

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

САХЕЛАШВІЛІ-БІЛЬ ОЛЬГА ІВАНІВНА

УДК: 616.24-002.5-085.2/.3-07:615.015.8]-036-08-084-053.2

**КЛІНІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ МНОЖИННОГО
ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ І
ПІДЛІТКІВ З КОНТАКТУ: ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Сахелашвілі-Біль О.І.

Науковий керівник:

Костик Ольга Петрівна, доктор медичних наук, професор.

Львів-2023

АНОТАЦІЯ

Сахелашвілі-Біль О.І. Клініко-імунологічні особливості множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей з контакту: лікування і профілактика

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація подається на здобуття ступеня доктора філософії. Галузь знань 22 «Охорона здоров'я» Спеціальність 222 «Медицина» – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання фтизіатрії – підвищення ефективності лікування і профілактики туберкульозу (ТБ) легень у дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень (МЛС/РИФ-ТБЛ) на підставі вивчення епідеміологічних, клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей та застосування як у комплексній терапії, так і в якості неспецифічної імунопрофілактики імуномодулятора BIVEL (умовно названий VI-V). Для досягнення сформульованої мети і розв'язування поставлених завдань було сформовано чотири фрагмента дисертації.

Поставлені задачі вирішувалися за допомогою мікробіологічних методів дослідження, ретроспективного аналізу клінічних, рентгенологічних, загальнолабораторних, імунологічних, інструментальних методів дослідження та визначення у хворих ефективності комплексної антимікобактеріальної терапії (АМБТ) з бедаквіліном (Bdq) і деламанідом (Dlm) та імуномодулятором VI-V, а також імуномодулятора VI-V в якості неспецифічної імунопрофілактики ТБ легень.

З метою дослідження епідеміологічної ситуації з ТБ серед дітей та підлітків проводили ретроспективний аналіз медичної документацій за останні 16 років (2007-2023 рр.), а також результати власних спостережень по Львівській області за 2013-2022 рр. в осередках чутливого туберкульозу (ОЧ-ТБ) і множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ).

Було відібрано 291 дитину/підліток різного віку, хворих на бактеріальну форму ТБ. Всі діти і підлітки основної групи (145 осіб) були із осередків МЛС-ТБІ. Діти і підлітки основної групи виділяли резистентні штами МБТ: до рифампіцину – всього 54 хворих (Риф-ТБ – 21 (38,9 %) дитина і 33 (61,1 %) підлітків, до ізоніазиду й рифампіцину і до інших антимікобактеріальних препаратів (АМБП) I та II ряду (МЛС-ТБЛ і пре-ШЛС-ТБ – 49 осіб, відповідно – 14 (23,8 %) дітей і 35 (71,4 %) підлітків; з ризиком мультирезистентного туберкульозу (з РМР-ТБ всього 42 хворих) – 32 (76,2 %) дитини і 10 (23,8 %) підлітків. Всі вони були об'єднані в основну групу. Джерелом інфекції став 51 дорослий, хворий на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень (МЛС-ТБЛ).

До контрольної групи були віднесені діти/підлітки, хворі на ТБ легень, які виділяли МБТ чутливі до АМБП і були із осередків чутливої туберкульозної інфекції (Ч-ТБІ). Такий ТБ у подальшому будемо називати чутливим туберкульозом легень (Ч-ТБЛ). Ця група була представлена 146 дітьми/підлітками. У контрольній групі джерелом інфекції став 51 дорослий, хворий чутливий туберкульоз легень (Ч-ТБЛ).

Комплексне імунологічне дослідження проведено у 53 хворих. Фагоцитарну ланку захисту оцінювали за показниками фагоцитарної активності нейтрофілів (фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу). Дослідження особливостей Т-клітинного імунітету у хворих на ТБ проводили на підставі вивчення популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові.

Стан В-системи імунітету вивчали за показниками CD19+, функцію В-клітин оцінювали за рівнями сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, а також визначали рівень інтерлекінів ІL-6, ІL-10 і TNF- α в сироватці крові.

З метою вивчення ефективності нових схем лікування із застосуванням у комплексній терапії Vdq і Dlm у дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ з контакту, пацієнти були поділені на дві групи. Контрольна група – 27 дітей/підлітків, хворих на МЛС-/РИФ-ТБЛ, які отримували індивідуалізовану

схему АМБТ без Vdq і Dlm; основна група – 40 дітей/підлітків отримували індивідуалізовану АМБТ з Vdq і Dlm.

Ефективність неспецифічного імуномодулятора VI-V в комплексній терапії визначали у 58 пацієнтів з вперше діагностованим МЛС/РИФ-ТБЛ. Всі пацієнти були розподілені на 2 групи: перша – 20 хворих, що одержували комплексну АМБТ без VI-V Vdq і Dlm; друга – 28 хворих, які отримували в комплексну АМБТ з Vdq+ Dlm і включенням VI-V.

Для вивчення ефективності неспецифічного імуномодулятора VI-V в якості імунопрофілактики ТБ у контактних дітей/підлітків з ОМЛС-ТБІ обстежено 120 контактних дітей/підлітків. Хворі були поділені на дві групи: перша група – 95 дітей/підлітків, які не отримувала VI-V; друга група - 25 інфікованих дітей/підлітків, які отримували VI-V.

Наші дослідження свідчать, що в осередках МЛС-ТБІ 23,8 % дітей хворіють у віці до одного року, а до 4 років – більше половини (59,6 %), в той же час, серед підлітків переважають особи у віці 17 років.

У дітей з контакту, порівняно з хворими підлітками, в 3,5 рази частіше констатували резистентність до комбінації до HRS, в 2,7 рази – до HR, в 1,8 рази – до HRE, і в 2,7 рази рідше – до HRESZ і в 1,6 рази – до HRES. У підлітків найчастіше резистентність констатовано до комбінації HRSE (66,1%), HRESZ (13,6%), на відміну від джерела інфекції і дітей. При дослідженні профілю резистентності МБТ в осередках МЛС/РИФ-ТБІ було встановлено майже повний збіг характеру стійкості МБТ у дітей з джерелом інфекції. В осередках МЛС-ТБІ найчастіше джерелом МБТ був батько (59,8 % випадків), майже в 3 рази рідше – мати (20,% випадків, $p < 0,01$).

При МЛС/РИФ-ТБ майже у половини дітей (44,8 %) специфічний процес починався гостро у вигляді плевропневмонії або гострої респіраторної інфекції, проте безсимптомний спостерігали 2,4 рази рідше, ніж торпідний перебіг. У підлітків, хворих на МЛС-ТБ, у 2 рази частіше констатували торпідний перебіг, ніж гострий і у 2,8 рази рідше – безсимптомний. У контактних дітей із ОМС-ТБІ в 3,5 рази частіше, ніж при Ч-ТБЛ, спостерігали

ознаки прогресування специфічного процесу за рахунок лімфогенної і гематогенної дисемінації.

У дітей хворих на МЛС/РИФ-ТБ органів дихання, поряд з класичними первинними формами ТБ (первинний туберкульозний комплекс – 14,9 % і ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – 14,9 %), діагностували міліарний ТБ (11,9 %), ТБ легень і ЦНС (5,9 %), казеозну пневмонію (8,9 %) і фіброзно-кавернозний ТБЛ (4,5 %). При МЛС/РИФ-ТБЛ у підлітків вірогідно частіше діагностували інфільтративний ТБЛ (29,4 %) та дисемінований ТБЛ легень (35,9 %). При цьому, деструктивні зміни в 1,6 рази частіше спостерігали у підлітків, хворих на МЛС-ТБ, ніж у дітей, особливо, при множинному лікарсько-стійкому специфічному процесі (70,5 % проти 43,3 %, $p < 0,05$).

При МЛС/РИФ-ТБЛ, порівняно з Ч-ТБЛ, констатували зменшення в 1,2 рази у дітей та 1,3 рази у підлітків кількості фагоцитоз-активних нейтрофілів ($p_1, p_2 < 0,05$), зниження у 1,3 рази у обох вікових групах їх поглинальної здатності ($p_1, p_2 < 0,01$), зменшення у 1,2 та у 1,3 рази, відповідно, вмісту неферментативних катіонних лізосомальних білків гранулоцитів ($p_1, p_2 < 0,05$) та посилення в 1,2 рази загальної окисно-відновної активності нейтрофілів ($p_1, p_2 < 0,01$).

Порушення в системі спеціалізованого клітинного захисту значно глибші у дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, ніж у осіб з Ч-ТБЛ. Достовірну різницю між основною та контрольною групами встановлено з боку показників: CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD4+/CD3+CD8+, CD3+CD56+. При МЛС/РИФ-ТБЛ у пацієнтів обох вікових категорій, у порівнянні з контролем, зростала в 1,3 рази у дітей та 1,2 рази у підлітків чисельність популяції Т-супресорів, зменшувалася в 1,2 рази кількість Т-хелперів, $p < 0,05$; знижувався в 1,7 та 1,4 рази, відповідно, показник імунорегуляторного індексу. У підлітковій віковій групі порушення міжклітинної кооперації було більш вираженим й характеризувалося вірогідним зменшення, відносно донорів або контрольної групи Т-лімфоцитарних спектрів, зростанням чисельності некомпітованих

T-хелперів, $p < 0,05$. У дітей дезрегуляторні процеси слабші, ніж у підлітків і пов'язані зі зменшенням чисельності пулів.

Гуморальна імунна відповідь при специфічному процесі у контактних дітей, хворих на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ, перебігала на ґрунті нормальних показників В-лімфоцитів CD19+, у підлітків – на тлі їх збільшення у контролі в 1,4 рази та 1,7 разів у основній групі, відносно здорових, $p_1, p_2 < 0,05$. Активність процесів антитілотворення IgA, IgM, IgG та утворення ЦІК при МЛС/РИФ-ТБЛ в 1,2 рази більша, ніж при Ч-ТБЛ.

У контактних дітей/підлітків, хворих на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ, констатували вірогідне зростання в крові прозапальних інтерлейкінів: TNF- α , ІЛ-6, показники протизапального ІЛ-10 відповідали величинам норми. У дітей контрольної та основної групи, відносно здорових, TNF- α зростав у 2,5 та у 3,0 рази, у 6,6 та у 7,9 рази, у підлітків – у 19,5 та у 24,1 разів, $p_1, p_2 < 0,001$; ІЛ-6 – у 14,6 і 17,2 рази, відповідно, $p_1, p_2 < 0,001$. Продукція та вивільнення прозапальних цитокінів TNF- α , ІЛ-6 та зміщення рівноваги у бік прозапальних медіаторів більш виражені у підлітків, ніж у дітей. Вміст у крові TNF- α у підлітків контрольної та основної груп у 7,8 та 8,0 разів вищі, ніж у дітей.

Протягом перших двох місяців лікування Vdq і Dlm констатовано знебацилення в усіх дітей. Проте припинення бактеріовиділення в усіх підлітків досягнуто на 3-ому місяці АМБТ. За 9 місяців АМБТ констатована значна позитивна рентгенологічна динаміка у 23 (92,0 %) дітей і у 12 (80,0 %) підлітків. Після 9-ти місяців лікування ще залишались зміни в легенях у 2 (8,0 %) дітей і у 3 (20,0 %) підлітків. Проте, при завершенні курсу лікування як у дітей, так і у підлітків, рентгенологічно констатовано розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, формування фіброзу в легенях. Когортний аналіз ефективності лікування свідчить, що «вилікування» констатовано у 21 (84,0 %) дитини і у 11 (66,7 %) підлітків. Лікування розцінювалося як «завершене» у 2 рази частіше у підлітків, ніж у дітей. При цьому здебільшого у дітей (84,0 %) і підлітків (73,3 %) лікування завершилось формуванням

малих залишкових змін, проте великі залишкові зміни в 1,7 рази частіше спостерігали у підлітків.

Встановлено, що у хворих, яким було призначено АМБТ, поєднану з VI-V, знебацилення досягнуто упродовж перших двох місяців. Разом з тим, у пацієнтів, які отримували лише АМБТ з Bdq і Dlm без VI-V, припинення бактеріовиділення відбувалося протягом трьох місяців. Найвищий показник знебацилення констатовано у хворих 2-ої групи, де до АМБТ був включений імуномодулятор VI-V, за перший місяць лікування знебацилення наступило – у 85,7 % (24) із 28 осіб, тоді як цей показник у першій групі становив 60,0 % (12) із 20 хворих. За два місяці бактеріовиділення припинялося у 90,0 % (18 – перша група) і 100,0 % (28 – друга група) хворих, відповідно.

Поєднання АМБТ з VI-V (друга група) істотно збільшує ефективність лікування хворих на МЛС-ТБЛ. Застосування VI-V на тлі індивідуалізованих режимів АМБТ в дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, підвищувало ефективність лікування на $(15,0 \pm 0,7)$ %, сприяло зникненню симптомів інтоксикації, розсмоктуванню вогнищ інфільтрації та загоєнню порожнин розпаду у $(95,0 \pm 0,9)$ %, усувало порушення в системі імунного захисту у $(80,0 \pm 5,7)$ %, що сприяло скороченню стаціонарного етапу лікування в середньому на $(2,5 \pm 0,5)$ міс) при збереженні високої терапевтичної результативності («виліковано» – 92,8 %) та формуванню у більшості (89,3 %) малих залишкових змін у легенях.

Алгоритм лікувальних заходів із застосуванням у комплексній схемі (АМБП + VI-V) хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ сприяв: прискоренню розсмоктування вогнищевих і інфільтративних змін в легенях на $(2,2 \pm 0,2)$ міс; загоєнню порожнин розпаду в легенях – раніше на $(1,5 \pm 0,2)$ міс; підвищенню ефективності лікування на $(34,3 \pm 0,6)$ % при збереженні високої терапевтичної результативності («виліковано» – 89,3 %) та формуванню у більшості (89,3 %) малих залишкових змін у легенях.

Алгоритм профілактичних заходів з призначенням контактним дітям з осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції VI-V

в якості імунопрофілактики, на тлі покращення стану імунологічної реактивності організму, зменшив частоту: ГРВІ з 63,0 % до 20,0% випадків; бронхо-легеневих захворювань з 45,0 % до 20,0 % випадків; сприяв зниженню захворюваності на різні форми первинного ТБ легень в 3 рази у дітей/підлітків.

Ключові : , , ,
- ,

Abstract

Sakhelashvili-Bil O.I. Clinical and immunological manifestations of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis in children and adolescents that were in contact: treatment and prevention.

Qualifying academic paper as manuscript.

The thesis paper is submitted for gaining Ph.D in 222 Medicine (subject area 22 – Healthcare) – Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

The thesis provides the theoretical summary and new solution for a scientific and practical phthisiological issue — to boost the efficiency in the treatment and prevention of pulmonary tuberculosis (PTB) in children and adolescents suffering from multi-drug resistant pulmonary tuberculosis (MDR/RIF-PTB) based on the study of its epidemiological, clinical, immunological and microbiological aspects and the use of immune modulator BIVEL (BI-V) as part of the combined therapy and the prevention of non-specific immune. Five thesis parts were completed to achieve the goal and find solutions for the assigned tasks.

The assigned tasks were solved by applying the microbiological researches, the retrospective analysis of clinical, radiological, laboratory, immunological and instrumental methods, as well as by evaluating the efficiency of the combined antimycobacterial therapy with bedaquiline (Bdq), delamanid (Dlm) and immune modulator BI-V and immune modulator BI-V also applied for the non-specific immune prevention of PTB.

To examine the epidemiological situation of TB among children and adolescents the retrospective analysis of the medical records for the last 16 years (2007-2023) was carried out, and the results of observation made in the foci with drug-susceptible and multi-drug resistant TB in Lviv region for 2013-2022 were studied.

291 children/adolescents of different ages suffering from bacillary TB were selected. All the children and adolescents (145 persons) of the main group were from the foci of multi-drug resistant pulmonary tuberculous infection (MDR-TBI). The children and adolescents of the main group suffered from drug-resistant forms of

tuberculosis: 54 patients showed resistance to rifampicin (RIF-TB) – 21 (38.9%) children and 33 (61.1%) adolescents; 49 patients (14 or 23.8% children and 35 or 71.4% adolescents) showed resistance to isoniazid, rifampicin and other antimycobacterial drugs (AMDs) of the 1st and 2nd lines and had MDR/RIF-PTB and pre-extensive drug-resistant TB; 42 patients (32 or 76.2% children and 10 or 23.8% adolescents) were at risk for occurring MDR-PTB. All of them were in the main group. 51 adult patients suffering from MDR-PTB were the sources of the TB infection.

The control group consisted of children and adolescents from the foci of drug-susceptible TB infection (DS-PTBI) suffering from PTB with mycobacteria susceptible to AMDs. TB mentioned above is further referred to as drug-susceptible pulmonary tuberculosis (DS-PTB). The group consisted of 146 children/adolescents. 51 adults with DS-PTB were the sources of the TB infection.

53 patients underwent the complex immunologic examination. The phagocytic function was examined based on the neutrophil phagocytic rate (phagocytic number and phagocytic index). T cell-mediated immunity testing of TB patients was performed based on lymphocyte population and subpopulation.

B-immunity was evaluated based on CD19+, the functions of B-cells were evaluated based on the level of serum immunoglobulins IgA, IgM, IgG, serum levels of interleukins IL-6, IL-10 and TNF- α .

To study the efficiency of new treatment regimens with the use of Bdq and Dlm in the combined therapy, the children and adolescents with MDR/RIF-TB that were in contact, were divided in two groups. The control group consisted of 27 children/adolescents diagnosed with MDR/RIF-PTB who received individual treatment with AMDs without Bdq and Dlm. 40 children/adolescents (the main group) received treatment with AMDs and Bdq, Dlm.

The efficiency of the non-specific immune modulator BI-V as part of the combined therapy applied for 58 patients newly diagnosed with MDR/RIF-PTB, was evaluated. All the patients were divided in two groups. The first group consisted of 20 patients who received the combined antimycobacterial therapy without BI-V Bdq

and Dlm. The second group consisted of 28 patients who received the combined antimycobacterial therapy with Bdq+Dlm and BI-V.

120 contact children/adolescents were examined to study the efficiency of the non-specific immune modulator BI-V used for the immunoprophylaxis of TB in the exposed children/adolescents from the foci of MDR-TBI. The patients were divided in two groups. The first group consisting of 95 children/adolescents, did not receive BI-V, and the second group consisting of 25 infected children/adolescents, received BI-V.

Our research show that 23.8% of children were aged up to one year, over half of the children (59.6%) were aged up to 4 years, while the most part of the adolescents were aged 17 from the foci of MDR-TBI.

The children that were in contact manifested resistance to HRS, HR and HRE by 3.5, 2.7 and 1.8 times (accordingly) more often as compared to the adolescents. Resistance to HRESZ and HRES was confirmed by 2.7 and 1.6 times less often accordingly. The adolescents manifested resistance to HRSE (66.1%) and to HRESZ (13.6%) more often as compared to the source of TB infection and the children. The study of the drug resistance profile of mycobacterium tuberculosis (MBT) in foci with MDR/RIF-TBI showed that MBT resistance profile of the children and the source of TB infection almost coincided. In most cases, fathers were the sources of MBT in foci of MDR-TBI (59.8%), the mothers - by three times less often (20% cases, $p < 0.01$).

Almost half of the children (44.8%) with MDR/RIF-PTB suffered from the acute beginning of the specific process (pleuropneumonia or acute respiratory infection), the asymptomatic course was evident by 2.4 times less often than torpid. The adolescents with MDR/RIF-PTB manifested the torpid course twice as often as acute, and 2.8 times less often asymptomatic. The progression of the specific process caused by lymphogenous and hematogenous dissemination was revealed by 3.5 times more often in the children from foci of MDR-TBI as compared to the foci of DS-PTBI.

Along with the classical primary forms of TB (primary tuberculous complex -14.9%, and TB of intrathoracic lymphatic nodes - 14.9%), the children with MDR/RIF-PTB were also diagnosed with miliary TB (11.9%), PTB and central nervous system tuberculosis (5.9%), caseous pneumonia (8.9%) and fibrocaseous PTB (4.5%). The adolescents with MDR/RIF-PTB were more often diagnosed with infiltrative and disseminated PTB (29.4% and 35.9% accordingly). At the same time, the destructive changes were by 1.6 times more often evident in the adolescents with MDR/RIF-PTB as compared to the children, in particular, in cases of the multi-drug resistant specific process (70.5 % versus 43.3 %, $p<0.05$).

The amount of active neutrophils in phagocytosis in the children and adolescents with MDR/RIF-PTB was by 1.2 and 1.3 times less accordingly, as compared to DS-PTB ($p_1, p_2<0.05$), their absorbing capacity was by 1.3 times lower in both age groups ($p_1, p_2<0.01$). The level of lysosomal cationic non-enzymatic proteins of granulocytes was by 1.2 and 1.3 times lower accordingly ($p_1, p_2<0.05$). The reduction oxidation activity of neutrophils increased by 1.2 times ($p_1, p_2<0,01$).

The specific immune response disorders were more severe in the children and adolescents with MDR/RIF-PTB as compared to DS-PTB. CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD4+/CD3+CD8+, CD3+CD56+ were apparently different in the main and control groups. Suppressor T-cell populations CD3+CD8+ in both age categories were larger in the children and adolescents with MDR/RIF-PTB from the main group (by 1.3 and 1.2 times accordingly) as compared to the control group. The amount of T-helper cells was by 1.2 times lower ($p<0.05$); the immunoregulatory index decreased by 1.7 and 1.4 times accordingly.

The intercellular cooperation disorders were more evident in the adolescents, the amount of T-lymphocytes was less as compared to the donors or the control group; the amount of virgin T-helper cells increased ($p<0.05$). The dysregulatory processes were slower in the children than in the adolescents due to the decrease in the amount of active and active cytotoxic T-lymphocytes.

The humoral immune response during specific process evident in children with DS-PTB and MRD/RIF-PTB that were in contact, was associated with normal

findings of B-lymphocytes CD19+, in adolescents from control and main groups (by 1.4 and 1.7 times accordingly, $p_1, p_2 < 0.05$) as compared to the non-infected people. The activity of antibody (IgA, IgM, IgG) response and CIC formation in cases of MDR/RIF-PTB was by 1.2 times higher as compared to DS-PTB.

The amount of pro-inflammatory interleukins TNF- α , IL-6 increased in the exposed children/adolescents with DS-PTB and MDR/RIF-PTB; anti-inflammatory IL-10 was within the norm. TNF- α in the children from the control and main groups was higher than in the non-infected children (by 2.5 and 3.0; 6.6 and 7.9 times accordingly); TNF- α in the adolescents was by 19.5 and 24.1 times higher, $p_1, p_2 < 0.001$. IL-6 was by 14.6 and 17.2 times higher accordingly, $p_1, p_2 < 0.001$. The release of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-6 and the increase in pro-inflammatory mediators were more evident in the adolescents than in the children. The level of TNF- α in the blood of the adolescents from the control and main groups was by 7.8 and 8.0 times higher than in the children.

There was no evidence of bacilli in the children after a two months' treatment with Bdq and Dlm. The elimination of bacilli in the adolescents was achieved during the third month of the antimycobacterial therapy. A positive radiological dynamics was achieved in 23 (92.0%) children and 12 (80.0%) adolescents after receiving the antimycobacterial therapy for 9 months. The changes in the lungs were still evident in 2 (8.0%) children and 3 (20.0%) adolescents after receiving the treatment for 9 months. However, on the treatment completion, the X-ray examination showed the resolution of infiltration, thickening of focal areas and formation of fibrosis in the lungs of the children and adolescents. According to the cohort analysis of the treatment efficiency, 21 children (84.0%) and in 11 adolescents (66.7%) recovered. The treatment was considered completed for the adolescents twice as frequent as for the children. In most cases insignificant residual changes were revealed in 84.0% children and 73.3% adolescents after the treatment, while considerable residual changes were evident in the adolescents by 1.7 times more often.

The elimination of bacilli in patients who received the antimycobacterial therapy with BI-V, was achieved within the first two months. At the same time, the

elimination of bacilli in patients who received only the antimycobacterial therapy with Bdq and Dlm but without BI-V was achieved within three months. The highest rate of the bacilli elimination was revealed in the second group patients who received the antimycobacterial therapy with BI-V immune modulator. The elimination of bacilli within the first month was evident in 85.7% (24 out of 28) patients versus 60.0% (12 out of 20) patients in the first group. The elimination of bacilli was achieved within two months in 90.0% (18) patients from the first group and in 100% (28) patients from the second group accordingly.

The combination of antimycobacterial therapy with BI-V (the second group) significantly increases the effectiveness of treatment of patients with MDR/RIF-PTB. The use of BI-V as part of the individual antimycobacterial treatment regimes applied for the children and adolescents with MDR/RIF-PTB, boosted the treatment efficiency by $(15.0 \pm 0.7) \%$, resulted in the elimination of intoxication signs, the resolution of infiltration and regeneration of damaged cavities in $(95.0 \pm 0.9) \%$ cases, as well as managed the immune response disorders in $(80.0 \pm 5.7) \%$ cases. It also shortened the average hospital admission period by (2.5 ± 0.5) months, achieved high therapeutic efficiency (87.0% recovered patients) and resulted in the insignificant residual changes in the lungs in most cases (89.3%).

The algorithm of treatment measures with the use in a comprehensive scheme (AMDs + BI-V) of patients with MDR/RIF-PTB speeded up the resolution of focal areas and infiltration in the lungs by (2.2 ± 0.2) months and the regeneration of damaged lung cavities by (1.5 ± 0.2) months, boosted the treatment efficiency by $(34.3 \pm 0.6) \%$ achieving high therapeutic efficiency (89.3 % recovered patients) and leading to insignificant small residual changes in the lungs in most cases (89.3%).

The algorithm of prevention measures with the preventive appointment of BI-V as immunoprophylaxis by the exposed children from the foci of MDR-TBI, enhanced the immune response and decreased the incidence of acute respiratory viral infections from 63.0% to 20.0 % cases as well as bronchial and lung diseases from 45.0% to 20.0% cases; decreased the incidence of different forms of primary PTB in children/adolescents by 3 times.

Key words: tuberculosis, immune reactivity, immunity, drug-resistant tuberculosis in children, immunoprevention

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

1. Частота і структура мультирезистентного туберкульозу із розширеною резистентністю у дорослих Львівської області. М.І. Сахелашвілі, І.Л. Платонова, Г.Д. Штибель, О.А.Ткач, Л.М. Рак, З.Р. Наконечний, Я.І. Фургала, О.В. Омелян, А.Й. Щенсний, Р.М. Тупичак, Н.Р. Гречуха., О.І. Сахелашвілі-Біль *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ- інфекція*. 2017; 1. (28): 36-41. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

2. Сахелашвілі–Біль О.І. Клініко-епідеміологічні особливості хіміорезистентного туберкульозу органів дихання у дітей і підлітків з контакту. Сахелашвілі Манана, Балита Тарас, Сахелашвілі–Біль О.І. GlobeEdit, Book Market Service Ltd. 2019; 45p (monograph). ISBN: 978-613-9-41703-2 *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

3. Immunological aspects of multi-drug resistant tuberculosis evident in children of different age having been in contact with the infection. Sakhelashvili M. I., Platonova I. L., Sakhelashvili-Bil O. I. *Conceptual options for the development of medical science and education*, collective monograph Uniwersytet Medycyny w Lubline. Lublin-Riga: Baltija Publishing, 2020. P. 533-552. ISBN: 978-9934-588-44-0. DOI 10.30525/978-9934-588-44-0/26.

URL: <http://baltijapublishing.lv/omp/index.php/bp/catalog/view/41/757/1561-1>
(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

4. Основні причини неефективності хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. / Сахелашвілі М.І., Платонова І. Л.,

Сахелашвілі-Біль О.І., Тлустова Т.В. *Infusion & chemotherapy*. 2020; 1. 10-13. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Crossref, Google Scholar, World Cat. (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

5. Features of the resistant forms of a specific process among children and teenagers from the multidrug-resistant tuberculous infection foci: Clinical picture and diagnostics. Sakhelashvili M., Kostyk O., Sakhelashvili-Bil O., Piskur Z. *Georgian Medical News*. 2021; 11 (320): 70-76. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

6. Sakhelashvili-Bil O.I., Sakhelashvili M.I. The comparative analysis of the drug resistance of mbtin children, adolescents and the sources of infection in the multidrug-resistant tuberculosis foci. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a moldovei Ştiinţe medicale*. 2021; 234-238. revista este inclusă în categoria B. (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

7. Особливості лікарської стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів у дітей і підлітків із осередків мультирезистентної туберкульозної інфекції. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І., Піскур З.І., Дідик Й.Й. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022; 2(49): 5-11.

DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2022-2-5>. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано результати, написано текст та сформульовано висновки).

8. Сахелашвілі-Біль О.І. Особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у дітей та підлітків із осередків хіміорезистентної туберкульозної інфекції. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*.2022; 3(50): 27-33. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2022-3-27>. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

9. Peculiarities of the detection and course of the pediatric extrapulmonary tuberculosis taking into account drug resistance. Zoriana Ivanovna Piskur, Lesya Pylypiv, Olga Shvets, Manana Sakhelashvili, Olga Kostyk, Olga Sakhelashvili-Bil. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*.2022; Vol. 35, 3: 123-128.

DOI: [10.2478/cipms-2022-0023](https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0023) Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

10. Клінічна ефективність лікування бедаквіліном і деламанідом дітей та підлітків, хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І., Піскур З.І., Рак Л.М., Наконечний З.Р., Дідик Й.Й., Тупичак Р.М., Войтович М.В., Чурсина Н.С., Гайващук С.Г., Гамаль В.М. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022;4(51): 6-12.

DOI: <http://doi.org/10.30978/TB 2022-4-6>. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

11. Застосування ВІ-V у контактних дітей та підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції: оцінка ефективності. Сахелашвілі М.І., Піскур З.І., Сахелашвілі-Біль О.І., Дідик Й.Й. Летц Ю.О.,

Соснова О.Л. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2023;1 (52): 37-43. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2023-1-37> Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

12. Evaluation of the effectiveness of bedaquiline and delamanid treatment among children and adolescents with multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis. M.I. Sakhelashvili, I.L. Platonova, O.I. Sakhelashvili–Bil, Z.I. Piskur ISSN 2663-7553 *Сучасна педіатрія*. Україна 2023; 2 (130):17-23 Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

тези доповідей на конференціях

13. Стан клітинного імунітету в дітей підліткового віку, хворих на мультирезистентний туберкульоз. Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Сахелашвілі-Біль О.І. *International research and practice conference. Innovative technology in medicine: experience of poland and ukraine April 28–29, 2017 Lublin, Republic of Poland 2017* P.77-80. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

14. Алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з огляду на порушення в системі імунітету. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Сахелашвілі-Біль О.І. *Infusion & chemotherapy*. 2020; 1: С.74. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

15. Актуальні проблеми мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю у Львівській області. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Платонова І.Л., Штибель Г.Д., Сахелашвілі-Біль О.І. *Укр. пульмонол. журн.* 2017;2(96) Додаток: 119-120. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

16. Особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу у підлітків із контактів. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І. *Укр. пульмонол. журн.* 2018;1(99) Додаток: 61-62. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

17. Сахелашвілі-Біль О.І. Особливості перебігу і діагностики хіміорезистентного туберкульозу у підлітків. *Мат. підсумкової LXI науково-практичної конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини».* Тернопіль, 7 червня 2018; 64-65. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

18. Features of epidemic situation of multi-drug resistant respiratory organs in children from contact. Sakhelashvili M.I., Platonova I.L., Shtybel H.D., Sakhelashvili-Bil O.I. *Priority directions of science development. Abstracts of I International Scientific and Practical Conference.* Lviv, Ukraine. 28-29 October 2019; 48-54

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

19. Сахелашвілі-Біль О.І. Клініка мультирезистентного туберкульозу у підлітків. *XVII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств*. Тернопіль. 2018; 104. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

20. Сахелашвілі-Біль О.І. Особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у підлітків. *Матеріали наук.-прак. конф. з міжнарод. участю «Пульмонологія та коморбідність» 28-29 березня 2019*. ВДНЗ України Буковинський державний медичний університет. Чернівці. 28-29 березня 2019., 55-56. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

21. Клініко-імунологічні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у підлітків. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Костик О.П. Сахелашвілі-Біль О.І. *Укр. пульмонол. журн.* -2019; №1(додаток) 63-64. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

22. Сахелашвілі-Біль О.І. Стан клітинного імунітету в підлітків з контакту, хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекції*. 2019; 3: 76. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

23. Основні чинники ризику розвитку туберкульозу у вогнищах туберкульозної інфекції: епідеміологічний аналіз. Сахелашвілі-Біль О.І., Костик О.П., Сахелашвілі М.І. *Infusion & chemotherapy*. 2019; 2: 53. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science

Index. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

24. Сахелашвілі-Біль О.І., Сахелашвілі М.І. Патоморфоз туберкульозу у сучасних умовах. *Матеріали XVII з'їзду ВУЛТ Полтава 14-16 листопада 2019*; 115-116. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

25. Сахелашвілі-Біль О.І., Платонова І.Л. Аспекти системного імунітету у дітей підліткового віку, хворих на чутливий та мультирезистентний туберкульоз легень. *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини», присвячених до всесвітнього дня боротьби з туберкульозом «Єднаємося задля ліквідації туберкульозу»*. Львів. 2019, випуск 17;141-149. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

26. Імунологічні дослідження в оцінці активності та результативності антимікобактеріальної терапії мультирезистентного туберкульозу легень. Платонова І.Л., Лаповець Н.Є., Сахелашвілі-Біль О.І. *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини», присвячений 80-річчю НДІ епідеміології і гігієни і 110 річниці від дня народження д. мед .н. Генриха Станіславовича Мосінга*. Львів, 2020;366-370.

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

27. Молекулярно-генетичний метод лінійного зонд аналізу HAIN LIFESCYNES у діагностиці мультирезистентного туберкульозу. Костик О.П., Ільницький І.Г., Пурська М.Б., Фесюк П.П, Сахелашвілі М.І., Білозір Л.І., Сахелашвілі-Біль О.І. *Збірник наукових праць, «Актуальні проблеми профілактичної медицини», Львів, 2021, випуск 21; 139-145.*

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

28. Клініка та діагностика туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту. Сахелашвілі-Біль О.І., Костик О.П. Сахелашвілі М.І *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021;3(46): 102-103. . Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

29. Сахелашвілі-Біль О.І. Ретроспективний аналіз захворювання на туберкульоз у контактних дітей та підлітків з різних осередків туберкульозної інфекції: клініко-бактеріологічна характеристика. *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини»* Львів. 2022, випуск 23; 207-211. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

30. Мультирезистентний туберкульоз у підлітків із контактів: особливості перебігу та лікування. Костик О.П., Сахелашвілі М.І., Сахелашвілі-Біль О.І. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2018;. 2 (33): 83-84. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	26
ВСТУП.....	28
РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ МНОЖИННОГО ЛІКАРСЬКО- СТІЙКОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	37
1.1 Епідемічна ситуація з множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень.....	37
1.2 Клінічний перебіг і діагностика множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей/підлітків.....	43
1.3 Особливості лікування хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень.....	52
1.4 Сучасні проблеми профілактики ТБ у дітей і підлітків в осередках множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ)	56
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	59
2.1 Загальна характеристика матеріалу власних спостережень.....	59
2.2 Методи обстеження, діагностики та лікування.....	64
2.3 Методи статистичної обробки власних досліджень.....	71
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ І МІКРОБІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МНОЖИННОГО ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ З КОНТАКТУ.....	73
3.1 Особливості клініко-рентгенологічного перебігу множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у контактних дітей і підлітків.....	73
3.2 Характер медикаментозної резистентності МБТ у контактних дітей/підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз.....	90
3.3 Структура резистентності МБТ у дорослих, хворих на множинний	

лікарсько-стійкий туберкульоз, які стали джерелом туберкульозної інфекції.....	92
3.4. Порівняльна характеристика загальнолабораторних досліджень у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.....	97
РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ У КОНТАКТНИХ ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА МЛС/РИФ-ТБЛ.....	111
4.1 Показники фагоцитарної активності лейкоцитів крові у контактних дітей і підлітків, хворих на чутливий та лікарсько-стійкий туберкульоз легень.....	111
4.2 Особливості Т-клітинного імунітету у контактних дітей і підлітків, хворих на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ.....	118
4.3 Особливості гуморального імунітету та регуляторної системи цитокінів у дітей та підлітків, хворих на туберкульоз легень, з різною чутливістю збудника до АМБП.....	128
4.4 Особливості туберкулінової алергії в дітей і підлітків, хворих на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ.....	134
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ БЕДАКВІЛНОМ І ДЕЛАМАНІДОМ ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА МЛС/РИФ-ТБЛ.....	142
5.1 Когортний аналіз ефективності лікування у хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ залежно від схем лікування.....	142
5.2. Порівняльна оцінка ефективності лікування у дітей і підлітків залежно від схем лікування	150
5.3 Оцінка ефективності неспецифічного імуномодулятора ВІ-V у комплексній терапії дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.....	158
РОЗДІЛ 6 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ВІ-V З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ МЛС/РИФ-ТБ У КОНТАКТНИХ ДІТЕЙ ІЗ	

ОСЕРЕДКІВ	МНОЖИННОЇ	ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОЇ	
ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ			168
6.1 Основні покази для призначення ВІ-V у дітей із осередків			
множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ)...			168
6.2. Алгоритм корекції лікувальних заходів у дітей і підлітків, хворих			
на МЛС/РИФ-ТБЛ із ОМЛС-ТБІ.....			178
6.3 Алгоритм проведення неспецифічної імунопрофілактики у			
контактних дітей і підлітків із осередків множинної лікарсько-			
стійкої туберкульозної інфекції.....			183
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....			187
ВИСНОВКИ.....			206
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....			209
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....			210
ДОДАТКИ.....			251

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМБТ	– антимікобактеріальна терапія;
АМБП	– антимікобактеріальні препарати;
ВДТБЛ	– вперше діагностований туберкульоз легень;
ІФ	– інтенсивна фаза;
КЛБ	– катіонні лізосомальні білки гранулоцитів;
КСБ	– кислотостійкі бактерії;
ЛС-ТБ	– лікарсько-стійкий туберкульоз;
МР-ТБЛ	– мультирезистентний туберкульоз легень;
МБТ	– мікобактерія туберкульозу (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) ;
МЛС-ТБЛ	– множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень;
МЛС/Риф-ТБ	– ТБ із множинною лікарською стійкістю /рифампіцин-резистентний ТБ;
НСТ-тест	– тест окисно-відновної активності нейтрофілів;
нКЛБ	– неферментовані катіонні лізосомальні білки гранулоцитів;
ПГТ	– патогенетична терапія;
ПТП	– протитуберкульозні препарати;
Риф-ТБ	– рифампіцин-резистентний ТБ ;
ОМЛС-ТБІ	– осередок множинної туберкульозної інфекції;
ОЧ-ТБІ	– осередок чутливої туберкульозної інфекції;
ТБ	– туберкульоз;
ТМЧ	– тест медикаментозної чутливості;
ФІ	– фагоцитарний індекс;
ФЧ	– фагоцитарне число;
ХТ	– хіміотерапія;
Ч-ТБ	– чутливий туберкульоз;
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси;
ШЛС-ТБ	– широкий лікарсько-стійкий туберкульоз;

BI-V	– неспецифічний імуномодулятор BIVEL;
CD	– моноклональні антитіла, маркери Т- і В- лімфоцитів;
Xpert MTB/RIF®	– тест - система виявлення одночасного виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) та визначення стійкості до рифампіцину;
Xpert MTB/XDR	– тест-система для виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) з широкою лікарською стійкістю;
Am	– амікацин;
Amx-CIv	– амоксицилін-клавуланова кислота;
Bdq	– бедаквілін;
Cfz	– клофазимін;
Cm	– капреоміцин;
Cs	– циклосерин;
Dlm	– деламанід;
Lfx	– левофлоксацин;
Lzd	– лінезолід;
Mfx	– моксифлоксацин;
Pa	– претоманід;
H	– ізоніазид;
E	– етамбутол;
R	– рифампіцин;
Z	– піразинамід.

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. До сьогодні немає жодної країни світу, де була б вирішена проблема з туберкульозною інфекцією. Тому однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем у світі, і в Україні у XXI столітті, продовжує залишатися туберкульоз (ТБ). Незважаючи на деяке покращення ситуації з туберкульозу в Україні, вона залишається складною і, навіть, прогностично несприятливою у зв'язку зі значним збільшення резистентних форм ТБ як серед дорослих, так і серед дітей [5, 63, 64, 143, 231, 298, 299]. Найбільш чутливим індикатором стану епідеміологічної ситуації є показник захворюваності на ТБ дітей. При цьому тест росту захворюваності дітей є вищим, ніж у дорослих [7, 31, 44, 49, 57, 60, 63, 116, 283].

ТБ серед дітей має важливу в епідеміологічному аспекті особливість, адже виникає, як правило, в сімейних осередках. У сучасних умовах констатовано інтенсифікацію екзогенного шляху передачі збудника. Резервуар туберкульозної інфекції, а також кількість осередків туберкульозної інфекції (ОТІ) постійно збільшується. Це зумовило швидке зростання захворюваності контактних осіб в ОТІ [49, 92, 148, 284]. Зокрема, серед дітей та підлітків, які захворіли на ТБ, 45,0 – 77,1 % складають діти і підлітки з осередків туберкульозної інфекції [57, 127, 154, 181, 219, 227, 234].

В останні роки значно збільшилась захворюваність на множинний лікарською-стійкий туберкульоз легень (МЛС-ТБЛ) і на туберкульоз з широкою лікарською стійкістю (ШЛС) МБТ у дітей і підлітків, які проживають в осередках, де джерелом інфекції є хворий на лікарсько-стійкий ТБ (ЛС-ТБ) [3, 186, 187, 209, 211, 290. 304, 310, 317].

У діагностиці ЛС-ТБ як у дітей, так і у дорослих, особливу увагу заслуговують бактеріологічні дослідження, які дозволяють своєчасно виділити, ідентифікувати та визначити чутливість *M. tuberculosis* до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) [13, 15, 32, 85, 120, 163, 222, 273].

Імунологічні методи виконують важливу роль у діагностиці туберкульозу, визначенні активності процесу, прогнозуванні особливостей перебігу та його завершенні [72, 80, 101, 106, 157, 180, 240-242, 274, 275, 322]. Туберкульоз належить до групи захворювань, що характеризуються проявами хронічного гранульоматозного запалення імунного генезу внаслідок довготривалої реакції на персистуючий в органах та тканинах збудник туберкульозу. Імунокомпетентні клітини є головними учасниками протитуберкульозного захисту, формуючи специфічну гранульому, яка є, перш за все, ізолятором збудника інфекції і наслідком його дії. Центральною ланкою протитуберкульозного захисту є взаємодія імунокомпетентних клітин, що мають маркер CD4⁺ та цитолітичні CD8⁺ лімфоцити. Стимульовані CD4⁺ лімфоцити (Th-1) секретують макрофаготропні цитокіни, що активують фагоцитоз макрофагів і моноцитів [93, 180, 187, 194, 257].

На тлі множинної лікарської стійкості і широкої лікарської стійкості мікобактерій туберкульозу (МБТ) спостерігається суттєве зниження ефективності лікування хворих на туберкульоз в Україні і в світі [39, 41, 61, 86]. Недостатня ефективність режимів хіміотерапії (ХТ), що ґрунтувались на традиційних ПТП другого ряду, і накопичення доказової бази щодо нових ПТП стали чинником удосконалення існуючих схем лікування та формування режимів із застосуванням нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП), таких, як бедаквілін (Bdq), деламанід (Dlm) і претоманід (Pa) як у дорослих, так і у дітей і підлітків [19, 33, 61, 87, 111, 141, 175, 259, 268, 269, 271, 281, 282, 285, 338, 340]. У медичній літературі є незначна кількість робіт, присвячених вивченню ефективності лікування Bdq і Dlm дітей і підлітків [87, 138, 310]. У зв'язку з цим актуальним є визначення ефективності і переносимості нових протитуберкульозних препаратів у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ.

Імунотерапія на тлі застосування антимікобактеріальної терапії (АМБТ) підвищує ефективність комплексного лікування у хворих на ТБ. У медичній літературі висвітлені дані щодо застосування імуномодуляторів (імунофана, мурамілпептидного ряду і ін.). але немає робіт, які присвячені застосуванню

BI-V (BIVEL) у дітей і підлітків, хворих на МЛС/ШЛС-ТБЛ [68, 69, 70, 71, 77, 251].

У контактних дітей і підлітків, які проживають в осередках множинної лікарсько-стійкої/широкої лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції, підбір препаратів для хіміопрофілактики проводять з огляду на чутливість/резистентність МБТ у джерела інфекції, з яким контактували діти/підлітки, проте при цьому виникають значні труднощі у призначенні раціональної хіміопрофілактики. У медичній літературі немає робіт, які би вивчили ефективність імуномодулятора BI-V (BIVEL) в якості неспецифічної імунопрофілактики у контактних дітей з осередків МЛС-ТБЛ.

Таким чином, незважаючи на збільшення кількості хворих на МЛС/РИФ-ТБ дітей і підлітків, в умовах сьогодення недостатньо вивчені особливості перебігу; зв'язок між клінічним перебігом і станом імунної системи; профіль резистентності у контактних дітей/підлітків і джерела інфекції; ефективність бедаквіліну і деламаніду у дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ; ефективність імунотерапії імуномодулятором BI-V (BIVEL); ефективність BI-V (BIVEL) в якості неспецифічної імунопрофілактики у контактних дітей з осередків МЛС-ТБЛ. Вирішення цих питань дозволить підвищити ефективність лікування дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ і покращити профілактику хіміорезистентного ТБ у контактних дітей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ЛНМУ) "Вивчити особливості клінічного перебігу, профілактики та лікування хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків" шифр ІН.29.00.001.20 (№ держ. реєстрації 0120U002141).

