4	-	-	4	-	-	1
Ультрасонографія	3	1	1	-	-	-	-
Нейросографія	-	1	-	-	-	-	-
Рентгенографія кісток і суглобів	-	-	18	-	-	-	-
Рентгенографія черепа	-	4	-	-	-	-	-
Магнітно резонансна томографія	-	1	3	-	-	-	-

При обстеженні дітей з позагрудним туберкульозом бактеріовиділення виявлено лише у 8,7 % (9 з 103) дітей з поєднаними формами. При дослідженні методом мікроскопії промивних вод бронхів бактеріовиділення було виявлено в однієї дитини. При культуральному дослідженні МБТ було виявлено у трьох

дітей: при дослідженні сечі - одна дитина, промивних вод бронхів - одна, ліквору - одна. При дослідженні методом Gene XpertMTB/RIF МБТ було виявлено у 5 дітей: в трьох випадках при дослідженні промивних вод бронхів, в одному - мокротиння, в одному - калу.

Для підтвердження діагнозу туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС у спеціалізованому дитячому відділенні всім дітям проводили спинномозкову пункцію.

Для визначення чинників ризику щодо туберкульозу досліджували особливості хвороби при встановленому і невстановленому контакті дітей, хворих на туберкульоз (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Розподіл дітей, хворих на позагрудний туберкульоз і туберкульоз органів дихання, залежно від наявності контакту із хворим на туберкульоз, %

Види контакту	Позагрудний туберкульоз (n=138)		Туберкульоз органів дихання (n=93)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Встановлений контакт	46	33,3 ± 4,0*	63	67,7 ± 4,8*
Невстановлений контакт	92	66,7 ± 4,0*	30	32,3 ± 4,8*

Примітка.

* - різниця достовірна між показниками позагрудного туберкульозу і туберкульозу органів дихання, $p < 0,001$.

Серед дітей з позагрудним туберкульозом достовірно частіше, ніж серед дітей з туберкульозом органів дихання, джерело інфекції не було встановлене (66,7 % проти 32,3 %; $p < 0,001$), і достовірно рідше діти перебували в осередках туберкульозної інфекції (33,3 % проти 67,7 %; $p < 0,001$).

Вивчали особливості поєднаних форм позагрудного туберкульозу у дітей залежно від методів виявлення. Як свідчать дані таблиці 2.6, переважна більшість (91,3 % - 126) позагрудного туберкульозу у дітей була виявлена під час звернення по медичну допомогу. При туберкульозі органів дихання

відсоток захворювань (47,3 % - 44), виявлений цим методом, був достовірно ($p < 0,001$) меншим. Дітей, хворих на туберкульоз органів дихання, порівняно з дітьми з позагрудним туберкульозом, достовірно ($p < 0,001$) частіше виявляли під час обстеження контактних осіб (36,6 % проти 5,1 %) та під час туберкулінодіагностики (10,8 % проти 3,6 %). Серед випадків туберкульозу органів дихання 5,4 % (5) було виявлено під час обстеження дітей, яких спостерігали в протитуберкульозному диспансері. Випадків позагрудного туберкульозу, виявлених під час огляду диспансерних хворих, зареєстровано не було.

Таблиця 2.6

Розподіл дітей, хворих на позагрудний туберкульоз та туберкульоз органів дихання, залежно від методів їх виявлення, %

Клінічні форми туберкульозу	абс./ $M \pm m$	Звернення по медичну допомогу	Обстеження контактних осіб	Туберкулінодіагностика	Обстеження диспансерних груп
Позагрудний туберкульоз (n=138)	абс.	126	7	5	0
	$M \pm m$	$91,3 \pm 2,5^*$	$5,1 \pm 8,9^*$	$3,6 \pm 1,6$	0
Туберкульоз органів дихання (n=93)	абс.	44	34	10	5
	$M \pm m$	$47,3 \pm 7,5^*$	$36,6 \pm 5,0^*$	$10,8 \pm 3,2$	$5,4 \pm 2,3$

Примітка.

* - різниця достовірна між показниками позагрудного туберкульозу і туберкульозу органів дихання, $p < 0,001$.

Для визначення рівня вітаміну D і цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α у крові дітей, хворих на поєднані форми позагрудного туберкульозу і туберкульоз органів дихання обстежено 38 дітей віком від 3 місяців до 14 років, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу туберкульозу в дитячому відділенні КЗЛОР «Львівський протитуберкульозний диспансер» (основна група) і 14 практично здорових дітей (контрольна група). До поєднаних форм позагрудного туберкульозу (22 дітей) зарахували: туберкульоз ВГЛВ з

міліарним туберкульозом легень (4 дитини), туберкульоз мезентеріальних лімфатичних вузлів з міліарним туберкульозом легень (одна дитина), міліарний туберкульоз (4 дитини), туберкульоз ПЛВ, поєднаний з туберкульозом ВГЛВ (5 дітей) або з ПТК (2 дітей), туберкульозний менінгоенцефаліт з міліарним туберкульозом легень (3 дітей), туберкульоз кісток і суглобів (3 дітей, в одному випадку - туберкульоз хребта). До туберкульозу органів дихання зарахували 16 дітей: ПТК (10 дітей), туберкульоз ВГЛВ (6 дітей).

Для визначення рівня вітаміну D вимірювали концентрацію 25-гідроксивітаміну D (25[ОН]D) - кальцидіолу. Дана форма є основною під час визначення рівня вітаміну D у сироватці крові і у найбільшій мірі відображає запаси вітаміну D в організмі людини [255]. На основі показників концентрації 25[ОН]D у сироватці крові статус за вітаміном D визначали як дефіцит (до 20 нг/мл), недостатній (21-29 нг/мл) і достатній (30-100 нг/мл) рівень [45].

Визначення вмісту вітаміну D проводили у ліцензованій медичній лабораторії Товариства з обмеженою відповідальністю УНІЛАБ, використовуючи імунотест Vitamin D total фірми «Roche Diagnostics GmbH» для *in vitro* діагностики призначений для використання на імунохімічних аналізаторах Elecsys і cobas e 411 Roche.

Для встановлення зв'язку між сезонністю захворюваності на туберкульоз та сезонними коливаннями рівня вітаміну D у сироватці крові вираховували індекси сезонних коливань рівня вітаміну D на кожний із 12 місяців року для дітей, хворих на туберкульоз, і здорових дітей за 2015-2016 рр. [89]. Відношення сумарного рівня вітаміну D до загальної кількості днів у році, склало середньоденний річний рівень вітаміну D. Для одержання середньоденного рівня вітаміну D для кожного місяця обчислювали відношення рівня вітаміну D до кількості днів для кожного з місяців року. ІСК рівня вітаміну D виражені у відсотках одержали в результаті ділення середньоденного рівня вітаміну D для кожного місяця на середньорічний рівень

та множення результату на 100. При значенні ІСК 100 і понад 100 % результат вважали достовірним, менше 100 % - не достовірним.

Визначення рівня цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-10 і TNF- α проводили на кафедрі клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти ЛНМУ імені Данила Галицького, із сироватки крові за допомогою наборів фірми «Вектор-Бест» для ІФА (аналізатор MR-96A). За контроль рівня були взяті дані умовно здорових донорів ($n=68$), які представлені фірмою виробником наборів для ІФА: середнє значення ІЛ-1 β становило 1,6 пг/мл, ІЛ-2 - 0 пг/мл, ІЛ-10 - 5 пг/мл, TNF- α - 0,5 пг/мл. Відділення сироватки проводили до лікування і через три місяці від початку лікування. Всі зразки сироватки одноразово заморожували і одноразово використовували для визначення рівня цитокінів після розморожування. Для визначення рівня цитокінів використовували планшетний сканер Тесан. Вирахували значення цитокінових індексів (ЦІ) ІЛ-1 β /ІЛ-10, ІЛ-2/ІЛ-10, TNF- α /ІЛ-10 до початку лікування і через три місяці від його початку для дітей раннього і старшого віку. Для цього брали відношення суми рівня прозапального цитокіну до суми рівня протизапального цитокіну і порівнювали з показниками контролю.

2.3. Методи статистичної обробки власних досліджень

У дітей різних вікових груп (135 дітей з позагрудним туберкульозом і 87 - з туберкульозом органів дихання) проведено вивчення сезонних коливань захворюваності на туберкульоз за 1988-2015 рр. Сезонні коливання - це зміни показників захворюваності, які повторюються з року в рік у певні проміжки часу (весна, літо, осінь, зима). Враховували такі дані: пору року (дату виникнення перших симптомів хвороби), клінічні форми туберкульозу, вік, стать, наявність вакцинації і післявакцинного рубчика та його розмір.

Для аналізу сезонних коливань захворюваності використовували метод відношення фактичних даних місячних до 12-місячних ланцюгових середніх [41]. Перевага цього методу в тому, що він може бути використаний як при

прямолінійній так і криволінійній динаміці показників. Для більшої впевненості в тому, що місячні коливання чисел хворих носять дійсно сезонний характер визначали сезонний рівень за даними не одного року, а 28 років.

Розрахунки проводили у 5 етапів:

1. Вираховування 12-місячних ланцюгових середніх. Цією дією усували вплив тимчасово діючих і сезонно діючих чинників, тобто на кожен 12-місячну ланцюгову середню впливали тривало діючі причини;
2. Ділення фактичних даних кожного місяця на 12-ти місячні ланцюгові середні і множення цього відношення на 100;
3. Отримання 12-місячних середніх, для чого одержані результати складали щомісячно за всі роки і ділили на число взятих років. Цим усували вплив тимчасово діючих причин. На обчислені 12-місячні середні впливали лише сезонно діючі чинники;
4. Отримання загальної середньої (12-місячні середні додаються і діляться на 12) з метою усунення впливу сезонно діючого чинника;
5. Отримання індексів сезонних коливань (ІСК) захворювань, тобто відношення вираженої у відсотках, кожної із місячних середніх до загальної середньої. При значенні показника 100 і понад 100 % результат вважали достовірним, менше 100 % - не достовірним.

Кількість випадків позагрудного туберкульозу та туберкульозу органів дихання за календарними місяцями представлені в таблицях 2.7 і 2.8.

Таблиця 2.7

Розподіл випадків позагрудного туберкульозу за календарними місяцями

Рік	Місяць												Всього за рік
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1988			2						2	1	1		6
1989			2										2
1990							1					1	2
1991	1		1	3			2			2	1		10
1992	1				1				1	1	2	2	8
1993	1	1	2	1	1			1				3	10
1994			4	1	1	1			1	2	1		11
1995		1				1					1	1	4
1996	1	2	1							1	1	2	8
1997	1		2	1						1	1		6
1998			1		1	1					2		5
1999		1	1	1	1			1	1	1			7
2000	1		1		1	1			1		1	1	7
2001	1								1		1		3
2002						1		1	1		2		5
2003	1			1								2	4
2004												1	1
2005		1	1				1						3
2006	1			1		1			1	1			5
2007				1								1	2
2008	1			1			1		1				4
2009	1	2								1		1	5
2010	1					1			1		1		4
2011			1									1	2
2012				1									1
2013	1	1	1		1			1		1			6
2014	1												1
2015			1	1								1	3
Всього	14	9	21	13	7	7	5	4	11	12	15	17	135

Таблиця 2.8

**Розподіл випадків туберкульозу органів дихання за календарними
місяцями**

Рік	Місяць												Всього за рік
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1988						1				1			2
1989		1			1	1			1		1		5
1990					1								1
1991	1												1
1992									1				1
1993		1	1									1	3
1994			2	2								1	5
1995						1							1
1996	1								1				2
1997	1	1											2
1998		1	1					1			1		4
1999	1	1										2	4
2000	1									1			2
2001	1		2	1									4
2002												1	1
2003	2		2										4
2004				1				1					2
2005		1	1					1					3
2006	2	1										1	4
2007											1	1	2
2008				1								1	2
2009	2		1						1			1	5
2010		1	1		1				1	1			5
2011			1	1	1					2	1	3	9
2012		1		1							1		3
2013	2	1		2						1		2	8
2014													-
2015			1	1									2
Всього	14	10	13	10	4	3	0	3	5	6	5	14	87

Розподіл випадків поєднаних та самостійних форм позагрудного туберкульозу за календарними місяцями представлені в таблицях 2.9 і 2.10.

Таблиця 2.9

Розподіл випадків поєднаних форм позагрудного туберкульозу за календарними місяцями

Рік	Місяць												Всього за рік
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1988			1						2	1	1		5
1989			2										2
1990							1					1	2
1991	1		1	2			1			1	1		7
1992	1									1	2	2	6
1993		1	1	1	1			1				3	8
1994			3	1	1	1			1	2	1		10
1995		1				1							2
1996	1	2	1							1	1	1	7
1997	1		1										2
1998			1			1							2
1999		1	1	1	1			1	1	1			7
2000	1		1		1							1	4
2001									1		1		2
2002						1		1	1		2		5
2003				1								1	2
2004												1	1
2005		1	1										2
2006	1			1		1			1	1			5
2007												1	1
2008	1			1			1		1				4
2009		2								1		1	4
2010						1							1
2011												1	1
2012				1									1
2013		1	1		1					1			4
2014													-
2015			1	1								1	3
Всього	7	9	16	10	5	6	3	3	8	10	9	14	100

Таблиця 2.10

**Розподіл випадків самостійних форм позагрудного туберкульозу за
календарними місяцями**

Рік	Місяць												Всього за рік
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1988			1										1
1989													-
1990													-
1991				1			1			1			3
1992					1				1				2
1993	1		1										2
1994			1										1
1995											1	1	2
1996												1	1
1997			1	1						1	1		4
1998					1						2		3
1999													-
2000						1			1		1		3
2001	1												1
2002													-
2003	1											1	2
2004													-
2005							1						1
2006													-
2007				1									1
2008													-
2009	1												1
2010	1								1		1		3
2011			1										1
2012													-
2013	1							1					2
2014	1												1
2015													-
Всього	7	-	5	3	2	1	2	1	3	2	6	3	35

Статистичну обробку матеріалів проводили за допомогою комп'ютерних програм Statistica 8.0 та Microsoft Excel 2007.

У випадку нормальності розподілу варіант для якісних даних обчислені відсотки (P) та їх похибки (m_p), для кількісних даних - середні арифметичні (M) та їх похибки (m). При відсутності «нормальності» розподілу обчислені медіани (Me) та їх 25% і 75% процентилі (25%, 75%).

Достовірність різниці між двома відносними показниками оцінювали за допомогою t -тесту, χ^2 – тесту або тесту Фішера, а між двома середніми величинами, отриманими із вибірок з кількістю спостережень 100 і більше варіант, – за допомогою t -тесту [95, 108, 174]. Для перевірки нормальності розподілу кількісних даних вибірок з числом спостережень до 100 одиниць застосовували критерії Колмогорова-Смірнова, Лілієфорда та Шапіро-Уїлка [26]. Враховуючи обмеженість кожного із критеріїв, не вважали досліджуваний розподіл нормальним, якщо хоча б один із цих критеріїв був достовірним ($p < 0,05$). Достовірність різниці між двома середніми величинами, отриманими із вибірок із числом варіант до 100, визначалась при нормальному розподілі за допомогою t -тесту, а при відсутності «нормальності розподілу» – U-критерію Манна-Уїтні [26]. Обчислення достовірності різниці між трьома і більше середніми, отриманими із незалежних вибірок, проводилось при нормальному розподілі за допомогою тесту ANOVA/MANOVA, при відсутності нормальності – за допомогою критерію Краскела-Уолліса [26]. Достовірність різниці між трьома і більше відносними показниками, визначалась за допомогою χ^2 – тесту [26]. При порівнянні пропорцій, обчислених на основі малої кількості спостережень або нульових даних використовувався точний тест Фішера із Metropolis алгоритмом [262].

Розроблена модель кількісної оцінки вираженості чинників, що сприяють розвитку і прогресуванню туберкульозу у дітей методом статистичного аналізу Вальда. З цією метою був застосований метод альтернативного послідовного аналізу Вальда, за допомогою якого сумуванням умовних величин, що

характеризують інформативність окремих показників, можна отримати конкретну інформацію для індивідуального прогнозу [31]. Розрахунок величини діагностичного коефіцієнту (ДК) здійснювали за формулою 2.1:

$$\text{ДК} = 10\lg (A/B) \quad 2.1$$

Примітки:

ДК - діагностичний коефіцієнт;

A - частота чинника у дітей з позагрудним туберкульозом, поєднаним зі специфічним ураженням органів дихання (основна група);

B - частота чинника у дітей з туберкульозом органів дихання (контрольна група).

Значення величини ДК можуть мати як додатній, так і від'ємний знак. При досягненні послідовного алгебричного сумування значень ДК порогової суми ± 13 балів рівень достовірності був 95,5 %, з достовірністю похибки ≤ 5 % ($p < 0,05$). Сприятливий перебіг захворювання прогнозується при значенні ДК -13 балів, несприятливий з розвитком ускладнень при значенні ДК $+13$ балів. Якщо сумарний показник ДК складає $+20$ або $+30$ балів, достовірність точного прогнозу досягає 99 % і 99,9 % відповідно. Якщо сума ДК знаходилась в межах від -13 до $+13$ робили висновок про недостатність наявної інформації для прийняття рішення із заданим рівнем помилок («невизначена відповідь»). За методикою Е. В. Гублера і А. А. Генкина [40] розраховували інформативність обраного чинника (I_j) за формулою 2.2:

$$I_j = 10\lg(A/B) * 0,5(A/B) \quad 2.2$$

Для остаточного відбору визначеного на попередньому етапі дослідження чинника і його значень розраховували інформаційну міру Кульбака [31, 40] за формулою 2.3.

$$I = \sum I_j \quad 2.3.$$

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

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПОЗАГРУДНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ

3.1. Структура та патоморфоз позагрудного туберкульозу, поєднаного зі специфічним ураженням органів дихання, у Львівській області в 1988-2015 роках.

Серед 1886 дітей, яких лікували з приводу локальних форм туберкульозу в спеціалізованому дитячому стаціонарі за період з 1988 по 2015 рр., позагрудний туберкульоз спостерігали у 7,3 % (138) дітей Львівської області.

На рисунку 3.1 представлена структура позагрудного туберкульозу у дітей Львівської області.

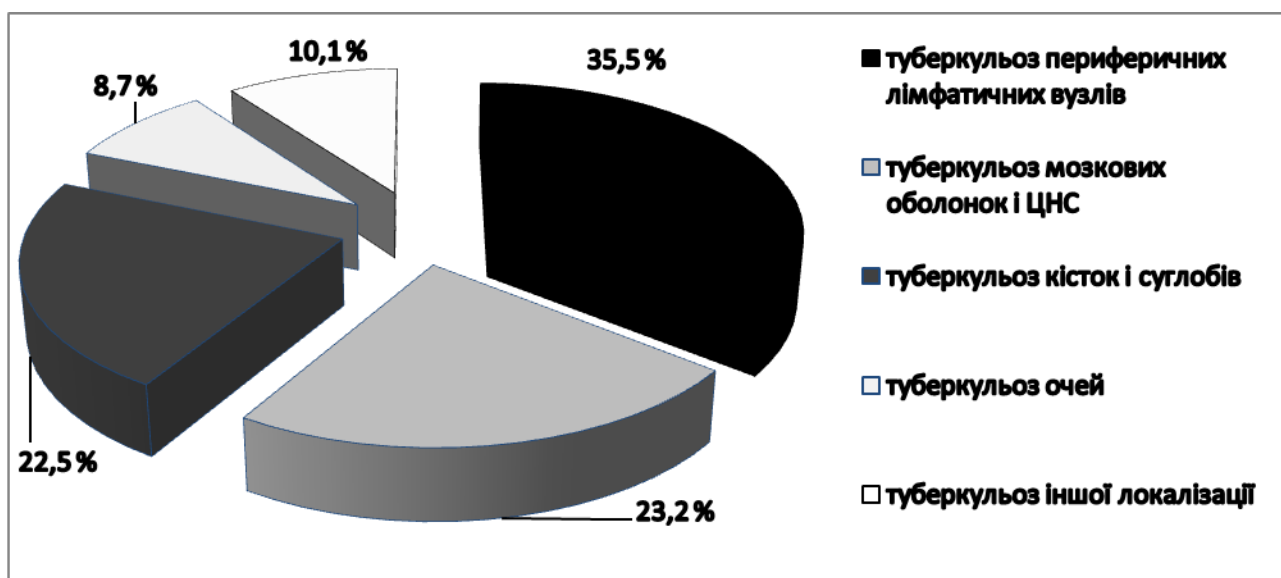


Рис. 3.1. Структура позагрудного туберкульозу у дітей Львівської області (%)

У структурі позагрудного туберкульозу переважав туберкульоз ПЛВ – 49 (35,5 %), туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС становив 32 (23,2 %), туберкульоз кісток і суглобів – 31 (22,5 %), туберкульоз очей – 12 (8,7 %), туберкульоз іншої локалізації – 14 (10,1 %). У структурі клінічних форм позагрудного туберкульозу іншої локалізації однакову кількість (по 4 - 2,9 %) становив туберкульоз кишок та нирок, однаковою була кількість туберкульозу шкіри і селезінки (по 3 - 2,2 %).

Питома вага позагрудного туберкульозу у III періоді була достовірно нижчою, ніж у I (21,0 % проти 48,6 %; $p < 0,001$) і дещо нижчою, ніж у II (21,0 % проти 30,4 %; $p > 0,05$) (табл. 3.1). Дещо нижчою була питома вага туберкульозу очей у III періоді, порівняно з II та I періодами (3,4 % проти 7,1 % та 11,9 %; $p > 0,05$). Водночас, туберкульоз кісток і суглобів у найбільшій кількості спостерігали у II періоді (28,6 %) і майже в однаковій кількості у I і III періодах (19,4 % і 20,7 %) ($p > 0,05$). Туберкульоз ПЛВ найчастіше діагностували у I періоді (40,3 %), а у II і III періодах його діагностували в однакових співвідношеннях (30,9 % і 31,0 %) ($p > 0,05$). Питома вага туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС (27,6 % проти 23,8 % і 20,9 %; $p > 0,05$) та туберкульозу іншої локалізації (17,2 % проти 9,5 % і 7,5 %; $p > 0,05$) у III періоді дещо зросла, порівняно з II і I періодами.

Таблиця 3.1

Питома вага різних клінічних форм позагрудного туберкульозу у дітей за періодами, що вивчали, %

Клінічні форми позагрудного туберкульозу (n - абс. чис.)	абс. / M ± m	Періоди		
		I (1988-1997 рр.)	II (1998-2007 рр.)	III (2008-2015 рр.)
Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів (n=49)	абс.	27	13	9
	M ± m	40,3 ± 6,0	30,9 ± 7,1	31,0 ± 8,7
Туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС (n=32)	абс.	14	10	8
	M ± m	20,9 ± 5,0	23,8 ± 6,6	27,6 ± 8,4
Туберкульоз кісток і суглобів (n=31)	абс.	13	12	6
	M ± m	19,4 ± 4,8	28,6 ± 7,0	20,7 ± 7,7
Туберкульоз очей (n=12)	абс.	8	3	1
	M ± m	11,9 ± 4,0	7,1 ± 4,0	3,4 ± 3,4
Туберкульоз іншої локалізації (n=14)	абс.	5	4	5
	M ± m	7,5 ± 3,2	9,5 ± 4,5	17,2 ± 7,1
Всього (n=138)	абс.	67	42	29
	M ± m	48,6 ± 4,3*	30,4 ± 3,9	21,0 ± 3,5*

Примітка.

* - різниця достовірна між показниками позагрудного туберкульозу III періоду щодо I, $p < 0,001$.

Встановлено, що поєднані форми позагрудного туберкульозу становлять 74,6 % (103). Найбільша питома вага, як поєднаних (49,5 %), так і самостійних (45,7 %) форм позагрудного туберкульозу була у I періоді, найменша – у III (20,4 % та 22,9 % відповідно) (рис. 3.2).

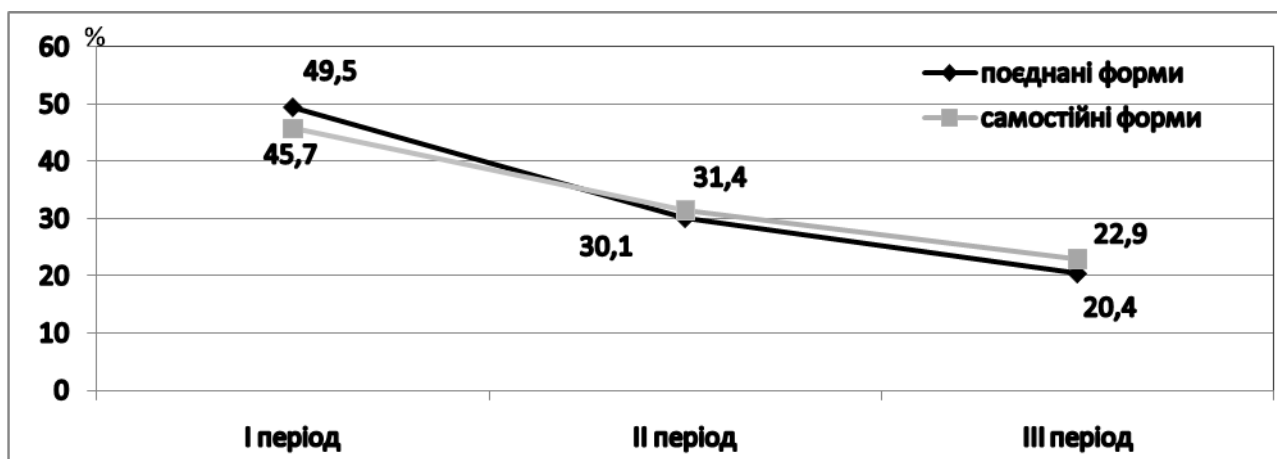


Рис. 3.2. Розподіл поєднаних і самостійних форм позагрудного туберкульозу за періодами, що вивчали (%)

З рисунка 3.3 видно, що найбільша (60,5 %) питома вага поєднаних форм туберкульозу ПЛВ у I періоді, найменша (18,4 %) - у III. Самостійні форми найбільше виявляли у II періоді (45,5 %), найменше - у III (18,2 %).

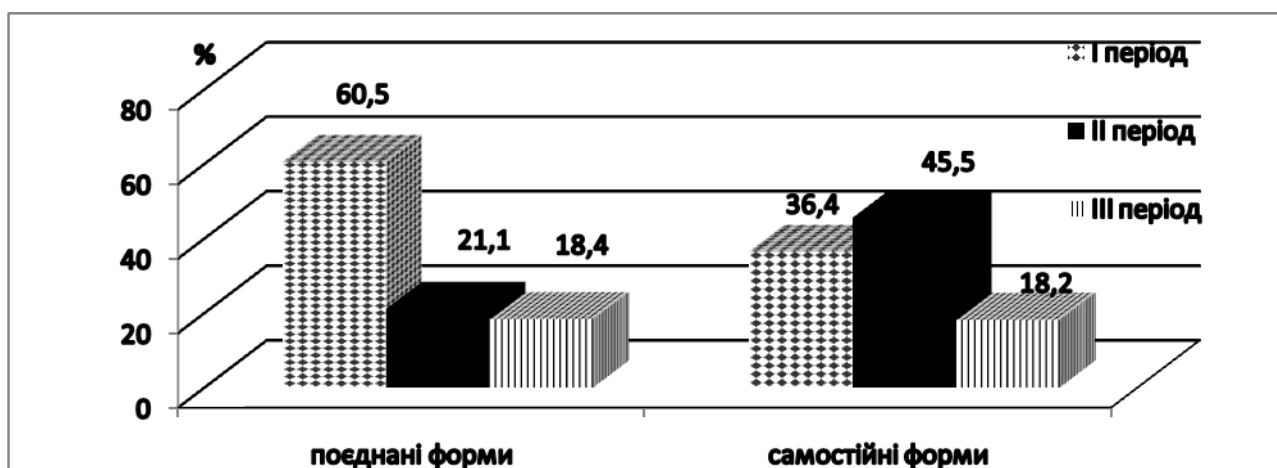


Рис. 3.3. Розподіл поєднаних і самостійних форм туберкульозу периферичних лімфатичних вузлів за періодами, що вивчали (%)

Найменша питома вага (19,2 %) поєднаних форм туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС була у III періоді, а у I і II періодах вона була майже однакова (42,3 % і 38,5 %). Самостійні форми у I і III періодах були в однакових співвідношеннях (50,0 %), а у II - не спостерігалися (рис. 3.4).

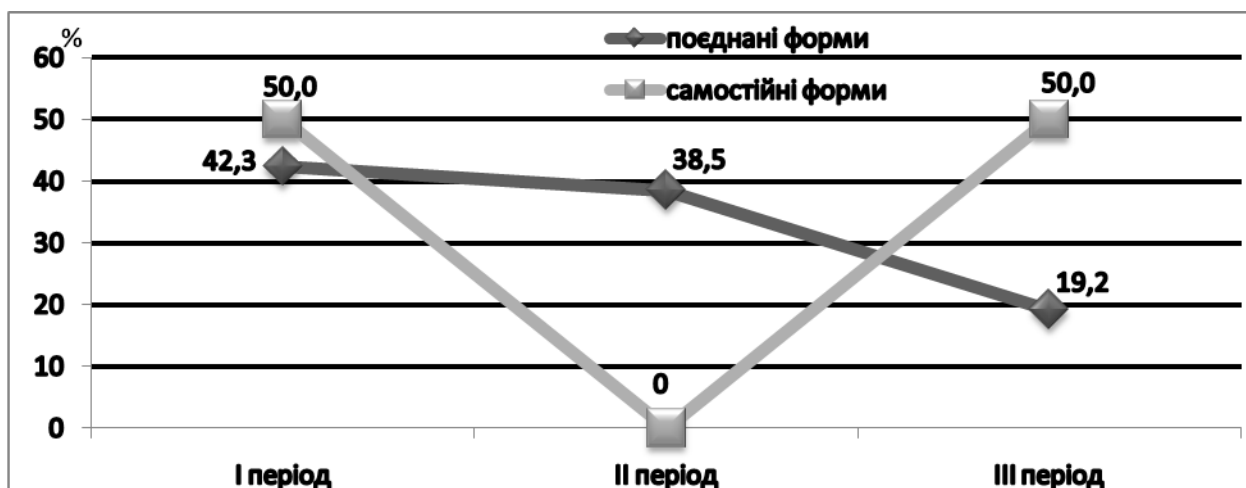


Рис. 3.4. Розподіл поєднаних і самостійних форм туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС за періодами, що вивчали (%)

Розподіл поєднаних і самостійних форм туберкульозу кісток і суглобів за періодами представлено на рисунку 3.5.

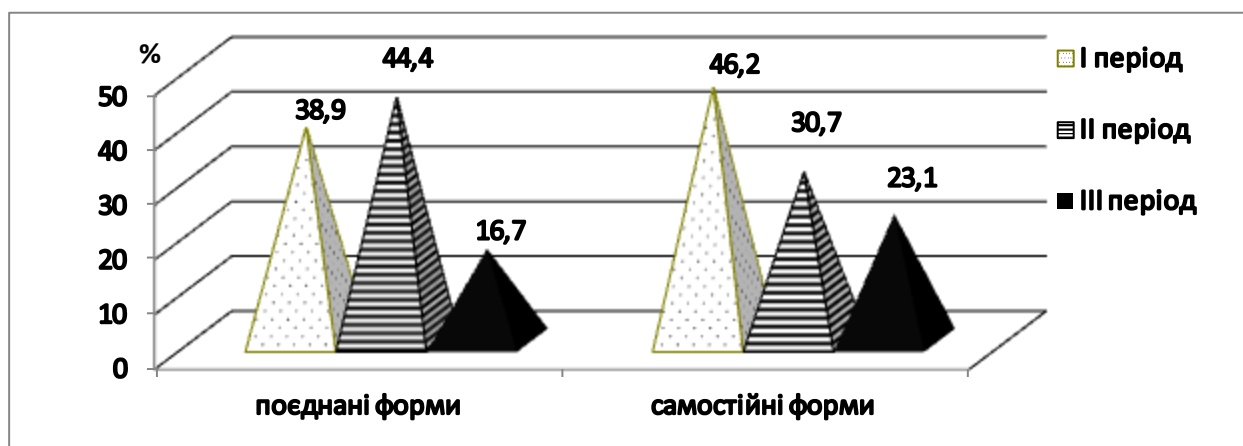


Рис. 3.5. Розподіл поєднаних і самостійних форм туберкульозу кісток і суглобів за періодами, що вивчали (%)

Питома вага поєднаних форм туберкульозу кісток і суглобів у I і II періодах відрізнялася не суттєво (38,9 % та 44,4 %) і найнижчою була у III

періоді (16,7 %). Питома вага самостійних форм найвищою була у I періоді (46,2 %), найнижчою – у III (23,1 %).

З рисунка 3.6 видно, що найчастіше поєднані форми туберкульозу очей виявляли у I періоді (77,8 %), у II і III періодах питома вага їх була в однакових співвідношеннях (по 11,1 %). Самостійні форми частіше виявляли в II періоді (66,7 %), а в III - не виявляли.

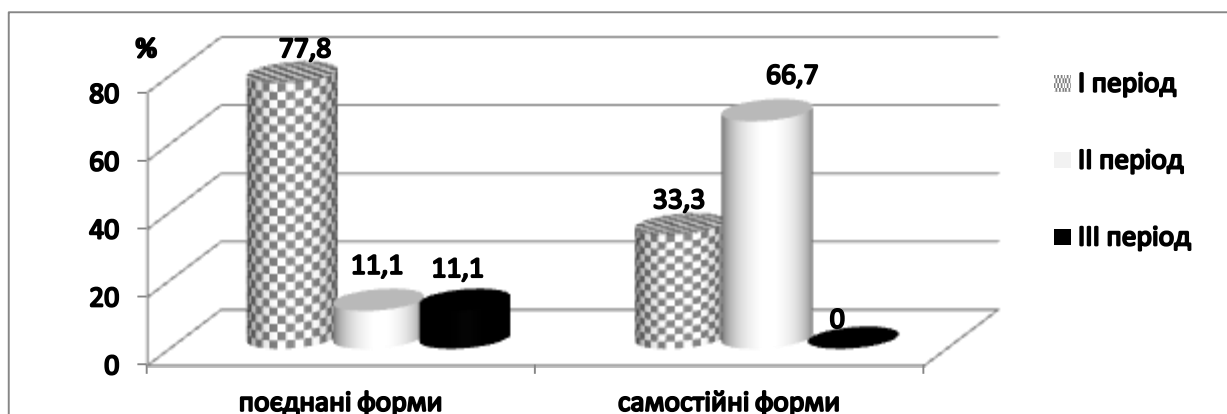


Рис. 3.6. Розподіл поєднаних і самостійних форм туберкульозу очей за періодами, що вивчали (%)

Питома вага поєднаних форм позагрудного туберкульозу іншої локалізації найбільшою була у III періоді (41,7 %), найменшою - у I (25,0 %). Самостійні форми спостерігали лише у I періоді (рис. 3.7).

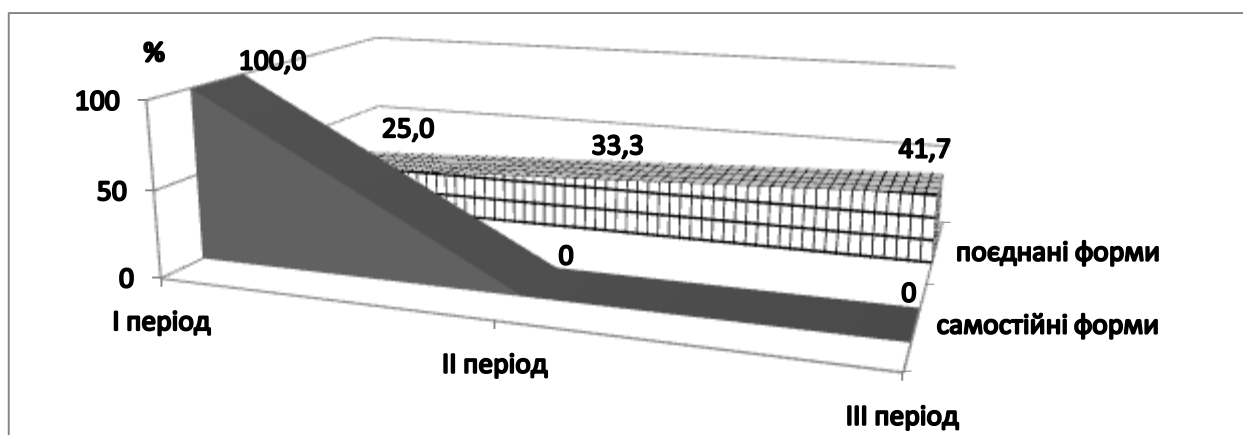


Рис. 3.7. Розподіл поєднаних і самостійних форм позагрудного туберкульозу іншої локалізації за періодами, що вивчали (%)

Отже, за нашими даними у 2008-2015 рр., порівняно з 1988-1997 рр. питома вага туберкульозу ПЛВ, туберкульозу очей зменшилася, питома вага туберкульозу кісток і суглобів залишилася на рівні 1988-1997 рр., а питома вага вага туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС і туберкульозу іншої локалізації збільшилася.

Поєднані форми позагрудного туберкульозу становили 74,6 %. У 2008-2015 рр., порівняно з 1988-1997 рр. питома вага їх дещо зменшилася. Однак, питома вага поєднаних форм туберкульозу очей у 2008-2015 рр. залишилася на рівні 1998-2007 рр. Проте, у 2008-2015 рр. у чотирьох дітей з туберкульозом ПЛВ виявлено тяжкий перебіг хвороби. У трьох із них діагностовано міліарний туберкульоз легень, а в однієї дитини - туберкульозний менінгоенцефаліт. Двоє дітей раннього віку (одна дитина з туберкульозним менінгоенцефалітом, інша - з міліарним туберкульозом легень) померли. Крім того, незважаючи на те, що у 2008-2015 рр., порівняно з 1988-1997 рр., питома вага поєднаних форм туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС зменшилась, у трьох випадках хвороба завершилась летально. Слід, відмітити, що незважаючи на зменшення туберкульозу кісток і суглобів у 2008-2015 рр., у дитини віком 1 рік 2 місяці, в якій туберкульоз кульшового суглобу був поєднаний з двобічним ураженням ВГЛВ, туберкульозом мозкових оболонок, органу зору та шийних лімфатичних вузлів, процес завершився летально. Поєднані форми туберкульозу іншої локалізації виявляли у всіх періодах і найбільша їх кількість була у 2008-2015 рр., самостійні форми були лише у 1988-1997 рр. Туберкульоз шкіри в 2008-2015 рр. не спостерігали. Крім того, такі клінічні форми позагрудного туберкульозу, як туберкульоз кишок і нирок у 2008-2015 рр. поєднувалися з ураженням інших органів, в тому числі з міліарним туберкульозом легень.

Важливо, що у 1988-1997 рр. позагрудний туберкульоз у 19,6 % поєднувався з туберкульозом органів дихання у фазах зворотного розвитку, у 1998-2007 рр. - у 12,9 %, у 2008-2015 рр. - у 23,8 % випадків, що свідчило про

пізнє виявлення туберкульозу органів дихання і в подальшому призвело до розвитку позагрудного туберкульозу.

Таким чином, за останні 28 років позагрудний туберкульоз у дітей Львівської області зазнав патоморфозу. Відбулося вдвічі зниження питомої ваги позагрудного туберкульозу, зниження туберкульозу ПЛВ і очей та поєднаних форм туберкульозу. Водночас, відсоток туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС та туберкульозу іншої локалізації дещо підвищився. Однак, поєднані форми туберкульозу очей у 2008-2015 рр. залишилися на рівні 1998-2007 рр., а туберкульозу шкіри та самостійних форм туберкульозу очей - не спостерігали. Проте, позагрудний туберкульоз у 6,8 % випадках поєднувався з міліарним туберкульозом легень, а в 5,8 % випадках процес завершився летально, причому 4,9 % із них - за останні роки. Відмічено, що останніми роками позагрудний туберкульоз частіше, ніж в попередні роки, поєднувався з туберкульозом органів дихання у фазах зворотного розвитку. Вищенаведене свідчить, про погіршення структури клінічних форм туберкульозу у дітей, що виражається його прогресуванням з ураженням позагрудних органів та летальним завершенням процесу і зумовлює необхідність інтенсифікації серед дитячого населення соціальних, профілактичних і лікувальних заходів.

3.2. Особливості клінічного перебігу позагрудного туберкульозу

Особливості клінічного перебігу туберкульозу ПЛВ, поєднаного з туберкульозом органів дихання, у дітей. Встановлено, що із 138 дітей, в яких діагностовано позагрудний туберкульоз, туберкульоз ПЛВ становив 49 (35,5 %). У 38 (77,6 %) дітей туберкульоз ПЛВ поєднувався з туберкульозом органів дихання (основна група). Самостійних форм туберкульозу ПЛВ було 11 (22,4 %) випадків (контрольна група 1). У 93 дітей спостерігали туберкульоз органів дихання (контрольна група 2).

Із клінічних форм туберкульозу органів дихання, з яким поєднувався туберкульоз ПЛВ, туберкульоз ВГЛВ становив 31 (81,6 %), ПТК – 4 (10,5 %), міліарний туберкульоз легень – 3 (7,9 %) випадків (рис. 3.8).

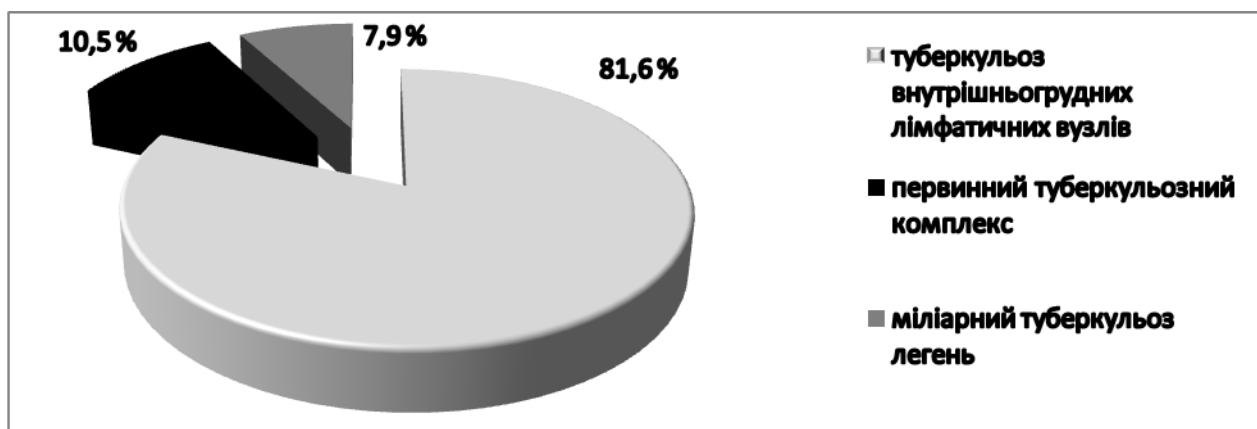


Рис. 3.8. Структура клінічних форм туберкульозу органів дихання, поєднаного з туберкульозом периферичних лімфатичних вузлів (%)

Порівнюючи випадки туберкульозу ВГЛВ за фазою патологічного процесу у дітей основної і контрольної групи 2, достовірної різниці між ними не виявлено (табл. 3.2). У дітей основної групи достовірно частіше, ніж у дітей контрольної групи 2, було зареєстроване двобічне ураження ВГЛВ (64,5 % проти 21,2 %; $p < 0,001$). Частота уражень бронхопульмональних лімфатичних вузлів була достовірно меншою серед дітей основної, ніж у дітей контрольної групи 2 (71,0 % проти 89,4 %; $p < 0,05$). Парааортальні (19,4 %) і біфуркаційні (3,2 %) лімфатичні вузли були уражені лише у дітей основної групи. Отже, при поєднаних формах туберкульозу ВГЛВ, порівняно з туберкульозом органів дихання, відмічали більшу різноманітність уражених ВГЛВ та достовірно частіше їх двобічне ураження, а у 16,1 % туберкульоз ВГЛВ був у фазі зворотного розвитку.