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень (МЛС/РИФ-ТБЛ), та профілактику туберкульозу у контактних дітей/підлітків

із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції на підставі вивчення клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей та застосування в комплексній терапії і в якості профілактики туберкульозу (ТБ) імуномодулятора, умовно названого VI-V.

Завдання дослідження:

1. Вивчити характер перебігу специфічного процесу у дітей/підлітків, хворих на множинні лікарсько-стійкі і рифампіцин-стійкі форми туберкульозу легень (МЛС/РИФ-ТБЛ), а також дослідити структуру медикаментозної резистентності МБТ у хворих дітей/підлітків з контакту та дорослих, що стали джерелом інфікування.

2. Дослідити стан імунологічної реактивності у дітей/підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень (МЛС/РИФ-ТБЛ).

3. Визначити ефективність нових схем лікування із застосуванням у комплексній терапії бедаквіліну (Bdq) і деламаніду (Dlm) у дітей/підлітків, хворих на МЛС-ТБЛ.

4. Встановити ефективність комплексної антимікобактеріальної терапії з бедаквіліном і деламанідом та застосуванням неспецифічного імуномодулятора VI-V у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.

5. Обґрунтувати доцільність застосування імуномодулятора VI-V в якості неспецифічної імунопрофілактики ТБ у контактних дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції та розробити алгоритм лікувальних і профілактичних заходів у контактних дітей/підлітків та хворих МЛС/РИФ-ТБ

Об'єкт дослідження: множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень у дітей і підлітків

Предмет дослідження: профіль резистентності МБТ у дітей, підлітків і джерела інфекції, клініко-імунологічні особливості множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень і туберкульозу з широкою лікарською стійкістю,

ефективність неспецифічного імуномодулятора ВІ-V, ефективність імунопрофілактики (BIVEL) у контактних дітей і підлітків.

Методи дослідження: клінічні, рентгеномографічні, загальнолабораторні; мікробіологічні (мікроскопія і культуральне дослідження мокротиння, тест медикаментозної чутливості); імунологічні тести для визначення стану: клітинного (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD16+); гуморального (IgA, IgM, IgG, ЦІК) і специфічного імунітету (туберкулінодіагностика, квантифероновий тест); фагоцитарної ланки імунітету: фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу, НСТ- тесту (окисно-відновної активності нейтрофілів), КЛБ (катіонних лізосомальних білків гранулоцитарних лейкоцитів); визначення ефективності неспецифічного імуномодулятора ВІ-V комплексній терапії хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ; дослідження ефективності неспецифічної імунопрофілактики.

Наукова новизна отриманих результатів.

Доповнені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу МЛС/ШЛС-ТБЛ: у дітей, хворих на МЛС-ТБ, поряд з класичними формами туберкульозу, діагностовано міліарний ТБ (11,9 %), туберкульоз легень і ЦНС (5,9 %), казеозну пневмонію (8,9 %) і фіброзно-кавернозний ТБЛ (4,5 %). При МЛС-ТБ у підлітків вірогідно частіше констатовано інфільтративний ТБ (29,4 %) та дисемінований ТБ легень (35,9 %). При цьому, деструктивні зміни в 1,6 рази частіше спостерігали у підлітків, хворих на МЛС-ТБ, ніж при чутливому туберкульозі легень.

Встановлена частота і профіль резистентності МБТ у контактних дітей/підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень, а також у дорослих, які стали джерелом туберкульозної інфекції. Доведено, що у дітей з контакту порівняно з хворими підлітками, в 3,5 рази частіше констатується резистентність до комбінації HRS, в 2,7 рази – до HR, в 1,8 рази – до HRE, і в 2,7 рази рідше – до HRESZ і в 1,6 рази – до HRES. У підлітків найчастіше резистентність констатована до комбінації HRSE (66,1%) HRESZ

(13,6%), на відміну від джерела інфекції і дітей.

Доведена наявність порушення показників стану імунної системи, які ускладнюють перебіг та знижують ефективність лікування у дітей, хворих на МЛС-ТБ. Зокрема, при МЛС-ТБЛ, порівняно з ЧТБЛ, констатується зменшення в 1,2 рази у дітей та 1,3 рази у підлітків кількості фагоцитоз-активних нейтрофілів ($p_1, p_2 < 0,05$), зниження у 1,3 рази у обох вікових групах їх поглинальної здатності ($p_1, p_2 < 0,01$), зменшення у 1,2 та у 1,3 рази, відповідно, вмісту неферментативних катіонних лізосомальних білків гранулоцитів ($p_1, p_2 < 0,05$) та посилення в 1,2 рази загальної окисно-відновної активності нейтрофілів ($p_1, p_2 < 0,01$).

У пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБЛ обох вікових категорій, у порівнянні з контролем, зростає в 1,3 рази у дітей та 1,2 рази у підлітків чисельність популяції Т-супресорів, зменшується в 1,2 рази кількість Т-хелперів; знижується в 1,7 та 1,4 рази, відповідно, показник імунорегуляторного індексу.

Продукція та вивільнення прозапальних цитокінів TNF- α , IL-6 та зміщення рівноваги у бік прозапальних медіаторів більш виражені у підлітків, ніж у дітей. Вміст у крові TNF- α у підлітків контрольної та основної груп у 7,8 та 8,0 разів вище, ніж у дітей, $p_1, p_2 < 0,001$; IL-6 – у 2,2 рази, $p_1, p_2 < 0,01$; цитокінові індекси: IL-6/IL-10 – у 2,2 рази, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$; TNF- α /IL-10 – у 7,8 та 8,6 разів, відповідно, $p_1, p_2 < 0,001$.

Когортний аналіз показав, що у 29 (72,5 %) хворих, які отримували схему лікування з бедаквіліном (Bdg) і деламанідом (Dlm), результати лікування були розцінені, як «виліковано» і у 11 (27,5 %) – «завершено» ($p < 0,05$), разом з тим, у групі хворих, яким не призначали нові ПТП, вірогідно частіше констатовано лікування «завершене», ніж «виліковано» (51,8 % проти 33,4 %, $p < 0,05$).

Долучення до комплексної терапії імуномодулятора VI-V в якості імунотерапії підвищує ефективність лікування дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ. Зокрема, «виліковано» дітей і підлітків у 1,2 рази більше, ніж

без VI-V (з 72,5 % до 89,3 %).

Проведення імунопрофілактики імуномодулятором VI-V контактним дітям/підліткам із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції вірогідно зменшує у них частоту ГРВІ, бронхо-легеневих захворювань і виникнення локальних форм туберкульозу легень.

Розроблено алгоритм лікувальних заходів і доведена доцільність застосування у комплексній терапії дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, імуномодулятора VI-V.

Розроблено алгоритм профілактичних заходів та обґрунтована доцільність застосування VI-V в якості неспецифічної імунопрофілактики у дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції. Чотирирічне спостереження свідчить, що діти/підлітки, які приймали профілактичний курс імуномодулятора VI-V, захворювали на різні форми первинного туберкульозу легень в 3 рази рідше, ніж ті, яким імуномодулятор VI-V не призначали.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані щодо порівняльної структури резистентності МБТ у контактних дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ і у джерела інфекції дають можливість підбирати оптимальні схеми лікування залежно від віку і чутливості збудника ТБ.

Дані про клініко-рентгенологічні особливості перебігу МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей/підлітків сприяють покращенню діагностики цих форм туберкульозу у дітей/підлітків із осередків МЛС/РИФ-ТБЛ.

Доведена ефективність нових протитуберкульозних препаратів бедаквіліну і деламаніду у дітей і підлітків з контакту.

Визначені характерні порушення у системі імунітету та гомеостазу крові при МЛС/РИФ-ТБЛ, які можуть стати підставою для призначення імуномодуляторів у дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.

Розроблені покази для включення VI-V в комплексну терапію дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, що дає можливість підвищити ефективність лікування в 1,2 рази. Розроблені покази для призначення

неспецифічного імуномодулятора для профілактики ТБ у дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції, що сприяє зменшенню захворюваності на ТБ у контактних осіб.

Впровадження результатів роботи у практику. Основні результати роботи впроваджені в практичну діяльність Львівського регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру, Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру, Волинського обласного фтизіопульмонологічного медичного центру, Хмельницького обласного фтизіопульмонологічного медичного центру, а також у навчальний процес факультету післядипломної освіти кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно проведено опрацювання літературних джерел за темою дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук. Спільно з науковим керівником визначені тема, мета та завдання дослідження. Особисто дисертантка проводила клінічне обстеження тематичних хворих відбір клінічного матеріалу, здійснювала статистичне опрацювання отриманих результатів, написання статей, розробку алгоритму корекції лікувальних і профілактичних заходів у дітей/підлітків із осередків МЛС-ТБІ. Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом з науковим керівником.

Апробація результатів роботи. Основні результати дисертаційної роботи оприлюднені на: науково-практичних конференціях і Конгресах: XVI Конгресі СФУЛТ (Берлін-Київ, 2016) (*публікація*); International research and practice conference. Innovative technology in medicine: experience of poland and ukraine April (Lublin, Republic of Poland, 2017.) (*публікація*); LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 2018) (*публікація*); науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (Київ, 2018) (*публікація*); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування і

профілактики туберкульозу» (Київ, 2018) (*публікація*); науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід» (Київ, 2019) (*публікація*); науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід» (Київ, 2019) (*публікація*); науково-практичній конференції «Актуальні проблеми профілактичної медицини». (Львів, 2019; 2020; 2021) (*публікації*); ІХ Науковому симпозиумі «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа» (Тернопіль, 2021) (*публікація*).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 30 наукових робіт (12 статей – з них 7 на українській мові у наукових фахових журналах, 5 – на англійській мові у наукових фахових журналах, 4 з них – зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах Scopus, 1 – монографія, 1 – стаття у колективній монографії, 18 робіт опубліковані у матеріалах науково-практичних конференцій та форумів.

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 264 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 44 таблицями, 35 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, яких налічується 346 найменувань, з них 93 іноземні.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ МНОЖИННОГО ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТБ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідемічна ситуація з множинного лікарсько-стійкого ТБ легень

Незважаючи на деяке покращення ситуації з туберкульозу (ТБ) в Україні, вона все ж таки залишається складною і навіть прогностично несприятливою [64, 116, 143, 221, 298, 299, 231]. В Україні щодня реєструється майже 100 нових випадків захворювання. Статистичні показники залишаються високими, перевищуючи епідемічний поріг. Спостерігається також і збільшення рівня рецидивів ТБ легень [183, 216, 231]. Серед негативних змін слід відзначити поступове збільшення частки хворих на лікарсько-стійкі форми ТБ [6, 123, 221, 321, 337]. Подібна закономірність спостерігається і в інших країнах СНД [2, 10, 17, 99, 148, 153, 169, 220, 286-289, 293, 305, 307, 323].

Визначено місце України серед 53 країн Європейського регіону ВООЗ. За розрахунковими показниками Україна займає четверту позицію за рівнем захворюваності на ТБ дорослих і 5 місце – за рівнем захворюваності дітей. Зростання захворюваності дорослого населення в період епідемії спричинило збільшення рівня інфікування ТБ дітей і підлітків [60, 200, 221, 226, 229, 308, 319].

Захворюваність дітей ТБ вважається важливим прогностичним епідеміологічним показником, що відображає загальну епідемічну ситуацію на ТБ в країні. Це пов'язано з тим, що ТБ у дітей виникає після контакту з джерелом інфекції і знаходиться в прямому зв'язку з ростом захворюваності серед дорослого населення, про що свідчать загальні закономірності в перебігу епідемії і наявність прямого чи опосередкованого зв'язку між захворюваністю різних вікових груп, особливо небезпечні для дітей і підлітків осередки

лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОЛС-ТБІ) [3, 7, 14, 59, 148, 152, 153, 218, 223, 225, 229, 246, 290, 298, 309].

Захворюваність на всі форми активного ТБ серед дітей віком 0-17 років за 2014-2015 роки зросла на 8 %, причому серед дітей 0–14 років на 16,22 % (від 7,4 до 8,6 на 100 тис населення). Причому у 19 адміністративних територіях країни захворюваність на ТБ дітей зросла на величину від 11,6 % до 7 разів. Це пов'язано, насамперед, з тим, що ті завдання, виконання, яких передбачалося до 2015 р., не були виконані в повному обсязі. Серед дітей у віці до 14 років з ВДТБ ситуація складалася інакше – спостерігалися коливання від 9,6 у 2007 р. до 7,4 на 100 тис у 2014р. Суттєве зменшення показників у 2014 році було пов'язано з територіальними змінами при вивченні статистичних даних. У 2017 році захворюваність дітей зросла на 5,8 % і досягла 9,1 на 100 тис населення. Індикатор рівня протитуберкульозної допомоги дітям – відсоток захворілих дітей по відношенню до загальної кількості хворих на ТБ з 2013 р. почав зростати та становив у 2013 р. 2,0 %, у 2015 р. – вже 2,4 %, у 2016 р. – 2,5 %, у 2017 р. – 2,8 %, що чітко співало зі значним погіршенням раннього виявлення ТБ у дітей і було прогнозованим [2, 4, 31, 63, 218, 229, 325]. Питанню дитячого ТБ в більшості країн приділяється недостатньо уваги, а в країнах з високим тягарем ТБ, до яких віднесена і Україна, інфікування МБТ населення відбувається ще у дитинстві в осередках туберкульозної інфекції (ОТІ) з подальшим розвитком органного ТБ протягом життя [57, 92, 127, 181, 234, 244, 253, 286- 288, 297, 315, 325, 341-343].

За умови налагодженої системи раннього виявлення ТБ, III категорія диспансерного спостереження (обмежені процеси без бактеріовиділення і деструкції) у дітей завжди була найбільшою і значно (в 1,5-2 рази) перевищувала кількість пацієнтів I категорії (тяжкі, розповсюджені процеси з бактеріовиділенням і деструкцією). Зі зменшенням охоплення дітей (0-14р.) профілактичним обстеженням повільно зменшилась численність хворих 3-ї категорії та збільшився відсоток хворих I-ї категорії. Цей факт свідчить про

серйозні недоліки в системі раннього виявлення ТБ у дітей, зміщення структури клінічних форм у бік тяжких і розповсюджених, що було також цілком прогнозованим. Серед негативних змін слід відзначити поступове збільшення частки хворих дітей на лікарсько-стійкі форми ТБ органів дихання [60, 90, 148, 187, 284].

На підставі аналізу причин смертності з приводу ТБ встановлено, що збільшенню частоти смертності від цієї недуги сприяє: несвоєчасне виявлення хворих на ТБ; запізнена або хибна діагностика ТБ; нестача протитуберкульозних препаратів (ПТП) або непостійне їх поступлення для лікування хворих; неефективне лікування хворих; хиби профілактики ТБ; хибна кадрова політика; хиби організації та контролю за ТБ тощо [5, 97, 98, 124, 184, 229, 231]. У вогнищах смерті мешкали 33,3 % дітей 1 категорії, з них 27,7 % контактували з хворими на МР-ТБ, ще 55,5 % контактів можна вважати потенційно резистентними, як випадки смерті від ТБ. Лише у 16,7 % померлих джерел інфекції виявлено збережену чутливість МБТ до ПТП [65, 92].

У 2015 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запровадила стратегію End TB для подолання епідемії ТБ у світі. Відповідно до завдань цієї стратегії, до 2035 року необхідно знизити рівень смертності від ТБ (ТБ) на 95 % та зменшити рівень захворюваності на ТБ на 90 %. Для цього потрібно досягти ефективності лікування ТБ зі збереженою чутливістю 85 %, мультирезистентного ТБ – 75 % [343, 344].

Мультирезистентний ТБ у нових наказах МОЗ України номінується як множинний лікарсько-стійкий ТБ (МЛС-ТБ), а туберкульоз з розширеною резистентністю (РР-ТБ) – широкий лікарсько-стійкий туберкульоз (ШЛС-ТБ) [204]. Мультирезистентний ТБ (МР-ТБ) як особливу форму цього захворювання почали виділяти з 90-х років ХХ сторіччя, коли в усьому світі відбулося підвищення частоти резистентності *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) до основних ПТП (ізоніазиду і рифампіцину).

На сьогодні дуже важливим і актуальним є аналіз молекулярно-генетичних аспектів патоморфозу ТБ з формуванням резистентності

мікобактерій [126, 158, 159, 339]. З часу ідентифікації *M.tuberculosis* як збудника ТБ Робертом Кохом відбувається постійна еволюція його морфологічних, біохімічних і генетичних властивостей. Чисельні дослідження, оприлюднені останніми роками, доводять значимість біологічних факторів ризику як чинників щодо глобального поширення МЛС/РИФ-ТБ. Під дією загально біологічних законів, зокрема мутації та селекції, відбувається постійна трансформація геному збудника, що сприяє не тільки появі різних варіантів резистентності, а й посиленню вірулентності. Сукупність штамів МБТ, які циркулюють у популяції, характеризується значною варіабільністю з наявністю високо і мало вірулентних штамів, об'єднаних у різні сімейства на основі генетичних особливостей [103, 158, 159, 260].

Нещодавно проведені лабораторні дослідження пов'язують виникнення резистентності в МБТ нуклеотидними замінами (мутаціями) у генах, що кодують різні ферменти, які безпосередньо взаємодіють з лікарськими засобами. Наприклад, мутації гена *groV*, що кодує бета-субодиницю РНК-полімерази (у фрагменти довжиною 81 пара нуклеотидів), у 96 % випадків призводять до стійкості МБТ до рифампіцину. Мутації в гені *kat* призводять до змін деяких амінокислот у ферментах каталаза і пероксидаза, які відповідають за формування протиоксидантного захисту в оксидативному стресі [13, 15, 32, 202, 228, 333].

Лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ), зокрема множинний лікарсько-стійкий ТБ (МЛС/РИФ-ТБ), і ТБ з широкою лікарсько-стійкою резистентністю (ШЛС-ТБ), наразі є складною епідеміологічною проблемою. За даними ВООЗ, у 2017 році було зареєстровано 160684 нових випадків мультирезистентного ТБ. З них тільки 87 % хворих розпочали лікування антимікобактеріальними препаратами (АМБП) другого ряду. При цьому ефективність лікування хіміорезистентного ТБ становить лише 55 % [345].

В Україні спостерігається висока частота будь-якої первинної резистентності МБТ до ПТП I ряду (23 – 25 %), що вдвічі перевищує середній

показник ВООЗ. Є дані про випадки первинної резистентності – 1,4 % – 2 % [143, 158]. Будь-яка вторинна резистентність штамів МБТ до ПТП I ряду становить 55 – 56 %, що перевищує середній показник ВООЗ в 1,5 рази. Частота будь-якої вторинної множинної резистентності в Україні надзвичайно висока – 45 – 46 %, що у 3,6 рази перевищує середній показник ВООЗ та свідчить про надзвичайну актуальність проблеми хіміорезистентного ТБ в Україні [5, 139, 174, 184, 264].

На сьогодні велику небезпеку несе розповсюдження хіміорезистентного ТБ серед дитячого населення [112, 153, 187, 229, 314]. Робіт, які присвячені мультирезистентному ТБ у дітей небагато [6, 187, 209, 237]. За даними Білогорцівої О.І та співавт. [56, 187] серед усіх випадків захворювання на лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ) у дітей за віковими групами пацієнти розподіляються майже однаково: відсоток дітей до 4 років складає 34,3 %, 5–14 років – 33,9%, 15–17 років – 31,8 %. Серед усіх форм хіміорезистентного ТБ у загальній групі дітей (до 17 років включно) переважають випадки з ризик мультирезистентного ТБ (РМЛС/РИФ-ТБ) 44,6 %, на другому місці діти з МЛС/РИФ-ТБ (30,4 %). У дітей підліткового віку основними формами ХРТБ є МЛС/РИФ-ТБ (47,0%), у хворих до 14 років – РМЛС/РИФ-ТБ (53,3 %). ШЛС-ТБ становить 6,3 % від усіх форм ХРТБ у дітей, резистентність до рифампіцину – 14,0 %. При цьому встановлено зростання захворюваності дітей на ЛС-ТБ за рахунок мультирезистентних форм ТБ [49, 265].

За даними багатьох авторів [63, 64, 127, 148] захворюваність на ТБ контактних осіб (на 1 тис. відповідної категорії) у 2018 році зросла на 30,2 %, а за останні 10 років збільшилася на 190% або майже двічі. Захворюваність дітей від 0-14 років з контакту з хворими на ТБ (на 100 тис контактних.) за 10 останні роки (з 2006 по 2016 рр.) збільшилась від 36,0 до 157,3, тобто в 4,4. рази, а віком 17-15 р. – від 78,9 до 142,9 [7, 8, 44, 140, 187, 219, 225, 227]. В умовах погіршення епідеміологічної ситуації з ТБ найбільшої уваги вимагають діти і підлітки з ОТІ і соціальних груп ризику [44, 73, 95, 118, 119, 122; 192, 229]. До групи ризику відносяться діти з близького родинного

бацилярного контакту, які мешкають у сім'ях з низьким соціальним рівнем життя, також давно інфіковані з супутньою патологією і часто хворіючі [28, 34, 118, 119, 133, 185, 192, 193, 205, 206, 219, 225, 227, 229].

Здебільшого ЛС-ТБ виявляється у дітей і підлітків із ОТІ [34, 73, 217, 237], при цьому причинами захворювання у них є масивний контакт з бактеріовиділювачем, несвоєчасна ізоляція їх з мікобактеріального оточення, нерегулярне і недостатньо кваліфіковане обстеження, відсутність дієвого контролю за призначеною хіміопрофілактикою [1, 7, 63, 64, 75, 220].

У сучасних умовах констатовано інтенсифікацію екзогенного шляху передачі збудника. Резервуар туберкульозної інфекції постійно збільшується. Це зумовлює швидке зростання захворюваності серед контактних осіб в ОТІ. Виділено найбільш небезпечні осередки туберкульозної інфекції при поєднанні декількох чинників ризику, в яких мешкали 77,7 % хворих дітей. Це родинні контакти у дітей раннього віку (3,7 %), контакти з хворими, які виділяють МБТ з медикаментозною резистентністю до препаратів (22,2 %), вогнища смерті (33,3 %), контакти з декількома хворим на ТБ (18,5 %) [92, 95, 234, 336].

Сьогодні особливої актуальності набуває проблема зростання кількості хворих, які виділяють резистентні до антимікобактеріальних препаратів штами МБТ. За даними ряду авторів [6, 90, 92, 94, 187, 188, 336], діти, які контактували з хворим, у 13,1 % – 66,7 % випадків перебували в осередках.

За даними С. М. Кавтарашвили і соавт. [152, 153] в осередках інфекції найбільш небезпечними у епідеміологічному плані є хворі на деструктивні форми хіміорезистентного ТБ, при цьому діти, які захворюють у таких осередках, є бактеріовиділювачами, при цьому у 85 % – спостерігається резистентність до одного або більше препаратів, у тому числі у 53 % дітей діагностована множинна медикаментозна стійкість МБТ. Спектр медикаментозної стійкості в дітей, які захворіли на ТБ, збігався зі спектром джерела інфекції у 78,0 % випадків [320].

Пацієнти з контакту з хворим, в першу чергу при МЛС/ШЛС-ТБЛ, повинні розглядатися як пріоритетна група ризику розвитку захворювання з більш частим моніторингом, доскональним обстеженням, у тому числі в закладах ПМД при наявності клінічних ознак легеневого захворювання [73, 133, 142, 176, 225]. Сімейний лікар – провідна ланка між фтизіопедіатром та дитиною на шляху проведення первинної профілактики захворювання [179, 190]. На сьогодні багато міжнародних документів останніх років закликають звернути увагу на питання дитячого ТБ, оскільки в країнах з високим тягарем ТБ, інфікування МБТ відбувається ще в дитинстві, а розвиток локального ТБ можна попередити і важливим є попередити, особливо, формування хіміорезистентного ТБ у дітей, джерелом якого є найчастіше рідні і близькі, хворі на резистентну форму специфічного процесу [31, 65, 116, 188, 294, 306].

Отже, для зниження розповсюдженості ТБ, зокрема мультирезистентного, необхідне удосконалення шляхів його виявлення, тривале комплексне лікування до стійкого припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин розпаду і стабілізації туберкульозного процесу, з використанням доступних, апробованих методів лікування, хірургічні, колапсотерапевтичні, в окремих випадках, і протирецидивні курси хіміотерапії та сучасних антимікобактеріальних препаратів [214, 216].

1.2 Клінічний перебіг і діагностика множинного лікарсько-стійкого ТБ легень у дітей/підлітків

Діагностика ТБ у дітей визнана набагато складнішою, ніж у дорослих (25, 46, 48, 88, 92, 256, 271, 315, 335, 343, 344,). У 70,0 % дітей до 14 років з активним ТБ не вдається підтвердити діагноз навіть сучасними мікробіологічними методами. На сьогодні, дуже важливим є своєчасна діагностика як чутливої, так і резистентної форми ТБ [8, 113, 195, 256, 299, 334]. Несвоєчасне виявлення і діагностика ТБ у дітей, особливо раннього віку, сприяє швидкому його прогресуванню і формуванню розповсюджених його форм [18, 189]

У сучасних умовах у зв'язку погіршенням ситуації щодо активної специфічної профілактики ТБ в Україні, руйнування системи раннього виявлення ТІ у дітей, недовиявлення ТБ у дорослих, які є головним джерелом ТІ для дітей, загострює проблему ТБ [50]. У дітей і підлітків спостерігається негативна динаміка в структурі клінічних форм специфічного процесу [2, 21, 29, 129, 149, 150, 188, 209, 266, 284, 304] за рахунок несвоєчасного виявлення у дітей і підлітків латентної туберкульозної інфекції [51, 55, 56, 279, 326]. Зокрема, за даними Старшиновой А.А. [205, 206], у 22,8 % дітей з контакту виникають розповсюджені форми специфічного процесу, особливо при розвитку ЛС-ТБ легень у дітей/підлітків . Подібні результати наведені і в інших роботах [35, 37, 222, 210, 245].

При вивченні проявів захворювання у дітей зі сімейного контакту встановили, що 65,2 % дітей контактували з хворим на інфільтративний ТБ, 13,3 % – з хворим на дисемінований і 6,2 % – на фіброзно-кавернозний ТБ. Встановлено, що важливу роль у розвитку у дитини МЛС/РИФ-ТБ відіграє осередок, в якому живе джерело мультирезистентного ТБ [92, 186, 245, 317, 318]. За даними Моисеева О.В. и соавт. [124], найбільш епідемічно складними виявилися вогнища, у якому була зареєстрована смерть хворого від МЛС/ШЛС-ТБЛ.

У спеціалізованій літературі виявлено поодинокі дані про особливості клінічного перебігу мультирезистентного ТБ органів дихання у дітей [18, 21, 90, 91. 188]. Головним чином вони присвячені перебігу хіміорезистентного ТБ у дітей без акценту на множинний лікарсько-стійкий ТБ. В той же час відомо, що на перебіг туберкульозного процесу суттєвий вплив має інфікованість чутливими чи резистентними штамми МБТ. При порівнянні клінічних форм залежно від чутливості збудника встановлено, що більш важкі форми ТБ з прогресуючим перебігом спостерігали при ЛС-ТБ, ніж при чутливому [90, 129, 140, 149, 154, 237].

За даними Фиірсовой В.А і співавт. [102, 233], у групі хворих з множинною медикаментозною стійкістю позитивна динаміка клініко-

лабораторних і рентгенологічних показників наступала скоріше, ніж у групі хворих з полірезистентністю, сприятливішими були також результати захворювання. В цілому перебіг процесу у більшості хворих з полірезистентністю був повільним, при цьому нормалізація клініко-лабораторних показників була повільнішою. Хвилеподібний перебіг відзначали у 6,6 % хворих, яке проявлялося наростанням інфільтративних змін в легенях, бактеріовиділенням, появою порожнин розпаду [90, 91, 335].

В медичній літературі ведеться дискусія про щоденну дозу вітаміну D для зниження ризику інфекційних і неінфекційних хворіб [51, 89, 215, 316, 332]. З'являється все більше даних про те, що вітамін D3 впливає на імунну систему [51, 71, 89, 215, 278]. Виявлені імуномодулючі ефекти вітаміна D, також зв'язок між дефіцитом вітаміну D3 і захворюваністю на ТБ [265]. У пацієнтів, хворих на ТБ, прийом вітаміну D3 посилює TLR2/1L- індуковані відповіді макрофагів. Встановлено, що модулюючий ефект холекальциферола виявляється вплив на поділ клітин Т-хелперів та диференціацію В-клітин, на рівні цитокінів та регуляцію впливу інтерферона. За допомогою вітаміну D3 здійснюється синтез антимікробних пептидів кателіцидину і дифензину, які мають бактерицидну дію [262]. Описано, що рівень вітаміну D3 впливає на частоту «віражу» проби Манту у осіб із контакту з хворими на ТБ. Установлено, що у 70,0 % здорових осіб рівень вітаміну D3 вищий, ніж у хворих на ТБ [262, 263, 313, 333]. Спостерігається сезонність у рівня вітаміну D3 в крові у дітей і дорослих і в цей період найчастіше констатується збільшення захворюваності на ТБ [292].

У хворих з тяжкими формами внутрішньо- і позагрудного ТБ дефіцит вітаміну D3 був вірогідно частіше, ніж з неускладненим ТБ органів дихання, що вказує на залежність тяжкості хвороби від його рівня. Низький рівень вітаміну D3 є чинником ризику розвитку ТБ у дітей, від його концентрації залежить тяжкість перебігу хвороби та активізація латентної туберкульозної інфекції у дітей у літні місяці [89]. Програми з протидії ТБ повинні приділяти більше уваги статусу вітаміну D3 у пацієнтів, якщо є супутній діабет. Зокрема,

зв'язок між дефіцитом вітаміну D3 і прогнозом ТБ у пацієнтів з діабетом 2 типу має бути розглянутий у майбутніх дослідженнях [300].

Рання діагностика туберкульозної інфекції – це наперед о можливість контролювати розповсюдженість інфекції і зупинити розвиток захворювання у дітей. У сучасних умовах завжди вважалось одним з найбільш складних та важливих у протитуберкульозних заходах рання діагностика ТБ-інфекції та контроль над латентною туберкульозною інфекцією [55, 56, 144, 173, 255, 276]. Однак, латентний ТБ у дітей і підлітків у осередках ТІ виявляється несвоєчасно [55, 56, 144, 301, 307, 261, 312, 313].

У більшості дітей виникають труднощі у виявленні і діагностиці ТБЛ за рахунок у них олігобацилярних форм ТБ та у деяких випадках неможливості одержання респіраторних зразків, а туберкулінодіагностика та флюорографія незадовільно реалізуються серед неорганізованих осіб [24, 83, 84].

До тепер в усьому світі для скринінгової діагностики ТІ у дітей широко застосовується проба Манту (ПМ), яка має ряд очевидних достоїнств (проста у виконанні, дешева, інформативна, особливо при застосуванні у динаміці) [4, 24, 145, 195, 218, 220, 335]. Проте чутливість шкірного тесту залежить від багатьох факторів. Однак проба Манту з 2 ТО ППД-Л має недоліки, які були виявлені ще засновниками туберкулінодіагностики, головний з яких – велика кількість хибно позитивних результатів, пов'язаних з великою кількістю (більше 200) антигенів мікобактеріальних антигенів в препараті, притаманних як туберкульозним, так і нетуберкульозним мікобактеріям, а також і вакцинним штамам БЦЖ [84]. Тому буває досить складно виключити параспецифічні реакції (хибнопозитивні). Реакція може бути хибно негативної у людей при імунодефіцитних станах, при генералізованому специфічному процесу, який супроводжується різким пригніченням імунологічної реактивності організму тощо, і хибно гіперергічною – при алергічних захворюваннях. Зокрема, при хіміорезистентному ТБ, констатовано зниження показників проби Манту з 2 ТО ППД-Л порівняно з хворими на чутливий ТБ (Ч-ТБ) [90, 91]. Деякі автори вважають, що цей метод допомагає виявити

активний ТБ лише у дітей віком від 4-х років [55]. Проте проба Манту залишається незамінною в період спостереження за ефективністю вакцинації БЦЖ в перші роки життя дитини та відбору осіб на ревакцинацію [196].

За останні десятиріччя відбулося посилення позицій з імунодіагностики ТБ за рахунок розробки та впровадження тестів нового покоління – шкірної проби з діаскінтестом і IGRA–тесту (квантифероновий тест) [72, 170, 180, 196, 205, 206, 207]. Це дозволило створити нові, найбільш специфічні і чутливі імунологічні тести для діагностики ТБ: *in vitro* (пов'язані з вивільненням інтерферону- γ (IGRAs) та інноваційні внутрішньошкірні (аналогічні ПМ) із застосуванням зазначених антигенів.

У практичну медицину стали впроваджувати квантифероновий тест, який ставиться *in vitro* (QFT – QuantiFERON-TB Gold In – Tube test) і ELSPORT (Enzyme – linked immunosorbentsport), заснований на вимірюванні імунної відповіді Т-лімфоцитів на мікобактеріальні антигени, що відбувається у продукції інтерферону- γ (ІФН- γ) в культурі цільної крові або на визначенні сенсibiliзованих Т-лімфоцитів, здатних до продукції інтерферону- γ (ELSPORT) [17, 90, 201, 207].

Діагностика ТБ у дітей визнана набагато складнішою, ніж у дорослих (25, 134, 222, 256, 272, 293, 298, 303, 324). У 70,0 % дітей до 14 років з активним ТБ не вдається підтвердити діагноз навіть сучасними мікробіологічними методами. У діагностиці хіміорезистентного ТБ як у дітей, так і у дорослих, на особливу увагу заслуговують бактеріологічні дослідження, які дозволяють своєчасно виділити, ідентифікувати та визначити чутливість *M. tuberculosis* до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) [13, 15, 32, 85, 120, 163, 222, 273]. Патогенетичні особливості ТБ в дитячому віці надзвичайно утрудняють пошук мікобактерій. Безпосереднє мікроскопічне підтвердження кислотостійкості мікобактерій вдається в дітей не частіше, ніж у 30 %. Достатній об'єм харкотиння одержати буває складно, а у дітей у віці до 5 років – узагалі неможливо. У таких випадках необхідно застосовувати дослідження

промивних вод шлунку, у яких МБТ виявляються навіть частіше, ніж у лаважній рідині [198, 216, 272, 315].

Сьогодні, згідно з рекомендаціями ВООЗ, в Україні запропоновано два методи молекулярно-генетичної діагностики, які можуть бути використані для вирішення питання своєчасної діагностики ТБ, – тест-система гібридизації з типоспецифічними зондами GenoType (технологія ДНК-стріпів), тест-система GeneXpert MTB/RIF [8, 203]. За даними ВООЗ, резистентність до рифампіцину корелює з резистентністю до ізоніазиду. Метод GeneXpert MTB/RIF виявляє ДНК мікобактерій ТБ (МБТ) туберкульозного комплексу і визначає стійкість до рифампіцину на підставі ПЛР в реальному часі (тривалість дослідження 2 години). Тест-система гібридизації з типоспецифічними зондами GenoType (лінійний зонд) дає можливість визначити стійкість до ізоніазиду, рифампіцину, аміноглікозидів і фторхінолонів, що дає можливість своєчасно призначити дітям і підліткам оптимальну антимікобактеріальну терапію (АМБТ) згідно резистентності штамів МБТ до ПТП [128, 134, 211, 228, 324, 333].

Система ВАСТЕС MGIT 960, яка призначена для прискореної бактеріологічної діагностики ТБ і визначення медикаментозної стійкості мікобактерій до препаратів 1-го ряду, не виключає можливості визначення чутливості мікобактерій і до препаратів 2-го ряду. На сучасному етапі наявність стандартизованих методів визначення медикаментозної стійкості до препаратів 2-го і резервного ряду є вкрай обхідними [128, 208, 211, 228, 331].

Істотне місце в діагностиці ТБ легень займають рентгенологічні методи обстеження, а в останні роки – комп'ютерна томографія легень [88, 90-92, 107-108, 131, 267] . На знімках, отриманих завдяки комп'ютерній томографії легень, діагностика переходить на більш високий рівень порівняно з іншими методами. Комп'ютерна томографія легень дозволяє з точністю до 90,0 % виявити обмежені форми ТБ легень та будь-які види ураження плеври [48, 107, 108, 267].

Туберкульоз належить до захворювань, що характеризуються проявами хронічного гранульоматозного запалення імунного генезу внаслідок довго триваючої реакції на персистуючий в органах та тканинах збудник ТБ. Імунокомпетентні клітини є головними учасниками протитуберкульозного захисту, формуючи специфічну гранульому, яка є, перш за все, ізолятором збудника інфекції і наслідком його дії [58, 72, 78, 81, 115, 146, 166, 172, 180, 212, 236, 238, 241-243].

Клініко-лабораторні тести значно ширше розкривають стан систем та організму у цілому, є чутливими і реагують на присутність чужорідних агентів, доповнюють інформацію про важкість і активність процесу, можуть прогнозувати перебіг та клінічне розрешення захворювання, вказувати напрямки корекції лікування, серед таких – показники імунного гомеостазу. Напруженість в системі імунітету перебуває у лінійній залежності від антигенного навантаження. По мірі його спадання, у разі ефективної терапії, відбувається усунення порушень в системі захисту, вщухає активність запальних реакцій.

Центральною ланкою протитуберкульозного захисту є взаємодія імунокомпетентних клітин, що мають маркер CD4⁺ (Т-хелпери/індуктори Th-1, тканинні і мобільні макрофаги) та цитолітичні CD8⁺ лімфоцити. Стимульовані CD4⁺ лімфоцити (Th-1) декретують макрофаготропні цитокіни (гамма-інтерферон, інтерлейкіни – IL-2 і IL-12), що активують фагоцитоз макрофагів (Мф) і моноцитів [96, 254]. Клітинні субпопуляції Th-0 продукують основні цитокіни, як Th-1, так і Th-2-типу та вважаються попередниками Th-1 і Th-2. Динамічна рівновага функцій Th-1 і Th-2 забезпечує велику гнучність і пластичність імунної відповіді. Імунітет типів 1 та 2 не суворо відповідає клітинно-опосередкованому та гуморальному імунітету, тому що Th-1 стимулюють помірний рівень антитілоутворення, а Th-2 активно пригнічують фагоцитоз [66, 72, 74, 101, 157, 164, 165, 243, 257, 258, 274, 275, 327- 329].

Фагоцитоз при розвитку туберкульозного процесу грає важливу роль. Фагоцитуючі клітини можуть «звільнитися» від збудника ТБ, але для цього вони

повинні досягти певного рівня активації. Активація клітин, набуваючи спершу захисного характеру, надалі може перетворитися на агресивний характер [96].

Чернушенко К.Ф. та співавт. та інші дослідники [80, 240-242] вивчали зміни у системному імунитеті, які відбуваються при прогресуючих формах ТБ. При порівнянні показників імунітету у хворих на прогресуючий ТБ, у пацієнтів зі звичайним його перебігом автори встановили, що прогресування процесу відбувається на тлі нейтрофілюцитозу, вірогідно більш високого імунорегуляторного індексу, пригнічення проліферативної активності Т-лімфоцитів на ФГА, вірогідно більш високої концентрації IgA та циркулюючих імунних комплексів. У хворих з МЛС/РИФ-ТБЛ імунна відповідь розвивається переважно за гуморальним типом [26, 125, 126, 147, 147, 166, 191, 235, 236, 240].

Шовкур Л.А. и соавт. [146] для діагностики ступеня виразності порушень в системі внутріклітинної сигнальної трансдукції рекомендують визначати у периферичній крові кількість Т-лімфоцитів CD3⁺, співвідношення CD4⁺/CD8⁺ лімфоцитів, рівень ІЛ-2, ІЛ-4, ІФН- γ , ТФР- β . Виявлення у хворих на ТБ гіперсекреції ТФР- β з імуносупресорною активністю на тлі гіперсекреції фактора росту імунокомпетентних клітин ІЛ-2 може бути генетично детермінованою і служити можливим чинником в розвитку імунної недостатності, яка формує супресорний режим імунорегуляції. ІЛ-4, який є антагоністом ІФН- γ , перескерує імунну відповідь по Th2-типу, посилюючи вторинну імунну недостатність, що сприяє збільшенню популяцій мутантних штамів МБТ і переходу туберкульозного процесу у резистентну форму [27, 162, 235, 236, 257].

За даними Корневой и соавт. [185], у дітей, хворих на активний ТБ легень, спостерігається підвищення рівня антитіл класу IgG за даними anda-tb ELISA та високим рівнем індукованих цитокінів з вірогідним підвищенням ІЛ-2 TNF α – і IFN γ . Визначення субпопуляційного складу лімфоцитів виявило достовірне підвищення відносного числа CD3⁺, CD4⁺ CD95⁺. Отже, ТБ належить до інтерлейкін-залежних імунодефіцитів із виразними змінами в

цитокіновій мережі, в результаті чого порушується кількісний баланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів.

Порушення в системі імунітету хворих з уперше діагностованим деструктивним МР-ТБ у дорослих значно глибша, ніж у хворих на Ч-ТБ. При МР-ТБ в 2,5 рази знижена поглинальна здатність нейтрофілів, в 1,2 рази – зменшена кількість фагоцитоз-активних клітин і в 1,3 рази – катіонних лізосомальних білків гранулоцитів, посилення кисневозалежного метаболізму нейтрофільних лейкоцитів. Т-клітинний імунодефіцит, зумовлений поєднанням кількісних і функціональних порушень (зменшення Т-лімфоцитів, пригнічення їхньої проліферативної активності) в 1,3 рази частіше спостерігається у пацієнтів з мультирезистентним (72,7 %), ніж з чутливим (54,8 %) ТБ легень [151, 157, 164, 166]. При МЛС/РИФ-ТБЛ у дорослих достовірно підвищується рівень ІЛ-6 (у 1,7 рази), знижується вміст ІЛ-10, ІЛ-8 (1,2 рази), що супроводжується зменшенням рівня нітрогену монооксид. Варіант резистентності МБТ залежить від вмісту інтерлейкінів [27, 96, 101, 135, 141, 162, 177, 196, 322].

За даними багатьох авторів, при розвитку специфічного процесу у дітей і підлітків спостерігається пригнічення імунологічної реактивності організму за рахунок дефіциту Т-лімфоцитів, зниження відносної кількості гранулоцитів і моноцитів у крові, зменшення функціональної активності, яке у молодших дітей віком 5-9 років є більш глибоким (супроводжується більш виразним зниженням відсоткового вмісту гранулоцитів в крові [82, 93, 151, 180, 194, 197]).

У сучасній медичній літературі лише поодинокі роботи присвячені вивченню стану імунної системи при ЛС-ТБ легень у дітей [157, 164, 194]. Зокрема, при ЛС-ТБ у 73,5 % дітей на тлі Т-клітинної імуносупресії та субпопуляційного Т-лімфоцитарного дисбалансу значно порушується співвідношення CD4+/CD+8, CD16/56+8 та також І-РУК, РБТЛ з ППД, ІgА та ЦІК [22, 38, 76, 82, 207]

Ефективність лікування деструктивного МЛС/РИФ-ТБЛ безпосередньо залежить від стану імунної системи. Зміни в імунологічному статусі хворих на ТБ асоційовані зі зниження ефективності терапевтичних заходів, що призводить до прогресування специфічного процесу. Не виключено, що поява та розмноження хіміорезистентних форм МБТ у процесі стандартної хіміотерапії є наслідком ослаблення імунного захисту організму [141].

Отже, дані медичної літератури свідчать, що імунологічні методи діагностики можуть відіграти важливу роль як у визначенні етіології процесу, так у встановленні особливостей перебігу та його прогнозу [106]. Не викликає сумніву і той факт, що основним фактором протитуберкульозної імунної відповіді є чітко детермінована взаємодія ключових ланок реакцій специфічного і неспецифічного імунітету та їх цитокінова регуляція. Більшість імунних порушень, що виникають при специфічному запальному процесі, вимагають імунокорекції [36, 47, 62, 69-71, 77, 230].

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

1.3 Особливості лікування хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень

Лікування хворих, які виділяють мультирезистентні штами МБТ, характеризується значною тривалістю, потребує включення в режим хіміотерапії ПТП II ряду та антибіотиків широкого спектра дії, активних у відношенні до МБТ, та коштує у 100 разів дорожче, ніж хворих із чутливим збудником [30, 64, 167, 168, 208, 331].

Однією з головних причин невиліковності ТБ є медикаментозна резистентність МБТ до основних антимікобактеріальних препаратів [39, 41, 61, 104, 105, 109-111, 182, 160, 232, 239]. Розробка найбільш ефективних методів хіміотерапії була головним завданням фтизіатрії протягом останніх десятиліть. Після появи множинної медикаментозної стійкості розроблені режими хіміотерапії для хворих різних груп [3, 53, 54, 79, 104, 109-111, 130, 161, 167, 168, 175, 208, 232, 331, 310]. Для пацієнтів з високим ризиком резистентності збудника використовують режими, що складаються з комбінації АМБП основного і резервного ряду, для лікування випадків ТБ з підтвердженою множинною медикаментозною стійкістю МБТ – тривалі режими хіміотерапії з ПТП резервного ряду [109-111, 130, 161, 167, 168, 175].