Таблиця 3.2

Характеристика випадків туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів у дітей основної та контрольної групи 2, %

Характеристика туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	Основна група (n=31)		Контрольна група 2 (n=66)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Розподіл випадків за фазою патологічного процесу				
Фаза інфільтрації	25	80,6 ± 7,1	52	78,8 ± 5,0
Фаза інфільтрації і засівання	1	3,2 ± 3,1	0	0
Фаза ущільнення	1	3,2 ± 3,1	10	15,2 ± 4,4
Фаза звапнення і кальцинації	4	12,9 ± 6,0	4	6,0 ± 2,9
Розподіл випадків за однобічним і двобічним ураженням				
Однобічне ураження	11	35,5 ± 8,6*	52	78,8 ± 5,0*
Двобічне ураження	20	64,5 ± 8,6*	14	21,2 ± 5,0*
Розподіл випадків за локалізацією специфічного процесу в лімфатичних вузлах				
Бронхопульмональні	22	71,0 ± 8,1#	59	89,4 ± 3,8#
Біфуркаційні	1	3,2 ± 3,1	0	0
Паратрахеальні	2	6,4 ± 4,4	3	4,5 ± 2,6
Парааортальні	6	19,4 ± 7,1	0	0

Примітки:

1. * – різниця достовірна щодо показників основної і контрольної групи 2, $p < 0,001$;
2. # - різниця достовірна щодо показників основної і контрольної групи 2, $p < 0,05$.

Порівнюючи випадки ПТК за фазою патологічного процесу в дітей основної і контрольної групи 2, достовірної різниці між ними не виявлено (табл. 3.3). Найчастіше у цих дітей ПТК був у фазі інфільтрації (75,0 % проти 74,1 %; $p > 0,05$).

Таблиця 3.3

Характеристика випадків первинного туберкульозного комплексу за фазою патологічного процесу у дітей основної та контрольної групи 2, %

Фаза патологічного процесу	Основна група (n=4)		Контрольна група 2 (n=27)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Фаза інфільтрації	3	75,0 ± 25,0	20	74,1 ± 8,6
Фаза інфільтрації і засівання	1	25,0 ± 25,0	0	0
Фаза розпаду	0	0	2	7,4 ± 5,1
Фаза неповного ущільнення	0	0	1	3,7 ± 3,7
Фаза звапнення і кальцинації	0	0	4	14,8 ± 7,0

Слід відмітити, що у двох дітей хвороба завершилася летально, в однієї дитини віком 4,5 місяці з ураженням мезентеріальних і пахвових лімфатичних вузлів, поєднаних з міліарним туберкульозом легень та в іншій дитини, віком 2,5 роки, зі специфічним процесом у мезентеріальних лімфатичних вузлах, поєднаних з ПТК і туберкульозом мозкових оболонок і ЦНС.

Крім того, в дитини 9-ти років туберкульозний процес у пахвових лімфатичних вузлах, поєднаний з міліарним туберкульозом легень, розвинувся на тлі імунодефіцитного стану у ВІЛ-інфікованої дитини.

Отже, при туберкульозі ПЛВ, поєднаному з туберкульозом органів дихання, у структурі його клінічних форм переважав туберкульоз ВГЛВ. При цьому, порівняно з туберкульозом органів дихання, виявляли більшу кількість уражених ВГЛВ, достовірно частіше їх двобічне ураження, тяжчий перебіг з генералізацією процесу у вигляді засівання і міліарного туберкульозу легень та ураження кількох органів.

У 34,7 % дітей специфічний процес локалізувався у шийних лімфатичних вузлах, у 26,6 % - в пахвових, в однаковій кількості (по 16,3 %) в підщелепних і мезентеріальних та по 2,0 % - в пахвинних, шийних і мезентеріальних, та пахвових і мезентеріальних (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Різновидність локалізації специфічного процесу в периферичних лімфатичних вузлах у дітей основної і контрольної групи 1, %

Локалізація специфічного процесу в периферичних лімфатичних вузлах	Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів					
	Основна група (n=38)		Контрольна група 1 (n=11)		Всього (n=49)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Шийні	13	34,2 ± 7,7	4	36,4 ± 15,2	17	34,7 ± 6,8
Пахвові	10	26,3 ± 7,1	3	27,3 ± 14,1	13	26,6 ± 6,3
Підщелепні	8	21,1 ± 6,6	0	0	8	16,3 ± 5,3
Мезентеріальні	4	10,5 ± 5,0	4	36,4 ± 15,2	8	16,3 ± 5,3
Пахвинні	1	2,6 ± 2,6	0	0	1	2,0 ± 2,0
Шийні і мезентеріальні	1	2,6 ± 2,6	0	0	1	2,0 ± 2,0
Пахвові і мезентеріальні	1	2,6 ± 2,6	0	0	1	2,0 ± 2,0

Частота уражень специфічним процесом шийних та пахвових лімфатичних вузлів в основній і контрольній групі 1 була майже однакова, мезентеріальних - дещо нижчою. Однак, лише у дітей основної групи у 21,1 % випадків були уражені підщелепні лімфатичні вузли, у 2,6 % - пахвинні і в такій ж кількості - шийні і мезентеріальні та пахові і мезентеріальні.

Найчастіше (51,0 %) виявляли поодинокі ПЛВ, значно рідше (16,3 %) - кілька поодиноких, у 20,4 % виявлено конгломерати лімфатичних вузлів, і у 12,2 % лімфатичні вузли були розташовані ланцюжком (табл. 3.5). Слід зауважити, що у хворих основної групи дещо частіше, ніж контрольної групи 1, виявляли схильність до утворення конгломератів (21,0 % проти 18,2 %) та випадки розташування лімфатичних вузлів ланцюжком (13,2 % проти 9,1 %). Отже, при поєднаному туберкульозі ПЛВ, порівняно з самотійним туберкульозом ПЛВ, виявляли більшу різновидність уражених ПЛВ, ураження кількох їхніх груп, схильність до утворення конгломератів і розташування уражених лімфатичних вузлів ланцюжком.

Таблиця 3.5

Характер уражених периферичних лімфатичних вузлів у дітей основної і контрольної групи 1, %

Характер уражених лімфатичних вузлів	Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів					
	Основна група (n=38)		Контрольна група 1 (n=11)		Всього (n=49)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Поодинокі	19	50,0 ± 8,1	6	54,5 ± 15,7	25	51,0 ± 7,1
Декілька поодиноких	6	15,8 ± 5,9	2	18,2 ± 12,2	8	16,3 ± 5,3
Конгломерат	8	21,0 ± 6,6	2	18,2 ± 12,2	10	20,4 ± 5,6
Ланцюжком	5	13,2 ± 5,5	1	9,1 ± 9,1	6	12,2 ± 4,7

Порівнюючи варіанти перебігу хвороби у дітей основної і контрольних груп 1 і 2, достовірної різниці між ними не виявлено (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Частота варіантів перебігу туберкульозу у дітей основної та контрольних групах 1 і 2, %

Перебіг хвороби	Основна група (n=38)		Контрольна група 1 (n=11)		Контрольна група 2 (n=93)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Гострий	12	31,6 ± 7,5	5	45,5 ± 15,7	19	20,4 ± 4,2
Безсимптомний	1	2,6 ± 2,6	0	0	19	20,4 ± 4,2
Малосимптомний	14	36,8 ± 7,8	2	18,2 ± 12,2	40	43,0 ± 5,1
Підгострий	6	15,8 ± 5,9	2	18,2 ± 12,2	15	16,1 ± 3,8
Хронічний	5	13,2 ± 5,5	2	18,2 ± 12,2	0	0

Для вивчення клінічних ознак в основній і контрольних групах 1, 2 проведено їх порівняльну оцінку (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Порівняльна оцінка клінічних ознак у дітей основної та контрольних груп 1, 2, %

Клінічні ознаки	Основна група (n=38)		Контрольна група 1 (n=11)		Контрольна група 2 (n=93)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Скарги були	37	97,4 ± 2,6*	11	100	74	79,6 ± 4,2*
Інтоксикаційний синдром	20	52,6 ± 8,1	8	72,7 ± 14,1	59	63,4 ± 5,0
Температура тіла	12	31,6 ± 7,5	5	45,5 ± 15,7	41	44,1 ± 5,1
- фебрильна	6	50,0 ± 15,1	2	40,0 ± 24,5	17	41,5 ± 7,7
- субфебрильна	6	50,0 ± 15,1	3	60,0 ± 24,5	24	58,5 ± 7,7
Загальна слабкість	5	13,2 ± 5,5	1	9,1 ± 9,1	23	24,7 ± 4,5
Відсутність апетиту	3	7,9 ± 4,4	3	27,3 ± 14,1	19	20,4 ± 4,2
Втрата маси тіла	1	2,6 ± 2,6	1	9,1 ± 9,1	4	4,3 ± 2,1
Біль голови	2	5,3 ± 3,6	0	0	6	6,5 ± 2,6
Біль у животі	2	5,3 ± 3,6	4	36,4 ± 15,2	0	0
Нічна пітливість	5	13,2 ± 5,5	1	9,1 ± 9,1	8	8,6 ± 2,9
Бронхолегеневий синдром	9	23,7 ± 6,9*	3	27,3 ± 14,1	58	62,4 ± 5,0*
Кашель	9	23,7 ± 6,9	3	27,3 ± 14,1	53	57,0 ± 5,1
- покашлювання	2	5,3 ± 3,6	2	18,2 ± 12,2	18	34,0 ± 4,9
- сухий, нападоподібний	4	10,5 ± 5,0	1	9,1 ± 9,1	10	18,9 ± 4,1
- малопродуктивний	1	2,6 ± 2,6	0	0	14	26,4 ± 4,6
- вологий (продуктивний)	2	5,3 ± 3,6	0	0	11	20,7 ± 4,2
Задихка	3	7,9 ± 4,4	0	0	9	9,7 ± 3,1
Біль у грудній клітці	1	2,6 ± 2,6	0	0	15	16,1 ± 3,8

Примітка.

* - різниця достовірна щодо показників основної та контрольної групи 2, p<0,05.

Встановлено достовірну різницю наявності скарг в основній групі, порівняно з контрольною групою 2 (97,4 % проти 79,6 %; $p < 0,05$) і майже однакова наявність скарг була порівняно з контрольною групою 1 (97,4 % проти 100 %). Інтоксикаційний синдром в основній і контрольних групах 1, 2 (52,6 % проти 72,7 % і 63,4 %) істотно не відрізнявся. Бронхолегеневий синдром в основній групі, порівняно з контрольною групою 2, спостерігався достовірно рідше (23,7 % проти 62,4 %; $p < 0,05$), а з контрольною групою 1, істотно не відрізнявся (23,7 % проти 27,3 %). Інші клінічні ознаки суттєво не відрізнялися або спостерігалися в поодиноких випадках.

Порівнюючи локальні ознаки у дітей основної і контрольної групи 1, встановлено, що у дітей основної групи дещо частіше виявляли збільшення ПЛВ (81,6 % проти 63,6 %; $p > 0,05$), і лише у дітей основної групи відмічали локальний біль (29,0 %) та флуктуацію (5,3 %).

В основній групі виявляли тяжкий стан (7,9 %) дітей, який не відмічали в контрольних групах 1, 2 (рис. 3.9). Стан середньої тяжкості (13,2 % проти 9,1 % і 10,8 %; $p > 0,05$) і задовільний стан (78,9 % проти 90,9 % і 89,2 %; $p > 0,05$) дітей в основній і в контрольних групах 1, 2 істотно не відрізнялися.



Рис. 3.9. Частота варіантів стану дітей основної і контрольних груп 1, 2 при вступі до спеціалізованого стаціонару (%)

У трьох дітей основної і в однієї дитини контрольної групи 1 туберкульоз ПЛВ ускладнився абсцесом. У 36,7 % дітей було проведено оперативне

втручання, яке дещо частіше виконували у дітей контрольної групи 1, ніж у дітей основної (45,5 % проти 34,2 %; $p > 0,05$).

Таким чином, у структурі позагрудного туберкульозу, туберкульоз ПЛВ становив 35,5 %. У 77,6 % дітей він поєднувався з туберкульозом органів дихання, при цьому переважав (81,6 %) туберкульоз ВГЛВ, який у 16,1 % випадків був у фазі зворотного розвитку. У 7,9 % був міліарний туберкульоз легень. Особливостями поєданого туберкульозу ПЛВ, порівняно з туберкульозом органів дихання, є більша кількість уражених ВГЛВ і достовірно частіше їх двобічне ураження, тяжкий перебіг хвороби з генералізацією процесу у вигляді засівання і міліарним туберкульозом легень, що у двох випадках призвело до смерті. Особливостями поєданого туберкульозу ПЛВ, порівняно з самотійним, є більша різноманітність уражених ПЛВ, ураження кількох їхніх груп, наявність локального болю і флюктуації, схильність до утворення конгломератів і розташування уражених лімфатичних вузлів ланцюжком.

Особливості клінічного перебігу туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС, поєданого з туберкульозом органів дихання. Встановлено, що із 138 дітей із позагрудним туберкульозом туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС становив 23,2 %. У 26 (81,3 %) випадків туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС був поєднаний з туберкульозом органів дихання (основна група), у 18,7 % перебігав як самотійна форма (контрольна група 1). У 93 дітей спостерігали туберкульоз органів дихання (контрольна група 2).

Із клінічних форм туберкульозу органів дихання, з яким поєднувався туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС (рис. 3.10) переважав туберкульоз ВГЛВ - 53,8 %, ПТК становив 38,5 %, міліарний туберкульоз легень - 7,7 %.

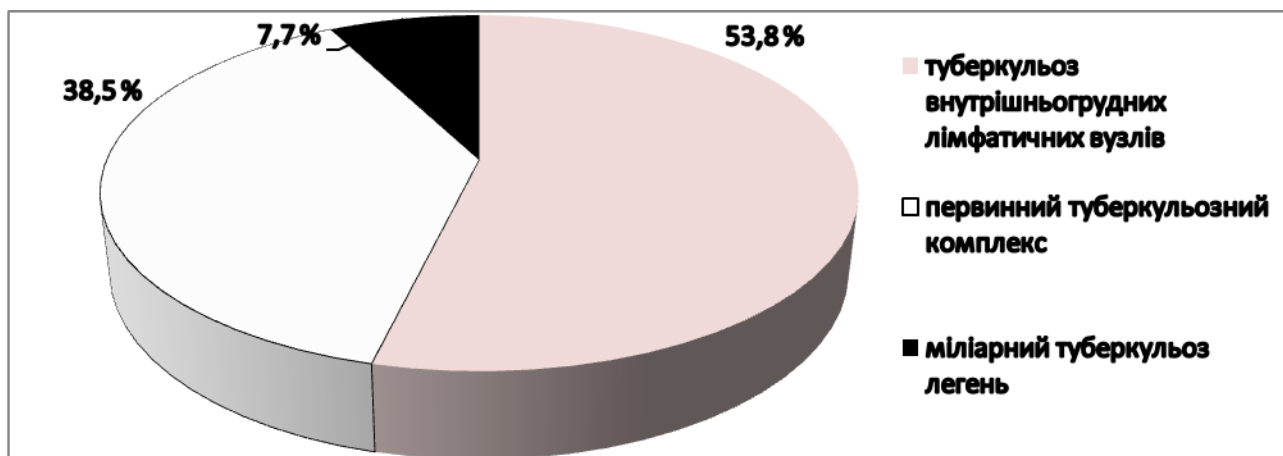


Рис. 3.10. Структура клінічних форм туберкульозу органів дихання, поєднаного з туберкульозом мозкових оболонок і ЦНС (%)

Порівнюючи випадки туберкульозу ВГЛВ за фазою патологічного процесу у дітей основної і контрольної групи 2 (табл. 3.8), достовірної різниці між ними не виявлено (64,3 % проти 78,8 %; $p > 0,05$). Фазу інфільтрації і засівання виявляли лише у дітей основної групи (35,7 %), фазу неповного ущільнення (15,2 %) та звапнення і кальцинації (6,0 %) - лише у контрольній групі 2.

Таблиця 3.8

Характеристика випадків туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів у дітей основної та контрольної групи 2, %

Характеристика туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	Основна група (n=14)		Контрольна група 2 (n=66)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Розподіл випадків за фазою патологічного процесу				
Фаза інфільтрації	9	64,3 ± 13,3	52	78,8 ± 5,0
Фаза інфільтрації і засівання	5	35,7 ± 13,3	0	0
Фаза ущільнення	0	0	10	15,2 ± 4,4
Фаза звапнення і кальцинації	0	0	4	6,0 ± 2,9
Розподіл випадків за однобічним і двобічним ураженням				
Однобічне ураження	9	64,3 ± 13,3	52	78,8 ± 5,0
Двобічне ураження	5	35,7 ± 13,3	14	21,2 ± 5,0
Розподіл випадків за локалізацією специфічного процесу в лімфатичних вузлах				
Бронхопульмональні	12	85,7 ± 9,7	59	89,4 ± 3,8
Паратрахеальні	2	14,3 ± 9,7	3	4,5 ± 3,8

Двобічне ураження ВГЛВ дещо частіше (35,7 % проти 21,2 %; $p>0,05$) виявляли в основній групі. Частота уражень бронхопульмональних (85,7 % проти 89,4 %; $p>0,05$) і паратрахеальних (14,3 % проти 4,5 %; $p>0,05$) ВГЛВ у досліджуваних групах істотно не відрізнялася.

Порівнюючи ПТК у фазі інфільтрації у дітей основної і контрольної групи 2 (табл. 3.9), достовірної різниці між ними не виявлено (20,0 % проти 74,1 %). Фазу інфільтрації і засівання виявляли лише у дітей основної групи (80,0 %), фазу розпаду (7,4 %), неповного ущільнення (3,7 %) та звапнення і кальцинації (14,8 %) - лише у контрольній групі 2.

Таблиця 3.9

Характеристика випадків первинного туберкульозного комплексу за фазою патологічного процесу у дітей основної та контрольної групи 2, %

Фаза патологічного процесу	Основна група (n=10)		Контрольна група 2 (n=27)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Фаза інфільтрації	2	$20,0 \pm 13,3$	20	$74,1 \pm 8,6$
Фаза інфільтрації і засівання	8	$80,0 \pm 13,3$	0	0
Фаза розпаду	0	0	2	$7,4 \pm 5,1$
Фаза неповного ущільнення	0	0	1	$3,7 \pm 3,7$
Фаза звапнення і кальцинації	0	0	4	$14,8 \pm 7,0$

Отже, при туберкульозі мозкових оболонок і ЦНС, поєднаному з туберкульозом органів дихання, туберкульоз ВГЛВ і ПТК були лише у фазі інфільтрації. Дещо частіше відмічали двобічне ураження ВГЛВ та тяжкий перебіг хвороби з генералізацією процесу у вигляді засівання і міліарного туберкульозу легень.

У структурі туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС туберкульозний менінгоенцефаліт становив 71,9 %, базилярна форма менінгіту - 28,1 % (табл. 3.10). У дітей основної (69,2 %) і контрольної групи 1 (83,3 %) переважав менінгоенцефаліт. Отже, у структурі туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС туберкульозний менінгоенцефаліт діагностували у 2,5 рази частіше, ніж базилярну форму.

Таблиця 3.10

**Розподіл клінічних форм туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС у дітей
основної і контрольної групи 1, %**

Клінічні форми туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС	Туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС					
	Основна група (n=26)		Контрольна група 1 (n=6)		Всього (n=32)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Менінгоенцефаліт	18	69,2±9,2	5	83,3 ± 16,7	23	71,9 ± 7,9
Базилярна форма менінгіту	8	30,8±9,2	1	16,7 ± 16,7	9	28,1 ± 7,9

Базилярна форма менінгіту дещо частіше, ніж менінгоенцефаліт (табл. 3.11), була поєднана з туберкульозом ВГЛВ (75,0 % проти 44,4 %; $p>0,05$). Менінгоенцефаліт дещо частіше, ніж базилярна форма менінгіту поєднувався з ПТК (50,0 % проти 12,5 %; $p>0,05$), і по одному випадку менінгоенцефаліт і базилярна форма менінгіту поєднувалися з міліарним туберкульозом легень (5,6 % проти 12,5 %; $p>0,05$).

Таблиця 3.11

**Розподіл клінічних форм туберкульозу органів дихання у дітей з
туберкульозом мозкових оболонок і ЦНС, %**

Клінічні форми туберкульозу органів дихання	Туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС					
	менінгоенцефаліт (n=18)		базилярна форма менінгіту (n=8)		Всього (n=26)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	8	44,4 ± 12,1	6	75,0 ± 16,4	14	53,8 ± 10,0
Первинний туберку- льозний комплекс	9	50,0 ± 12,1	1	12,5 ± 12,5	10	38,5 ± 9,7
Міліарний туберкульоз легень	1	5,6 ± 5,6	1	12,5 ± 12,5	2	7,7 ± 5,3

Порівнюючи варіанти перебігу хвороби у дітей основної і контрольних груп 1 і 2 (табл. 3.12), гострий перебіг достовірно частіше спостерігали в основній групі (77,0 % проти 20,4 %; $p<0,001$), між іншими варіантами перебігу хвороби достовірної різниці не виявлено. Отже, при поєднаних формах туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС переважав гострий перебіг, який спостерігали достовірно частіше, ніж при туберкульозі органів дихання.

Таблиця 3.12

**Частота варіантів перебігу туберкульозу у дітей основної та контрольних
групах 1 і 2, %**

Перебіг хвороби	Основна група (n=26)		Контрольна група 1 (n=6)		Контрольна група 2 (n=93)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Гострий	20	77,0 ± 8,4*	3	50,0 ± 22,4	19	20,4 ± 4,2*
Безсимптомний	0	0	0	0	19	20,4 ± 4,2
Малосимптомний	0	0	2	33,3 ± 21,1	40	43,0 ± 5,1
Підгострий	6	23,1 ± 8,4	1	16,7 ± 16,7	15	16,1 ± 3,8

Примітка. * - різниця достовірна щодо показників основної і контрольної групи 2 $p < 0,001$.

Для вивчення клінічних ознак у дітей основної і контрольних груп 1, 2 проведено їх порівняльну оцінку в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

**Порівняльна оцінка клінічних ознак у дітей основної та контрольних
груп 1 і 2, %**

Клінічні ознаки	Основна група (n=26)		Контрольна група 1 (n=6)		Контрольна група 2 (n=93)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Скарги були	26	100	6	100	74	79,6 ± 4,2
Інтоксикаційний синдром	25	96,2 ± 3,8*	4	66,7 ± 21,1	59	63,4 ± 5,0*
Температура тіла	20	76,9 ± 8,4*	4	66,7 ± 21,1	41	44,1 ± 5,1*
- фебрильна	18	90,0 ± 6,9*	4	66,7 ± 21,1	17	41,5 ± 7,7*
- субфебрильна	2	10,0 ± 6,9	0	0	24	58,5 ± 7,7
Загальна слабкість	8	30,8 ± 9,2	1	16,7 ± 16,7	23	24,7 ± 4,5
Відсутність апетиту	4	15,4 ± 7,2	1	16,7 ± 16,7	19	20,4 ± 4,2
Втрата маси тіла	3	11,5 ± 6,4	0	0	4	4,3 ± 2,1
Непритомність	3	11,5 ± 6,4	0	0	0	0
Біль голови	10	38,5 ± 9,7	5	83,3 ± 16,7	6	6,5 ± 2,6
Блювання	15	57,7 ± 9,9	4	66,7 ± 21,1	5	5,4 ± 2,3
Бронхолегеневий синдром	6	23,1 ± 8,4	3	50,0 ± 22,4	58	62,4 ± 5,0
Кашель	6	23,1 ± 8,4	3	50,0 ± 22,4	53	57,0 ± 5,1
- покашлювання	3	50,0 ± 22,4	2	33,3 ± 21,1	18	34,0 ± 4,9
- сухий, нападopodobний	1	16,7 ± 16,7	0	0	10	18,9 ± 4,1
-малопродуктивний	1	16,7 ± 16,7	1	16,7 ± 16,7	14	26,4 ± 4,6
-вологий (продуктивний)	1	16,7 ± 16,7	0	0	11	20,7 ± 4,2
Задишка	1	3,8 ± 3,8	0	0	9	9,7 ± 3,1
Біль у грудній клітці	1	3,8 ± 3,8	0	0	15	16,1 ± 3,8

Примітка. * - різниця достовірна щодо показників основної та контрольної групи 2, $p < 0,001$.

Виявлено, що інтоксикаційний синдром достовірно частіше відмічали в основній групі (96,2 % проти 63,4 %; $p < 0,001$). Крім того, серед клінічних ознак в основній групі достовірно частіше спостерігали підвищену температуру тіла (76,9 % проти 44,1 %; $p < 0,001$), зокрема фебрильну (90,0 % проти 41,5 %; $p < 0,001$). Водночас, інші клінічні ознаки у дітей основної і контрольних груп 1, 2 суттєво не відрізнялися або спостерігалися в поодиноких випадках. Отже, при туберкульозі мозкових оболонок і ЦНС, поєднаному з туберкульозом органів дихання, достовірно частіше, ніж при туберкульозі органів дихання, був виражений інтоксикаційний синдром з підвищеною і фебрильною температурою тіла.

З рисунка 3.11 видно, що вкрай тяжкий стан був лише в основній групі (23,1 %), тяжкий стан спостерігали майже однаковою частотою в основній і контрольній групі 1 (57,7 % проти 66,7 %), стан середньої тяжкості суттєво не відрізнявся (15,4 % проти 10,8 %), задовільний стан дещо частіше був у дітей контрольної групи 2 (89,2 % проти 33,3 % та 3,8 %). Отже, вкрай тяжкий стан спостерігали лише у дітей основної групи, а тяжкий – у дітей основної і контрольної групи 1.

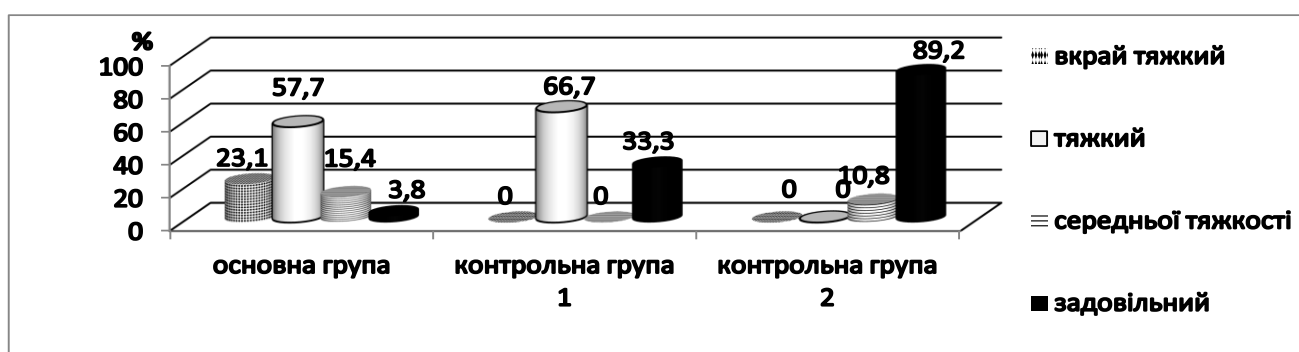


Рис. 3.11. Частота варіантів стану дітей основної і контрольних груп 1, 2 при вступі до спеціалізованого стаціонару (%)

Порівнюючи частоту об'єктивних ознак у дітей основної і контрольних груп 1 і 2 (табл. 3.14) при вступі до спеціалізованого стаціонару, достовірної різниці між ними не виявлено. Деякі симптоми були лише у дітей основної і

контрольній групі 1. Проте в основній групі була більша різноманітність симптомів, ніж у контрольній групі 1. Важливо, що у 19,2 % дітей основної групи були уражені три-чотири органи.

Таблиця 3.14

**Частота виявлення об'єктивних ознак у дітей основної і контрольних груп
1, 2 при вступі до спеціалізованого стаціонару, %**

Дані об'єктивного обстеження	Основна група (n=26)		Контрольна група 1 (n=6)		Контрольна група 2 (n=93)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Блідість шкіри	15	57,7 ± 9,9	3	50,0 ± 22,4	38	40,9 ± 5,1
Периорбітальний ціаноз	1	3,8 ± 3,8	0	0	7	7,5 ± 2,7
Мікрополіаденопатія	10	38,5 ± 9,7	2	33,3 ± 21,1	49	52,7 ± 5,2
Дефіцит ваги	9	34,6 ± 9,5	3	50,0 ± 22,4	29	31,2 ± 4,8
Голівка запрокинута	1	3,8 ± 3,8	1	16,7 ± 16,7	0	0
Велике тім'ячко вибухає, пульсує	8	30,8 ± 9,2	0	0	0	0
Збіжна косоокість	4	15,4 ± 7,2	0	0	0	0
Згладженість носогубної складки	5	19,2 ± 7,9	2	33,3 ± 21,1	0	0
Птоз повіки	2	7,7 ± 5,3	1	16,7 ± 16,7	0	0
Асиметрія очних щілин	2	7,7 ± 5,3	0	0	0	0
Помірний екзофтальм	1	3,8 ± 3,8	1	16,7 ± 16,7	0	0
Нечітка мова	0	0	2	33,3 ± 21,1	0	0
Ригідність м'язів потилиці	19	73,1 ± 8,9	3	50,0 ± 22,4	0	0
Позитивний симптом Брудзинського	14	53,8 ± 10,0	3	50,0 ± 22,4	0	0
Позитивний симптом Керніга	13	50,0 ± 10,0	3	50,0 ± 22,4	0	0
Непритомність	8	30,8 ± 9,2	1	16,7 ± 16,7	0	0
Зниження сухожилкових рефлексів	3	11,5 ± 6,4	0	0	0	0
Симптом Бабінського	3	11,5 ± 6,4	1	16,7 ± 16,7	0	0
Значна гіперестезія	3	11,5 ± 6,4	0	0	0	0
Парез кінцівок	2	7,7 ± 5,3	0	0	0	0

Ускладнення в основній і контрольній групі 1 відмічали з однаковою частотою (65,4 % проти 66,7 %; $p > 0,05$). У трьох (9,4 %) дітей хвороба завершилася летально.

Досліджуючи спинномозкову рідину, у 6,3 % випадків спинномозкова рідина була ксантохромна, у 3,1 % – мутна. Плеоцитоз відзначали у 87,5 %

дітей, частіше (60,7 %) цитоз був лімфоцитарним. Вміст білка був підвищений у 30 (93,8 %) випадків. У 22 (68,8 %) дітей відзначали зниження цукру. У 15 (46,9 %) хворих виявлено зниження хлоридів. В 11 (34,4 %) випадків у спинномозковій рідині випала плівка, в одному випадку методом посіву ліквору виявлено МБТ. Отже, патогномонічна ознака для туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС, а саме виявлення МБТ в спинномозковій рідині була майже не інформативною. Більше діагностичне значення мали лімфоцитарний плеоцитоз, знижений вміст цукру і хлоридів та випадіння плівки.

Таким чином, у структурі позагрудного туберкульозу туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС становив 23,2 %. У 81,3 % хвороба поєднувалася з туберкульозом органів дихання. При цьому, у структурі туберкульозу органів дихання переважав (53,8 %) туберкульоз ВГЛВ, який у 35,7 % був двобічний. У 7,7 % випадків був міліарний туберкульоз легень. Всі клінічні форми туберкульозу органів дихання, які були поєднані з туберкульозом мозкових оболонок і ЦНС, були у фазі інфільтрації. У структурі клінічних форм туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС переважав менінгоенцефаліт (71,9 %). При цьому, менінгоенцефаліт у 50,0 % поєднувався з ПТК.

Особливістю поєднаних форм туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС є гострий перебіг хвороби (77,0 %), з фебрильною температурою (90,0 %) та вираженим інтоксикаційним синдромом (96,2 %), вкрай тяжким (23,1 %) і тяжким (57,7 %) станом, здатністю до генералізації з ураженням трьох-чотирьох органів та поєднання з міліарним туберкульозом легень, що призвело у трьох дітей до смерті.

Особливості клінічного перебігу туберкульозу кісток і суглобів, поєднаного з туберкульозом органів дихання. Встановлено, що із 138 дітей із позагрудним туберкульозом туберкульоз кісток і суглобів становив 22,5 %. У 58,1 % дітей він поєднувався з туберкульозом органів дихання (основна група).

Самостійна форма була у 13 (41,9 %) дітей (контрольна група 1). У 93 дітей спостерігали туберкульоз органів дихання (контрольна група 2).

Серед клінічних форм туберкульозу органів дихання, які були поєднані з туберкульозом кісток і суглобів, туберкульоз ВГЛВ становив 50,0 %, ПТК - 38,9 %, по одному (5,5 %) випадку виявлено туберкульоз плеври і вогнищевий туберкульоз у фазі розсмоктування (рис. 3.12).

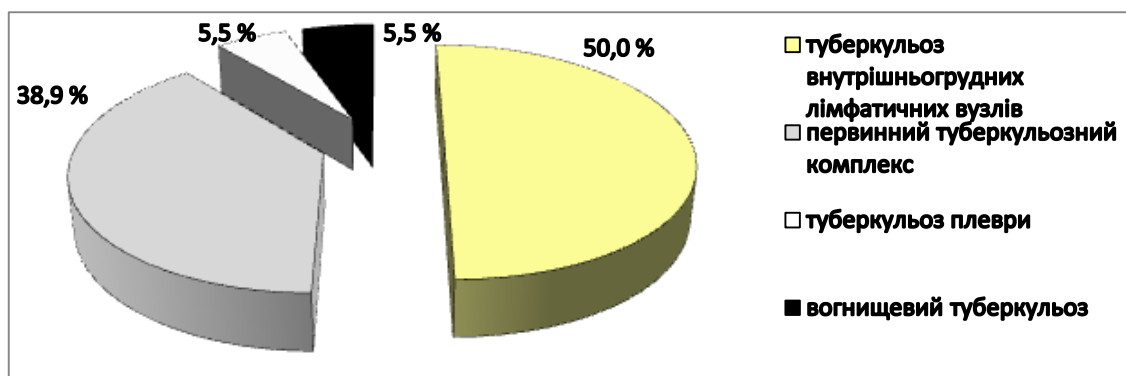


Рис. 3.12. Структура клінічних форм туберкульозу органів дихання, поєднаного з туберкульозом кісток і суглобів (%)

Порівнюючи випадки туберкульозу ВГЛВ у дітей основної і контрольної групи 2 (табл. 3.15), виявлено, що в основній групі туберкульоз ВГЛВ у фазі інфільтрації був дещо рідше (55,6 % проти 78,8 %; $p > 0,05$), а у фазі заплнення і кальцинації - дещо частіше (22,2 % проти 6,0 %; $p > 0,05$). В основній групі частіше було двобічне ураження ВГЛВ (55,6 % проти 21,2 %; $p > 0,05$) та дещо більша була різноманітність уражених ВГЛВ. Крім того, найчастіше уражались бронхопульмональні лімфатичні вузли, проте суттєвої різниці між бронхопульмональними лімфатичними вузлами основної і контрольної групи 2 не було (66,7 % проти 89,4 %; $p > 0,05$).

Таблиця 3.15

Характеристика випадків туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів у дітей основної та контрольної групи 2, %

Характеристика туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	Основна група (n=9)		Контрольна група 2 (n=66)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Розподіл випадків за фазою патологічного процесу				
Фаза інфільтрації	5	55,6 ± 17,6	52	78,8 ± 5,0
Фаза інфільтрації і засівання	1	11,1 ± 11,1	0	0
Фаза ущільнення	1	11,1 ± 11,1	10	15,2 ± 4,4
Фаза звапнення і кальцинації	2	22,2 ± 14,7	4	6,0 ± 2,9
Розподіл випадків за однобічним і двобічним ураженням				
Однобічне ураження	4	44,4 ± 17,6	52	78,8 ± 5,0
Двобічне ураження	5	55,6 ± 17,6	14	21,2 ± 5,0
Розподіл випадків за локалізацією специфічного процесу в лімфатичних вузлах				
Бронхопульмональні	6	66,7 ± 16,7	59	89,4 ± 3,8
Паратрахеальні	1	11,1 ± 11,1	3	4,5 ± 3,8
Трахеобронхіальні	1	11,1 ± 11,1	0	0

Порівнюючи ПТК основної і контрольної групи 2 (табл. 3.16), встановлено, що в основній групі фаза інфільтрації була дещо рідше (57,1 % проти 74,1 %), а фаза звапнення і кальцинації - частіше (42,9 % проти 14,8 %). Наведене свідчить про пізнє виявлення ПТК, що призвело до розвитку туберкульозу кісток і суглобів.

Таблиця 3.16

Характеристика випадків первинного туберкульозного комплексу за фазою патологічного процесу у дітей основної та контрольної групи 2, %

Фаза патологічного процесу	Основна група (n=7)		Контрольна група 2 (n=27)	
	абс.	M ± m	абс.	M ± m
Фаза інфільтрації	4	57,1 ± 20,2	20	74,1 ± 8,6
Фаза розпаду	0	0	2	7,4 ± 5,1
Фаза неповного ущільнення	0	0	1	3,7 ± 3,7
Фаза звапнення і кальцинації	3	42,9 ± 20,2	4	14,8 ± 7,0

Отже, туберкульоз кісток і суглобів найчастіше поєднувався з двобічним ураженням ВГЛВ та на відміну від інших клінічних позагрудних форм - з туберкульозом плеври та вогнищевим туберкульозом. При цьому, туберкульоз

органів дихання, поєднаний з туберкульозом кісток і суглобів, дещо частіше виявляли у фазі заплнення і кальцинації.

Найчастіше уражалися суглоби, а саме: колінний - 35,5 % та кульшовий - 19,3 % (табл. 3.17). У 16,1 % був уражений хребет, в поодиноких випадках були уражені інші кістки.

Таблиця 3.17

Різномовність локалізації специфічного процесу в кістках і суглобах у дітей основної і контрольної групи 1, %

Локалізація ураження кісток і суглобів	Туберкульоз кісток і суглобів					
	Основна група (n=18)		Контрольна група 1 (n=13)		Всього (n=31)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Колінний суглоб	7	38,9 ± 11,8	4	30,8 ± 13,3	11	35,5 ± 8,6
Кульшовий суглоб	3	16,7 ± 9,0	3	23,1 ± 12,2	6	19,3 ± 7,1
Хребет	3	16,7 ± 9,0	2	15,4 ± 10,4	5	16,1 ± 6,6
Грудина	1	5,6 ± 5,6	1	7,7 ± 7,7	2	6,5 ± 4,4
Ребро	1	5,6 ± 5,6	0	0	1	3,2 ± 3,2
Плечова кістка	0	0	1	7,7 ± 7,7	1	3,2 ± 3,2
Стегнова і 2-а п'ясна кістки	1	5,6 ± 5,6	0	0	1	3,2 ± 3,2
Великогомілкова кістка	1	5,6 ± 5,6	1	7,7 ± 7,7	2	6,5 ± 4,4
Таранна кістка стопи	0	0	1	7,7 ± 7,7	1	3,2 ± 3,2
Ахіловий сухожилок	1	5,6 ± 5,6	0	0	1	3,2 ± 3,2

Перебіг хвороби у дітей основної і контрольної групи 1 суттєво не відрізнявся (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Частота варіантів перебігу хвороби у дітей основної та контрольних груп 1, 2, %

Перебіг хвороби	Основна група (n=18)		Контрольна група 1 (n=13)		Контрольна група 2 (n=93)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Гострий	2	11,1 ± 7,6	2	15,4 ± 10,4	19	20,4 ± 4,2
Безсимптомний	0	0	0	0	19	20,4 ± 4,2
Малосимптомний	3	16,7 ± 9,0	3	23,1 ± 12,2	40	43,0 ± 5,1
Підгострий	7	38,9 ± 11,8	4	30,8 ± 13,3	15	16,1 ± 3,8
Хронічний	6	33,3 ± 11,4	4	30,8 ± 13,3	0	0

Найчастіше у дітей основної і контрольної групи 1 відмічали підгострий (38,9 % та 30,8 % проти 16,1 %; $p>0,05$) та хронічний (33,3 % проти 30,8 %; $p>0,05$) перебіг. Лише у дітей контрольної групи 2 відмічали безсимптомний перебіг і не спостерігали хронічний.

Порівнюючи клінічні ознаки у дітей основної і контрольних груп 1 і 2 (табл. 3.19) при вступі до спеціалізованого стаціонару, достовірної різниці між ними не виявлено.

Таблиця 3.19

Порівняльна оцінка клінічних ознак у дітей основної та контрольних груп 1 і 2, %

Клінічні ознаки	Основна група (n=18)		Контрольна група 1 (n=13)		Контрольна група 2 (n=93)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Скарги були	18	100	13	100	74	$79,6 \pm 4,2$
Інтоксикаційний синдром	11	$61,1 \pm 11,8$	10	$76,9 \pm 12,2$	59	$63,4 \pm 5,0$
Температура тіла	5	$27,8 \pm 10,9$	3	$23,1 \pm 12,2$	41	$44,1 \pm 5,1$
- фебрильна	1	$5,6 \pm 5,6$	0	0	17	$41,5 \pm 7,7$
- субфебрильна	4	$22,2 \pm 10,1$	3	$23,1 \pm 12,2$	24	$58,5 \pm 7,7$
Загальна слабкість	6	$33,3 \pm 11,4$	6	$46,2 \pm 14,4$	23	$24,7 \pm 4,5$
Відсутність апетиту	3	$16,7 \pm 9,0$	3	$23,1 \pm 12,2$	19	$20,4 \pm 4,2$
Втрата маси тіла	2	$11,1 \pm 7,6$	0	0	4	$4,3 \pm 2,1$
Порушення сну	5	$27,8 \pm 10,9$	1	$7,7 \pm 7,7$	0	0
Біль голови	0	0	0	0	6	$6,5 \pm 2,6$
Нічна пітливість	2	$11,1 \pm 7,6$	1	$7,7 \pm 7,7$	8	$8,6 \pm 2,9$
Бронхолегеневий синдром	5	$27,8 \pm 10,9$	1	$7,7 \pm 7,7$	58	$62,4 \pm 5,0$
Кашель	3	$16,7 \pm 9,0$	1	$7,7 \pm 7,7$	53	$57,0 \pm 5,1$
- покашлювання	0	0	1	$7,7 \pm 7,7$	18	$34,0 \pm 4,9$
- сухий, нападоподібний	1	$5,6 \pm 5,6$	0	0	10	$18,9 \pm 4,1$
-малопродуктивний	1	$5,6 \pm 5,6$	0	0	14	$26,4 \pm 4,6$
-вологий (продуктивний)	1	$5,6 \pm 5,6$	0	0	11	$20,7 \pm 4,2$
Задишка	0	0	0	0	9	$9,7 \pm 3,1$
Біль у грудній клітці	2	$11,1 \pm 7,6$	0	0	15	$16,1 \pm 3,8$

У 55,6 % дітей основної і у 76,9 % контрольної групи 1 турбував непостійний біль у місці локалізації патологічного процесу (табл. 3.20). У 67,7 % дітей був набряк суглоба і тканин, при цьому дещо рідше у дітей основної групи (61,1 % проти 76,9 %; $p>0,05$). У 22,6 % відмічали локальне підвищення температури, причому однаково часто (22,2 % проти 23,1 %; $p>0,05$).

Обмеження рухів у дітей цих груп також спостерігали з однаковою частотою (22,2 % проти 30,8 %; $p>0,05$), а наявність флуктуації дещо частіше відмічали у дітей основної групи (22,2 % проти 7,7 %; $p>0,05$). У всіх (16,1 %) дітей при спондиліті відмічали втомлюваність і біль у спині, у 12,9 % - при натисканні на остисті відростки була болючість і виражений кіфоз, причому дещо частіше у дітей основної групи (16,7 % проти 7,7 %; $p>0,05$). Слід відмітити, що у 6,5 % дітей спостерігали кульгавість, у 12,9 % - зміну ходи, у 6,5 % - вкорочення кінцівки і у такої ж кількості її видовження на 2 см, причому однаково часто у дітей основної і контрольної групи 1 (5,6 % проти 7,7 %; $p>0,05$).