Лікарсько-стійкий ТБ є найбільш важким та дуже небезпечним інфекційним захворюванням з великим ризиком летального наслідку, високим рівнем епідемічної небезпеки. Особливо гостро постає питання лікування множинного лікарсько-стійкого ТБ і його різновиду – ТБ з широкою лікарсько-стійкою резистентністю (ШЛС-ТБЛ) як у дорослих, так і у дітей [86, 155, 156, 277]. Вони є найбільш несприятливими як з епідеміологічної, так і клінічної точок зору, оскільки передбачають стійкість збудника – мікобактерій ТБ до 2-х найбільш ефективних ПТП – ізоніазиду і рифампіцину, що створює неабиякі труднощі в лікуванні через недостатньо ефективність, а нерідко й погану переносимість та недосконало налагоджену систему забезпечення протитуберкульозних закладів АМБП II ряду [280-]. Це у свою чергу, призводячи до перерв у лікуванні або, й, навіть, у випадках ШЛС-ТБ, до неповноцінного режиму АМБТ, сприяє мутації та швидкому розмноженню і поширенню вже мутованих МБТ, прогресуванню туберкульозного процесу, розвитку ускладнень, інвалідизації, і навіть смерті хворого У зв'язку з цим з 90-х років ХХ століття, коли почали спостерігати поступове поширення МЛС/РИФ-ТБ і ШЛС-ТБ, пошук шляхів оптимізації лікування цих хворих набуває пріоритетного значення [105, 117, 121, 182, 208, 213, 264].

У дорослих хворих на МЛС/РИФ-ТБ, які отримували бедаквілін, вдалося досягнути знебацилення (мікроскопія і посів) у 58,7 % випадків за 1 міс. лікування, через 2 міс таких пацієнтів було 71,3 %, через 6 міс – 99,9 %. Режим хіміотерапії ТБ в складі бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину, циклосеріну, є високоефективним і добре переноситься хворими [2, 136, 141, 252, 269, 281, 282, 285].

Лікування дітей і підлітків з ЛС-ТБ складає великі труднощі, оскільки у більшості з них виявляється полірезистентність МБТ (стійкість до 2-х і більш хіміопрепаратів), при цьому значне місце займає множинна медикаментозна стійкість. Використовуючи основні ПТП, до яких збережена чутливість, а також резервні і комбіновані препарати, вдається добитися позитивних результатів у більшості хворих [102, 132, 155, 266, 277, 282, 285].

Лікування дітей та підлітків, хворих на МЛС-ТБ відбувається відповідно до нормативів МОЗ [204]. Лікування хворих, які виділяють мультирезистентні штами МБТ, відрізняється за тривалістю, потребує включення у режим хіміотерапії ПТП 2 ряду і антибіотиків широкого спектру дії, активних у відношенні МБТ, та коштує у 100 разів дорожче, ніж хворих із чутливим збудником [30, 53, 54]. Отже, підвищення ефективності лікування хворих на ЛС-ТБ є актуальним і одним із найскладніших завдань сьогодення у фтизіатрії. Особливо гостро постає питання лікування мультирезистентного ТБ (МЛС/РИФ-ТБ) і його різновиду – ТБ з розширеною резистентністю (ШЛС-ТБ) [217, 239, 304,].

Ефективність лікування ТБ є одним із найважливіших протиепідемічних заходів у боротьбі з подолання цієї недуги. Серйозною проблемою сьогодні є лікування МЛС/РИФ-ТБ і ШЛС-ТБ. Сучасні схеми лікування ТБ з множинною лікарською резистентністю далекі від задовільних, оскільки потрібен тривалий прийом (20 міс) токсичних і менш ефективних ПТП. ВООЗ ухвалила офіційні рекомендації щодо застосування нових препаратів, які мають активну антимікобактеріальну дію: бедаквіліну і деламаніду [204, 268-271]. Україна долучилась до дослідження STAND (Shortening Treatment by Advancing Novel

Drugs) , яке сплановане як III фаза клінічних випробувань першого режиму, однаково для лікування чутливого і хіміорезистентного ТБ. Комбінація претоманіду, моксифлоксацину і піразинаміду повинна забезпечити бактерицидну дію на всі форми МБТ у будь-яку фазу метаболічної активності. Лікування скоротиться до 4 міс. для чутливого і 6 міс у разі МЛС/РИФ-ТБ. Дуже важливим є на сьогодні застосування бедаквіліну і деламаніду при лікуванні дітей, хворих на МЛС-ТБ [40; 41, 54, 104, 109-111, 130, 161 331].

В останні роки впроваджуються в схеми лікування лікарсько-стійкого ТБ нові препарати, такі, як бедаквілін і деламанід що дає можливість суттєво підвищити ефективність у дорослих хворих на МЛС/ШЛС-ТБЛ [19, 33, 41, 61, 87, 104, 105, 161, 167, 175, 199, 259, 340]. Разом з тим, робіт, присвячених ефективності застосування бедаквіліну в комплексній хіміотерапії у дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, не так багато [20, 87,137, 138, 248, 271. 310, 338].

Таким чином, хіміотерапія – основний метод лікування хворих на ТБ різних органів і систем. Впровадження в лікувальну практику нових антимікобактеріальних препаратів змінило прогноз у хворих на ТБ. Значно зменшилась смертність від цієї недуги. Стало можливим вилікування тяжких форм цього захворювання, особливо у пацієнтів, які були інфіковані лікарсько-стійкими штамми МБТ до АМБП [104, 105, 109-111, 117, 208, 232, 239].

Останні роки постійно проводиться удосконалення схем лікування ЛС-ТБ. З цією метою для підвищення ефективності комплексної хіміотерапії хворих на ТБ, поряд з пошуками нових схем етіотропних терапії, ведуться розробки диференційованого застосування патогенетичних середників [62, 67, 68, 230, 249]. Крім ПТП, спрямованих на пригнічення МБТ, в лікуванні ТБ застосовується низька імуномодуляторів, неспецифічні засоби, що впливають на перебіг специфічного запалення, підвищують опірність організму, поліпшують обмін речовин, прискорюють репаративні процеси [71, 230, 249 - 251]. Проведені дослідження Зайкова С.В., Пликанчук О.В. [70] свідчать, що імуномодулятора мурамілпептидного ряду стимулює функцію макрофагів і

нормалізує кількість Т-лімфоцитів, активує клітини моноцитарно-макрофагального ряду, фагоцитоз, підвищує активність лізосомальних ферментів, продукцію активних форм кисню, підсилює цитотоксичний ефект макрофагів стосовно пухлинних клітин.

1.4 Сучасні проблеми профілактики ТБ у дітей в осередках множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС -ТБІ)

Пріоритентним напрямком захисту дітей від розвитку локальних, ускладнених та розповсюджених форм ТБ є неспецифічна імунопрофілактика вакцинаю БЦЖ [23, 231.]. Стратегія щодо профілактики ТБ спрямована на зменшення ризику переходу латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ) в активний ТБ. Поза сумнівом, вакцинація – щеплення дітей вакцинаю Бацил Кальмета-Жерена (БЦЖ) створює відносну імунологічну толерантність і захист, особливо від тяжких форм ТБ і є дієвим засобом на шляху ліквідації туберкульозної інфекції (ТІ) [9, 16, 43, 45, 52, 178, 234 253, 291, 312].

Головним критерієм при визначенні методики масової імунізації є її біологічна доцільність у конкретних епідеміологічних умовах. Загально визнано, що з біологічної точки зору, дитячий вік є найбільш уразливим для ТІ. Тому в даний час не викликає сумнівів доцільність вакцинації БЦЖ дітей раннього віку в країнах із несприятливою епідеміологічною ситуацією по ТБ.

За останні роки значно зменшилося охоплення профілактичним обстеженням дітей до 14 років – з 92,0 % до 36,7 % (у 2017). Значно зменшилося виявлення дітей групи ризику, в тому числі з латентною туберкульозною інфекцією, які потребують ретельного обстеження і превентивного лікування (з 118740 у 2006 р. до 38274 у 2017 р.), тобто в 3 рази. Резерв підвищення ефективності попередження нових випадків ТБ полягає в забезпеченні своєчасного виявлення дітей, хворих на Т, в осередках туберкульозної інфекції (ОТІ) і проведення профілактичних заходів у цьому вогнищі [16, 226, 296].

Профілактичне лікування, як спосіб запобігання ТБ, застосовується в усьому світі [9, 23, 61, 92, 178, 208, 253, 295]. Схеми хіміопрофілактики відрізняються, переважно, тривалістю лікування і коливаються від 3-х до 12 міс у різних країнах. Ізоніазид (та його аналоги) – єдиний препарат, який застосовується самостійно без поєднання з іншими ПТП у дітей з осередків чутливої туберкульозної інфекції. Цей препарат призначають у комплексній терапії, яка включає патогенетичні препарати у віковій дозі: вітамін В₁, АТФ, гепатопротектори тощо [71, 77]. За 2-3 роки спостереження за дітьми з латентною туберкульозною інфекцією, які не пройшли превентивного хіміопрофілактичного лікування ізоніазидом, захворювання на ТБ діагностовано у 44,4 % дітей з контакту [181, 296].

За даними багатьох авторів, призначення хіміопрофілактики ізоніазидом і спіруліни та і інших імуномодуляторів дітям, інфікованим МБТ, з імуною недостатністю, сприяє нормалізації імунологічних показників і специфічної десенсибілізації (68, 70, 71, 77, 251).

Додавання імуномодулятора аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргінін (імунофан) до АМБТ підвищувало ефективність лікування дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз: сприяло прискоренню термінів зникнення симптомів інтоксикації на $(1,8 \pm 0,3)$ міс, нормалізації гемограми і ШОЕ на $(1,5 \pm 0,2)$ міс, припиненню бактеріовиділення на $(1,9 \pm 0,3)$ міс, розсмоктуванню вогнищевих і інфільтративних змін в легенях $(2,1 \pm 0,3)$ міс, загоєнню порожнин розпаду на 11,3 % з формуванням мінімальних залишкових змін, усувало імунологічні порушення [251].

В дитячій практиці для хіміотерапії і превентивного лікування останнім нормативним документом [204] рекомендовано використовувати левофлоксацин, особливо у дітей до 8 років, або моксифлоксацин у дітей старшого віку. Проте, для дітей молодшого віку є обмеження щодо застосування фторхінолонів, які можуть давати велику кількість побічних реакцій. Крім фторхінолонів у майбутньому для хіміопрофілактики, можливо, будуть рекомендовано бедаквілін і деламанід. У будь-якому випадку, при

призначені превентивної хіміотерапії дітям з контакту з МЛС/РИФ-ТБ, особливо молодшого віку, необхідно зважувати співвідношення ризику та доцільність [170, 296].

Схема превентивної хіміотерапії дітей із контакту с МЛС/РИФ-ТБ вимагає оптимізації: необхідно вивчити можливість використання препаратів резервного ряду, схему комбінації більше, ніж двох препаратів з врахуванням чутливості МБТ у джерела інфекції, тривалості профілактичного лікування. У будь-якому випадку, при призначенні превентивної хіміотерапії дітям з контакту з хворим на МЛС/РИФ-ТБ, необхідно визначати рівень ризику – вигоду [170].

Висновок

Аналіз наукової літератури показав, що, не дивлячись на те, що в сучасних умовах багато уваги надається лікарсько-стійкому ТБ, робіт, які були б присвячені вивченню частоти і структури МЛС/РИФ-ТБЛ і ШЛС-ТБЛ у дітей і підлітків, зв'язку між характером клінічного перебігу та імунологічними порушеннями, ефективністю нових ПТП таких, як бедаквілін і деламанід є одиниці.

Доцільність застосування неспецифічного імуномодулятора ВІ-V в комплексній терапії хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ з врахуванням імунологічних порушень, а також ефективність превентивної терапії у контактних дітей з ОМЛС-ТБІ при застосуванні неспецифічного імуномодулятора ВІ-V є недостатньо. Вирішення поставлених проблем дозволить підвищити ефективність лікування дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ і превентивної терапії у контактних дітей/підлітків із осередків МЛС-ТБІ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика матеріалу власних спостережень

Дисертаційне дослідження складалось з 5 фрагментів

З метою дослідження епідеміологічної ситуації з туберкульозу (ТБ) серед дітей та підлітків, вивчали щорічні звіти протитуберкульозних медичних закладів України, звітні форми, передбачені інструктивними документами МОЗ України (звітної форми № 31 – здоров («Звіт про хворих на ТБ МОЗ України»), ТБ-03 МРТБ, ТБ-01 МРТБ і проводили ретроспективний аналіз медичної документації за останні 16 років (2007-2023 рр.), а також результати власних спостережень по Львівській області за 2013-2023 рр. в осередках чутливої (ОЧ-ТБІ) і множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ).

За останні роки відбулось значне зменшення виявлення дітей і підлітків, хворих на ТБ (рис. 2.1). Це зумовлено впровадженням у сучасних умовах реформи медицини в Україні, змінами у фтизіатричній службі, відсутністю настороженості у сімейних лікарів і педіатрів щодо ТБ і, немалу роль, зіграла COVID-19.

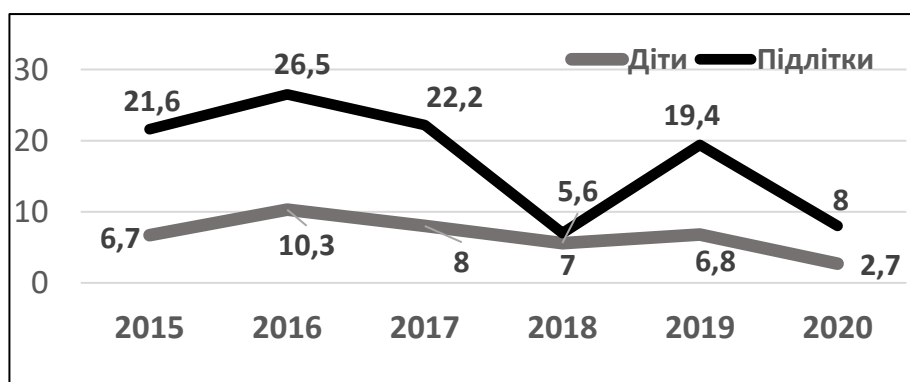


Рис. 2.1 Частота захворюваності на ТБ серед дітей і підлітків Львівської області (на 100 тис. нас.)

Також суттєво зменшилась частота охоплення профілактичними оглядами осіб з групи ризику (рис. 2.2). При цьому, в ОМЛС-ТБІ понад

третина дітей (35,8 %) не була вакцинована у пологовому будинку і контактним не призначалась хіміопрофілактика.

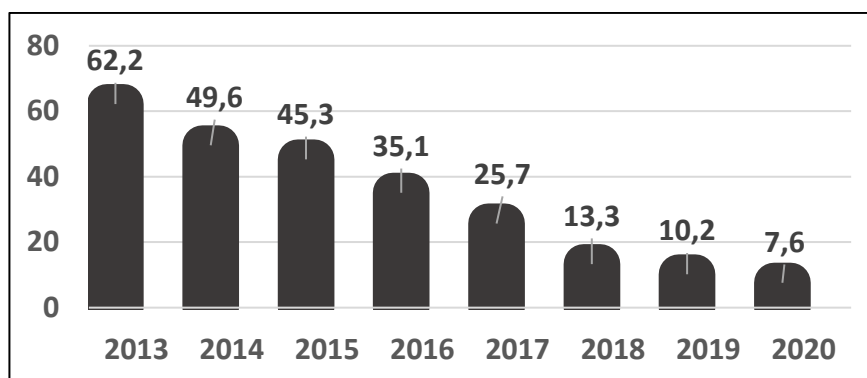


Рис. 2.2 Частота охоплення профілактичними оглядами осіб з групи ризику

Найбільш важливим чинником захворювання, особливо у дитячому віці, є контакт з хворими на резистентні форми ТБ. Дослідження показали, що за останні п'ять років частота захворюваності на ТБ в осередках ТІ в Україні зросла в 2,7 рази (від 7,6 до 20,2 на 1000 контактних, $p < 0,01$, (рис. 2.3).



Рис. 2.3 Випадки туберкульозу серед контактних осіб з осередків туберкульозної інфекції з бактеріовиділенням в Україні і Львівській області (на 1000 контактних)

Для виявлення особливостей перебігу (МЛС/РИФ-ТБЛ) було обстежено 291 дитину, мешканців Львівської області України. Діти до 14 років визначені як «діти» (137), а діти у віці 15-17 років, як «підлітки» (154). Всі діти лікувалися в дитячому відділенні Львівського центру легеневого здоров'я.

Для виконання поставлених завдань проводили набір клінічного матеріалу, а також ретроспективний аналіз клінічних даних у дітей/підлітків,

хворих на туберкульозу, у тому числі на лікарсько-стійкий туберкульоз, які лікувались у дитячих протитуберкульозних відділеннях Львівської, Хмельницької, Волинської і Чернівецької областей за період 2007-2023 роки, а також в осередках туберкульозної інфекції.

Було відібрано 291 дитину/підліток різного віку, хворих на бактеріальну форму ТБ, яким зробили тест медикаментозної чутливості (ТМЧ). Всі діти і підлітки основної групи (145 осіб) були із осередків мультирезистентної туберкульозної інфекції, серед яких було 67 (46,2 %) дітей і 78 (53,8 %) – підлітків. Діти і підлітки основної групи виділяли резистентні штами МБТ: до рифампіцину – всього 54 хворих (Риф-ТБ – 21 (38,9 %) дитина і 33 (61,1 %) підлітків, до ізоніазиду й рифампіцину і до інших антимікобактеріальних препаратів (АМБП) I та II ряду (МЛС-ТБЛ і пре-ШЛС-ТБ – 49 осіб, відповідно – 14 (23,8 %) дітей і 35 (71,4 %) підлітків; з ризиком мультирезистентного туберкульозу (з РМР-ТБ всього 42 хворих) – 32 (76,2 %) дитини і 10 (23,8 %) підлітків. Всі вони були об'єднані в основну групу. Джерелом інфекції стали 102 осередки ОМЛС-ТБЛ.

До контрольної групи були віднесені діти/підлітки, хворі на ТБ легень, які виділяли МБТ чутливі до АМБП і були із осередків чутливої туберкульозної інфекції (Ч-ТБІ). Такий ТБ у подальшому будемо називати чутливим туберкульозом легень (Ч-ТБЛ). Ця група була представлена 146 дітьми/підлітками, з них – 70 (47,9 %) дітей і 76 (52,1 %) підлітків. У контрольній групі джерелом інфекції стали 102 осередки Ч-ТБІ.

При вивченні вікової структури дітей з основної групи встановлено, що більше, ніж половина дітей були у віці від 1 до 4 років (59,6 %), у контрольній – в 1,9 рази менше (31,4 %, $p < 0,05$) (рис.2.4). Слід зазначити, що у основній групі дітей до року було в 4,7 рази більше (23,8 % проти 5,0 %, $p < 0,001$), а у віці 1-2 роки – в 1,7 рази більше (25,4 % проти 15,0 %, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. В той же час більше половини (52,5 %) підлітків основної групи були у віці 17 років, (15 річних. – 10,3%, в 16 річних. – 37,2%), а в контрольній – хворі підлітки у цих вікових групах зустрічалися з майже з

однаковою частотою, незалежно від віку хворіли з майже з однаковою частотою незалежно від віку.

Отже, в осередках мультирезистентної ТІ в 4,7 рази частіше хворіють на ТБ легень діти у віці до одного року (23,8 % проти 5,0 %, $p < 0,001$), а в цілому до 4 років – більше половини (59,6 % проти 31,4 %, $p < 0,05$), ніж при Ч-ТБЛ (контрольна група). В той же час, серед підлітків основної групи переважали особи у віці 17 років.

Дорослих-хворих, які стали джерелом туберкульозної інфекції, будемо у подальшому називати «джерело інфекції». Їх було 102 особи, які стали джерелом ТІ у дітей і підлітків. Дорослих хворих, які стали джерелом множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (МЛС-ТБІ), було 51 особа і, головним чином, це була близька родина з постійним контактом з дитиною (78: 76,5 %), а також родина з періодичним контактом з хворим (24 – 23,5 %). Всі діти з основної групи контактували з хворими МЛС-ТБЛ або ШЛС-ТБЛ, а діти контрольної групи – з хворими на Ч-ТБЛ.

Дослідження гендерної структури дорослих хворих на МЛС-ТБЛ, які стали джерелом збудника інфекції, відображені графічно на рис. 2.4. У виборці хворих, які підлягали обстеженню, переважали чоловіки, яких було у 3,8 рази більше (79,1 %), ніж жінок (20,9 %).

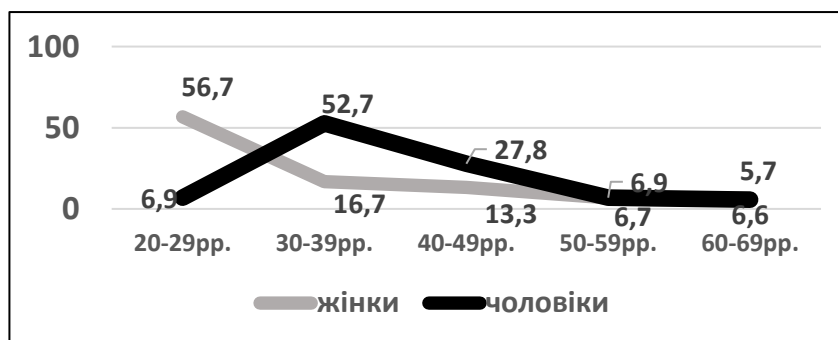


Рис. 2.4 Розподіл осіб, які стали-джерелом МЛС- ТБ-інфекції за статтю (%)

Серед жінок найбільша кількість хворих (56,7 %) перебували у віковому проміжку 20-29 років, після 30 років число випадків знижувалося в 8 разів

(до 6,6 %). У той же час, чоловіки частіше захворювали у віці понад 30 років з найвищим піком захворювання у віковій групі – 39-39pp (52,7 %), (рис.2.4).

На рис. 2.5 показано розподіл осіб-джерело МЛС-ТБ-інфекції за місцем проживання. Як свідчать наші дані, у всі роки обстеження переважала питома вага сільського населення.

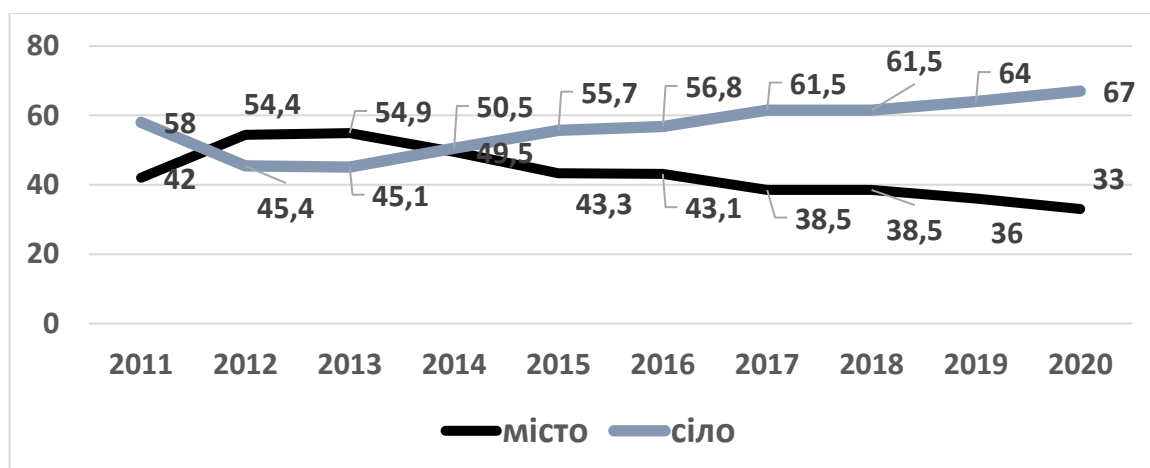


Рис.2.5. Розподіл осіб, які стали джерелом інфекції за місцем проживання (%)

Соціальна характеристика осіб, які стали джерелом інфекції, наведена на рис. 2.6.

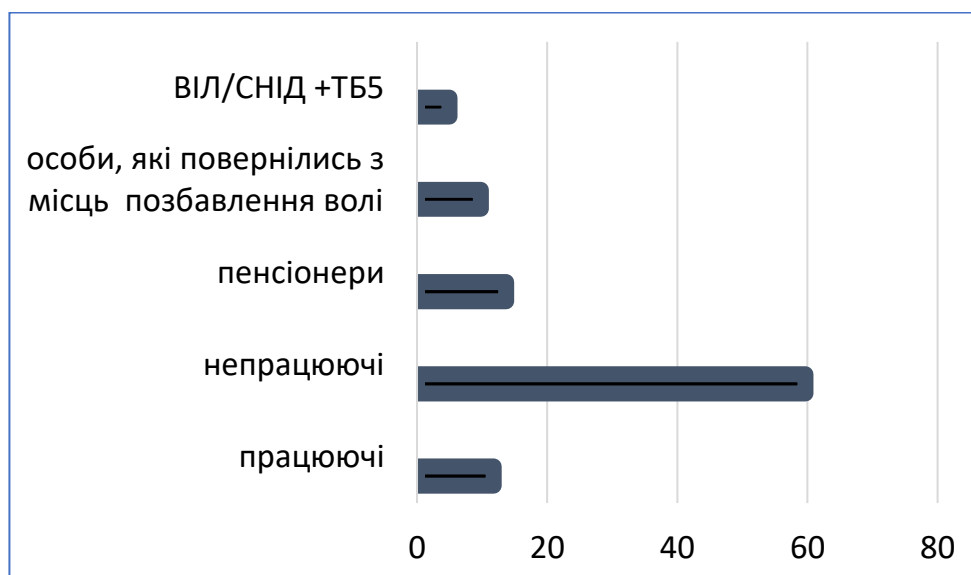


Рис. 2.6 Соціальна структура осіб, які стали джерелом МЛС-ТБ-інфекції (%).

При визначенні соціальної структури осіб-джерел МЛС--ТБ-інфекції встановлено високу питому вагу непрацюючих (59,7 %) і пенсіонерів (13,7 %).

2.2 Методи обстеження, діагностики та лікування

Комплексне обстеження хворих складалось із обов'язкового мінімуму діагностичних обстежень (анамнестичні, загальні клінічні та лабораторні, рентгенологічні дослідження, туберкулінодіагностика, квантіфероновий тест, мікробіологічне обстеження мокротиння з визначенням тесту медикаментозної чутливості) та імунологічні у динаміці в процесі лікування хворих.

Для вивчення рентгеномографічних особливостей ТБ органів дихання в дітей та підлітків, залежно від чутливості штамів МБТ до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) проводили: оглядову рентгенографію у прямій та бокових проекціях органів грудної клітки, комп'ютерну томографію органів грудної клітки та фібробронхоскопію (за показами).

Мікробіологічне обстеження мокротиння на наявність мікобактерій туберкульозу (МБТ) проводили всім хворим до лікування і повторно на тлі терапії. Оцінку результатів бактеріоскопії, посіву та визначення чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів (ПТП) методом абсолютних концентрацій антибактеріальних препаратів здійснювали згідно з Наказом № 45 МОЗ України від 06.02.2002 р.

Згідно наказу МОЗ України № 102 від 19.01.2023 [204] лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ) – це форма ТБ, при якій пацієнт виділяв МБТ, резистентні до одного або більшої кількості ПТП, що підтверджено лабораторним методом з визначенням тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ). Розрізняли наступні види медикаментозної стійкості МБТ: монорезистентність, полірезистентність, множинна лікарська стійкість

(МЛС), пре-широка лікарська стійкість (пре-ШЛС) та широка лікарська стійкість (ШЛС).

Для встановлення діагнозу МЛС-ТБ або ШЛС-ТБ було застосовано молекулярно-генетичне дослідження мокротиння. В основі молекулярно-генетичного дослідження лежить виявлення в діагностичному матеріалі видоспецифічних послідовних ДНК МБТ.

Отримання позитивного результату методом ПЛР (GeneXpert MTB/RIF) дозволяє протягом 1-2 днів встановити наявність МБТ в діагностичному матеріалі та визначити стійкість до рифампіцину. Метод GeneXpert MTB/RIF та лінійного зонд-аналізу (Hain Lifesciences), що включало визначення чутливості МБТ до АМБП 1 ряду (до ізоніазиду і рифампіцину) за допомогою наборів для гібридизації GenoType MTBDRplus та препаратів II ряду (до фторхінолонів і аміноглікозидів) за допомогою набору для гібридизації GenoType MTBDRsl, табл.2.1. ПЛР (GeneXpert MTB/RIF) в режимі реального часу здійснювали за допомогою картриджів (Джин Експерт, Cepheid, США) і лінійний зонд-аналіз (Hain lifescience, Німеччина).

Таблиця 2.1

Результати лінійного зонд-аналізу при лікарсько-стійкому туберкульозу

Назва мутації	Препарати зі стійкістю до якого ця мутація асоціюється
rpoB	R
ratG	H
inhA	H, Pt/Et
rrs	S, Km, Am, Cm
eis	S, Km, Am
Gyr A	Ofx, Lfx, Mfx
Gyr B	Ofx, Lfx

Найбільш чутливими мікробіологічними тестами у сучасних умовах є GeneXpert MTB/RIF ultra, GeneXpert MTB/RIF та Лінійний зонд-аналіз (Hain Lifescience) LPA, які вимагають мінімальну колоній утворююча одиниця МБТ і діагностичному матеріалі [203].

Нові сучасні молекулярно-генетичні тести дозволяють визначити у хворих за короткий термін стійкість/чутливість до АМБП. Частота збігу результатів позитивних результатів по Rif⁺ на середовищі Левенштейна-Йєнсена становить 88,6 %; на рідких поживних середовищах в системі ВАСТЕС MGIT-960, – 92,4 %, збіг стандартних методів із результатами в системі «GeneXpert MBT+/Rif+» становить 90,5 %.

Комплексне імунологічне дослідження проведено у 53 хворих. Фагоцитарну ланку захисту оцінювали за показниками фагоцитарної активності нейтрофілів (фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу) за методом А.С. Прилуцького [171], загальної окисно-відновної активності нейтрофілів в тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) – методом В.Н. Park [311] в модифікації Ю.И Бажора [12] та показниками катіонних лізосомальних білків гранулоцитів за методикою М.Г. Шубич [224].

Дослідження особливостей Т-клітинного імунітету у хворих на ТБ проводили на підставі вивчення популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові: CD3⁺, CD3⁺CD56⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD4⁺, CD4⁺45RA⁺, CD3⁺CD8⁺, CD4/CD8⁺, CD16/56⁺, CD16/56⁺CD8⁺ шляхом прямого методу імуофлюоресценції з використанням анти-CD-моноклональних антитіл з подальшою ідентифікацією поверхневих структур лімфоцитів на проточному цитофлуориметрі FACScan BD Bioscience (США) у ліцензованій медичній лабораторії «ДІЛА» за допомогою діагностикумів еритроцитарних адсорбованими на їх поверхні відповідними анти-CD-моноклональними антитілами (виробництва ТВО НВЛ «Гранум» Україна, м. Харків) мікроскопічно. Ці дослідження здійснили у 28 (41,8 %) хворих основної групи (13 дітей і 15 підлітків) та у 25 (32,1 %) – контрольної групи (12 дітей і 13 підлітків).

Визначення рівня цитокінів IL-6, IL-10 і TNF- α проводили у ліцензованій медичній лабораторії «ДІЛА». Цитокіни визначали у 13 хворих дітей і у 15 – підлітків основної групи і 12 дітей і 13 підлітків – контрольної групи.

Стан В-системи імунітету вивчали за показниками CD19+, вмістом імуноглобулінів IgA, IgM, IgG. Функцію В-клітин оцінювали за рівнями сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, які визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «ХЕМА-МЕДІКА» (Україна) і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі- μ Quant (BioTek, США), діапазон вимірювання: 200–999 нм, похибка $\pm 1,0$ % [42, 302].

Концентрацію циркулюючих імунних комплексів визначали методом преципітації в поліетиленгліколі з використанням тест-систем «ХЕМА-МЕДІКА» (Україна) і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі μ Quant (BioTek, США), діапазон вимірювання: 200–999 нм, похибка $\pm 1,0$ % [42, 114].

Рівень церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові і С-реактивного білка (СРБ). визначали за методом З. Я. Прохуровською, Б. Л. Мовшович [85],

Пробу Манту з 2 ТО ППД-Л проводили всім дітям і підліткам згідно «Інструкції по застосуванню туберкулінових проб» [83]. Серед позитивних туберкулінових проб у хворих було виділено: слабопозитивну (папула розміром 5–11 мм), інтенсивну (папула розміром 12–16 мм) і гіперергічну (папула розміром 17 мм і більше, а також папулу з везикулами та некрозом)

Контактним дітям і підліткам ставили також квантифероновий тест (QUANTIFERON®-TB GOLD PLUS), який проводиться *in vitro*. Квантифероновий тест – це сучасний лабораторний тест для виявлення ТІ, альтернатива класичному шкірному тесту з туберкуліном. В основі цього тесту є визначення INF- γ (гамма-інтерферону), який вивільнюється із сенсibiliзованих Т-клітин, що стимульовані *in vitro* специфічними протеїнами (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7 (p4) МБТ. Матеріалом для дослідження була кров

хворого на ТБ. В основі методу дослідження лежить твердофазний імуноферментний аналіз. Інтерпретація результатів: від'ємний – вірогідність інфекції *M. tuberculosis complex* відсутня; позитивний – інфекція *M. tuberculosis complex* вірогідна; сумнівний - у силу чутливості до ТВ-антигену. Аналіз результатів квантиферонового тесту проводили на базі бактеріологічної лабораторії Центру легеневого здоров'я. Квантифероновий тест був поставлений 92 контактним дітям, з хворим на МЛС-ТБЛ.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення ефективності схем лікування з новими ПТП у дітей і підлітків, хворих на МР/Риф ТБЛ із контакту.

В Україні вперше за останні 40 років зареєстровано сучасні протитуберкульозні препарати бедаквілін (SIRTURO) і деламанід (Dlm, Delyba). Бедаквілін (Bdq) – синтетичний препарат, який є похідним діарилхінолону. В табл. 2.2 наведено дозування бедаквіліну, залежно від маси тіла дитини. Дозування у підлітків: 2 тижні – 400 мг щоденно всередину, потім 22 тижні – 200 мг 3 рази на тиждень.

Бедаквілін має сильну бактерицидну та стерилізуючу дію на МБТ, показує більш високий ступінь всмоктування, якщо препарат приймається з їжею.

Таблиця 2.2

Дозування бедаквіліну залежно від маси тіла дитини

Добова доза в перерахунку на масу тіла	Лікарська форма	Значення маси тіла у пацієнтів, молодших 15 років						
		5-6 кг	7-9 кг	10-15 кг	16-23 кг	24-30 кг	31-34 кг	>34 кг
100 мг таблетки					2 т. 1 р/д 2 тиж.		4т. 1 р/д 2 тиж	
					Потім 1т. 1 р/д пн/ср/пт 22 тиж.		Потім 2 т. 1 р/д пн/ср/пт 22 тиж.	

Деламанід (Dlm, Delyba) компанії «R-Pharm Germany GmbH») – це новий ПТП, похідне нітро-дигідро-імідазо-оксазолу. Пригнічує синтез клітинної стінки МБТ. Високоактивний відносно внутрішньоклітинних МБТ в макрофагах. Відсутня перехресна стійкість з будь-якими ПТП. Період напіввиведення 38 годин. Метаболізується ферментами цитохрому (СУРА4). Метаболіти регулюються альбуміном плазми. Дозування для підлітків: 50 мг по 2 рази на добу (100 мг загальна добова доза) 7 днів на тиждень протягом 24 тижнів. Потрібно приймати з легкою їжею (2.3).

При признаенні схем лікування хворі були поділені на 2 групи. Перша група – 27 хворих отримували індивідуалізовану схему лікування без бедаквіліну і деламаніду. Тривалість лікування 18-20 міс. Їм призначали :

8 міс [піразинамід (Z) + канаміцин (Km) або (капріоміцин (Cm) + левофлоксацин (Lef) або моксифлоксацин (Mfx) + протіонамід (Pt) + циклосерин (Cs)] + 12 міс [Z Lef (Mfx) Pt Cs].

Таблиця 2.3

Дозування деламаніду залежно від маси тіла дитини

Добова доза в перерахунку на маси тіла	Лікарська форма	Значення маси тіла у пацієнтів у віці молодших 15 років						
		5-6 кг	7-9 кг	10-15 кг	16-23 кг	24-30 кг	31-34 кг	>34 кг
50 мг	таблетки				1 т. 2 р/д		1 т. 2 р/д	2т. 2 р/д

Друга група – 40 хворих, які мали МЛС/РИФ-ТБЛ, їм призначали індивідуалізовану схему лікування з бедаквіліном і деламанідом. Тривалість лікування 18-20 міс.

6 міс [бедаквілін (Bdg) + деламанід (Dlm) + лінезолід (Lzd) + клофазимін (Cfz) + циклосерин (Cs)] + 12-14 міс [Bdg+Dlm+Lzd+Cfz]

Дозу препарату розраховували відповідно до маси тіла хворого. Основними критеріями оцінки ефективності лікування хворих були: частота та терміни усунення симптомів інтоксикації, розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін, припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин розпаду, позитивна динаміка загальнолабораторних показників крові в динаміці на момент завершення інтенсивної фази та основного курсу ХТ.

З метою неспецифічної імунопрофілактики ТБ, у дітей і підлітків, які проживають в осередках МЛС-ТБІ, було призначено імуномодулятор Бівел (умовно названий VI-V). Цей препарат випускається у вигляді суспензії для внутрішнього застосування флакон на 120 мл. Рекомендована добова доза (5 мл) містить: сухий дріжджовий ферментат *Saccharomyces cerevisiae* (EpiCor®) — 90 mg (мг), вітамін С — 25 mg (мг), цинк (Zn) — 2,5 mg (мг), вітамін D3 — 5 цд (мкг). Без ГМО. Бівел можна вживати як додаткове джерело природних поживних речовин для підтримки функціонування захисної системи організму людини. В практичній медицині Бівел використовують для підтримки імунної системи, для підвищення опірності організму при застудах; для полегшення і зменшення проявів алергії (чхання, сльозотечі, набряку слизової оболонки носа і очей).

Для призначення неспецифічного імуномодулятора у комплексній АМБТ, ми відбирали дітей/підлітків, які мали деструкції і виділяли МБТ. Всі пацієнти були розподілені на 2 групи:

- перша – 20 хворих, що одержували комплексну АМБТ з Vdq+ Dlm (Vdg+Dlm+Lfx+Lzd+Cfz);
- друга – 28 хворих, в комплексне лікування яких було включено VI-V (VI-V + Vdg+Dlm+Lfx+Lzd+Cfz).

Імуномодулятор VI-V призначали дітям з 3 років по 5 мл суспензії 1 раз на добу протягом одного місяця весною та осінню. Перед кожним вживанням флакон збовтували. Враховуючи те, що препарат містить цукор, не використовували у хворих на цукровий діабет. Курс лікування- 24 дні.

Для вивчення ефективності неспецифічного імуномодулятора ВІ-V в якості імунопрофілактики ТБ у дітей/підлітків з ОМЛС-ТБІ, цей препарат призначили 120 контактним (з них 75 дітей та 45 підлітків). При цьому хворі були поділені на дві групи:

перша група – 95 дітей/підлітків, які не отримувала ВІ-V.

друга група - 25 інфікованих дітей/підлітків, які отримували ВІ-V.

Діти/підлітки отримували імуномодулятор по 5 мл щоденно у середину два рази на рік (осінню і весною). Курс лікування- 24 дні.

З метою визначення ефективності неспецифічної імунопрофілактики нами проведено чотирирічне спостереження за 25 дітьми/підлітків, які отримували імуномодулятор ВІ-V. В основі оцінки профілактичної дії лягли віддалені результати з аналізом частоти захворюваності на ТБ та на інші показники загального стану дітей/ підлітків. Всі діти і підлітки мешкали в ОМЛС-ТБІ.

2.3 Методи статистичної обробки власних досліджень

Статистична обробка клініко-рентгенологічних і лабораторних даних включала визначення середньо-арифметичного (M), середньо-квадратичного відхилення σ , середньої помилки m , показника достовірності t та різниці вірогідності за таблицею Ст'юдента. Результати досліджень обробляли за параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики із застосуванням t -критерію Ст'юдента-Фішера, Уїлконсона-Уїтні за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297 на персональному комп'ютері ІВМ програмою Excel за рекомендаціями Лапач С. [100].

Таким чином, кількість спостережень достатня, групи сформовані коректно, методи досліджень сучасні та дозволяють об'єктивно оцінити і реалізувати мету та завдання досліджень, при цьому комплексне клініко-рентгенологічне, мікробіологічне, імунологічне обстеження дітей різного віку,

хворих на МЛС-ТБЛ, буде сприяти вдосконаленню діагностики та лікування цієї недуги. Результати відповідних досліджень стали основою для розробки алгоритму корекції лікувальних та профілактичних заходів у хворих на МЛС-ТБЛ.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ І МІКРОБІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МНОЖИННОГО ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ/ПІДЛІТКІВ З КОНТАКТУ

3.1 Особливості клініко-рентгенологічного перебігу множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у контактних дітей і підлітків

Для вивчення особливостей перебігу МЛС/РИФ-ТБЛ проведено аналіз клінічних, рентгеномографічних, мікробіологічних та загальноприйнятих лабораторних обстежень у 291 пацієнта (137 дітей та 154 підлітки), які були поділені на дві групи. В основну групу включили 145 хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ: з них 67 (42,2 %) дітей та 78 (53,8 %) підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ). Контрольну групу склали 146 хворих на чутливий туберкульоз (Ч-ТБ), з них 70 (47,9 %) дітей та 76 (52,1 %) підлітків з осередках чутливої туберкульозної інфекції (Ч-ТБІ).

Нами проведено ретроспективний аналіз медичної документації за останні 16 років (2007-2023 рр.), а також результати власних спостережень по Львівській області за 2013-2022 рр. в осередках чутливої і множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБЛ).

Більшість контактних дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ (основна група), були виявлені при зверненні до лікаря загальної медичної мережі (62,3 % дітей і 70,5 % підлітків). Майже у половини хворих дітей із основної групи (41,8 %) зміни в легенях були виявлені після проведення туберкулінодіагностики в групах ризику. Разом з тим, лише у 5 (6,4 %) підлітків туберкульозний процес був діагностований після проведення проби Манту з 2 ТО ППД-Л, а при флюорографії – у 8 (10,3 %) підлітків. Здебільшого у дітей до 10 років (94,0 %) ТБ легень був первинного, а підлітків – вторинного генезу. Первинні форми ТБ в контрольній групі спостерігали в 1,6 рази частіше, ніж в основній (66,7 % проти 40,3 %). Це свідчить про те, що діти в осередках МЛС--ТБІ інфікувались раніше, ніж діти з осередків Ч-ТБ.

Подібна закономірність виявлена у дітей (70) і в підлітків (76) з контакту, які захворіли на ТБ із збереженою чутливістю МБТ до АМБП. Зокрема, більшість дітей та підлітків, хворих на чутливий туберкульоз легень (Ч-ТБЛ), також були виявлені при зверненні до лікаря загальної медичної мережі (54,3 % дітей і 61,5 % підлітків), при постановці проби Манту з 2 ТО ППД-Л – 34,3 % дітей і 11,8 % підлітків, при флюорографії – 19,7 % підлітків. Порушення у проведенні планової постановки проби Манту з 2 ТО ППД-Л до захворювання на МЛС/РИФ-ТБ встановлено у 25 (22,4 %) із 67 дітей та 21 (28,2 %) із 78 підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ).

При вивченні вікової структури дітей, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень (МЛС-ТБЛ) встановлено, що більше, ніж половина дітей були у віці від 1 до 4 років (59,6 %), у контрольній – в 1,9 рази менше (31,4 %, $p < 0,05$). Слід зазначити, що дітей до року було в 4,7 рази більше (23,8 % проти 5,0 %, $p < 0,001$), а у віці 1-2 роки – в 1,7 рази більше (25,4 % проти 15,0 %, $p < 0,05$, (рис.3.1).

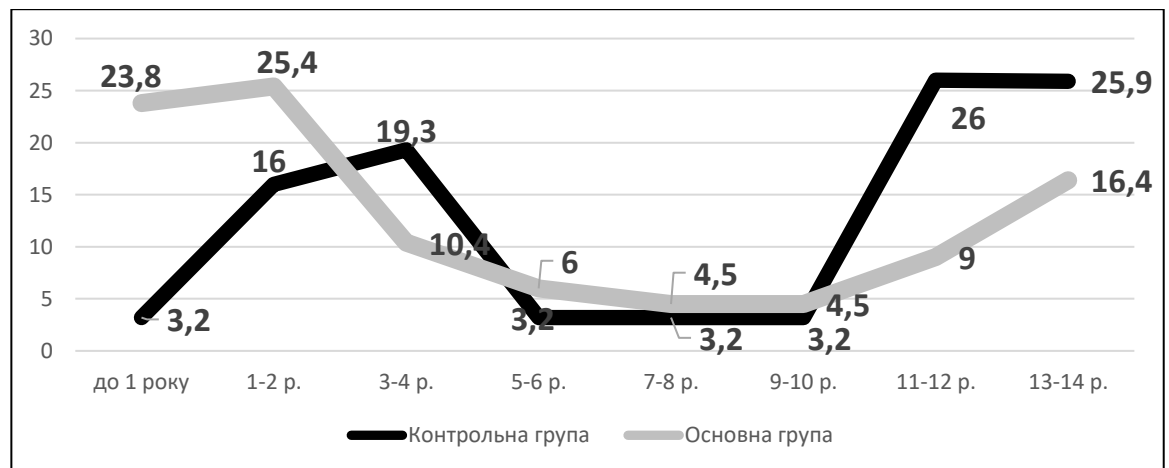


Рис. 3.1. Вікова структура обстежених дітей (%)

Вікова структура підлітків була наступною: більше половини (52,5 %) підлітків основної групи були у віці в 17 років, 10,3 % припадало на 15 років, 37,2 % – на 16 років. У контрольній групі розподіл захворілих у

згаданих вікових категоріях (15,16,17 років) практично був рівним (рис 4). У контрольній групі у 2,5 рази частіше захворювали підлітки у віці 15 років і в 1,4 рази – в 17 років (рис.3.2).