Таблиця 3.20

**Порівняльна оцінка локальних ознак у дітей основної і контрольної групи
1 туберкульозу кісток і суглобів, %**

Локальні ознаки	Туберкульоз кісток і суглобів					
	Основна група (n=18)		Контрольна група 1 (n=13)		Всього (n=31)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Непостійний біль	10	55,6 ± 12,1	10	76,9 ± 12,2	20	64,5 ± 8,6
Набряк суглоба і тканин	11	61,1 ± 11,8	10	76,9 ± 12,2	21	67,7 ± 8,4
Локальна температура	4	22,2 ± 10,1	3	23,1 ± 12,2	7	22,6 ± 7,5
Обмеження рухів	4	22,2 ± 10,1	4	30,8 ± 13,3	8	25,8 ± 7,9
Біль при натисканні на остисті відростки	3	16,7 ± 9,0	1	7,7 ± 7,7	4	12,9 ± 6,0
Кульгавість	1	5,6 ± 5,6	1	7,7 ± 7,7	2	6,5 ± 4,4
Зміна ходи	2	11,1 ± 7,6	2	15,4 ± 10,4	4	12,9 ± 6,0
Вкорочення кінцівки на 2 см	1	5,6 ± 5,6	1	7,7 ± 7,7	2	6,5 ± 4,4
Видовження кінцівки	1	5,6 ± 5,6	1	7,7 ± 7,7	2	6,5 ± 4,4
Флюктуація	4	22,2 ± 10,1	1	7,7 ± 7,7	5	16,1 ± 6,6
Напруження м'язів	0	0	1	7,7 ± 7,7	1	3,2 ± 3,2
Атрофія м'язів	1	5,6 ± 5,6	0	0	1	3,2 ± 3,2

Найчастіше в основній і контрольних групах 1, 2 відмічали задовільний стан (рис. 3.13), який суттєво не відрізнявся (77,8 % проти 92,3 % і 89,2 %; $p>0,05$). Майже однаковим був у цих групах стан середньої тяжкості (16,7 % проти 7,7 % і 10,8 %; $p>0,05$). Тяжкий стан (5,6 %) спостерігали лише в

основній групі. Отже, у досліджуваних групах переважав задовільний стан, тяжкий стан спостерігали лише у дітей основної групи.

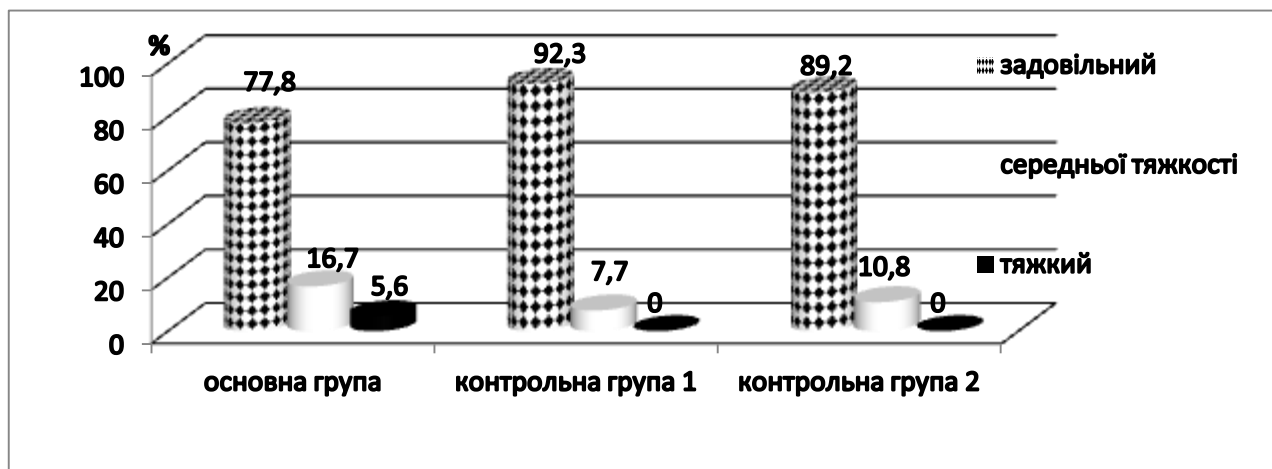


Рис. 3.13. Частота варіантів стану дітей основної і контрольних груп 1, 2 при вступі до спеціалізованого стаціонару (%)

При рентгенологічному обстеженні кісток в однієї дитини виявлено ураження ребра з деструкцію овальної форми і нечіткими межами, в іншій спостерігали вогнищеву деструкцію ручки грудини. У 13 (41,9 %) дітей у великих кістках деструктивні зміни виникали у дистальних і проксимальних епіметафізах. При ураженні хребта у 5 (16,1 %) дітей у передніх відділах тіл хребців відмічалися численні крайові вогнища деструкції, звуження міжхребцевої щілини, у 4 (80,0 %) із них був виражений кіфоз хребта.

У 9 (29,0 %) дітей з туберкульозом кісток і суглобів хвороба ускладнилася. У 6 дітей основної групи туберкульоз кісток і суглобів ускладнився абсцесом, у двох дітей контрольної групи 1 утворилися нориці, а в однієї дитини хвороба ускладнилася патологічним переломом Th₆, абсцесом Th₅₋₇, нижнім парезом з порушенням функції тазових органів.

У 6 (19,4 %) дітей було проведено оперативне втручання, частота якого у дітей основної і контрольної групи 1 суттєво не відрізнялася (16,7 % проти 23,1 %; $p > 0,05$). При цьому, у всіх дітей було взято матеріал для гістологічного

дослідження. В інших дітей гістологічно досліджувався гній і грануляційно-некротичні тканини. У всіх випадках було діагностовано специфічне ураження.

У дитини віком 1 рік 2 місяці з ураженням кульшового суглобу, туберкульозом ВГЛВ, мозкових оболонок, органу зору, шийних лімфатичних вузлів хвороба завершилася летально.

Слід відмітити, що аналізуючи дані 35 дітей, яких лікували з приводу туберкульозу кісток і суглобів, у 4 (11,4 %) - встановлено БЦЖ-остити.

Діти були раннього віку, вакциновані БЦЖ і мали рубчик, розмір яких мав 3, 4, 5 і 8 мм. Контакт з хворим на туберкульоз не був встановлений. При обстеженні цих хворих виявлені локальні ураження кісток без ураження органів дихання. До того ж, у цих дітей була невідповідність між значною кістковою деструкцією і слабо вираженою загальною реакцією. При туберкулінодіагностиці у цих дітей виявляли нормергічні реакції. Гістологічно було підтверджено специфічне ураження кісток. Ці діти були із соціально-сприятливих сімей, у них не було виявлено супутньої патології. Представлені дані ми розцінили як кісткове ускладнення протитуберкульозної вакцинації - БЦЖ-остит. Діти були вилучені з основної групи.

Отже, в структурі позагрудного туберкульозу туберкульоз кісток і суглобів становив 22,5 %. У 58,1 % дітей він поєднувався з туберкульозом органів дихання, причому найчастіше з туберкульозом ВГЛВ. При цьому удвічі частіше, ніж при непоєднаному туберкульозі органів дихання, відмічали двобічне ураження ВГЛВ. На відміну від інших клінічних форм позагрудного туберкульозу туберкульоз кісток і суглобів поєднувався з туберкульозом плеври і вогнищевим туберкульозом, а у 44,4 % був поєднаний з туберкульозом органів дихання у фазах зворотного розвитку. При поєднаних формах найчастіше уражалися суглоби, а саме колінний і кульшовий, серед кісток - хребетний стовп. Крім того, при туберкульозі кісток і суглобів, поєднаному з туберкульозом органів дихання, частіше відмічали підгострий і хронічний

перебіг, а в одному випадку був тяжкий стан, який ускладнився туберкульозним менінгітом і завершився летально.

Особливості клінічного перебігу туберкульозу очей та іншої локалізації, поєднаних з туберкульозом органів дихання. Із 138 дітей з позагрудним туберкульозом, туберкульоз очей діагностовано у 12 (8,7 %) хворих. У 75,0 % дітей туберкульоз очей був поєднаний з туберкульозом органів дихання.

У структурі туберкульозу органів дихання, з яким поєднувався туберкульоз очей, у 88,9 % виявлено туберкульоз ВГЛВ, в 11,1 % - ПТК.

У дітей основної групи дещо частіше, ніж у дітей контрольної групи 2, туберкульоз ВГЛВ був у фазах зворотного розвитку (37,5 % проти 21,2 %; $p > 0,05$) та виявляли двобічне ураження ВГЛВ (50,0 % проти 21,2 %; $p > 0,05$) (табл. 3.21). Бронхопульмональні лімфатичні вузли в основній і контрольній групі 2 (100,0 % проти 89,4 %; $p > 0,05$) суттєво не відрізнялися. Отже, при поєднаних формах туберкульозу очей переважав туберкульоз ВГЛВ, який порівняно з туберкульозом органів дихання, дещо частіше був у фазах зворотного розвитку та частіше було його двобічне ураження.

Таблиця 3.21

Характеристика випадків туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів у дітей основної та контрольної групи 2, %

Характеристика туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	Основна група (n=8)		Контрольна група 2 (n=66)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Розподіл випадків за фазою патологічного процесу				
Фаза інфільтрації	5	62,5 ± 18,3	52	78,8 ± 5,0
Фаза ущільнення	2	25,0 ± 16,4	10	15,2 ± 4,4
Фаза звапнення і кальцинації	1	12,5 ± 12,5	4	6,0 ± 2,9
Розподіл випадків за однобічним і двобічним ураженням				
Однобічне ураження	4	50,0 ± 18,9	52	78,8 ± 5,0
Двобічне ураження	4	50,0 ± 18,9	14	21,2 ± 5,0
Розподіл випадків за локалізацією специфічного процесу в лімфатичних вузлах				
Бронхопульмональні	8	100	59	89,4 ± 3,8
Паратрахеальні	0	0	3	4,5 ± 3,8

Туберкульоз очей лише в одному випадку був поєднаний з ПТК, який був у фазі інфільтрації.

У структурі клінічних форм туберкульозу очей у 50,0 % були кератити, по 16,7 % - увеїти та кератокон'юнктивіти, по 8,3 % - склерит і хоріоритиніт (рис. 3.14).

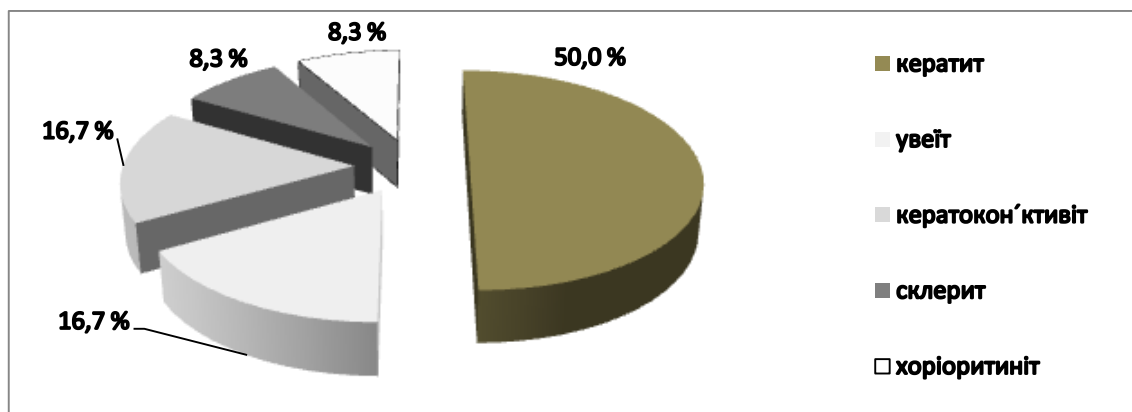


Рис. 3.14. Структура клінічних форм туберкульозу очей (%)

Гострий перебіг відмічали лише у контрольних групах 1 (100 %) та 2 (20,4 %). Підгострий перебіг в основній і контрольній групі 2 майже не відрізнявся (22,2 % проти 16,1 %; $p > 0,05$) (табл. 3.22). Хронічний перебіг спостерігали лише в основній групі (44,4 %), в якій дещо рідше, ніж у контрольній групі 2, відмічався безсимптомний (11,1 % проти 20,4 %; $p > 0,05$) і малосимптомний (22,2 % проти 43,0 %; $p > 0,05$) перебіг.

Таблиця 3.22

Частота варіантів перебігу хвороби у дітей основної та контрольних груп 1 і 2, %

Перебіг хвороби	Основна група (n=9)		Контрольна група 1 (n=3)		Контрольна група 2 (n=93)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Гострий	0	0	3	100	19	20,4 ± 4,2
Безсимптомний	1	11,1 ± 11,1	0	0	19	20,4 ± 4,2
Малосимптомний	2	22,2 ± 14,7	0	0	40	43,0 ± 5,1
Підгострий	2	22,2 ± 14,7	0	0	15	16,1 ± 3,8
Хронічний	4	44,4 ± 17,6	0	0	0	0

Отже, лише при туберкульозі очей, поєднаному з туберкульозом органів дихання, у 44,4 % відмічали хронічний перебіг, і рідше перебіг був безсимптомним і малосимптомним. Самостійна форма туберкульозу очей перебігала лише гостро, що може свідчити про алергічний генез хвороби. В однієї дитини з самостійною формою склерозуючого кератиту виникло помутніння рогівки.

Достовірної різниці (11, 1 % проти 33,3 % і 63,4 %; $p>0,05$) у вираженості інтоксикаційного синдрому у дітей основної і контрольних груп 1, 2 не було виявлено.

З таблиці 3.23 видно, що лише у дітей основної групи було відчуття стороннього тіла в очах (11,1 %). Інші клінічні ознаки відмічали майже з однаковою частотою.

Таблиця 3.23

Порівняльна оцінка клінічних ознак у дітей основної і контрольної групи 1, %

Клінічні ознаки	Туберкульоз очей					
	Основна група (n=9)		Контрольна група 1 (n=3)		Всього (n=12)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Світлобоязнь	2	22,2 ± 14,7	2	66,7 ± 33,3	4	33,3 ± 14,2
Сльозотеча	3	33,3 ± 16,7	2	66,7 ± 33,3	5	41,7 ± 14,9
Зниження гостроти зору	3	33,3 ± 16,7	1	33,3 ± 33,3	4	33,3 ± 14,2
Ін'єкція судин склери	3	33,3 ± 16,7	1	33,3 ± 33,3	4	33,3 ± 14,2
Відчуття стороннього тіла	1	11,1 ± 11,1	0	0	1	8,3 ± 8,3

У всіх дітей основної і контрольної групи 1 та у 89,2 % дітей контрольної групи 2, при вступі до спеціалізованого стаціонару загальний стан був задовільним, і лише у 10,8 % дітей контрольної групи 2 він був середньої тяжкості.

Дані об'єктивного обстеження дітей основної і контрольних груп 1, 2 при вступі до спеціалізованого стаціонару наведено в таблиці 3.24. В основній і контрольних групах 1, 2 блідість шкіри (11,1 % проти 66,7 % і 40,9 %; $p>0,05$),

мікрополіаденопатія (44,4 % проти 66,7 % і 52,7 %; $p>0,05$), дефіцит ваги (11,1 % проти 100 % і 31,2 %; $p>0,05$) достовірно не відрізнялися. Крім того, в основній групі спостерігали розширення зіниць (22,2 %), гіперемію та набряк країв повік (22,2 %).

Таблиця 3.24

Частота об'єктивних ознак у дітей основної та контрольних груп 1, 2 при вступі до спеціалізованого стаціонару, %

Дані об'єктивного обстеження	Основна група (n=9)		Контрольна група 1 (n=3)		Контрольна група 2 (n=93)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Блідість шкіри	1	$11,1 \pm 11,1$	2	$66,7 \pm 33,3$	38	$40,9 \pm 5,1$
Сірого відтінку	0	0	0	0	1	$1,1 \pm 1,1$
Периорбітальний ціаноз	0	0	0	0	7	$7,5 \pm 2,7$
Мікрополіаденопатія	4	$44,4 \pm 17,6$	2	$66,7 \pm 33,3$	49	$52,7 \pm 5,2$
Дефіцит ваги	1	$11,1 \pm 11,1$	3	100	29	$31,2 \pm 4,8$
Гіперемія та набряк країв повік	2	$22,2 \pm 14,7$	0	0	0	0
Розширення зіниці	2	$22,2 \pm 14,7$	0	0	0	0
Грудна клітка відстає в акті дихання	0	0	0	0	5	$5,4 \pm 2,3$

Туберкульоз іншої локалізації становив 10,1 % (14). У структурі туберкульозу іншої локалізації кількість хворих на туберкульоз кишок і нирок була однакова (по 2,9 %), однаковою була кількість хворих на туберкульоз шкіри і селезінки (по 2,2 %) (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

Структура клінічних форм позагрудного туберкульозу іншої локалізації, %

Клінічні форми позагрудного туберкульозу	Туберкульоз іншої локалізації					
	Основна група (n=12)		Контрольна група 1 (n=2)		Всього (n=14)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Кишок	3	$25,0 \pm 13,1$	1	$50,0 \pm 50,0$	4	$2,9 \pm 1,4$
Шкіри	2	$16,7 \pm 11,2$	1	$50,0 \pm 50,0$	3	$2,2 \pm 1,2$
Нирок	4	$33,3 \pm 14,2$	0	0	4	$2,9 \pm 1,4$
Селезінки	3	$25,0 \pm 13,1$	0	0	3	$2,2 \pm 1,2$

У 12 (85,7 %) дітей позагрудний туберкульоз іншої локалізації поєднувався в однаковій кількості з туберкульозом ВГЛВ та ПТК, які у трьох дітей були у фазі заплнення і кальцинації. У двох дітей був міліарний туберкульоз легень.

Слід відмітити, що гострий перебіг спостерігався лише у дітей, в яких були поєднані форми туберкульозу іншої локалізації. У п'яти із них він був ускладненим: у двох процес ускладнився полісерозитом; в однієї - асцитом, в однієї дитини відмічено портальну гіпертензію, ексудативний плеврит, ДН II-III ступеня, ССН II ступеня; в іншої - ДН I-II ступеня, ССН 0-I ступеня. В однієї дитини з самотійною формою туберкульозу кишок виник перитоніт.

У двох дітей з туберкульозом кишок для уточнення діагнозу проводили лапаротомію, у чотирьох – оперативне втручання. В усіх випадках туберкульоз підтверджено гістологічним дослідженням.

Таким чином, дослідження свідчило, що серед позагрудного туберкульозу туберкульоз очей становив 8,7 %. У 75,0 % дітей він був поєднаний з туберкульозом органів дихання, найчастіше (88,9 %) з туберкульозом ВГЛВ. У 50,0 % випадків було двобічне його ураженням, у 37,5 % дітей він був у фазах зворотного розвитку. В структурі клінічних форм туберкульозу очей у 50,0 % випадків діагностували кератити. Слід відмітити, що лише при поєднаних формах відмічали хронічний перебіг, і лише при самотійних формах – гострий. Останній може свідчити про алергічний генез хвороби. Серед дітей з туберкульозом іншої локалізації найтяжче перебігав процес у дітей з поєднаними формами туберкульозу нирок і кишок.

За матеріалами вказаних досліджень опубліковано такі праці:

1. Піскур, З. І. Позалегеневий туберкульоз у дітей шкільного віку [Текст] : / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Матеріали конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». – Львів, 2013. – Вип. 10. – С. 420-423.

2. Піскур, З. І. Туберкульоз кісток і суглобів у дітей [Текст] : / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Тези доповіді. Українські Медичні Вісті, Науково-практичний часопис Всеукраїнського Лікарського Товариства, січень-грудень 2013, Т. 10, число 1-4 (76-79). - С. 135.
3. Піскур, З. І. Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів [Текст] : / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Тези доповіді. Український пульмонологічний журнал. – 2013. - № 3. – С. 177-178.
4. Піскур, З. І. Особливості туберкульозу органів дихання при кістково-суглобовому туберкульозі у дітей [Текст] : / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Матеріали конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». – Львів, 2014. – Вип. 11. – С. 144-147.
5. Піскур, З. І. Особливості туберкульозу кісток і суглобів у дітей [Текст] : / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. - Т. 5, №3. – С. 42-46.
6. Піскур, З. І. Особливості туберкульозу органів дихання при специфічному ураженні периферичних лімфатичних вузлів у дітей [Текст] : / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Тези доповіді. Українські Медичні Вісті, Науково-практичний часопис Всеукраїнського Лікарського Товариства, січень-грудень 2014, Т. 11, число 1-4 (80-83), С. 136. Матеріали.
7. Піскур, З. І. Поєднання туберкульозу мозкових оболонок і центральної нервової системи з туберкульозом органів дихання у дітей [Текст] : / З. І. Піскур // Туберкульоз, хвороби легень і ВІЛ-інфекція. – 2015. - № 4. – С. 53-57.
8. Піскур, З. І. Особливості туберкульозу периферичних лімфатичних вузлів, поєданого з туберкульозом органів дихання у дітей [Текст] : / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Туберкульоз, хвороби легень і ВІЛ-інфекція. – 2016. - № 2. – С. 46-51.
9. Piskur, Z. Pathomorphosis of extrapulmonary tuberculosis in children [Text] : / L. Mykolyshyn, Z. Piskur // EUREKA: Health Sciences. – 2016. – Vol. 5. – P. 50-58.

РОЗДІЛ 4

ЧИННИКИ РИЗИКУ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ПОЗАГРУДНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИЯВЛЕННЯ У ДІТЕЙ

4.1. Ступінь епідеміологічної небезпеки відомого і невідомого контакту при позагрудному туберкульозі у дітей

Із 138 дітей з позагрудним туберкульозом у 14 (10,1 %) встановлено контакт з бактеріовиділювачем, у 32 (23,2 %) - з небактеріовиділювачем, а у 92 (66,7 %) джерело інфекції не було виявлено (рис. 4.1).

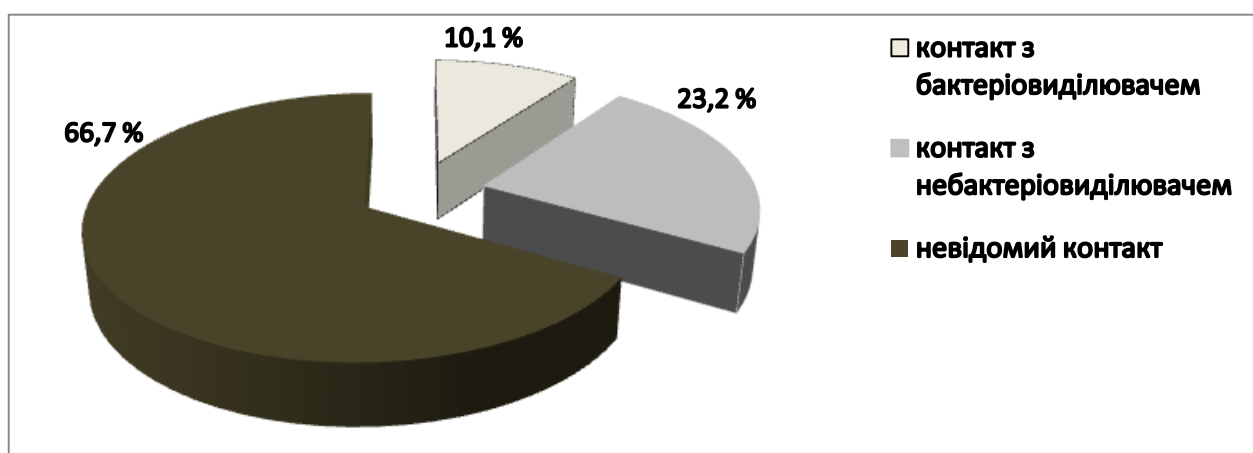


Рис. 4.1. Розподіл дітей, хворих на позагрудний туберкульоз, залежно від виду контакту з хворим на туберкульоз (%)

У таблиці 4.1 подано види контакту в основній і контрольних групах 1, 2. Дітей основної і контрольної групи 1 з невідомим контактом виявляли достовірно частіше (63,1 % та 77,1 % проти 32,3 %; $p < 0,001$), а з контакту з небактеріовиділювачем - достовірно рідше (24,3 % і 20,0 % проти 48,4 %; $p < 0,001$), ніж дітей контрольної групи 2. Суттєвої різниці між дітьми основної і контрольних груп 1, 2, які контактували з бактеріовиділювачем (12,6 % проти 2,9 % та 19,4 %; $p > 0,05$) не виявлено. Отже, у дітей з поєднаними і самостійними формами позагрудного туберкульозу достовірно частіше, ніж у дітей з туберкульозом органів дихання, джерело інфекції не було встановлено.

Крім того, діти з поєднаними і самостійними формами достовірно рідше, ніж діти з туберкульозом органів дихання, були в контакті з небактеріовиділювачем.

Таблиця 4.1

Розподіл дітей основної і контрольних груп 1 та 2 залежно від виду контакту з хворим на туберкульоз, %

Види контакту	Основна група (n=103)		Контрольна група 1 (n=35)		Контрольна група 2 (n=93)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Контакт з бактеріовиділювачем	13	$12,6 \pm 3,3$	1	$2,9 \pm 2,8$	18	$19,4 \pm 4,1$
Контакт з небактеріовиділювачем	25	$24,3 \pm 4,2^*$	7	$20,0 \pm 6,8^*$	45	$48,4 \pm 5,2^*$
Невідомий контакт	65	$63,1 \pm 4,8^*$	27	$77,1 \pm 7,1^*$	30	$32,3 \pm 4,9^*$

Примітка.

* - різниця достовірна між показниками основної і контрольної групи 1 щодо показників контрольної групи 2, $p < 0,001$.

Із 46 дітей з позагрудним туберкульозом, які були в контакті з хворим на туберкульоз, у 16 (34,8 %) випадків джерелом інфекції був батько, у 10 (21,7 %) - мати, у 9 (19,6 %) - дід, рідше інші особи.

Характеристика позагрудного туберкульозу дітей із встановленим контактом з хворим на туберкульоз. Серед дітей, які контактували з бактеріовиділювачем у 13 (92,9 %) випадків виявлено поєднані форми позагрудного туберкульозу. В однієї дитини була самостійна форма, в якій був встановлений менінгоенцефаліт. Серед дітей з позагрудним туберкульозом, які перебували в контакті з хворим, що не виділяв МБТ, у 25 (78,1 %) випадків діагностували поєднані форми, у 7 (21,9 %) були виявлені самостійні форми. Отже, поєднані форми позагрудного туберкульозу виявляли не лише у переважної більшості дітей, які були в контакті з бактеріовиділювачем, а й у більшій кількості дітей, що контактували з небактеріовиділювачем.

Із 13 дітей основної групи, що контактували з бактеріовиділювачем 2 (15,4 %) дітей були з подвійного контакту (мали одночасний контакт з небактеріовиділювачем), одна дитина - з потрійного (одночасний контакт з двома небактеріовиділювачами). Серед дітей основної групи, які контактували з небактеріовиділювачем, 6 924,0 %) були з подвійного контакту, причому дитина віком 5,5 років і одномісячного віку знаходилися в подвійному контакті з небактеріовиділювачем з дня виписки з пологового будинку. В однієї із них розвинувся туберкульозний менінгоенцефаліт, в іншій - менінгіт, які були поєднані з туберкульозом ВГЛВ у фазі інфільтрації. До того ж, в одномісячній дитини було засівання в легені і бактеріовиділення, а туберкульоз у мами виявлений після захворювання дитини.

Серед контактних з небактеріовиділювачем контрольної групи 1, одна дитина віком 14 років 10 місяців також перебувала у подвійному контакті, в якій розвинувся туберкульоз шийних лімфатичних вузлів. Отже, для розвитку позагрудного туберкульозу небезпечним є не тільки контакт з бактеріовиділювачем, а й з небактеріовиділювачем, особливо при подвійному і тривалому контакті.

Серед дітей контрольної групи 2, які контактували з бактеріовиділювачем, 22,2 % дітей були з подвійного контакту (мали одночасний контакт з небактеріовиділювачем). Серед дітей контрольної групи 2, які контактували з небактеріовиділювачем, 20,0 % були з подвійного контакту, одна дитина - з потрійного.

В однієї дитини з поєднаною формою позагрудного туберкульозу, на відміну від контрольних груп 1 і 2, контакт з бактеріовиділювачем був потрійний і в однієї дитини контрольної групи 2, контакт був потрійний з небактеріовиділювачем. Подвійний контакт у дітей основної і контрольної групи 2, які контактували з бактеріовиділювачем суттєво не відрізнявся (15,4 % проти 22,2 %; $p>0,05$). Не виявлено, також, у дітей цих груп істотної різниці у подвійному контакті з небактеріовиділювачем (24,0 % проти 20,0 %; $p>0,05$).

Отже, подвійні і потрійні контакти є небезпечними щодо розвитку як поєднаних форм позагрудного туберкульозу, так і туберкульозу органів дихання.

Серед дітей з позагрудним туберкульозом, що контактували з бактеріовиділювачем, сімейний контакт був встановлений у 9 964,3 %), з небактеріовиділювачем - у 16 (50,0 %). Найчастіше контакт був з хворим батьком – 16 (34,8 %) і матір'ю – 10 (21,7 %), рідше сестрою, дідом, дядьком, тіткою.

Встановлено, що у дітей основної і контрольних груп 1, 2 сімейний контакт з бактеріовиділювачем суттєво не відрізнявся (40,0 % проти 20,0 % та 32,7 %; $p>0,05$). Не було, також, у цих групах істотної різниці у сімейному контакті з небактеріовиділювачем (60,0 % проти 80,0 % та 67,3 %; $p>0,05$). Несімейний контакт з бактеріовиділювачем був дещо частіше у дітей основної групи, порівняно з контрольною групою 2 (27,8 % проти 9,1 %; $p>0,05$), а у контрольній групі 1 його не відмічали. Водночас, значна кількість дітей досліджуваних груп була з несімейного контакту з небактеріовиділювачем (72,2 % проти 100 % та 90,9 %; $p>0,05$). Отже, для розвитку поєднаних форм позагрудного туберкульозу і туберкульозу органів дихання небезпечним є не тільки сімейний контакт з бактеріовиділювачем і небактеріовиділювачем, а й несімейний контакт, як з бактеріовиділювачем, так і з небактеріовиділювачем.

Серед дітей з позагрудним туберкульозом, які контактували з бактеріовиділювачем, 8 (57,1 %) були з осередків смерті, при цьому у двох (14,3 %) бактеріовиділювачів, які померли, був резистентний туберкульоз. Слід відмітити, що діти основної групи дещо частіше, ніж діти контрольної групи 2 були з осередків смерті (53,8 % проти 16,7 %; $p>0,05$).

Серед дітей, які контактували з бактеріовиділювачем, у структурі позагрудного туберкульозу, туберкульоз ПЛВ, туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС та туберкульоз кісток і суглобів був в однаковій кількості по 28,6 %, туберкульоз нирок становив 14,2 %. Серед дітей, які контактували з

небактеріовиділювачем, переважав туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС 37,5 %, у 34,4 % випадків діагностували туберкульоз ПЛВ, у 12,5 % – туберкульоз кісток і суглобів, з однаковою частотою (по 6,2 %) був туберкульоз очей і туберкульоз нирок, у 3,1 % виявлено туберкульоз кишок. Отже, серед дітей, які контактували з небактеріовиділювачем, відмічено більшу різноманітність клінічних форм позагрудного туберкульозу з тяжким перебігом.

На рисунку 4.2 подано клінічні форми позагрудного туберкульозу у дітей основної і контрольної групи 1 при різних видах контакту.

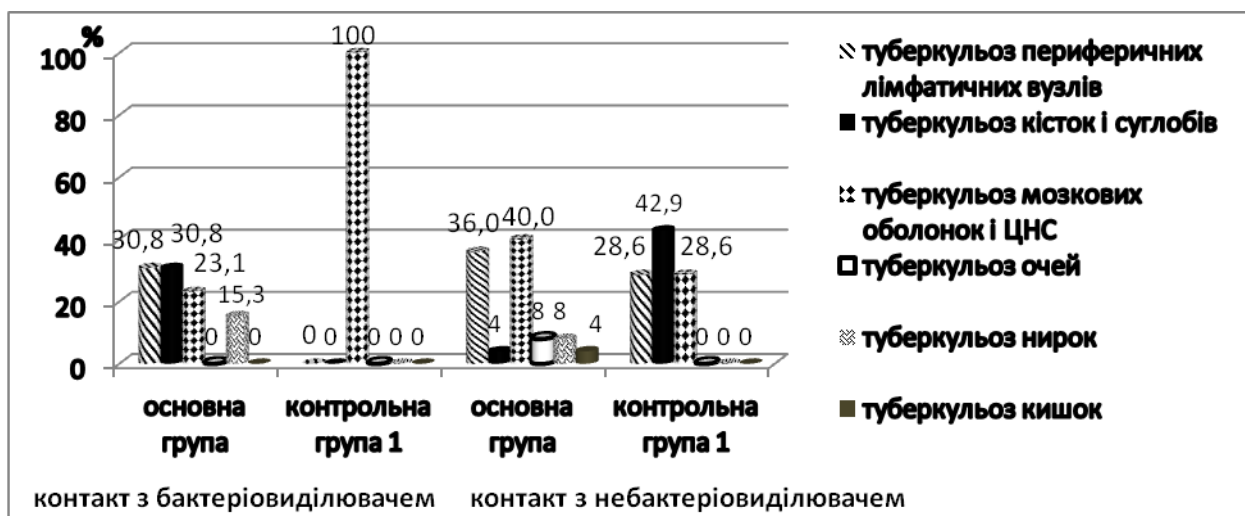


Рис. 4.2. Клінічні форми позагрудного туберкульозу у дітей основної і контрольної групи 1, залежно від виду контакту з хворим на туберкульоз (%)

У структурі клінічних форм позагрудного туберкульозу у дітей основної групи, які контактували з бактеріовиділювачем, туберкульоз ПЛВ та туберкульоз кісток і суглобів відмічали в однакових співвідношеннях по 30,8 %, туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС становив 23,1 %, туберкульоз нирок - 15,3 %. В однієї дитини, яка контактувала з бактеріовиділювачем, встановлено туберкульозний менінгоенцефаліт як самостійну форму.

Серед дітей, які контактували з небактеріовиділювачем, поєднані форми туберкульозу мозкових оболонок (40,0 % проти 28,6 %; $p > 0,05$) і туберкульозу ПЛВ (36,0 % проти 28,6 %; $p > 0,05$), порівняно з самостійними формами, відмічали дещо частіше, а туберкульоз кісток і суглобів – дещо рідше (4,0 %

проти 42,9 %; $p > 0,05$). Такі клінічні форми позагрудного туберкульозу, як туберкульоз очей (8,0 %), туберкульоз нирок (8,0 %) і туберкульоз кишок (4,0 %) були лише в поєднанні з іншими органами.

Слід відмітити, що серед клінічних форм туберкульозу органів дихання, які були в поєднанні з позагрудним туберкульозом у дітей, які контактували з бактеріовиділювачем, переважав туберкульоз ВГЛВ, а у двох випадках був міліарний туберкульоз легень. У дітей, які перебували у контакті з небактеріовиділювачем, також, переважав туберкульоз ВГЛВ, а в одному випадку відмічали міліарний туберкульоз легень, в іншому - туберкульоз плеври. Отже, у дітей, які контактували з бактеріовиділювачем і з хворим, який не виділяв МБТ, позагрудний туберкульоз був поєднаний з тяжкою формою туберкульозу легень.

Крім того, у дітей, які контактували з бактеріовиділювачем, основної групи як туберкульоз ВГЛВ (16,7 % проти 20,0 %; $p > 0,05$), так і ПТК (40,0 % проти 25,0 %; $p > 0,05$) виявляли у фазах зворотного розвитку. У дітей основної групи, які контактували з небактеріовиділювачем, у фазі зворотного розвитку виявляли лише туберкульоз ВГЛВ (12,5 % проти 28,6 %; $p > 0,05$).

У двох дітей, які контактували з бактеріовиділювачем туберкульоз був генералізований з ураженням кількох органів, в одному з них дитина померла. Слід відмітити, що в дитини, яка контактувала з небактеріовиділювачем, також, було специфічне ураження кількох органів з летальним завершенням хвороби. Отже, у дітей, які мали контакт з бактеріовиділювачем і небактеріовиділювачем відмічали випадки позагрудного туберкульозу з тяжким перебігом, причому з летальним завершенням хвороби.

Таким чином, проведене дослідження свідчило, що як при поєднаних і самостійних формах позагрудного туберкульозу, так і при туберкульозі органів дихання, діти перебували в суперінфекції. Найбільш небезпечним є контакт з бактеріовиділювачем, особливо сімейний, подвійний чи потрійний та в осередках смерті. При контакті з бактеріовиділювачем небезпека посилювалася

тим, що у хворих, з якими контактували діти, була стійкість МБТ до хіміопрепаратів. Як при контакті з бактеріовиділювачем, так і з хворим, що не виділяв МБТ, у дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу були випадки подвійного контакту. Однак, лише у двох дітей, які були у подвійному контакті з небактеріовиділювачем, розвинувся туберкульозний менінгіт і менінгоенцефаліт. Тяжкі форми туберкульозу, зокрема туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС, міліарний туберкульоз легень та випадки смерті відмічали не лише у дітей, що контактували з бактеріовиділювачем, а й при контакті з небактеріовиділювачем. До того ж, у дітей, що контактували з небактеріовиділювачем, уражались позагрудні органи, які у дітей, що контактували з бактеріовиділювачем, не діагностували. Наведені дані свідчили, що не лише контакт з бактеріовиділювачем, а й з хворим, що не виділяв МБТ, особливо при подвійному і тривалому контакті, є небезпечними щодо захворювання дітей на позагрудний туберкульоз. Це зобов'язує удосконалювати профілактичні заходи не лише серед дітей, які контактували з бактеріовиділювачем, а й з небактеріовиділювачем.

Характеристика позагрудного туберкульозу у дітей з невідомим контактом. Як зазначалося вище, у 92 (66,7 %) дітей з позагрудним туберкульозом контакт з хворим на туберкульоз не був встановлений. При цьому, дітей з невідомим контактом в основній і контрольній групі 1 було достовірно більше, ніж у контрольній групі 2 (63,1 % та 77,1 % проти 32,3 %; $p < 0,001$).

У структурі клінічних форм позагрудного туберкульозу у дітей з невідомим контактом (рис. 4.3) переважав туберкульоз ПЛВ (37,0 %), туберкульоз кісток і суглобів становив 25,0 %, туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС - 17,4 %, туберкульоз очей - 10,9 %, туберкульоз шкіри, кишок та селезінки виявляли в однаковій кількості по 3,3 %.

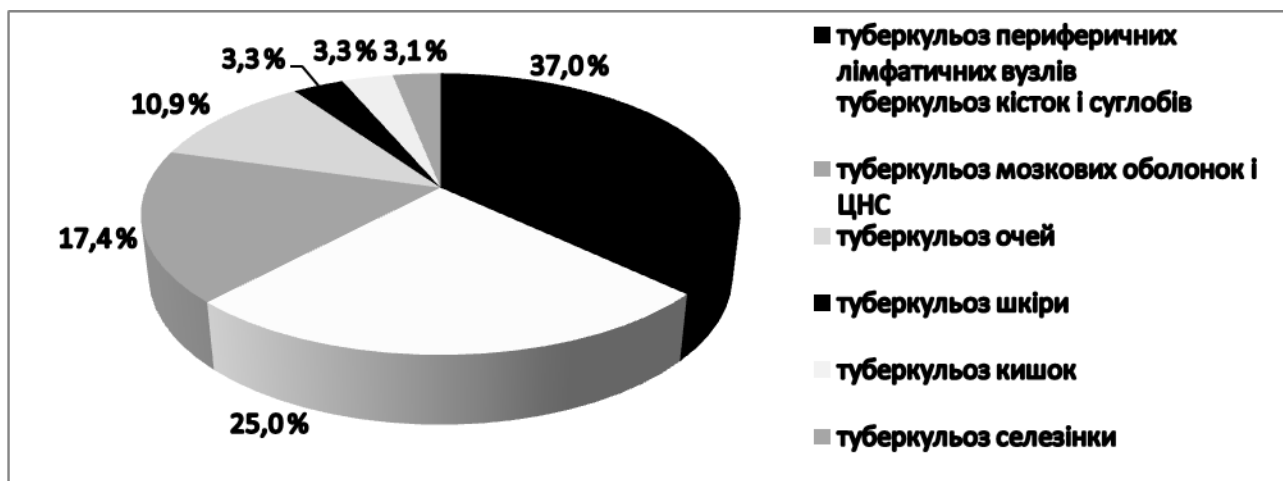


Рис. 4.3. Структура клінічних форм позагрудного туберкульозу у дітей з невстановленим контактом (%)

Питома вага дітей з туберкульозом ПЛВ в основній і контрольній групі 1 (рис. 4.4) суттєво не відрізнялася (38,5 % проти 33,3 %; $p > 0,05$). Питома вага дітей з туберкульозом кісток і суглобів в основній групі була дещо меншою (20,0 % проти 37,0 %; $p > 0,05$), а з туберкульозом мозкових оболонок і ЦНС - дещо більшою (20,0 % проти 11,1 %; $p > 0,05$). Водночас, питома вага дітей з туберкульозом очей (10,8 % проти 11,1 %; $p > 0,05$), туберкульозом шкіри та кишківника (3,1 % проти 3,7 %; $p > 0,05$) у досліджуваних групах була однаковою. Туберкульоз селезінки був поєднаний з специфічним процесом в інших органах і становив 4,6 % (3). Слід відмітити, що у чотирьох дітей був тяжкий перебіг хвороби, який завершився летально.

Отже, в структурі клінічних форм позагрудного туберкульозу у дітей з невідомим контактом переважав туберкульоз ПЛВ, а у 65 (70,7 %) дітей позагрудний туберкульоз був поєднаний зі специфічним ураженням органів дихання, який у чотирьох випадках завершився летально.

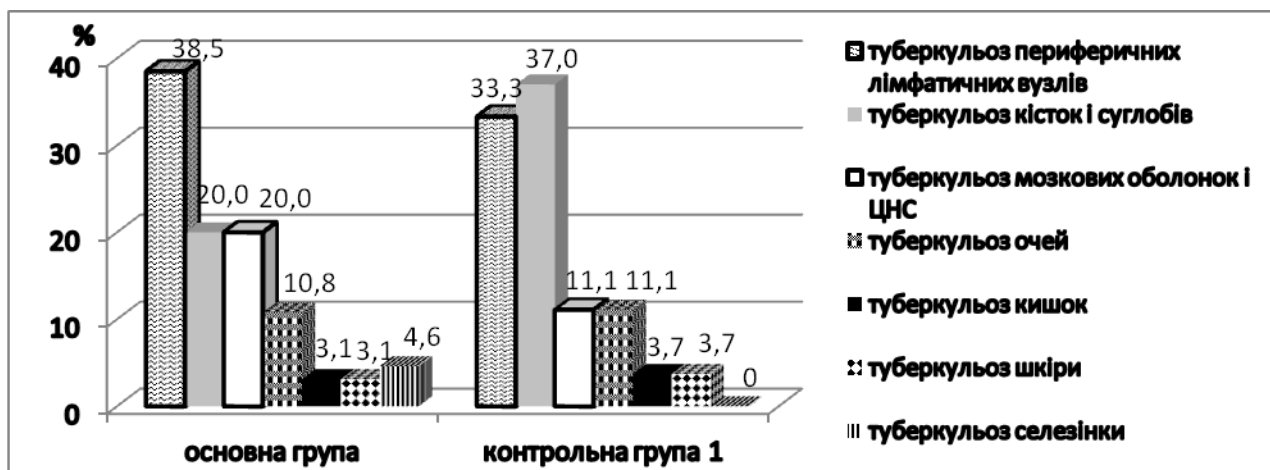


Рис. 4.4. Клінічні форми позагрудного туберкульозу у дітей основної і контрольної групи 1 з невідомим контактом (%)

Туберкульоз ВГЛВ (69,2 % проти 70,0 %; $p>0,05$) і ПТК (23,1 % проти 30,0 %; $p>0,05$) у дітей основної і контрольної групи 2 з невідомим контактом суттєво не відрізнялися (табл. 4.2). Міліарний і вогнищевий туберкульоз легень відмічали лише в основній групі.

Таблиця 4.2

Розподіл дітей основної і контрольної групи 2 із невідомим контактом залежно від клінічних форм туберкульозу органів дихання, %

Клінічні форми туберкульозу органів дихання	Основна група (n=65)		Контрольна група 2 (n=30)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	45	69,2 ± 5,7	21	70,0 ± 8,4
Первинний туберкульозний комплекс	15	23,1 ± 5,2	9	30,0 ± 8,4
Міліарний туберкульоз легень	4	6,2 ± 3,0	0	0
Вогнищевий туберкульоз	1	1,5 ± 1,5	0	0

У дітей основної групи з невідомим контактом, порівняно з дітьми контрольної групи 2, туберкульоз ВГЛВ у фазі інфільтрації відмічали рідше (77,8 % проти 90,5 %; $p>0,05$), а у фазі зворотного розвитку - дещо частіше (22,2 % проти 9,5 %; $p>0,05$). ПТК у фазі інфільтрації (80,0 % проти 77,8 %; $p>0,05$) і зворотного розвитку (20,0 % проти 22,2 %; $p>0,05$) в основній і в

контрольній групі 2, були майже в однакових співвідношеннях (табл. 4.3). Наведені дані свідчили, що у дітей основної групи з невстановленим джерелом інфекції дещо частіше, ніж у дітей з туберкульозом органів дихання, туберкульоз ВГЛВ і ПТК був у фазах зворотного розвитку, що вказувало на нерегулярне обстеження дітей.