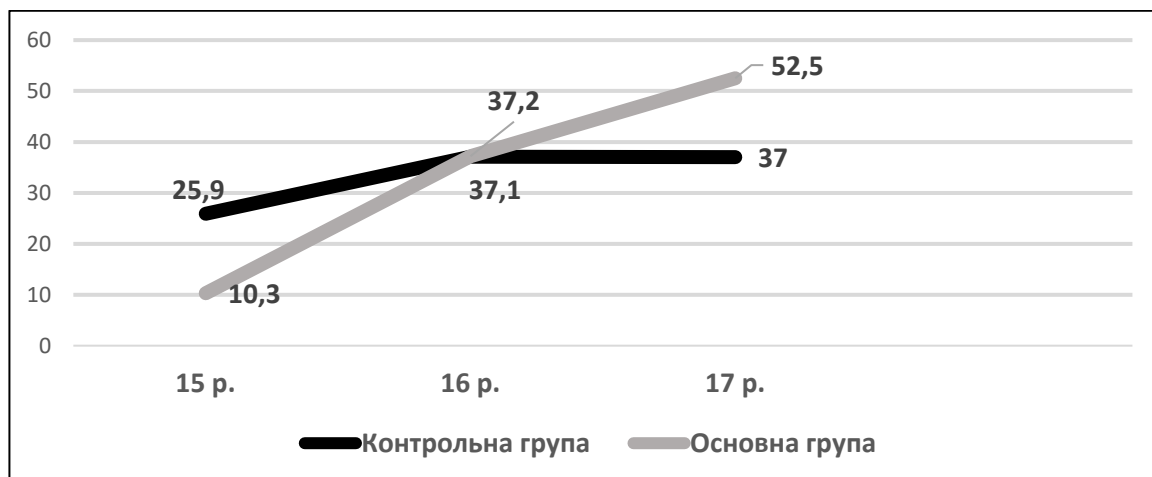


Рис. 3.2. Вікова структура підлітків (%)

Майже у половини дітей основної групи (30 дітей – 44,8 %) специфічний процес починався гостро, у вигляді плевропневмонії або гострої респіраторної інфекції, проте безсимптомний перебіг спостерігали 2,4 рази рідше, ніж торпідний (16,3 % проти 38,8 %, $\chi^2 = 3,5$ $p < 0,05$, рис.3.3).

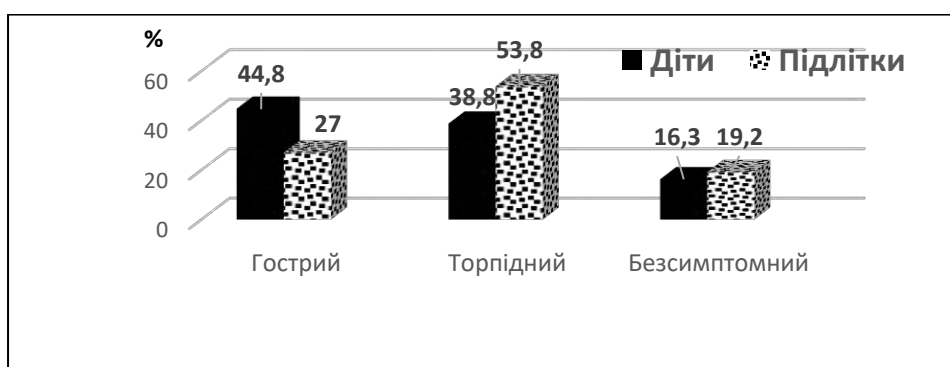


Рис. 3.3 Характер перебігу специфічного процесу у дітей і підлітків з осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (%)

У контрольній групі дітей, хворих на Ч-ТБЛ, в 1,6 рази рідше спостерігали гострий перебіг (28,6 % проти 44,8 %, $\chi^2 = 3,1$, $p < 0,05$), проте у

них в 1,5 рази переважав торпідний перебіг (57,1% проти 38,8 %, $\chi^2 = 3,1$, $p < 0,05$), ніж у дітей з основної групи.

У підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, у 2 рази частіше констатували торпідний перебіг, ніж гострий (53,8 % проти 27,0 %, $\chi^2 = 3,4$; $p < 0,05$) і 2,8 рази рідше – безсимптомний (58,3 % проти 19,2%, $\chi^2 = 4,1$; $p < 0,05$). Проте у контрольній групі підлітків констатовано в 2,5 рази більше випадків з торпідним, ніж гострим (61,8 % проти 25,0 %, відповідно, $\chi^2 = 3,6$; $p < 0,01$), і у 4,7 рази – безсимптомним перебігом (61,8 проти 13,2 % $\chi^2 = 5,8$; $p < 0,01$).

При МЛС/РИФ-ТБЛ гострий перебіг процесу спостерігали у 2,0 рази частіше, безсимптомний – в 3,0 рази частіше, а торпідний – в 1,4 рази рідше, ніж при Ч-ТБЛ (рис. 3.4)

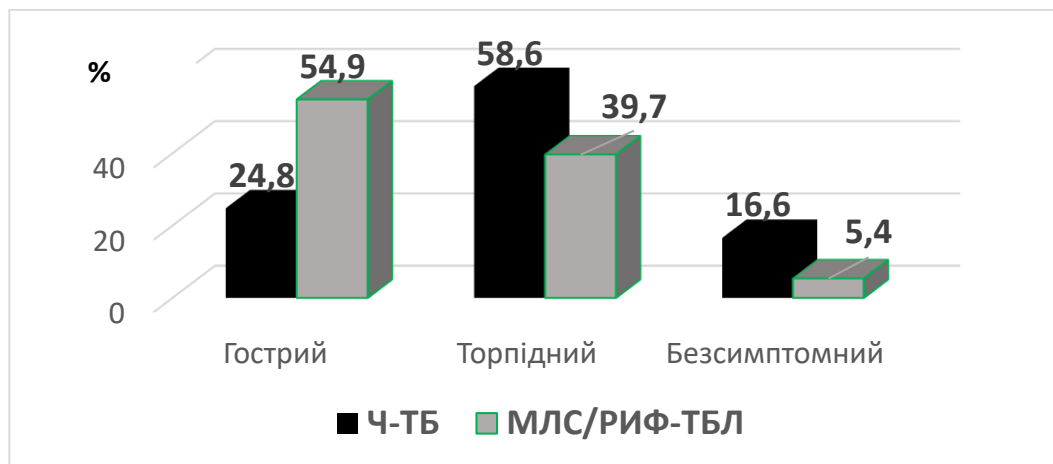


Рис. 3.4 Характер перебігу ТБЛ залежно від чутливості/резистентності збудника (%).

У таблиці 3.1 відображена порівняльна оцінка клінічних симптомів МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей із осередків туберкульозної інфекції залежно від чутливості/стійкості ТБ у джерела інфекції.

Наші дослідження показали, що діти, які хворіли на МЛС/РИФ-ТБ, в 3,8 рази частіше мали скарги на загальну слабкість (основна група), ніж діти, які мали Ч-ТБ органів дихання ($86,6 \pm 0,9$) % проти ($22,8 \pm 1,1$) %, фебрильну температуру тіла ($43,3 \pm 1,1$) % і ($22,8 \pm 0,9$) %, відповідно.

Таблиця 3.1

Клінічна симптоматика МЛС/РИФ-ТБ у контактних дітей

Клінічні ознаки	Основна група дітей (n=67)	Контрольна група дітей (n=70)	p	χ^2
	абс. число (M \pm m) %	абс. число (M \pm m) %		
Скарги мали	58 (86,6 \pm 1,5)	34 (48,6 \pm 1,3)	<0,05	3,1
Загальна слабкість	52 (86,6 \pm 0,9)	16 (22,8 \pm 1,1)	<0,01	3,5
Температура тіла:				
- фебрильна	29 (43,3 \pm 1,1)	16 (22,8 \pm 0,9)	<0,05	3,2
- субфебрильна	52 (77,6 \pm 1,3)	16 (45,7 \pm 1,1)	<0,05	3,2
Схуднення	37 (55,2 \pm 1,2)	16 (22,8 \pm 0,8)	<0,05	
Кашель				
- сухий	22 (32,8 \pm 2,1)	24 (34,3 \pm 1,1)	<0,05	3,1
- вологий	16 (23,9 \pm 2,1)	8 (11,4 \pm 0,7)	>0,05	3,1
Болі в грудній клітці	6 (8,9 \pm 0,6)	8 (11,4 \pm 0,7)	>0,05	
Задишка при фізичному навантаженні	6 (8,9 \pm 0,9)	6 (8,6 \pm 0,7)	>0,05	
Наявність змін при фізикальних методах обстеження	7 (10,4 \pm 0,9)	8 (11,4 \pm 0,7)	>0,05	

Сухий кашель в обох групах констатовано майже з однаковою частотою, проте вологий кашель в 2,1 рази частіше спостерігали в основній групі, ніж в контрольній (28,2 \pm 0,9) % проти (13,2 \pm 0,5) %.

Більшість підлітків основної групи найчастіше скаржились на загальну слабкість (73,1 \pm 1,1) %, фебрильну температуру (64,1 \pm 1,2) %, сухий кашель (35,9 \pm 1,1) % та схуднення (28,2 \pm 0,9) % (табл.3.2).

При порівняльній оцінці клініки у дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий ТБ легень (МЛС/РИФ-ТБЛ, основна група) встановлено, що діти частіше скаржились на загальну слабкість, фебрильну і

субфебрильну температуру, схуднення і болі в грудній клітці, ніж підлітки (табл.3.3).

В основній групі стан середньої важкості констатували у 20 (29,8 %) дітей і тяжкої – у 35 (52,2 %) дітей. Важкі розповсюджені форми ТБ діагностували у 33 (49,3%) дітей основної групи, а в контрольній групі – 2,5 рази рідше (20,0 %, проти 49,3 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.2

Клінічна симптоматика МЛС/РИФ-ТБ у контактних підлітків

Клінічні ознаки	Основна група підлітків (n=78)	Контрольна група (n=76)	p	χ^2
	абс. число (M±m) %	абс. число (M±m) %		
Скарги мали	57 (73,1±1,1)	37 (48,7±1,5)	<0,05	3,2
Загальна слабкість	57 (73,1±1,2)	37 (48,7±2,0)	<0,05	3,2
Температура тіла:				
- фебрильна	19 (24,4±1,1)	8 (10,5±1,0)	<0,05	3,1
- субфебрильна	50 (64,1±1,2)	29 (38,2 ± 1,1)	<0,05	3,1
Схуднення	22 (28,2±0,9)	7 (9,2 ± 0,7)	<0,05	
Кашель				
- сухий	28 (35,9±1,1)	25 (32,9 ± 1,1)	>0,05	
- вологий	22 (28,2±0,9)	10 (13,2 ± 0,5)	>0,05	
Болі в грудній клітці	15 (19,2±0,6)	7 (9,2 ± 0,7)	<0,05	3,2
Задишка при фізичному навантаженні	15 (19,2±0,9)	11 (14,5±0,7)	>0,05	
Наявність змін при фізикальних методах обстеження	8 (10,3±0,9)	5 (6,6 ± 0,7)	>0,05	

Розповсюджені форми ТБ спостерігали у 47 (60,3 %) підлітків, проте стан середньої важкості і важкий констатували в 1,5 рази рідше, ніж у дітей за

рахунок пізнього виявлення специфічного процесу як у дітей, так і підлітків. В основній групі померло 8 (11,9 %) дітей і 5 (6,4 %) підлітків.

Таблиця 3.3

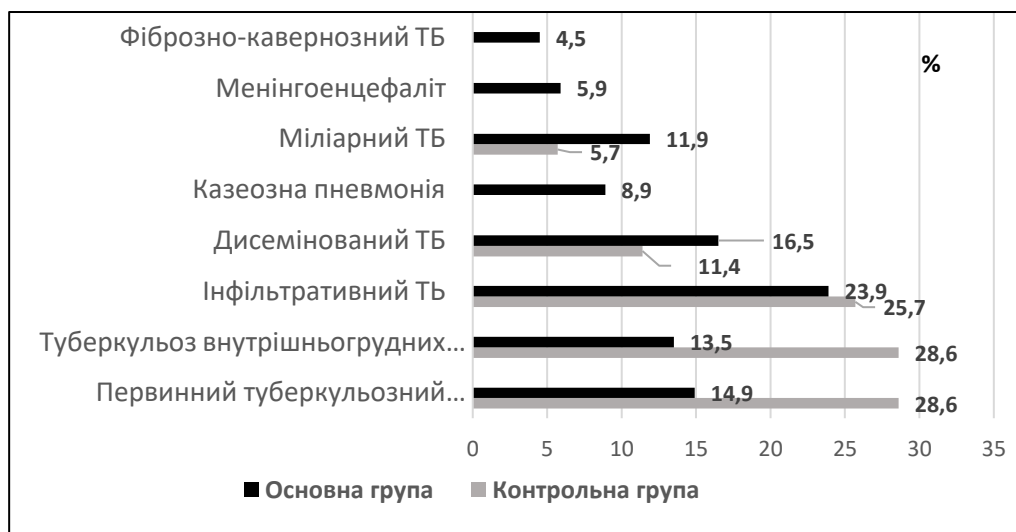
Порівняльна оцінка клінічних симптомів у дітей і підлітків основної групи

Клінічні ознаки	Основна група дітей (n=67)	Основна група підлітків (n=78)	p	χ^2
	абс. число (M±m) %	абс. число (M±m) %		
Скарги мали	58 (86,6±1,5)	57 (73,1±1,1)	>0,05	
Загальна слабкість	52 (86,6±0,9)	57 (73,1±1,2)	>0,05	
Температура тіла: - фебрильна - субфебрильна	29 (43,3±1,1) 52 (77,6±1,3)	19 (24,4±1,1) 50 (64,1±1,2)	>0,05 >0,05	
Схуднення	37 (55,2±1,2)	22 (28,2±0,9)	<0,05	$\chi^2 = 3,4$
Кашель - сухий - вологий	22 (32,8±2,1) 16 (23,9±2,1)	28 (35,9±1,1) 22 (28,2±0,9)	>0,05 >0,05	
Болі в грудній клітці	6 (8,9±0,6)	15 (19,2±0,6)	<0,05	$\chi^2 = 3,1$
Задишка при фізичному навантаженні	6 (8,9±0,9)	15 (19,2±0,9)	<0,05	$\chi^2 = 3,1$
Наявність змін при фізикальних методах обстеження	7 (10,4±0,9)	8 (10,3±0,9)	>0,05	

З метою вивчення рентгенографічних особливостей ТБ проводили наступні обстеження: оглядову рентгенограму у прямій та бокових проекціях органів грудної клітки і комп'ютерну томографію органів грудної клітки.

Розподіл хворих за клінічними формами представлено на рис. 3.5. Як свідчать дані рис. 3.5, фіброзно-кавернозний ТБЛ (3 – 4,5 %), ТБ легень і ЦНС (4 – 5,9 %), казеозну пневмонію (8 – 11,9%) спостерігали лише

у дітей з основної групи, а в контрольній групі такі форми ТБ були відсутні. В основній групі дітей переважали інфільтративна (16 – 23,9 %) і дисемінована (11 – 16,5 %) форми специфічного процесу. Класичні форми первинного ТБ у вигляді первинного туберкульозного комплексу і ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів діагностували відповідно в 1,9 та 2,1 рази частіше у дітей контрольної групи, ніж основної.



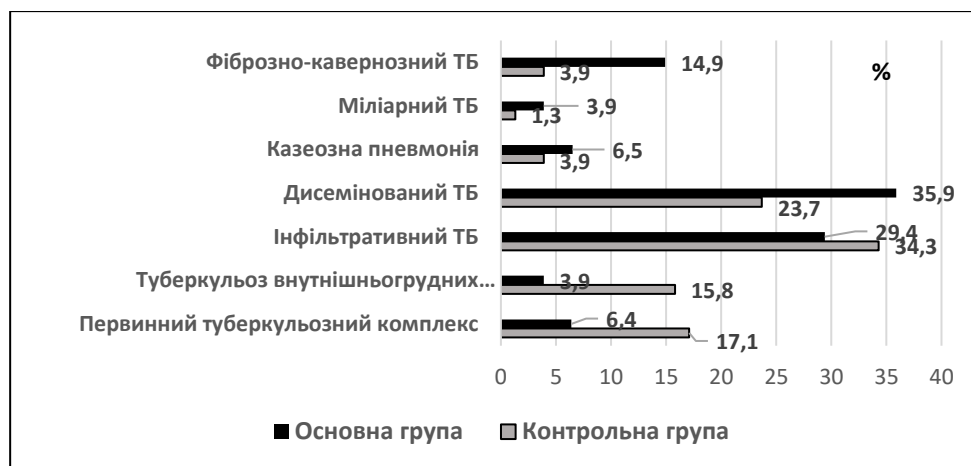
Примітка: ТБ – туберкульоз.

Рис.3.5 Клініко-рентгенологічні форми туберкульозу легень у дітей залежно від чутливості/резистентності МБТ до АМБП (%)

При проведенні комп'ютерної томографії (КТ) первинний туберкульозний комплекс характеризувався наявністю запального інфільтрату в легеневій тканині, збільшенням регіональних лімфатичних вузлів і зони перибронхо-васкулярних змін між потовщеною ділянкою і коренем легені. У дітей з основної групи більш вираженим був легеневий афект, який займав сегмент або частку. У обох обстежених групах дітей за інтенсивністю і масивністю патологічних змін переважав легеневий компонент над вузловим. Явна гіперплазія бронхопульмональних лімфатичних вузлів відмічена у 40 (59,7 %) дітей, у 27 (40,3 %) констатовані умовні (непрямі) рентгенологічні ознаки, які свідчили про збільшення регіональних

лімфатичних вузлів (розширення кореня, його інфільтрація, порушення структури та чіткості зовнішніх контурів).

З метою виявлення патологічних змін в корені нами проводилась комп'ютерна томографія у 12 (17,9 %) дітей основної групи. ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів у 50 (75,0 %) дітей характеризувався однобічним ураженням вузлів, найчастіше – бронхопульмональних і трахеобронхіальних, рідше процес був двобічний. При комп'ютерній томографії ознаки однобічної гіперплазії лімфатичних вузлів визначали у 52 (77,6 %) випадках, а у решти – двобічна гіперплазія внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (15 – 22,4 %). При підозрі на малу форму ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (ВГЛВ) призначали комп'ютерну томографію з контрастом у 12 (17,9 %) дітей основної групи. Малі форми ТБ ВГЛВ 2 рази частіше діагностували у дітей контрольної групи, ніж основної.



Примітка: ТБ – туберкульоз.

Рис. 3.6 Клініко-рентгенологічні форми ТБ легень у підлітків залежно від чутливості/резистентності МБТ до АМБП (%)

При порівняльній оцінці клінічних форм ТБЛ у підлітків, залежно від чутливості/резистентності встановлено, що в основній групі (рис. 3.6) у 3,8 рази частіше спостерігали фіброзно-кавернозний ТБЛ (14,9 % проти

3,9 %, $p < 0,01$), міліарний ТБ – в 3,0 рази частіше (3,9 % проти 1,3 %, $p < 0,01$), казеозну пневмонію – в 1,7 рази (6,5 % проти 3,9 %, $p < 0,05$), дисемінований ТБЛ – в 1,5 рази (35,9 % проти 23,7 %) частіше, ніж у контрольній групі.

Інфільтративний ТБЛ спостерігали майже з однаковою частотою як в основній, так і в контрольній групах. У більшості підлітків (65 ÷ 83,3 %) ТБ легень був вторинного генезу ($p < 0,001$).

У підлітків, на відміну від дітей, первинний туберкульозний комплекс діагностували у 14 (18,4 %) випадках у контрольній групі і у 6 (6,8 %) – в основній ($p < 0,01$). У підлітків основної групи найчастіше діагностували дисемінований ТБ легень (ТБЛ 28 – 35,9 %), інфільтративний ТБЛ (23 – 29,4 %) і фіброзно-кавернозний ТБЛ (11 – 14,9 %), інші форми спостерігались вірогідно рідше. У контрольній групі у підлітків також переважала інфільтративна (26 – 34,3 %) і дисемінована форми ТБЛ (17 – 23,7 %). Дані про ускладнення в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Частота і характер специфічних та неспецифічних ускладнень
у обстежених дітей**

Характер прогресування	Туберкульоз, діти				p
	контрольна (70 хворих)		основна (67 хворих)		
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Міліарний ТБ	4	5,9	8	11,9	<0,05
Туберкульозний менінгіт	4	5,9	6	8,9	<0,05
ТБ легень і кісток	-	-	4	5,9	
ТБ мезентеріальних лімфатичних вузлів	-	-	5	7,4	
ТБ периферичних та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	8	11,4	7	10,4	>0,05
Ексудативний плеврит	6	8,6	9	13,4	<0,05
Ателектаз легень	2	2,9	4	5,9	<0,05
Бронхогенний відсів	2	2,9	5	7,4	<0,05
Дихальна недостатність	2	2,9	6	8,9	<0,05
Всього	28	40,0	54	80,1	<0,05

Примітка: ТБ- туберкульоз.

Клінічні дослідження показали (табл. 3.4), що у більшості контактних дітей (54 – 80,1 %) із осередків МЛС/РИФ-ТБІ легень спостерігали ускладнений перебіг специфічного процесу в легенях по типу генералізованого ТБ з ураженням легень і інших органів: міліарний ТБ (8 – 11,9 %), менінгіт (6 – 8,9 %), абдомінальний ТБ (5 – 7,4 %), ТБ периферичний лімфатичних вузлів (7 – 10,4 %) і ТБ легень і кісток (4 – 5,9 %). Прогресування специфічного процесу у дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, відбувалось як гематогенним, так і лімфогенним шляхом.

Таблиця 3.5

**Частота і характер специфічних та неспецифічних ускладнень
у обстежених підлітків**

Характер ускладнень	Контрольна група (n-76)		Основна група (n-78)		p
	абс.число	%%	абс.число	%%	
Міліарний ТБ	1	1,3	5	6,4	<0,01
ТБ легень і ЦНС			2	2,5	
Ексудативний плеврит	4	5,2	5	6,4	>0,05
ТБ периферичний лімфатичних вузлів	1	1,3	4	5,1	<0,01
Бронхогенний відсів	7	9,2	9	11,5	>0,05
Кровохаркання	2	2,6	7	8,9	<0,05
Дихальна недостатність	3	3,9	5	6,4	<0,05
Неспецифічний ендобронхіт	2	2,6	8	10,3	<0,05
Бронхообструктивний синдром	2	2,6	2	2,6	>0,05
Разом	22	28,9	47	60,3	<0,05

При цьому частіше спостерігали міліарний ТБ (6,4 % проти 1,3 %, $p < 0,01$), ТБ периферичних лімфатичних вузлів (5,1 % проти 1,3 %, $p < 0,01$), бронхогенний відсів (11,5 % проти 9,2 %, $p > 0,05$), кровохаркання (8,9 % проти 2,6 %, $p < 0,05$), неспецифічний ендобронхіт (10,3 % проти 2,6 %, $p < 0,05$), дихальну недостатність (6,4 % проти 3,9%, $p < 0,05$), ніж у хворих контрольної групи.

Порівняльна характеристика специфічних і неспецифічних ускладнень дітей і підлітків основної групи показала, що у дітей в 1,3 рази частіше діагностується ускладнений перебіг специфічного процесу, ніж у підлітків (80,1 % проти 60,3 %, $p > 0,05$, табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Порівняльна характеристика специфічних і неспецифічних ускладнень дітей і підлітків основної групи

Характер ускладнень ТБ	Діти (n-67)		Підлітки (n-78)		p
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Міліарний ТБ	8	11,9	5	6,4	<0,05
ТБ легень і ЦНС	6	8,9	2	2,5	<0,01
Плеврит	9	13,4	5	6,4	<0,05
Абдомінальний ТБ	5	7,4			
ТБ периферичний лімфатичних вузлів	7	10,4	4	5,1	<0,05
ТБ легень і кісток	4	5,9			
Ателектаз легень	4	5,9			
Бронхогенний відсів	5	7,4	9	11,5	<0,05
Кровохаркання			7	8,9	
Дихальна недостатність	6	8,9	5	6,4	<0,05
Неспецифічний ендобронхіт			8	10,3	
Бронхообструктивний синдром			2	2,6	
Разом	54	80,1	47	60,3	<0,05

Отже, у контактних дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ перебігав набагато важче із значними ускладненнями специфічного процесу, ніж у хворих, які мали чутливий туберкульоз легень

Порівняльний аналіз клініко-рентгенологічних даних (табл. 3.7) у контактних дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, показав, що як у дітей, так і у підлітків переважали генералізовані форми туберкульозу (міліарний ТБ, дисемінований ТБ, фіброзно-кавернозний ТБЛ).

Дослідження показали, що у 16 (23,9 %) із 67 дітей основної групи, при інфільтративному ТБ процес локалізувався у верхніх частках легень, при цьому у більшості (23 – 60,5 %) – справа і у 18 (39,8 %) – зліва.

Подальші обстеження показали, що інфільтративну форму ТБЛ спостерігали у 21 (26,9 %) підлітка основної групи і у 26 (34,2 %) – контрольної.

У більшості підлітків як в контрольній (70,9 %), так і в основній (64,9 %) групах інфільтративний ТБЛ локалізувався у правій легені. У підлітків в 2,1 рази частіше відзначали двобічність процесу за рахунок бронхогенного відсіву, ніж у дітей (42,3 % проти 20,5 %, $p < 0,05$).

При клініко-рентгенологічному обстеженні казеозна пневмонія була діагностована у 6 (6,9 %) із 78 підлітків, хворих МЛС/РИФ-ТБ (основна група) і вірогідно рідше у контрольній групі (3,9 %, $p < 0,01$). Затемнення у 3 (60,0 %) із 5 випадків було у вигляді розповсюдженого інфільтрату, який охоплював цілу верхню частку правої легені (лобіт), у 2 (40,0 %) – верхню частку лівої легені. Корені легень були не структурні у 3 (42,9 %) пацієнтів за рахунок інфільтрації і у 4 (57,1 %) – за рахунок тяжистості. У всіх хворих на казеозну пневмонію, при наявності мультирезистентних штамів МБТ, виявлені деструкції в легенях, при цьому деструкції частіше були множинними.

Дисемінований ТБ легень у дітей, хворих МЛС/РИФ-ТБ, спостерігали в 1,4 рази частіше, ніж у дітей, хворих на ЧТБ (16,5 % проти 11,4 %). Деструктивні зміни також в 1,2 рази частіше виявляли у пацієнтів основної групи (62,1 %), ніж контрольної – 50,0 %, ($p > 0,05$). Проте, у дітей,

хворих на МЛС/РИФ-ТБ, в 3,1 рази рідше констатували дисемінований ТБ легень, ніж у підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ(11,4 % проти 35,8 %, $p<0,01$).

Таблиця 3.7

**Порівняльна характеристика рентгено-томографічних даних
у контактних дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ**

Клініко-рентгенологічні форми ТБЛ	Діти з основної групи (n=67)		Підлітки з основної групи (n=78)		p
	абс. число	%%	абс. число	%%	
Первинний туберкульозний комплекс	10	14,9	5	6,4	<0,01
ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	9	13,5	3	3,9	<0,01
Інфільтративний ТБ	16	23,9	23	29,4	>0,05
Казеозна пневмонія	6	8,9	5	6,5	>0,05
Дисемінований ТБ	11	16,5	28	35,9	<0,01
Міліарний ТБ	8	11,9	3	3,9	<0,01
ТБ легень і ЦНС	4	5,9	-	-	-
Фіброзно-кавернозний ТБ	3	4,5	11	14,9	<0,001
Разом	67	100,0	78	100,0	

Дисемінований ТБ у більшості хворих візуалізувався у вигляді поліморфних зливних вогнищ (72,9 % – у дітей і в 79,9 % – підлітків). У підлітків основної групи в 1,4 рази частіше, ніж у контрольній групі (55,3 % проти 38,4 %, $p>0,05$), дисемінація спостерігалась у вигляді дрібних вогнищ з нечіткими контурами. У хворих на МЛС/РИФ-ТБ у 1,8 рази частіше констатували тотальну дисемінацію, ніж у контрольній (52,2 % проти 28,5 %, $p<0,05$).

Фіброзно-кавернозний ТБ легень був діагностований у 3 (4,5 %) із 67 дітей і у 11 (14,9 %, $p < 0,01$) із 78 підлітків основної групи. Отже, у підлітків в 4,7 рази частіше виявляли цю форму, ніж у дітей.

Таблиця 3.8

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

Клінічні форми	Контрольна група (70 дітей, хворих на Ч-ТБЛ)			Основна група (67 дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ)		
	всього хворих	деструкція +		всього хворих	деструкція +	
		абс.ч.	%		абс.ч.	%
Первинний туберкульозний комплекс	20 (28,6 %)	4	28,6	10 (14,9 %)*	7	70,0 *
ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	20 (28,6 %)	-	-	9 (13,5 %)*	1	7,7
Казеозна пневмонія	-	-	-	6 (8,9 %)	5	83,3
Інфільтративний ТБ	18 (25,7 %)	1	20,0	16 (23,9 %) *	6	37,5 *
Дисемінований ТБ	8 (11,4 %)	1	25,0	11 (16,5 %)	7	63,6 *
ТБ легень і ЦНС	-	-	-	4 (5,9 %)	-	
Міліарний ТБ	4 (5,7 %)			8 (11,9 %)		
Фіброзно- кавернозний ТБ	-	--		3 (4,5 %)	3	100,0
Всього	70	6	17,1	67	29	43,3*

Примітки: Деструкція + – наявність порожнини розпаду.

При МЛС-ТБ легень у контактних дітей в 2,5 рази частіше виявляли деструктивні зміни в легенях, ніж у контрольній групі (29 – 43,3 % проти 6 – 17,1%, $p < 0,05$), (табл. 3.8). У підлітків основної групи

деструкції спостерігали в 1,6 рази частіше, ніж в контрольній (55 –70,5 %) проти (29 – 43,3 %, $p<0,05$), (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

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

Клінічні форми	Контрольна група (76 підлітків, хворих на Ч-ТБЛ)			Основна група (78 підлітків, хворих дітей на МЛС/РИФ-ТБ)		
	всього	деструкція +		всього	деструкція +	
	хворих	абс.ч.	%	хворих	абс.ч.	%
Первинний туберкульозний комплекс	8 (10,5 %)	3	37,5	5 (6,4 %)*	3	60,0 *
Казеозна пневмонія	3 (3,9 %)	3	100	5 (6,5 %)	5	100,0
Інфільтративний ТБ	61 (80,3 %)	15	24,5	23 (29,4 %)*	15	65,2 *
Дисемінований ТБ	17 (22,3 %)	5	29,4	28 (35,9 %)	21	75,0 *
Міліарний ТБ	1 (1,3 %)	-	-	3 (3,9 %)	-	-
Фіброзно-кавернозний ТБ	3 (3,9 %)	3	100	11 (14,9 %)	11	100
Всього	76	29	38,1	67	55	70,5*

При аналізі частоти і характеру деструктивних змін у дітей та підлітків хворих на МЛС/РИФ-ТБ легень (табл.3.10) встановлено, що у дітей 2,0 рази частіше спостерігали наявність малих порожнин розпаду (92,3 % проти 45,4 %, $p<0,05$), ніж у підлітків, в той же час у підлітків виявляли великі за

розміром деструкції в легенях (25,5 %), множинні спостерігали в 3,7 разів частіше, ніж у дітей (29,1 % проти 7,7 %, $p < 0,01$). При цьому, у підлітків з основної групи в 1,8 разу переважали порожнини діаметром до 2 см, ніж понад 2 см (45,4 % проти 25,5 %, $p < 0,05$). Множинних порожнин розпаду в підлітків основної групи було у 3,7 разу більше, ніж у дітей, хворих МЛС/РИФ-ТБ (29,1 % проти 7,7 %, $p < 0,001$).

Таблиця 3.10

**Частота і характер деструктивних змін у дітей та підлітків
хворих на МЛС/РИФ-ТБ**

Розмір деструкції	Основна група дітей (n = 67)		Основна група підлітків (n =78)		p
	Частота деструкцій в дітей із основної групи		Частота деструкцій в підлітків основної групи		
	абс. ч.	(M ± m) %	абс. ч.	(M ± m) %	
Величина каверни у діаметрі: – до 2,0 см	24	92,3	25	45,4	<0,05
– від 2,1 до 4,0 см	-	-	14	25,5	
Множинні каверни	2	7,7	16	29,1	<0,01
Всього з деструкціями	26	38,8	55	70,5	<0,05

Нажаль більшість хворих дітей і підлітків, хворих на ТБ, із контакту (65,6 % і 61,5 %) були виявлені за зверненням до сімейних лікарів. В основній групі стан середньої тяжкості констатували у 24 (35,8%) дітей, тяжкий – у 31 (46,3 %). Розповсюджені форми ТБ спостерігали як у дітей (44,7 %), так і у підлітків (59,0%), проте стан середньої важкості і тяжкий констатовано у підлітків в 1,3 рази рідше, ніж у дітей. В осередках МЛС-ТБЛі понад третина

дітей (35,8 %) не була вакцинована у пологовому будинку і контактним не призначалась хіміопрофілактика.

3.2 Характер медикаментозної резистентності МБТ у контактних дітей/підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз

У діагностиці МЛС-ТБЛ особливої уваги заслуговують мікробіологічні дослідження, які дозволяють своєчасно виділити, ідентифікувати та визначити чутливість *M. tuberculosis* (МБТ) до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). На сьогодні особливо актуальними є методи швидкої ідентифікації медикаментозної чутливості МБТ за допомогою молекулярно-генетичних методів. Збільшення доступності молекулярно-генетичної діагностики МЛС-ТБЛ, її удосконалення, потенційно сприятиме ранньому виявленню множинної лікарської стійкості (МЛС) у дітей і підлітків та джерела інфекції [15, 16, 32, 203, 211, 228].

Комплексне мікробіологічне дослідження проведено у 145 дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ (основна група) і у 146-хворих на Ч-ТБЛ (контрольна група), а також у 102 дорослих хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ), які стали джерелом інфікування у дітей/підлітків.

Мікробіологічне обстеження захворілих дітей із контакту показало, що 42,7 % осіб не були бактеріовиділювачами, але враховуючи те, що вони проживали в осередках множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ), були віднесені до групи ризик мультирезистентного туберкульозу легень (РМР-ТБЛ) легень. У 35 (52,3 %) дітей було діагностовано множинний лікарсько-стійкий ТБЛ (МЛС-ТБЛ) з рифампіцин-резистентним ТБЛ (РИФ-ТБЛ), а пре-ШЛС-ТБЛ – у 14 (5 %) дітей (рис 3.7).

В той же час, у підлітків виявляли в 5,7 рази частіше МЛС/РИФ-ТБЛ, ніж РМР-ТБЛ (73,1 % проти 12,8 %, $p < 0,001$), МЛС/РИФ-ТБЛ у підлітків виявляли у 1,4 рази частіше (73,1 % проти 52,3 %, $p < 0,05$), (рис. 3.6), ніж у дітей, а РМР-ТБ – в 3,3 рази частіше у дітей, ніж підлітків ($p < 0,01$). Широка

резистентність в 2,8 рази частіше констатовано у підлітків, ніж у дітей (14,1 % проти 5,0 %, $p < 0,01$).

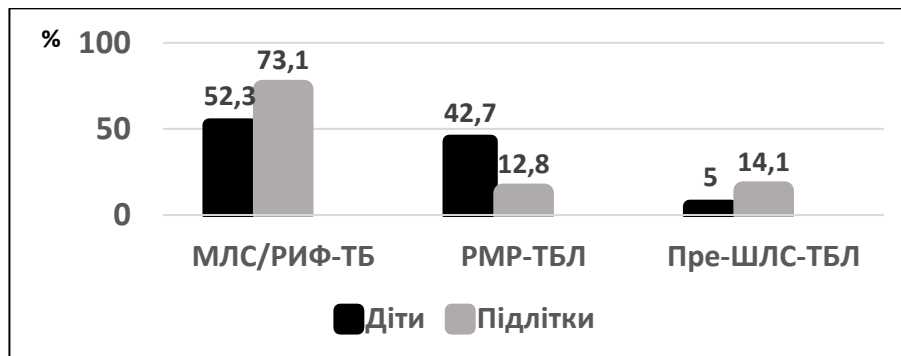


Рис 3.7 Результати тесту медикаментозної чутливості МБТ до АМБП у дітей і підлітків основної групи (%)

У дітей, порівняно з підлітками, в 2,7 рази частіше констатували резистентність до комбінації HR (25 % проти 9,1 %, $p > 0,01$), в 1,8 рази – HRE (10,0 % проти 5,6 %, $p > 0,05$), в 3,5 рази до HRS (20,0 % проти 5,6 %, $p > 0,01$) і в 2,7 рази рідше – до HRESZ (5,0 % і проти 13,6 %, $p > 0,01$) та в 1,6 рази рідше – до HRES (40,0 % і 66,1 %, $p > 0,05$, рис. 3.8).

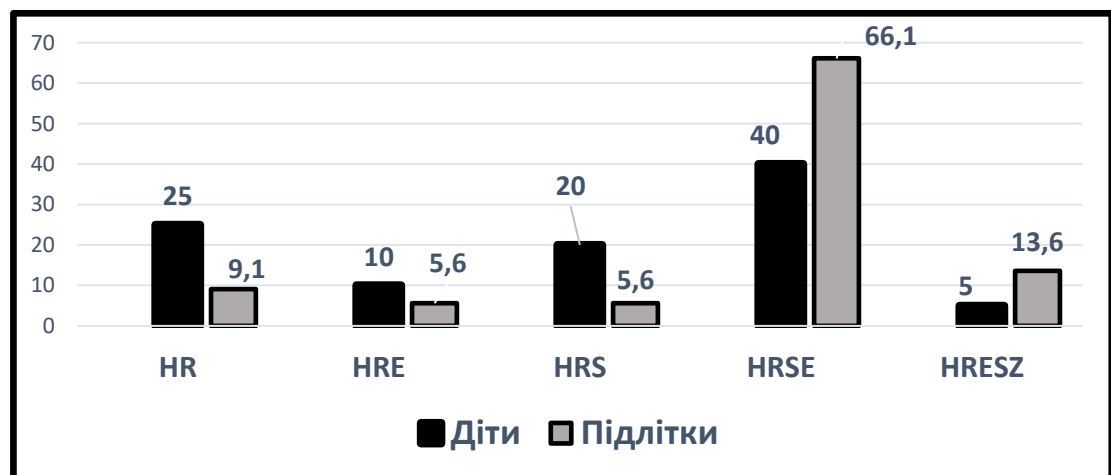


Рис 3.8 Профіль резистентності штамів МБТ у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ (в %)

У підлітків резистентність до препаратів II ряду спостерігали в 2-3 рази частіше, ніж у дітей. При цьому вірогідно частіше констатували стійкість до аміноглікозидів і офлоксацину, рідше до інших препаратів II ряду (рис 3.9).

Таким чином, як у дітей, так і у підлітків інтенсивність, бактеріовиділення більша при наявності МЛС/РИФ-ТБ, ніж при Ч-ТБЛ. В осередках мультирезистентної інфекції було встановлено майже повний збіг характеру стійкості МБТ у дітей з джерелом інфекції. Однак у підлітків найчастіше резистентність МБТ констатована до комбінації HRSE (66,1 %), HRESZ (13,6 %), на відміну від дорослих і дітей.

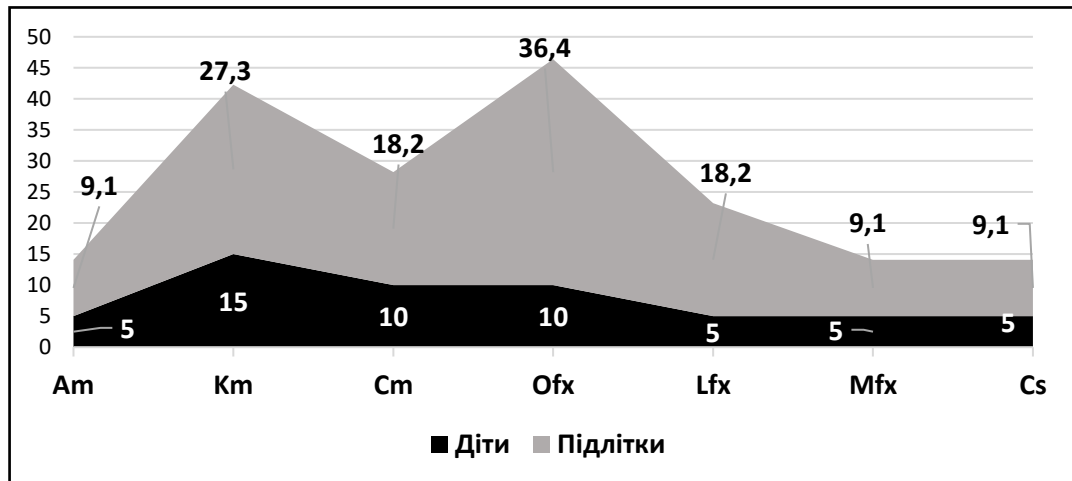


Рис. 3.9 Частота резистентності у дітей і підлітків до протитуберкульозних препаратів II ряду (%).

Більшість дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, із контакту (65,6 % і 61,5 %), виявлені при зверненні до сімейних лікарів. При цьому розповсюджені форми ТБ спостерігались як у дітей (44,7 %), так і у підлітків (59,0 %). В осередках МЛС-ТІ понад третина дітей (35,8 %) не була вакцинована у пологовому будинку і контактним не призначалась хіміопрофілактика.

3.3 Структура резистентності МБТ у дорослих, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз, які стали джерелом туберкульозної інфекції

Нами проведено аналіз захворюваності на МЛС-ТБЛ серед дорослого населення Львівської області.

Як свідчать дані рис 3.10, частота виявлення МЛС-ТБЛ серед усього населення України зменшилась в 1,6 рази за період 2015-2020 рр. (від 19,7 до 12,1 на 100 тис. населення), що можна пояснити реформою медицини в Україні, скороченням фтизіатричної служби, зменшенням уваги сімейних лікарів на захворюваність щодо ТБ, через пандемію COVID-19 тощо.

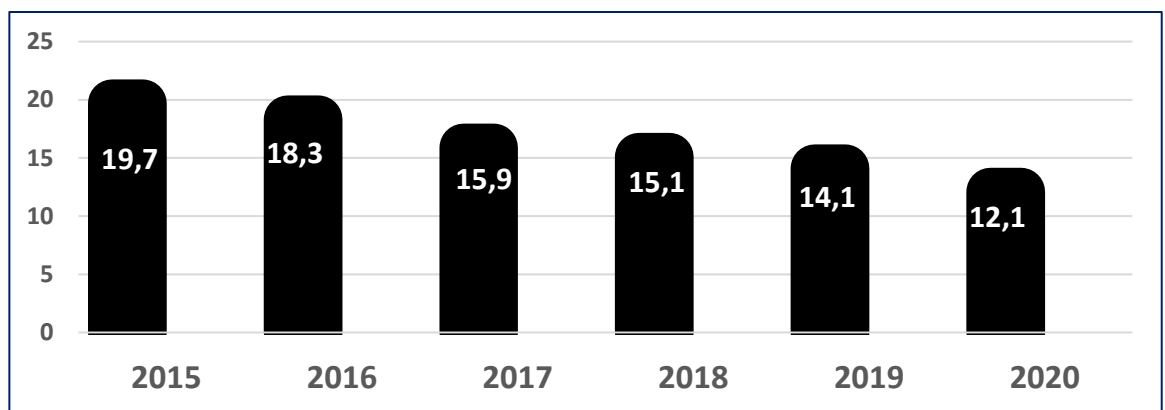


Рис. 3.10 Динаміка захворюваності на МЛС-ТБ серед усього населення України за період 2015-2020 рр.(на 100 тис. нас.)

Слід відмітити, що у порівнянні з 2015 роком питома вага МЛС-ТБЛ за період 2012 -по 2020рр. зменшилась в 1,4 рази (93,7% проти 67,1 %, $p > 0,05$), в той же час вірогідно збільшилась питома вага ТБ з широкої лікарсько- стійкої форми ТБ (рис.3.11).

При вивченні ОМЛС-ТБЛ встановлено, що у дітей і підлітків найчастіше джерелом МБТ був тато (59,8 % випадків), майже в 3 рази рідше – мати (20,0 % випадків, $p < 0,01$), ще рідше дідусь (4,0 %) і бабуся (3,0 %). Діти і підлітки частіше були у постійному родинному контакті (114 хворих – 78,6 %) і, значно рідше, у періодичному родинному контакті (21,4 %, $p < 0,01$).