Таблиця 4.3

Розподіл дітей основної і контрольної групи 2 з невідомим контактом, за клінічними формами туберкульозу органів дихання, які вперше діагностовано у різних фазах розвитку, %

Досліджувані групи	абс./ М ± m	Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів		Первинний туберкульозний комплекс	
		фаза інфільтрації	фаза зворотного розвитку	фаза інфільтрації	фаза зворотного розвитку
Основна група	абс.	35	10	12	3
	М ± m	77,8 ± 6,2	22,2 ± 6,2	80,0 ± 10,7	20,0 ± 10,7
Контрольна група 2	абс.	19	2	7	2
	М ± m	90,5 ± 6,6	9,5 ± 6,6	77,8 ± 14,7	22,2 ± 14,7

Отже, 66,7 % дітей, яких лікували з приводу позагрудного туберкульозу, були з невідомим контактом. У 70,7 % із них було поєднання позагрудного туберкульозу з туберкульозом органів дихання. При цьому, у 20,0 % випадків туберкульоз ВГЛВ і ПТК, що поєднувалися з позагрудним туберкульозом, були у фазах зворотного розвитку, а в чотирьох (4,3 %) дітей відмічали тяжкий перебіг хвороби, який завершився летально.

Таким чином, найважливішим чинником щодо позагрудного туберкульозу є епідеміологічний, при якому найбільш небезпечним є контакт з бактеріовиділювачем, особливо сімейний, подвійний чи потрійний та в осередках смерті. При цьому, в осередках смерті небезпека посилювалася ще й тим, що у 14,3 % хворих, з якими контактували діти, була стійкість МБТ до хіміопрепаратів. Не менш небезпечним є невідомий контакт та контакт з хворим, в якого не виявляли МБТ. У 70,7 % дітей з невідомим контактом і у 78,1 % дітей, що контактували з небактеріовиділювачем, було поєднання

позагрудного туберкульозу з туберкульозом органів дихання, який у 17,8 % виявляли у фазах зворотного розвитку. Це свідчило про пізнє виявлення хвороби та невиявлених бактеріовиділювачів і їх небезпеку для дітей. Тяжкі форми туберкульозу, зокрема туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС, міліарний туберкульоз легень та випадки смерті відмічали не лише у дітей, які контактували з бактеріовиділювачем, а й небактеріовиділювачем та у дітей з невідомим контактом.

4.2. Клінічні особливості позагрудного туберкульозу при різних методах його виявлення

Встановлено, що 126 (91,3 %) дітей з позагрудним туберкульозом виявлено під час звернення по медичну допомогу, 7 (5,1 %) - під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, 5 (3,6 %) – під час скринінгового обстеження (планової туберкулінодіагностики).

Таблиця 4.4

Розподіл дітей основної і контрольних груп 1 і 2, залежно від методів виявлення туберкульозу, %

Досліджувані групи	абс./ М ± m	Звернення по медичну допомогу	Обстеження контактних осіб	Планова туберкуліно- діагностика	Обстеження диспансерних груп
Основна група (n=103)	абс.	92	7	4	0
	М ± m	89,3 ± 3,0*	6,8 ± 2,5#	3,9 ± 1,9	0
Контрольна група 1 (n=35)	абс.	34	0	1	0
	М ± m	97,1 ± 2,8*	0	2,9 ± 2,8	0
Контрольна група 2 (n=93)	абс.	44	34	10	5
	М ± m	47,3 ± 5,2*	36,6 ± 5,0#	10,7 ± 3,2	5,4 ± 2,3

Примітки:

1. * - різниця достовірна між показниками основної та контрольної групи 1 щодо показника контрольної групи 2, $p < 0,001$;
2. # - різниця достовірна між показником основної групи щодо показника контрольної групи 2, $p < 0,001$.

З таблиці 4.4 видно, що дітей основної і контрольної групи 1, порівняно з контрольною групою 2, достовірно частіше (89,3 % та 97,1 % проти 47,3 %; $p < 0,001$) виявляли під час звернення по медичну допомогу. Водночас, дітей основної групи, порівняно з контрольною групою 2, достовірно рідше виявляли під час обстеження контактних з хворим на туберкульоз (6,8 % проти 36,6 %; $p < 0,001$). Під час туберкулінодіагностики дітей основної і контрольних груп 1 і 2 виявляли майже у рівних співвідношеннях (3,9 % та 2,8 % проти 10,7 %; $p > 0,05$). Під час обстеження диспансерних груп виявляли хворих дітей лише контрольної групи 2 (5,4 %).

Отже, як поєднані, так і самотійні форми позагрудного туберкульозу достовірно частіше, ніж туберкульоз органів дихання, виявляли під час звернення по медичну допомогу, а під час обстеження контактних з хворим на туберкульоз їх виявляли достовірно рідше.

Виявлення поєднаних форм позагрудного туберкульозу у дітей під час звернення. У таблиці 4.5 представлено розподіл дітей основної і контрольної групи 1, виявлених під час звернення по медичну допомогу.

Таблиця 4.5

Розподіл дітей основної і контрольної групи 1, залежно від клінічних форм позагрудного туберкульозу, виявлених під час звернення, %

Клінічні форми позагрудного туберкульозу, виявлені під час звернення	Позагрудний туберкульоз			
	Основна група (n=92)		Контрольна група 1 (n=34)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів	34	37,0 ± 5,0	11	32,4 ± 8,0
Туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС	25	27,2 ± 4,6	6	17,6 ± 6,5
Туберкульоз кісток і суглобів	17	18,4 ± 4,1	12	35,3 ± 8,2
Туберкульоз очей	7	7,6 ± 2,8	3	8,8 ± 4,9
Туберкульоз іншої локалізації	9	9,8 ± 3,1	2	5,9 ± 4,0

З таблиці 4.5 видно, що під час звернення по медичну допомогу туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС у дітей основної групи виявляли дещо частіше (27,2 % проти 17,6 %; $p > 0,05$), а туберкульоз кісток і суглобів - дещо

рідше (18,4 % проти 35,3 %; $p>0,05$), ніж у дітей контрольної групи 1. Туберкульоз ПЛВ (37,0 % проти 32,4 %; $p>0,05$), очей (7,6 % проти 8,8 %; $p>0,05$) та іншої локалізації (9,8 % проти 5,9 %; $p>0,05$) у дітей цих груп були майже в рівних співвідношеннях.

ПТК, з яким поєднувався позагрудний туберкульоз, у дітей основної групи, порівняно з контрольною групою 2, виявляли дещо рідше (25,0 % проти 31,8 %; $p>0,05$), а туберкульоз ВГЛВ був майже в однаковій кількості (66,3 % проти 68,2 %; $p>0,05$) (табл. 4.6). Інші форми туберкульозу органів дихання (міліарний, вогнищевий туберкульоз легень і туберкульоз плеври) спостерігали лише у дітей основної групи.

Таблиця 4.6

Розподіл дітей основної і контрольної групи 2, залежно від клінічних форм туберкульозу органів дихання, виявлених під час звернення, %

Клінічні форми туберкульозу органів дихання, виявлені під час звернення	Основна група (n=92)		Контрольна група 2 (n=44)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	61	$66,3 \pm 4,9$	30	$68,2 \pm 7,0$
Первинний туберкульозний комплекс	23	$25,0 \pm 4,5$	14	$31,8 \pm 7,0$
Міліарний туберкульоз легень	6	$6,5 \pm 2,6$	0	0
Вогнищевий туберкульоз	1	$1,1 \pm 1,1$	0	0
Туберкульоз плеври	1	$1,1 \pm 1,1$	0	0

Отже, поєднані форми позагрудного туберкульозу під час звернення виявляли достовірно частіше, ніж туберкульоз органів дихання, причому у клінічній структурі, крім туберкульозу ВГЛВ і ПТК відмічали тяжкі форми туберкульозу органів дихання.

З таблиці 4.7 видно, що як туберкульоз ВГЛВ (18,0 % проти 20,0 %; $p>0,05$), так і ПТК (21,7 % проти 28,6 %; $p>0,05$), вперше виявлені у фазах зворотного розвитку (82,0 % проти 80,0 %; $p>0,05$) і у фазі інфільтрації (78,3 % проти 71,4 %; $p>0,05$), у дітей основної і контрольної групи 2 суттєво не відрізнялися.

Таблиця 4.7

Розподіл дітей основної і контрольної групи 2, за клінічними формами туберкульозу органів дихання, які вперше діагностовано у різних фазах розвитку, виявлених під час звернення, %

Досліджувані групи	абс./ M ± m	Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів		Первинний туберкульозний комплекс	
		фаза інфільтрації	фаза зворотного розвитку	фаза інфільтрації	фаза зворотного розвитку
Основна група	абс.	50	11	18	5
	M ± m	82,0 ± 4,9	18,0 ± 4,9	78,3 ± 8,8	21,7 ± 8,8
Контрольна група 2	абс.	24	6	10	4
	M ± m	80,0 ± 7,3	20,0 ± 7,3	71,4 ± 12,5	28,6 ± 12,5

Встановлено, що у дітей основної групи у 88,0 % випадків було уражено два органи, у 7,6 % - три органи, 2,2 % - чотири органи, по одному випадку - п'ять і шість органів (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Розподіл дітей основної групи, які звернулися по медичну допомогу, за кількістю уражених органів при позагрудному туберкульозі, %

Клінічні форми позагрудного туберкульозу	абс./ M ± m	Кількість уражених органів				
		2 органи	3 органи	4 органи	5 органів	6 органів
Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів (n=34)	абс.	33	1	0	0	0
	M ± m	97,1 ± 2,9	2,9 ± 2,9	0	0	0
Туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС (n=25)	абс.	21	3	1	0	0
	M ± m	84,0 ± 7,5	12,0 ± 6,6	4,0 ± 4,0	0	0
Туберкульоз кісток і суглобів (n=17)	абс.	16	0	0	1	0
	M ± m	94,1 ± 5,9	0	0	5,9 ± 5,9	0
Туберкульоз очей (n=7)	абс.	7	0	0	0	0
	M ± m	100	0	0	0	0
Туберкульоз іншої локалізації (n=9)	абс.	4	3	1	0	1
	M ± m	44,4 ± 17,6	33,3 ± 16,7	11,1 ± 11,1	0	11,1 ± 11,1
Всього (n=92)	абс.	81	7	2	1	1
	M ± m	88,0 ± 3,4	7,6 ± 2,8	2,2 ± 1,5	1,1 ± 1,1	1,1 ± 1,1

Найбільша кількість уражених органів (три і більше) відмічали при туберкульозі кишок і туберкульозі мозкових оболонок і ЦНС. Отже, при позагрудному туберкульозі, виявленому під час звернення по медичну допомогу, у 12,0 % випадків специфічним процесом було уражено три і більше органів.

Аналізуючи результати туберкулінових проб на початку хвороби (табл. 4.9) виявлено, що у 19 (20,6 %) дітей основної і у 8 (23,5 %) контрольної групи 1 їх не проводили. У контрольній групі 2 туберкулінова проба на початку хвороби не була проведена лише в однієї дитини. Виявлено, що у дітей основної групи гіперергічні проби були достовірно рідше (15,2 % проти 34,1 %; $p < 0,05$), ніж у дітей контрольної групи 2. Водночас, у дітей основної і контрольної групи 1 інтенсивні (27,2 % та 23,5 % проти 43,2 %; $p > 0,05$) проби були дещо рідше, ніж у контрольній групі 2, а помірно інтенсивні (19,6 % та 23,5 % проти 6,8 %; $p > 0,05$) - дещо частіше. Негативна туберкулінова проба у досліджуваних групах була майже в однакових співвідношеннях (16,3 % та 14,7 % проти 13,6 %; $p > 0,05$). Середній розмір папули у дітей основної і контрольної групи 1 був менший, ніж контрольної групи 2 (10,1 мм і 10,9 мм проти 12,8 мм; $p > 0,05$).

Таблиця 4.9

Розподіл дітей основної та контрольних груп 1, 2, залежно від результатів проби Манту на початку хвороби, виявлених під час звернення, %

Результати проби Манту	Основна група (n=92)		Контрольна група 1 (n=34)		Контрольна група 2 (n=44)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Негативна	15	$16,3 \pm 3,9$	5	$14,7 \pm 6,1$	6	$13,6 \pm 5,2$
Сумнівна	1	$1,1 \pm 1,1$	0	0	0	0
Помірно інтенсивна	18	$19,6 \pm 4,1$	8	$23,5 \pm 7,3$	3	$6,8 \pm 3,8$
Інтенсивна	25	$27,2 \pm 4,6$	8	$23,5 \pm 7,3$	19	$43,2 \pm 7,5$
Гіперергічна	14	$15,2 \pm 3,7^*$	5	$14,7 \pm 6,1$	15	$34,1 \pm 7,1^*$

Примітка: * - різниця достовірна між показником основної групи щодо показника контрольної групи 2, $p < 0,05$.

Отже, туберкулінова чутливість у дітей з поєднаними і самостійними формами позагрудного туберкульозу, виявлених під час звернення по медичну допомогу, була дещо нижча, ніж у дітей з туберкульозом органів дихання, що утруднювало діагностику хвороби.

Дані проби Манту за минулі роки у дітей основної групи були наявні у 18,5 %, контрольної групи 1 – у 26,5 %, контрольної групи 2 – у 18,2 %. Відсутність у кожної п'ятої дитини результату туберкулінової проби на початку хвороби та відсутність у майже такої ж кількості дітей таких даних за минулі роки у дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу, виявленого під час звернення, свідчить про нерегулярне обстеження дітей.

Таким чином, встановлено, що переважну більшість дітей, хворих на позагрудний туберкульоз, виявляли під час звернення по медичну допомогу. При цьому, як поєднані, так і самостійні форми позагрудного туберкульозу під час звернення виявляли в 1,9 разу частіше, ніж туберкульоз органів дихання. До того ж, виявлений під час звернення по медичну допомогу позагрудний туберкульоз, поєднувався з тяжкими формами туберкульозу органів дихання, при яких специфічним процесом було уражено від трьох до шести органів. Важливо, що під час звернення по медичну допомогу у кожної п'ятої дитини позагрудний туберкульоз, поєднувався з туберкульозом ВГЛВ і ПТК, які були вперше виявлені у фазах зворотного розвитку, що свідчить про нерегулярне обстеження дітей. Туберкулінова чутливість у дітей з поєднаними і самостійними формами позагрудного туберкульозу, виявлених під час звернення, була нижча, ніж у дітей з туберкульозом органів дихання, що утруднювало діагностику хвороби.

Виявлення поєднаних форм позагрудного туберкульозу у дітей під час профілактичного обстеження. Серед дітей основної групи 6,8 % було виявлено під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, 3,9 % - під час туберкулінодіагностики (табл. 4.4).

Порівнюючи основну і контрольну групу 2 під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, встановлено, що дітей основної групи виявляли достовірно рідше (6,8 % проти 36,6 %; $p < 0,001$), ніж контрольної групи 2. Дітей контрольної групи 1 під час обстеження контактних не виявляли.

Під час профілактичного обстеження у 36,4 % випадків був туберкульоз ПЛВ, по 18,2 % - туберкульоз нирок і очей, по 9,1 % – туберкульозний менінгоенцефаліт, туберкульоз стегнової і 2-ої п'яної кісток, туберкульоз селезінки (фаза кальцинації) (рис. 4.5). У всіх (11) дітей основної групи було уражено лише два органи. Слід відмітити, що туберкульоз нирок і туберкульозний менінгоенцефаліт були виявлені під час обстеження контактних з хворим на туберкульоз.

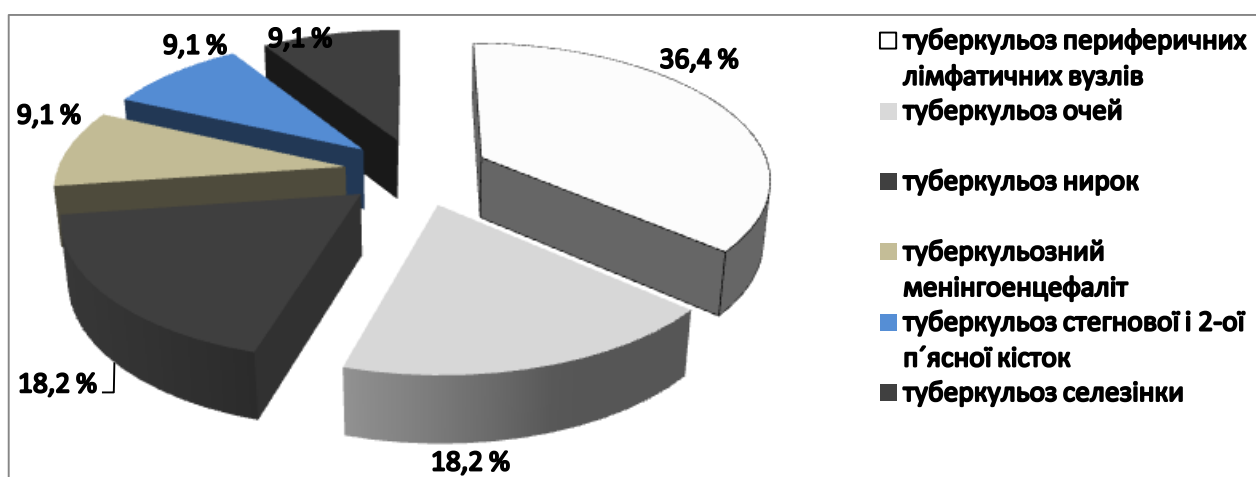


Рис. 4.5. Клінічні форми позагрудного туберкульозу у дітей основної групи, виявлені під час профілактичного обстеження (%)

В однієї дитини під час туберкулінодіагностики було виявлено самостійну форму позагрудного туберкульозу - туберкульоз плечової кістки.

Достовірної різниці між ПТК (36,4 % проти 26,5 %; $p > 0,05$) і туберкульозом ВГЛВ (54,8 % проти 73,5 %; $p > 0,05$) у дітей основної та контрольної групи 2, виявлених під час профілактичного обстеження, не було (табл. 4.10). В однієї ВІЛ-інфікованої дитини основної групи виявлено

міліарний туберкульоз легень під час обстеження контактних. Отже, виявлений під час обстеження контактних з хворим на туберкульоз позагрудний туберкульоз, рідше поєднувався з тяжким перебігом туберкульозу органів дихання, ніж виявлений під час звернення.

Таблиця 4.10

Розподіл дітей основної і контрольної групи 2 залежно від клінічних форм туберкульозу органів дихання, виявлених під час профілактичного обстеження, %

Клінічні форми туберкульозу органів дихання, виявлені під час профілактичного обстеження	Основна група (n=11)		Контрольна група 2 (n=49)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	6	54,8 ± 15,7	36	73,5 ± 6,3
Первинний туберкульозний комплекс	4	36,4 ± 15,2	13	26,5 ± 6,3
Міліарний туберкульоз легень	1	9,1 ± 9,1	0	0

Туберкульоз ВГЛВ у фазі інфільтрації (83,3 % проти 77,8 %; $p>0,05$) і у фазі зворотного розвитку (16,7 % проти 22,2 %; $p>0,05$) у дітей основної групи суттєво не відрізнявся від контрольної групи 2 (табл. 4.11). ПТК у дітей основної групи спостерігали лише у фазі інфільтрації (100 % проти 92,3 %; $p>0,05$). Отже, під час профілактичного обстеження при поєднаних формах позагрудного туберкульозу з туберкульозом ВГЛВ і ПТК, лише туберкульоз ВГЛВ був вперше виявлений у фазах зворотного розвитку.

Таблиця 4.11

Розподіл дітей основної та контрольної групи 2, залежно від клінічних форм та фаз розвитку туберкульозу органів дихання, виявлених під час профілактичного обстеження, %

Досліджувані групи	абс./ М±m	Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів		Первинний туберкульозний комплекс	
		фаза інфільтрації	фаза зворотного розвитку	фаза інфільтрації	фаза зворотного розвитку
Основна група	абс.	5	1	4	0
	М±m	83,3 ± 16,7	16,7 ± 16,7	100	0
Контрольна група 2	абс.	28	8	12	1
	М±m	77,8 ± 6,9	22,2 ± 6,9	92,3 ± 7,7	7,7 ± 7,7

Аналізуючи результати проби Манту у дітей основної і контрольної групи 2 на початку хвороби, достовірної різниці в гіперергічних (27,3 % проти 24,5 %; $p>0,05$), інтенсивних (27,3 % проти 38,8 %; $p>0,05$), помірно інтенсивних (27,3 % проти 34,7 %; $p>0,05$) і сумнівних (9,1 % проти 2,0 %; $p>0,05$) реакціях не виявлено (табл. 4.12). У ВІЛ-інфікованої дитини пробу Манту не проводили. Середній розмір папули у дітей основної групи був 12,2 мм, контрольної групи 2 – 12,1 мм ($p>0,05$). Отже, у дітей виявлених під час профілактичного обстеження, чутливість до туберкуліну при поєднаних формах позагрудного туберкульозу була такою ж, як при туберкульозі органів дихання.

Таблиця 4.12

Розподіл дітей основної та контрольної групи 2 залежно від результатів проби Манту на початку хвороби, виявлених під час профілактичного обстеження, %

Результати проби Манту	Основна група (n=11)		Контрольна група 2 (n=49)	
	абс.	$M \pm m$	абс.	$M \pm m$
Сумнівна	1	$9,1 \pm 9,1$	1	$2,0 \pm 2,0$
Помірно інтенсивна	3	$27,3 \pm 14,1$	17	$34,7 \pm 6,8$
Інтенсивна	3	$27,3 \pm 14,1$	19	$38,8 \pm 7,0$
Гіперергічна	3	$27,3 \pm 14,1$	12	$24,5 \pm 6,1$

Дані проби Манту за минулі роки у дітей основної і контрольної групи 2 (36,4 % проти 32,7 %; $p>0,05$) суттєво не відрізнялися.

Таким чином, під час профілактичного обстеження 7 (6,8 %) дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу виявлено під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, 4 (3,9 %) - під час туберкулінодіагностики. У дітей, виявлених під час профілактичного обстеження, специфічним процесом було уражено не більше двох органів і хвороба завершувалася сприятливо. Однак, як при туберкулінодіагностиці, так і при обстеженні контактних з хворим на туберкульоз, виявляли поєднані форми позагрудного туберкульозу, що вказувало на несвоєчасне виявлення хвороби.

Наведене свідчить про потребу інтенсифікації профілактичних методів виявлення серед дітей.

4.3. Особливості сезонності при захворюванні на позагрудний туберкульоз

Для вивчення сезонних коливань захворюваності на туберкульоз дітей проаналізовано «Медичні карти стаціонарного хворого», заповнені на 135 дітей з позагрудним і 87 - з туберкульозом органів дихання, яких лікували в дитячому спеціалізованому відділенні КЗЛОР «Львівського протитуберкульозного диспансеру» за 1988-2015 рр.

На рисунку 4.6 чітко виразні сезонні коливання захворюваності дітей на позагрудний туберкульоз з підвищенням індексів сезонних коливань (ІСК) у грудні - січні (170,5 % - 132,2 %), березні - квітні (149,2 % - 138,0 %), а також у листопаді (126,8 %) і незначно - у вересні (103,3 %). У літній період ІСК поступово знижувалися до самого низького рівня і становили 63,4 %, 59,3 %, 26,4 %.

При туберкульозі органів дихання чітко виразні підвищені ІСК захворюваності у зимово-весняний період, з піком у грудні (236,4 %) та січні (235,1%), дещо нижчий показник був у березні (158,4 %), лютому (130,2 %) та квітні (124,6 %). У липні випадків захворюваності туберкульозу органів дихання не спостерігали.

Порівнюючи ІСК захворюваності позагрудного туберкульозу і туберкульозу органів дихання (рис. 4.6) виявлено, що при туберкульозі органів дихання ІСК захворюваності зимовий період були вищі (грудень - 236,4 %, січень - 235,1 %, лютий - 130,2%), ніж при позагрудному (грудень - 170,5 %, січень - 132,2 %, лютий - 81,7 %), а у весняний період майже не відрізнялись (березень - 158,4 %, квітень - 124,6 %, травень - 52,7 % проти 149,2 %, 138,0 %, 51,0 % відповідно). Водночас, при позагрудному туберкульозі відмічено більш виразні ІСК захворюваності в осінній період (листопад - 126,8 % і жовтень -

103,3 %), що не було виявлено при туберкульозі органів дихання. До того ж, при туберкульозі органів дихання в липні випадків захворювань не спостерігали.

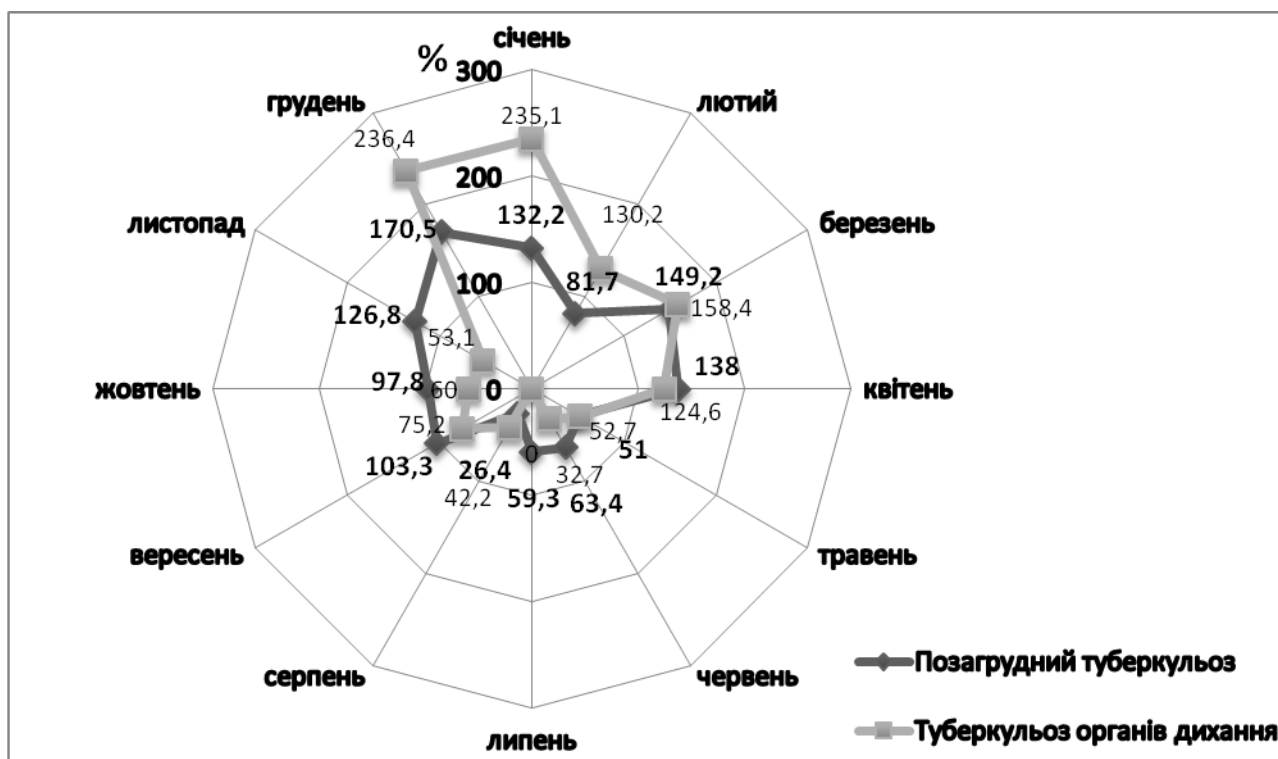


Рис. 4.6. Індекси сезонних коливань захворюваності на позагрудний туберкульоз і туберкульоз органів дихання у дітей (%)

Порівнюючи ІСК захворюваності позагрудного туберкульозу, поєднаного з туберкульозом органів дихання, та з самостійними формами (рис. 4.7) виявлено, що найбільш виразними сезонні коливання були в зимово-весняний період у дітей з самостійними формами позагрудного туберкульозу (ІСК: січень - 350,0 %, грудень - 122,7 %, березень - 134,2 %, квітень - 122,7 %) та в листопаді (146,8 %). При поєднаних формах ІСК був найвищий в грудні (225,7 %), дещо нижчий у березні (166,5 %) і найнижчі - у квітні (119,7 %), лютому (115,0 %) та жовтні (111,7 %). Отже, при поєднаних і самостійних формах позагрудного туберкульозу сезонні коливання захворюваності відрізнялися, головним чином, у зимово-весняний період. При самостійних формах пік захворювань відмічено у січні, з різким пониження до нуля у лютому та

підйомом у березні і квітні. При поєднаних формах пік захворюваності відмічено у грудні, з різким зниженням у січні та підйомом у лютому, березні, квітні. В осінній період, як при самостійних, так і при поєднаних формах позагрудного туберкульозу сезонні коливання захворюваності були чітко виразні лише в окремі місяці.

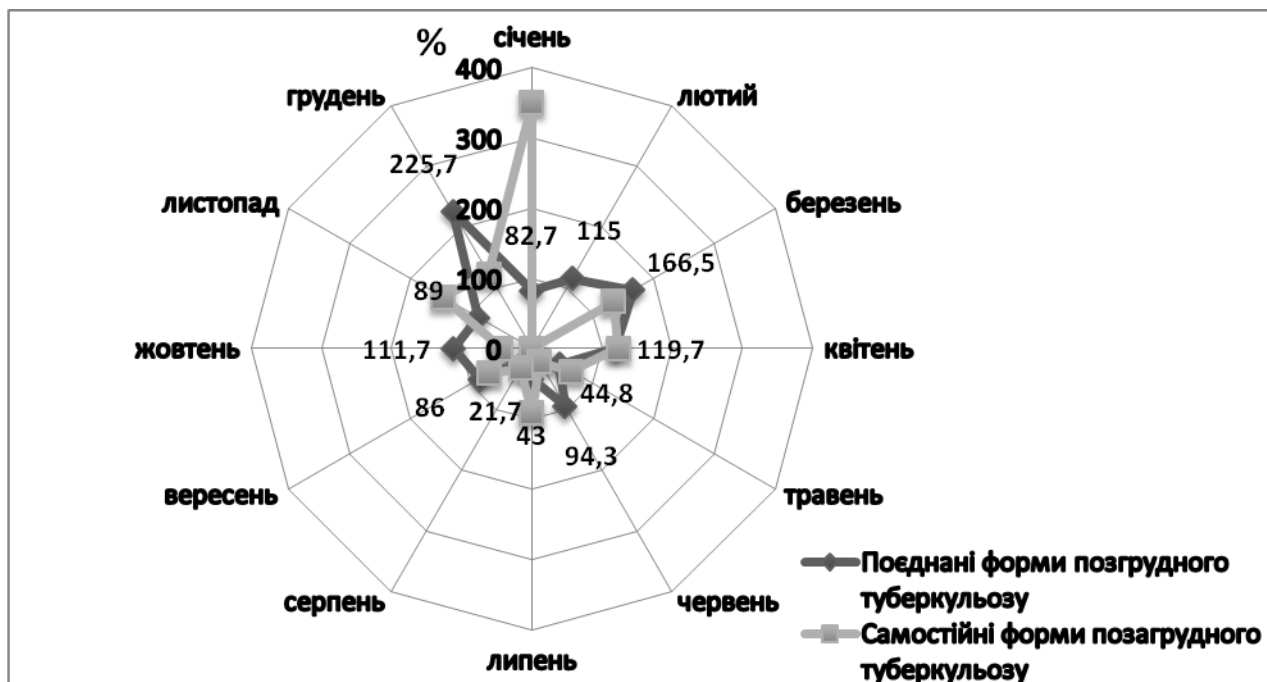


Рис. 4.7. Індекси сезонних коливань захворюваності на поєднані і самостійні форми позагрудного туберкульозу у дітей (%)

У дітей на першому році життя ІСК захворюваності позагрудного туберкульозу (рис. 4.8) були найбільш виразні в березні-квітні (304,8 % - 376,5%), дещо менші - в січні (152,2 %) і жовтні (143,3 %). Слід відмітити, що і в липні ІСК був високий (такий же як у січні - 152,2 %). В інші місяці (за винятком листопада - 71,7 %) випадків захворювань позагрудного туберкульозу у дітей на першому році життя не спостерігали.

У дітей віком 1-3 роки чітко виразні сезонні коливання в грудні-січні (191,1 % - 171,6 %) та в червні (160,6 %), дещо менше в квітні-травні (126,2 % - 116,4 %). У серпні захворювань не спостерігали.

У дітей віком 4-7 років пік сезонних коливань був у березні (384,5 %), нижчим він був у вересні (131,0 %), грудні (123,7 %) і жовтні (109,3 %), а в червні перевищував їх і становив 139,4 %.

У дітей віком 8-15 років чітко виразні сезонні коливання захворюваності в зимово-осінній період з найвищими показниками у зимовий період і листопаді (січень - 203,0 %, грудень - 167,3 %, листопад - 190,1 %). Дещо нижчий ІСК був у жовтні (138,4 %) і у лютому (113,3 %).

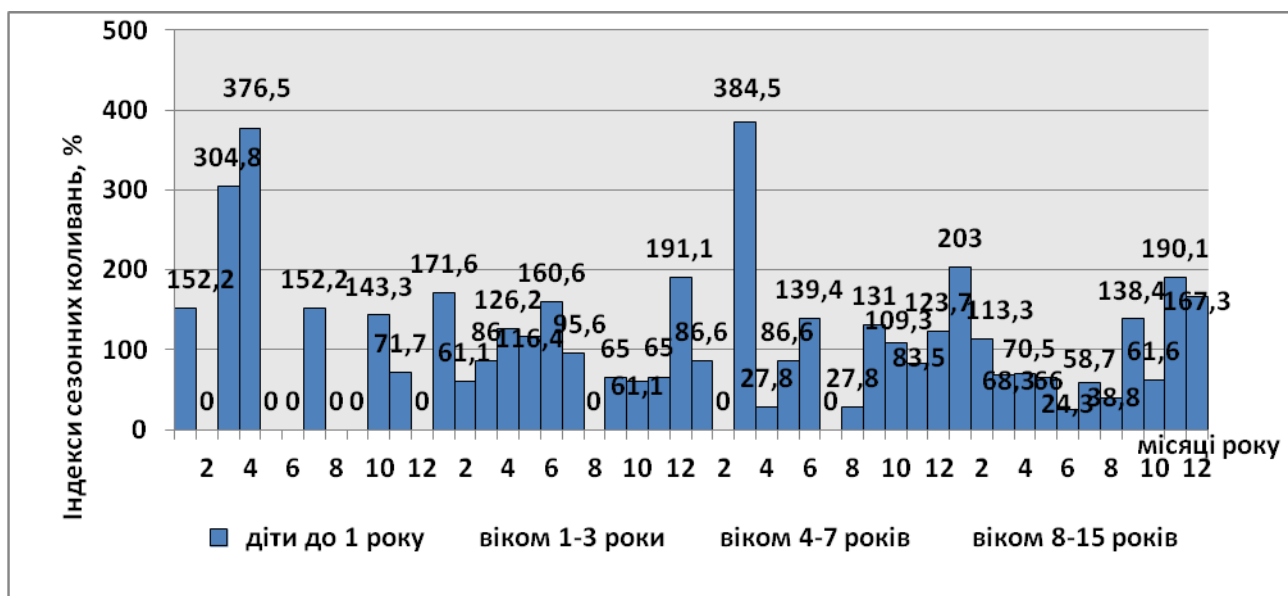


Рис. 4.8. Індекси сезонних коливань захворюваності позагрудного туберкульозу у дітей різного віку (%)

Отже, у дітей до року сезонні коливання захворюваності були найбільш виразні у весняний період та окремі місяці зимового (січень), осіннього (жовтень) та літнього (липень) періодів, у дітей віком 1-3 роки - у зимово-весняний і літній (червень) періоди, у дітей віком 4-7 років - в осінній період та в окремі місяці зимового (грудень), літнього (червень) періодів з піком у березні, у дітей віком 8-15 років - в зимово-осінній період.

Таким чином, наші дослідження свідчать, що сезонні коливання захворюваності позагрудного туберкульозу у дітей різних вікових груп відрізняються. Особливістю сезонних коливань захворюваності позагрудного

туберкульозу у дітей різних вікових груп є те, що у дітей віком 0-7 років ІСК були високими і в літній період.

ІСК захворюваності туберкульозу органів дихання за місяцями дітей різних вікових груп представлені на рисунку 4.9. У дітей на першому році життя чітко виразна сезонність з листопада по квітень, з піком захворювань у січні, лютому і березні, коли ІСК були однакові і становили 303,4 %, у листопаді-грудні були нижчими і також однаковими - 143,0 %. В інші місяці захворювань не спостерігали. У дітей віком 1-3 роки ІСК були найвищими в лютому-березні (260,7 % - 216,7 %) і нижчими в серпні і грудні - 186,8 %, а в червні, липні і листопаді захворювань не спостерігали. У дітей віком 4-7 років сезонність була чітко виразна в зимово-весняний період (ІСК: січень - 210,8 %, грудень - 151,1 %, лютий - 111,2 %, березень - 146,7 %, квітень - 135,4 %) та у жовтні (146,7 %) і не відмічали захворювань у липні. У дітей віком 8-15 років сезонність була виразна в зимово-весняний період (ІСК: грудень - 297,6 %, січень - 192,4 %, лютий - 106,1 %, березень - 150,3 %, квітень - 146,0 %) і у вересні (106,1 %), у липні і серпні захворювань не виявлено.

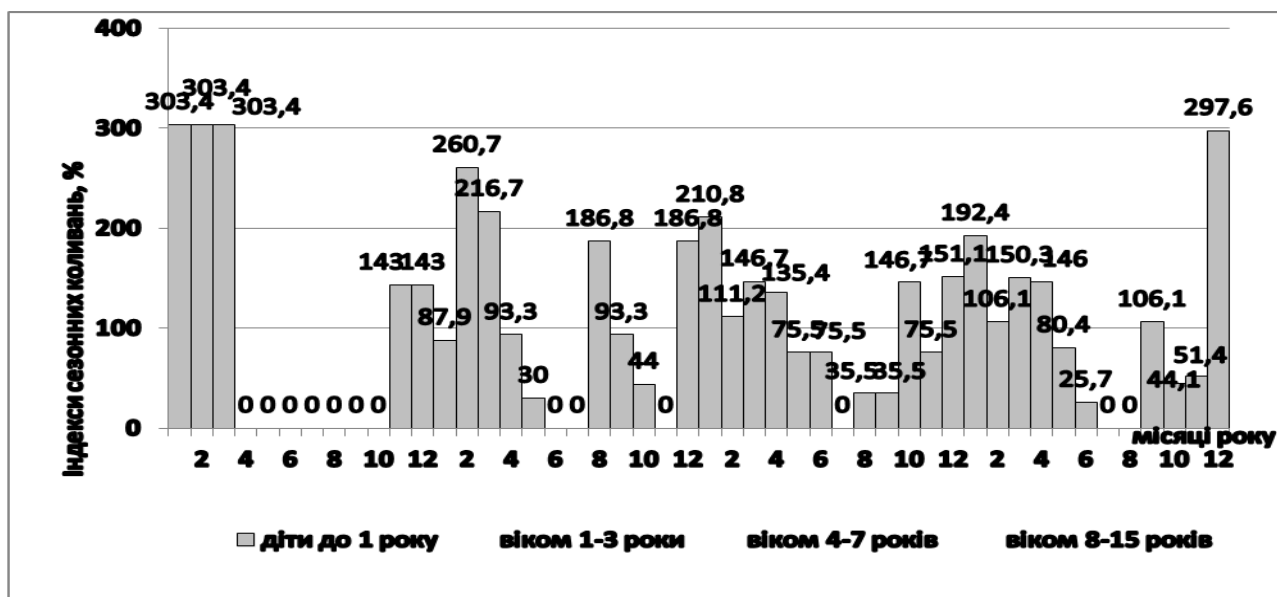


Рис. 4.9. Індеси сезонних коливань захворюваності туберкульозу органів дихання у дітей різного віку (%)

Отже, при туберкульозі органів дихання сезонність була чітко виразна у зимово-весняний періоди у дітей віком 4-7 і 8-15 років та у дітей до року (головним чином, у зимовий період), у дітей віком 1-3 роки сезонність не чітко виразна з підйомами в окремі місяці зимово-весняного та літнього періодів.

Таким чином, особливістю сезонності туберкульозу органів дихання у дітей різних вікових груп є відсутність захворювань у літній період у дітей до року, 1-3 роки (червень, липень), 8-15 років (липень, серпень) та 4-7 років (липень), а також високий ІСК у дітей віком 1-3 роки у серпні.

На рисунку 4.10 представлені за місяцями ІСК захворюваності позагрудного туберкульозу у дітей різної статі. З рисунка видно, що у хлопчиків виразна сезонність в осінньо-зимово-весняний період (вересень - 132,3 %, жовтень - 109,7 %, листопад - 166,4 %, грудень - 222,3 %, лютий - 103,6 %, березень - 151,2 %, квітень - 109,5 %), у дівчаток - у зимово-весняний період (січень - 182,4 %, грудень - 104,0 %, березень - 124,8 %, квітень - 141,5 %, травень - 105,8 %) та в липні (129,8 %).

Порівнюючи сезонні коливання захворюваності хлопчиків і дівчаток при позагрудному туберкульозі виявлено, що як у хлопчиків так і в дівчаток сезонність у зимовий період не чітко виразна (у хлопчиків - пік у грудні - 222,3 %, а в лютому - 103,6 %), в дівчаток - пік у січні (182,4 %), а в грудні (104,0 %). У весняний період сезонні коливання були чіткіше виразні у дівчаток (березень, квітень, травень), у хлопчиків (березень, квітень), в осінній період - у хлопчиків (вересень, жовтень, листопад), у дівчаток (листопад). Крім, того у дівчаток ІСК захворюваності був високий у липні.

ІСК за місяцями захворюваності туберкульозу органів дихання у хлопчиків і дівчаток представлені на рис. 4.11. У хлопчиків найвищі ІСК були у грудні (316,5 %) та січні (176,3 %), нижчі - у квітні (147,5 %), березні (135,0 %) та вересні (114,7 %), а у липні захворювань не спостерігали. У дівчаток найвищі ІСК захворюваності були у січні (281,0 %), лютому (183,8 %) та березні (165,8

%), дещо нижчі у грудні (128,9 %), листопаді (127,4 %) та квітні (104,7 %), у липні захворювань не виявляли.