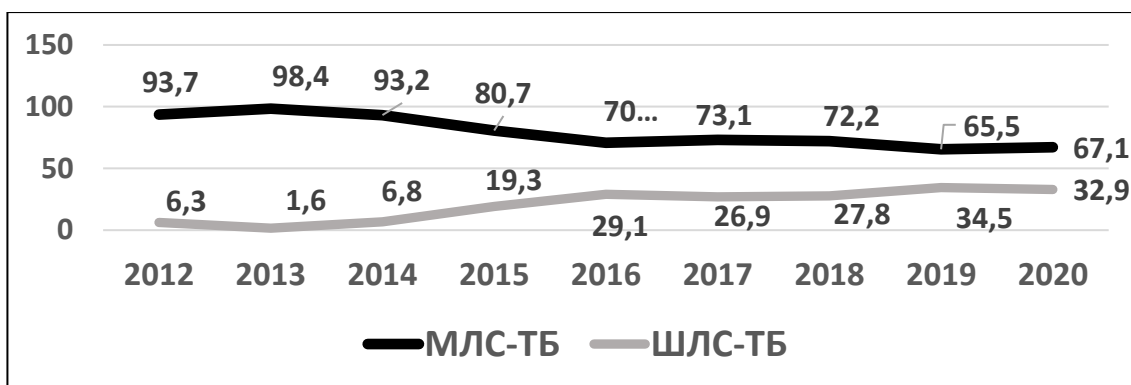


Рис. 3.11. Питома вага МЛС-ТБ і ШЛС-ТБ у джерела інфекції в осередках мультирезистентної туберкульозної інфекції (%)

У дорослих хворих, які стали джерелом інфекції найчастіше діагноз МЛС-ТБЛ був встановлений вперше (47,0 % випадків), ШЛС – при діагностиці рецидиву (33,3 %) і невдачі лікування (34,8 %). Ці дані наведені на рис. 3.12.

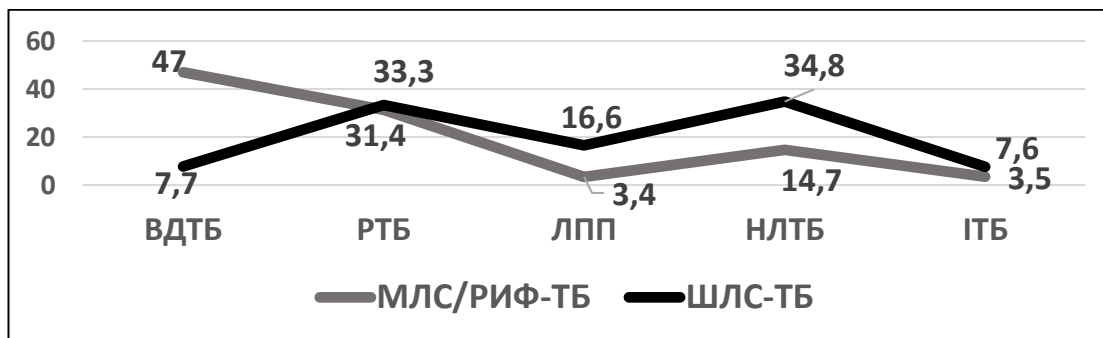


Рис. 3.12 Характеристика випадків у дорослих хворих, які стали джерелом туберкульозної інфекції у дітей і підлітків (%).

Дослідження гендерної структури хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, які стали джерелом збудника інфекції, відображені графічно на рис. 3.13.

У виборці хворих, які підлягали аналізу, переважали чоловіки, яких було у 3,8 рази більше (79,1 %), ніж жінок (20,9 %). Серед жінок найбільша кількість хворих (56,7 %) перебували у віковому проміжку 20-29 років, після 30 років число випадків знижувалося в 8 разів (до 6,6 %). У той же час, чоловіки частіше захворювали у віці понад 30 років (93,1 %, $p < 0,001$) з найвищим піком захворювання у віковій групі- 39-39 років (52,7 %).

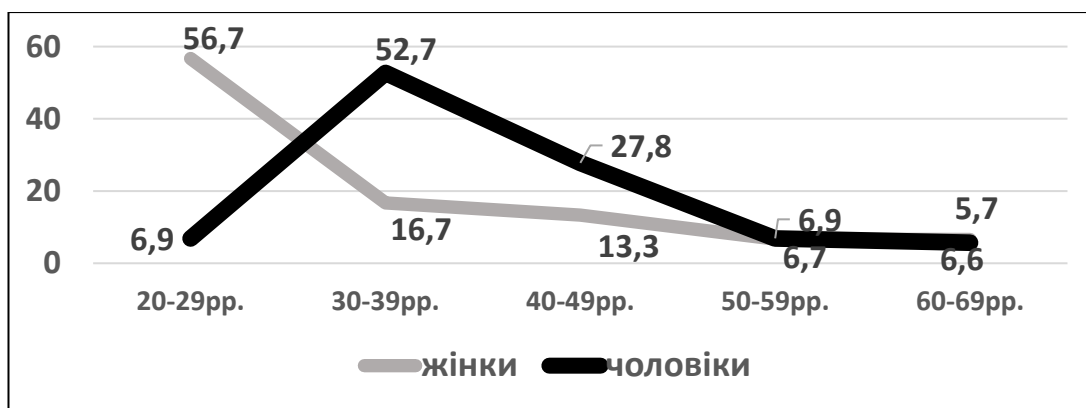


Рис. 3.13 Вікова структура дорослих хворих на МРТБ, які стали джерелом туберкульозної інфекції (%)

При визначенні соціальної структури хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ встановлено високу питому вагу непрацюючих (61,9 %) і осіб, які повернулися з місць позбавлення волі (10,7 %). Ці дані наведені на рис. 3.14.

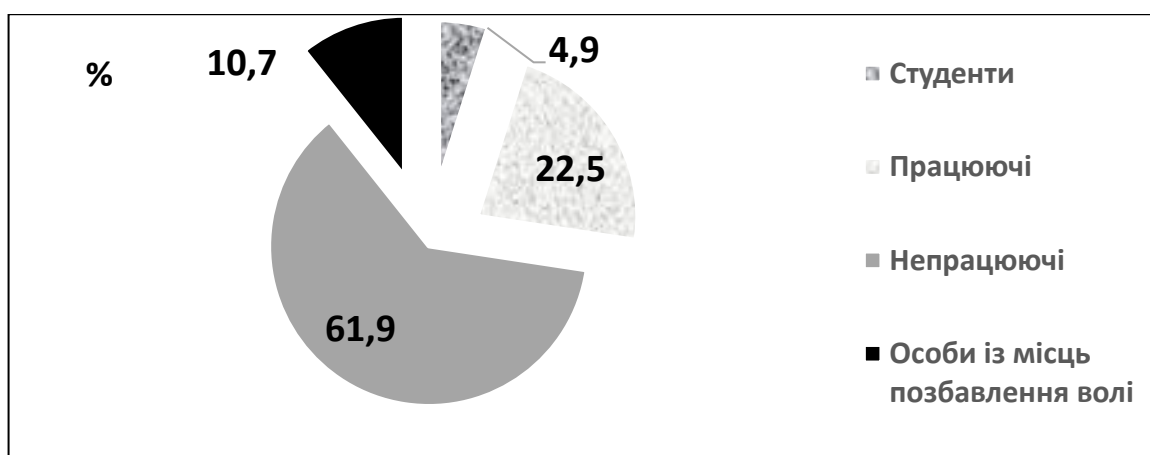


Рис. 3.14 Соціальна структура осіб, які стали джерелом інфекції (%)

При дослідженні профілю резистентності МБТ в ОМЛС-ТБІ було встановлено майже повний збіг характеру стійкості МБТ у дітей з джерелом інфекції. У підлітків, найчастіше, резистентність констатовано до комбінації HRSE (66,1%), HRESZ (13,6%), на відмінно від дорослих і дітей (рис. 3.15).

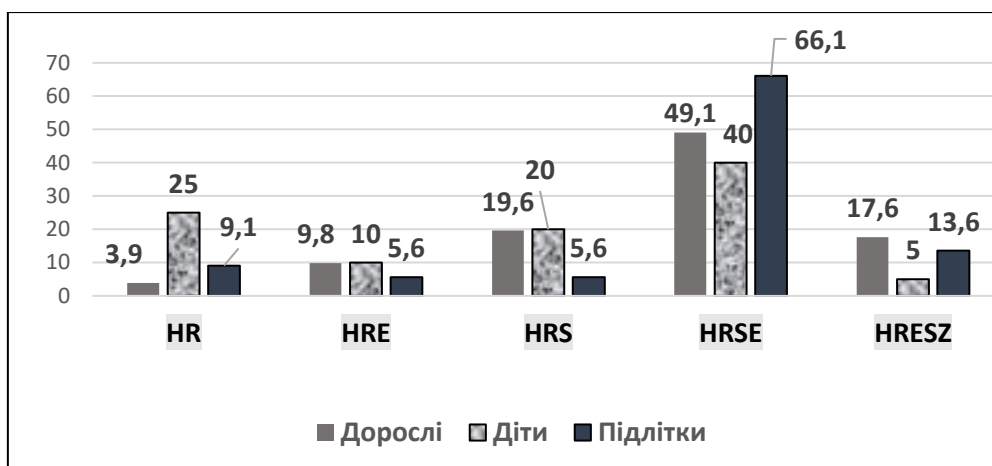


Рис. 3.15 Порівняльна характеристика структури резистентності у дітей, підлітків і дорослих (%).

При вивченні частоти резистентності до препаратів II ряду встановлено, що у дітей найчастіше виявляли стійкість до канаміцину і капреоміцину (Km - 15,05 і Cm по 10,0 %), у підлітків – до канаміцину (27,3 %) і офлоксацину (36,4 %) і майже в 2 рази частіше подібна резистентність констатована у дорослих (рис. 3.16).

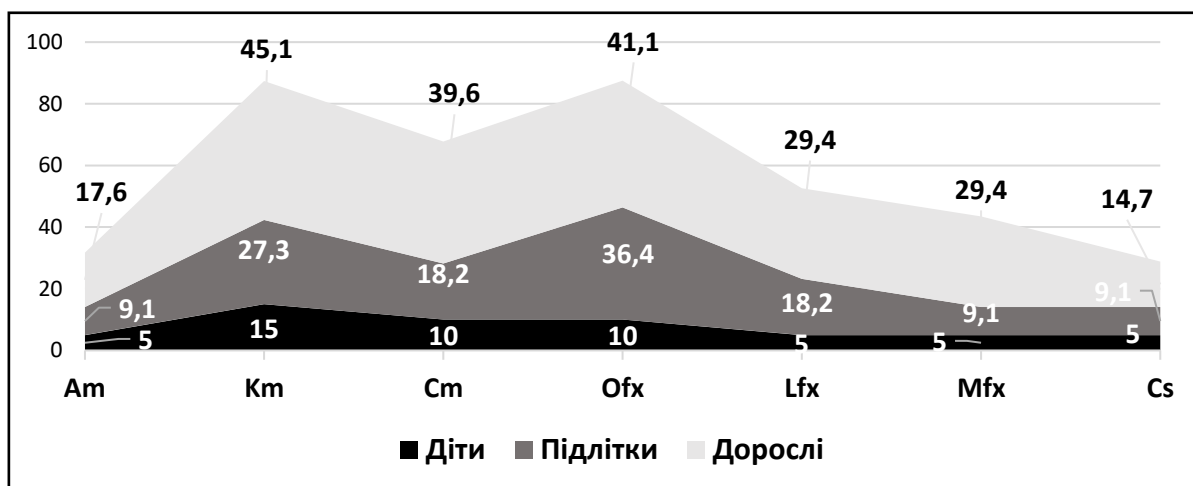


Рис. 3.16 Порівняльна частота резистентності до ПТП II ряду у дітей, підлітків і дорослих-джерела туберкульозної інфекції (%)

Отже, у обстежених дітей, підлітків і дорослих, які стали джерелом туберкульозної інфекції, спостерігали високий висоток частоти резистентності до аміноглікозидів.

Таким чином, при дослідженні профілю резистентності МБТ в осередках МЛС-ТБІ було встановлено майже повне збігання характеру стійкості МБТ у дітей з джерелом інфекції. У підлітків найчастіше резистентність констатовано до комбінації HRSE (66,1%) HRESZ (13,6%), на відміну від дорослих і дітей.

У осередках МЛС-ТБІ найчастіше джерелом МБТ був тато (59,8 % випадків) Діти і підлітки частіше були у постійному родинному контакті (88,1 %) і значно рідше періодичному родинному (11,9%).

При вивченні частоти резистентності до препаратів II ряду встановлено, що у дітей найчастіше виявляли стійкість до канаміцину і капреоміцину, у підлітків – до канаміцину і офлоксацину і майже в 2-3 рази частіше подібна резистентність констатовано у дорослих, ніж у дітей/підлітків.

3.4 Порівняльна характеристика загальнолабораторних досліджень у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ

Нами проведено аналіз лабораторних даних у контактних дітей і підлітків залежно від чутливості/резистентності МБТ до АМБП. При множинному лікарсько-стійкому та рифампіцинстійкому туберкульозі легень (МЛС/РИФ-ТБ) у більшості дітей (62 – 92,5 %) і підлітків (75 – 96,2 %) констатовано збільшення ШОЕ. При цьому ШОЄ понад 31 мм/год, виявлено у 44,8 % (30) дітей і у 48,7 % (38) підлітків, що достовірно частіше, ніж при чутливому ТБ (3 – 8,5 %) і (10 – 13,2%) відповідно. Лейкоцитоз констатовано у 21 (31,3 %) дитини і у 31 (39,7 %) підлітка, еозинопенія – у 31,3 % проти 52,6 % ($p < 0,05$), еозинофілія зустрічається майже з однаковою частотою. Лімфопенія встановлена у 55,2 % (41) дітей і у 61,5 % (48) підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ та в 3 рази рідше при Ч-ТБЛ, лімфоцитоз – у 44,8 % і 38,5 %, відповідно ($p < 0,01$).

Порівняльна оцінка одержаних результатів мікроскопічного обстеження мокротиння на КСБ наведена на табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Оцінка результатів мікроскопії мокротиння при забарвленні за Ціль-Нільсеном у дітей і підлітків

Кількість кислото-стійких бактерій	Діти				Підлітки			
	основна група (n = 67)		контрольна група (n = 70)		основна група (n = 78)		контрольна група (n = 76)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
негативний	11	16,4*	26	37,1	4	5,1*	12	15,8
1–9 КСБ	15	22,4	22	31,4	19	24,4*	31	40,8
1+	23	34,3	18	25,7	24	30,8	19	25,0
2+	15	22,4*	4	5,7	27	34,6*	12	15,8
3+	3	4,6	-	-	4	5,1*	2	2,6

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

У дітей основної групи мікроскопічно в 2,3 рази рідше констатували кількість КСБ 1–9 (16,4 % проти 37,1 %, p<0,05) і в 4,7 рази частіше – в основній групі дітей – КСБ 2+, 3+(сумарно 27,0 % проти 5,7 %, p<0,001). Негативний аналіз на КСБ виявили у 4 (5,1 %) підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, і у 3,0 рази частіше – у контрольній групі (15,8 %, p<0,05).

Результати культурального дослідження мокротиння на наявність МБТ наведені на табл.3.12.

У дітей з основної групи у 2,7 рази рідше, ніж у контрольній групі, було невелике бактеріовиділення (14,9 % проти 40,0 %, p<0,01), помірне бактеріовиділення констатовано майже з однаковою частотою у дітей як в основній, так і в контрольній групах, проте масивне бактеріовиділення у дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, спостерігали в 2,0 рази частіше (2+ і 3+ – 38,8 % проти 20,0 %, p<0,05). У підлітків основної групи в 1,4 рази частіше,

ніж у контрольній, виявляли невелике і помірне бактеріовиділення (сумарно 42,3 % проти 65,8 %, $p < 0,05$). Масивне бактеріовиділення констатували достовірно частіше в підлітків при МЛС/РИФ-ТБ (57,7 % проти 34,1 %, $p < 0,05$). Мікробіологічні дослідження показали, що масивність бактеріовиділення більша як у дітей, так і у підлітків при наявності МЛС/РИФ-ТБ, ніж у хворих на Ч-ТБЛ.

Таблиця 3.12

Оцінка результатів культурального дослідження мокротиння у дітей і підлітків.

Кількість МБТ	Діти				Підлітки			
	Основна група (n = 67)		Контрольна група (n = 70)		Основна група (n = 78)		Контрольна група (n = 76)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1–19 колоній (невелике бактеріовиділення)	10	14,9*	28	40,0	9	11,5*	20	26,3
1+ (помірне бактеріовиділення)	31	46,3	28	40,0	24	30,8	30	39,5
2+ (масивне бактеріовиділення)	23	34,3*	12	17,1	30	38,5	22	28,9
3+ (масивне бактеріовиділення)	3	4,5*	2	2,9	9	11,5*	3	3,9
4+(масивне бактеріовиділення)	-	-	-	-	6	7,7*	1	1,4
Разом	67	100,0	70	100,0	78	100,0	76	100,0

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

Результати молекулярно-генетичного дослідження мокротиння на наявність МБТ представлені у підрозділі 3.2

З метою вивчення ступеня активності специфічного процесу, у хворих на МЛС/РИФ-ТБ, вивчали рівень С-реактивного білка (СРБ) і церулоплазміну (ЦП). Величини показників СРБ у дітей та підлітків представлені у табл. 3.13.

Таблиця 3.13

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

Показники	Основна група		Контрольна група	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Діти	n = 66		n = 70	
СРБ: від'ємна	10	15,2	14	20,0
1+	12	18,2*	36	51,4
2 +	22	33,3	14	20,0
3+	22	33,3*	6	8,6
Підлітки	n = 74		n = 70	
СРБ: від'ємна	11	14,9	17	24,3
1+	20	27,1	30	42,8
2+	24	32,4	19	27,2
3+	19	25,6	4	5,7

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

Дослідження показали, що у дітей при МЛС/РИФ-ТБ в 2 рази частіше спостерігали рівень СРБ, який відповідав значенню 2+ і 3+ (сумарно), ніж у контрольній групі (66,6 % проти 28,6 %, $p < 0,05$). Подібну закономірність констатували також у підлітків (58,0 % проти 32,9 %). Зокрема, в основній групі підлітків у 4,5 рази частіше, ніж у контрольній групі (25,6 % проти 5,7 %, $p < 0,001$) спостерігали різко позитивний показник СРБ.

Рівень церулоплазміну у сироватці крові в обстежених групах дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, суттєво перевищував дані обстежених, які хворіли на Ч-ТБЛ (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Рівень церулоплазміну у сироватці крові в обстежених групах

Обстежені групи	Діти	Підлітки
	ЦП (млМоль/л) М ± m	ЦП (млМоль/л) М ± m
Здорові донори (10)	1,82 ± 0,16	1,82 ± 0,16
Контрольна	2,27 ± 0,07	2,29 ± 0,04
Основна	2,74 ± 0,03*, **	2,84 ± 0,01*, **

1. * – різниця вірогідна стосовно здорових донорів ($p < 0,02-0,001$).

2** – різниця вірогідна стосовно хворих контрольної групи, $p < 0,05$.

Наші дослідження показали, що інформативність СРБ при активному ТБ у дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, становила 73,3 % (49), у дітей хворих на Ч-ТБЛ – 71,4 % (50), у підлітків відповідно – 82,1 % (64) і 78,9 % (60). При визначенні рівня церулоплазміну в сироватці крові активність специфічного процесу підтверджено у 63 (94,0 %) дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, та у 31 (88,5 %) дітей, які мали Ч-ТБЛ. В той же час інформативність церулоплазміну у підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, була вищою, ніж в контрольній групі (96,1 % (75) і 92,1% (76) відповідно і у дітей.

Нами проведено дослідження функціонального стану печінки в дітей та підлітків хворих на ТБ (табл.3.15. і 3.16).

При цьому у обстежених дітей виявили в 1,4–1,5 рази збільшення в сироватці крові активності амінотрансфераз, порівняно зі здоровими дітьми. Величини АлТ у дітей контрольної та основної груп відповідали показникам (0,41 ± 0,01) млмоль/л і (0,51 ± 0,01) млмоль/л, відповідно та (0,31 ± 0,03) млмоль/л у здорових ($p < 0,05$). Величини АсТ – (0,50 ± 0,03) млмоль/л і (0,61 ± 0,04) млмоль/л проти (0,42 ± 0,05) млмоль/л у здорових, $p < 0,05$.

Таблиця 3.15

Зміни показників функціонального стану печінки у дітей хворих на туберкульоз легень

Показники	Здорові (M ± m)	Контрольна група	Основна група
		n = 70 (M ± m)	n = 67 (M ± m)
Тимолова проба (од.)	1,90 ± 0,17	2,11 ± 0,13	2,27 ± 0,11
Сулемова проба (мл)	1,60 ± 0,22	1,72 ± 0,07	1,59 ± 0,02
Реакція Вельтмана (пробірка)	6,0 ± 0,7	6,2 ± 0,21	7,2 ± 0,31
Рівень загального білірубіну (мкмоль/л)	7,5 ± 0,6	8,1 ± 0,33	8,5 ± 0,47
Активність АлТ (млмоль/л)	0,31 ± 0,03	0,41 ± 0,04*	0,51 ± 0,01*
Активність АсТ (млмоль/л)	0,42 ± 0,05	0,50 ± 0,03	0,61 ± 0,04*

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

При цьому у обстежених підлітків виявили в 1,2 – 1,5 рази збільшення в сироватці крові активності амінотрансфераз, порівняно зі здоровими. Величини АлТ у підлітків основної та контрольної груп відповідали показникам (0,58 ± 0,05) млмоль/л і (0,38 ± 0,01) млмоль/л, відповідно та (0,31 ± 0,03) млмоль/л у здорових (p<0,05). Величини АсТ – (0,63 ± 0,03) млмоль/л і (0,54 ± 0,03) млмоль/л проти (0,42 ± 0,05) млмоль/л у здорових, p<0,05. Проте, в 1,6 рази була збільшена тимолова проба порівняно зі здоровими особами (табл.3.17).

Таким чином, у хворих на ТБ дітей та підлітків, до початку АМБТ, спостерігали незначне зростання (в 1,3–1,4 рази) активності трансаміназ, зі збереженням нормальних осмотично-колоїдних властивостей плазми крові, (показники тимолової, сулемової проб, реакції Вельтмана) та детоксикаційної

функції печінки (загальний білірубін). Зростання показників АлТ та АсТ може бути обумовлено як посиленням процесів трансамінування амінокислот у печінці, так і пошкодженням гепатоцитів внаслідок наявної туберкульозної інтоксикації.

Таблиця 3.16

**Зміни показників функціонального стану печінки в підлітків,
хворих на ТБ легень**

Показники	Здорові особи	Контрольна група	Основна група
		n = 8	n = 76
	(M ± m)	(M ± m)	(M ± m)
Тимолова проба (од.)	1,90 ± 0,17	2,86 ± 0,22	3,13 ± 0,13
Сулемова проба (мл)	1,60 ± 0,22	1,81 ± 0,07	1,78 ± 0,11
Реакція Вельтмана (пробірка)	6,0 ± 0,7	7,51 ± 0,31	6,9 ± 0,41
Рівень загального білірубіну (мкмоль/л)	7,5 ± 0,6	8,72 ± 0,63	8,83 ± 0,36
Активність АлТ (млмоль/л)	0,31 ± 0,03	0,38 ± 0,01*	0,58 ± 0,05*
Активність АсТ (млмоль/л)	0,42 ± 0,05	0,54 ± 0,03*	0,63 ± 0,02*

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

Висновки

Проведені дослідження дали можливість встановити, що більшість контактних дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ (основна група), були виявлені при зверненні до лікаря загальної медичної мережі або педіатра (62,3 % дітей і 70,5 % підлітків). Майже у половини хворих дітей основної групи (41,8 %) зміни в легенях були виявлені після проведення

туберкулінодіагностики в групах ризику, що стало основною причиною недовиявлення дітей і підлітків, хворих на ТБ або інфікованих МБТ.

При МЛС/РИФ-ТБ майже у половини дітей (44,8 %) специфічний процес починався гостро, у вигляді плевропневмонії або гострої респіраторної інфекції, проте безсимптомний перебіг спостерігали 2,4 рази рідше, ніж торпідний. У підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, у 2 рази частіше констатували торпідний перебіг, ніж гострий і 2,8 рази рідше – безсимптомний.

При МЛС/РИФ-ТБ в дітей у 3,5 рази частіше, ніж при Ч-ТБЛ, спостерігали ознаки прогресування специфічного процесу за рахунок лімфогенної і гематогенної дисемінації

У дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, поряд з класичними формами ТБ (первинний туберкульозний комплекс – 14,9 % і ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – 14,9 %), діагностували міліарний ТБ (11,9 %), ТБ легень і ЦНС (5,9 %), казеозну пневмонію (8,9 %) і фіброзно-кавернозний ТБЛ (4,5 %).

При МЛС/РИФ-ТБ у підлітків вірогідно частіше діагностували інфільтративний ТБ (29,4 %) та дисемінований ТБЛ легень (35,9 %). При цьому, деструктивні зміни в 1,6 рази частіше спостерігали у підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, ніж у дітей, особливо при множинному лікарсько-стійкому специфічному процесі (70,5 % проти 43,3 %, $p < 0,05$).

Як у дітей, так і у підлітків інтенсивність бактеріовиділення більша при наявності МЛС/РИФ-ТБ, ніж при Ч-ТБЛ. В осередках множинної лікарсько-стійкої інфекції було встановлено майже повний збіг характеру стійкості МБТ у дітей з джерелом інфекції. Однак, у підлітків найчастіше резистентність МБТ констатована до комбінації HRSE (66,1%), HRESZ (13,6%), на відміну від дорослих і дітей.

У дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, показники крові свідчили про більш виражену активність запального процесу, ніж при ТБ, викликаному штамми МБТ зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних

препаратів (АМБП), що підтверджувалось високими показниками СРБ і церулоплазміну внаслідок наявної туберкульозної інфекції

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. Частота і структура мультирезистентного туберкульозу із розширеною резистентністю у дорослих Львівської області. М.І. Сахелашвілі, І.Л. Платонова, Г.Д. Штибель, О.А.Ткач, Л.М. Рак, З.Р. Наконечний, Я.І. Фургала, О.В. Омелян, А.Й. Щенсний, Р.М. Тупичак, Н.Р. Гречуха., О.І. Сахелашвілі-Біль *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ- інфекція*. 2017; 1. (28): 36-41. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

2. Сахелашвілі–Біль О.І. Клініко-епідеміологічні особливості хіміорезистентного туберкульозу органів дихання у дітей і підлітків з контакту. Сахелашвілі Манана, Балита Тарас, Сахелашвілі–Біль О.І. GlobeEdit, Book Market Service Ltd. 2019; 45p (monograph). ISBN: 978-613-9-41703-2.

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

3. Features of the resistant forms of a specific process among children And teenagers from the multidrug-resistant tuberculous infection foci: Clinical picture and diagnostics. Sakhelashvili M., Kostyk O., Sakhelashvili-Bil O., Piskur Z. *Georgian Medical News*. 2021; 11 (320): 70-76 Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

3. Sakhelashvili-Bil O.I., Sakhelashvili M.I. The comparative analysis of the drug resistance of mbtin children, adolescents and the sources of infection in the multidrug-resistant tuberculosis foci. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a moldovei Ştiinţe medicale*. 2021; 234-238. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

4. Особливості лікарської стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів у дітей і підлітків із осередків мультирезистентної туберкульозної інфекції. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І., Піскур З.І., Дідик Й.Й. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022; 2(49): 5-11. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2022-2-5>. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

5. Сахелашвілі-Біль О.І. Особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у дітей та підлітків із осередків хіміорезистентної туберкульозної інфекції. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022; 3(50): 27-33. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2022-3-27>. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

6. Peculiarities of the detection and course of the pediatric extrapulmonary tuberculosis taking into account drug resistance. Zoriana Ivanovna Piskur, Lesya Pylypiv, Olga Shvets, Manana Sakhelashvili, Olga Kostyk, Olga Sakhelashvili-Bil. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2022; Vol. 35, 3: 123-128. DOI: [10.2478/cipms-2022-0023](https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0023). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. (Особистий

внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

7. Peculiarities of the detection and course of the pediatric extrapulmonary tuberculosis taking into account drug resistance. Zoriana Ivanovna Piskur, Lesya Pylypiv, Olga Shvets, Manana Sakhelashvili, Olga Kostyk, Olga Sakhelashvili-Bil. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*.2022; Vol. 35, 3: 123-128.

DOI: [10.2478/cipms-2022-0023](https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0023). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

8. Сахелашвілі-Біль О.І. Особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у дітей та підлітків із осередків хіміорезистентної туберкульозної інфекції. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*.2022; 3(50): 27-33. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2022-3-27>. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

9. Peculiarities of the detection and course of the pediatric extrapulmonary tuberculosis taking into account drug resistance. Zoriana Ivanovna Piskur, Lesya Pylypiv, Olga Shvets, Manana Sakhelashvili, Olga Kostyk, Olga Sakhelashvili-Bil. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*.2022; Vol. 35, 3: 123-128.

DOI: [10.2478/cipms-2022-0023](https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0023). Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

10. Актуальні проблеми мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю у Львівській області. Сахелашвілі М.І. Костик О.П., Платонова І.Л., Штибель Г.Д., Сахелашвілі- Біль О.І. *Укр. пульмонол. журнал*. 2017; 2(96) Додаток: 119-120. Журнал зареєстровано

в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

11. Особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу у підлітків із контактів. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І. *Укр. пульмонол. журнал.* 2018;1(99) Додаток: 61-62. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

12. Сахелашвілі-Біль О.І. Особливості перебігу і діагностики хіміорезистентного туберкульозу у підлітків. *Мат. підсумкової LXI науково-практичної конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини».* Тернопіль, 7 червня 2018; 64-65. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

13. Features of epidemic situation of multi-drug resistant respiratory organs in children from contact. Sakhelashvili M.I., Platonova I.L., Shtybel H.D., Sakhelashvili-Bil O.I. *Priority directions of science development. Abstracts of I International Scientific and Practical Conference.* Lviv, Ukraine. 28-29 October 2019; 48-54. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

14. Сахелашвілі-Біль О.І. Клініка мультирезистентного туберкульозу у підлітків. *XVII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств.* Тернопіль. 2018; 104 *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

15. Сахелашвілі-Біль О.І. Особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у підлітків. Матеріали наук.-прак. конф. з міжнарод. участю «Пульмонологія та коморбідність» 28-29 березня 2019. ВДНЗ України Буковинський державний медичний університет. Чернівці. 28-29 березня 2019; 55-56. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

16. Основні чинники ризику розвитку туберкульозу у вогнищах туберкульозної інфекції: епідеміологічний аналіз. Сахелашвілі-Біль О.І., Костик О.П., Сахелашвілі М.І. *Infusion & chemotherapy*. – 2019; 2: 53. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Crossref, Google Scholar, World Cat *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

17. Сахелашвілі-Біль О.І., Сахелашвілі М.І. Патоморфоз туберкульозу у сучасних умовах. *Матеріали XVII з'їзду ВУЛТ Полтава 14-16 листопада 2019; 115-116. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

18. Молекулярно-генетичний метод лінійного зонд аналізу HAIN LIFESCYNES у діагностиці мультирезистентного туберкульозу. Костик О.П., Ільницький І.Г., Пурська М.Б., Фесюк П.П, Сахелашвілі М.І., Білозір Л.І., Сахелашвілі-Біль О.І. *Збірник наукових праць, «Актуальні проблеми профілактичної медицини», Львів, 2021, випуск 21; 139-145. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

19. Клініка та діагностика туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту. Сахелашвілі -Біль О.І., Костик О.П. Сахелашвілі М.І *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;3(46): 102-103. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.*

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

20. Сахелашвілі-Біль О.І. Ретроспективний аналіз захворювання на туберкульоз у контактних дітей та підлітків з різних осередків туберкульозної інфекції: клініко-бактеріологічна характеристика. *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини»* Львів. 2022, випуск 23; 207-211. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ У КОНТАКТНИХ ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА МЛС/РИФ-ТБЛ

4.1 Показники фагоцитарної активності лейкоцитів крові у контактних дітей і підлітків, хворих на чутливий та лікарсько-стійкий туберкульоз легень

Імунологічні методи виконують важливу роль у діагностиці туберкульозу, визначенні активності процесу, прогнозуванні особливостей перебігу та його завершенні. Основним фактором протитуберкульозної імунної відповіді є чітко детермінована взаємодія ключових ланок реакцій специфічного і неспецифічного імунітету та їх цитокінова регуляція.

Фагоцитарну активність лейкоцитів крові досліджували у 13 дітей і 15 підлітків, хворих на вперше діагностований МЛС/РИФ-ТБЛ – основна група. У контрольну – увійшло 12 дітей і 13 підлітків, хворих на чутливий туберкульоз легень (Ч-ТБЛ). Середній вік дітей становив $(6,0 \pm 1,5)$ років, підлітків – $(15 \pm 1,2)$ років. За клініко-рентгенологічною структурою, як в основній (у 76,9 % (10) дітей та у 73,3 % (11) підлітків), так і в контрольній (у 83,3 % (10) та у 84,6 % (11) осіб, відповідно) групах, переважала інфільтративна форма туберкульозу, дисеміновану форму діагностували значно рідше.

Наведені у табл. 4.1 результати досліджень вказують, що у дітей туберкульоз легень, викликаний як чутливими, так і резистентними штамми МБТ, перебігав на тлі лейкоцитозу. Загальна кількість лейкоцитів у крові дітей контрольної і основної груп зростала, у порівнянні до донорів, в середньому в 1,5 та 1,7 рази ($p_1, p_2 < 0,01$) і відповідала значенню $(10,04 \pm 0,57) \times 10^3/\mu\text{l}$ та $(11,38 \pm 0,46) \times 10^3/\mu\text{l}$, відповідно, проти $(6,90 \pm 0,74) \times 10^3/\mu\text{l}$ у донорів ($p_1, p_2 < 0,01$). Статистично підтвердженої різниці за цим показником між контрольною та основною групами не встановлено.

Разом з тим, були виявлені певні особливості фагоцитарної відповіді у дітей, хворих на ТБ легень, обумовлений чутливими і МЛС/РИФ-ТБ штамми МБТ. Зокрема, у дітей основної групи, у порівнянні з контрольною, функціональна активність фагоцитуючих клітин була значно нижчою. На це вказували показники фагоцитарного індексу (ФІ) та фагоцитарного числа (ФЧ). ФІ характеризував активність фагоцитозу й відображав процент фагоцитів здатних до активного захоплення частин. ФЧ вказувало на поглинальну здатність фагоциту, тобто, яка кількість частинок поглинута одним активним нейтрофілом.

Таблиця 4.1

Показники фагоцитарної ланки захисту у дітей, хворих на туберкульоз легень, залежно від чутливості/стійкості штамів МБТ

Групи/ Показники	Діти		
	Донори (n= 14)	Контрольна (n= 12)	Основна (n= 13)
	(M±m)	(M±m)	(M±m)
Загальні лейкоцити ($10^3/\mu$)	6,90±0,74	10,04±0,57*	11,38 ± 0,46*
ФЧ (абс.ч.)	6,2±0,3	11,4±0,6*	6,5±0,5#
ФІ (%)	65,7±2,3	74,3±3,2*	62,1±2,4#
НСТ (%)	8,9±0,6	14,8±1,1*	18,3±1,0*#
нКЛБ (%)	76,5±3,8	72,2±3,2	62,4±2,6*#

Примітки:

1. * – різниця вірогідна стосовно групи донорів ($p < 0,05-0,01$);
2. # – різниця вірогідна стосовно контрольної групи ($p < 0,05-0,01$).

При МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей ФІ становив ($62,1 \pm 2,4$) %, а при Ч-ТБЛ – ($74,3 \pm 3,2$) %, $p < 0,05$, проти ($65,7 \pm 2,3$) % у донорів, $p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,05$. Поглинальна здатність фагоцитів також була в 1,8 рази нижчою і становила

($6,5 \pm 0,5$) і ($11,4 \pm 0,6$) відповідно, $p < 0,05$, відносно ($6,2 \pm 0,3$) у донорів, $p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,01$.

Якщо ФЧ та ФІ розцінювали як показники ослаблення поглинальної функції фагоцитів, то загальна окисно-відновна активність нейтрофілів (НСТ-тест) та неферментативні катіонні лізосомальні білки гранулоцитів (нКЛБ) відображали метаболічний потенціал фагоцитуючих клітин крові. Фактично вони характеризували елімінаційну (перетравлюючу, розщеплюючу) здатність фагоцитуючих клітин, їх антимікробний потенціал. Дослідження показали, що у дітей, хворих на туберкульоз легень, мало місце зростання загальної окисно-відновної активності нейтрофілів. Кількість клітин з наявними ознаками «респіраторного вибуху», який супроводжувався зростаючим утворенням нейтрофілами перекису водню та супероксидного аніону, при Ч-ТБЛ констатували у 1,7 рази, а при МЛС/РИФ-ТБЛ у 2,1 рази частіше, у порівнянні з групою донорів. Показники НСТ-тесту у дітей основної групи були в 1,2 рази вищими за такі у контрольній і відповідали величинам ($18,3 \pm 1,0$) % та ($14,8 \pm 1,1$) %, відповідно ($p < 0,05$) проти ($8,9 \pm 0,6$) % у донорів ($p_1, p_2 < 0,01$).

Слід відзначити, що природа антибактеріального потенціалу нКЛБ гранулоцитарних лейкоцитів є іншою і зумовлена надлишковим позитивним зарядом великої кількості NH_2^+ -груп, присутніх в їх молекулах. Цей надлишковий заряд викликає пошкодження клітинної структури мікроорганізмів, готуючи їх до розпаду.

Нами встановлено зменшення показників нКЛБ гранулоцитів у дітей хворих на туберкульоз, причому достовірно підтвердженим, як відносно осіб з Ч-ТБЛ так і донорів, також зменшення нКЛБ констатовано і при МЛС/РИФ-ТБЛ. Проте ці зміни більш виражені у дітей основної групи: показники нКЛБ були в 1,2 рази нижчими, ніж у контрольній: ($62,2 \pm 2,6$) % і ($72,2 \pm 3,2$) % відповідно, $p < 0,05$ та ($76,5 \pm 3,8$) % у групі донорів, $p_1 < 0,05$, $p_2 > 0,05$.

Таблиця 4.2

**Показники фагоцитарного захисту у підлітків, хворих на Ч-ТБЛ
та МЛС/РИФ-ТБЛ**

Групи/ Показники	Підлітки		
	Донори (n= 17)	Контрольна (n= 13)	Основна (n= 15)
	(M±m)	(M±m)	(M±m)
Загальні лейкоцити ($10^3/\mu$)	6,70±0,53	9,36±0,70*	12,43 ± 0,82*#
ФЧ (%)	6,8±0,5	9,7±0,4*	6,2±0,8#
ФІ (%)	67,1±3,1	75,4±2,2*	60,1±2,6#
НСТ (%)	9,3±0,8	17,1±0,7*	21,8±1,1*#
КЛБ (%)	78,6±2,4	75,0±3,0	60,9±3,4*#

Примітки:

1. * – різниця вірогідна стосовно групи донорів ($p < 0,05-0,01$);
2. # – різниця вірогідна стосовно контрольної групи ($p < 0,05-0,01$).

Порушення в системі фагоцитарного захисту у підлітків, хворих на Ч-ТБЛ, та МЛС/РИФ-ТБЛ були близькими до таких у дитячій віковій групі. Статистично підтвердженої різниці з боку досліджуваних показників між віковими групами не встановлено, табл.4.2, 4.3.

Таким чином, при Ч-ТБЛ запальна фагоцитарна реакція характеризувалася збільшенням відносно донорів, у середньому в півтора рази (у 1,5 рази у дітей та 1,4 рази у підлітків) загального числа лейкоцитів ($p_1, p_2 < 0,01$), посиленням фагоцитарної активності нейтрофілів: ФЧ у 1,8 та 1,4 рази, ($p_1, p_2 0,05-0,01$), ФІ в 1,1 рази у обох вікових групах ($p_1, p_2 < 0,05$), показників НСТ-тесту в 1,7 та 1,8 рази, відповідно ($p_1, p_2 < 0,01$). Було відмічено також тенденцію до зниження нКЛБ гранулоцитів, величини яких не виходили

за нижню границю норми.

Таблиця 4.3

Порівняльна оцінка показників фагоцитарного захисту у дітей та підлітків, хворих на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ

Групи/ Показники	Діти		Підлітки	
	Контрольна (n= 12)	Основна (n= 13)	Контрольна (n= 13)	Основна (n= 15)
	(M±m)	(M±m)	(M±m)	(M±m)
Загальні лейкоцити ($10^3/\mu$)	10,04±0,57	11,38 ± 0,46	9,36±0,70	12,43 ± 0,82*
ФЧ (%)	11,4±0,6	6,5±0,5*	9,7±0,7	6,2±0,8*
ФІ (%)	74,3±3,2	62,1±2,4*	75,4±2,2	60,1±2,6*
НСТ (%)	14,8±1,1	18,3±1,0*	17,1±0,7	21,8±1,1*
КЛБ (%)	72,2±3,2	62,4±2,6*	75,0±3,0	60,9±3,4*

Примітка: * – різниця вірогідна відносно контрольної групи ($p < 0,05-0,01$).

При МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей та підлітків, у порівнянні до Ч-ТБЛ, на тлі помірного лейкоцитозу відмічали пригнічення фагоцитарної активності, зокрема: зменшення в 1,2 рази у дітей та 1,3 рази у підлітків кількості фагоцитоз-активних нейтрофілів ($p_1, p_2 < 0,05$), зниження у 1,3 рази у обох вікових групах їх поглинальної здатності ($p_1 p_2 < 0,01$), у 1,2 (1,3) рази, відповідно, зниження антибактеріального потенціалу гранулоцитів, обумовленого універсальною цитотоксичною дією нКЛБ, ($p_1, p_2 < 0,05$). Натомість фагоцитарна бактеріоцидність, пов'язана з «респіраторним (метаболічним) вибухом» з кінцевим утворенням сполук активного кисню, на що вказували показники НСТ-тесту, була в 1,2 рази вищою у дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ ($p_1, p_2 < 0,01$) й носила, очевидно, компенсаторний характер.

4.2 Особливості Т-клітинного імунітету у контактних дітей і підлітків, хворих на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ

Відомо, що клітинний імунітет відіграє важливе значення у захисті від бактерій, життєдіяльність яких обумовлена внутрішньоклітинним паразитуванням. До таких належать МБТ, які первинно інфікують макрофаги господаря, розвиваючи особливі стратегії виживання й розмноження в цих високоспеціалізованих клітинах. Тому, у даному випадку, спроможність клітинного імунітету, а саме Т-ланці протистояти мікобактеріальній інфекції, у значною мірою визначатиме виникнення і розвиток туберкульозного запалення, його перебіг, ефективність лікування, й розрешення.

Дослідження проведені у контактних дітей і підлітків хворих, на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ, виявили ряд порушень в системі спеціалізованого клітинного захисту. Слід відзначити, що глибина цих порушень, не залежно від вікової категорії, наростала і була більш вираженою при МЛС/РИФ-ТБЛ (табл. 4.4.).

У дітей контрольної та основної груп, порівняно з донорами, спостерігали зниження числа Т-лімфоцитів: в 1,2 рази Т-лімфоцитів CD3+ при Ч-ТБЛ ($p < 0,05$), в 1,3 рази при МЛС/РИФ-ТБЛ. У дітей обох груп на тлі зменшення числа CD3+, кількість активованих Т-лімфоцитів CD3+HLA-DR+ не виходила за нижню межу норми: $(11,7 \pm 0,9) \%$ та $(12,3 \pm 0,7) \%$ відносно $(13,0 \pm 0,8) \%$ у здорових, ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$). При Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей відзначали зменшення в 1,1 рази ($p > 0,05$) та 1,4 рази ($p < 0,05$) кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів CD3+CD56+.

Різниця була статистично підтверджена, лише до дітей основної групи, де фракція клітин CD3+CD56+ була в 1,4 рази меншою відносно донорів й дорівнювала $(3,7 \pm 0,3) \%$ проти $(5,0 \pm 0,2) \%$, відповідно ($p < 0,05$). У контрольній групі чисельність пулу CD3+CD56+ зменшувалася в 1,1 рази і вірогідно не відрізнялася від величин норми ($p > 0,05$).

Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитарних клітин крові у контактних дітей, хворих на чутливий та множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень

Групи/ Показники	Обстежені групи		
	Здорові (n=15)	Контрольна група(n=13)	Основна група(n=12)
Лімфоцити (%)	37,7 ± 1,5	31,4 ± 1,6*	32,1 ± 1,8*
Т-лімфоцити CD3+ (%)	66,5 ± 3,3	55,2 ± 2,1*	52,8 ± 2,7*
Активовані Т-лімфоцити CD3+HLA-DR+ (%)	13,0 ± 0,8	11,7 ± 0,9	12,3 ± 0,7
Цитотоксичні Т-лімфоцити CD3+CD56+ (%)	5,0 ± 0,2	4,5 ± 0,5	3,7 ± 0,3*
Т-хелперні лімфоцити CD3+CD4+ (%)	36,5 ± 1,8	34,1 ± 1,4	28,5 ± 2,0*#
Активовані Т- хелперні лімфоцити CD3+ CD4+HLA-DR+ (%)	4,6 ± 0,5	2,7 ± 0,3*	3,1 ± 0,4*
Некомітовані Т-хелпери CD4+45RA+ (%)	61,0 ± 3,1	52,5 ± 2,4*	49,0 ± 3,2*
Т-супресорно/цитотоксичні CD3+CD8+ (%)	30,1 ± 0,9	32,0 ± 1,1	36,5 ± 1,4*#
Активовані Т-цитотоксичні лімфоцити CD3+ CD8+HLA-DR+ (%)	6,5 ± 0,7	4,1 ± 0,3*	2,8 ± 0,5*#
Співвід CD3+CD4+/ CD3+CD8+ (ІРІ Тх/Тс)	1,32 ± 0,10	1,07 ± 0,08*	0,78 ± 0,10*#
Природні кілери CD3-CD16/56+ (%)	14,6 ± 1,2	14,0 ± 1,7	15,2 ± 1,5
Активовані природні кілери CD16/56+8+ (%)	22,5 ± 2,3	39,3 ± 2,0*	47,9 ± 2,6*#

Примітки:

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

У більшості випадків імунна відповідь на природні антигени, серед яких – інфекційні, здійснюється за участю Т-лімфоцитів. Початковий її етап,

розпізнавання антигену – здійснюють Т-хелпери. Вони стимулюють гуморальну імунну відповідь. При туберкульозному запаленні у дітей констатували зменшення популяції Т-хелперних лімфоцитів. Достовірне зменшення чисельності CD3+CD4+ виявляли лише у дітей основної групи, у яких показники CD3+CD4+ були в 1,3 рази нижчі відносно донорів і в 1,2 рази – відносно контролю й відповідали значенню $(28,5 \pm 2,0) \%$ проти $(36,5 \pm 1,8) \%$ у здорових ($p < 0,05$) та $(34,1 \pm 1,4) \%$ у дітей контрольної групи, $p < 0,05$. У обстежених контрольної групи показники CD3+CD4+ не виходили за довірчий інтервал норми ($p > 0,05$).

В обох групах пацієнтів, контрольній та основній, фіксували зменшення в 1,7 та 1,5 рази кількості активованих Т-хелперних лімфоцитів CD3+CD4+HLA-DR+, які становили: $(2,7 \pm 0,3) \%$ та $(3,1 \pm 0,4) \%$, відносно $(4,6 \pm 0,5) \%$ здорових, $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$. Статистично підтвердженої різниці між групами не виявлено. Зменшення кількості Т-лімфоцитів з експресією HLA-DR рецептора є несприятливим фактором, оскільки HLA-DR комплекс відіграє основну роль у регуляції всіх типів антигенпрезентуючих клітин; асоціюється з Т-клітинною активацією, відповідає за формування імунної відповіді; взаємодію макрофагів, Т-, В-лімфоцитів; підтримання імунного гомеостазу.

Інша субпопуляція Т-хелперних лімфоцитів, які приймають участь у розпізнаванні антигену – некомітовані Т-хелпери CD4+45RA+. При активуванні некомітовані Т-клітини з експресією антигена CD4+45RA мігрують в зону первинної Т-клітинної стимуляції. Там вони взаємодіють з антиген-презентуючими клітинами, проводять розпізнавання антигену й диференціюються у ефektorні Т-хелпери пам'яті CD4+45RA–CD45RO+.

Дослідження цієї популяції клітин виявило їх зменшення в 1,2 рази, відносно величин норми, у дітей обох груп, $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$. Різниця між показниками CD4+45RA+ у дітей з ХЧТБЛ та МЛС/ШЛС-ТБЛ була не достовірною. Зменшення чисельності популяції CD4+45RA+ в гострому періоді інфекційного запалення не є ознакою суттєвих порушень у

функціонуванні імунної системи і може бути пов'язано з міграцією клітин у вогнище специфічного запалення.

Антагоністами за функцією до CD3+CD4+ є Т-клітини з експресією антигена CD8+ – супресорно/цитотоксичні Т-лімфоцити. До складу субпопуляції CD3+CD8+ входять Т-супресори, які пригнічують активність Т-хелперів, тормозять реакцію гуморальної імунної відповіді та невелика фракція цитотоксичних Т-лімфоцитів. У дітей з Ч-ТБЛ та з МЛС/РИФ-ТБЛ відмічено наявність дисбалансу з переважанням супресивних реакцій імунної відповіді, на що вказують показники CD3+CD8+ й, особливо, ІРІ CD3+CD4+/CD3+CD8+. Ці процеси значно активніші у дітей хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ. Зокрема, CD3+CD8+ у дітей основної групи становили (36,5±1,4) %, у контрольній – (32,0±1,1) % ($p<0,05$) проти (30,1±0,9) % у здорових, $p_1<0,05$, $p_2>0,05$. ІРІ при МЛС/РИФ-ТБЛ і Ч-ТБЛ, відносно донорів, знижувався в 1,7 рази і в 1,2 рази та дорівнювали (0,78±0,10) і (1,07±0,08), $p<0,05$, проти (1,32±0,10), відповідно, $p_1<0,01$, $p_2<0,05$. Дослідження у складі популяції CD3+CD8+ фракції цитотоксичних Т-лімфоцитів, зокрема, їх функціонально-активованих клітин CD3+CD8+HLA-DR+ вказало на зменшення їх кількості відносно здорових, у дітей з ХЧТБЛ та з МЛС/ШЛС-ТБЛ, $p_1<0,05$, $p_2<0,01$. Проте, чисельність популяції CD3+CD8+HLA-DR+ у осіб основної групи була в 1,5 рази меншою, порівняно з контролем, $p<0,05$.

Недостатність спеціалізованої клітинної відповіді на МБТ-антигени у дітей, хворих на ТБ, супроводжувалася активуванням антигенонезалежних механізмів клітинного захисту, у якому важлива роль належить природнім кілерам – НК-клітинам з експресією рецептора CD3-CD16/56+, їх активованій частці - активованим природнім кілерам CD16/56+8+. Було встановлено, що у дітей, хворих на ТБ, на тлі нормальних значень показників CD3-CD16/56+ відмічено зростання фракції активованих НК-клітин CD3-CD16/56+. Причому чисельність популяції CD3-CD16/56+ суттєво зростала, відносно здорових, в 1,8 рази у контрольній групі, $p<0,05$ та в 2,1 рази – в основній, $p<0,01$. Кількість

активованих НК-клітин при МЛС/ШЛС-ТБЛ була 1,2 рази більша, ніж при Ч-ТБЛ, $p < 0,05$.

Надмірне активування при активному туберкульозному процесі антигенонезалежної клітинної відповіді й недостатності спеціалізованих клітинних реакцій буде пригнічувати процеси формування специфічної гранульоми. З іншої сторони, спеціалізовані для цитокінового вибуху і лізису інфікованих клітин природні кілери стають фактором прямого руйнівного впливу на легеневу тканину. Гіперактивна антигенонезалежна клітинна відповідь обтяжуватиме клінічний перебіг захворювання, створюватиме фон для гостропротікаючих, прогресуючих, деструктивних, розповсюджених процесів. В цих дослідженнях наші дані збігаються з результатами робіт інших авторів [78, 82, 180, 241, 242].

Отже у дітей, хворих на ТБЛ, порушення в системі спеціалізованої клітинної відповіді, пов'язані з розбалансуванням багатоструктурної системи Т-клітинного захисту внаслідок кількісних змін її складових, збільшення/зменшення чисельності окремих лімфоцитарних пулів, що на кінцевому етапі визначало вектор імунної відповіді. В цілому, туберкульоз у дітей протікав на тлі Т-клітинного імунодефіциту, з переважанням реакцій імуносупресивного спрямування та активування механізмів неспецифічного клітинного захисту, порушення клітинної регуляції між пулами антигенпрезентуючих клітин.

У дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, порушення в системі Т-клітинного імунітету більш виражені, як відносно донорів, так і до групи дітей, хворих на Ч-ТБЛ. При МЛС/РИФ-ТБЛ, на відміну від Ч-ТБЛ спостерігали достовірне зниження, відносно норми: пулу $CD3+CD56+$, $CD3+CD4+$, збільшення $CD3+CD8+$. Статистично підтверджену різницю між основною та контрольною групами встановлено з боку показників: $CD3+CD4+$, $CD3+CD8+$, $CD3+CD4+/CD3+CD8+$, $CD3+CD8+HLA-DR+$, $CD16/56+8+$. Коефіцієнт різниці цих показників коливався від 1,2 до 1,5 рази (від 17,8 % до 31,7 %). Встановлена відмінність між групами вказувала на виражений

супресивний характер імунних реакцій при МЛС/РИФ-ТБЛ (з коефіцієнтом різниці у 27,1 % (в 1,4 рази)), суттєве пригнічення міжклітинної кооперації антигенпрезентуючих клітин внаслідок зменшення у 1,5 рази чисельності папуляцій з експресією HLA-DR+ антигенів, посилення механізмів неспецифічного захисту внаслідок зростання у 1,2 рази популяцій активованих CD16/56+8+. Наявні порушення в системі спеціалізованого клітинного імунітету у дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, обтяжуватимуть клінічний перебіг захворювання, будуть фоном для формування деструктивних змін, гостроперебігаючих, і розповсюджених процесів (табл.4.5).

З наведених у таблиці результатів дослідження видно, що порушення в клітинній ланці системного імунітету у підлітків хворих на ТБ легень близькі до таких у хворих на ТБ дітей.

Специфічне запалення викликане як чутливими штамами МБТ, так і штамами з множинною лікарською стійкістю перебігало на тлі достовірного зменшення, відносно здорових, в 1,2 рази кількості Т-лімфоцитів з експресією антигену CD3+, $p < 0,05$. В середині загальної Т-лімфоцитарної популяції спостерігалось формування дисбалансу між окремими субпопуляційними пулами внаслідок зменшення/збільшення їх чисельності, зокрема: активованих Т-лімфоцитів CD3+HLA-DR+ (у основній групі, $p < 0,05$), цитотоксичних Т-лімфоцитів CD3+CD56+ ($p < 0,05$), Т-хелперних лімфоцитів CD3+CD4+ ($p < 0,05$), активованих Т-хелперних лімфоцитів CD3+CD4+HLA-DR+ ($p < 0,05$), активованих Т-цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+HLA-DR+ ($p < 0,05$), ІРІ Тх/Тс – CD3+CD4+/CD3+CD8+ ($p < 0,05$). Відмічено зростання пулу Т-супресорно/цитотоксичних лімфоцитів CD3+CD8+ (у основній групі, $p < 0,05$), некомітованих Т-хелперів CD4+45RA+ (у основній групі, $p < 0,05$), активованих природних кілерів CD16/56+8+, $p < 0,05$.

Зменшення чисельності пулу Т-хелперів CD3+CD4+ – $(28,5 \pm 2,0)$ % порівняно з $(34,1 \pm 1,4)$ %, $p < 0,05$, супроводжувалося зростанням фракції Т-супресорів – $(36,5 \pm 1,4)$ % порівняно з $(32,0 \pm 1,1)$ %, $p < 0,05$.

Таблиця 4.5

Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитарних клітин крові у контактних підлітків, хворих на множинний лікарсько- стійкій туберкульоз легень

Показники	Групи обстежених		
	Донори (n=17)	Контрольна (n=11)	Основна (n=14)
Лімфоцити (%)	30,1 ± 1,3	26,4 ± 1,1*	25,7 ± 1,6*
Т-лімфоцити CD 3+ (%)	69,5 ± 2,0	60,2 ± 2,5*	57,6 ± 1,8*
Активовані Т-лімфоцити CD3+HLA-DR+ (%)	12,5 ± 0,8	10,1 ± 0,9	9,4 ± 1,1*
Цитотоксичні Т-лімфоцити CD3+CD56+ (%)	5,0 ± 0,2	4,3 ± 0,3*	4,1 ± 0,4*
Т-хелперні лімфоцити CD3+CD4+ (%)	39,0 ± 1,6	33,8 ± 1,4*	28,3 ± 1,8*#
активовані Т- хелперні лімфоцити CD3+CD4+HLA-DR+ (%)	6,5 ± 0,5	4,9 ± 0,4*	3,6 ± 0,3*#
Некомітовані Т-хелпери CD4+45RA+ (%)	47,5 ± 2,1	51,3 ± 1,7	54,6 ± 2,4*
Т-супресорно/ цитотоксичні CD3+CD8+ (%)	28,5 ± 1,4	31,2 ± 1,9	37,2 ± 1,5*#
активовані Т-цитотоксичні лімфоцити CD3+ CD8+HLA-DR+ (%)	8,2 ± 1,1	5,2 ± 0,9*	4,3 ± 0,6*
Співвідношення CD3+CD4+/ CD3+CD8+ (ІРІ Тх/Тс)	1,30 ± 0,08	1,08 ± 0,07*	0,76 ± 0,10*#
Природні кілери CD16/56+ (%)	13,5 ± 1,6	16,3 ± 1,4	15,4 ± 1,3
Активовані природні кілери CD16/56+8+ (%)	25,8 ± 2,6	35,1 ± 2,2*	38,3 ± 1,8*

Примітки: 1. * – різниця вірогідна стосовно здорових (p<0,05–0,001);

2. # – різниця вірогідна стосовно контрольної групи (p<0,05–0,01).

Показник ІРІ $CD3+CD4+/CD3+CD8+$ у підлітків основної групи дорівнював величині – $(0,78\pm 0,10)$ та $(1,07\pm 0,08)$ у групі контролю, $p < 0,05$. Дисбаланс між популяціями $CD3+CD4+$ та $CD3+CD8+$, відображений показниками імунорегуляторного індексу (ІРІ), вказував на виражений супресивний тип імунних реакцій при МЛС/РИФ-ТБЛ. Коефіцієнт різниці між контролем та основною групою з боку показника ІРІ становив 29,6 % (у 1,4 рази).

У підлітків основної групи відмічено також зменшення чисельності Т-лімфоцитів з презентацією HLA-DR+ антигена, які відіграють основну роль у регуляції всіх типів антигенпрезентуючих клітин; асоціюються з Т-клітинною активацією, відповідають за формування імунної відповіді; взаємодію макрофагів, Т-, В-лімфоцитів; підтримання імунного гомеостазу. Це фракція активованих Т-лімфоцитів $CD3+HLA-DR+$, чисельність якої була вірогідно меншою відносно здорових, лише у осіб з МЛС/РИФ-ТБЛ, активованих Т-хелперних клітин $CD3+CD4+HLA-DR+$ та $CD3+CD8+HLA-DR+$, показники яких були в 1,4 та в 1,2 рази нижчі за показники у групі контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 > 0,05$, відповідно).

Дослідження стану спеціалізованого клітинного імунітету у дітей та підлітків, хворих на ТБЛ, виявили певні порушення, пов'язані з віковими особливостями пацієнтів. У підлітків, хворих на ТБ легень, мало місце зростання, відносно норми, субпопуляції некомпітованих Т-хелперних лімфоцитів $CD4+45RA+$, що відповідало показникам $(51,3\pm 1,7)$ % у підлітків з Ч-ТБЛ, $(54,6\pm 2,4)$ % - з МЛС/РИФ-ТБЛ відносно $(47,5\pm 2,1)$ % у донорів, $p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,05$.

Перепрофілювання некомпітованих Т-лімфоцитів $CD4+45RA+$ у ефektorні Т-хелпери пам'яті $CD4+45RA-CD45R0+$ чітко орієнтовано і проявляється при розвитку інфекційного процесу. При нормальній імунній відповіді зростання пулу $CD4+45RA-CD45R0+$ відбувається внаслідок зменшення в зоні первинної Т-клітинної стимуляції пулу $CD4+45RA+$. Зростання при МЛС/ШЛС-ТБЛ у підлітків чисельності спектру некомпітованих

CD4+45RA+ вказувало на порушення фізіологічної динаміки розвитку імунної відповіді. Дане порушення може стати причиною хронізації запального процесу.

У підлітків, хворих на ТБ легень, викликаний як чутливими так і МЛС/РИФ штамами МБТ, наявне активування антигенонезалежної клітинної відповіді. Однак її інтенсивність при Ч-ТБЛ була в 1,1 рази ($p > 0,05$), а при МЛС/РИФ в 1,3 рази слабшою ($p < 0,05$), ніж у хворих дітей. Чисельність активованих природних кілерів CD16/56+8+ у підлітків контрольної та основної груп, відносно донорів, зростали в 1,4 та 1,5 рази, у дітей – в 1,7 та 2,1 рази. Гіперактивована у дітей та підлітків антигенонезалежна клітинна відповідь на тлі неповноцінного спеціалізованого клітинного імунітету, внаслідок зменшення популяцій Т-лімфоцитів CD3+, цитотоксичних CD3+CD56+ Т-лімфоцитів, активованих Т-лімфоцитів CD3+HLADR+, Т-хелперних CD3+CD4+ клітин пригнічуватиме процеси формування специфічної гранульоми та сприятиме дисемінації МБТ в організмі.

Отже, у хворих на ТБ легень дітей та підлітків, незалежно від штаму МБТ, який викликав специфічне запалення, виявлені порушення в системі клітинної спеціалізованої імунної відповіді, обумовлені наявністю Т-клітинного імунодефіциту внаслідок зменшення чисельності загальних Т-лімфоцитів CD3+, пулу цитотоксичних Т- клітин CD3+CD56+, наявністю дисбалансу між окремими Т-клітинними субпопуляціями з ініціюванням імуносупресивних реакцій клітинної відповіді (зростання пулу CD3+CD8+, зниження показників імунорегуляторного індексу Тх/Тс), посилення антигенонезалежної клітинної відповіді внаслідок зростання популяції активованих природних кілерів CD16/56+8+. Зміни величин цих показників були статистично достовірні відносно норми, $p < 0,05$.

При МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей та підлітків порушення в системі спеціалізованого клітинного захисту значно глибші, порівняно з Ч-ТБЛ. Вони пов'язані як зі зміною кількісних характеристик Т-лімфоцитарного спектру, так і наявними функціональними порушеннями міжклітинної кооперації. Достовірну різницю між основною та контрольною групами встановлено з

боку показників: CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD4+/CD3+CD8+, CD3+CD56+. При МЛС-ТБЛ кількість Т-хелперних лімфоцитів CD3+CD4+ у обох групах, відносно донорів, знижувалася в середньому в 1,4 рази $p < 0,05$, та 1,2 рази відносно групи контролю, $p < 0,05$; популяції Т-супресорів CD3+CD8+ зростав у 1,3 та 1,2 рази, відповідно, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$; показник імунорегуляторного індексу (ІРІ) зменшувався в 1,7 та 1,4 рази, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$; зменшення фракції цитотоксичних Т-клітин CD3+CD56+ було характерним для хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.

У дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, відносно Ч-ТБЛ, констатували зменшення кількості Т-лімфоцитів з експресією HLA-DR+. У підлітків дезрегуляторні порушення, що впливають на динаміку розвитку імунної відповіді, пов'язані з більшістю популяцій імунокомпетентних клітин з презентацією HLA-DR+ антигена. Зокрема, це вірогідне зменшення відносно донорів або контрольної групи показників: CD3+HLA-DR+, CD3+CD4+HLA-DR+, CD3+CD8+HLA-DR+; зростання чисельності пулу некомітованих Т-хелперів CD4+45RA+, $p < 0,05$. У дітей порушення в системі міжклітинних взаємозв'язків менш виражені, ніж у підлітків. Для них характерна більша лабільність в регуляторних механізмах міжклітинної кооперації, наявність адаптивного резерву, що підтверджувало зменшення чисельності лише двох пулів з експресією HLA-DR+ антигена: CD3+CD4+HLA-DR+, CD3+CD8+HLA-DR+ та CD4+45RA+ ($p_{1,2,3} < 0,05$).

Особливістю для дитячої вікової групи було підвищене активування антигенонезалежної клітинної відповіді, яке посилювалося при МЛС/РИФ-ТБЛ, внаслідок зростання популяцій активованих природних кілерів CD16/56+8+ при Ч-ТБЛ в 1,7 рази, при МЛС/РИФ-ТБЛ у 2,1 рази, $p < 0,05$, відносно норми. У підлітків CD16/56+8+ зростали в 1,4 та 1,5 рази, відповідно, $p > 0,05$. Коефіцієнт різниці між віковими групами з Ч-ТБЛ становив 10,7 %, $p > 0,05$, з МЛС/РИФ-ТБЛ - 20,0 %, $p < 0,05$.

Наявність Т-клітинного імунодефіциту, дисбалансу між окремими Т-лімфоцитарними субпопуляціями, супресивний характер імунної відповіді,

зменшення чисельності антигенпрезентуючих клітин з експресією HLA-DR+ рецептора, зростання популяції активованих НК клітин, некомпітованих Т- хелперів, що найчастіше наявні при МЛС/РИФ-ТБЛ, обтяжуватимуть клінічний перебіг захворювання, будуть основою для формування деструктивних змін, гостроперебігаючих і розповсюджених процесів.

4.3 Особливості гуморального імунітету та регуляторної системи цитокінів у дітей та підлітків, хворих на туберкульоз легень, з різною чутливістю збудника до АМБП

Результати досліджень гуморальної ланки імунітету у дітей та підлітків, хворих на ХЧТБЛ та МЛС/ШЛС-ТБЛ, наведені у таблиці 4.6.

Дослідження показали, що у дітей, хворих на ТБ, незалежно від чутливості збудника до АМБП, чисельність В-лімфоцитарної популяції CD19+ знаходилася в довірчому інтервалі норми з тенденцією до її зростання та відповідала показникам $(20,4 \pm 1,2) \%$ у дітей основної групи, $(19,1 \pm 1,5) \%$ – у групі контролю, проти $(17,3 \pm 2,0) \%$ у здорових, $p_1, p_2 > 0,05$. Разом з тим, збільшення фракції CD19+ відзначали у 41,7 % (5 чол.) дітей основної та у 23,1 % (3 чол.) осіб контрольної груп. У хворих пацієнтів спостерігали посилення функціональної активності В-клітин, на що вказувало зростання в крові вмісту імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та рівня циркулюючих імунних комплексів.

Зокрема, показники IgA у дітей з МЛС/РИФ-ТБЛ та Ч-ТБЛ становили $(2,53 \pm 0,11)$ г/л і $(2,17 \pm 0,09)$ г/л, $p < 0,05$, відносно $(1,62 \pm 0,07)$ г/л у донорів, $p_1, p_2 < 0,01$; IgM – $(1,74 \pm 0,13)$ г/л та $(1,52 \pm 0,10)$ г/л, $p > 0,05$, проти $(1,05 \pm 0,08)$ г/л у донорів, $p_1, p_2 < 0,01$; IgG – $(16,3 \pm 1,4)$ г/л та $(15,8 \pm 1,2)$ г/л, $p > 0,05$, у порівнянні до $(12,8 \pm 1,3)$ г/л у здорових, $p_1, p_2 > 0,05$; ЦІК – $(153,7 \pm 8,3)$ од. опт. щільн. та $(130,4 \pm 7,1)$ од. опт. щільн., $p < 0,05$, відносно $(78,1 \pm 7,2)$ од. опт. щільн. у донорів, $p_1, p_2 < 0,05$. Вірогідна різниця між основною та контрольною групами наявна з боку показників IgA, ЦІК. При МЛС/РИФ-ТБЛ імуноглобуліни IgA, ЦІК, відносно донорів, зростали в 1,6 і 2,0 рази; при

ХЧТБЛ - у 1,3 і 1,7 рази відповідно.

Таблиця 4.6

**Показники гуморального імунітету у контактних дітей та підлітків,
хворих на ТБ легень, з різною чутливістю збудника до АМБП**

Показники	Групи обстежених		
	Донори	Контрольна	Основна
Діти	n=15	n=13	n=12
В-лімфоцити CD19+ (%)	17,3±2,0	19,1±1,5	20,4±1,2
IgA г/л	1,62 ± 0,07	2,17 ± 0,09*	2,53 ± 0,11*#
IgM г/л	1,05 ± 0,08	1,52 ± 0,10*	1,74 ± 0,13*
IgG г/л	12,8 ± 1,3	15,8± 1,2	16,3 ± 1,4
ЦІК од.опт.щільн.	78,1 ± 7,2	130,4 ± 7,1*	153,7±8,3*#
Підлітки	n=17	n=11	n=14
В-лімфоцити CD19+ (%)	14,2±1,4	19,8±1,7*	24,1±2,0*
IgA г/л	2,01 ± 0,09	2,76 ± 0,12*	3,28 ± 0,17*#
IgM г/л	1,27 ± 0,06	2,81 ± 0,13*	3,34 ± 0,10*#
IgG г/л	13,5 ± 1,2	22,5 ± 2,4*	24,3 ± 1,9*
ЦІК од.опт.щільн.	83,4 ± 5,9	159,4±6,5*	180,6±7,4*#

Примітки:

1. * – зміни вірогідні стосовно групи донорів ($p < 0,05-0,001$);
2. # – зміни вірогідні відносно контрольної групи ($p < 0,05-0,001$).

Різниця між аналогічними показниками у групах становила в середньому 15 % (у 1,2 рази), $p < 0,05$. Величини імуноглобуліну IgG, хоча і зростали в 1,3 та 1,2 рази у дітей основної та контрольної груп, проте статистично не відрізнялися від показників норми.

Вивчення В-ланки імунітету при Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ у підлітків встановило зростання популяції В-лімфоцитів з експресією антигену CD19+ та посилення продукції імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та ЦІК. Чисельність пулу CD19+ у контрольній та основній групах, відносно здорових, зростала в 1,4 і 1,7 рази та становила: $(19,8 \pm 1,7) \%$ і $(24,1 \pm 2,0) \%$ проти $(14,2 \pm 1,4) \%$, відповідно,

$p_1, p_2 < 0,05$. Збільшення популяції CD19+ відзначали у 71,4 % (10 чол.) підлітків основної та у 54,5 % (6 чол.) осіб контрольної груп. Показники IgA зростали в 1,4 і 1,6 рази, $p_1, p_2 < 0,05$; IgM – в 2,2 і 2,6 рази, $p_1, p_2 < 0,05$; IgG – 1,7 і 1,8 рази, $p_1, p_2 < 0,05$; ЦІК 1,9 і 2,2 рази, $p_1, p_2 < 0,05$. Статистично вірогідну різницю між групами встановлено з боку показників IgA, IgM та ЦІК, значення яких при МЛС/РИФ-ТБЛ були в середньому в 1,2 рази більші, ніж при Ч-ТБЛ.

Отже, ТБ запалення у підлітків, викликане чутливими та МЛС/РИФ-стійкими штамми МБТ перебігало на тлі вірогідного збільшення, відносно здорових, популяції В-лімфоцитів CD19+, посилення продукції IgA, IgM, IgG та утворення ЦІК. Гуморальна відповідь при МЛС/РИФ-ТБЛ була в 1,2 рази активніша, ніж при Ч-ТБЛ. Вірогідні зміни між групами наявні з боку показників IgA, IgM, ЦІК. Антитілотворення IgG у підлітків було в 1,5 рази інтенсивніше, ніж у дітей. Величини IgG у дітей контрольної та основної груп, відносно донорів зростали в 1,2 та у 1,3 рази, $p_1, p_2 > 0,05$; у підлітків – в 1,5 та у 1,7 рази, відповідно, $p_1, p_2 < 0,05$. Коефіцієнт різниці за даним показником між віковими групами, становив 29,8 % та 32,4 %, відповідно.

У дітей, хворих на ТБ легень, незалежно від чутливості/стійкості збудника до АМБП, на тлі нормальних показників CD19+, констатували посилення продукції антитілотворення IgA, IgM, IgG, комплексотворення ЦІК. Показники загальних імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та ЦІК були приблизно в 1,2 рази вищі у дітей основної групи, у порівнянні з контролем. Вірогідні зміни між групами наявні з боку величин IgA та ЦІК, коефіцієнт різниці – 15,0 %.

Підвищені величин показників CD19+ з посиленням продукції антитілотворення, були наявні: у 23,1 % дітей, хворих на Ч-ТБЛ та у 41,7 %, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ; у 54,5 % підлітків контрольної та у 71,4 % осіб основної груп, що вказувало на ініціювання механізмів імунної відповіді по Th2, або ж по змішаному типу. Активування імунної відповіді по гуморальному типу констатували у 2 рази частіше у підлітків, ніж у дітей та у 1,6 рази частіше при МЛС/РИФ-ТБЛ, ніж при Ч-ТБ, що є прогностично несприятливим фоном для перебігу специфічного процесу.

Важлива роль у регуляторній системі та системі клітинної відповіді на МБТ належить цитокінам, зокрема прозапальним і протизапальним інтерлейкінам. Наші дослідження присвячені вивченню TNF- α , IL-6, IL-10 у контактних дітей та підлітків хворих на ТБЛ, викликаний штамами МБТ з різною чутливістю до АМБТ, табл. 4.7.

Дослідженнями встановлено, що у дітей, хворих на ТБ легень, наявне вірогідне зростання в крові прозапальних інтерлейкінів: TNF- α , IL-6. У дітей контрольної та основної груп TNF- α зростав у 2,5 та у 3,0 рази, відносно групи донорів і відповідав показникам $(3,71 \pm 0,86)$ пг/мл та $(4,40 \pm 1,02)$ пг/мл проти $(1,47 \pm 0,12)$ пг/мл у здорових, $p_1, p_2 < 0,05$. Інтерлейкін IL-6 – зростав у 6,6 та у 7,9 рази і дорівнював $(11,30 \pm 2,24)$ пг/мл та $(13,53 \pm 2,05)$ пг/мл проти $(1,72 \pm 0,14)$ пг/мл у здорових, $p_1, p_2 < 0,001$. Значення IL-10 у дітей обох груп знаходилися у довірчому інтервалі норми – $(5,03 \pm 0,53)$ пг/мл та $(5,48 \pm 0,61)$ пг/мл проти $(5,14 \pm 0,26)$ пг/мл у донорів, $p_1, p_2 > 0,05$. Статистично підтвердженої різниці між групами ХЧТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ з боку TNF- α , IL-6, IL-10 не встановлено.

Однією із функцій TNF- α є регулювання продукції IL-1, IL-6. IL-6 це фактор диференціювання В-лімфоцитів. У наших дослідженнях показники IL-6 у дітей контрольної та основної груп були високими, зростали у 6,6 та у 7,9 рази, відносно норми. Посилення експресії IL-6 ініціюватиме формування імунної відповіді за гуморальним типом. Водночас, протизапальний IL-10 (продукується Т-хелперами 2 типу, інгібує клітинну

імунову відповідь, також стимулює реакції гуморального типу) не зростав, а утримувався на рівні показників норми, що очевидно було одним із стримуючих факторів надмірного активування імунної відповіді по Th2 (гуморальному) типу.

Стан рівноваги у регуляторній системі про- до протизапальних цитокінів описували цитокінові коефіцієнти (ЦК) TNF- α /IL-10 і IL-6/IL-10. У дітей основної та контрольної груп показники ЦК TNF- α /IL-10 були 2,8 та 2,6 рази вищі, ніж у донорів та відповідали показникам: (0,80 \pm 0,15) од. та (0,74 \pm 0,12) од., $p > 0,05$ проти (0,29 \pm 0,05) од. у донорів, $p_1, p_2 < 0,05$; показники ЦК IL-6/IL-10 зростали у 7,5 та 6,8 рази і дорівнювали: (2,47 \pm 0,28) од. та (2,25 \pm 0,31) од., $p > 0,05$ проти (0,33 \pm 0,07) од. у донорів, $p_1, p_2 < 0,05$.

Таблиця 4.7

Вміст цитокінів у сироватці крові контактних дітей, хворих на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ

Групи/ Показники	Обстежені групи		
	Донори	Контрольна група	Основна група
Діти	(n=15)	(n=13)	(n=12)
TNF- α пг/мл	1,47 \pm 0,12	3,71 \pm 0,86*	4,40 \pm 1,02*
IL-6 пг/мл	1,72 \pm 0,14	11,30 \pm 2,24*	13,53 \pm 2,05*
IL-10 пг/мл	5,14 \pm 0,26	5,03 \pm 0,53	5,48 \pm 0,61
IL-6/IL-10 од.	0,33 \pm 0,07	2,25 \pm 0,31*	2,47 \pm 0,28*
TNF- α /IL-10 од.	0,29 \pm 0,05	0,74 \pm 0,12*	0,80 \pm 0,15*
Підлітки	n=17	n=11	n=14
TNF- α пг/мл	1,47 \pm 0,12	28,71 \pm 4,11*	35,46 \pm 3,72*
IL-6 пг/мл	1,72 \pm 0,14	25,19 \pm 3,80*	29,63 \pm 4,40*
IL-10 пг/мл	5,14 \pm 0,26	4,90 \pm 0,61	5,51 \pm 1,01
IL-6/IL-10	0,33 \pm 0,07	5,16 \pm 0,43*	5,34 \pm 0,83*
TNF- α /IL-10	0,29 \pm 0,05	5,87 \pm 0,72*	6,47 \pm 0,65*

Примітка: * - зміни вірогідні стосовно групи донорів ($p < 0,01-0,001$).

Достовірної різниці за показниками ЦК TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10 між основною та контрольними групами не встановлено. Виражений дисбаланс цитокінів з переважанням продукції прозапальних цитокінів TNF- α та IL-6, вказував на гостру фазу специфічного запалення з активуванням реакцій гуморального типу (табл.4.8).

Подібна закономірність цитокінової регуляції клітинної відповіді, яку спостерігали у дітей, була характерною і для підлітків, зокрема, зростання в крові показників прозапальних медіаторів: TNF- α , IL-6, цитокінових коефіцієнтів TNF- α /IL-10 та IL-6/IL-10, які вірогідно були вищі від величин норми, $p < 0,05-0,001$.

Таблиця 4.8

Порівняльна оцінка вмісту цитокінів у сироватці крові контактних дітей та підлітків хворих на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ

Групи/ Показники	Діти		Підлітки	
	Контрольна (n= 12)	Основна (n= 13)	Контрольна (n= 11)	Основна (n= 14)
	(M \pm m)	(M \pm m)	(M \pm m)	(M \pm m)
TNF- α пг/мл	3,71 \pm 0,86	4,40 \pm 1,02	28,71 \pm 4,11 [#]	35,46 \pm 3,72 [#]
IL-6 пг/мл	11,30 \pm 2,24	13,53 \pm 2,05	25,19 \pm 3,80 [#]	29,63 \pm 4,40 [#]
IL-10 пг/мл	5,03 \pm 0,53	5,48 \pm 0,61	4,90 \pm 0,61	5,51 \pm 1,01
IL-6/IL-10	2,25 \pm 0,31	2,47 \pm 0,28	5,16 \pm 0,43 [#]	5,34 \pm 0,83 [#]
TNF- α /IL-10	0,74 \pm 0,12	0,80 \pm 0,15	5,87 \pm 0,72 [#]	6,47 \pm 0,65 [#]

Примітка. [#] - зміни вірогідні стосовно групи дітей ($p < 0,01-0,001$)

Так, TNF- α у осіб контрольної групи, відносно величин норми, зростав у 19,5 рази, в основній групі – у 24,1 рази, $p_1, p_2 < 0,001$; IL-6 – у 14,6 і 17,2 рази, $p_1, p_2 < 0,001$; TNF- α /IL-10 – у 20,2 та 22,3 рази, $p_1, p_2 < 0,001$; IL-6/IL-10 – у 15,6 та 16,2 рази, відповідно, $p_1, p_2 < 0,001$. Протизапальний IL-10 в обох групах

обстежених не виходив за довірчий інтервал норми. Достовірна різниця між групами за показниками цитокінів та ЦК відсутня.

Порівняльний аналіз цитокінової регуляції між віковими групами показав, що клітинна продукція прозапальних цитокінів значно активніша у підлітків, ніж у дітей. Продукція TNF- α у підлітків контрольної та основної групи протікала у 7,8 та 8,0 рази активніше, ніж у дітей, $p_1, p_2 < 0,001$; IL-6 – у 2,2 рази, $p_1, p_2 < 0,01$. Спостерігали зміщення балансу у бік прозапальних медіаторів: IL-6/IL-10 – у 2,2 рази активніше, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$; TNF- α /IL-10 – у 7,8 та 8,6 рази, відповідно, $p_1, p_2 < 0,001$. Такий фон з великою ймовірністю буде сприятливим для формування великих деструктивних процесів, обтяжуючим для клінічного перебігу туберкульозного запалення і здебільшого, характерний для підлітків.

Особливо підвищується продукція TNF- α при інфікуванні бактеріями. Він має виражену цитотоксичну дію. Тому посилена продукція макрофагами, моноцитами, лімфоцитами, ендотелієм судин TNF- α , буде сприяти збільшенню кількості Т-, В-лімфоцитів, руху нейтрофілів, імунокомпетентних клітин у вогнище специфічного запалення, посиленню цитотоксичного потенціалу. Дані процеси направлені на знешкодження та елімінацію МБТ.

4.4 Особливості туберкульозної алергії в дітей і підлітків, хворих на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ

Найбільш вживаним діагностичним тестом для виявлення туберкульозної алергії у людей є реакція Манту з 2 ТО ППД-Л. Оцінку результатів проби Манту проведено у 57 дітей (32 особи з Ч ТБЛ, з 25 з МЛС/РИФ-ТБЛ) та 74 підлітків (40 чол. з ХЧ ТБЛ, з 34 з МС ТБЛ). Результати досліджень представлені у табл. 4.9.

Порівняння показників інтенсивності туберкульозної чутливості у дітей хворих на ХЧ ТБЛ та МЛС/ШЛС-ТБЛ показало, що у дітей основної групи частота виявлення негативних та сумнівних туберкульозних проб була в 2,5 рази вищою, ніж у групі контролю, 16,0 % (4) і 6,3 % (2), $p < 0,05$.

Частота виявлення слабопозитивних та позитивних проб, інтенсивних реакцій була практично однаковою в обох групах дітей. Слабопозитивні та позитивні проби констатували у 31,3 % (12) дітей з Ч-ТБЛ і у 28,0 % (7) осіб з МЛС/РИФ-ТБЛ, $p > 0,05$; інтенсивні – у 28,1 % (9) та у 44,0 % (11) обстежених, відповідно, $p > 0,05$. Разом з тим, у дітей основної групи гіперергічні реакції виявляли в 2,3 рази рідше, ніж у осіб контрольної, відповідно у 16,0 % (4) та 37,5 % (12), $p > 0,05$. Середній розмір папули у дітей основної групи був $(12,0 \pm 1,0)$ мм у контрольній $(18,2 \pm 1,1)$ мм; $p < 0,05$. Порівняння показників інтенсивності туберкулінової чутливості у дітей хворих на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ показало, що у дітей основної групи частота виявлення негативних та сумнівних туберкулінових проб була в 2,5 рази вищою, ніж у групі контролю, 16,0 % (4) і 6,3 % (2), $p < 0,05$.

Отже, при МС ТБЛ у дітей збільшується частота туберкулінових анергій, на що вказувало зростання кількості негативних і сумнівних туберкулінових проб та зменшення частоти виявлення гіперергічних реакцій.

Вивчення інтенсивності туберкулінової алергії у підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, на вказало на зростання частки негативних, сумнівних, слабопозитивних та позитивних реакцій у них, при чому негативні та сумнівні туберкулінові реакції констатували в 2,0 рази частіше, ніж при Ч-ТБЛ – 14,7 % (5) проти 7,5 % (3), $p < 0,05$, слабопозитивні та позитивні – у 1,3 рази частіше: 41,2 % (14) і 32,5 % (13), $p > 0,05$.

Частка інтенсивних реакцій Манту в обох групах підлітків була практично однаковою: 29,4 % (10) та 30,0 % (16) відповідно, $p > 0,05$. Гіперергічні проби констатували у 2,0 рази рідше у пацієнтів основної групи у порівнянні з контрольною групою: 14,1 % (5) і 27,5 % (11) відповідно, $p < 0,05$. Середній розмір папули у підлітків основної групи був достовірно менший у порівнянні з контролем і дорівнював $(12,3 \pm 1,4)$ мм та $(16,1 \pm 1,1)$ мм, відповідно, $p < 0,05$.

Таблиця 4.9

Туберкулінова чутливість у дітей та підлітків, хворих ТБ легень

Розміри папули, мм	Контрольна група		Основна група		χ^2	P
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		
Діти	n = 32		n = 25			
0 - 4	2	6,3	4	16,0	5,2	<0,01
5 - 11	12	31,3	7	28,0	1,8	>0,05
12 - 16	9	28,1	8	32,0	1,5	>0,05
17 і більше	11	34,4	6	24,0	3,5	<0,05
Середній розмір папул, мм	18,2 ± 1,1		15,0 ± 1,0		2,15	< 0,05
Підлітки	n = 40		n = 34			
0 - 4	3	7,5	5	14,7	3,0	<0,05
5 - 11	13	32,5	14	41,2	1,6	>0,05
12 - 16	12	30,0	10	29,4	1,5	>0,05
17 і більше	11	27,5	5	14,1	3,9	<0,05
Середній розмір папул, мм	16,1 ± 1,1		12,3 ± 1,4		2,13	< 0,05

Співставлення результатів туберкулінової алергії у дітей та підлітків хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ (рис. 4.10) показало, що у дітей в 1,3 рази рідше, (44,0 %), виявляли реакції з діаметром папули в межах 0-11 мм, ніж у підлітків, частка яких становила 55,9 % (19), $p > 0,05$. Рівно у стільки ж, зростала частота виявлення у дітей інтенсивних та гіперергічних реакцій на пробу Манту, (56,0 %) та зменшення в 1,3 рази їх виявлення у підлітків – у 44,3 % (15), $p > 0,05$.

Гіперергічні туберкулінові проби виявляли в 1,7 рази частіше у дітей (24,0 %), ніж у підлітків (14,1 %), $p < 0,05$. Статистично підтверджену різницю між віковими категоріями встановлено за показником середнього розміру

шкірної туберкулінової папули, діаметр якої у дітей становив $(15,0 \pm 1,0)$ мм, у підлітків - $(12,3 \pm 1,4)$ мм, $p < 0,05$.

Таблиця 4.10

Показники реакції Манту з 2 ТО ППД-Л у дітей та підлітків хворих на МЛС/ШЛС-ТБЛ

Розміри папули, мм	Діти		Підлітки		χ^2	Р
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		
Діти	n = 25		n = 34			
0 - 4	4	16,0	5	14,7	1,1	>0,05
5 - 11	7	28,0	14	41,2	1,1	>0,05
12 - 16	8	32,0	10	29,4	1,7	>0,05
17 і більше	6	24,0	5	14,1	2,9	<0,05
Середній розмір папул, мм	15,0 ± 1,0		12,3 ± 1,4		2,15	< 0,05

Отже, МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей та підлітків у 2,5 та 2 рази частіше супроводжувався негативними та сумнівними або слабкопозитивними реакціями на туберкулін та зменшенням в 1,4 та у 2 рази, відповідно, частоти виявлення гіперергічних реакцій. Гіперергічні проби Манту з ТО ППД-Л в 1,7 рази частіше констатували у дітей (16,0 %), ніж у підлітків (5,8 %), $p < 0,05$.

Зростання серед МЛС/РИФ-ТБЛ кількості осіб з ознаками туберкулінової анергії, очевидно обумовлене тяжчим перебігом специфічного запалення, наявністю поширених змін у легеневій тканині та явищами вираженої туберкульозної інтоксикації, які, здебільшого, були наявні при МЛС/ШЛС-ТБЛ.

Таким чином, комплексні імунологічні дослідження проведені у контактних дітей та підлітків, хворих на ТБ легень з різною чутливістю збудника до АМБП, виявили ряд порушень в системі імунного захисту. Специфічне запалення супроводжувалося помірним лейкоцитозом, функціональними порушеннями фагоцитарного захисту, суттєвим зменшенням

кількості фагоцитоз-активних клітин, пригніченням їх поглинальної здатності, зменшенням вмісту неферментативних катіонних лізосомальних білків гранулоцитів, зростанням загальної окисно-відновної активності нейтрофілів. Констатували активування неспецифічної антигенонезалежної клітинної відповіді внаслідок зростання популяції активованих природних кілерів CD16/56+8+, наявність Т-клітинного імунодефіциту, обумовленого зменшенням чисельності загальних Т-лімфоцитів CD3+, цитотоксичних Т- клітин CD3+CD56+, наявність дисбалансу між окремими Т-клітинними субпопуляціями з ініціюванням імуносупресивних реакцій імунної відповіді (зростання пулу CD3+CD8+, зниження показників імунорегуляторного індексу Тх/Тс), зменшення спектру Т-клітин з експресією HLA-DR+ антигену, посилення процесів антитілотворення IgA, IgM, IgG та комплексотворення ЦК. Зміни величин цих показників були статистично достовірні відносно норми, $p < 0,05$.

При МЛС/РИФ-ТБЛ, порівняно з Ч-ТБЛ, спостерігали зменшення в 1,2 рази у дітей та 1,3 рази у підлітків кількості фагоцитоз-активних нейтрофілів, зниження у 1,3 рази у обох вікових групах їх поглинальної здатності, зменшення у 1,2 та у 1,3 рази, відповідно, вмісту неферментативних катіонних лізосомальних білків гранулоцитів та посилення в 1,2 рази загальної окисно-відновної активності нейтрофілів. Статистично підтвердженої різниці зі сторони досліджуваних показників між віковими групами не встановлено.

Порушення в системі спеціалізованого клітинного захисту значно глибші у дітей та підлітків хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, ніж у осіб з Ч-ТБЛ. Достовірну різницю між основною та контрольною групами встановлено з боку показників: CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD4+/CD3+CD8+, CD3+CD56+. При МЛС/ШЛС-ТБЛ у пацієнтів обох вікових категорій, у порівнянні з контролем, зростала в 1,3 рази у дітей та 1,2 рази у підлітків чисельність популяції Т-супресорів CD3+CD8+, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$; зменшувалася в 1,2 рази кількість Т-хелперів CD3+CD4+, $p < 0,05$; знижувався

в 1,7 та 1,4 рази, відповідно, показник імунорегуляторного індексу $CD3+CD4+/CD3+CD8$.

Дезрегуляторні порушення механізмів імунної відповіді, пов'язані з імунокомпетентними Т-лімфоцитами з експресією HLA-DR+ антигена, посилювалися при МЛС/РИФ-ТБЛ. У підлітковій віковій групі порушення міжклітинної кооперації було більш вираженим й характеризувалося вірогідним зменшенням, відносно донорів, або контрольної групи Т-лімфоцитарних спектрів $CD3+HLA-DR+$, $CD3+CD4+HLA-DR+$, $CD3+CD8+HLA-DR+$; зростанням чисельності пулу некомпітованих Т-хелперів $CD4+45RA+$. У дітей дезрегуляторні процеси слабші, ніж у підлітків і пов'язані зі зменшенням чисельності пулів $CD3+CD4+HLA-DR+$, $CD3+CD8+HLA-DR+$.