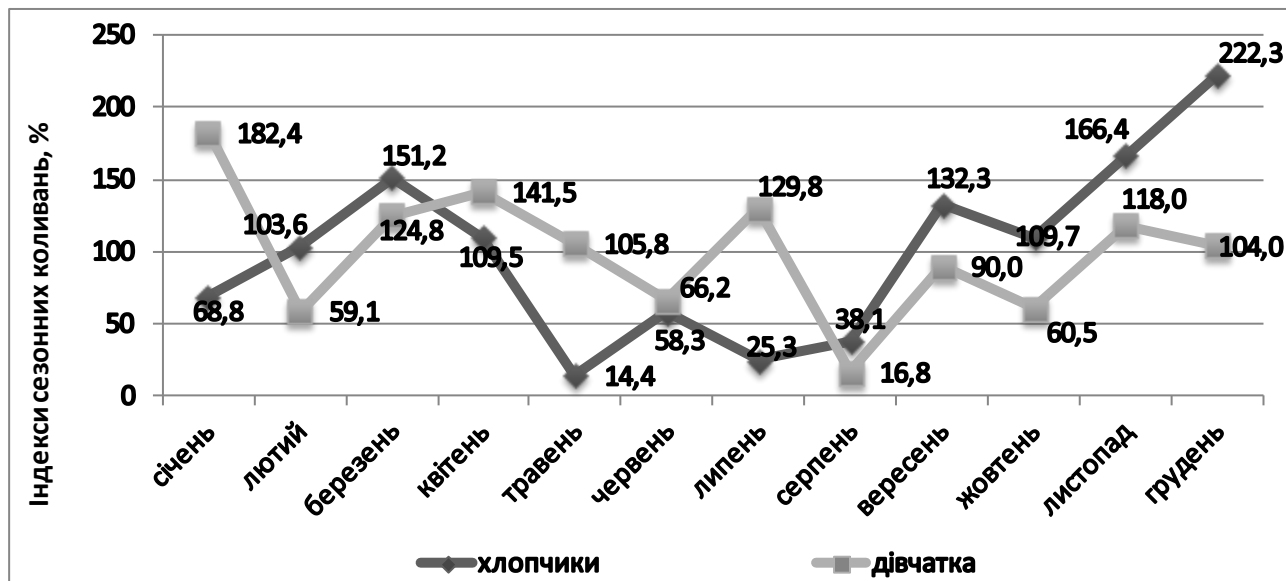


Рис. 4.10. Індекси сезонних коливань захворюваності позагрудного туберкульозу у дітей різної статі (%)

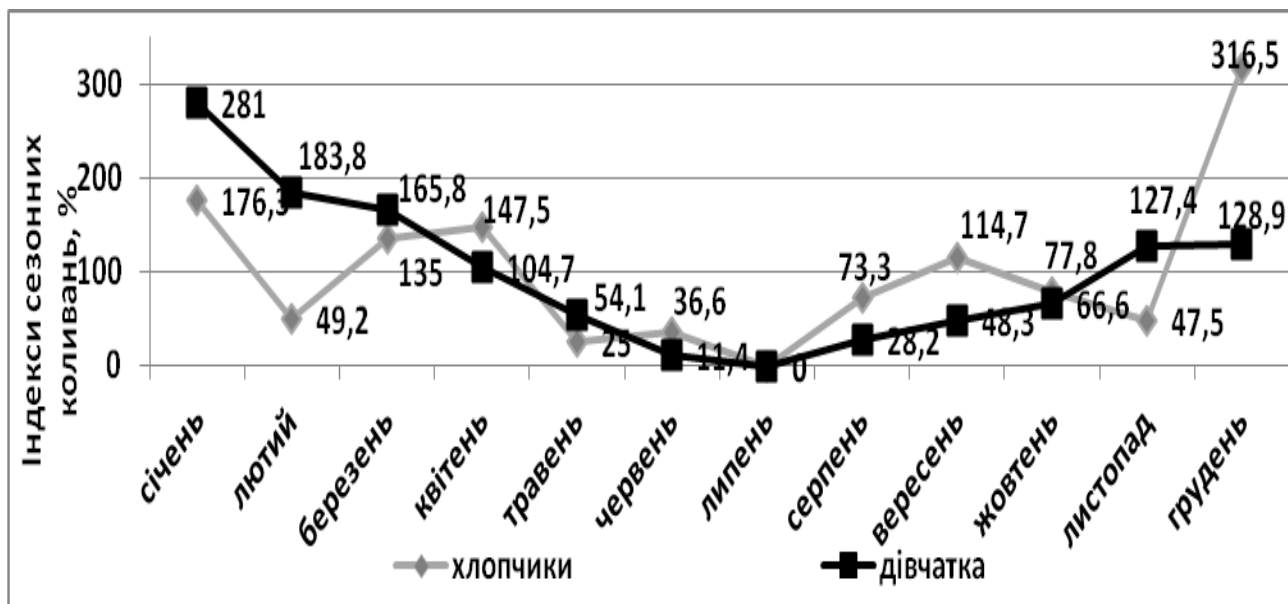


Рис. 4.11. Індекси сезонних коливань захворюваності туберкульозу органів дихання у дітей різної статі (%)

Таким, чином при туберкульозі органів дихання у дівчаток сезонність чітко виразна починаючи з листопада по травень, у хлопчиків - у грудні, січні,

березні, квітні та у вересні. Як у хлопчиків, так і у дівчаток не спостерігали захворювань у липні. При позагрудному туберкульозі у хлопчиків чіткі сезонні коливання захворюваності відмічені з вересня по січень і з лютого по травень, у дівчаток - з листопада по лютий і з березня по червень та високий ІСК був у літній місяць.

На рисунку 4.12 представлені ІСК захворюваності позагрудного туберкульозу у ефективно та неефективно вакцинованих БЦЖ дітей.

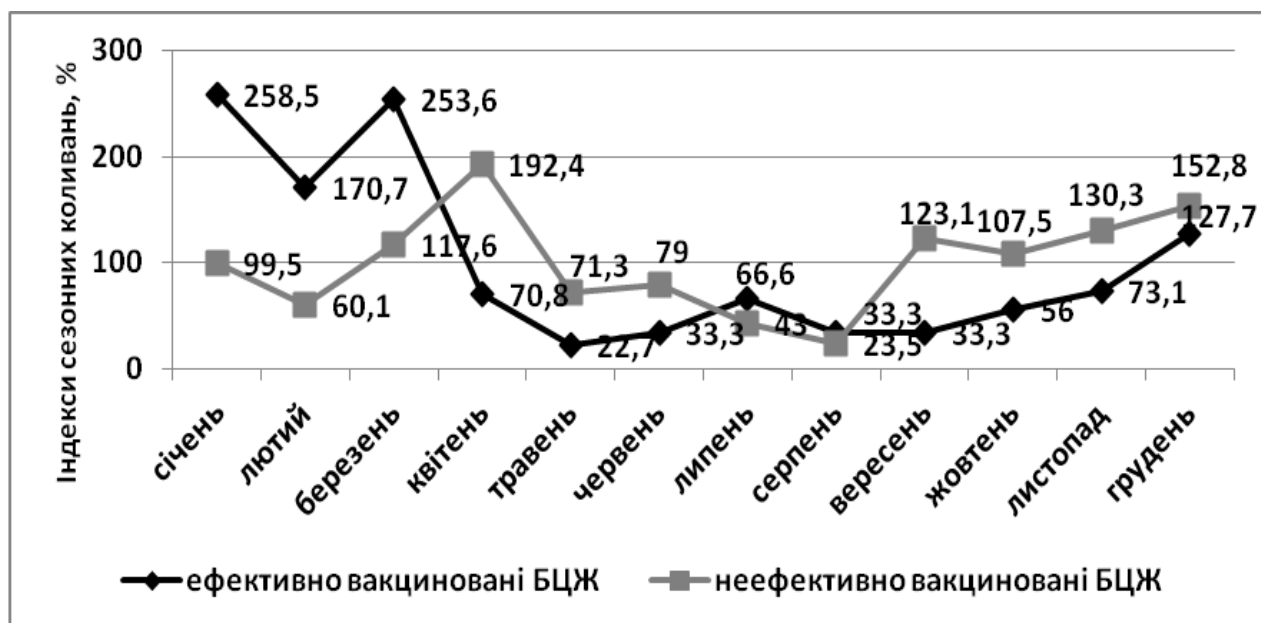


Рис. 4.12. Індекси сезонних коливань захворюваності позагрудного туберкульозу у ефективно та неефективно вакцинованих БЦЖ дітей (%)

У ефективно вакцинованих дітей чітко виразні сезонні коливання захворюваності з грудня по квітень (127,7 %, 258,5 %, 170,7 %, 253,6 %), у неефективно вакцинованих - з вересня по січень (123,1 %, 107,5 %, 130,3 %, 152,8 %) та у березні (117,6 %) і квітні (192,4 %).

На рисунку 4.13 представлені ІСК захворюваності туберкульозу органів дихання у ефективно та неефективно вакцинованих БЦЖ дітей. У ефективно вакцинованих дітей пік сезонних коливань був у грудні (305,7 %) та січні (290,8 %), дещо нижчі ІСК були у квітні (164,2 %) та березні (104,1 %), а в липні захворювань не спостерігали. У неефективно вакцинованих сезонні коливання

захворюваності були чітко виразні з жовтня по травень (105,0 %, 102,1 %, 175,0 %, 170,1 %, 145,3 %, 155,8 %, 187,6 %), при цьому у червні і в липні захворювань не спостерігали.

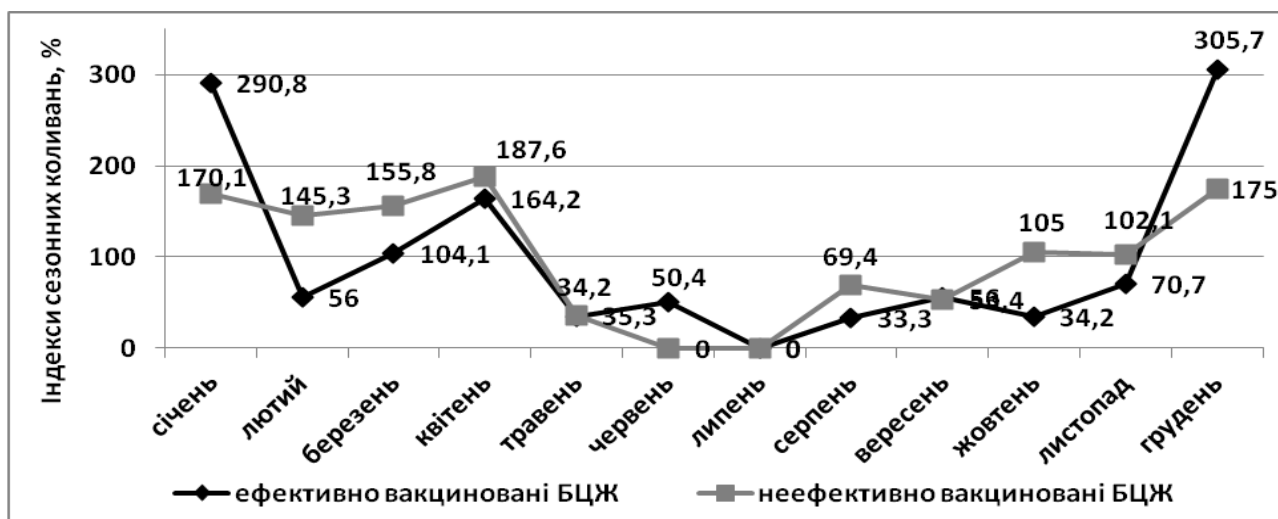


Рис. 4.13. Індекси сезонних коливань захворюваності туберкульозу органів дихання у ефективно та неефективно вакцинованих БЦЖ дітей (%)

Отже, при позагрудному туберкульозі у ефективно вакцинованих дітей чітко виразна сезонність у зимовий період та в березні, у неефективно вакцинованих - в осінній період (вересень, жовтень, листопад), в грудні та у весняний період (березень, квітень). При туберкульозі органів дихання у ефективно вакцинованих дітей сезонність захворюваності виразна у зимово-весняний період (грудень, січень, березень, квітень), у неефективно вакцинованих - починаючи з жовтня по травень.

Таким чином, при позагрудному туберкульозі сезонні коливання захворюваності були чітко виразні в осінній та літній періоди, а при туберкульозі органів дихання - в зимовий період. У весняний період сезонні коливання при позагрудному туберкульозі і туберкульозі органів дихання майже не відрізнялися. При поєднаних і самостійних формах позагрудного туберкульозу сезонні коливання відмічалися, головним чином, у зимово-весняний період. В осінній період, як при самостійних, так і при поєднаних формах позагрудного туберкульозу сезонні коливання були чітко виразні лише

в окремі місяці. Особливістю сезонних коливань позагрудного туберкульозу у дітей різних вікових груп є те, що у дітей віком до 7 років ІСК були високими у літній період, при туберкульозі органів дихання - лише у дітей 1-3 роки. Особливістю сезонних коливань позагрудного туберкульозу у дітей різної статі є те, що у дівчаток виявлено високий ІСК у літній місяць. При туберкульозі органів дихання як у хлопчиків так і у дівчаток захворювань у цей місяць не відмічали. Як при позагрудному, так і при туберкульозі органів дихання у невакцинованих і неефективно вакцинованих дітей сезонні коливання захворюваності охоплюють більшу кількість місяців, ніж у ефективно вакцинованих дітей.

За матеріалами вказаних досліджень опубліковано такі праці:

1. Піскур З. І. Особливості позагрудного туберкульозу в дітей з невідомим контактом [Текст] : / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Туберкульоз, хвороби легень, ВІЛ-інфекція. – 2015. - №1. – С. 104-107.
2. Піскур, З. І. Характеристика позагрудного туберкульозу у дітей при різних видах контакту з хворим на активний туберкульоз [Текст] : / З. І. Піскур, Л. І. Миколишин // Матеріали конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». – Львів, 2015. – Вип. 12. – С. 257-260.
3. Піскур, З. І. Особливості позагрудного туберкульозу у дітей з осередків туберкульозної інфекції [Текст] : / З. І. Піскур, Л. І. Миколишин // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. - Т. 7, № 3 – С. – 26-29.
4. Піскур З. І. Сезонність туберкульозу у дітей [Текст] : / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Український пульмонологічний журнал. – 2016. - № 1. – С. 37-42.
5. Піскур, З. І. Характеристика поєднаних форм позагрудного туберкульозу при різних методах виявлення [Текст] : / З. І. Піскур // Современная педиатрия. – 2016. - № 6 (78). – С. 88-91.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА РІВНЯ ВІТАМІНУ D І ЦИТОКІНІВ IL-1 β , IL-2, IL-10 І TNF- α У КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПОЗАГРУДНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

5.1. Рівень вітаміну D у дітей, хворих на туберкульоз

Для визначення рівня вітаміну D у дітей, обстежено 38 хворих на туберкульоз дітей (основна група) та 14 здорових (контрольна група). Серед обстежених дітей основної групи (38) дефіцит вітаміну D виявлено у 71,1 % випадків, при цьому, у 37,0 % дефіцит рівня вітаміну D в сироватці крові був нижчим за 10 нг/мл. Недостатність вітаміну D встановлено у 21,1 % дітей і лише у 7,8 % (у двох з туберкульозом ВГЛВ і однієї дитини з ПТК) вміст вітаміну D був у межах норми. Отже, в більшості дітей, хворих на туберкульоз, виявлено дефіцит вітаміну D.

Таблиця 5.1

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

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

Примітка.

* - достовірність різниці між показниками у хворих з поєднаними формами позагрудного туберкульозу щодо показників у хворих з туберкульозом органів дихання, $p < 0,001$.

Як видно з таблиці 5.1 у дітей, хворих на поєднані форми позагрудного туберкульозу, дефіцит вітаміну D спостерігали достовірно частіше, ніж у дітей з туберкульозом органів дихання (90,9 % проти 43,8 %; $p < 0,001$). Недостатність

вітаміну D у сироватці крові визначали дещо частіше (37,5 % порівняно 9,1 %) у дітей з туберкульозом органів дихання. Варто зауважити, що у цих дітей у 18,8 % випадків рівень вітаміну D у сироватці крові був в межах норми. Отже, дефіцит вітаміну D у більшій кількості хворих з поєднаними формами позагрудного туберкульозу вказує на зв'язок тяжкості хвороби з рівнем вітаміну D.

Встановлено, що у дітей з туберкульозом середній рівень вітаміну D був достовірно нижчий, ніж у здорових ($17,3 \pm 1,7$ нг/мл проти $59,4 \pm 3,7$ нг/мл; $p < 0,001$). У хворих з поєднаними формами позагрудного туберкульозу, середній рівень вітаміну D був достовірно нижчий, ніж у здорових дітей ($14,6 \pm 1,2$ нг/мл проти $59,4 \pm 3,7$ нг/мл; $p < 0,001$). Достовірно нижчим, також, був середній рівень вітаміну D у дітей з туберкульозом органів дихання порівняно зі здоровими ($21,0 \pm 3,5$ нг/мл проти $59,4 \pm 3,7$ нг/мл; $p < 0,001$). При цьому середній рівень вітаміну D у хворих з поєднаними формами позагрудного туберкульозу, порівняно з таким показником у дітей з туберкульозом органів дихання, суттєво не відрізнявся ($14,6 \pm 1,2$ нг/мл проти $21,0 \pm 3,5$ нг/мл; $p > 0,05$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Рівень вітаміну D у крові дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу, туберкульозом органів дихання і здорових, нг/мл

Група	Кількість дітей (n)	Діапазон рівня вітаміну D	Середній показник рівня вітаміну D
Хворі з поєднаними формами позагрудного туберкульозу	22	6,73 - 29,18	$14,6 \pm 1,2^*$
Хворі з туберкульозом органів дихання	16	4,79 - 51,00	$21,0 \pm 3,5^\#$
Здорові	14	39,56 - 83,01	$59,4 \pm 3,7^*,\#$

Примітки:

1. * - різниця достовірна у хворих з поєднаними формами позагрудного туберкульозу і здоровими, $p < 0,001$;

2. # - різниця достовірна у хворих з туберкульозом органів дихання і здоровими, $p < 0,001$.

За даними J. Rathored et al. [282] гіповітаміноз вітаміну D може призвести до мультирезистентного туберкульозу і продовжити період бактеріовиділення.

Достовірної різниці між рівнем вітаміну D у дітей із чутливим поєднаним позагрудним туберкульозом і туберкульозом органів дихання ($14,0 \pm 1,3$ нг/мл проти $21,1 \pm 5,0$ нг/мл) та хіміорезистентним поєднаним позагрудним ($15,2 \pm 2,0$ нг/мл проти $20,9 \pm 4,5$ нг/мл) і туберкульозом органів дихання не було (табл. 5.3). Майже однаковими були показники у дітей з чутливим і хіміорезистентним поєднаним позагрудним ($14,0 \pm 1,3$ нг/мл проти $15,2 \pm 2,0$ нг/мл) та чутливим і хіміорезистентним туберкульозом органів дихання ($21,1 \pm 5,0$ нг/мл проти $20,9 \pm 4,5$ нг/мл). Однаковим був рівень вітаміну D у дітей з усіма чутливими і хіміорезистентними формами туберкульозу ($17,4 \pm 2,5$ нг/мл проти $17,2 \pm 2,1$ нг/мл). Отже, у дітей з чутливим і хіміорезистентним туберкульозом рівень вітаміну D у сироватці крові не відрізнявся.

Таблиця 5.3

Діапазон і середній показник рівня вітаміну D у сироватці крові дітей з чутливим і хіміорезистентним туберкульозом, нг/мл

Група	Кількість дітей (n)	Діапазон рівня вітаміну D	Середній показник рівня вітаміну D
Чутливий	21	4,79 – 51,00	$17,4 \pm 2,5$
- поєднані форми позагрудного туберкульозу	11	7,75 - 19,42	$14,0 \pm 1,3$
- туберкульоз органів дихання	10	4,79 - 51,00	$21,1 \pm 5,0$
Хіміорезистентний	17	6,73 - 33,70	$17,2 \pm 2,1$
- поєднані форми позагрудного туберкульозу	11	6,73 - 29,18	$15,2 \pm 2,0$
- туберкульоз органів дихання	6	6,73 - 33,70	$20,9 \pm 4,5$

Таким чином, дані нашого дослідження вказують на низький рівень вітаміну D у хворих на туберкульоз. При цьому, у дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу його рівень був достовірно нижчий, ніж у дітей з туберкульозом органів дихання, що може свідчити про зв'язок тяжкості хвороби з рівнем вітаміну D. Середній показник рівня вітаміну D у дітей, хворих на туберкульоз, був достовірно нижчий, ніж у здорових. При цьому, він

був достовірно нижчий, як у дітей, хворих на поєднані форми туберкульозу, так і у дітей з туберкульозом органів дихання. У дітей з чутливим і хіміорезистентним туберкульозом рівень вітаміну D не відрізнявся.

5.2. Зв'язок сезонності захворюваності на туберкульоз з індексами сезонних коливань рівня вітаміну D у сироватці крові дітей, хворих на туберкульоз

Досліджували рівні вітаміну D у сироватці крові під час сезонного захворювання дітей на туберкульоз. Слід зазначити, що у серпні, вересні і листопаді рівні вітаміну D у здорових дітей не визначали. Встановлено, що середні місячні показники вітаміну D у хворих на туберкульоз, були нижчі, ніж у здорових дітей (рис. 5.1).

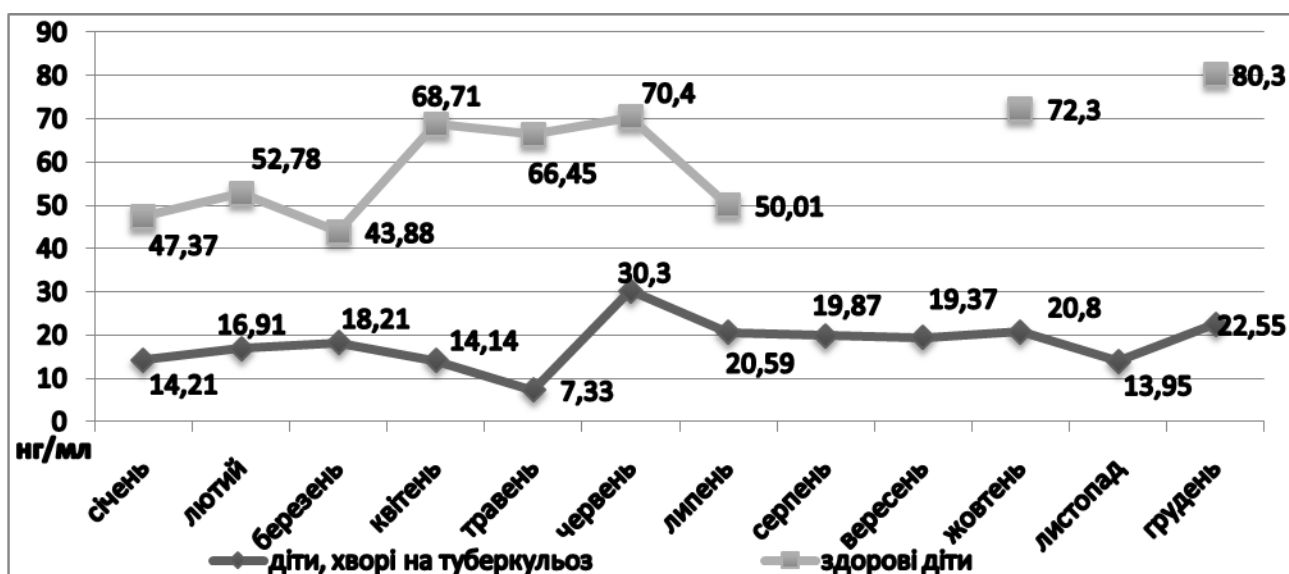


Рис. 5.1. Середній рівень вітаміну D у хворих на туберкульоз і здорових дітей залежно від місяця року (нг/мл)

Вирахували індекси сезонних коливань рівня вітаміну D на кожний із 12 місяців року для хворих на туберкульоз, і здорових дітей (рис. 5.2).

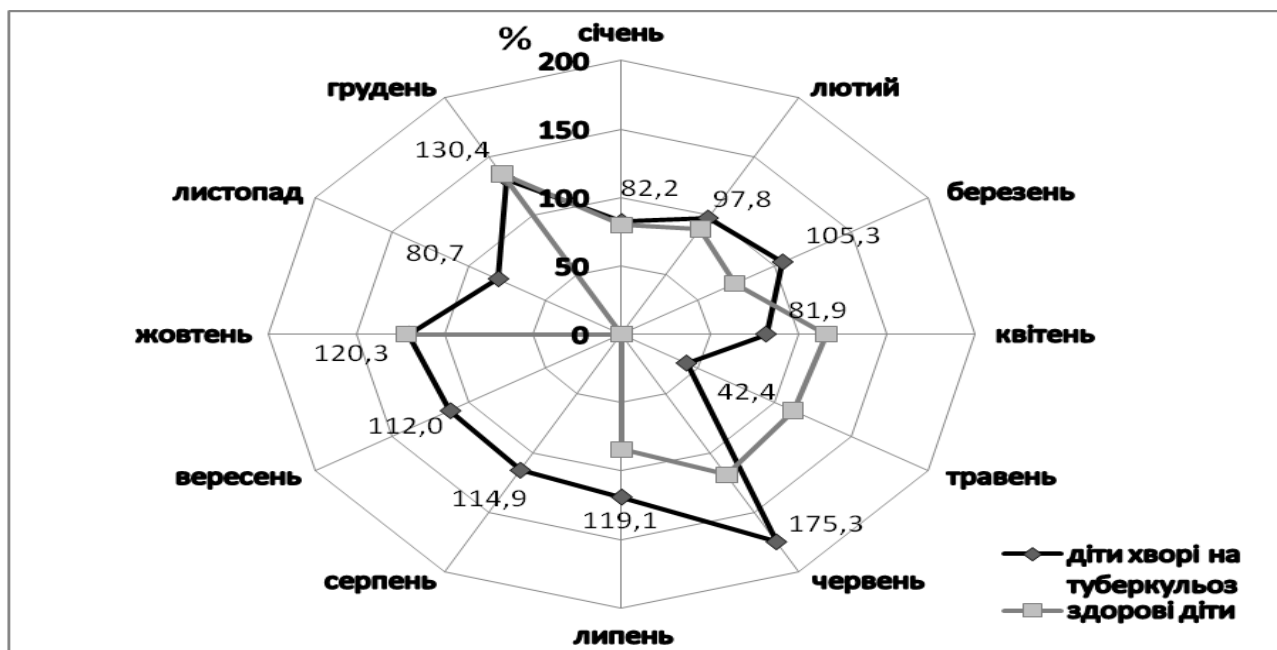


Рис. 5.2. Індекси сезонних коливань рівня вітаміну D у крові дітей, хворих на туберкульоз, і у здорових (%)

Встановлено, що індекси сезонних коливань рівня вітаміну D у сироватці крові дітей, хворих на туберкульоз, були чітко виразні у березні (105,3 %), грудні (130,4 %), жовтні (120,3 %), вересні (112,0 %), а у літні місяці (серпень - 114,9 %, липень - 119,1 %, червень - 175,2 %) були чіткіше виразні, ніж у здорових (липень - 84,3 %, червень - 118,6 %). Отже, низький рівень вітаміну D у літні місяці у хворих на туберкульоз може бути однією з причин, що сприяє активації латентної туберкульозної інфекції у дітей у ці місяці.

Таким чином, середні місячні показники вітаміну D у сироватці крові у хворих на туберкульоз, були нижчі, ніж у здорових дітей, а індекси сезонних коливань рівня вітаміну D у хворих на туберкульоз дітей у літні місяці були чіткіші. Наведене може бути однією з причин активації латентної туберкульозної інфекції у дітей у вказані місяці, що і призводить до зміни сезонних коливань захворювань на туберкульоз.

5.3. Особливості цитокінового спектру IL-1 β , IL-2, IL-10 і TNF- α у дітей різних вікових груп, хворих на туберкульоз

Встановлено, що у дітей віком від 3 місяців до 3 років та від 4 до 14 років, хворих на туберкульоз, рівні прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-2 і TNF- α були достовірно ($p < 0,001$) вищими порівняно з контролем (табл. 5.4). Зокрема, у дітей раннього віку рівень цитокіну IL-1 β становив ($2,87 \pm 0,37$ проти $1,61 \pm 0,12$; $p < 0,001$), IL-2 - ($4,61 \pm 0,11$ проти $0,31 \pm 0,02$; $p < 0,001$), TNF- α - ($1,68 \pm 0,11$ проти $0,50 \pm 0,07$; $p < 0,001$), у дітей старшого віку: IL-1 β - ($2,56 \pm 0,35$ проти $1,61 \pm 0,12$; $p < 0,001$), IL-2 - ($4,43 \pm 0,13$ проти $0,31 \pm 0,02$; $p < 0,001$), TNF- α - ($1,72 \pm 0,11$ проти $0,50 \pm 0,07$; $p < 0,001$). Однак, рівень протизапального цитокіну IL-10 у дітей раннього ($5,26 \pm 0,89$ проти $5,14 \pm 0,35$) і старшого ($4,96 \pm 0,76$ проти $5,14 \pm 0,35$) віку достовірно не відрізнявся від величини контролю.

Таблиця 5.4

Рівень цитокінів у крові хворих на туберкульоз дітей різного віку, пг/мл

Цитокіни	Контроль (величина норми) n=68	Хворі на туберкульоз			
		раннього віку (n=22)		старшого віку (n=16)	
		M $\pm$ m	Me (25%; 75%)	M $\pm$ m	Me (25%; 75%)
IL-1 β	$1,61 \pm 0,12$	$2,87 \pm 0,37^*$	2,10 (1,60; 4,80)	$2,56 \pm 0,35^*$	2,10 (1,70; 3,10)
IL-2	$0,31 \pm 0,02$	$4,61 \pm 0,11^*$	4,55 (4,20; 5,00)	$4,43 \pm 0,13^*$	4,35 (4,15; 4,60)
TNF- α	$0,50 \pm 0,07$	$1,68 \pm 0,11^*$	1,60 (1,30; 2,20)	$1,72 \pm 0,11^*$	1,75 (1,35; 2,05)
IL-10	$5,14 \pm 0,35$	$5,26 \pm 0,89$	4,95 (2,50; 5,90)	$4,96 \pm 0,76$	4,55 (2,30; 7,05)

Примітка.

* - достовірність різниці між рівнями цитокінів у дітей раннього і старшого віку відносно показників контролю, $p < 0,001$.

Наведене свідчить про активацію прозапальної Th1 типу клітинної відповіді на мікобактеріальні антигени. У той же час, рівні прозапальних цитокінів IL-1 β ($2,87 \pm 0,37$ проти $2,56 \pm 0,35$; $p > 0,05$), IL-2 ($4,61 \pm 0,11$ проти $4,43 \pm 0,13$; $p > 0,05$), TNF- α ($1,68 \pm 0,11$ проти $1,72 \pm 0,11$; $p > 0,05$) і

протизапального IL-10 ($5,26 \pm 0,89$ проти $4,96 \pm 0,76$; $p > 0,05$) у дітей раннього віку суттєво не відрізнялись від таких у дітей старшої вікової групи. Отже, у дітей, хворих на туберкульоз, не залежно від віку констатували посилення прозапальної цитокінової відповіді на мікобактеріальні антигени зі зростанням показників IL-1 β , IL-2 та TNF- α .

Встановлено, що до лікування у дітей раннього віку при поєднаних формах позагрудного туберкульозу (рис. 5.3) рівні цитокінів IL-1 β ($2,78 \pm 0,42$ проти $3,18 \pm 0,91$; $p > 0,05$) і IL-2 ($4,57 \pm 0,11$ проти $4,74 \pm 0,27$; $p > 0,05$) були нижчими, але статистично не достовірними, порівняно з туберкульозом органів дихання, а рівень цитокіну TNF- α був майже на однаковому рівні ($1,69 \pm 0,13$ проти $1,64 \pm 0,22$; $p > 0,05$). Водночас, рівень протизапального цитокіну IL-10 у дітей з поєднаними формами був вищим, але статистично не відрізнявся ($5,50 \pm 1,14$ проти $4,44 \pm 0,50$; $p > 0,05$), порівняно з дітьми з туберкульозом органів дихання. Наведене свідчило, що у дітей раннього віку з туберкульозом органів дихання активність Th1 типу клітинної відповіді була достовірно виразніша, ніж у дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу.

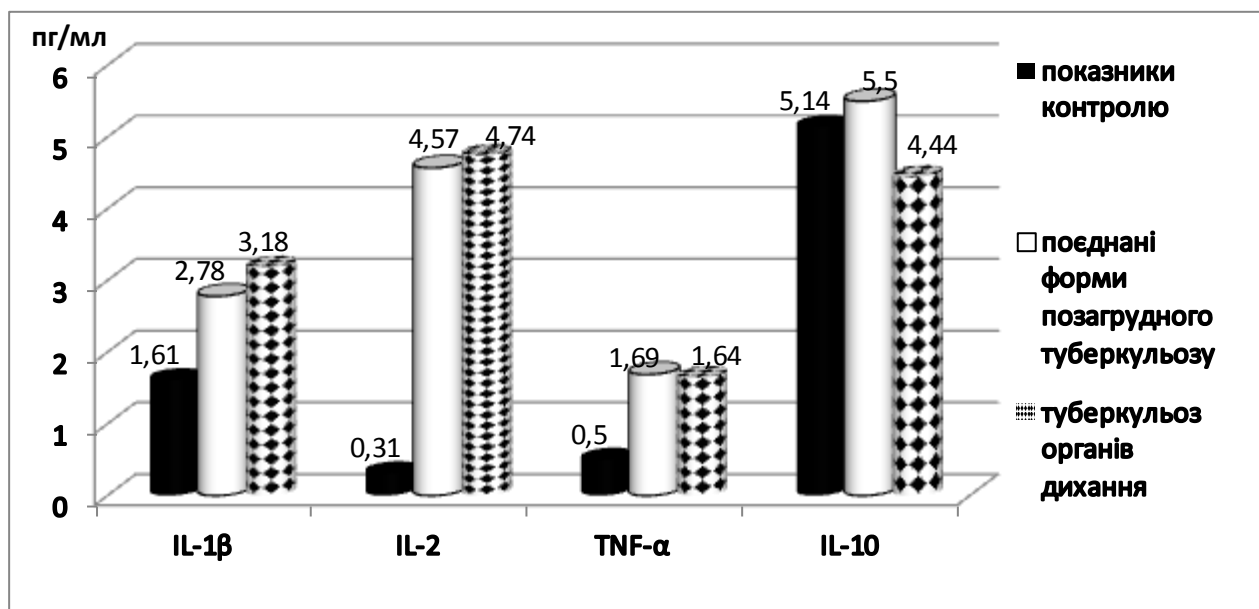


Рис. 5.3. Рівні цитокінів у крові хворих на туберкульоз дітей раннього віку з поєднаними формами позагрудного туберкульозу та туберкульозом органів дихання до лікування (пг/мл)

Через три місяці від початку лікування у дітей раннього віку з поєднаними формами позагрудного туберкульозу, порівняно з дітьми з туберкульозом органів дихання (рис. 5.4), рівні прозапальних цитокінів IL-1 β ($2,80 \pm 0,55$ проти $4,20 \pm 2,50$; $p > 0,05$), IL-2 ($4,60 \pm 0,22$ проти $5,00 \pm 0,40$; $p > 0,05$) були дещо нижчими, а рівень цитокіну TNF- α був майже на однаковому рівні ($1,52 \pm 0,17$ проти $1,45 \pm 0,05$; $p > 0,05$). Водночас, протизапальний цитокін IL-10 був достовірно нижчий ($5,70 \pm 0,20$ проти $6,80 \pm 0,05$; $p < 0,05$). Наведене свідчить, що у дітей раннього віку з поєднаними формами позагрудного туберкульозу на тлі хіміотерапії спостерігалася знижена участь цитокіну IL-10 у реалізації протизапальної відповіді, що є загрозою прогресування хвороби.

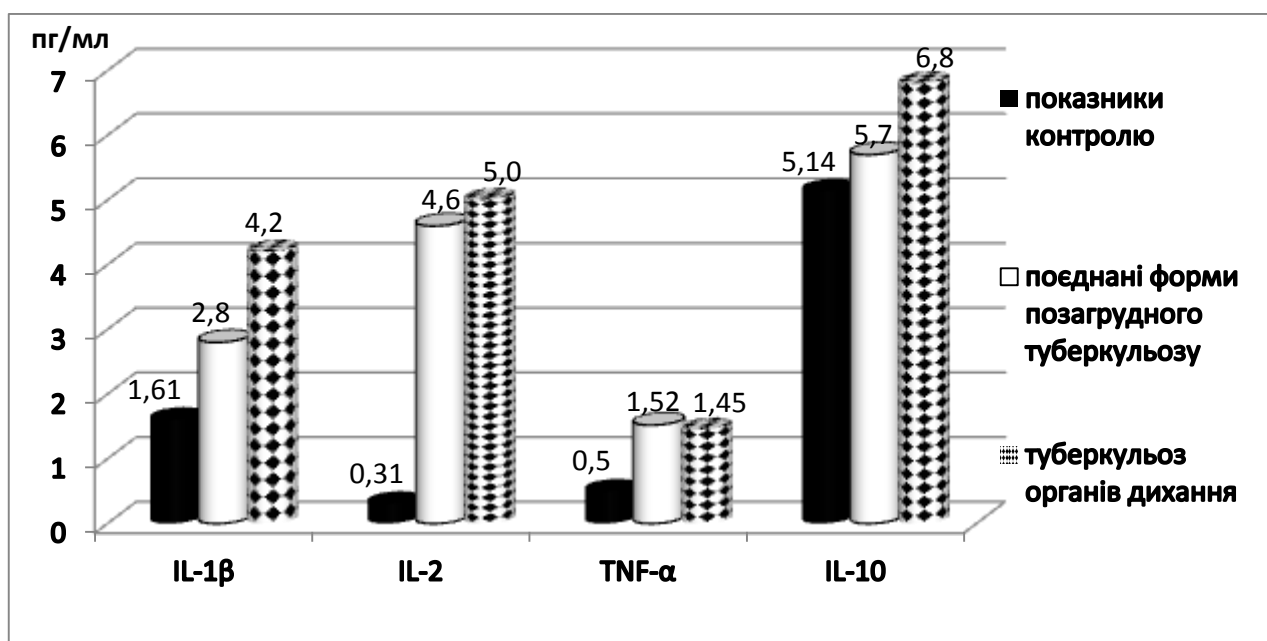


Рис. 5.4. Рівні цитокінів у крові хворих на туберкульоз дітей раннього віку з поєднаними формами позагрудного туберкульозу та туберкульозом органів дихання через три місяці від початку лікування (пг/мл)

Аналізуючи рівні цитокінів хворих на туберкульоз дітей старшої вікової групи з поєднаними формами позагрудного туберкульозу і туберкульозом органів дихання до лікування (рис. 5.5), суттєвої різниці між цитокінами прозапальної групи не виявлено. Водночас, у дітей з поєднаними формами

рівень протизапального цитокіну IL-10 був дещо нижчий ($3,92 \pm 1,09$ проти $5,44 \pm 0,98$; $p > 0,05$), ніж у дітей з туберкульозом органів дихання, що може свідчити про недостатність реалізації протизапальної відповіді.

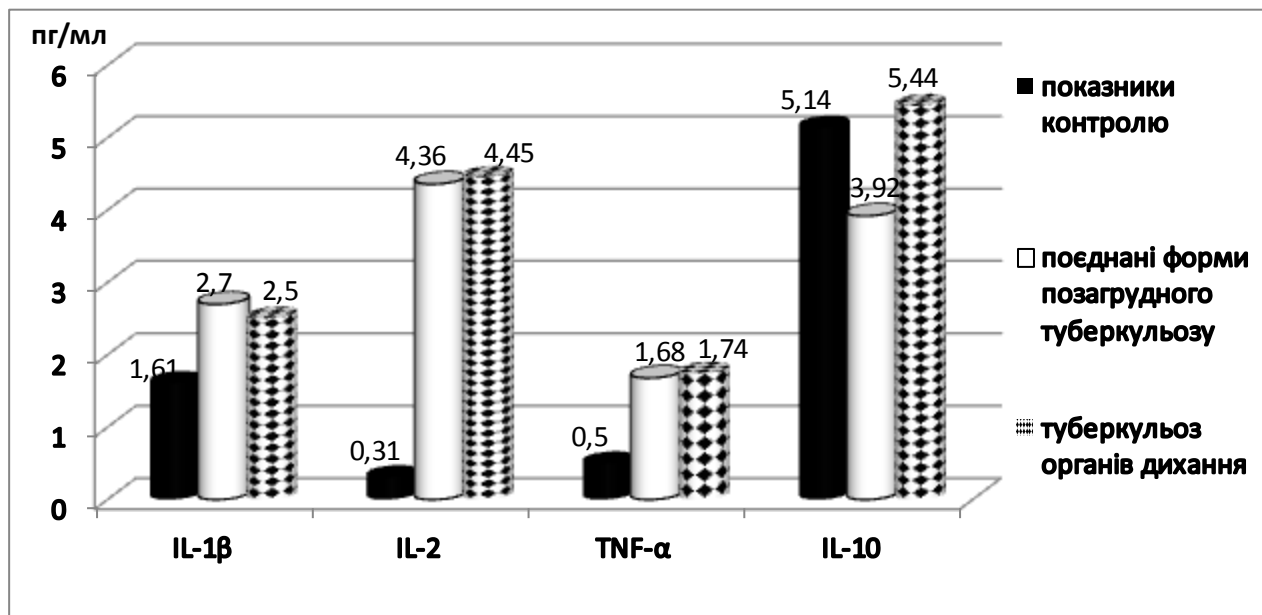


Рис. 5.5. Рівні цитокінів у крові хворих на туберкульоз дітей старшого віку з поєднаними формами позагрудного туберкульозу і туберкульозом органів дихання до лікування (пг/мл)

Через три місяці від початку лікування у дітей старшої вікової групи з поєднаними формами позагрудного туберкульозу, порівняно з дітьми з туберкульозом органів дихання (рис. 5.6), виявлено, що рівні IL-1 β ($3,10 \pm 0,90$ проти $3,40 \pm 0,06$; $p > 0,05$), IL-2 ($4,50 \pm 0,10$ проти $4,57 \pm 0,03$; $p > 0,05$) і TNF- α ($1,20 \pm 0,17$ проти $1,47 \pm 0,09$; $p > 0,05$) суттєво не відрізнялися, а рівень цитокіну IL-10 у дітей з поєднаними формами був дещо нижчий ($3,05 \pm 0,25$ проти $4,70 \pm 0,26$; $p > 0,05$), ніж у дітей з туберкульозом органів дихання.

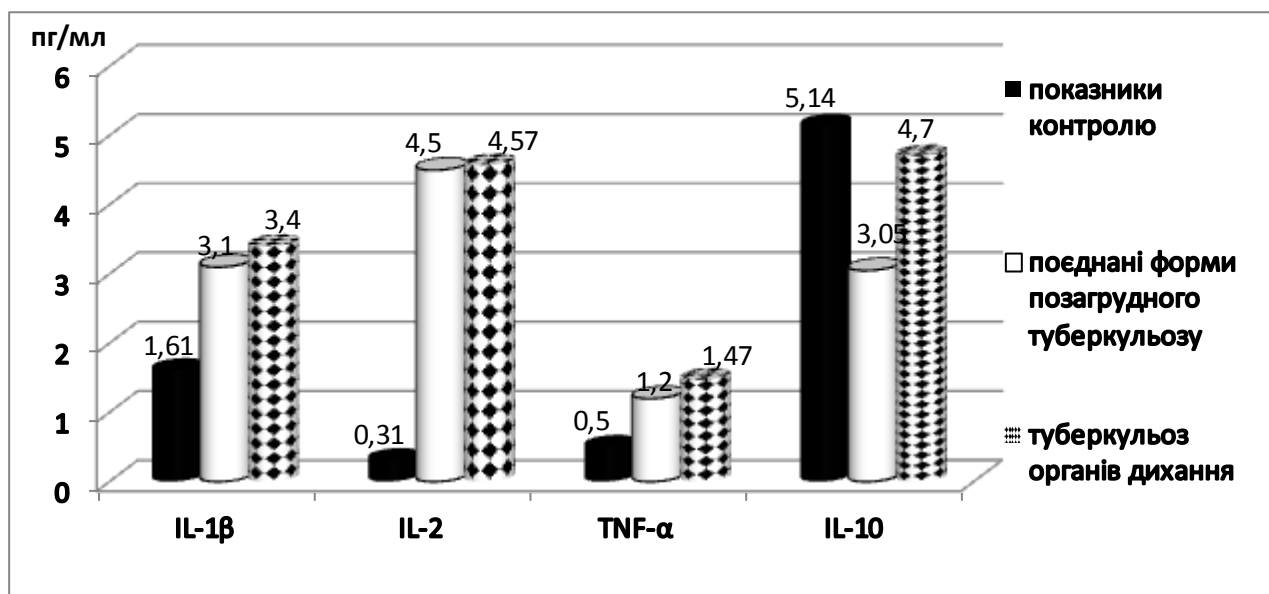


Рис. 5.6. Рівні цитокінів у крові хворих на туберкульоз дітей старшого віку з поєднаними формами позагрудного туберкульозу і туберкульозом органів дихання через три місяці від початку лікування (пг/мл)

Для оцінки рівноваги про- і протизапальних цитокінів в регуляторній системі та системі клітинної відповіді - тип Th1 і Th2 на *M. tuberculosis* вираховані цитокінові індекси (ЦІ) IL-1β/IL-10, IL-2/IL-10, TNF-α/IL-10 до початку лікування і через три місяці від його початку для дітей раннього і старшого віку (табл. 5.5 і 5.6).

Таблиця 5.5

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

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

Примітки:

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

У дітей раннього віку до початку лікування рівні ЦІ були достовірно вищими, ніж у контролі і вказували на зміщення рівноваги в бік прозапальних цитокінів з переважанням Th1 типу клітинної відповіді (табл. 5.5). Зокрема, ЦІ IL-1 β / IL-10 становив ($0,85 \pm 0,14$ проти $0,32 \pm 0,09$; $p < 0,01$, індекс IL-2/ IL-10 - ($1,42 \pm 0,23$ проти $0,06 \pm 0,02$; $p < 0,01$), а індекс TNF- α / IL-10 - ($0,50 \pm 0,09$ проти $0,13 \pm 0,01$; $p < 0,001$). Через три місяці лікування спостерігалось чітке зниження імунорегуляторних ЦІ, порівняно з показниками до лікування із достовірно підтвердженою різницею для показників IL-2/ IL-10, TNF- α / IL-10, які становили: IL-2/ IL-10 ($0,78 \pm 0,01$ проти $1,42 \pm 0,23$; $p < 0,05$), а індексу TNF- α / IL-10 ($0,24 \pm 0,02$ проти $0,50 \pm 0,09$; $p < 0,05$). Однак, через три місяці хіміотерапії у хворих дітей раннього віку ні один із ЦІ не знизився до рівня контролю.

У дітей старшого віку до початку лікування (табл. 5.6) були зареєстровані достовірно ($p < 0,05$) вищі рівні ЦІ, порівняно із даними контрольної групи: для ЦІ IL-1 β / IL-10 ($0,74 \pm 0,19$ проти $0,32 \pm 0,09$), для IL-2/ IL-10 ($1,30 \pm 0,21$ проти $0,06 \pm 0,02$) та для TNF- α / IL-10 ($0,50 \pm 0,08$ проти $0,13 \pm 0,01$). Через три місяці лікування спостерігалась тенденція до зниження імунорегуляторних ЦІ, IL-2/ IL-10 ($1,17 \pm 0,13$ проти $1,30 \pm 0,21$; $p > 0,05$) і TNF- α / IL-10 ($0,35 \pm 0,05$ проти $0,50 \pm 0,08$; $p > 0,05$) порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 5.6

**Значення цитокінових індексів у дітей старшого віку,
хворих на туберкульоз, до лікування і через три місяці лікування**

Цитокінові індекси	Контроль (величина норми) ($M \pm m$) (n=68)	Діти старшого віку (n=21)	
		до лікування ($M \pm m$)	через три місяці лікування ($M \pm m$)
IL-1 β / IL-10	$0,32 \pm 0,09$	$0,74 \pm 0,19^*$	$0,88 \pm 0,15^*$
IL-2/ IL-10	$0,06 \pm 0,02$	$1,30 \pm 0,21^*$	$1,17 \pm 0,13^*$
TNF- α / IL-10	$0,13 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,08^*$	$0,35 \pm 0,05^*$

Примітка.

* - достовірність різниці відносно показників контролю, $p < 0,05$.

Таким чином, зниження (приблизно в 1,5 - 1,8 - 2,1 разів) досліджуваних імунорегуляторних ЦІ після тримісячної хіміотерапії із прилученням супресивних механізмів протизапальної регуляції вказувало на зниження специфічного запалення під дією тримісячної хіміотерапії і тенденцію до зростання протизапальної відповіді цитокінів. Однак, через три місяці хіміотерапії у хворих дітей раннього і старшого віку ні один із ЦІ не знизився до рівня контролю, що вказувало на ще наявний запальний процес, а саме: у 15 (39,5 %) дітей спостерігали загальну слабкість, у 14 (36,8 %) відсутність апетиту, у 5 (13,2 %) - інтоксикаційний синдром, у 4 (10,5 %) - задишку, у 2 (5,3 %) - субфебрильну температуру тіла, по 2,6 % - дефіцит ваги, лімфоцитарний плеоцитоз у спинно-мозковій рідині та обмеження рухів в кінцівках.

За матеріалами вказаних досліджень опубліковано такі праці:

1. Піскур, З. І. Клінічні параметри вітаміну D при туберкульозі у дітей [Текст] : / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур, Й. Й. Дідик, О. С. Сікіринська // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. - № 4 (27). – С. 25-31.
2. Піскур, З. І. Особливості цитокінового спектру IL-1 β , IL-2, IL-10 і TNF- α у дітей, хворих на туберкульоз [Текст] : / З. І. Піскур, Л. І. Миколишин, І. Л. Платонова, Л. Є. Лаповець // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2017. - № 1 (28). – С. 42-47.

РОЗДІЛ 6

РОЗРОБКА МОДЕЛІ ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИКИ ПОЗАГРУДНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ

6.1. Розробка моделі прогнозування ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання в позагрудні органи у дітей

Відомо, що важливе значення щодо розвитку туберкульозу і його прогресування у вигляді генералізації туберкульозної інфекції має низка чинників. Очевидно, що кожний із чинників, окремо взятий, може не володіти високою прогностичною цінністю. Водночас, точне прогнозування характеру протікання і наслідків туберкульозу органів дихання у дітей має принципове значення для вибору адекватної тактики ведення пацієнтів. Це стало основою для вивчення анамнестичних і клініко-лабораторних показників з метою виявлення можливості їх комплексного застосування для індивідуального прогнозу прогресування туберкульозу у дітей.

Оскільки ретроспективне дослідження дозволило виявити у групах дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу і туберкульозом органів дихання суттєві відмінності за низкою чинників, за якими групи найбільше відрізнялися, розроблена модель кількісної оцінки їх вираженості у дітей методом статистичного аналізу Вальда. Для цього застосовували метод альтернативного послідовного аналізу Вальда, за допомогою якого сумуванням умовних величин, що характеризують інформативність окремих показників, можна отримати конкретну інформацію для індивідуального прогнозу. Розрахунок величини діагностичного коефіцієнту (ДК) здійснювали за відповідною формулою.

У таблиці 6.1 представлені чинники ризику розвитку позагрудного туберкульозу, поєднаного з туберкульозом органів дихання у дітей, їх діагностичний коефіцієнт та інформативність.

Таблиця 6.1

Чинники ризику розвитку позагрудного туберкульозу, поєднаного з туберкульозом органів дихання у дітей, їх діагностичний коефіцієнт (ДК) та інформативність

Прогностичні чинники	Характеристика чинника	Поєднані форми позагрудного туберкульозу (%)	Туберкульоз органів дихання (%)	ДК	I _j	I
1	2	3	4	5	6	7
Вік (в роках)	до 3	31,1	14,0	+3,5	3,8	5,8
	від 4 до 7	24,3	12,9	+3,0	2,6	
	від 8 до 15	44,7	73,1	-2,0	-0,7	
Вакцинація БЦЖ	невакциновані і неефективно щеплені	79,6	67,7	+1,0	0,4	-0,2
	ефективно вакциновані	20,4	32,3	-2,0	-0,6	
Види контакту	встановлений контакт	36,9	67,7	-3,0	-0,7	2,1
	невстановлений контакт	63,1	32,3	+3,0	2,8	
Методи виявлення	звернення по медичну допомогу	89,3	47,3	+3,0	2,6	1,1
	обстеження контактних осіб	6,8	36,6	-7,0	-0,7	
	планова туберкулінодіагностика	3,9	10,7	-4,5	-0,8	
Результати туберкулінових проб на початку хвороби	негативна	14,6	6,5	+3,5	3,9	4,9
	сумнівна	2,0	1,1	+3,0	2,4	
	помірно інтенсивна	20,4	21,5	-0,5	-0,1	
	інтенсивна	27,2	40,9	-2,0	-0,6	
	гіперергічна	16,5	29,0	-2,5	-0,7	
Пора року виникнення перших симптомів хвороби	Грудень	170,5	236,4	-1,5	-0,5	-1,5
	Січень	132,2	235,1	-12,5	-0,4	
	Лютий	81,7	130,2	-2,0	-0,6	
	Березень	149,2	158,4	-0,5	-0,1	0,1
	Квітень	138,0	124,6	+0,5	0,3	
	Травень	51,0	52,7	-0,5	-0,1	
	Червень	63,4	32,7	+3,0	2,8	2,2
	Липень	59,3	-			
	Серпень	26,4	42,2	-2,0	-0,6	

Продовження табл. 6.1

1	2	3	4	5	6	7
	Вересень	103,3	75,2	+1,5	0,9	
	Жовтень	97,8	60,0	+2,0	1,7	7,2
	Листопад	126,8	53,1	+4,0	4,5	
Варіанти перебігу хвороби	гострий	44,7	20,4	+3,5	3,7	
	безсимптомний	2,0	20,4	-10,0	-0,5	2,9
	малосимптомний	18,4	43,0	-4,0	-0,8	
	підгострий	19,4	16,1	-1,0	0,5	
Клінічні ознаки	Інтотоксикаційний синдром	55,3	63,4	-1,0	-0,3	
	Температура тіла:	36,0	44,1	-1,0	-0,4	
	- фебрильна	24,3	18,3	+1,0	0,8	
	- субфебрильна	11,7	25,8	-3,5	-0,8	
	загальна слабкість	18,4	24,7	-1,0	-0,5	
	відсутність апетиту	9,7	20,4	-3,0	-0,8	
	втрата маси тіла	5,8	4,3	+1,0	0,9	
	біль голови	11,7	6,5	+1,0	-0,4	
	біль у животі	2,0	8,6	-1,0	-0,4	
	Бронхолегеневий синдром:	19,4	62,4	-5,0	-0,8	
	Кашель:	17,5	57,0	-5,0	-0,8	
	- покашлювання	4,9	19,4	-6,0	-0,8	
	- сухий, нападopodobний	5,8	10,8	-3,0	-0,7	
	-малопродуктивний	3,0	15,1	-7,0	-0,7	
	-вологий	4,0	11,8	-5,0	-0,8	
	Задишка	4,0	9,7	-4,0	-0,8	
	Біль у грудній клітці	4,0	16,1	-6,0	-0,8	
Варіанти стану	задовільний	52,4	89,2	-2,5	-0,7	13,5
	незадовільний	47,6	10,8	+6,5	14,2	
Рівень вітаміну D	Норма (30-100 нг/мл)	-	18,8	не калькулюється		
	Недостатність (21-29 нг/мл)	9,1	37,5	-6,0	-0,8	2,5
	Дефіцит (до 20нг/мл)	90,9	43,8	+3,0	3,3	
Рівні цитокінів у дітей раннього віку	IL-1 β	2,78	3,18	-0,5	-0,3	
	IL-2	4,57	4,74	-0,5	-0,1	0,3
	TNF- α	1,69	1,64	+0,5	0,1	
	IL-10	5,50	4,44	+1,0	0,6	
Рівні цитокінів у дітей старшого віку	IL-1 β	2,7	2,5	+0,5	0,2	
	IL-2	4,36	4,45	-0,5	-0,1	-0,5
	TNF- α	1,68	1,74	-0,5	-0,1	
	IL-10	3,92	5,44	-1,5	-0,5	

Значення величини ДК можуть мати як додатній, так і від'ємний знак. При досягненні послідовного алгебричного сумування значень ДК порогової суми ± 13 балів рівень достовірності був 95,5 %, з достовірністю похибки ≤ 5 % ($p < 0,05$). Сприятливий перебіг захворювання прогнозується при значенні ДК -13 балів, несприятливий з розвитком ускладнень - при значенні ДК $+13$ балів.

З таблиці 6.1 видно, що такі чинники як вік (ранній і дошкільний), випадковий (невстановлений) контакт з хворим на туберкульоз, виявлення під час звернення по медичну допомогу, виникнення перших симптомів хвороби в літній (червень) і осінній (жовтень, листопад) періоди, гострий перебіг, незадовільний стан, результат проби Манту на початку хвороби (негативна, сумнівна), дефіцит вітаміну D у сумі мали значення ДК $+13$ і більше балів, що свідчило про несприятливий перебіг з розвитком ускладнень.

Сумарний показник ДК цих чинників склав $+30$ балів, що вказувало на достовірність точного прогнозу 99,9 %. Сума ДК інших чинників, наведених в таблиці 6.1, знаходилась в межах від -13 до $+13$, що свідчило про недостатність наявної інформації для прийняття рішення із заданим рівнем похибок («невизначена відповідь»).

На наступному етапі визначали інформативність та діагностичну значущість кожного з чинників у підвищенні ризику прогресування туберкульозу органів дихання у вигляді генералізації в позагрудні органи. За методикою Е. В. Гублера і А. А. Генкина розраховували інформативність обраного чинника (I_j) за відповідною формулою.

Для остаточного відбору чинника і його значення, визначених на попередньому етапі дослідження, розраховували інформаційну міру Кульбака (I). Мінімальним порогом для чинника, як такого що є потенційно прогностично значущим, встановлений $I = 0,5$. З таблиці 6.1 видно, у наведених чинниках значення мінімального порогу інформаційної міри Кульбака ($I = 0,5$) перевищено, що свідчило про їх інформативність.

На рисунку 6.1 представлено модель прогнозування ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання у дітей. Поєднання трьох і більше несприятливих чинників з сумою ДК +13 і більше балів свідчило про несприятливий перебіг захворювання з розвитком ускладнень у вигляді генералізації туберкульозної інфекції у позагрудні органи.

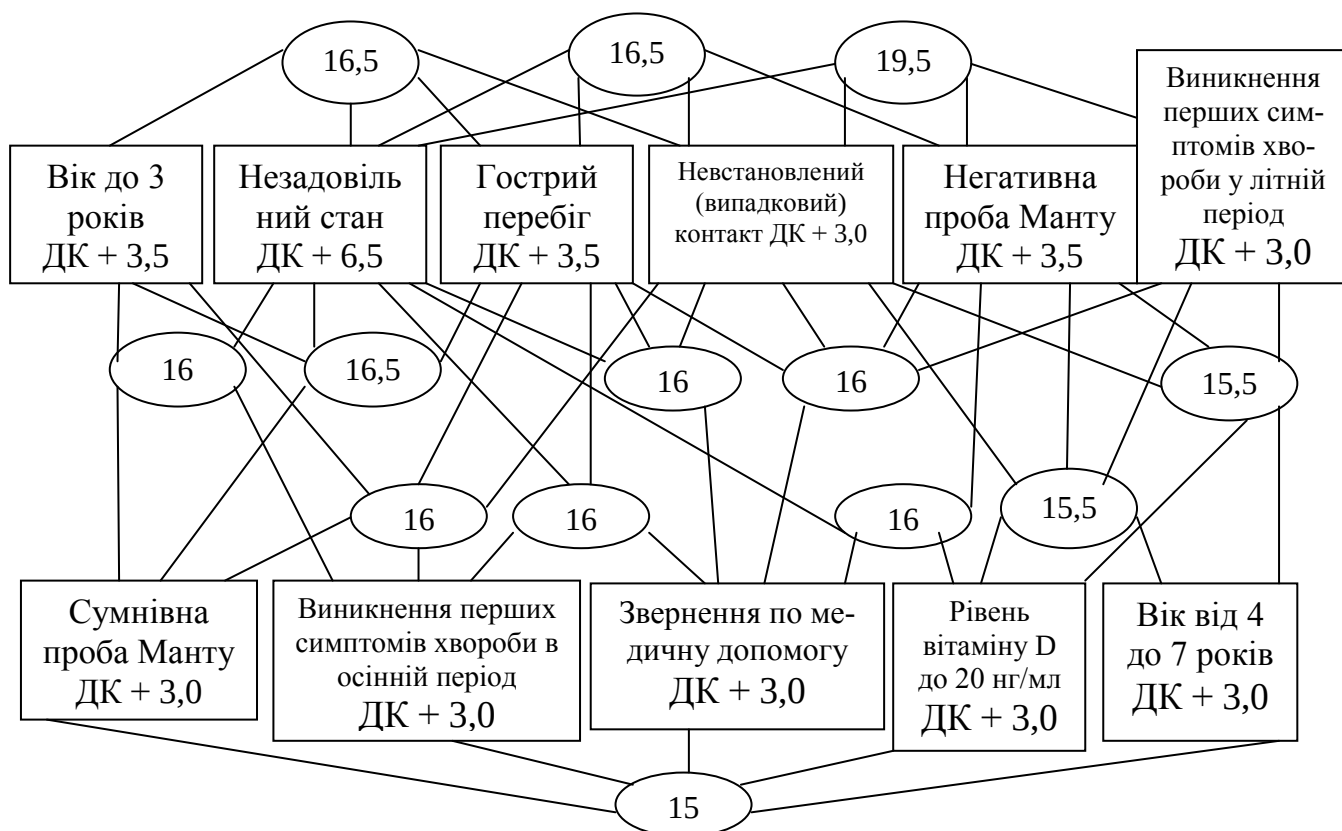


Рис. 6.1. Модель прогнозування ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання у дітей.

Таким чином, при прогнозуванні ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання у вигляді генералізації в позагрудні органи у дітей найбільш несприятливими чинниками у розвитку і прогресуванні хвороби є: вік (ранній і дошкільний), невстановлений (випадковий) контакт з хворим на туберкульоз, виявлення під час звернення по медичну допомогу, виникнення

перших симптомів хвороби в літній і осінній періоди, гострий перебіг, незадовільний стан, негативна і сумнівна проба Манту на початку хвороби, дефіцит вітаміну D. Результати дослідження підтвердили інформативність та достовірну діагностичну значущість наведених вище проаналізованих чинників для визначення ризику і прогнозу ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання.

Розроблена модель прогнозу прогресування туберкульозу дасть можливість фтизіатрам та дитячим фтизіатрам вибору адекватної тактики ведення дітей з найбільш інформативно значущими чинниками ризику прогресування туберкульозу.

6.2. Алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу у дітей

В умовах епідемії туберкульозу надзвичайно актуальним є не лише раннє виявлення туберкульозної інфекції у дітей, а й своєчасне виявлення локального туберкульозу, для запобігання тяжких і ускладнених форм з генералізацією туберкульозної інфекції у різні органи. Для вивчення причин несвоєчасного виявлення і діагностики позагрудного туберкульозу проаналізували недоліки в організації роботи виявлення позагрудного туберкульозу та помилки в його діагностиці.

Встановлено, що 126 (91,3 %) дітей з позагрудним туберкульозом виявлено під час звернення по медичну допомогу, що свідчить про несвоєчасне його виявлення. Про це, також, свідчить виявлення під час звернення позагрудного туберкульозу поєднаного з міліарним туберкульозом легень.

Встановлено, що при позагрудному туберкульозі, виявленому під час звернення, тривалість хвороби напередодні її виявлення була значно більша, ніж при туберкульозі органів дихання. Зокрема у 21 (22,8 %) дитини при поєднаних формах позагрудного туберкульозу, а в 11 (32,4 %) - при самотійних вона становила від дев'яти місяців до кількох років. При позагрудному туберкульозі більшою була кількість медичних закладів, в яких

перебували діти напередодні виявлення хвороби. Зокрема, 23 (25,0 %) дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу перебували у двох лікарнях, 13 (14,1 %) - у трьох. Крім того, у 47 (34,1 %) дітей з позагрудним туберкульозом були найрізноманітніші помилкові діагнози (до 21 діагнозу), з приводу яких лікували дітей. Наведене свідчить про недостатню настороженість лікарів загальної мережі щодо позагрудного туберкульозу і необізнаність їх з питань його діагностики.

Вивчаючи причини несвоєчасного виявлення туберкульозу встановлено, що туберкулінодіagnostика і контроль за її проведенням були нерегулярними. Зокрема, дані туберкулінових проб за минулі роки у дітей з поєднаними формами були наявні у 18,5 %, з самотійними – у 26,5 %.

Однією з причин несвоєчасної діагностики позагрудного туберкульозу в дітей є недостатнє їх обстеження. Аналізуючи результати туберкулінових проб на початку хвороби виявлено, що у 20,6 % дітей з поєднаними і у 23,5 % з самотійними формами позагрудного туберкульозу туберкулінодіagnostику не проводили. Крім того, у 44,0 % дітей з поєднаними формами туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС на початку захворювання спинномозкова пункція не була проведена, а у дітей з самотійними формами у 34,3 % випадків не було проведено рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, що утруднювало діагностику, особливо при негативних, сумнівних і помірної інтенсивності туберкулінових пробах.

Встановлено, що не належному рівні була робота виявлення осередків інфекції, зокрема 66,7 % осередків не було виявлено, що утруднювало діагностику позагрудного туберкульозу, особливо при зниженій чутливості шкіри на туберкулін, при тяжкому перебігу хвороби і розвитку негативної анергії та рентгенологічно недообстежених дітей. У невиявлених осередках інфекції у 70,7 % дітей були поєднані форми позагрудного туберкульозу з туберкульозом органів дихання. У структурі клінічних форм туберкульозу органів дихання, що поєднувалися з позагрудним туберкульозом були тяжкі

форми туберкульозу, зокрема міліарний, а у чотирьох випадках хвороба завершилася летально.

Водночас, виявлено що з відомих осередків інфекції не всі діти були під спостереженням протитуберкульозного диспансеру. Зокрема, встановлено, що до виявлення позагрудного туберкульозу під диспансерним спостереженням з приводу контакту перебувало 18 (13,0 %) дітей. Слід зазначити, що діти з поєднаними і самотійними формами позагрудного туберкульозу достовірно рідше, ніж діти з туберкульозом органів дихання (15,5 % та 5,7 % проти 47,3 %; $p < 0,05$) перебували під диспансерним спостереженням з приводу контакту. При цьому, лише 31,3 % дітей з поєднаними формами, які перебували під диспансерним спостереженням, отримували хіміопрофілактику. Внаслідок цього у 17 (26,2 %) дітей позагрудний туберкульоз поєднувався з туберкульозом органів дихання у фазах зворотного розвитку.

Слід відмітити, що 13,6 % дітей з поєднаними і 2,9 % з самотійними формами позагрудного туберкульозу не були вакциновані, а 38,8 % і 37,1 % відповідно були неефективно щеплені БЦЖ, що свідчило про низький рівень і неякісне проведення профілактичних заходів.

Таким чином, на підставі аналізу недоліків в організації роботи виявлення позагрудного туберкульозу та помилок в діагностиці хвороби встановлено, що основними причинами несвоєчасного виявлення позагрудного туберкульозу в дітей були: виявлення дітей, головним чином, під час звернення по медичну допомогу і недостатнє використання профілактичних методів, недостатня настороженість лікарів загальної мережі щодо позагрудного туберкульозу і необізнаність їх з питань його діагностики, несвоєчасне виявлення джерел інфекції, недостатнє обстеження, зокрема, рентгенологічно дітей зі симптомами локалізації туберкульозу в інших органах.

У зв'язку з цим на основі вивчення структури, патоморфозу позагрудного туберкульозу, його особливостей при найважливіших чинниках ризику, причин несвоєчасного його виявлення і діагностики та розробленої моделі

прогнозування ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання запропоновано алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу (рис. 6.2).

Відомо, що найефективнішими методами своєчасного виявлення локального туберкульозу у дітей є методи скринінгу: мікроскопічний (бактеріоскопія); рентгенологічний та шкірні алергічні проби з туберкуліном, алергеном туберкульозним рекомбінантним.

Для раннього виявлення туберкульозної інфекції у дітей найважливіше значення має туберкулінодіагностика. Для своєчасного виявлення позагрудного туберкульозу в умовах епідемії хвороби пропонуємо обов'язкове її проведення в таких випадках:

- при оформленні дітей у дитячі дошкільні заклади та школу незалежно від того чи проводилася туберкулінодіагностика у поточному році;
- не вакцинованим БЦЖ у пологовому будинку дітям перед вакцинацією БЦЖ (не раніше двомісячного віку);
- дітям за рік до проведення ревакцинації БЦЖ та перед її проведенням;
- дітям, котрі були в контакті з вперше виявленим хворим на активний туберкульоз, та дітям раннього віку, котрі контактували з хворим, в якого вперше виявлено неактивний туберкульоз;
- дітям, при наявності скарг з приводу ураження позагрудних органів.

Останній пункт ми пропонуємо у зв'язку з тим, що у 66,7 % дітей, хворих на позагрудний туберкульоз, джерело інфекції не було встановлено, а туберкулінодіагностику серед цього контингенту не проводили у більшості дітей (77,2 %). Крім того, 25,4 % дітей, хворих на позагрудний туберкульоз, яких виявлено під час звернення, помилково лікували з приводу інших хвороб упродовж тривалого часу.

Другим важливим скринінговим методом є обов'язкове рентгенологічне обстеження органів дихання. Особливо важливе значення цей метод має у комплексі з додатковими методами дослідження та наявності контакту з хворим на туберкульоз, у випадку відсутності бактеріовиділення, негативної проби

Манту та негативного результату молекулярно-генетичного дослідження, що нерідко буває у дітей. Виявлено, що рентгенологічно не були обстежені 34,3 % дітей з самотійними формами позагрудного туберкульозу.

Водночас, у дітей з позагрудним туберкульозом метод мікроскопії за Цілем-Нільсеном немає такого важливого значення як у дорослих. Досліджуючи промивні води бронхів методом мікроскопії за Цілем-Нільсеном, кислотостійкі бактерії були виявлені лише в однієї дитини з поєднаним позагрудним туберкульозом.

Як метод скринінгу при можливості можна використовувати молекулярно-генетичний метод з використанням GeneXpert (XpertMTB/RIF) та квантофероновий *in vitro* тест (IGRA), що має більшу чутливість і специфічність порівняно з внутрішньошкірними пробами.

Важливим заходом у сучасних умовах є посилення протитуберкульозних заходів у групах ризику, оскільки 137 (99,3 %) хворих на позагрудний туберкульоз були з груп ризику. Про необхідність у цьому свідчила незадовільна робота з організації раннього виявлення туберкульозу у вказаних групах. У групах ризику недостатньо використовували профілактичні методи виявлення позагрудного туберкульозу, зокрема, переважна більшість (91,3 %) дітей виявлена під час звернення по медичну допомогу, і лише 5,1 % хворих виявлено під час первинного обстеження контактних і 3,6 % - під час планової туберкулінодіагностики.

У протитуберкульозних закладах пропонуємо ретельно проводити виявлення туберкульозної інфекції та локального туберкульозу серед обстежуваних (вперше виявлених, контактних з хворим на туберкульоз, дітей груп ризику, скерованих з дитячих поліклінік при наявності позитивних туберкулінових реакцій) та серед дітей груп ризику, яких спостерігають у протитуберкульозних диспансерах. Дітям груп ризику, яких спостерігає диспансер (віраж, гіперергічна проба), особливо при наявності контакту з

хворим на туберкульоз та з соціально-несприятливих сімей, профілактичне лікування пропонуємо проводити у стаціонарі.

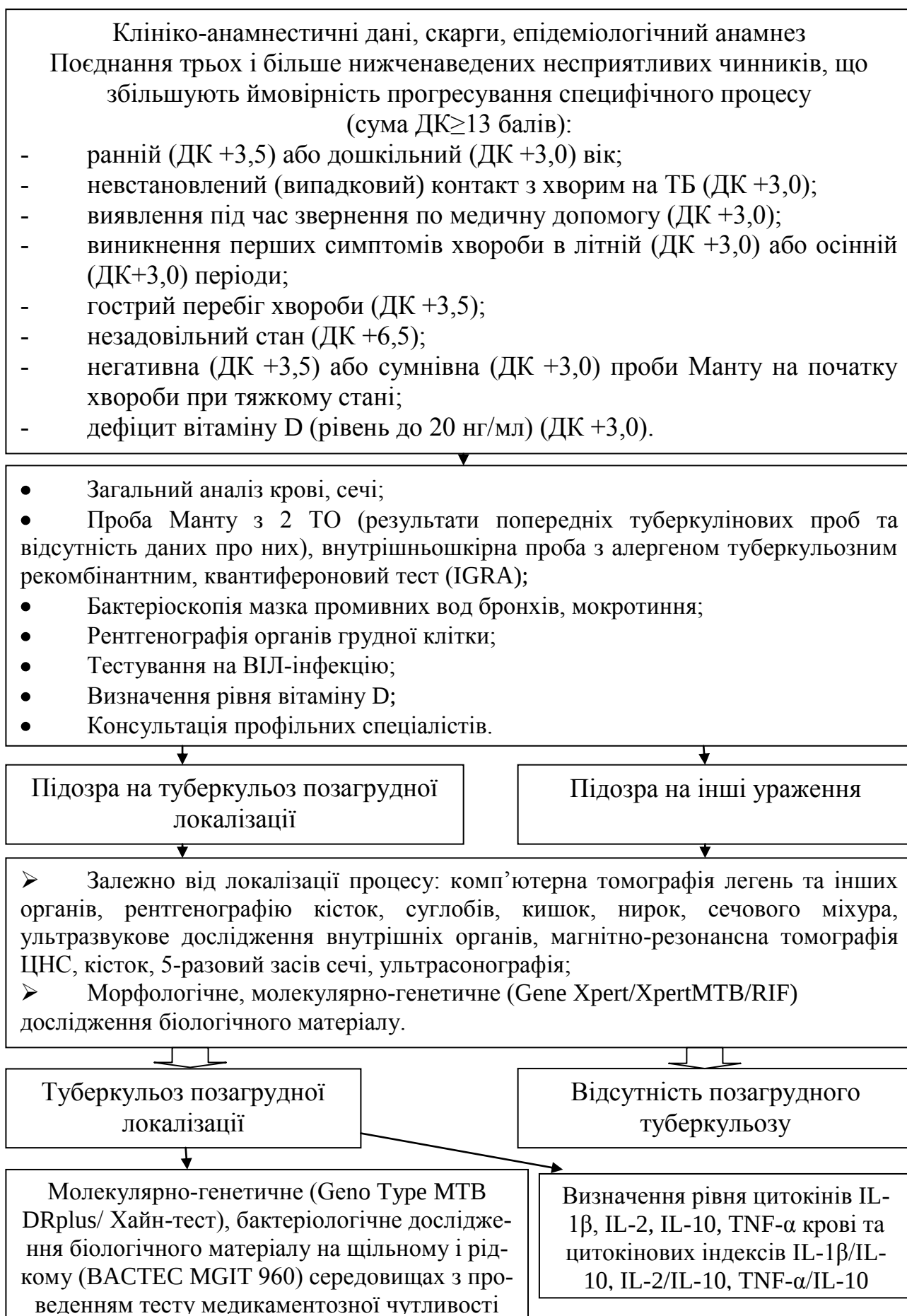
Таким чином, лікарям, які надають медичну допомогу ми рекомендуємо алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу будь-якої локалізації (рис. 6.2), який повинен містити такі обстеження:

- клініко-анамнестичні дані, скарги, епідеміологічний анамнез (цілеспрямоване виявлення можливого контакту з хворим на туберкульоз та не менш важлива відсутність даних про можливий контакт, вказівки на перенесений туберкульоз);
- поєднання трьох і більше нижченаведених чинників, що збільшують ймовірність прогресування специфічного процесу (сума ДК ≥ 13 балів):
 - ранній (ДК +3,5) або дошкільний (ДК +3,0) вік,
 - невстановлений (випадковий) контакт з хворим на туберкульоз (ДК +3,0),
 - виявлення під час звернення по медичну допомогу (ДК +3,0),
 - виникнення перших симптомів хвороби в літній (ДК +3,0) або осінній (ДК +3,0) періоди,
 - гострий перебіг (ДК +3,5),
 - незадовільний стан (ДК +6,5),
 - негативна (ДК +3,5) або сумнівна (ДК +3,0) проба Манту на початку хвороби при тяжкому стані,
 - дефіцит вітаміну D (рівень до 20 нг/мл) (ДК +3,0);
- загальний аналіз крові та сечі;
- проба Манту з 2 ТО (негативна та сумнівна туберкулінові проби на момент обстеження, позитивні результати попередніх туберкулінових проб та відсутність даних про них);
- бактеріоскопія мазка промивних вод бронхів чи мокротиння;
- оглядова рентгенографія органів грудної клітки;
- тестування на ВІЛ-інфекцію;

- визначення рівня вітаміну D;
- консультація профільних спеціалістів (хірурга, невропатолога, окуліста, дерматолога та інші);
- КТ легень та інших органів;
- рентгенографію кісток, суглобів, кишок, нирок, сечового міхура;
- УЗД внутрішніх органів;
- МРТ ЦНС, кісток;
- 5-разовий засів сечі;
- ультрасонографія;
- морфологічне, молекулярно-генетичне (Gene XpertMTB/RIF) дослідження біологічного матеріалу;
- бактеріологічне (культуральне) дослідження біологічного матеріалу на щільному і рідкому живильних середовищах (BACTEC MGIT 960) та ТМЧ при наявності МБТ;
- визначення рівня цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α крові та цитокінових індексів IL-1 β /IL-10, IL-2/IL-10, TNF- α /IL-10.

Завдяки розробленій моделі прогнозування ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання та алгоритму діагностики позагрудного туберкульозу вдалось підвищити ефективність своєчасного виявлення туберкульозу у дітей і запобігти розвитку позагрудного туберкульозу у 2,5 разу або у 20 (21,8 %) із 91 дитини проти 8 (8,7 %) із 92 дітей ($p < 0,01$). Це свідчило про досягнення мети дисертаційного дослідження. Запропонована модель і алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу у дітей у перспективі підвищить настороженість лікарів щодо позагрудного туберкульозу, налагодить співпрацю між лікарями загальної мережі і фтизіатрами, сприятиме своєчасному виявленню позагрудного туберкульозу серед дітей і запобігатиме розвитку тяжких форм і несприятливому закінченню хвороби.

Рис. 6.2. Алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу у дітей



АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Незважаючи на несприятливу епідеміологічну ситуацію щодо туберкульозу серед дітей, показник захворюваності позагрудного туберкульозу змінювався незначно [224]. Проте, нерідко позагрудний туберкульоз виявляють несвоєчасно [16, 46, 81, 169], бувають утруднення при його діагностиці [65, 90, 220, 261, 295]. Діагностика позагрудного туберкульозу у дітей вкрай утруднена через відсутність відповідних фахівців в Україні, у зв'язку з цим хворих взагалі не виявляють [24]. До того ж, значна кількість хворих знаходиться під спостереженням лікарів загальної мережі з помилковими діагнозами [20].

У літературі ми не знайшли робіт, які б висвітлювали особливості клінічних форм позагрудного туберкульозу в поєднанні з туберкульозом органів дихання та особливості позагрудного туберкульозу, виявленого у дітей при профілактичних методах та під час звернення по медичну допомогу. Ми не знаходили публікацій, які були б присвячені вивченню ступеня епідеміологічної небезпеки для дітей з позагрудним туберкульозом відомих і невідомих контактів з хворим на туберкульоз.

На увагу заслуговують сезонні зміни захворюваності на туберкульоз, які представлені в іноземних публікаціях [231, 269, 286, 287, 288, 289, 290, 310]. Наведені дослідження проводилися здебільшого серед дорослого населення і стосувалися легеневого туберкульозу.

Виникає зацікавлення впливом вітаміну D на імунну систему, а саме підсилення природного імунітету. Зниження вітаміну D у сироватці крові у дорослих і схильність до туберкульозної інфекції при цьому продемонстровано у непоодиноких дослідженнях за останні роки [234, 236, 250, 266, 276, 282, 285, 293, 318, 319, 329]. Однак, у вітчизняній літературі і літературі пострадянського простору подібних робіт ми не знайшли.

Лише в публікаціях, здебільшого у дорослих, представлені результати вивчення рівня цитокінів крові [27, 57, 58, 80, 114, 121, 187] і в поодиноких працях представлені рівні окремих цитокінів у дітей [48].

Отже, низка невирішених питань щодо позагрудного туберкульозу у дітей потребує нових підходів удосконалення виявлення і діагностики позагрудного туберкульозу, поєднаного зі специфічним ураженням органів дихання і сприятиме виявленню туберкульозної інфекції та запобігатиме її прогресуванню з генералізацією в позагрудні органи.

Такі міркування визначили мету нашої роботи - розробити модель прогнозування ймовірності розвитку позагрудного туберкульозу у дітей та алгоритм його діагностики на підставі визначення патоморфозу, структури, чинників ризику та особливостей клінічного перебігу.

Для вирішення мети роботи були поставлені наступні завдання:

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

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

Для досягнення сформульованої мети і розв'язання поставлених завдань ретроспективно проаналізовано 231 «Медичні карти стаціонарного хворого» (фф. №003/0), заповнені на дітей віком до 15 років, яких лікували з приводу

туберкульозу в дитячому стаціонарному відділенні КЗЛОР «Львівський протитуберкульозний диспансер» протягом 1988-2015 рр., з них 138 дітей - з позагрудним туберкульозом та 93 - з туберкульозом органів дихання.

Встановлено, що серед 1886 дітей, яких лікували з приводу локальних форм туберкульозу за період 1988-2015 рр., позагрудний туберкульоз спостерігали у 7,3 % (138) дітей Львівської області. У структурі позагрудного туберкульозу переважав туберкульоз ПЛВ 49 (35,5 %), туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС становив 32 (23,2%), туберкульоз кісток і суглобів – 31 (22,5 %), туберкульоз очей – 12 (8,7 %), позагрудний туберкульоз іншої локалізації – 14 (10,1 %). У 74,6 % дітей позагрудний туберкульоз поєднувався зі специфічним ураженням органів дихання. Найчастіше позагрудний туберкульоз поєднувався з туберкульоз ВГЛВ (65,0 %), який у 18,0 % випадків був у фазі зворотного розвитку, у 26,2 % - з ПТК (у фазі зворотного розвитку - 18,5 %). У 6,8 % випадків був міліарний туберкульоз легень, в 1,0 % - вогнищевий, в 1,0 % - туберкульоз плеври.

Для вивчення структури, патоморфозу позагрудного туберкульозу і його клінічних форм відрізок часу (1988-2015 рр.) було розділено на три періоди: (I - 1988-1997 рр.; II - 1998-2007 рр.; III - 2008-2015 рр.). Встановлено, що за останні 28 років позагрудний туберкульоз у дітей зазнав патоморфозу. Відбулося вдвічі зниження питомої ваги позагрудного туберкульозу (з 48,6 % до 21,0 %; $p < 0,001$), зниження відсотка туберкульозу ПЛВ (з 40,3 % до 30,9 % і 31,0 %) і очей (з 11,9 % до 7,1 % і 3,4 %) та поєднаних форм туберкульозу. Однак, поєднані форми туберкульозу очей у 2008-2015 рр. залишилися на рівні 1998-2007 рр. (11,1 %), а туберкульозу шкіри - не спостерігали. Водночас, відсоток туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС (з 23,8 % і 20,9 % до 27,6 %) та туберкульозу іншої локалізації (з 9,5 % і 7,5 % до 17,2 %) дещо підвищився. Слід відмітити, що в 1988-1997 рр. позагрудний туберкульоз у 19,6 % випадків поєднувався з туберкульозом органів дихання у фазах зворотного розвитку, у 1998-2007 рр. - у 12,9 %, у 2008-2015 рр. - у 23,8 % випадків. Наведене свідчить,

що останніми роками збільшується кількість дітей з пізнім виявленням туберкульозу органів дихання. Важливо, що незважаючи на зменшення позагрудного туберкульозу в 2008-2015 рр., позагрудний туберкульоз поєднувався з тяжкою легеневою локалізацією - міліарним туберкульозом легень, а в 4,9 % (у п'яти із шести) завершився летально. Вищенаведене свідчить про погіршення структури клінічних форм туберкульозу в дітей, що виражається його прогресуванням з ураженням позагрудних органів та летальним завершенням процесу.

Встановлено, що у структурі позагрудного туберкульозу, туберкульоз ПЛВ становив 35,5 %, який у 77,6 % дітей поєднувався з туберкульозом органів дихання. При цьому серед клінічних форм туберкульозу органів дихання переважав (81,6 %) туберкульоз ВГЛВ. У 7,9 % випадків був міліарний туберкульоз легень. Особливостями поєднаних форм туберкульозу ПЛВ, порівняно з туберкульозом органів дихання, є більша різновидність уражених ВГЛВ, утричі частіше їх двобічне ураження (64,5 % проти 21,2 %; $p < 0,001$), наявність тяжкого перебігу хвороби, з генералізацією процесу у вигляді засівання і розвитком міліарного туберкульозу легень, що у 5,3 % випадків призвело до смерті. Особливістю поєднаних форм туберкульозу ПЛВ, порівняно з самостійними його формами, є більша різновидність уражених ПЛВ, наявність локального болю і флюктуації, ураження кількох груп лімфатичних вузлів, схильність до утворення конгломератів (21,0 % проти 18,2 %; $p > 0,05$) і розташування уражених лімфатичних вузлів ланцюжком (13,2 % проти 9,1 %, $p > 0,05$).

У структурі позагрудного туберкульозу туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС становив 23,2 %, який був поєднаний з туберкульозом органів дихання у 81,3 %. У структурі туберкульозу органів дихання дещо переважав (53,8 %) туберкульоз ВГЛВ, у 35,7 % він був двобічний. У 7,7 % був міліарний туберкульоз легень. Всі клінічні форми туберкульозу органів дихання, які були поєднані з туберкульозом мозкових оболонок і ЦНС, були у фазі

інфільтрації. У структурі поєднаних форм туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС (69,2 %) переважав менінгоенцефаліт. При цьому, менінгоенцефаліт у 50,0 % поєднувався з ПТК, базиллярна форма менінгіту у 75,0 % поєднувалася з туберкульозом ВГЛВ. Особливістю поєднаних форм туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС є гострий перебіг хвороби (77,0 %), з фебрильною температурою (90,0 %) та вираженим інтоксикаційним синдромом (96,2 %), вкрай тяжким (23,1 %) і тяжким (57,7 %) станом, з ураженням специфічним процесом інших позагрудних органів (три і більше), що у трьох випадках призвело до смерті.

Виявлено, що у структурі позагрудного туберкульозу туберкульоз кісток і суглобів становив 22,5 %, який поєднувався з туберкульозом органів дихання у 58,1 % дітей, причому найчастіше (50,0 %) з туберкульозом ВГЛВ. При цьому удвічі частіше, ніж при туберкульозі органів дихання, відмічали двобічне ураження ВГЛВ (55,6 % проти 21,2 %; $p > 0,05$). На відміну від інших клінічних форм позагрудного туберкульозу туберкульоз кісток і суглобів поєднувався з туберкульозом плеври і вогнищевим туберкульозом, а у 44,4 % був поєднаний з туберкульозом органів дихання у фазах зворотного розвитку. При поєднаних формах найчастіше уражалися суглоби (колінний і кульшовий), серед кісток - кістки хребта. Крім того, при поєднаних формах туберкульозу кісток і суглобів частіше відмічали підгострий (38,9 %) і хронічний (33,3 %) перебіг, а в одному випадку, з ураженням п'яти органів, хвороба завершилася летально. Слід відмітити, що аналізуючи досліджуваний матеріал, в 11,4 % дітей встановлено БЦЖ-остити. Ці діти були вилучені з основної групи.

Дослідження свідчить, що серед позагрудного туберкульозу, туберкульоз очей становив 8,7 %. Поєднані форми туберкульозу очей виявлено у 75,0 % дітей. При цьому, найчастіше (88,9 %) туберкульоз очей поєднувався з туберкульозом ВГЛВ, який у 50,0 % випадків був двобічний. У 37,5 % випадків туберкульоз ВГЛВ був у фазах зворотного розвитку. В

структурі клінічних форм туберкульозу очей у 50,0 % випадків діагностували кератити. Слід відмітити, що лише при поєднаних формах відмічали хронічний перебіг, і лише при самостійних формах - гострий, що в останньому випадку може свідчити про алергічний генез хвороби.

Позагрудний туберкульоз іншої локалізації (туберкульоз кишок, нирок, шкіри, селезінки) встановлено у 10,1 %, який 85,7 % дітей був поєднаний з туберкульозом органів дихання. У 25,0 % випадків туберкульоз органів дихання був у фазі звапнення і кальцинації. У структурі позагрудного туберкульозу туберкульоз кишок і нирок становили однакову кількість – по 2,9 %, кількість туберкульозу шкіри і селезінки була, також, однакова – по 2,2%.

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

Отже, серед всіх клінічних форм позагрудного туберкульозу переважна більшість (74,6 %) була поєднана зі специфічним ураженням органів дихання. Найбільша кількість (81,3 %) поєднаних форм була при туберкульозі мозкових оболонок і ЦНС, найменша (58,1 %) - при туберкульозі кісток і суглобів. З міліарним туберкульозом легень поєднувалися туберкульоз ПЛВ (6,1 %), туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС (6,3 %), туберкульоз кишок (2 із 3). Слід відмітити, що у 18,4 % випадків позагрудний туберкульоз, причому найчастіше туберкульоз кісток і суглобів (44,4 %), поєднувався з туберкульозом органів дихання, який був у фазах зворотного розвитку. Отже, поєднані форми позагрудного туберкульозу у дітей виникають внаслідок прогресування первинного туберкульозу у вигляді генералізації специфічного процесу у різні органи. Зважаючи на це, доцільно поєднання туберкульозу органів дихання з туберкульозом інших органів діагностувати як генералізований туберкульоз, що вказуватиме на тяжкість процесу і необхідність тривалого їх лікування.