Особливістю, характерною для дитячої вікової категорії, було посилене активування антигенонезалежної імунної відповіді, яке наростало при МЛС/РИФ-ТБЛ, а саме: збільшення, відносно показників норми, при Ч-ТБЛ в 1,7 рази пулу $CD16/56+8+$, при МЛС/РИФ-ТБЛ у 2,1 рази, $p < 0,05$. У підлітків таке збільшення було в 1,4 та 1,5 рази, відповідно, $p > 0,05$. Коефіцієнт різниці між віковими групами з Ч-ТБЛ становив 10,7 %, $p > 0,05$, з МЛС/РИФ-ТБЛ – 20,0 %, $p < 0,05$.

Гуморальна імунна відповідь при специфічному процесі у контактних дітей, хворих на Ч-БЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ протікала на ґрунті нормальних показників В-лімфоцитів $CD19+$, у підлітків - на тлі їх збільшення у контролі в 1,4 рази та 1,7 рази у основній групі, відносно здорових, $p_1, p_2 < 0,05$. Активність процесів антитілотворення IgA, IgM, IgG та утворення ЦІК при МЛС/РИФ-ТБЛ в 1,2 рази більша, ніж при Ч-ТБЛ. Вірогідна різниця між основною та контрольною дитячими групами виявлена з боку показників: IgA та ЦІК, у підліткових групах – IgA, IgM та ЦІК. Продукція антитілотворення IgM у 1,5 рази, IgG у 1,4 рази вища у підлітків, ніж у дітей. Коефіцієнт різниці за даними показниками між віковими групами складав в середньому 15,0 %.

Збільшення фракції CD19+ з посиленням продукції антитілотворення, яке мало місце у 23,1 %, дітей хворих на Ч-ТБЛ, та у 41,7 % хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ; у 54,5 % підлітків контрольної та у 71,4 % осіб основної групи, вказували на ініціювання механізмів імунної відповіді по Th2 типу, або ж по змішаному типу, які є прогностично несприятливими для перебігу специфічного процесу. Наявність імунної відповіді гуморального типу констатували приблизно у 2 рази частіше у підлітків, ніж у дітей та у 1,6 рази частіше при МЛС/РИФ-ТБЛ.

МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей та підлітків у 2,5 та 2 рази частіше супроводжувався негативними та сумнівними або слабкопозитивними реакціями на туберкулін та зменшенням в 1,4 та у 2 рази, відповідно, частоти виявлення гіперергічних реакцій. Гіперергічні проби Манту з ТО ППД-Л в 1,7 рази частіше спостерігали у дітей (у 16,0 %), ніж у підлітків (5,8 %) $p < 0,01$.

У контактних дітей та підлітків хворих на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ, констатували вірогідне зростання в крові прозапальних інтерлейкінів: TNF- α , IL-6, показники протизапального IL-10 відповідали величинам норми. Статистично підтверженої різниці між групами Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ у обох вікових категоріях з боку TNF- α , IL-6, IL-10 не виявлено. У дітей контрольної та основної груп, відносно здорових, TNF- α зростав у 2,5 та у 3,0 рази, а IL-6 – у 6,6 та у 7,9 рази, у підлітків – у 19,5 та у 24,1 рази, IL-6 – у 14,6 і 17,2 рази відповідно. Продукція та вивільнення прозапальних цитокінів TNF- α , IL-6 та зміщення рівноваги у бік прозапальних медіаторів більш виражені у підлітків, ніж у дітей. Вміст у крові TNF- α у підлітків контрольної та основної групи у 7,8 та 8,0 рази вищі, ніж у дітей, IL-6 – у 2,2 рази, цитокінові індекси: IL-6/IL-10 – у 2,2 рази, TNF- α /IL-10 – у 7,8 та 8,6 рази, відповідно.

Висновки

Т-клітинний імунодефіцит, наявність дисбалансу між окремими Т-лімфоцитарними субпопуляціями, супресивний характер імунної відповіді, зменшення чисельності антигенпрезентуючих клітин з експресією HLA-DR+

рецептора, зростання популяції активованих НК клітин, некомпітованих Т- хелперів, протікання механізмів імунної відповіді по гуморальному типу, що найчастіше мало місце при МЛС/РИФ-ТБЛ, різко виражений дисбаланс у бік зростання вмісту прозапальних цитокінів, обтяжуватимуть клінічний перебіг захворювання, сприятимуть розвитку прогресуючих, деструктивних, генералізованих процесів.

Імунологічні дослідження можуть служити для прогнозування клінічного перебігу ТБ, оцінки активності процесу, ефективності лікування. Комплексне імунологічне обстеження дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, дасть можливість своєчасного застосування засобів патогенетичної терапії для усунення порушень в системі імунного захисту та підвищення ефективності АМБТ.

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. Sakhelashvili-Bil O. I. Immunological aspects of multi-drug resistant tuberculosis evident in children of different age having been in contact with the infection. / Conceptual options for the development of medical science and education, collective monograph. Lublin, Poland 2020; P. 533-553. ISBN: 978-9934-588-44-0. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

2. Стан клітинного імунітету в дітей підліткового віку, хворих на мультирезистентний туберкульоз. Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л. Сахелашвілі-Біль О.І. *International research and practice conference. Innovative technology in medicine: experience of poland and ukraine April 28–29, 2017 Lublin, Republic of Poland 2017 P.77-80. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

3. Клініко-імунологічні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у підлітків. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Костик О.П. Сахелашвілі-Біль О.І. *Укр. пульмонол. журн.* 2019; 1(додаток) 63-64. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

4. Сахелашвілі-Біль О.І., Платонова І.Л. Аспекти системного імунітету у дітей підліткового віку, хворих на чутливий та мультирезистентний туберкульоз легень. *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини», присвячених до всесвітнього дня боротьби з туберкульозом «Єднаємося задля ліквідації туберкульозу».* Львів. 2019, випуск 17;141-149. *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

5. Імунологічні дослідження в оцінці активності та результативності антимікобактеріальної терапії мультирезистентного туберкульозу легень. Платонова І.Л., Лаповець Н.Є., Сахелашвілі-Біль О.І. *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини», присвячений 80-річчю НДІ епідеміології і гігієни і 110 річниці від дня народження д.мед.н. Генриха Станіславовича Мосінга.* Львів, 2020;366-370. *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ БЕДАКВІЛІНОМ І ДЕЛАМАНІДОМ ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА МЛС/РИФ-ТБЛ

5.1 Когортний аналіз ефективності лікування у хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ залежно від схем лікування

Порівняльний когортний аналіз ефективності лікування із застосуванням нових АМБП бедаквіліну (Bdq) і деламаніду (Dlm) (40 хворих дитячого віку, друга група) і без цих препаратів (27 хворих дитячого віку, перша група) проведений у дітей та підлітків, хворих МЛС/РИФ-ТБЛ. Досліджувані групи були практично ідентичними за розподілом клінічних форм, наявністю деструктивних змін в легеневій тканині та структурою резистентності збудника до АМБП.

Розподіл хворих на ТБ за клінічними формами, наявністю деструкції в легенях у групах з різними режимами лікування наведені у табл. 5.1. Дані табл. 5.1 свідчать, що інфільтративний ТБ діагностували у 9 (33,4 %) хворих першої групи і у 15 (37,5 %) – другої, дисемінований – у 8 (29,6 %) і у 13 (32,5 %), відповідно, первинний туберкульозний комплекс – 5 (18,5%) і у 9 (22,5 %) відповідно, і ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – у 5 (18,5 %) і 3 (7,5 %). Наявність порожнин розпаду в легенях констатовано у 26 (65,0 %) хворих другої і у 16 (59,3 %) – першої групи.

При признаенні схем лікування хворі були поділені на 2 групи.

Перша група – 27 хворих отримували індивідуалізовану схему АМБТ без бедаквіліну (Bdq) і деламаніду (Dlm) (АМБТ без Bdq і Dlm). Їм призначали:

8 міс [піразинамід (Z)+канаміцин (Km) або (капріоміцин (Cm)+левофлоксацин (Lef) або моксифлоксацин (Mfx)+протіонамід (Pt) + циклосерин (Cs)]+12 міс. [Z Lef (Mfx) Pt Cs].

Друга група - 40 хворих, які мали МЛС/РИФ-ТБЛ, їм призначали індивідуалізовану схему АМБТ з Bdq і Dlm.

6 міс. [бедаквілін (Bdg)+деламанід (Dlm)+лінезолід (Lzd)+клофазимін (Cfz)+циклосерин (Cs)]+12-14 міс. [Bdg+Dlm+Lzd+Cfz]

Упродовж перших трьох місяців індивідуалізованих режимів терапії у 70,3 % хворих першої (АМБТ без Bdq і Dlm) та у 87,5 % другої (АМБТ з Bdq і Dlm) групи спостерігали зменшення симптомів інтоксикації, припинення кашлю та катаральних явищ в легенях.

Таблиця 5.1

Розподіл хворих на туберкульоз за клінічними формами, наявністю деструкції в легенях у групах з різними режимами лікування

	Перша група (n=27)		Друга група (n=40)	
	Всього (абс./ %)	Деструкція (абс./ %)	Всього (абс./ %)	Деструкція (абс./ %)
Інфільтративний ТБЛ	9 (33,4)	6 (66,7)	15 (37,5)	10 (66,7)
Дисемінований ТБЛ	8 (29,6)	6 (75,0)	13 (32,5)	10 (76,9)
Первинний туберкульозний комплекс	5 (18,5)	3 (60,0)	9 (22,5)	5 (55,5)
ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	5 (18,5)	1 (20,0)	3 (7,5)	1 (33,3)
Разом	27	16 (59,3)	40	26

Бактеріовиділення констатовано у 19 (70,3 %) з 27 хворих першої і у 26 (65,0 %) – другої групи (40 хворих), у решта пацієнтів був діагностований ризик МЛС/РИФ-ТБЛ, коли у них не був одержаний респіраторний взірець для визначення МБТ у мокротинні (табл. 5.2).

Одним з важливих критеріїв оцінки ефективності лікування ТБ у є показник знебацилення хворого.

Таблиця 5.2

**Частота і термін припинення бактеріовиділення, розсмоктування
вогнищевих та інфільтративних змін у дітей та підлітків, хворих на
МЛС/РИФ-ТБЛ, залежно від схем лікування**

Групи хворих	Бактеріовиділювачі		Частота припинення бактеріовиділення			Всього обстежено	Позитивна рентгенодинаміка (за частотою часткового розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін)		
							3	6	9
Термін (міс.)			1	2	3		3	6	9
Перша група	абс.ч.	19	7	10	2	27	5	7	10
	%	70,3	36,8	52,6	10,6		18,5	25,9	37,1
Друга група	абс.ч.	26	16	9	1	40	15	17	4
	%	65,0	61,5*	34,6	3,9*		37,5*	42,5	10,0*

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

Було встановлено, що упродовж перших трьох місяців АМБТ знебацелення досягнуто в обох групах у 100 % випадків. Разом з тим, припинення бактеріовиділення відбувалося швидше у пацієнтів, які отримували (АМБТ з Vdq та Dlm). Найвищий показник знебацелення констатовано у хворих другої групи за перший місяць лікування – 61,5 % (16) осіб, тоді як цей показник у групі контролю становив 36,8 % (7), $p < 0,05$. За два місяці бактеріовиділення припинялося у 96,1 % (25) і 89,4 % (17) обох групах хворих, відповідно.

В цей період лікування, рентгенологічно позитивну динаміку часткового розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін в легенях фіксували у 18,5 % (5) осіб, які отримували АМБТ без Vdq та Dlm та у 37,5 % (15) пацієнтів, у схемах лікування яких були включені ці нові препарати, $p < 0,05$, (табл.5.3).

У перші 6 місяців ХТ позитивні рентгенологічні зміни в легенях виявляли в 1,8 разів частіше у дітей та підлітків другої групи (у 80,0 % (32)), порівняно з контрольною (у 44,4 % (12)), $p < 0,05$.

Таблиця 5.3

Частота і терміни закриття порожнин розпаду (загоєння деструкції) в обстежених групах залежно від схем лікування

Групи хворих		Всього обстежено	Термін закриття порожнин розпаду (міс)			Наявність порожнин розпаду
			3	6	9	
Перша	абс.	16 (59,2 %)	2	4	5	5
	%		12,4	25,0	31,3	31,3
Друга	абс.	26	6	14	4	2
	%	(65,0 %)	23,1*	53,8*	15,4*	7,6*

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

На тлі 9-ти місячної хіміотерапії позитивну рентгенологічну динаміку відзначали у 90,0 % (36) осіб другої та у 81,5 % (22) пацієнтів першої групи. Вогнища та інфільтрації в легенях зберігалися у 10,0 % (4) та у 18,5 % (5) обстежених, відповідно. Розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ запалення відбувалося значно швидше у пацієнтів, які отримували у комплексній АМБТ Vdg і Dlm.

При завершенні повного курсу лікування, рентгенологічно, у всіх хворих другої групи наступало розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, формування фіброзу.

На початковому етапі ХТ, при рентгенотомографічному обстеженні, деструкції в легенях були наявні у 26 (65,0 %) обстежених другої групи. Упродовж 6 місяців терапії загоєння порожнин розпаду відбулося у 73,1 % (19) осіб. Ще у 15,4 % (4) пацієнтів загоєння тривало до 9 місяців, що склало сумарно 88,5 % (23), деструкція зберігалася у 11,5 % (3) хворих, у яких до кінця курсу хіміотерапії наступало загоєння всіх порожнин розпаду.

В той же час у першій групі процес загоєння порожнин розпаду (деструкції) відбувався вірогідно повільніше. Зокрема, за 6 місяців загоєння деструкції констатовано майже в 2 рази рідше, ніж в другій групі (73,1 % проти 37,4 %, $p < 0,05$), через 9 міс. у динаміці у першій групі деструкція загоїлась ще у 31,3 % і після 9 міс. лікування без Vdq і Dlm у 3 (18,8 %) хворих виявляли порожнину розпаду.

Отже, після 9 міс. лікування у хворих, що отримували нові антимікобактеріальні препарати, деструкцію виявлено лише у 2 (7,6 %) хворих, а в першій групі – у 5 (31,3 %). Проте, у кінці курсу лікування деструкцію спостерігали у 2 (12,5 %) хворих першої групи, а в другій – відбулося загоєння порожнин розпаду у всіх обстежених.

Для аналізу результативності лікування туберкульозного запалення обрані чутливі до даної інфекції імунологічні тести. Це тести, які характеризували стан системного Т-клітинного захисту, відновлення якого протікає повільно, по мірі одужання, зокрема: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD4+/CD3+CD8+ та індикатори активності процесу: TNF- α /IL-10, IL-6/IL-10, IgM, IgA, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), (табл.5.4).

Дослідження показали, що на етапі завершення інтенсивної фази хіміотерапії (6 місяців). відновлення системи імунного захисту протікало активніше у пацієнтів другої групи. Нормалізація загальної кількості Т-лімфоцитів CD3+ наступила у 25,0 % (3) хворих першої та у 36,4 % (4) – другої груп, $p > 0,05$; чисельність пулу Т-хелперних лімфоцитів CD3+CD4+ – у 33,3 % (4) та у 36,4 % (4) осіб, відповідно, $p > 0,05$; Т-супресорно/цитотоксичних CD3+CD8+ у 25,0 % (3) та у 36,4 % (4), $p > 0,05$; відновлення стану рівноваги у механізмах міжклітинної взаємодії між популяціями CD3+CD4+/CD3+CD8+ – у 33,3 % (4) та 54,5 % (6), $p < 0,05$; ослаблення продукції антитілоутворення та комплексотворення з нормалізацією показників Ig A – у 33,3 % (4) та у 45,5 % (5), $p > 0,05$; Ig M – у 33,3 % (4) та 54,5 % (6), $p < 0,05$; ЦІК – у 33,3 % (4) та 54,5 % (6) хворих, відповідно, $p < 0,05$; встановлення балансу в регуляторній системі про- і

протизапальних цитокінів TNF- α /IL 10 і IL 6/IL 10 – у 25,0 % (3) та у 36,4 % (4), $p > 0,05$.

Таблиця 5.4.

Частота нормалізації імунологічних показників на етапі завершення інтенсивної фази лікування у хворих на МЛС/РИФ-ТБ легень

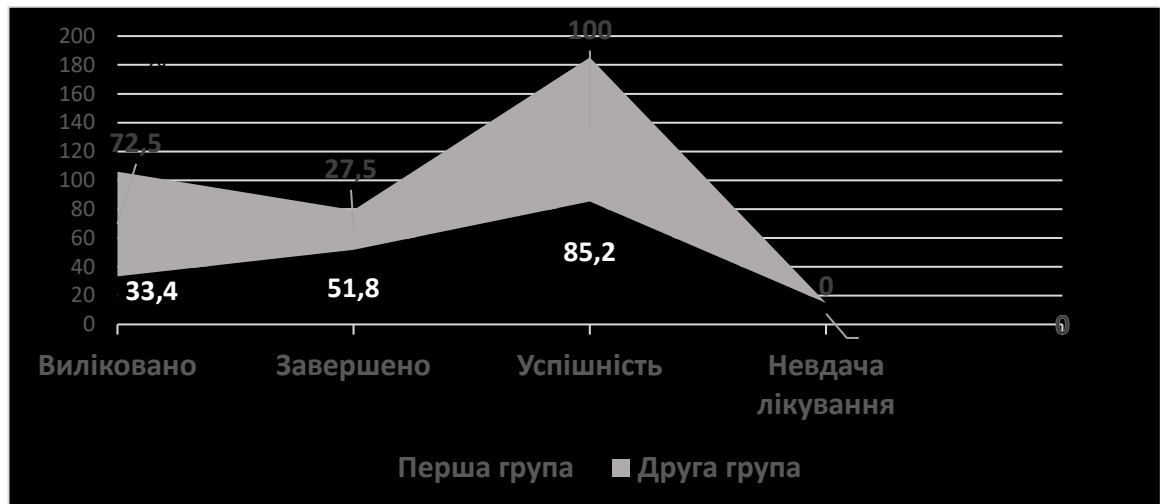
	Групи хворих			
	Перша група АМБТ без Vdq+Dlm (n = 12 хворих)		Друга група (АМБТ з Vdq+Dlm) (n = 11 хворих)	
	Абс.число	%	Абс.число	%
CD3+	3	25,0	4	36,4
CD3+CD4+	4	33,3	4	36,4
CD3+CD8+	3	25,0	4	36,4
CD3+CD4+/CD3+CD8+	4	33,3	6	54,5*
TNF- α /IL 10	3	25,0	4	36,4
IL 6/IL 10	3	25,0	4	36,4
Ig A	4	33,3	5	45,5
Ig M	4	33,3	6	54,5*
ЦІК	3	25,0	6	54,5*
У середньому (%)	(29,6 \pm 2,8)		(43,4 \pm 4,5)*	

Примітка. * Різниця достовірна відносно першої групи ($p < 0,05$).

Отже, на етапі завершення інтенсивної фази лікування усунення порушень в системі імунного захисту протікало активніше у пацієнтів, у режимах лікування яких був Vdq і Dlm. Сумарно, нормалізацію імунологічних показників відмічали у (29,6 \pm 2,8) % обстежених першої та у (43,4 \pm 4,5) % осіб другої груп, $p < 0,05$. Вірогідну різницю між групами отримано з боку показників ІРІ CD3+CD4+/CD3+CD8+, Ig M та ЦІК. Позитивну динаміку імунологічних зрушень виявляли в 1,5 разів частіше

у дітей та підлітків другої групи, що вказувало на зменшення явищ туберкульозної інтоксикації та антигенного навантаження в системі імунітету й кращу результативність лікування.

Результати когортного аналізу наведені на рис. 5.1



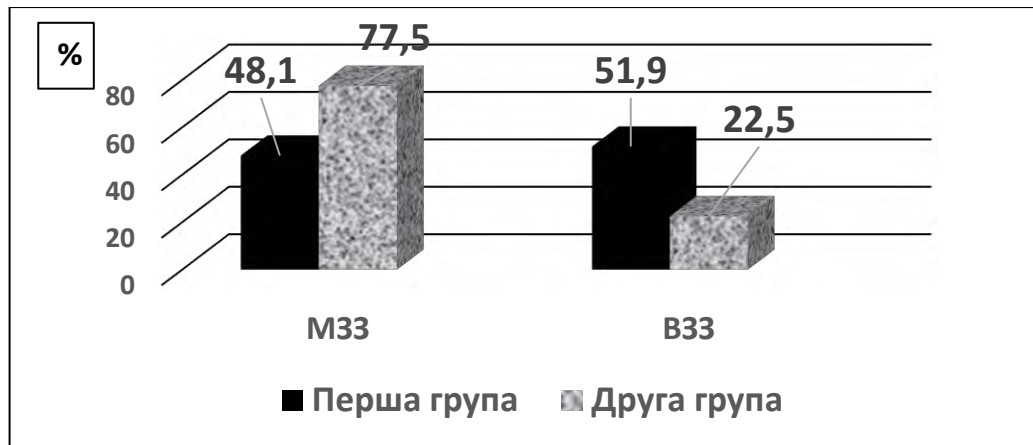
Примітка: * – різниця вірогідна стосовно першої групи ($p < 0,05$).

Рис.5.1 Показники результативності лікування пацієнтів другої і першої груп на підставі когортного аналізу.

Когортний аналіз показав, що у 29 (72,5 %) хворих із 40 хворих другої групи результат лікування був розцінений, як «виліковано» і у 11 (27,5%) – «завершений» ($p < 0,05$), в той же час, у першій групі вірогідно частіше констатовано «завершений», ніж «виліковано» (51,8 % проти 33,4 %, $p < 0,05$). Успішність лікування у другій групі становила 100,0, а у першій – 85,2 %

У більшості пацієнтів другої групи (77,5 %) лікування завершилось формуванням малих залишкових змін, проте великі залишкові зміни в 2,3 рази частіше спостерігали в першій групі (51,9 % проти 22,5 %, $p < 0,05$) у вигляді множинних щільних вогнищ, фіброзу і залишкових порожнин розпаду (рис.5.2).

Наприкінці інтенсивної фази АМБТ нормалізацію імунологічних показників констатували в $(29,6 \pm 2,8)$ % обстежених першої та у $(43,4 \pm 4,5)$ % осіб другої групи, $p < 0,05$. Вірогідну різницю між групами отримано з боку IPI CD3+CD4+/CD3+CD8+, IgM та ЦІК.



Примітки: МЗЗ – малі залишкові зміни у легенях;

ВЗЗ – великі залишкові зміни у легенях.

Рис. 5.2 Частота і характер залишкових змін в легенях при завершенні курсу лікування у хворих на туберкульоз легень залежно від режимів лікування.

Позитивну динаміку імунологічних зрушень виявляли в 1,5 разів частіше у дітей та підлітків, які отримували Bdg та Dlm, що вказувало на зменшення антигенного навантаження, явищ туберкульозної інтоксикації й, відповідно, вищу результативність лікування.

Розсмоктування вогнищ запалення та інфільтрації після 9 місячної хіміотерапії досягнуто у 90,0 % хворих другої та у 81,5 % пацієнтів першої, закриття порожнин розпаду – у 92,3 % та 81,3 % обстежених, відповідно. Процеси загоєння деструкцій протікали активніше у пацієнтів, які отримували Bdq і Dlm. Максимальний показник позитивних змін в рентгенологічній, рентгенотомографічній картині у хворих другої групи припадав на 6 місячний термін ХТ (у 80,0 % пацієнтів констатували розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ запалення проти 44,4 % у контролі, $p < 0,05$; загоєння порожнин розпаду відмічали у 76,9 % та у 43,8 %, відповідно, $p < 0,05$). У першій групі – пік позитивної динаміки зміщувався на 9 місячний термін АМБТ.

Після завершення повного курсу лікування в усіх пацієнтів другої групи констатували розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, відсутність порожнин розпаду. У 77,5 % осіб лікування завершилося формуванням малих

залишкових змін в легеневій тканині. У пацієнтів першої групи у 12,5 % випадків зберігалися деструкції, у 12,5 % відновлювалося бактеріовиділення, в 2,3 рази частіше (у 51,9 %), ніж в другій (22,5 %), були великі залишкові зміни в легенях у вигляді множинних щільних вогнищ, фіброзу та залишкових порожнин розпаду, $p < 0,05$. У дітей та підлітків, які отримували разом з іншими АМБП Vdg та Dlm показник «успішне лікування» складав 100 %, в першій групі – 85,2 %.

Проведений аналіз результативності АМБТ на основі загально-клінічної картини стану пацієнтів, термінів та частоти припинення бактеріовиділення, нормалізації імунологічних показників, динаміки рентгенологічних та рентгеномографічних змін, наявності залишкових змін в легенях після перенесеного ТБ, показників успішності лікування вказують на високу клінічну ефективність Vdg і Dlm у лікуванні дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ. Використані критерії показують, що АМБТ поєднана з Vdg та Dlm у 1,5 – 2,2 рази (за окремо взятим критерієм) ефективніша, ніж АМБТ без цих препаратів.

5.2. Порівняльна оцінка ефективності лікування у дітей і підлітків залежно від схем лікування

З метою вивчення клінічної ефективності хіміотерапії з Vdg та Dlm проведено ретроспективний когортний аналіз даних медичної документації 40 хворих на ТБ з МЛС/РИФ-ТБЛ, з них – 25 (62,5%) дітей від 0 до 14 років і 15 (37,5 %) – підлітків від 15 до 17 років; хлопців було 18 (47,5 %), дівчат – 22 (52,5 %). Хворі були поділені на дві групи: перша група – 25 дітей і друга група – 15 підлітків.

При вивченні вікової структури дітей (25 хворих), які отримували і встановлено, що майже половина (44,0 %) дітей були у віці від 0 до 4 років, 12,0 % – від 5 до 8 років і 44,0% – від 9 до 14 років (рис. 5.3). Пік захворювання на хіміорезистентні форми ТБ дітей, яким призначали нові схеми лікування, констатовано в 3-4 роки (6: 24 %).

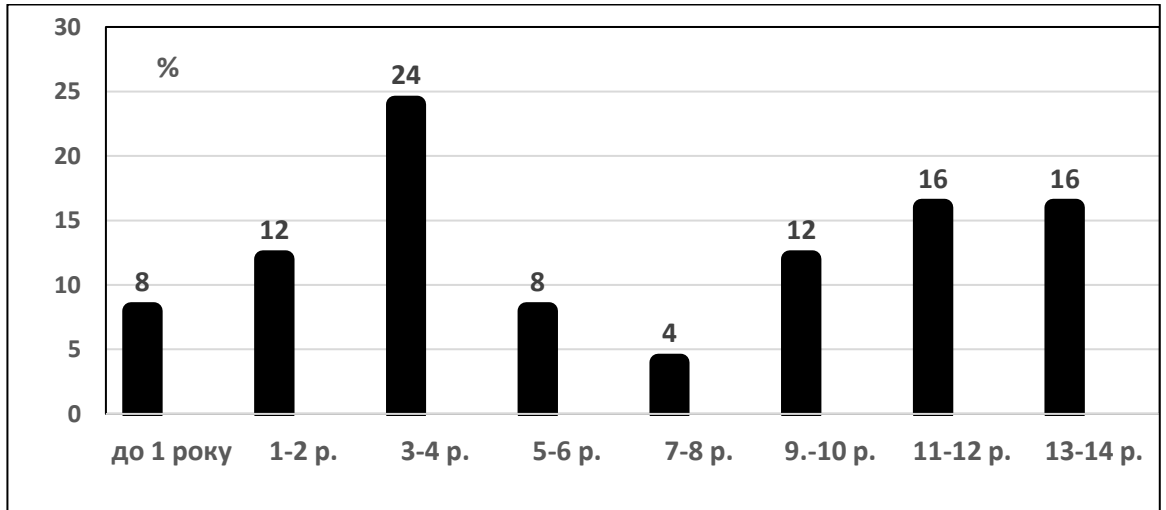


Рис. 5.3 Вікова структура дітей, які отримували Vdq та Dlm (%).

Серед підлітків (15 хворих) найчастіше МЛС/РИФ-ТБ констатували в 17 років (7 : 46,7 %) і у 16 років (8 : 40,0 %) і лише в 13,3 % випадках підлітки мали 16 років, що вірогідно рідше ($p < 0,01$), (рис. 5.4).

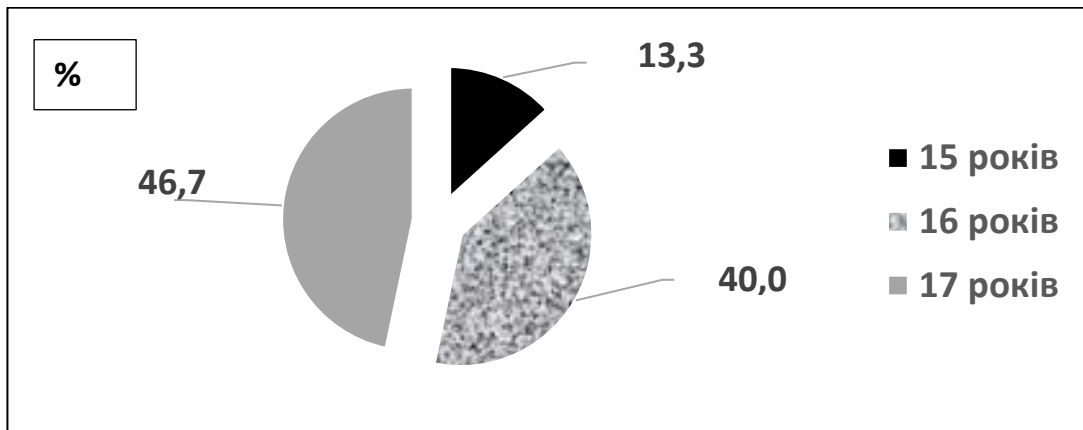
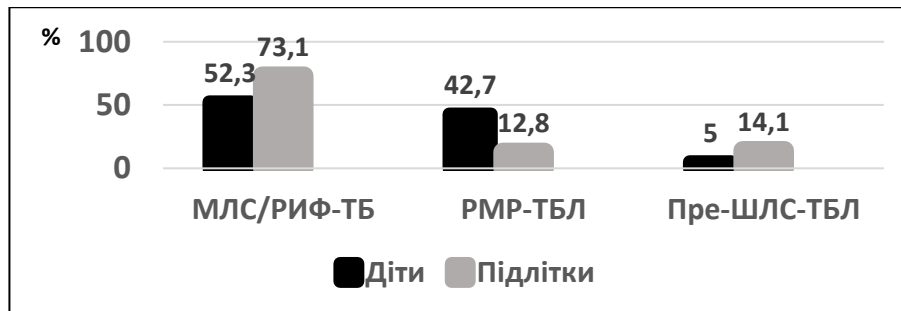


Рис.5.4 Вікова структура підлітків, які отримували Vdq та Dlm (%).

При порівняльній оцінці характеру медикаментозної резистентності МБТ до АМБП встановлено, що МЛС/РИФ-ТБ констатували у 10 (40,0 %) дітей, яким призначали нову схему лікування з Vdq і Dlm, ШЛС-ТБ – у 3 (12,0 %) і РМРТБ – у 12 (48 %) дітей (рис. 5.5). Отже бактеріовиділювачами були 13 (52,0 %) дітей і 13 (86,7 %) підлітків, у яких ТМЧ було виявлено резистентність МБТ до АМБП у вигляді МЛС/РИФ-ТБ і пре-ШЛС-ТБ,

у 42,7 % дітей і 12,8 % підлітків був діагностований ризик мультирезистентного ТБ (РМР-ТБ.).



Примітки: МЛС – множинна лікарська стійкість; РИФ-ТБ – резистентність до рифампіцину МБТ; пре- ШЛС – пре-широка лікарська стійкість.

Рис. 5.5 Профіль резистентності МБТ до АМБП у дітей і підлітків, що отримували з Vdq і Dlm.

В той же час у підлітків в 1,7 рази частіше констатували МЛС-ТБ (20,0 % проти 12,0 %, $p < 0,0501$), ШЛС-ТБ в 2,8 рази частіше (33,3 % проти 12,0 %, $p < 0,05$), а ризик мультирезистентного ТБ (РМР-ТБ) – в 3,3 рази рідше (13,4 % проти 48,0 %, $p < 0,01$), ніж у дітей.

У більшості дітей (92,0 %) і підлітків (73,3 %) спостерігали вперше діагностований ТБ, невдача лікування – у 8 % дітей і у 20,0 % підлітків, рецидив ТБ – лише у одного (6,7 %) підлітка.

Здебільшого хворих дітей (60,0%) і підлітків (73,3%) виявляли при самозвертанні до лікарів загальної медичної мережі. Скарги мали більшість хворих дітей (20 – 80,0 %) та підлітків (11 – 73,3 %) у вигляді інтоксикації (60,0 % і 46,6 %, $p < 0,05$), кашлю з виділенням мокротиння (32,0 % і 60,0 %, $p < 0,05$), субфебрильної (48,0 і 60,0 %, $p < 0,05$) і фебрильної температури (28,0 % і 26,7 %, $p > 0,05$) відповідно (рис.5.6).

Дослідження показали, що у 11 (44,0 %) із 25 дітей було виявлено первинний туберкульозний комплекс, у 3 (12,0 %) – генералізований ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, у 4 (16,0 %) – ТБ з ураженням легень

і кісток у 2 (8,0 %); – ТБ легень і ЦНС, у 2 (8,0 %) – інфільтративний ТБ і у 3 (12,0 %) – дисемінований ТБ.

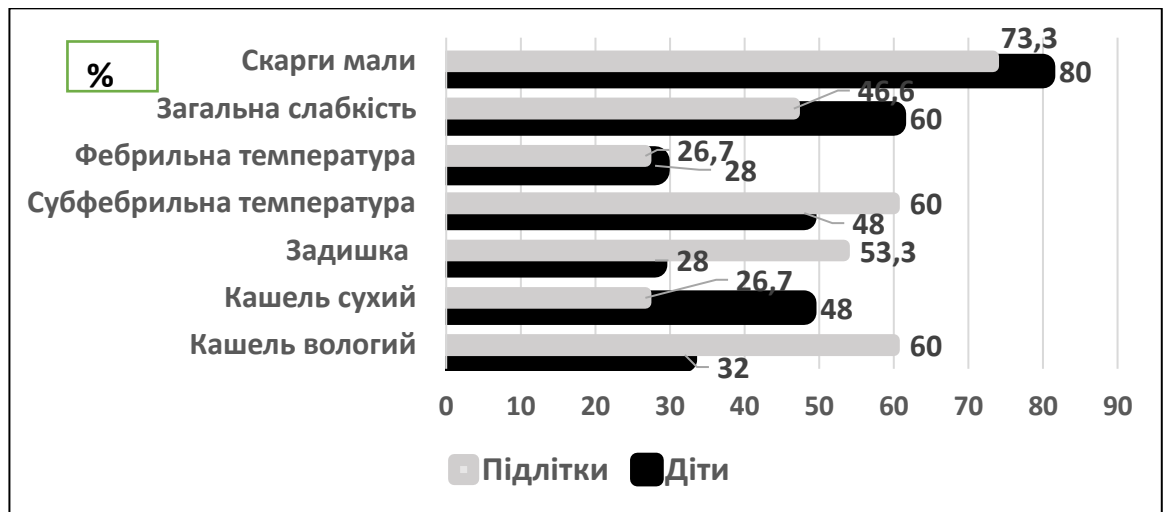


Рис. 5.6 Клінічні симптоми у дітей і підлітків при шпиталізації у стаціонар.

У підлітків, яким призначали Bdq і Dlm, діагностували лише інфільтративний (40,0 %) і дисемінований (60,0 %) ТБ, при цьому у них в 5 разів частіше, ніж у дітей, спостерігали інфільтративну форму ТБ (60,0 проти 8,0 %, $p < 0,001$, і в 3,3 рази частіше – дисеміновану форму (40,0 % проти 12,0 %, $p < 0,01$).

Ускладнення специфічного процесу у дітей проявлялось туберкульозом бронху у 12,0 % (3), і ексудативним плевритом у 12 % (3), а у підлітків – бронхогенним відсівом у 20,0 % (3) хворих, кровохарканням 6,7 % (1) хворих і ексудативним плевритом у 20,0 % (3) хворих. У підлітків також спостерігали дихальну недостатність I-II у 40,0 % (6) хворих і бронхообструктивний синдром у 46,2 % (36) хворих.

Цукровий діабет діагностували у 1 (4,0%) дитини і у 3 (20,0%) підлітків, шизофренію – у 1 (4,0 %) дитини, епілептичну енцефалопатію – у 1 (6,7 %) підлітка, вторинну анемію – у 2 (8, 0 %) дітей і у 3 (20,0 %) підлітків.

При оцінці ефективності лікування основну увагу приділяли наступним об'єктивним критеріям: зникненню клінічних симптомів, частоті і терміну припинення бактеріовиділення за даними мікроскопії і посіву на живильні середовища, терміном закриття порожнин розпаду. Ефективність лікування визначали на підставі когортного аналізу.

Протягом перших-двох місяців лікування з використанням Bdq і Dlm констатовано знебацелення в усіх дітей. Проте припинення бактеріовиділення в усіх підлітків досягнуто на 3 місяців ХТ (табл. 5.5).

Протягом перших-трьох місяців ХТ часткове розсмоктування вогнищ і інфільтрації в 1,3 рази частіше констатували у дітей, ніж у підлітків (60,0 % проти 40,0 %, $p < 0,05$). За 6 місяців лікування констатована подальша позитивна динаміка у 5 (20,0%) дітей і 4 (26,7 %) – підлітків, а за 9 місяців лікування подальше розсмоктування – ще у 3 (8,0 %) дітей і у 2 (13,3 %) підлітків.

Отже, протягом 9 місяців ХТ констатована значна позитивна рентгенологічна динаміка у 23 (92,0 %) дітей і у 12 (80,0 %) підлітків. Після 9 місяців лікування ще залишались зміни в легенях у 2 (8,0 %) дітей і у 3 (20,0 %) підлітків. Проте, при завершенні курсу лікування як у дітей, так і у підлітків рентгенологічно констатовано розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, формування фіброзу в легенях (табл.5.5).

При рентгентомографічному обстеженні деструкції в легенях виявлено у 15 обстежених (у 7 дітей і 8 підлітків). Протягом 6 місяців лікування у більшості дітей (71,4 %), хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, які мали в час шпиталізації у стаціонар порожнину розпаду(7 хворих), відбулося загоєння порожнин розпаду і на 9-ому місяців загоїлась порожнина розпаду ще у одної дитини (рис. 5.7), а після 9 місяців закриття деструкції спостерігали ще у одної (14,3 %) дитини. У підлітків загоєння порожнин розпаду відбувалося повільніше, за рахунок великих розмірів деструкції, зокрема протягом 6 місяців лікування закриття деструкції констатовано у 5 (62,5 %) із 8 підлітків,

на 9 місяці деструкції загоїлась ще у 2-х підлітків. При завершенні курсу лікування деструкція ще констатована у 2 (25,0 %) із 8 підлітків.

Таблиця 5.5.

Частота і термін припинення бактеріовиділення, розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін в обстежених групах, які отримували АМБТ з бедаквіліном і деламанідом

Групи хворих	Бактеріовиділювачі		Частота припинення бактеріовиділення			Всього обстежено	Позитивна рентгенодинаміка (за частотою часткового розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін)		
			1	2	3		3	6	9
Термін (міс.)									
Діти	абс.ч.	13	10	3	-	25	15	5	3
	%		76,9	23,1	-		60,0	20,0	12
Підлітки	абс.ч.	13	6	6	1	15	6	4	2
	%		46,1*	46,1*	7,8		40,0*	26,7	13,3
Разом	абс.ч.	26	15	10	1	40	25	9	4
	%		57,7	38,4	3,9		62,5	22,5	10,0

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

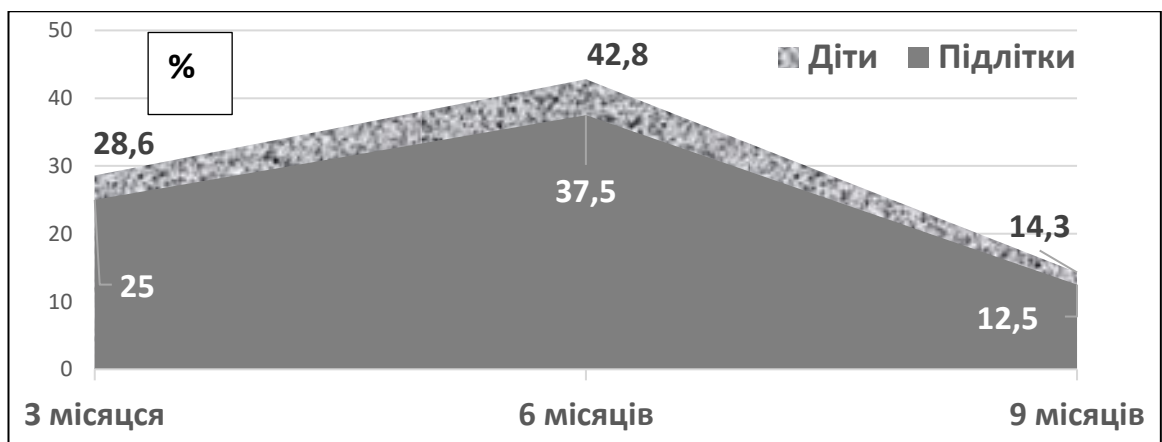


Рис. 5.7 Частота і терміни (загоєння деструкції) закриття порожнин розпаду у динаміці у дітей і підлітків, що отримували Vdq і Dlm.

Як свідчать дані рис.5.8, вилікування констатовано у 21 (84,0 %) дітей і у 10 (66,7 %) підлітків, у 2 рази частіше у підлітків, ніж у дітей, лікування розцінювалося як завершене (33,3 % проти 16,0 %, $p < 0,05$), успішність лікування при застосуванні Vdq і Dlm констатовано у всіх дітей і підлітків (рис.5.8).

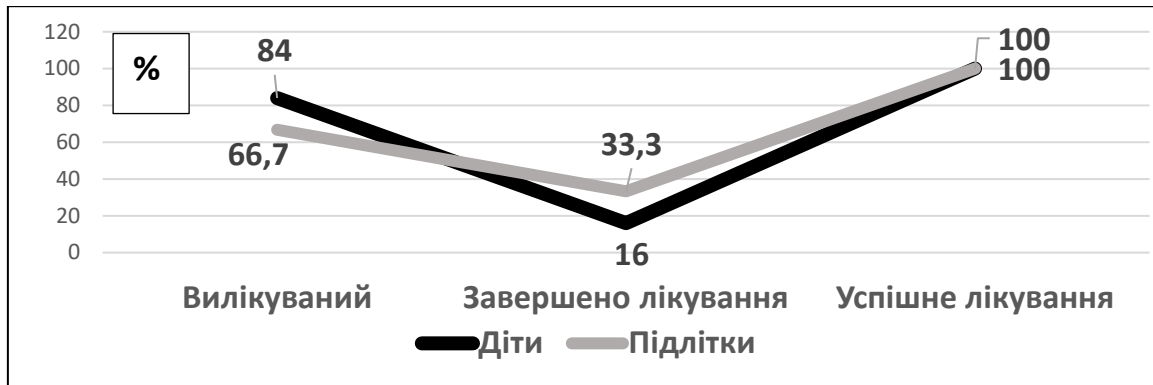
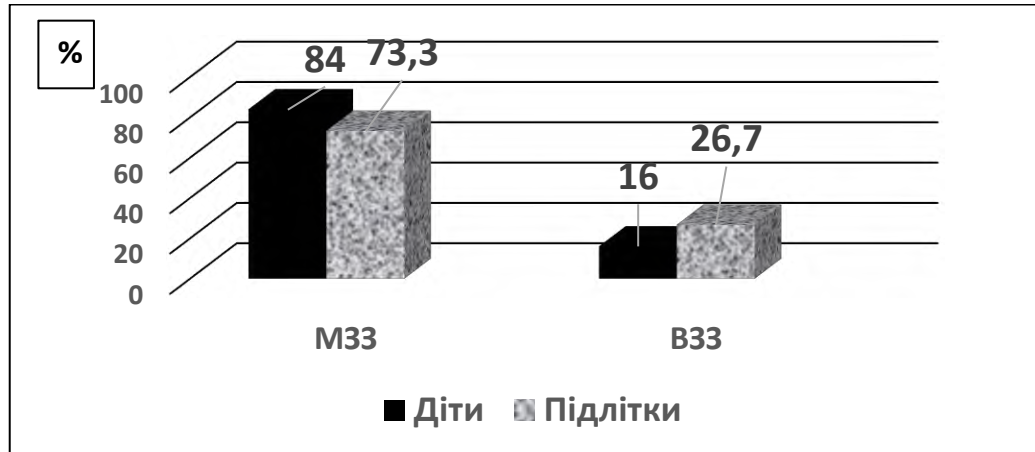


Рис. 5.8 Результати лікування у дітей і підлітків, які отримували Vdq і Dlm (%).

У більшості дітей (84,0 %) і підлітків (73,3 %) лікування завершилось формуванням малих залишкових змін, проте великі залишкові зміни в 1,7 рази частіше (26,7 % проти 16,0 %, $p < 0,05$) спостерігали у підлітків у вигляді множинних щільних вогнищ, фіброзу і залишкових порожнин розпаду (рис.5.9).

У цілому переносимість ПТП у дітей і підлітків була доброю. Проте, побічні реакції у вигляді подовження інтервалу QT на ЕКГ спостерігали у 2 (8,0 %) дітей і у 3 (20,0 %) підлітків, блокаду пучка Гіса – у 1 (4,0 %) дитини і у 3 (20,0 %) підлітків, анемію – у 2 (8,0 %) дітей і у 2 (13,3 %) підлітків.