Відомо, що найважливішим чинником ризику щодо захворювання дітей на туберкульоз є екзогенна інфекція. Виявлено, що у 66,7 % дітей з позагрудним туберкульозом джерело інфекції не було встановлено, 23,2 % дітей контактували з небактеріовиділювачем і лише у 10,1 % дітей був контакт з бактеріовиділювачем. Позагрудний туберкульоз, поєднаний з туберкульозом органів дихання, виявляли не лише у переважної більшості (92,9 %) дітей, які були в контакті з бактеріовиділювачем, а й у більшій кількості (78,1 %) дітей, що контактували з небактеріовиділювачем. У дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу, які контактували з бактеріовиділювачем і з небактеріовиділювачем були випадки подвійного контакту. Однак, лише у двох дітей, які з дня виписки з пологового будинку, були у подвійному контакті з небактеріовиділювачами розвинувся туберкульозний менінгіт і менінгоенцефаліт. Слід відмітити, що потрібний контакт відмічали не лише у дітей з поєднаним позагрудним туберкульозом, що були у контакті з бактеріовиділювачем, а й у дитини з туберкульозом органів дихання, яка була у контакті з небактеріовиділювачем. Отже, подвійні і потрібні контакти є небезпечними щодо розвитку, як поєднаних форм позагрудного туберкульозу, так і туберкульозу органів дихання. Тяжкі форми туберкульозу зокрема, туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС та міліарний туберкульоз легень і випадки смерті відмічали не лише у дітей, які контактували з бактеріовиділювачем, а й у дітей, які контактували з небактеріовиділювачем. До того ж, у дітей, які контактували з небактеріовиділювачем, уражались позагрудні органи, які у дітей, що контактували з бактеріовиділювачем, не уражались.

Слід відмітити, що у дітей з поєднаними і самостійними формами позагрудного туберкульозу та туберкульозом органів дихання сімейний контакт з бактеріовиділювачем (40,0 % та 20,0 % проти 32,7 %; $p > 0,05$) суттєво не відрізнявся, не було у цих групах істотної різниці у сімейному контакті з небактеріовиділювачем (60,0 % проти 80,0 % та 67,3 %; $p > 0,05$). Водночас, у

дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу (72,2 %) та туберкульозу органів дихання (90,9 %) переважав несімейний контакт з небактеріовиділювачем. Отже, для розвитку поєднаних форм позагрудного туберкульозу і туберкульозу органів дихання небезпечні не тільки сімейний контакт з бактеріовиділювачем і небактеріовиділювачем, а й несімейний контакт, як з бактеріовиділювачем, так і небактеріовиділювачем.

Встановлено, що у 66,7 % дітей, яких лікували з приводу позагрудного туберкульозу, контакт з хворим на туберкульоз не був виявлений. У 70,7 % дітей з невідомим контактом було поєднання позагрудного туберкульозу з туберкульозом органів дихання, який у 20,0 % дітей був у фазах зворотного розвитку. У структурі клінічних форм туберкульозу органів дихання, які були поєднані з позагрудним туберкульозом, відмічали тяжкий перебіг хвороби, який у чотирьох (4,3 %) випадках завершився летально.

Наведене свідчило, що не лише контакт з бактеріовиділювачем, а й з небактеріовиділювачем, особливо при подвійному і тривалому контакті, є небезпечними щодо захворювання дітей на позагрудний туберкульоз. Особливо небезпечними є невідомі контакти, в яких протитуберкульозні заходи не проводяться, що призводить до розвитку тяжкого перебігу хвороби з летальним її завершенням. Це зобов'язує удосконалювати профілактичні заходи щодо виявлення джерел інфекції.

Таким чином, найважливішим чинником щодо позагрудного туберкульозу є епідеміологічний, при якому найбільш небезпечним є контакт з бактеріовиділювачем (10,1 %), особливо сімейний, подвійний чи потрійний та в осередках смерті. При цьому, небезпека посилювалася ще й тим, що у хворих, з якими контактували діти, була стійкість МБТ до хіміопрепаратів (14,3 %). Особливо небезпечними є невідомі контакти (66,7 %) та контакт з хворим, в якого не виявляли МБТ (23,2 %). У 70,7 % дітей з невідомим контактом і у 78,1 % дітей, що контактували з небактеріовиділювачем, було поєднання позагрудного туберкульозу з туберкульозом органів дихання, який у 17,8 %

виявляли у фазах зворотного розвитку. Наведене свідчить про невиявлених бактеріовиділювачів та їх небезпеку для дітей. Тяжкі форми туберкульозу, зокрема туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС, міліарний туберкульоз легень та випадки смерті відмічали не лише у дітей при контакті з бактеріовиділювачем (21,4 %), а й при невідомому контакті (6,5 %) та при контакті з небактеріовиділювачем (6,2 %).

Встановлено, що переважну більшість дітей (91,3 %), хворих на позагрудний туберкульоз, виявлено під час звернення. При цьому, як поєднані (в 1,9 разу), так і самотійні (в 2,1 разу) форми позагрудного туберкульозу виявляли достовірно частіше, ніж туберкульоз органів дихання (89,3 % та 97,1 % проти 47,3 %; $p < 0,001$). До того ж, під час звернення виявляли позагрудний туберкульоз, який поєднувався з тяжким перебігом туберкульозу органів дихання, при якому у 12,0 % дітей специфічним процесом було уражено від трьох до шести органів, а у чотирьох (4,3 %) дітей процес завершився летально. Наведене свідчить, що під час звернення виявлення позагрудного туберкульозу є неефективним.

Під час профілактичного обстеження 6,8 % дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу виявлено під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, 3,9 % - під час планової туберкулінодіагностики (здебільшого планова туберкулінодіагностика не проводилась). При цьому встановлено, що під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу виявляли у 5,4 разу рідше, ніж дітей з туберкульозом органів дихання (6,8 % проти 36,6 %; $p < 0,001$). Під час профілактичного обстеження виявляли дітей, в яких специфічним процесом було уражено не більше двох органів і лише в однієї ВІЛ-інфікованої дитини позагрудний туберкульоз поєднувався з міліарним туберкульозом легень. Під час обстеження контактних, дітей із самотійними формами позагрудного туберкульозу не виявляли.

Під час планової туберкулінодіагностики виявлено 3,9 % дітей, в той час, коли кількість дітей виявлених під час туберкулінодіагностики і обстеженні контактних з хворим на туберкульоз, мала би перевищувати кількість дітей виявлених під час звернення. Наведене свідчить про недостатнє використання скринінгового методу (туберкулінодіагностики) та обстеження контактних з хворим на туберкульоз для своєчасного виявлення позагрудного туберкульозу.

Про недостатнє використання туберкулінодіагностики свідчить і те, що дані туберкулінових проб за минулі роки у дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу під час звернення по медичну допомогу були у 18,5 %, з самотійними - у 26,5 %. Під час профілактичного обстеження дані туберкулінових проб за минулі роки були лише у дітей з поєднаними формами і становили 36,4 %.

Недостатнє використання методу обстеження контактних з хворим на туберкульоз, деякою мірою, зумовлена тим, що у 66,7 % дітей з позагрудним туберкульозом джерело інфекції було невідоме диспансеру, а в деяких випадках його виявляли після захворювання дитини на туберкульоз. Це свідчить про потребу інтенсифікації заходів щодо своєчасного виявлення бактеріовиділювачів серед дорослого населення і проведення профілактичних заходів в осередках інфекції.

Важливо, що у дітей виявлених під час звернення по медичну допомогу, позагрудний туберкульоз у 18,0 % поєднувався з туберкульозом ВГЛВ і у 21,7 % з ПТК, які були у фазах зворотного розвитку. Під час профілактичного обстеження лише в однієї дитини позагрудний туберкульоз поєднувався з туберкульозом ВГЛВ у фазах зворотного розвитку, а ПТК у всіх дітей був у фазі інфільтрації. Важливо зазначити, що діти з поєднаними і самотійними формами позагрудного туберкульозу достовірно рідше, ніж діти з туберкульозом органів дихання (15,5 % та 5,7 % проти 47,3 %; $p < 0,05$) перебували під диспансерним спостереженням з приводу контакту. При цьому, лише 31,3 % дітей з поєднаними формами, які перебували під диспансерним

спостереженням, отримували хіміопрофілактику. Отже, не всіх дітей з позагрудним туберкульозом виявляють і спостерігають у диспансері.

Вивчаючи ІСК захворюваності позагрудного туберкульозу і туберкульозу органів дихання, виявлено, що при позагрудному туберкульозі сезонні коливання в зимовий період були менш виразні (грудень - 170,5 %, січень - 132,2 %, лютий - 81,7 %), ніж при туберкульозі органів дихання (грудень - 236,4 %, січень - 235,1 %, лютий - 130,2 %), і були виразні в осінній (листопад – 126,8 % і жовтень – 103,3 %) і літній (червень - 63,4 %, липень - 59,3 %) періоди, що не було виявлено при туберкульозі органів дихання. При поєднаних і самостійних формах позагрудного туберкульозу сезонні коливання відрізнялися, головним чином, у зимово-весняний період. Встановлено, що сезонні коливання захворювань на туберкульоз у дітей різних вікових груп відрізнялися. При позагрудному туберкульозі у дітей віком до 7 років ІСК були високими і у літній період (до одного року - липень - 152,2 %, 1-3 роки – червень - 160,6 %, 4-7 років - червень - 139,4 %), при туберкульозі органів дихання ІСК був високий у літній місяць (серпень - 186,8 %) лише у дітей віком 1-3 роки. Вивчаючи особливості сезонних коливань захворювань на позагрудний туберкульоз у дітей різної статі, встановлено високий ІСК у літній місяць (липень - 129,8 %) у дівчаток. Виявлено, що як при позагрудному туберкульозі (з вересня по січень - 123,1 %, 107,5 %, 130,3 %, 152,8 % та у березні - 117,6 % і квітні - 192,4 %), так і при туберкульозі органів дихання (з жовтня по травень - 105,0 %, 102,1 %, 175,0%, 170,1 %, 145,3 %, 155,8 %, 187,6 %) у невакцинованих і неефективно щеплених БЦЖ дітей сезонні коливання з високими ІСК охоплюють більшу кількість місяців, ніж у ефективно вакцинованих дітей. Отже, при позагрудному туберкульозі частіше, ніж при туберкульозі органів дихання максимум захворювань відмічали у літні місяці, особливо у дітей віком до 7 років та дівчаток. У ефективно щеплених дітей, як при позагрудному туберкульозі, так і туберкульозі органів дихання сезонні

коливання охоплюють меншу кількість місяців, ніж у невакцинованих і неефективно вакцинованих.

Для визначення рівня вітаміну D обстежено 38 хворих на туберкульоз дітей та 14 здорових. Серед дітей хворих на туберкульоз у 71,1 % випадків встановлено дефіцит вітаміну D, у 21,1 % була його недостатність і лише у 7,8 % дітей рівень вітаміну D був в межах норми. У дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу дефіцит вітаміну D визначали достовірно частіше, ніж у дітей з туберкульозом органів дихання (90,9 % проти 43,8 %; $p < 0,001$), що може вказувати на зв'язок тяжкості хвороби з рівнем вітаміну D. Середній рівень вітаміну D у дітей, хворих на туберкульоз, був достовірно нижчий, ніж у здорових ($17,3 \pm 1,7$ нг/мл проти $59,4 \pm 3,7$ нг/мл; $p < 0,001$). При цьому, він був достовірно нижчий, як у дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу ($14,6 \pm 1,2$ нг/мл проти $59,4 \pm 3,7$ нг/мл; $p < 0,001$), так і у дітей з туберкульозом органів дихання ($21,0 \pm 3,5$ нг/мл проти $59,4 \pm 3,7$ нг/мл; $p < 0,001$). Рівень вітаміну D у дітей з чутливим і хіміорезистентним поєднаним позагрудним туберкульозом ($14,0 \pm 1,3$ нг/мл проти $15,2 \pm 2,0$ нг/мл; $p > 0,05$) та чутливим і хіміорезистентним туберкульозом органів дихання ($21,2 \pm 5,0$ нг/мл проти $20,7 \pm 4,5$ нг/мл; $p > 0,05$) не відрізнявся. Встановлено, що середні місячні рівні вітаміну D у хворих на туберкульоз були нижчі, ніж у здорових дітей, а ІСК рівня вітаміну D у хворих на туберкульоз дітей, порівняно зі здоровими, у літні місяці були чітко виразні (серпень - 114,9 % липень - 119,1 %, червень - 175,3 %), ніж у здорових (липень - 84,3 %, червень - 118,6 %). Отже, низький рівень вітаміну D у літні місяці у хворих на туберкульоз, може бути однією з причин, що сприяє активації латентної туберкульозної інфекції у дітей у ці місяці, що і призводить до зміни сезонних коливань захворювань на туберкульоз.

Досліджували рівні цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α у крові дітей раннього і старшого віку, хворих на туберкульоз. Встановлено, що у цих дітей, рівні цитокінів суттєво не відрізнялися і характеризувалися достовірним

підвищенням рівня прозапальних цитокінів, порівняно з контролем, зокрема, у дітей раннього віку рівень цитокіну IL-1 β становив ($2,87 \pm 0,37$ пг/мл проти $1,61 \pm 0,12$ пг/мл; $p < 0,001$), IL-2 - ($4,61 \pm 0,11$ пг/мл проти $0,31 \pm 0,02$ пг/мл; $p < 0,001$), TNF- α - ($1,68 \pm 0,11$ пг/мл проти $0,50 \pm 0,07$ пг/мл; $p < 0,001$), у дітей старшого віку - IL-1 β - ($2,56 \pm 0,35$ пг/мл проти $1,61 \pm 0,12$ пг/мл; $p < 0,001$), IL-2 - ($4,43 \pm 0,13$ пг/мл проти $0,31 \pm 0,02$ пг/мл; $p < 0,001$), TNF- α - ($1,72 \pm 0,11$ пг/мл проти $0,50 \pm 0,07$ пг/мл; $p < 0,001$). Наведене свідчить про активацію прозапальної Th1 типу клітинної відповіді на мікобактеріальні антигени.

Для оцінки рівноваги про- і протизапальних цитокінів в регуляторній системі та системі клітинної відповіді на *M. tuberculosis* вираховані ЦІ IL-1 β /IL-10, IL-2/IL-10, TNF- α /IL-10 до початку лікування і через три місяці від його початку для дітей раннього і старшого віку. У всіх дітей раннього віку до початку лікування рівні ЦІ були достовірно вищими, ніж у контролі і вказували на зміщення рівноваги в бік прозапальних цитокінів з переважанням Th1 типу клітинної відповіді. Зокрема, ЦІ IL-1 β / IL-10 становив ($0,85 \pm 0,14$ проти $0,32 \pm 0,09$; $p < 0,01$), індекс IL-2/ IL-10 - ($1,42 \pm 0,23$ проти $0,06 \pm 0,02$; $p < 0,01$), а індекс TNF- α / IL-10 - ($0,50 \pm 0,09$ проти $0,13 \pm 0,01$; $p < 0,001$). Через три місяці лікування у всіх дітей спостерігалось чітке зниження ЦІ, порівняно з показниками до лікування із достовірною різницею для показників IL-2/ IL-10, TNF- α / IL-10, які становили: IL-2/ IL-10 ($0,78 \pm 0,01$ проти $1,42 \pm 0,23$; $p < 0,05$), а індексу TNF- α / IL-10 ($0,24 \pm 0,02$ проти $0,50 \pm 0,09$; $p < 0,05$). Подібні зміни спостерігалися і у дітей старшого віку до початку лікування: IL-1 β / IL-10 ($0,74 \pm 0,19$ проти $0,32 \pm 0,09$), для IL-2/ IL-10 ($1,30 \pm 0,21$ проти $0,06 \pm 0,02$) та для TNF- α / IL-10 ($0,50 \pm 0,08$ проти $0,13 \pm 0,01$) ($p < 0,05$) та через три місяці лікування: IL-2/ IL-10 ($1,17 \pm 0,13$ проти $1,30 \pm 0,21$; $p > 0,05$) і TNF- α / IL-10 ($0,35 \pm 0,05$ проти $0,50 \pm 0,08$; $p > 0,05$). Однак, через три місяці хіміотерапії у хворих дітей раннього і старшого віку ні один із ЦІ не знизився до рівня контролю, що вказує на ще наявний запальний процес і потребу подальшого лікування.

Відомо, що важливе значення щодо розвитку туберкульозу і його прогресування у вигляді генералізації туберкульозної інфекції має низка чинників. Оскільки ретроспективне дослідження дозволило виявити у групах дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу і туберкульозом органів дихання суттєві відмінності за низкою чинників, за якими групи найбільше відрізнялися, була розроблена модель кількісної оцінки їх вираженості у дітей методом статистичного аналізу Вальда. При прогнозуванні ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання у дітей виявлено, що найбільш несприятливими чинниками у розвитку і прогресуванні хвороби (сума діагностичного коефіцієнту +13 балів і більше) є ранній і дошкільний вік, невстановлений контакт з хворим на туберкульоз, виявлення під час звернення по медичну допомогу, виникнення перших симптомів хвороби в літній і осінній періоди, гострий перебіг, незадовільний стан, негативна і сумнівна проба Манту на початку хвороби, дефіцит вітаміну D. У наведених чинниках значення мінімального порогу інформаційної міри Кульбака ($I=0,5$) перевищено, що свідчить про їх інформативність. Отже, результати дослідження підтвердили інформативність та достовірну діагностичну значущість певної кількості проаналізованих чинників для визначення ризику і прогнозу ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання. Розроблена модель прогнозу прогресування туберкульозу дасть можливість фтизіатрам та дитячим фтизіатрам вибору адекватної тактики ведення дітей з найбільш інформативно значущими чинниками ризику прогресування туберкульозу.

У сучасних умовах епідемії туберкульозу надзвичайно актуальним є своєчасне виявлення позагрудного туберкульозу для запобігання розвитку тяжких форм і летального завершення хвороби. Для вивчення причин несвоєчасного виявлення і діагностики позагрудного туберкульозу проаналізовано недоліки в організації роботи щодо виявлення позагрудного туберкульозу та помилки в його діагностиці. Встановлено, що значну кількість дітей з позагрудним туберкульозом виявляли після тривалого лікування нерідко

в кількох неспеціалізованих медичних закладах з приводу інших хвороб, 25,0 % дітей з поєднаними формами перебували у двох лікарнях, 14,1 % - у трьох. Крім того, у 34,1 % дітей з позагрудним туберкульозом були найрізноманітніші помилкові діагнози (до 21 діагнозу), з приводу яких лікували дітей. В зв'язку з цим, ми пропонуємо ретельно обстежувати дітей на туберкульоз із симптомами ураження позагрудних органів.

На основі врахованих недоліків, особливостей перебігу позагрудного туберкульозу при найважливіших чинниках ризику та моделі прогнозування ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання розроблений алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу. Завдяки цьому вдалось підвищити ефективність виявлення туберкульозу у дітей і запобігти розвитку позагрудного туберкульозу у 2,5 разу (21,8 % проти 8,7 %; $p < 0,01$), що свідчить про досягнення мети дисертаційного дослідження. Запропоновані модель і алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу у дітей в умовах епідемії туберкульозу у перспективі підвищить настороженість лікарів щодо позагрудного туберкульозу, налагодять співпрацю між лікарями загальної мережі і фтизіатрами, сприятимуть виявленню позагрудного туберкульозу серед дітей і запобігатимуть розвиткові тяжких форм і несприятливому закінченню хвороби.

ВИСНОВКИ

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

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

3. При ПГТБ у дітей найважливішим чинником ризику є невстановлений контакт з хворим на ТБ (66,7 %). Поєднання ПГТБ з ТБОД відмічено у дітей, які контактують з бактеріовиділювачем (92,9 %), небактеріовиділювачем (78,1 %) та у дітей з невідомим контактом (70,7 %). Тяжкі форми ТБ та випадки смерті відмічають відповідно у 21,4 %, 6,2 %, 6,5 % дітей, що свідчить про їх небезпеку. Переважну більшість (91,3 %) дітей з ПГТБ виявляють під час звернення по медичну допомогу, при цьому поєднані (89,3 %) форми ПГТБ виявляють в 1,9 рази частіше ($p < 0,001$), ніж ТБОД (47,3 %), а у 12,0 % випадків при ПГТБ специфічним процесом уражено від трьох до шести органів.

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

5. У дітей з поєднаними формами ПГТБ дефіцит вітаміну D виявляється удвічі частіше, ніж у дітей з ТБОД (90,9 % проти 43,8 %; $p < 0,001$),

що вказує на зв'язок тяжкості хвороби з рівнем вітаміну D. Має місце паралелізм між рівнем сезонних коливань захворюваності на ТБ і рівнем вітаміну D у дітей у ці періоди. Причиною сезонних коливань захворюваності дітей на ТБ у літні місяці є низький рівень вітаміну D у сироватці крові дітей, про що свідчать чіткіші ІСК у ці місяці, що й призводить до активації латентної туберкульозної інфекції.

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

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абаев, Ю. К. Осложнения вакцинопрофилактики туберкулеза [Текст] / Ю. К. Абаев // Медицинские новости. - 2006. - № 10. - С. 7-12.
2. 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.
3. Абсадыкова, Ф. Т. Распространение и особенности течения туберкулеза у детей [Текст] / Ф. Т. Абсадыкова, Е. Б. Морозько, М. К. Айбекова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - № 1. - С. 11-13.
4. Акимова, В. Н. Цитокиновая регуляция неспецифического иммунитета при абдоминальном туберкулезе [Электронный ресурс] / В. Н. Акимова // Universum: Медицина и фармакология: электронно-научный журнал. - 2014. - № 1 (2). - Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinovaya-regulyatsiya-nespetsificheskogo-immuniteta-pri-abdominalnom-tuberkulyoze>.
5. Аксенова, В. А. Внелегочные формы туберкулеза у детей в России (эпидемиология, клинические формы и их наблюдение) [Текст] / В. А. Аксенова, Т. И. Сенькина // Проблемы туберкулеза. - 2001. - № 4. - С. 6-9.
6. Аксенова, В. А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России [Текст] / В. А. Аксенова / Проблемы туберкулеза. – 2002. - № 1. – С. 6-9.
7. Аксенова, В. А. Лекарственно-резистентный туберкулез у детей и подростков [Текст] / В. А. Аксенова, Е. Ф. Лугинова // Проблемы туберкулеза. – 2003. - № 1. – С. 25-28.
8. Аксенова, В. А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в России [Текст] / В. А. Аксенова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - № 8. – С. 57.

9. Аксютин, Л. П. Оценка эффективности иммунизации БЦЖ у детей с помощью факторного корреляционно-регрессионного анализа [Текст] / Л. П. Аксютин // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2006. - № 3. – С. 35-37.
10. Александров, Е. И. Лечение больных туберкулезом органа зрения с применением пептидного биорегулятора ретиналамина [Текст] / Е. И. Александров, Т. Е. Александрова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. - № 2. – С. 15-20.
11. Александрова, Е. Н. Туберкулез у детей и подростков в Саратовской области в 2001-2007 гг. [Текст] / Е. Н. Александрова, Т. И. Морозова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2009. - № 6. - С. 3-4.
12. 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.
13. Александрова, Е. Н. Туберкулез у детей в ранних возрастных группах и подростков в Саратовской области [Текст] / Е. Н. Александрова, Т. И. Морозова, Н. П. Докторова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. - № 6. – С. 25-30.
14. Аманжолова, Л. К. Результаты лечения туберкулезного спондилита у детей и подростков [Текст] / Л. К. Аманжолова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. - № 8. – С. 24-30.
15. 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.
16. Анализ заболеваемости туберкулезом детей раннего возраста в Луганской области [Текст] / Н. А. Грицова, Т. В. Румянцева, М. В. Дорда, Л. А. Онищенко // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2011. - № 3. - С. 27-34.

17. Байгозина, Е. А. Содержание провоспалительных цитокинов в плевральных выпотах различной этиологии [Текст] / Е. А. Байгозина, В. И. Совалкин, Е. П. Подгурская // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - № 12. – С. 26-30.
18. Бактериологическая диагностика и индетификация возбудителей BCG-оститов у детей [Текст] / Ю. С. Потапова, Т. Ф. Оттен, Е. Ю. Малярова, Б. И. Вишневский // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - № 7. – С. 24-28.
19. Бактериологическая диагностика и индетификация возбудителей BCG-оститов у детей [Текст] / Ю. С. Потапова, Т. Ф. Оттен, Е. Ю. Малярова, Б. И. Вишневский // Туберкулез и болезни легких. – 2012. - № 7. – С. 41-45.
20. Батыров, Ф. А. Эпидемиология внелегочного туберкулеза [Текст] / Ф. А. Батыров, В. А. Хоменко, Л. Н. Шмакова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. – № 8. - С. 49-50.
21. Беляев, М. К. Туберкулез костей стопы у грудного ребенка [Текст] / М. К. Беляев, Ю. Д. Прокопенко, Т. А. Панова // Детская хирургия. – 2006. - № 6. – С. 48-49.
22. Білогорцева, О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у 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.
23. Білогорцева, О. І. Епідемічна ситуація щодо туберкульозу у дітей та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення в Україні у 2012 р. [Текст] / О. І. Білогорцева // Український пульмонологічний журнал. – 2013. - № 3. – С. 66-70.
24. Білогорцева, О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей в Україні та шляхи удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям [Текст] / О. І. Білогорцева // Современная педиатрия. - 2014. - № 5. - С. 22-26.
25. Боднар, В. В. До діагностики туберкульозних оститів [Текст] / В. В. Боднар // Хірургія дитячого віку. – 2004. - № 4 (5). – С. 15-19.

26. Боровиков, В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. – СПб: Питер. – 2001. – 656 с.
27. Бутов, Д. О. Вплив поліморфізму генів IL-2, IL-4 та IL-10 на синтез цитокінів венозної крові у хворих при рецидиві туберкульозу легень на фоні стандартної хіміотерапії [Текст] / Д. О. Бутов // Український пульмонологічний журнал. - 2015. – № 1. - С. 15-17.
28. БЦЖ-оститы у детей (алгоритмы диагностики и лечения) [Текст] / К. Н. Коваленко, А. Ю. Мушкин, В. В. Ватутина, Т. Ф. Оттен // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. - № 1. – С. 21-24.
29. БЦЖ-оститы у детей: эпидемиологические показатели некоторых регионов Российской Федерации [Текст] / В. А. Аксенова, А. Ю. Мушкин, К. Н. Коваленко [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. - № 1. – С. 9-12.
30. БЦЖ-остити у дітей дошкільного віку із захворюванням кісток [Текст] / І. Д. Дужий, М. Ю. Шевченко, Ю. Ю. Шевченко [и др.] // Хірургія дитячого віку. – 2014. - № 1-2. – С. 56-60.
31. Вальд, А. Последовательный статистический анализ. - М.: Физматлит, 1960. - 328 с.
32. Васильева, Е. Б. Клиническая и эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста [Текст] / Е. Б. Васильева, А. В. Мосина // Туберкулез и болезни легких. – 2008. - № 11. - С. 24-28.
33. Васильева, Е. Б. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у детей [Текст] / Е. Б. Васильева, Н. Д. Шибакова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - № 4. – С. 80.
34. Васильева, Е. Б. Анализ клинико-эпидемиологических особенностей туберкулезной инфекции у детей раннего возраста [Текст] / Е. Б. Васильева, Л. В. Ключкова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - № 4. - С. 80-81.
35. Ватутина, В. В. Туберкулез органов дыхания при костно-суставном туберкулезе у детей младшего возраста [Текст] / В. В. Ватутина,

К. Н. Коваленко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. - № 5. – С. 31-33.

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

37. 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. – 2005. - № 1. – С. 13-15.

38. Влияние факторов риска на развитие и течение туберкулезной инфекции у детей из семейного контакта в современной социально-эпидемической ситуации [Текст] / А. А. Старшинова, М. В. Павлова, И. Ф. Довгалюк [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2010. - № 6. - С. 34-39.

39. Внелегочный туберкулез: Руководство для врачей [Текст] / Под ред. А. В. Васильева. - СПб, 2000. – 562 с.

40. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях [Текст] / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Л. : Медицина, 1973. – 144 с.

41. Гусева, И. С. Аналіз сезонних явлень // Статистические методы и вычислительная техника в социально-гигиенических исследованиях [Текст] / Под ред. проф. Е. Н. Шигана. - М., 1977. - С. 106-121.

42. Григоровський, В. В. Туберкульозний остеомієліт кісток кінцівок у дітей: патологічні зміни в осередках ураження та їх корекція з клінічними даними [Текст] / В. В. Григоровський, М. П. Грицай, В. М. Цокало // Журнал АМН України. – 2010. - № 4. – С. 651-666.

43. Демьянов, А. В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике [Текст] / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.

44. Диагностика ex juvantibus при подозрении на туберкулез кожи [Текст] / А. Л. Чужов, Б. М. Ариэль, Э. Н. Беллендир, О. В. Белкова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. - № 12. – С. 15-18.
45. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D [Текст] / Рекомендации Американского общества эндокринологов (2011 г.) // Рациональная фармакотерапия. – 2012. - № 2 (23). – С. 56-68.
46. Динамика возрастно-половой структуры заболеваемости туберкулезом за 10 лет в территориях Российской Федерации, курируемых ГУ ЦНИИТ РАМН [Текст] / В. В. Пунга, Е. И. Скачкова, М. А. Якимова, В. В. Ерохин // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2006. - № 7. – С. 16-20.
47. Динаміка та особливості епідеміологічних показників щодо ВІЛ-асоційованого туберкульозу у дітей в Україні за період від 2006 до 2011 р. [Текст] / О. І. Білогорцева, Я. І. Доценко, О. В. Стополянський [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. - № 4 (15). – С. 96-101.
48. Досвід застосування бактеріального пептидоглікану 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.
49. Епідеміологічні аспекти хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків а Західному регіоні України [Текст] / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2010. - № 4. – С. 8-11.
50. Епідеміологічна ситуація щодо ВІЛ-інфекції та ВІЛ-асоційованого туберкульозу серед дітей та підлітків в Україні за період з 2006 по 2009 рік [Текст] / О. І. Білогорцева, Н. В. Симоненкова, І. Л. Рубан [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. - № 3. – С. 11-14.
51. Эпидемиология туберкулеза кожи в г. Ленинграде/Санкт-Петербурге [Текст] / А. Л. Чужов, Ю. Н. Левашев, А. Н. Гришко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 12. – С. 31-34.

52. Ерохин, В. В. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулезного воспаления [Текст] / В. В. Ерохин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 267-270.
53. Ершов, Ф. И. Цитокины – новое поколение биотерапевтических препаратов [Текст] / Ф. И. Ершов // Вестник Российской АМН. – 2006. - № 9-10. – С. 45-50.
54. Ефимова, И. В. Анализ источников инфекции у детей, заболевших туберкулезом [Текст] / И. В. Ефимова, И. Ф. Копылова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. - № 6. - С. 32-34.
55. Ефективність сезонного застосування вітаміну D у дітей раннього віку з метою профілактики респіраторних інфекцій [Текст] / Т. К. Знаменська, О. О. Лошак, Т. В. Куріліна, І. І. Новик // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2015. - № 1 (5). - С. 113-116.
56. Значение медико-социального статуса в развитии туберкулеза у детей в современных эпидемических условиях [Текст] / Н. В. Юхименко, Е. С. Овсянкина, М. Г. Кобулашвили [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2012. - № 8. - С. 30-33.
57. Ільницька, Л. І. Особливості інтерлейкінового профілю сироватки крові при туберкульозі у підлітків [Текст] / Л. І. Ільницька // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. - № 5. – С. 40-41.
58. Ільницький, І. Г. Зміни інтерлейкіну-1 β , туморнекротичного фактору- α та показників гуморального імунітету при абдомінальному туберкульозі [Текст] / І. Г. Ільницький, Н. Е. Лаповець, В. М. Акімова // Вісник проблем біології і медицини. - 2009. - № 4. - С. 76-78.
59. Інструкція по застосуванню туберкулінових проб. Наказ МОЗ України № 233 від 29.07.1996 р. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://zakon.nau.ua/doc/?uid=1034.321.0>.
60. Изменения иммунной системы детей старшей возрастной группы при первичных и вторичных формах туберкулезной инфекции [Текст] /

- Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев, Э. А. Кашуба [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. - № 1. - С. 51-55.
61. Имангулова, М. М. Полиморфизм кластера интерлейкина-1 у больных туберкулезом легких [Текст] / М. М. Имангулова, А. Р. Бикмаева, Э. К. Хуснутдинова // Цитокины и воспаление. - 2005. - № 1. – С. 36-41.
62. Иммуитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор) [Текст] / Е. В. Свирщевская, В. С. Митрофанов, Р. И. Шендерова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 3-13.
63. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии [Текст] / В. В. Новицкий, А. К. Стрелис, В. А. Серебрякова [и др.] // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 1. – С. 27-30.
64. Иммунологическая реактивность детей, инфицированных микобактериями туберкулеза [Электронный ресурс] / А. С. Позднякова, М. В. Белевцев, Н. С. Шпаковская, Р. А. Гуз // Медицинский журнал. – 2009. - № 2. - Режим доступа:http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=1345:2009-09-17-18-16-18&catid=101:s-22009&Itemid=52.
65. Информативность массовой туберкулинодиагностики [Текст] / И. А. Сиренко, Н. М. Подопригора, О. Ю. Марченко, Т. И. Жидко // Український пульмонологічний журнал. - 2008. - № 3. - С. 31-33.
66. Кобелева, Г. В. Два случая туберкулеза кожи [Текст] / Г. В. Кобелева, М. В. Примкулова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. - № 3. – С. 37-40.
67. Колісник, Н. С. Сучасні аспекти патогенезу туберкульозної інфекції у дітей [Текст] / Н. С. Колісник // Патологія. - 2012. - № 1 (24). - С. 20-25.
68. Колісник, Н. С. Значення контакту з хворим туберкульозом на розвиток захворювання у дітей і підлітків [Текст] / Н. С. Колісник // Запорозький медичинський журнал. – 2012. - № 3. – С. 80-82.

69. Копылова, И. Ф. Особенности диссеминированных форм туберкулеза у детей [Текст] / И. Ф. Копылова, И. И. Шавелькина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. - № 1. – С. 28-30.
70. 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. – С. 65-70.
71. Кульчавеня, Е. В. Внелегочной туберкулез у детей [Текст] / Е. В. Кульчавеня, И. И. Жукова // Проблемы туберкулеза. - 1992. - № 9-10. - С. 15-16.
72. Кульчавеня, Е. В. Туберкулез внелегочных локализаций в Западной Сибири [Текст] / Е. В. Кульчавеня, В. Т. Хомяков // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - № 4. - С. 13-15.
73. Кульчавеня, Е. В. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке [Текст] / Е. В. Кульчавеня // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2008. - № 9. - С. 16-19.
74. Квашнина, Л. В. Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей [Текст] / Л. В. Квашнина // Здоровье ребенка. – 2013. - № 7. – С. 7-13.
75. Клінічна імунологія та алергологія [Текст] / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський. - Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. - 372 с.
76. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулезных оститов у детей, вакцинированных БЦЖ [Текст] / Н. Г. Камаева, Ю. П. Чугаев, Л. М. Гринберг [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. - № 1. – С. 16-20.
77. Клинико-морфологические особенности абдоминального туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией [Текст] / М. С. Скопин, З. Х. Корнилова, Ю. Р. Зюзя [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2012. - № 10. - С. 51-58.
78. Клинические особенности и лучевая диагностика туберкулеза грудины у детей [Текст] / О. Б. Джанкаева, А. Ю. Мушкин, Н. А. Ильина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. - № 9. – С. 36-40.

79. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач // Киев: Морион, 2000. – 319 с.
80. Лаповець, Н. Є. Особливості змін рівнів ІЛ-8, ІЛ-10 та показників гуморального імунітету в сироватці крові хворих на абдомінальний туберкульоз [Текст] / Н. Є. Лаповець // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. - № 3 (10). – С. 33-35.
81. Левашов, Ю. Н. Внелегочной туберкулез [Текст] / Ю. Н. Левашов, А. Е. Гарбуз // Проблемы туберкулеза. - 2001. - № 4. - С. 4-6.
82. Локальный туберкулез у детей раннего возраста [Текст] / Л. В. Поддубная, Г. Ф. Дубакова, А. Н. Курлаева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. - № 6. - С. 8-12.
83. Лугинова, Е. Ф. Иммунобиологические нарушения у детей при инфицировании лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза и их коррекции [Текст] / Е. Ф. Лугинова, В. А. Аксенова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. - № 6. – С. 49-53.
84. Лугинова, Е. Ф. Социально-гигиенические условия развития туберкулеза у детей на Крайнем Севере (на примере Якутии) [Текст] / Е. Ф. Лугинова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 7. – С. 35-41.
85. Луцишин, Т. В. Деякі епідеміологічні та клінічні аспекти туберкульозу органів дихання в поєднанні з сечостатевою туберкульозом [Текст] / Т. В. Луцишин // Український пульмонологічний журнал. – 2003. - № 3. – С. 14-16.
86. Мазур, І. П. Вітамін D: метаболізм, функції та важливість для організму людини. Роль у патогенезі генералізованого пародонтиту. Частина 1 [Текст] / І. П. Мазур, В. Є. Новошицький // Современная стоматология. - 2014. - № 1. - С. 40-45.

87. Макарова, У. Е. Клинико-морфологическая характеристика туберкулеза периферических лимфатических узлов [Текст] / У. Е. Макарова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2008. - № 1. - С. 17-19.
88. Макарова, У. Е. Лазеротерапия в комплексном лечении больных в ранней стадии туберкулеза периферических лимфатических узлов [Текст] / У. Е. Макарова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2008. - № 6. - С. 15-18.
89. Мерков, А. М. Санитарная статистика [Текст] / А. М. Мерков, Л. Е. Поляков. - Л.: «Медицина» Ленинградское отделение, 1974. - С. 112-113.
90. Методы выявления и клиническая характеристика внелегочного туберкулеза у детей из групп риска [Текст] / А. А. Чеботарева, Т. В. Чеботарева, Л. И. Облогина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2008. - № 4. - С. 11-17.
91. Мейснер, А. Ф. Общие проблемы противотуберкулезной помощи детям в г. Москва [Текст] / А. Ф. Мейснер, Е. С. Овсянкина, Л. Б. Стахеева // Туберкулез и болезни легких. - 2010. - № 5. - С. 22-25.
92. Миколишин, Л. І. Не виявлений при житті дітей туберкульоз [Текст] / Л. І. Миколишин // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1995. - № 3. - С. 23-25.
93. Миколишин, Л. І. Туберкульозний менінгіт у дітей [Текст] / Л. І. Миколишин, В. П. Костроміна, І. Стасюк // Лікарський вісник (Журнал УЛТ Північної Америки). - 1999. - Vol. XLIV, № 1. - Р. 49-52.
94. Миколишин, Л. І. Туберкулез у дітей з невідомих джерел інфекції [Текст] / Л. І. Миколишин // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2000. - № 1. - С. 40-42.
95. Минцер, О. П. Методы обработки медицинской информации: 2-е изд., перераб. и доп. [Текст] / О. П. Минцер, Б. Н. Угаров, В.В. Власов - К.: Вища школа, 1991. - 271 с.

96. Моисеева, О. В. Влияние социальных и медицинских факторов на заболеваемость туберкулезом детей и подростков [Текст] / О. В. Моисеева // Пульмонология. - 2008. - № 6. - С. 71-76.
97. Молекулярно-генетический метод в диагностике осложнений БЦЖ-вакцинации у детей [Текст] / Е. М. Скрыгина, О. М. Залуцкая, М. И. Дюсьмикеева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. - № 10. – С. 23-28.
98. Мотанова, Л. Н. Эпидемиологические и клинические аспекты внелегочного туберкулеза у детей и подростков в Приморском крае [Текст] / Л. Н. Мотанова, С. Ю. Безуглая // Проблемы туберкулеза. - 2004. - № 1. - С. 5-8.
99. Мотанова, Л. Н. Особенности клинического течения туберкулеза у детей и подростков из социально-дезадаптированных семей [Текст] / Л. Н. Мотанова, Н. Ю. Русских // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 1. - С. 16-21.
100. Муқанбаев, К. Мочеполовой туберкулез у детей и подростков в республике Кыргызстан [Текст] / К. Муқанбаев, Е. В. Кульчавеня // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2013. - № 9. - С. 43-46.
101. Мушкин, А. Ю. Костно-суставной туберкулез у детей: современная ситуация и прогноз [Текст] / А. Ю. Мушкин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. - № 1. – С. 13-16.
102. Назиров, П. Х. Повышение эффективности хирургического лечения распространенных форм туберкулеза позвоночника [Текст] / П. Х. Назиров, А. А. Уразбаев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. - № 4. – С. 32-35.
103. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу глаз в Свердловской области [Текст] / О. Б. Нечаева, Е. А. Бурылова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2009. - № 7. - С.14-19.
104. Нікітін, Є. В. Роль цитокінів у патогенезі інфекційних захворювань [Текст] / Є. В. Нікітін, Т. В. Чабан, С. К. Сервецький // Інфекційні хвороби. – 2007. - № 1. – С. 51-57.

105. Никонова, М. Ф. Пролиферативный статус Th-1 и Th-2 – клеток человека [Текст] / М. Ф. Никонова, А. А. Ярилин // Иммунология. – 2006. - № 4. – С. 203-207.
106. Овсянкина, Е. С. Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи детям и подросткам [Текст] / Е. С. Овсянкина // Туберкулез и болезни легких. – 2009. - № 1. – С. 3-5.
107. О критериях клинического излечения туберкулеза глаз [Текст] / Е. И. Устинова, Е. И. Александров, Р. Г. Медведева [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. - № 4. – С. 11-13.
108. Олесюк, О. Рекомендації щодо статистичної обробки даних медичних та біологічних досліджень: Метод. рекомендації [Текст] / укл.: О. Олесюк: Львів. – 2016. – 12 с.
109. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, С. В. Зайков [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2016. - № 1. – С. 5-9.
110. Особливості епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу у дітей в Україні [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, О. І. Білогорцева [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. - 2016. - № 4. - С. 5-7.
111. Особенности клинической картины и диагностики осложненных форм туберкулеза органов брюшной полости [Текст] / М. С. Скопин, З. Х. Корнилова, Ф. А. Батыров, М. В. Матросов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. - № 9. – С. 32-39.
112. Особенности туберкулеза у детей раннего возраста [Текст] / И. А. Сиренко, С. А. Шматько, О. Ю. Марченко, Н. М. Подопригора // Проблемы туберкулеза – 2003. - № 1. – С. 30-32.
113. Особенности туберкулеза периферических лимфатических узлов при специфическом процессе в органах дыхания [Текст] / В. С. Баринев, Н. А. Прохорович, Т. Н. Иванова, П. В. Семенченко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - № 5. - С. 21-23.

114. Особенности продукции цитокинов и $\alpha 2$ -макроглобулина у больных с различными клиническими формами туберкулеза легких [Текст] / А. Б. Колосова, О. И. Уразова, В. В. Новицкий [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - № 1. – С. 48-52.
115. Особенности проявления туберкулезной инфекции у ревакцинированных детей и подростков [Текст] / Ю. П. Чугаев, Т. Е. Тюлькова, О. Ф. Козлова, А. В. Козлова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2012. - № 1. - С. 14-18.
116. Особенности течения и диагностики нефротуберкулеза в сочетании с туберкулезом органов дыхания [Текст] / З. Х. Корнилова, Р. Р. Рахматуллин, Ф. А. Батыров, А. Т. Сигаев // Туберкулез и болезни легких. – 2013. - № 2. - С. 23-28.
117. Осложнения после вакцинации против туберкулеза [Текст] / Д. Т. Леви, Н. В. Александрова, Т. А. Севостьянова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. - № 9. – С. 10-15.
118. Охорзина, Н. А. Диагностика и лечение туберкулеза периферических лимфатических узлов у детей и подростков [Текст] / Н. А. Охорзина // Проблемы туберкулеза. - 2003. - № 1. - С. 36-39.
119. Очаги смерти от туберкулеза, степень их эпидемической опасности в развитии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей [Текст] / С. М. Кавтарашвили, Н. И. Клевно, В. Г. Мадасова, В. А. Аксенова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. - № 6. – С. 38-39.
120. Панова, Л. В. Эпидемическая ситуация по лекарственно-устойчивому туберкулезу среди детей и подростков жителей Москвы [Текст] / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина, Л. Б. Стахеева // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2006. - № 7. – С. 21-22.
121. Панасюкова, О. Р. Цитокіни і туберкульоз (огляд літератури) [Електронний ресурс] / О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан – 2008. – 18 с. - Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2008/panasiukova2008.pdf>.

122. Першин, А. А. БЦЖ-хондрит эпифиза большеберцовой кости у ребенка в возрасте одного года [Текст] / А. А. Першин, Е. С. Кириллова, А. Ю. Мушкин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2013. - № 1 - С. 57-59.
123. Петлюк, Н. В. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей на отдельных территориях Северо-Западного Федерального Округа [Текст] / Н. В. Петлюк, И. Ф. Довгалюк // Туберкулез и болезни легких. - 2010. - № 1. - С. 7-9.
124. Петренко, В. І. Роль цитокінів та застосування їх з метою імуноткорекції у хворих на туберкульоз легень [Текст] / В. І. Петренко, Ю. А. Варченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2010. - № 2 (02). - С. 78-85.
125. Петренко, В. І. Методи виявлення туберкульозу: минуле та сучасне [Текст] / В. І. Петренко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2012. - № 1. - С. 18-22.
126. Петренко, В. І. Проблема туберкульозу в Україні [Текст] / В. І. Петренко, Р. Г. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2015. - № 2. - С. 16-29.
127. Погорілий, В. В. Перебіг БЦЖ-лімфаденітів у дітей [Текст] / В. В. Погорілий, В. С. Коноплицький, О. Г. Якименко // Хірургія дитячого віку. - 2014. - № 1-2. - С. 51-52.
128. Подвійна епідемія туберкульозу і ВІЛ-інфекції/СНІДу і діти, хворі на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, в Одеській області [Текст] / Л. Г. Авербух, О. В. Кулініч, Г. В. Корса [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2013. - № 2 (13). - С. 66-79.
129. Поддубная, Л. В. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семейных очагов [Текст] / Л. В. Поддубная, Е. П. Шилова // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 1. - С. 11-15.
130. Позднякова, А. С. Социально-медицинская характеристика детей из лекарственно-резистентного очага туберкулезной инфекции [Текст] /

А. С. Позднякова, Е. И. Катибникова // Вопросы организации и информации здравоохранения. - 2009. - № 2. - С. 66-68.

131. Позднякова, А. С. Состояние иммунологической реактивности детей с латентной туберкулезной инфекцией [Текст] / А. С. Позднякова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 10. - С. 41-44.

132. Попкова, Г. Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза почек у детей и подростков [Текст] / Г. Г. Попкова, В. А. Аксенова // Проблемы туберкулеза. - 2003. - № 1. - С. 39-42.

133. Поспелов, А. Л. Уровень синтеза IFN- γ , TNF- α , IL-1 β и IL-10 на разных этапах лечения туберкулеза детей и подростков [Текст] / А. Л. Поспелов, М. М. Авербах, М. Ф. Губкина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - № 8. - С. 36-40.

134. Поствакцинальные БЦЖ-осложнения в детской хирургической практике [Текст] / И. П. Журило, А. В. Черкун, К. В. Латышов [и др.] // Хірургія дитячого віку. – 2012. - № 4. – С. 70-74.

135. Проблемы диагностики и хирургического лечения туберкулезного остеомиелита (БЦЖ-остита) у детей раннего возраста [Текст] / В. С. Поворознюк, Л. Н. Егорова, А. В. Мангов, Т. И. Такоева // Хірургія дитячого віку. – 2004. - № 2 (3). – С. 21-27.

136. Проблемы туберкулеза у детей, рожденных от матерей, больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Ф. А. Батыров, О. К. Киселевич, Л. Ф. Шамуратова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 1. – С. 54-58.

137. Прогностические факторы развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией [Текст] / Н. В. Корнева, А. А. Старшинова, С. М. Ананьев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. - № 6. – С. 14-18.

138. Разнатовська, О. М. Оцінка стану імунної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від клінічної форми [Електронний ресурс] / О. М. Разнатовська // Здоровье ребенка. - 2013. - № 5 (48). - Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36713>.

139. Радикально-восстановительные операции при туберкулезном остите у детей с применением биоимплантатов [Текст] / А. Ф. Левицкий, Н. П. Кисель, Е. А. Мельник, А. С. Приходько // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2012. - № 1. – С. 41-43.
140. Распространение туберкулеза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики) [Текст] / Ю. В. Михайлова, И. М. Сон, Е. И. Скачкова, С. Н. Стреликов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. - № 1. – С. 5-10.
141. Речкіна, О. О. Причини смертності від туберкульозу дітей в сучасних умовах [Текст] / О. О. Речкіна // Український пульмонологічний журнал. – 2009. - № 3. – С. 10-13.
142. Редкая локализация туберкулеза при генерализованном процессе у ребенка раннего возраста [Текст] / Е. В. Богданова, Ф. А. Батыров, О. К. Киселевич, А. Н. Юсубова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. - № 6. – С. 48-50.
143. Роль вируса простого герпеса 1-го типа в развитии туберкулезного менингоэнцефалита [Текст] / М. А. Караян, С. М. Степанян, А. К. Улумян, Э. Т. Карапетян // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. - № 12. – С. 39-41.
144. Роль і значення полімеразної ланцюгової реакції в діагностиці кістково-суглобового туберкульозу [Текст] / Г. Г. Голка, І. М. Калмикова, О. Г. Фадєєв [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. - № 3 (26). – С. 28-32.
145. Сафарян, М. Д. Клинико-эпидемическая характеристика туберкулеза у детей и подростков в Армении [Текст] / М. Д. Сафарян, Е. П. Стамболцян, А. П. Геворкян // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. - № 2. – С. 7-9.

146. Симбирцев, А. С. Цитокинная классификация и биологические функции [Текст] / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-23.
147. 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.
148. Современные аспекты диагностики и дифференциальной диагностики осложнений после вакцинации БЦЖ [Текст] / А. С. Позднякова, М. В. Альварес Фигероа, Л. К. Суркова, Е. А. Долгова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 6. – С. 25-28.
149. Современные аспекты бактериовыделения при туберкулезе у детей [Текст] / К. М. Яворский, В. А. Болотникова, С. М. Александру [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. - № 6. - С. 102-103.
150. Соловьев, А. Е. Туберкулез ребер у детей раннего возраста [Текст] / А. Е. Соловьев, В. А. Пасхина, А. М. Шалтаф // Детская хирургия. – 2003. - № 2. – С. 26-28.
151. Сочетание абдоминального и внутригрудного туберкулеза у ребенка раннего возраста [Текст] / Л. А. Суханова, И. А. Сиренко, О. Ю. Марченко [и др.] // Здоровье ребенка. - 2017. - Том 12, № 2.1. - С. 304-306.
152. Социально-медицинская эффективность восстановительных операций при прогрессирующем туберкулезе тазобедренного сустава [Текст] / М. С. Сердобинцев, А. И. Бердес, А. С. Кафтырев, Г. Д. Наконечный // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. - № 12. – С. 54-57.
153. Случай генерализованного туберкулеза у ребенка школьного возраста с поздно выявленной ВИЧ-инфекцией [Текст] / Е. Б. Васильева, О. М. Носкова, Л. В. Ключкова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2015. - № 1. - С. 56-60.
154. Случай летального исхода от генерализованного туберкулеза, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией, у ребенка 7 месяцев /

А. А. Шурыгин, И. И. Львова, В. В. Рейхардт, Ю. А. Шабалина // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 8. – С. 65-67.

155. Случай сочетания редких локализаций туберкулеза у ребенка [Текст] / М. Ф. Губкина, С. К. Горелыщев, И. Ю. Петракова, В. Ф. Елуфимова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. - № 9. – С. 47-49.

156. Случай субклинического течения туберкулеза множественной локализации у ребенка 7 лет [Текст] / И. Ю. Петракова, М. Ф. Губкина, М. А. Багиров [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - № 10. – С. 76-80.

157. Случай генерализованного внелегочного туберкулеза с бессимптомным течением [Текст] / Л. Т. Николаян, А. О. Айрапетян, Р. С. Петросян, Н. Р. Бегларян // Туберкулез и болезни легких. – 2016. - № 6. - С. 8-12.

158. Случай тяжелого распространенного внелегочного туберкулеза [Текст] / С. Ю. Шевченко, Е. В. Кульчавеня, Д. Т. Холтобин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. - № 10. - С. 73-75.

159. Случай течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза у беременной и новорожденного [Текст] / А. В. Нестеренко, В. Н. Зимина, Н. М. Корецкая, Н. В. Козырина // Туберкулез и болезни легких. – 2016. - № 12. – С. 67-72.

160. Смердин, С. В. Роль семейных и внесемейных контактов в заболевании детей туберкулезом [Текст] / С. В. Смердин, И. Ф. Копылова, И. В. Ефимова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2007. - № 3. - С. 12-14.

161. Сравнительный анализ заболеваемости туберкулезом детей и подростков в Москве и Пензенской области [Текст] / А. В. Филиппов, Е. С. Овсянкина, Л. С. Денисова, Л. Б. Стахеева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. - № 1. – С. 6-10.

162. Стамболцян, Е. П. Эпидемиология, клиническая структура и исходы туберкулезного менингита в Армении [Текст] / Е. П. Стамболцян, М. Д. Сафарян, А. К. Улумян // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 2. – С. 20-23.

163. Тодоріко, Л. Д. Особливості цитокінової регуляції при мультирезистентному туберкульозі залежно від ступеня ендогенної інтоксикації [Текст] / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // Актуальна інсектологія. - 2016. - № 1 (10). - С. 59-65.
164. Туберкулезный менингит у детей раннего возраста [Текст] / А. А. Гаврилов, Ф. А. Батыров, Е. В. Богданова [и др.] // Проблемы туберкулеза. - 2001. - № 1. - С. 34-36.
165. Туберкулез глоточной миндалины у ребенка [Текст] / Б. М. Ариэль, Р. А. Насыров, Н. А. Байбурина, Р. Е. Плечков // Архив патологий. - 2012. - № 6. - С. 34-37.
166. Туберкулез желудка в прошлом и настоящем [Текст] / Т. И. Казак, В. Б. Герасимов, Е. В. Худякова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2001. - № 4. – С. 24-27.
167. Туберкулез желудка и периферических лимфатических узлов [Текст] / Ф. С. Аникина, Т. М. Фалалеева, А. В. Сапегин, Е. Е. Полушкина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. - № 12. – С. 45-47.
168. Туберкулез у детей Свердловской области [Текст] / О. Б. Нечасва, Г. Г. Попкова, Е. И. Скачкова, А. С. Подымова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2005. - № 1. - С. 16-19.
169. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания [Текст] / В. А. Аксенова, Л. А. Барышникова, Т. А. Севостьянова, Н. И. Клевно // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - № 3. - С. 40-46.
170. Туберкулез кожи: клинические проявления, диагностика, дифференциальная диагностика [Текст] / Е. Н. Разнатовская, Ю. М. Бобровнича-Двизова, А. В. Двизов, Т. С. Федченко // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2012. - №1. - С. 100-106.
171. Ткаченко, Н. Вітамін Д: роль у протиінфекційному захисті [Текст] / Н. Ткаченко // Дитячий лікар. - 2011. - № 4 (11). - С. 78-80.

172. Тюлькова, Т. Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции [Текст] / Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев, Э. А. Кашуба // Туберкулез и болезни легких. – 2008. - № 11. – С. 48-55.
173. Тяжка, О. В. Забезпеченість вітаміном Д дітей з алергічними захворюваннями залежно від тяжкості хвороби [Текст] / О. В. Тяжка, З. В. Сельська // Перинатология и педиатрия. - 2015. - № 4 (64). - С. 74-76.
174. Урбах, В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. [Текст] / В. Ю. Урбах – М. Медицина. – 1975. – 295 с.
175. Факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом подростков в зависимости от степени эпидемиологической опасности туберкулезного очага [Текст] / И. А. Сиренко, С. А. Шматько, О. Ю. Марченко [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2004. - № 1. - С. 8-11.
176. Факторы, определяющие развитие туберкулеза у детей [Текст] / Е. С. Овсянкина, М. Г. Кобулашвили, М. Ф. Губкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2009. – № 11. - С. 19-22.
177. Формирование групп риска по туберкулезу легочных и внелегочных локализаций: Метод. рекомендации № 2000/25 [Текст] / укл.: Д. Н. Голубев, В. В. Тихомиров, М. В. Карташов [и др.] - Проблемы туберкулеза. - 2002. - № 10. - С. 47-56.
178. Фещенко, Ю. И. Особенности туберкулеза у детей при разных видах контакта с больными активными формами туберкулеза [Текст] / Ю. И. Фещенко, В. М. Мельник, Л. И. Мыколышин // Проблемы туберкулеза. - 2002. - № 1. - С. 24-26.
179. Фещенко, Ю. І. Туберкульоз у дітей та підлітків в Україні, динаміка основних показників за 10 років [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. І. Білогорцева // Український пульмонологічний журнал. – 2006. - № 2. – С. 27-29.
180. Фещенко, Ю. І. Епідеміологічна ситуація з дитячого туберкульозу та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення України у

- 2007 р. [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. І. Білогорцева, Л. В. Кучурура-Кучеренко // Український пульмонологічний журнал. – 2006. - № 3. – С. 26-28.
181. Фещенко, Ю. І. Туберкульоз у дітей та підлітків. Оцінка сучасної ситуації [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. П. Костроміна, О. О. Речкіна // Журнал АМН України. - 2007. - Т 13, № 4. - С. 688-699.
182. Фещенко, Ю. І. Концепція реформування протитуберкульозної служби та оптимізація протитуберкульозних заходів в Україні (проект) [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, Л. В. Турченко // Український пульмонологічний журнал. – 2015. – № 1. – С. 5-9.
183. Флетчер, И. Н. Новые подходы к диагностике и профилактике детского туберкулеза [Текст] / И. Н. Флетчер, Н. В. Жебуртович // Проблемы туберкулеза. - 2002. - № 4. - С. 3-5.
184. Хаитова, Р. М., Ярилин, А. А., Пинегин, Б. В. Иммунология: атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 624 с.
185. Хіміорезистентний туберкульоз: поширеність та профіль стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2013. - № 3. – С. 19-23.
186. Хокканен, В. М. Применение ультразвуковой доплерографии в диагностике туберкулеза глаз [Текст] / В. М. Хокканен, О. В. Чудинова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. - № 7. – С. 18-20.
187. 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.
188. 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. – С. 99-104.

189. Чеботарева, А. А. Причины развития и пути выявления локальных форм первичного туберкулеза у детей в условиях района с высокой заболеваемостью взрослого населения [Текст] / А. А. Чеботарева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2008. - № 1. - С. 3-6.
190. Челнокова, О. Г. Проблемы выявления туберкулеза у детей и подростков, контактирующих с больными туберкулезом [Текст] / О. Г. Челнокова, Б. С. Кибрик // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 1. - С. 31-34.
191. Черенько, С. О. Імунопатогенез туберкульозу легень [Текст] / С. О. Черенько // Астма та алергія. - 2013. - № 1. - С. 32-37.
192. Шенк, Я. О. Туберкульоз ока. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез та патоморфологічну діагностику [Текст] / Я. О. Шенк // Український медичний часопис. – 2004. - № 5. – С. 110-113.
193. Шило, М. М. Вікові особливості формування запальних хвороб пародонта у дітей в залежності від клінічних форм туберкульозу [Текст] / М. М. Шило // Український пульмонологічний журнал. - 2013. - № 4. - С. 41-43.
194. A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Columbia [Text] / C. Shapiro, N. Cook, D. Evans [et al.] // International J. of Epidemiology. – 1985. – Vol. 14 (3). - P. 441-446.
195. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria [Text] / A. R. Martineau, R. J. Wilkinson, K. A. Wilkinson [et al] // American J. of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2007. – Vol. 176. – P. 208-213.
196. Abdominal tuberculosis in children [Text] / F. Tinsa, L. Essaddam, Z. Fitouri [et al.] // J. of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. - 2010. - Vol. 50. - P. 634-638.
197. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 has a direct effect on naive CD4⁺T cells to enhance the development of Th2 cells [Text] / A. Boonstra, F. J. Barrat, C. Crain [et al.] // J. Immunology. – 2001. - Vol. 167. - P. 4974–4980.
198. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 inhibits matrix metalloproteinases induced by *Mycobacterium tuberculosis* infection [Text] / A. K. Coussens, P. M. Timms, B. J. Boucher [et al.] // Immunology. – 2009. – Vol. 127. – P. 539-548.

199. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis [Text] / S. Bozzetto, S. Carraro, G. Giordano [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67 (1). – P. 10-17.
200. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers [Text] / G. Karatekin, A. Kaya, O. Salihoglu [et al.] // *European J. of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 63. – P. 473-477.
201. Attenuation of cytokine responsiveness during T cell development and differentiation [Text] / J. H. Marino, C. J. Wiele, I. M. Everhaet [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res*. – 2006. – Vol. 26. – P. 748-759.
202. Barriers to the diagnosis of childhood tuberculosis: a qualitative study [Text] / S. S. Chiang, S. Roche, C. Contreras [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*. – 2015. – Vol. 19. – P. 1144-1152.
203. Buonsenso, D. Management of central nervous system tuberculosis in children: light and shade [Text] / D. Buonsenso, D. Serranti, P. Valentini // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2010. – Vol. 14 (10). – P. 845-853.
204. Can resuscitation-promoting factors be used to improve culture rates of extra-pulmonary tuberculosis? [Text] / O'Connor, D. Benjamin, W. Gerrit, P. Hemu [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*. – 2015. – Vol. 19. – P. 1556-1557.
205. Cantorna, M.T. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system [Text] / M. T. Cantorna // *Proc. Nutr. Soc*. – 2010. – Vol. 69. – P. 286-289.
206. Chesney, R. W. Vitamin D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin [Text] / R. W. Chesney // *J. of Pediatrics*. – 2010. – Vol. 156 (5). – P. 698-703.
207. Chocano-Bedoya, P. Vitamin D and tuberculosis [Text] / P. Chocano-Bedoya, A. G. Ronnenberg // *Nutrition Reviews*. – 2009. – Vol. 67 (5). - P. 289-293.
208. Circulating biomarkers of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in children [Text] / N. P. Kumar, R. Anuradha, B. B. Andrade [et al.] // *Clinice Vaccine Immunology*. - 2013. - Vol. 20. - P. 704-711.

209. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression [Text] / T. T. Wang, F. P. Nestel, V. Bourdeau [et. al.] // J. Immunology. – 2004. – Vol. 173. - P. 2909-2912.
210. Cytokine and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis [Text] / E. Peresi, S.M. Silva, S.A. Calvi, J. Marcondes-Machado // J. Bras. Pneumol. – 2008. – Vol. 34 – P. 942-949.
211. Chest radiograph findings in children with tuberculous meningitis [Text] / R. S. Solomons, P. Goussard, D. H. Visser [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2015. – Vol. 19 (2). – P. 200-204.
212. Clinical characteristics of tuberculosis in children in the north of Taiwan [Text] / Y. S. Lin, Y. C. Huang, L. Y. Chang [et al.] // J. of Microbiology, Immunology and Infection. - 2005. - Vol. 38. – P. 41-46.
213. Crucial role of CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ T regulatory cell, interferon- γ and interleukin-16 in malignant and tuberculous pleural effusions [Text] / L. Ibrahim, M. Salah, A. A. El Rahman [et al.] // Immunological Investigations. – 2013. – Vol. 42. – P. 122-136.
214. Davies, Peter D. O. Vitamin D and tuberculosis: more effective in prevention than treatment? [Text] / D. O. Davies Peter, A. R. Martineau // International J. of Tuberculosis and Lungs Disease. – 2015. - Vol. 19. – P. 876-877.
215. Dara, M. TB and HIV co-infection in children: do we know enough? [Text] / M. Dara // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2016. – Vol. 20 (11). – P. 1422-1427.
216. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany [Text] / M. Forssbohm, M. Zwahlen, R. Loddenkemper, H. L. Rieder // European Respiratory J. – 2008. – Vol. 31 (1). – P. 99-105.
217. Determinant factor of osteoporosis patients reported therapeutic adherence to calcium and/or vitamin D supplements: a cross-sectional, observational study of postmenopausal women [Text] / J. Sanfelix-Genoves, V. F. Gil-Guillen, D. Orozco-Beltran [et. al.] // Drugs Aging. – 2009. – Vol. 26 (10). – P. 861-869.

218. Diagnostic value of interleukin-12 p40 in tuberculous pleural effusions [Text] / L. Valdes, E. San Jose, J. M. Alvarez Dobano [et al.] // *European Respiratory J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 816-820.
219. Diagnostic accuracy of a uniform research case definition for TBM in children: a prospective study [Text] / R. S. Solomons, D. H. Visser, B. J. Marais [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2016. – Vol. 20 (7). – P. 903-908.
220. Differences between pediatric extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis: a warning sign for the future [Электронный ресурс] / I. Devrim, H. Akturk, N. Bayram [et al.] // *Mediterr J. Hematol. Infect. Dis.* - 2014. - Vol. 6 (1). - doi: 10.4084/MJHID.2014.058.
221. Disseminated tuberculosis in an HIV-infected child: rifampicin resistance detected by GeneXpert in a lymph node aspirate but not in cerebrospinal fluid. [Электронный ресурс] / A. Gamell, A.J. Ntamatungiro, M. Battegay, E. Letang // *BMJ Case Rep.* – 2015. – Vol. 49. - Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26240094>.
222. Effect of vitamin D supplementation in type 2 diabetes patients with pulmonary tuberculosis [Text] / S. K. Kota, S. Jammula, S. K. Kota [et al.] // *Diabetes Metab. Syndrom.* – 2011. – Vol. 5. – P. 85-89.
223. European shortage of purified protein derivative and its impact on tuberculosis screening practices [Text] / M. Tebruegge, D. Buonsenso, F. Brinkmann [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2016. – Vol. 20. – P. 1293-1299.
224. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. A comparative analysis with pre-AIDS era [Text] / J. B. Mehta, A. Dutt, L. Harvil, K. M. Mathews // *Chest.* – 1991. - Vol. 99 (5). – P. 1134-1138.
225. Epidemic influenza and vitamin D [Text] / J. J. Cannell, R. Vieth, J. C. Umhau [et al.] // *Epidemiology infection.* – 2006. – Vol. 134. – P. 1129-1140.
226. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006 [Text] / H. M. Peto, R. H. Pratt, T. A. Harrington [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2009. – Vol. 49 (9). – P. 1350-1357.

227. Evaluation of polymerase chain reaction (PCR) using hupB gene in diagnosis of tuberculous lymphadenitis in fine needle aspirates [Text] / P. Verma, A. Jain, S. K. Patra [et al.] // Indian J. Tuberculosis. – 2010. – Vol. 57. – P. 128-133.
228. Evaluation of TB Case Finding through systematic contact investigation, Chhattisgarh, India [Электронный ресурс] / K. Khaparde, P. Jethani, P. K. Dewan [et al.] // Tuberc. Res. Treat. – 2015. – Vol. 6. doi: 10.1155/2015/670167.
229. Extra-pulmonary tuberculosis in children: a study of 41 cases [Text] / F. Tinsa, L. Essaddam, Z. Fitouri [et al.] // La tunisie Medicale. – 2009. – Vol. 87. – P. 693-698.
230. Extra pulmonary tuberculosis in children: two years study [Text] / N. Baghaie, S. Khalilzade, M. R. Boloursaz [et al.] // Acta Medica Iranica. – 2010. – Vol. 48. – P. 239-243.
231. Fares, A. Seasonality of tuberculosis [Text] / A. Fares // J. Global Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 3. – P. 46-55.
232. Ferrara, G. Need for combined interventions and operation research to tackle tuberculous meningitis [Text] / G. Ferrara // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2016. – Vol. 20 (11). – P. 1423-1427.
233. Fontanilla, J-M. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis [Text] / J-M. Fontanilla, A. Barnes, C. Fordham von Reyn // Clinical Infectious Diseases. – 2011. - Vol. 53. – P. 555-562.
234. Genotype-independent association between profound vitamin D deficiency and delayed sputum smear conversion in pulmonary tuberculosis [Text] / K. Junaid, A. Rehman, T. Saeed [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 15 (11). – P. 275-280.
235. Ginde, A. A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / A. A. Ginde, J. M. Mansbach, C. A. Camargo Jr. // Archives of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 169 (4). – P. 384-390.

236. Holick, M. F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health [Text] / M. F. Holick // Mayo Clin Proc. – 2006. – Vol. 81. – P. 353-373.
237. Homeostasis of peripheral CD4⁺ T-cell IL-2R alpha and IL-2 shape a population of regulatory cells that controls CD4⁺ T-cells numbers [Text] / R. M. Alweida, N. Legrand, M. Papterulk, A. A Freltas // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169. – P. 4850-4860.
238. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial [Text] / A. R. Martineau, P. M. Timms, G.H. Bothamley [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 242–250.
239. Hughes, D. A. Vitamin D and respiratory health [Text] / D. A. Hughes, R. Norton // Clinical and experimental immunology. – 2009. – Vol. 158. – P. 20-25.
240. IFN-gamma and TNF-independent vitamin D-inducible human suppression of mycobacteria: the role of cathelicidin LL-37 [Text] / A. R. Martineau, K. A. Wilkinson, S. M. Newton [et al.] // J. Immunology. – 2007. – Vol. 178. - P. 7190-7198.
241. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway [Text] / S. R. Krutzik, M. Hewison, P. T. Liu [et al.] // J. of Immunology. – 2008. – Vol. 181 (10). – P. 7115-7120.
242. IMCI indicators of childhood TBM at primary health care level in the Western Cape Province of South [Text] / R. Solomons, M. Grantham, B. J. Marais, R. van Toorn // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2016. – Vol. 20. – P. 1309-1313.
243. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis [Text] / J. C. Ferraz, F. B. Melo, M. F. Alluquerque [et al.] // Braz. J. Med. Biol. – 2006. – Vol. 11. – P. 1387-1397.
244. Incidence of tuberculosis meningitis in a high HIV prevalence setting: time-series analysis from 2006 to 2011 [Text] / S. Chaya, Z. Dangor, F. Solomon [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2016. – Vol. 20. – P. 1457-1462.

245. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [Text] / S. Yim, P. Dhawan, C. Ragunath [et al.] // J. Cyst Fibros. – 2007. – Vol. 6. – P. 403-410.
246. Inducible IL-2 production by dendrite cells revealed by global gene expression analysis [Text] / F. Granucci, C. Vizzardelli, N. Pavelka [et al.] // Nat. Immunol. – 2001. – Vol. 264. – P. 882-888.
247. Inhibition of ex vivo proinflammatory cytokine secretion in fatal Mycobacterium tuberculosis infection [Text] / J. S. Friedland, J. S. Hartley, C. G. Hartley [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1995. – Vol. 100. – P. 233-238.
248. Kearns, M. D. The role of vitamin D in tuberculosis [Text] / M. D. Kearns, V. Tangpricha // J. of Clinical & Translational Endocrinology. – 2014. – Vol. 1 (4). – P. 167-169.
249. Kerns, M. D. Large, single-dose, oral vitamin D supplementation in adult populations: a systematic review [Text] / M. D. Kerns, J. A. Alvarez, V. Tangpricha // Endocr. Pract. – 2014. – Vol. 20. – P. 341-351.
250. Latent tuberculosis infection, tuberculin skin test and vitamin D status in contacts of tuberculosis patients: a cross-sectional and case-control study [Text] / A. Arnedo-Pena, J. V. Juan-Cerdan, A. Romeu-Garcia [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 11. – P. 349-356.
251. L-arginine and vitamin D adjunctive therapies in pulmonary tuberculosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [Электронный ресурс] / A. P. Ralph, G. Waramori, G. J. Pontororing [et al.] // PLOS One. – 2013. – Vol. 8 (8). – Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0070032>.
252. Lemire, J. M. Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [Text] / J. M. Lemire // J. Cellular Biochemistry. – 1992. – Vol. 49. – P. 26-31.
253. Lin, Y. S. Abdominal tuberculosis in children: a diagnostic challenge [Text] / Y. S. Lin, Y. C. Huang, T. Y. Lin // J. of Microbiology, Immunology and Infection. – 2010. – Vol. 43, № 3. – P. 188-193.

254. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the development of effector CD4 T cells [Text] / M. T. Palmer, Y. K. Lee, C. L. Maynard [et al.] // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286. – P. 997–1004.
255. Lips, P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications [Text] / P. Lips // Endocrine Reviews. – 2001. – Vol. 22. – P. 477-501.
256. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children [Text] / T. Jartti, O. Ruuskanen, M. J. Mansbach [et al.] // J. Allergy of Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 126. – P. 1074-1076.
257. MacLachlan, J. H. Effect of Latitude on Seasonality of Tuberculosis, Australia, 2002-2011 [Text] / J. H. MacLachlan, C. J. Lavender, B. C. Cowie // Emerging Infectious Disease. – 2012. – Vol. 18. – P. 1879-1881.
258. Maltezou, H. C. Extra-pulmonary tuberculosis in children [Text] / H. C. Maltezou, P. Spyridis, D. A. Kafetzis // Archives of Diseases Childhood. – 2000. - Vol. 83. – P. 342-346.
259. Mansbach, J. M. Bronchiolitis: lingering questions about its definition and the potential role of vitamin D [Text] / J. M. Mansbach, C. A. Camargo // Pediatrics. - 2008. – Vol. 122. – P. 177-179.
260. Martineau, A. R. Old wine in new bottles: vitamin D in the treatment and prevention of tuberculosis [Text] / A. R. Martineau // Proc. Nutr. Soc. – 2012. – Vol. 71 (1). – P. 84-89.
261. Michael, J. A. Children with TB: neglected no more [Text] / J. A. Michael, Eric Goosby // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2016. – Vol. 20 (11). – P. 1421-1424.
262. Miller, M. P. RxC program for the analysis of contingency tables (Department of Biological Sciences – Box 5640 Northern Arizona University, 1997) [Electronic resource] / Mark. P. Miller – Режим доступа: <http://www.marksgeneticsoftware.net/rxc.htm>.

263. Nagayama, N. Seasonality in various forms of tuberculosis [Text] / N. Nagayama, M. Ohmori // *International J. of Tuberculosis and Lungs Disease*. – 2006. - Vol. 10. – P. 1117-1122.
264. New methods of diagnosis in tuberculosis [Text] / L. Slim-Saidi, E. Mehiri-Zeghal, A. Ghariani, F. Tritar // *Rev. Pneumol. Clin.* - 2015. - Vol. 71 (2-3). - P. 110-121.
265. Nursyam, E. W. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion [Text] / E. W. Nursyam, Z. Amin, C. M. Rumende // *Acta Medica Indonesiana*. – 2006. – Vol. 38. – P. 3–5.
266. Nnoaham, K. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [Text] / K. Nnoaham, A. Clarke // *International J. of Epidemiology*. – 2008. – Vol. 37. – P. 113-119.
267. Oral intake of phenylbutyrate with or without vitamin D3 upregulates the cathelicidin LL-37 in human macrophages: a dose finding study for treatment of tuberculosis [Электронный ресурс] / A. Mily, R. S. Rekha, S. M. Kamal, E. Akhtar, P. Sarker, Z. Rahim // *BMC Pulm Med*. – 2013. – Vol. 13. – P. 23. - Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2466-13-23.pdf>.
268. Outcome of tuberculous meningitis in children: the first comprehensive retrospective cohort study in Indonesia [Text] / H. M. Nataprawira, V. Ruslianti, P. Solek [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2016. – Vol. 20 (7). – P. 909-914.
269. Parrinello, C. M. Seasonality of tuberculosis in New York City, 1990-2007 [Text] / C. M. Parrinello, A. Crossa, T. G. Harris // *International J. of Tuberculosis and Lungs Disease*. – 2012. - Vol. 16. – P. 32-37.
270. Patterns of extrapulmonary tuberculosis in children: a hospital based study [Text] / D. Hatwal, S. Chaudhari, A. K. Joshi, V. K. Rathaur // *Indian J. of Community Health*. – 2013. – Vol. 25. – P. 22-27.
271. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study [Text] / R. M. Daly,

- C. Gagnon, Z. X. Lu [et. al.] // *Clinical Endocrinology (Oxf.)*. – 2012. – Vol. 77. – P. 26-35.
272. Principi, N. Esposito S. Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children [Text] // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2012. – Vol. 92. – P. 377-383.
273. Prognostic clinical variables in childhood tuberculous meningitis: An experience from Mumbai, India [Text] / S. Karande, V. Gupta, M. Kulkarni, A. Joshi // *Neurology India*. – 2005. – Vol. 53 (2). – P. 191-196.
274. Rachez, C. Mechanisms of gene regulation by vitamin D(3) receptor: a network of coactivator interactions [Text] / C. Rachez, L. P. Freedman // *Gene*. – 2000. – Vol. 246. – P. 9-21.
275. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren [Text] / M. Urashima, T. Segawa, M. Okazaki [et al.] // *American J. Clinical Nutrition*. – 2010. – Vol. 91. – P. 1255-1260.
276. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight [Text] / A. Sita-Lumsden, G. Lapthorn, R. Swaminathan, H. J. Milburn // *Thorax* – 2007. - Vol. 62 (11). – P. 1003–1007.
277. Regulatory T cell and immune tolerance [Text] / S. Sakaguchi, T. Yamaguchi, T. Nomura [et al.] // *Cell*. - 2008. - Vol. 33 (1). - P. 775-787.
278. Relationship between 25-hydroxyvitamin D levels and treatment course of pulmonary tuberculosis [Text] / S. Sato, Y. Tanino, J. Saito [et al.] // *Respir. Investiq.* – 2012. – Vol. 50 (2). – P. 40-45.
279. Relationship between serum vitamin D concentrations and clinical outcome of community-acquired [Text] / H. J. Kim, J. G. Jang, K. S. Hong [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2015. – Vol. 19 (6). – P. 729-734.
280. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense [Text] / S. Hansdottir, M. M. Monick, S. L. Hinde [et al.] // *J. Immunology*. – 2008. – Vol. 181. - P. 7090-7099.
281. Ridaura-Sanz, C. Intestinal/peritoneal tuberculosis in children: an analysis of autopsy cases [Электронный ресурс] / C. Ridaura-Sanz, E. Lopez-Corella, R. Lopez-

Ridaura // J. of Tuberculosis Research and Treatment. - 2012. - Vol. 16. - 6 pages. - doi: 10.1155/2012/230814.

282. Risk and outcome of multidrug-resistant tuberculosis: vitamin D receptor polymorphisms and serum 25(OH) D [Text] / J. Rathored, S. K. Sharma, B. Singh [et al.] // Intern. J. of Tuberc. and Lungs Dis. – 2012. – Vol. 16 (11). – P. 1522-1528.

283. Risk factors for TB and HIV coinfection in Scotland, 2001 to 2010. [Электронный ресурс] / E. McDonald, A. Smith-Palmer, L. A. Wallace, O. Blatchford // Euro Surveillance and outbreak reports. – 2015. – Vol. 19-20. - Режим доступа:

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20609>.

284. Safety and efficacy of high-dose daily vitamin D3 supplementation in children and young adults infected with human immunodeficiency virus [Text] / K. A. Dougherty, J. I. Schall, B. S. Zemel [et al.] // J. Pediatric Infectious Diseases Society. – 2014. – Vol. 3. – P. 294-303.

285. Serum 25-hydroxyvitamin D in West Africa population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls [Text] / C. Wejse, R. Olesen, P. Rabna [et al.] // American J. of Clinical Nutrition. – 2007. – Vol. 86. – P. 1376-1383.

286. Seasonality of tuberculosis in India: is it real and what does it tell us? [Text] / L. E. Thorpe, T. R. Frieden, K. F. Laserson [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 1613-1614.

287. Seasonality of tuberculosis in an Eastern-Asian country with an extreme continental climate [Text] / N. Naranbat, P. Nymadawa, K. Schopfer, H. L. Rieder // European respiratory J. – 2009. – Vol. 34. – P. 921-925.

288. Seasonality of tuberculosis in the United States, 1993-2008 [Text] / M. D. Willis, C. A. Winston, C. M. Heilig [et al.] // J. of Clinical Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 54. – P. 1553-1560.

289. Seasonal Variation in Notification of Active Tuberculosis cases in China, 2005-2012 [Электронный ресурс] / Xin-Xu Li, Li-Xia Wang, Hui Zhang [et al.] // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8. – 8 pages. - Режим доступа:

<http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.0068102&representation=PDF>.

290. Soetens, L.C. Contribution of Seasonality in Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to Seasonality in Tuberculosis Disease: A Simulation Study [Text] / L. C. Soetens, Y. C. Boshuizen, H. K. Altes // American J. of Epidemiology. – 2013. – Vol. 178. – P. 1281-1288.

291. Source case identification in HIV-exposed infants and tuberculosis diagnosis in an isoniazid prevention study [Text] / E. R. Maritz, G. Montepiedra, L. Liu [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2016. – Vol. 20. – P. 1060-1064.

292. Subinay, M. Tuberculous meningitis in children: a two years experience in a peripheral medical college of India [Text] / M. Subinay, D. A. Kumar, M. S. Kumar // International J. of Medical and Applied Sciences. – 2013. – Vol. 2. – P. 34-46.

293. Sutaria, N. Vitamin D status, receptor gene polymorphisms, and supplementation on tuberculosis: A systematic review of case-control studies and randomized controlled trials [Text] / N. Sutaria, C. T. Liu, T. C. Chen // J. of Clinical & Translational Endocrinology. – 2014. – Vol. 1 (4). – P. 151-160.

294. Shubha, A. B. Tuberculosis lymphadenitis presenting a diagnostic dilemma – a case report [Text] / A. B. Shubha, Sapna Hegde, Rao B. Dinesh // International J. of Dental clinics. – 2010. – Vol. 2 – P. 48-52.

295. Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases guidelines on tuberculosis in pregnant women and neonates (i): Epidemiology and diagnosis. Congenital tuberculosis [Text] / F. Baquero-Artigao, M. J. Mellado Pena, T. Del Rosal Rabes [et al.] // An. Pediatr. (Barc). - 2015. - Vol. 83 (4). - P. 285. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.01.004.

296. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation [Text] / A. K. Bhalla, E. P. Amento, T. L. Clemens [et al.] // J. of Clinical Endocrinology. – 1983. – Vol. 57. – P. 1308-1310.

297. Stenger, S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more [Text] / S. Stenger // *Ann. Rheum. Disease.* – 2005. - Vol. 64. – P. 24-28.
298. Swaminathan, S. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges [Text] / S. Swaminathan, B. Rekha // *Clinical Infectious Diseases.* – 2010. –Vol. 50 (3). – P. 184-194.
299. Takahashi, T. The PCR-Based diagnosis of nervous system tuberculosis: up to date [Электронный ресурс] / T. Takahashi, M. Tamura, T. Tamura // *Tuberculosis Research and Treatment.* – 2012. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/trt/2012/831292/>.
300. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response [Text] / P. T. Liu, S. Stenger, H. Li [et al.] // *Science.* – 2006. – Vol. 311. – P. 1770-1773.
301. Tuberculous peritonitis in children: report of nine patients and review of the literature [Text] / G. Dinler, G. Sensoy, D. Helek, A.G. Kalayci // *World J. of Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 14. – P. 7235-7239.
302. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases [Электронный ресурс] / A-S. H. Christensen, A. B. Andersen, V. Thomsen [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2011. – Vol. 11. – 6 p. - Режим доступа: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-47>.
303. Tuberculosis Surveillance Center, RIT; JATA. Tuberculosis annual report 2010-(3) childhood tuberculosis [Text] / Tuberculosis Surveillance Center, RIT; JATA. // *Kekkaku.* – 2012. – Vol. 87 (8). – P. 549-553.
304. Tuberculosis incidence correlates with sunshine: an ecological 28-year time series study [Электронный ресурс] / G. C. Koh, G. Hawthorne, A. M. Turner [et al.] // *PLOS ONE.* – 2013. – Vol. 8. – 5 pages. - Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23483924>.
305. Tuberculosis in HIV-infected children in Europe, Thailand and Brazil: pediatric TB-HIV Euro Coord study [Text] / A. Turkova, E. Chappell,

S. Chalermpanmetagul [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2016. – Vol. 20 (11). – P. 1448-1456.

306. The effect of tuberculin testing on the development of cell-mediated immune responses during *Mycobacterium bovis* infection [Text] / M. L. Them, I. C. Hope, M. Mcaulay [et al.] // Immunol. Immunopathol. – 2006. – Vol. 114. – P. 25-36.

307. The Seasonality of Tuberculosis, Sunlight, Vitamin D, and Household Crowding [Text] / T. Wingfield, S. G. Schumacher, G. Sandhu [et. al.] // J. of Infectious Disease. – 2014. – Vol. 210. – P. 774-783.

308. The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4+CD25 high CD127 low regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation [Text] / F. Baeke, H. Korf, L. Overbergh [et al.] // Immunology. – 2011. – Vol. 186. – P. 132–142.

309. Tumor Necrosis Factor Alpha Stimulates Killing of *Mycobacterium tuberculosis* by Human Neutrophils [Text] / K. Kisich, M. Higgins, G. Diamond, L. Heifets // Infection and Immunity. – 2002. – Vol. 70. – P. 4591-4599.

310. Trend and seasonality of tuberculosis in Spain, 1996–2004 [Text] / F. J. Luquero, E. Sanchez-Padilla, F. Simon-Soria [et al.] // International J. of Tuberculosis and Lungs Disease. – 2008. - Vol. 12. – P. 221-224.

311. Van Belle, T. L. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? [Text] / T. L. Van Belle, C. Gysemans, C. Mathieu // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. - 2011. – Vol. 25. – P. 617–632.

312. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice [Text] / A. Giulietti, C. Gysemans, K. Stoffels [et al.] // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 451–462.

313. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration [Text] / J. F. Aloia, M. Patel, R. DiMaano [et al.] // American J. of clinical nutrition. – 2008. – Vol. 87. – P. 1952-1958.

314. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials [Text] / A. V. Yamshchikov, N. S. Desai, H. M. Blumberg [et al.] // *Endocrine Practice*. - 2009. – Vol. 15 (5). – P. 438-449.
315. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin [Text] / J. M. Yuk, D. M. Shin, H. M. Lee [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2009. – Vol. 17. – P. 231-243.
316. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection [Text] / J. McNally, K. Leis, L. A. Matheson [et al.] // *Pediatric pulmonology*. – 2009. – Vol. 44. – P. 981-988.
317. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [Text] / C. Wejse, V. F. Gomes, P. Rabna [et al.] // *American J. of respiratory and critical care medicine*. – 2009. – Vol. 179 (9). – P. 843-850.
318. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression [Text] / N. Talat, S. Perry, J. Parsonnet [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 16 (5). – P. 853-855.
319. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis [Text] / L. Gao, Y. Tao, L. Zhang, Q. Jin // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*. – 2010. – Vol. 14. – P. 15-23.
320. Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis [Text] / A. V. Yamshchikov, E. V. Kurbatova, M. Kumari [et al.] // *American J. of clinical nutrition*. – 2010. – Vol. 92 (3). – P. 603-611.
321. Vitamin D, innate immunity and outcomes in community acquired pneumonia [Text] / L. Leow, T. Simpson, R. Cursons [et al.] // *Respirology*. – 2011. – Vol. 16. – P. 611-616.
322. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection [Text] / P. Majak, M. Olszowiec-Chlebna,

K. Smejda, I. Stelmach // J. Allergy of Clinical Immunology. – 2011. – Vol. 127. – P. 1294-1296.

323. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study [Электронный ресурс] / P. Bergman, A-C. Norlin, S. Hansen [et al.] // BMJ Open. – 2012. – Vol. 2 (6). – 11 pages. - Режим доступа: <http://bmjopen.bmj.com/content/2/6/e001663.full.pdf+html>.

324. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment [Text] / A. K. Coussens, R. J. Wilkinson, Y. Hanifa [et al.] // Proceedings of the National Academy Sciences of USA. – 2012. – Vol. 109 (38). – P. 15449–15454.

325. Vitamin D status and TB treatment outcomes in adult patients in Tanzania: a cohort study [Электронный ресурс] / S. Mehta, F. M. Mugusi, R. J. Bosch [et al.] // BMJ open. – 2013. – Vol. 3 (11). - Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840339/>.

326. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / N. Salahuddin, F. Ali, Z. Hasan [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13. – P. 22-32.

327. Vitamin D deficiency in patients with tuberculosis [Text] / R. Iftikhar, S. M. Kamran, A. Qadir [et al.] // JCPSP. – 2013. – Vol. 23 (10). – P. 780-783.

328. Vitamin D in the Healthy European Pediatric Population [Text] / C. Braegger, C. Campoy, V. Colomb [et al.] // J. of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. – 2013. – Vol. 56. – P. 692-701.

329. Vitamin D and tuberculosis: a multicenter study in children [Text] / E. Venturini, L. Facchini, N. Martinez-Alier [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 14. – P. 652-662.

330. Vitamin D deficiency in Malawian adults with pulmonary tuberculosis: risk factors and treatment outcomes [Text] / D. J. Sloan, H. C. Mwandumba, M. Kamdolozi [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2015. – Vol. 19 (8). – P. 904-911.
331. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. - WHO: Geneva, 2014. - 171 p.
332. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. - WHO: Geneva, 2015. - 204 p.