Висновки. Серед обстежених дітей (25), яким було призначено бедаквілін і деламанід, майже половина (44,0 %) були у віці від 0 до 4 років, 12,0 % – від 5 до 8 років і 44,0% – від 9 до 14 років, серед підлітків (15) переважали пацієнти у віці 17 років (46,7 %).



Примітки: M33 – малі залишкові зміни в

B33 – великі залишкові зміни

Рис. 5.9 Частота і характер залишкових змін в легенях при завершенні курсу лікування у дітей і підлітків, що отримували Bdq і Dlm.

Первинний туберкульозний комплекс діагностували у 11 (44,0 %) дітей, ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – у 3 (12,0 %), ТБ з ураженням легень і кісток – у 4 (16,0 %), ТБ з легень і ЦНС – у 2 (8,0%), і інфільтративний ТБ легень – у 2 (8,0 %). У підлітків в 7,5 разів частіше, ніж у дітей, спостерігали інфільтративну форму ТБ і в 3,3 рази частіше – дисеміновану форму.

Протягом перших двох місяців лікування бедаквіліном і деламанідом констатовано знебацелення в усіх дітей. Проте припинення бактеріовиділення в усіх підлітків досягнуто на 3 місяці АМБТ. За 9 місяців АМБТ констатована значна позитивна рентгенологічна динаміка у 23 (92,0 %) дітей і у 12 (80,0 %) підлітків. Після 9-ти місяців лікування ще залишались зміни в легенях у 2 (8,0 %) дітей і у 3 (20,0 %) підлітків. Проте, при завершенні курсу лікування як у дітей, так і у підлітків рентгенологічно констатовано розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, формування фіброзу в легенях.

При завершенні курсу лікування вилікування констатовано у 21 (84,0 %) дитини і у 11 (66,7 %) підлітків. Лікування розцінювалося як завершене у 2 рази частіше у підлітків, ніж у дітей. Успішність лікування при застосуванні Vdq і Dlm констатовано в усіх дітей і підлітків. При цьому, здебільшого, у дітей (84,0 %) і підлітків (73,3 %) лікування завершилось формуванням малих залишкових змін, проте великі залишкові зміни в 1,7 рази частіше спостерігали у підлітків.

5.3 Оцінка ефективності неспецифічного імуномодулятора VI-V у комплексній терапії дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ

З метою підвищення ефективності лікування у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ на етапі АМБТ долучали, в якості імуномодулятор VI-V. Хворі були розподілені на 2 групи: 1-а – 20 пацієнтів, що одержували (Vdg+Dlm+Lfx+Lzd+Cfz) (АМБТ з Vdq і Dlm); 2-а – 28 хворих, в комплексне лікування яких було включено VI-V (Vdg+Dlm+Lfx+Lzd+Cfz + VI-V) тобто ті хворі, які окрім Vdg і Dlm отримували ще імуномодулятор VI-V.

Слід вказати, що при вживанні імуномодулятора VI-V як хворими, так і контактними дітьми/підлітками, побічних ефектів не виявлено.

АМБТ проводили згідно тесту медикаментозної чутливості, в загальноприйнятих оптимальних дозах з розрахунку на масу тіла (базове лікування). VI-V призначали при лімфопенії, нижче $2,0 \times 10^9/\text{л}$; зниженні рівня CD3+ нижче 30,0 % та імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) нижче 1,0. Розподіл хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ у групах за клінічними формами, наявністю деструкції в легенях та схем лікування наведені в табл.5.6.

Як свідчать дані табл. 5.6. досліджувані групи були практично ідентичними за розподілом клінічних форм, наявністю деструктивних змін в легеневій тканині та структурою резистентності збудника до АМБП. В обстежених групах хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень (МЛС/РИФ-ТБЛ) кількість дітей (13 – 46,4 %) і підлітків 15 – 53,6 %) було майже однакова.

Дослідження показали, що на тлі 3 місячної хіміотерапії у 17 (85,0 %) із 20 хворих першої та у 26 (92,8 %) із 28 – другої групи відзначали зменшення симптомів інтоксикації, припинення кашлю та катаральних явищ в легенях.

Таблиця 5.6

**Розподіл хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ у групах
за клінічними формами, наявністю деструкції в легенях
та схем лікування**

Клінічні форми	Отримували лише АМБП		Отримували АМБП+ ВІ-V	
	1-а група (n=20)		2-а група (n=28)	
	Всього абс. (%)	Деструкція абс. (%)	Всього Абс. (%)	Деструкція абс. (%)
Інфільтративний ТБ	7 (35,0)	5 (71,4)	10 (35,7)	7 (70,0)
Дисемінований ТБ	9 (45,0)	8 (88,9)	12 (42,8)	10 (83,3)
Первинний туберкульозний комплекс	4 (20,0)	2 (50,0)	6 (21,4)	3 (50,0)
РАЗОМ	20	15	28	20

Одним з важливих критеріїв оцінки ефективності лікування ТБ є показник знебацелення хворого. З цією метою нами було відібрано хворі, які були бактеріовиділювачами. Встановлено, що у хворих, яким було призначено АМБТ, поєднану з ВІ-V, знебацелення досягнуто упродовж перших двох місяців (табл.5.7).

Разом з тим, у пацієнтів, які отримували лише АМБТ з Vdq та Dlm без ВІ-V, припинення бактеріовиділення відбувалося протягом трьох місяців. Найвищий показник знебацелення констатовано у хворих 2-ої групи за перший місяць лікування – 85,7 % (24) із 28 осіб, тоді як цей показник у першій групі становив 60,0 % (12) із 20 хворих. За два місяці бактеріовиділення

припинилося у 90,0 % (18 – перша група) і 100,0 % (28 – друга група) хворих, відповідно.

Таблиця 5.7.

**Частота і термін припинення бактеріовиділення, розсмоктування
вогнищевих та інфільтративних змін у дітей та підлітків, хворих на
МЛС/РИФ-ТБЛ, залежно від схем лікування**

Групи хворих	Бактеріовиділювачі		Частота припинення бактеріовиділення			Всього обстежено	Позитивна рентгенодинаміка (за частотою часткового розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін)		
			1	2	3		3	6	9
1-а група (АМБП з Vdq+Dlm)	абс.	20	12	6	2	20	7	9	4
	ч%	100,0	60,0*	30,0	10,0		35,0*	45,0	20,0*
2-а група (АМБП з Vdq+Dlm + VI-V)	абс.	28	24	4	-	28	15	12	1
	ч. %	100,0	85,7*	14,3*			53,6*	42,8	3,6*

Примітка. * Різниця вірогідна стосовно першої групи ($p < 0,05$).

Отже, співставлення результатів бактеріологічних досліджень першої та другої груп хворих виявило скорочення термінів припинення бактеріовиділення у пацієнтів, які приймали комплексну терапію – АМБТ поєднану з VI-V, що свідчить про вищу ефективність запропонованої схеми лікування.

Аналіз частоти і терміну розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін в легенях у групах показав, що поєднання АМБ терапії з

VI-V (друга група) істотно збільшує ефективність лікування хворих на МЛС-ТБЛ. Так, упродовж 9 місяців розсмоктування вогнищ і інфільтрації досягнуто у 80,0 % (16) із 20 хворих 1-ої групи і у (96,4)% (27) із 28 другої групи, а середній термін у хворих першої групи становив $(4,7 \pm 0,2)$ міс., у другій – $(3,5 \pm 0,1)$ міс.

Підсумковим результатом ефективної терапії деструктивного ТБ є закриття порожнин розпаду. Частота і терміни загоєння порожнин розпаду у обстежених групах хворих представлені в таблиці 5.8.

Дані наших досліджень свідчать про позитивний вплив VI-V на підвищення ефективності АМБТ при МЛС/РИФ-ТБЛ. Так, на 3-му місяці від початку лікування загоєння порожнини розпаду в легенях спостерігали з однаковою частотою (у 20,0 % осіб першої і в 20,0 % – другої групи, $p > 0,05$). На 6-му міс. терапії деструкція у легеневої тканині в 1,5 рази частіше гоїлась в другій групі, проте, вірогідну різницю констатовано на 9-му місяці лікування (15,0 % проти 6,6 % $p < 0,05$). Збереження деструктивного процесу в легенях після 9 міс. терапії спостерігали у 3 (20,0 %) хворих першої групи та у 1 (6,3 %) пацієнта другої групи.

Таблиця 5.8

**Частота і терміни (загоєння деструкції) закриття порожнин розпаду
залежно від схем лікування МЛС/РИФ-ТБЛ**

Групи хворих		Всього обстежено	Термін закриття порожнин розпаду (міс)			Наявність порожнин розпаду
			3	6	9	
1-а група (АМБП)	абс. %	15 75,0	3 20,0	8 53,3	2 6,7	3 20,0
2-а група (АМБП+ VI-V)	абс. %	20 71,4	4 20,0	12 60,0	3 15,0*	1 5,0*

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

Особливості імунологічних зрушень при застосуванні різних схем лікування лікарсько-стійкого ТБ відображено у таблиці 5.9.

Для оцінки ефективності запропонованої схеми комплексного лікування хворих на МЛС/РИФ-ТБ, ми обрали тести, які з одного боку, були основою для призначення імуномодулятора ВІ-V, з іншого – характеризували перебіг специфічного запалення і були би найбільш інформативними для динаміки запального процесу, зокрема: CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, TNF- α , IL 10, IL 6, IgA, IgM, ЦІК.

Результати наведені в табл.5.9 показали, що при завершенні інтенсивної фази лікування у певної кількості пацієнтів, в системі імунного захисту відбувалося ряд позитивних змін, які вказували на зменшення (або усунення) запального чинника та зниження активності запальних реакцій. Позитивну динаміку з нормалізацією ряду імунологічних показників спостерігали, в середньому, в 2 рази частіше у пацієнтів, які отримували комплексне поєднання АМБТ з ВІ-V.

Отже, в процесі лікування усунення порушень в системі імунного захисту з нормалізацією імунологічних показників наступало у $(43,4 \pm 4,5)$ % пацієнтів першої групи та у $(71,1 \pm 5,7)$ % осіб другої. Відповідно, найбільш ефективною, за результатами імунологічних досліджень була схема, яка включала (АМБП з Vd_q+D1_m+ ВІ-V), тобто друга група обстежених.

Таким чином, за результатами імунологічних обстежень, доповнення початкового етапу інтенсивної АМБТ ВІ-V підвищує ефективність лікування МЛС-ТБЛ в 1,6 рази за позитивною динамікою. В той же час, у хворих першої групи у 2 рази частіше, ніж другої $(56,6 \pm 3,9)$ % проти $(28,9 \pm 4,1)$ %, утримувалися відхилення в системі імунітету по завершенню інтенсивної фази лікування, що свідчило про наявність активного специфічного процесу, викликала доцільність повторного клінічного аналізу та подальшої корекції лікування.

При поєднанні комплексної АМБТ з Vdq і Dlm + VI-Vу дітей/підлітків показник «виліковано» досягнуто у 26 (92,8 %) хворих на МЛС/РИФ-ТБ, а у 2 (7,2%) – лікування було розцінено як «завершено».

Таблиця 5.9.

Частота нормалізації імунологічних показників на етапі завершення інтенсивної фази лікування хворих на МЛС/РИФ-ТБ легень при призначенні імуномодулятора VI-V

Показники	Групи хворих			
	Перша група (АМБП з Vdq+Dlm) (n = 11 хворих)		Друга група (АМБП з Vdq+Dlm+ VI-V) (n = 25)	
	абс.	%	абс.	%
CD3+	4	36,4	14	56,0
CD3+CD4+	4	36,4	19	76,0*
CD3+CD8+	4	36,4	17	68,0*
CD3+CD4+/CD3+CD8+	6	54,5	20	80,0*
TNF- α /IL 10	4	36,4	17	68,0*
IL 6/IL 10	4	36,4	18	72,0*
Ig A	5	45,5	17	68,0
Ig M	6	54,5	19	76,0*
ЦІК	6	54,5	19	76,0*
У середньому (%)	(43,4 \pm 4,5)		(71,1 \pm 5,7)*	

Примітка. * Різниця вірогідна стосовно першої групи (p<0,05).

У таблиці 5.10 наведені результати ефективності досліджуваних схем лікування МЛС-ТБЛ.

При поєднанні комплексної АМБТ з Vdq і Dlm + VI-Vу дітей/підлітків показник «виліковано» досягнуто у 26 (92,8 %) хворих на МЛС/РИФ-ТБ, а у 2 (7,2%) – лікування було розцінено як «завершено».

У другій групі показник «виліковано» спостерігали в 1,3 рази частіше, ніж в першій (70,0 % проти 92,8 %) і в 4,7 рази рідше – «завершено» (7,2 % проти 30,0 %, $p < 0.05$), що свідчить про позитивний вплив імуномодулятора ВІ-V на результати лікування хворих дітей на МЛС/РИФ-ТБ легень.

Таблиця 5.10

Ефективність лікування хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ при поєднанні АМБТ з імуномодулятором ВІ-V

Результати лікування	Групи			
	Перша (АМБП з Vdq+Dlm) (n = 20 хворих)		Друга (АМБП з Vdq+Dlm+ ВІ-V) (n = 28 хворих)	
	абс.	%	абс.	%
Виліковано	14	70,0	26	92,8*
Завершено	6	30,0	2	7,2*
Успішність	20	100,0	28	100,0

Примітка. * Різниця вірогідна стосовно першої групи ($p < 0,05$).

У табл. 5.11 показана частота і характер залишкових змін в легенях на етапі завершення стаціонарного етапу лікування у хворих МЛС/РИФ-ТБЛ, які отримували різні схеми лікування. Дані про залишкові зміни в табл. 5.11

Таблиця 5.11

Частота і характер залишкових змін в легенях при завершенні стаціонарного етапу лікування хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ залежно від схем комплексної терапії

Наявність залишкових змін у легеневій тканині	Групи			
	Перша (АМБП з Vdq+Dlm) (n = 20 хворих)		Друга (АМБП з Vdq+Dlm+ ВІ-V) (n = 28) хворих)	
	абс.	%	абс.	%
Малі	14	70,0	25	89,3*
Великі	6	30,0	3	10,7*
Всього	20	100,0	28	100,0

Примітка. * Різниця вірогідна стосовно першої групи ($p < 0,05$).

Висновок.

Застосування ВІ-V на тлі індивідуалізованих режимів антимікобактеріальної терапії в дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень (МЛС/РИФ-ТБЛ) підвищувало ефективність лікування на $(15,0 \pm 0,7) \%$, сприяло зникненню симптомів інтоксикації, розсмоктуванню вогнищ інфільтрації та загоєнню порожнин розпаду у $(95,0 \pm 0,9) \%$, усувало порушення в системі імунного захисту у $(80,0 \pm 5,7) \%$, що сприяло скороченню стаціонарного етапу лікування, в середньому, на $(2,5 \pm 0,5)$ міс) при збереженні високої терапевтичної результативності («виліковано» – $92,8 \%$) та формуванню у більшості ($89,3 \%$) малих залишкових змін у легенях.

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. Основні причини неефективності хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Сахелашвілі М.І., Платонова І. Л., Сахелашвілі-Біль О.І., Тлустова Т.В. *Infusion & chemotherapy*. 2020; 1. 10-13. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Crossref, Google Scholar, World Cat. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

2. Клінічна ефективність лікування бедаквіліном і деламанідом дітей та підлітків, хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. / Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І., ПіскурЗ.І., Рак Л.М., Наконечний З.Р., Дидик Й.й., Тупичак Р.М., Войтович М.В., Чурсина Н.С., Гайващук С.Г., Гамаль В.М. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022;4(51): 6-12. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

DOI: http://doi.org/10.30978/TB_2022-4-6. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

3. Застосування VI-V у контактних дітей та підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції: оцінка ефективності. Сахелашвілі М.І., Піскур З.І., Сахелашвілі-Біль О.І., Дідик Й.Й., Летц Ю.О., Соснова О.Л. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2023;1 (52): 37-43. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2023-1-37>. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

4. Evaluation of the effectiveness of bedaquiline and delamanid treatment among children and adolescents with multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis. M.I. Sakhelashvili, I.L. Platonova, O.I. Sakhelashvili–Bil, Z.I. Piskur ISSN 2663-7553 *Сучасна педіатрія. Україна* 2023; 2(130):17-23 Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

5. Алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з огляду на порушення в системі імунітету. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Сахелашвілі-Біль О.І. *Infusion & chemotherapy*. 2020; 1: С.74. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Crossref, Google Scholar, World Cat. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

6. Мультирезистентний туберкульоз у підлітків із контактів: особливості перебігу та лікування. Костик О.П., Сахелашвілі М.І., Сахелашвілі-Біль О.І. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2018; - 2(31): 83-84. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science

Index. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ВІ-V З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ МЛС/РИФ-ТБ У КОНТАКТНИХ ДІТЕЙ ІЗ ОСЕРЕДКІВ МНОЖИННОЇ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОЇ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ

6.1 Основні покази для призначення ВІ-V у дітей із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ)

Об'єктом нашого вивчення було 120 контактних дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ), серед них 75 дітей та 45 підлітків.

Дорослі, з якими контактували діти/підлітки, виділяли МБТ з наступним профілем резистентності: множинна лікарська стійкість (МЛС) – у 11 (22,0 %), резистентність до рифампіцину (Риф) – у 23 (46,0 %), пре-широка лікарська стійкість (пре-ШЛС) – у 5 (10,0 %), широка лікарська стійкість (ШЛС) – у 11 (22,0 %). В осередках множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ) від прогресування специфічного процесу померло 30,0 % дорослих (джерело інфекції). Більшість контактних дітей/підлітків, які захворіли на ТБ легень із осередків МЛС-ТБІ, мали супутні захворювання: гострі респіраторні вірусні інфекції – 33,0 %, хронічні неспецифічні захворювання дихальної системи – 22,0 % та іншу патологію (судоми, психічні і алергічні захворювання, цукровий діабет), що сприяло зниженню реактивності організму (рис.6.1).

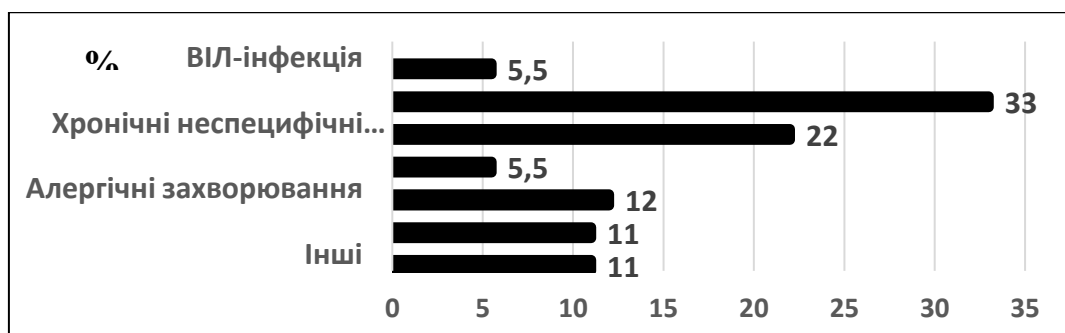


Рис. 6.1 Частота медичних факторів ризику виникнення туберкульозу у дітей/підлітків з ОМЛС-ТБІ.

Важливий вплив на розвиток туберкульозу у дітей і підлітків з осередків МЛС-ТБІ мали соціальні чинники (рис.6.2).

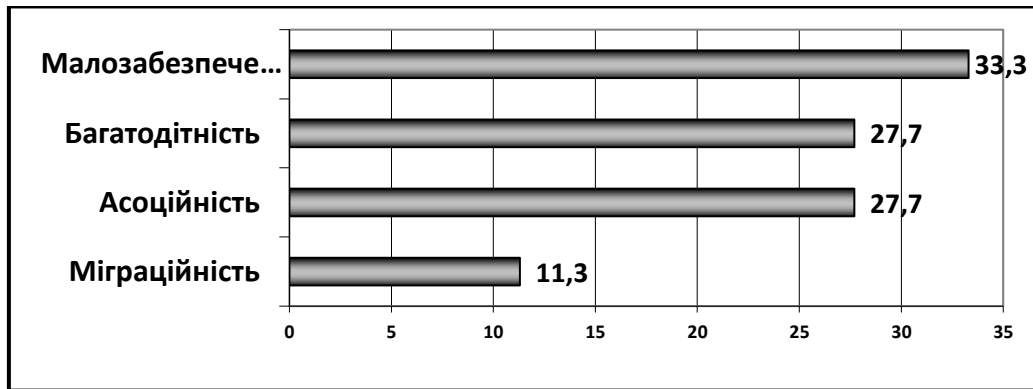


Рис. 6.2 Частота соціальних чинників ризику розвитку ТБ у контактних дітей/підлітків з осередків МЛС-ТБІ.

Наші дослідження показали, що найчастіше серед контактів, які захворіли на ТБ, були діти/підлітки з малозабезпечених (33,0 %), з багатодітних (27,7 %), з асоціальних (27,7 %) та з міграційних родин (11,3 %), кількість яких зросла в умовах війни.

Отже, захворювання на ТБ серед дитячого населення з контактів тісно пов'язано з медико-соціальними факторами, які призводять до зниження захисних реакцій організму й сприяють розвитку специфічного запалення.

Захисний бар'єр імунної системи може бути недостатнім також з ряду інших причин. Це залежить від характеру антигенного впливу, типу збудника, його вірулентності, масивності, від стану макроорганізму, на який впливають фактори зовнішнього і внутрішнього середовища (стан нервової та ендокринних систем, характер обмінних процесів), від наявності первинних чи вторинних імунодефіцитів та ін. Тому, доволі важливою є робота в осередках туберкульозної інфекції: виявлення інфікованих осіб, в тому числі із пригніченим імунним статусом, проведення хіміопрофілактики, визначення необхідності проведення імунотерапії, контроль за їх ефективністю. Обрані та

проведені профілактичні заходи повинні працювати на випередження розвитку захворювання.

У нашому дослідженні виявлення інфікованості дітей/підлітків з контактів здійснювали паралельно, шляхом проведення проби Манту з 2 ТО ППД-Л та квантиферонового (QuantiFERON-TB) тесту (табл.6.1).

Таблиця 6.1

Туберкулінова чутливість у дітей /підлітків з ОМЛС-ТБІ

Розміри папули, мм	Обстежені групи дітей (п=120)	
	абс.ч.	%
0 - 4	21	17,5
5 - 11	40	33,3
12 - 16	30	25,0
17 і більше	29	24,2
Середній розмір папул, мм	15,4 ± 0,3	

Результати досліджень показали, що наявність туберкулінової алергії, за результатами проби Манту, констатовано у 82,5 % (99) осіб. У 33,3 % (40), від загального числа обстежених (120 осіб), туберкулінова реакція була слабо позитивною, діаметр папули від 5 мм до 11 мм. 49,2 % (59) дітей/підлітків мали інтенсивні та гіперергічні туберкулінові проби. Віраж туберкулінової проби Манту з 2 ТО PPD-L – констатовано у 40 (33,3 %) осіб.

Латентну туберкульозну інфекцію на основі квантиферонового тесту підтверджено у 86,7 % (104) контактів. У 13,3 % (16) квантиферонового тест був від'ємним.

Отже, в середньому 84 % дітей та підлітків з осередків туберкульозної інфекції, за результатами специфічних діагностичних тестів, були інфіковані МБТ. Інфікування підтверджено шляхом постановки реакції Манту з 2 ТО PPD-L у 82,5 %, за допомогою квантиферонового тесту - у 86,7 %.

Виявлення інфікованих осіб в осередках туберкульозної інфекції виключає можливість проведення необґрунтованих хіміопротифілактичних заходів у дітей/підлітків, яких за рядом показників клініко-лабораторних обстежень можна вважати не інфікованими. Відповідно до клінічного протоколу [204], контактним дітям із осередків мультирезистентної туберкульозної інфекції з метою хіміопротифілактики рекомендують призначати левофлоксацин і протіонамід. Разом з тим, левофлоксацин викликає немало небажаних явищ: нудоту, блювання, проноси, гіпербілірубінемію, шкірні висипання, свербіж, головний біль, стомлюваність, порушення сну, галюцинації, загальмованість, запаморочення, рухове збудження, психоз, лейкопенію, агранулоцитоз, тромбоцитопенію, нефротичний синдром, іноді - гостру ниркову недостатність, розвиток набряку обличчя, голосових зв'язок; артралгію, міалгію, порушення зору, фотосенсибілізацію та ін. Побічними ефектами протіонаміду можуть бути: стоматит, відчуття металевого присмаку у ротовій порожнині, нудота, блювання, діарея, порушення функції печінки, анорексія, неврит, головний біль, слабкість, поганий сон, невроз, депресія, тахікардія, артеріальна гіпотензія.

На практиці, хіміопротифілактика МЛС/РИФ-ТБ із застосуванням левофлоксацину і протіонаміду серед дітей та підлітків із контактів не набула широкого застосування через високу токсичність препаратів. Здебільшого констатується відмова пацієнтів приймати ці засоби, або порушуються терміни хіміопротифілактики, що знижує її ефективність. Одним із варіантів вирішення цієї проблеми є застосування додаткових патогенетичних засобів для зменшення побічної дії ПТП, або ж, у разі повної відмови, пошуки альтернативного шляху для протидії інфекції – зміцнення імунітету шляхом застосування імуномодулюючих (імуностимулюючих) засобів.

Для удосконалення способу неспецифічної імунопротифілактики ТБ у контактних дітей та підлітків із осередків МЛС-ТБІ, нами обрано напрямок на зміцнення імунітету шляхом застосування імуномодулятора ВІ-V. Найвищий

під сезонно-простудних захворювань припадає на зимово-весняні місяці. Саме у цей період відзначають у людей дефіцит вітаміну D [51, 89, 215, 292, 316, 332].

Метою нашої роботи було вивчення ефективності застосування ВІ-V для профілактики множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень (МЛС-ТБЛ) у контактних дітей та підлітків із осередків лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ЛС-ТБІ). Загалом у дослідженні приймали участь— 120 осіб. Серед яких – 75 (62,5%) дітей віком від 0 до 14 років та 45 (37,5 %) підлітків віком від 15 до 18 років. Дітей та підлітків із осередків МЛС-ТБІ розділили на дві групи. Перша група – 95 осіб, які не отримували ВІ-V. У другу групу увійшло 25 інфікованих дітей/підлітків, яким призначили ВІ-V, з них - 10 з гіперергічними пробами, 15 осіб з віражем туберкулінових проб. У всіх контактних в анамнезі наявні фактори ризику щодо розвитку ТБ. Імуномодулятор ВІ-V, згідно інструкції, призначався з 3-х річного віку, по 5 мл суспензії 1 раз на день, протягом 24 днів. Курс неспецифічної імунопрофілактики повторювали два рази на рік, весною і восени, у найбільш загрозованих для виникнення захворювання періоди. Слід відзначити, що при вживанні імуномодулятора ВІ-V як хворими, так і контактними дітьми/підлітками, побічних реакцій не виявлено.

Найбільш чисельною групою серед контактних були діти віком до 9 років, включно. У першій групі (від 0 до 9 років) вони склали 72,4 %, із них 14,2 % – діти віком від 0 до 3 -х років, у другій групі (від 3 до 9 років) було 76,7 % осіб. У другу групу дітей до 3 років не включали через вікові обмеження застосування ВІ-V.

У холодні місяці року серед дітей/підлітків різко зростає частота гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), загострень неспецифічних бронхо-легеневих захворювань, які ослаблюють імунний захист організму, роблять їх вразливими до різних інфекцій. Тому профілактика простудних захворювань серед контактів буде одним із чинників посилення опірності організму та зменшення ризику розвитку ТБ.

Наші дослідження показали, що у першій групі дітей, які не отримували Ві-В частота ГРВІ становила – 55,5 %, а загострень неспецифічних бронхолегеневих захворювань – 33,3 %. Призначення імуномодулятора Ві-В два рази на рік (восени та весною) вірогідно зменшувало частоту цих захворювань до 27,8 % і 16,7 %, відповідно, $p < 0,05$. У дітей покращувався апетит, пам'ять, зростала фізична активність. Вони ставали більш успішними в навчанні.

Оцінку імунного статусу з вивченням системи клітинної імунної відповіді, про- і протизапальних цитокінів проведено у дітей/підлітків другої групи. Дослідження показали, що у інфікованих дітей/підлітків з осередків МЛС-ТБІ відхилення в системі клітинного захисту пов'язані не стільки з кількісними змінами (зменшення/збільшення) чисельності певних лімфоцитарних спектрів, як з втратою рівноваги в системі міжклітинної кооперації між окремими популяціями лімфоцитарних клітин, появою дисбалансу у регуляторній системі про– та протизапальних цитокінів. Підтвердженням цього є результати досліджень клітинних популяцій: загальних Т-лімфоцитів CD3+, Т-хелперних лімфоцитів CD3+CD4+, Т-супресорно/цитотоксичних CD3+CD8+. У інфікованих дітей/підлітків з вогнищ ОМЛСТІ відмічені лише тенденції до незначного зменшення, відносно донорів, кількості CD3+ ($p > 0,05$), CD3+CD4+ ($p > 0,05$), зростання Т- CD3+CD8+ ($p > 0,05$), показники яких не виходили за довірчий інтервал норми й не давали чіткої картини перебігу імунних реакцій в інфікованому МБТ організмі (табл. 6.2).

Враховуючи багатокомпонентність і складність структури імунної системи, на практиці часто використовують імунорегуляторні індекси, які описують співвідношення різних субпопуляцій лімфоцитарних клітин та характеризують напрямок імунної відповіді. Найбільш вживаний – імунорегуляторний індекс (ІРІ) CD4+/CD8. Він оцінює дисбаланс між регуляторними Т-хелперами та Т-супресорно-цитотоксичними лімфоцитами і характеризує імунорегуляторну фазу імунної відповіді запального, алергічного чи комбінованого типу.

У інфікованих дітей/підлітків з вогнищ ОМЛС-ТБІ співвідношення CD3+CD4+ до CD3+CD8+ відповідало індексу ($1,02 \pm 0,10$) відносно ($1,30 \pm 0,08$) у здорових ($p < 0,05$), різниця була вірогідною й вказувала на зміщення рівноваги у бік супресорно-цитотоксичних реакцій імунної відповіді запального типу, про що не можна було стверджувати, опираючись лише на показники CD3+CD4+ і CD3+CD8+.

Таблиця 6.2

Особливості імунної відповіді у контактних дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції до і після профілактичного курсу VI-V

Показники	Групи обстежених		
	Донори	Контактні діти/підлітки	
	(n=17)	До початку профілактики (n=25)	Після профілактики (n=22)
Т-лімфоцити CD3+ (%)	$69,5 \pm 2,0$	$63,8 \pm 3,1$	$73,6 \pm 3,3^{\#}$
Т-хелперні лімфоцити CD3+CD4+ (%)	$39,0 \pm 1,6$	$34,2 \pm 2,7$	$38,3 \pm 2,4$
Т-супресорно/цитотоксичні CD3+CD8+ (%)	$28,5 \pm 1,4$	$33,5 \pm 2,3$	$29,1 \pm 1,8$
Співвід CD3+CD4+/CD3+CD8+ (IPI T _H /T _C)	$1,30 \pm 0,08$	$1,02 \pm 0,10^*$	$1,32 \pm 0,10^{\#}$
TNF- α пг/мл	$1,47 \pm 0,12$	$3,50 \pm 0,32^*$	$2,13 \pm 0,28^{*\#}$
IL-6 пг/мл	$1,72 \pm 0,14$	$2,25 \pm 0,20^*$	$1,84 \pm 0,16^{\#}$
IL-10 пг/мл	$5,14 \pm 0,26$	$5,23 \pm 0,42$	$5,30 \pm 0,29$
TNF- α /IL 10	$0,33 \pm 0,07$	$0,67 \pm 0,05^*$	$0,40 \pm 0,08^{\#}$
IL 6/IL 10	$0,29 \pm 0,05$	$0,43 \pm 0,07$	$0,35 \pm 0,04$

Примітки:

*різниця вірогідна стосовно групи донорів, $p < 0,05$;

різниця вірогідна до початку профілактичного курсу VI-V, $p < 0,05$.

На наявність інфікування МБТ дітей/підлітків з ОМЛС-ТБІ вказувало зростання в крові, відносно донорів, вмісту прозапальних інтерлейкінів: TNF- α ($p < 0,05$), IL-6 ($p < 0,05$) та цитокінового індексу TNF- α /IL 10 ($p < 0,05$). Останній окреслював домінування прозапальних медіаторів у регуляторній системі імунної відповіді.

Обстеження дітей/підлітків після проведення курсу профілактичних заходів з VI-V щодо розвитку ТБ вказало на зростання в 1,2 рази, відносно початкових значень, загальних Т-лімфоцитів CD3+ ($p < 0,05$), відновлення балансу між лімфоцитарними пулами CD3+CD4+ і CD3+CD8+, з нормалізацією показника IPI ($p < 0,05$).

Після завершення профілактичного курсу VI-V у регуляторній системі імунної відповіді констатували зниження вмісту прозапальних цитокінів: в 1,6 разів TNF- α – з $(3,50 \pm 0,32)$ пг/мл до $(2,13 \pm 0,28)$ пг/мл ($p < 0,05$) при нормі $(1,47 \pm 0,12)$ пг/мл, $p < 0,05$; в 1,2 рази IL-6 – з $(2,25 \pm 0,20)$ пг/мл до $(1,84 \pm 0,16)$ пг/мл ($p < 0,05$) при нормі $(1,72 \pm 0,14)$ пг/м, $p > 0,05$; в 1,7 разів цитокінового індексу TNF- α /IL 10 – з $(0,67 \pm 0,05)$ до $(0,40 \pm 0,08)$, $p < 0,05$ при нормі $(0,33 \pm 0,07)$ $p > 0,05$.

Отже, у інфікованих дітей/підлітків з ОМЛС-ТБІ виявлені незначні функціональні порушення механізмів імунної відповіді, порушення на рівні імунорегуляторних реакцій обумовлені зміщенням імунної відповіді у бік супресорно-цитотоксичних реакцій, наявністю дисбалансу у регуляторній системі про- та протизапальних цитокінів з активуванням продукції прозапальних цитокінів. Наявні відхилення у регуляторній системі імунної відповіді зникають після завершення осінньо-весняного профілактичного курсу VI-V.

Оцінка активності специфічного процесу, ефективності профілактичних чи лікувальних заходів при ТБ вимагає проведення повторних, специфічних для даної патології тестів, серед яких туберкулінова проба з 2 ТО ППД-Л. Зниження чутливості шкіри до туберкуліну є одним із показників успішності

цих заходів. Як відзначено вище в тексті, серед дітей/підлітків, які профілактично приймали ВІ-V було 15 осіб з виражем туберкулінових проб, 10 – з гіперергічними пробами. Внаслідок проведеного осінньо-весняного курсу ВІ-V спостерігали зниження чутливості шкіри до туберкуліну. Зокрема, інтенсивність реакції Манту з 2 ТО ППД-Л у виражних дітей зменшилась з $(12,2 \pm 0,4)$ мм до $(10,7 \pm 0,5)$ мм, $p < 0,05$, у осіб з гіперергічною реакцією - з $(18,6 \pm 1,0)$ мм до $(14,2 \pm 0,7)$ мм, $p < 0,01$, (табл. 6.3.)

Таблиця 6.3

Динаміка результатів проби Манту з 2 ТО ППД-Л до і після проведення профілактичних заходів у контактних дітей з ОМЛСТІ

Групи дітей	Розмір інфільтрату, мм	
	До профілактики	Після профілактики
З виражем туберкулінової реакції (n=15)	12,2±0,4	10,7±0,5*
З гіперергічною реакцією на туберкулін (n=10)	18,6±1,0	14,2±0,7*

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показників до проведення профілактики ВІ-V, $p < 0,05-0,01$.

Чи не найважливішим підсумковим етапом проведених досліджень було узагальнення 4-х річних спостережень за контактними дітьми/підлітками з ОМЛС-ТБІ щодо розвитку у них активного специфічного процесу.

Розподіл показників, щодо захворювання на ТБ упродовж 4 років спостереження наведено у табл. 6.4 .

Чотирьохрічне спостереження за дітьми/підлітками з ОМЛС-ТБІ показало максимальний пік захворювання на ТБ у перші два роки спостереження. У перший рік активний процес діагностували у 38,2 % (8) осіб першої та 50,0 % (1) другої групи. На другий рік – у 42,8 % (9) та 50,0 % (1), відповідно. У подальші роки серед контактних, які не отримували ВІ-V

захворіло ще 19,0 % (4) особи: 9,5 % (2) дітей на третій та 9,5 % (2) на четвертий рік спостереження.

Таблиця 6.4

**Захворювання на ТБ дітей/підлітків з ОМЛС-ТБІ упродовж
4 років спостереження**

Роки спостереження	Групи				р
	перша (п = 95)		друга (п = 25)		
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
за 4 роки	21	22,1	2	8	<0,05
перший	8	38,2	1	50	>0,05
другий	9	42,8	1	50	>0,05
третій	2	9,5	-	-	>0,05
четвертий	2	9,5	-	-	>0,05

Примітка. *- різниця вірогідна до показників першої групи, $p < 0,05$

Отже, 22,1 % (21) контактних осіб, які не отримували неспецифічний імуномодулятор ВІ-V (перша група), захворіли на різні форми первинного ТБ легень, в той же час у другий групі – 8,0 % (2), $p < 0,05$.

Висновки. Неспецифічний імуномодулятор ВІ-V є ефективним засобом для профілактики МЛС/РИФ-ТБ у контактних дітей/підлітків із осередків МЛС-ТБІ. У дітей, які отримували ВІ-V, латентна туберкульозна інфекція в 2,6 разів рідше переходила у активний процес, ніж у інфікованих, які не приймали ВІ-V.

Підсумовуючи результати проведених досліджень встановлено, що в середньому 84,0 % дітей та підлітків з осередків МЛС-ТБІ, за результатами специфічних діагностичних тестів, були інфіковані МБТ. Інфікування МБТ у 82,5 % осіб підтверджено шляхом постановки проби Манту з 2 ТО РРД-L, у 86,7 % – за допомогою квантифероновий тесту. Інтенсивні та гіперергічні

туберкулінові проби констатували у 49,2 % осіб, віраж туберкулінових проб – у 33,3 % осіб.

У інфікованих дітей/підлітків з ОМЛС-ТБІ, на тлі збереження нормальних значень CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, виявлені незначні функціональні порушення клітинної відповіді на рівні імунорегуляторних процесів, обумовлених домінуванням супресорно-цитотоксичних реакцій (зменшення, відносно донорів, в 1,3 рази IPI CD3+CD4+/CD3+CD8+, $p < 0,05$), зміщення балансу у регуляторній системі про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів (зростання в 2,0 рази, відносно норми, TNF- α /IL 10, $p < 0,01$). Наявні відхилення у регуляторній системі та системі клітинної відповіді зникали після завершення осінньо-весняного курсу ВІ-V.

Призначення з профілактичною метою імуномодулятора ВІ-V інфікованим дітям/підліткам з ОМЛС-ТБІ зменшувало у 2,0 рази частоту ГРВІ та загострень неспецифічних бронхо-легеневих захворювань, у 2,6 разів переростання латентної туберкульозної інфекції у активний процес, покращувало апетит, пам'ять, успішність в навчанні, підвищувало фізичну активність.

Упродовж чотирирічного спостереження за дітьми з ОМЛС-ТБІ, які приймали профілактичний курс ВІ-V захворіло на різні форми первинного ТБ легень 8,0 % осіб, яким ВІ-V не призначали – 21,0 %, $p < 0,05$. У обох групах максимальний пік захворювання припав на перші два роки спостереження.

Імуномодулятор ВІ-V, є ефективним засобом для профілактики ряду бронхо-легеневих захворювань в тому числі й МЛС/РИФ-ТБ у контактних дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції.

6.2. Алгоритм корекції лікувальних заходів у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ із ОМЛС-ТБІ

Для розробки алгоритму корекції лікувальних заходів у дітей/підлітків хворих на МЛС/РИФ-ТБ, на підставі запропонованих індикаторів моніторингу

за ефективністю хіміотерапії, було проведено аналіз моніторингових загальноклінічних та лабораторних досліджень: гематологічних, біохімічних, імунологічних, у 38 обстежених, хворих на МЛС-ТБ, упродовж інтенсивної фази стаціонарного етапу лікування (до-, на 6-ому, 9-ому місяці і в кінці ХТ). Проведений аналіз дозволив створити дорожню карту корегувальних дій на певному етапі лікування з врахуванням характеру порушень, а також можливість виділити ряд інформативних тестів, які вказують на виразність запального процесу, в першу чергу специфічного, для контролю за ефективністю АМБТ.

Оцінка результатів гемограми крові показала, що при МЛС/РИФ-ТБЛ у більшості дітей (92,5 %) і підлітків (96,2 %) констатовано збільшення показників ШОЕ, лейкоцитоз – у 31,3 % дитини і у 39,7 % підлітків, еозинопенію – у 31,3 % та у 52,6 %, лімфопенію – у 55,2 % дітей і у 61,5 % підлітків, хворих на МЛС-ТБ., лімфоцитоз у 44,8 % і 38,5 %, відповідно.

При МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей/підлітків спостерігали Т-клітинний імунодефіцит, наявність дисбалансу між окремими Т-лімфоцитарними субпопуляціями, супресивний характер імунної відповіді, зменшення чисельності антигенпрезентуючих клітин з експресією HLA-DR+ рецептора, зростання популяції активованих НК клітин, некомпітованих Т-хелперів, протікання механізмів імунної відповіді по гуморальному типу, різке зміщення дисбалансу у бік зростання прозапальних цитокінів, що найчастіше мало місце при МЛС/РИФ-ТБЛ. При порівняльній оцінці ефективності застосування нових ПТП (Bdq і Dlm) у дітей і підлітків на 6 місяці лікування спостерігали нормалізацію показників ШОЕ у 92,1 % (35), загальних лейкоцитів у 50,0 (19) хворих. У половини хворих (у 50,0 %), за результатами загальноклінічних обстежень, спостерігали на зниження активності специфічного запалення внаслідок дії АМБП. Упродовж перших двох місяців лікування бедаквіліном і деламанідом констатовано знебацилення в усіх дітей. Проте припинення бактеріовиділення в усіх підлітків досягнуто на 3-му місяці ХТ. За 9 місяців ХТ встановлено значну позитивну рентгенологічну динаміку

у 23 (92,0 %) дітей і у 12 (80,0 %) підлітків. Після 9 місяців лікування ще залишалися зміни в легенях у 2 (8,0 %) дітей і у 3 (20,0 %) підлітків. Разом з тим, при завершенні курсу лікування як у дітей, так і у підлітків, рентгенологічно констатовано розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, формування фіброзу в легенях.

При завершенні курсу лікування вилікування наступило у 21 (84,0 %) дитини і у 11 (66,7 %) підлітків. Лікування розцінювалося як завершене у 2 рази частіше у підлітків, ніж у дітей. Успішність лікування при застосуванні бедаквіліну і деляманіду констатовано в усіх дітей і підлітків. Здебільшого у 84,0 % дітей і 73,3 % підлітків лікування завершилось формуванням малих залишкових змін. Великі залишкові зміни в 1,7 рази частіше спостерігали у підлітків.

При долученні до схеми лікування імуномодулятора VI-V (Bdq+Dlm+VI-V) у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, спостерігали підвищення ефективності лікування на $(15,0 \pm 0,7)$ %, зникнення симптомів інтоксикації, розсмоктування вогнищ інфільтрації та загоєння порожнин розпаду у $(95,0 \pm 0,9)$ %, усунення порушень в системі імунного захисту у $(85,7 \pm 2,7)$ %, що сприяло скороченню стаціонарного етапу лікування в середньому на $(2,5 \pm 0,5)$ міс при збереженні високої терапевтичної результативності («виліковано» – 89,3 %) та формуванню у більшості пацієнтів (89,3 %) малих залишкових змін у легенях.

Проведений моніторинговий аналіз комплексних гематологічних та імунологічних досліджень дозволив виділити ряд інформативних тестів як індикаторів ендогенної інтоксикації (ЕІ), активності специфічного запалення, контролю за ефективністю АМБТ, зокрема: ШОЕ (більше за 30 мм/год), наявність вираженого субпопуляційного лейкоцитарного дисбалансу, фагоцитарний індекс (ФІ), фагоцитрне число (ФЧ), неферментативних катіонних лізосомальних білків гранулоцитів (нКЛБ), циркулюючих імунних комплекси (ЦК), імуноглобулінів IgA, IgM.

Динамічне спостереження за клінічним перебігом специфічного процесу, зміною зрушень в картині крові та в системі імунітету у хворих з різною ефективністю АМБТ, їх початковий фон до проведення лікування, обумовило встановлення порогових значень показників, дало підставу для розробки алгоритму корекції лікувальних заходів у даної категорії хворих. Було встановлено, що до прогностично несприятливих імунологічних порушень, які обумовлюють прогресування МЛС/РИФ-ТБЛ, знижують ефективність АМБТ відноситься: різко виражений гуморальний тип імунної відповіді зі зниженням специфічних клітинних реакцій; наявність Т-клітинної імуносупресії зі зменшенням більше, ніж на 30,0 %, Т-лімфоцитів; фагоцитарна недостатність, що пов'язана зі зниженням на 30-50,0 % вмісту неферментативних катіонних лізосомальних білків гранулоцитів (нКЛБ); туберкулінова толерантність специфічних Т-лімфоцитів (рис.6.3).

Комплексні клініко-лабораторні дослідження, проведені під час інтенсивної фази лікування, дали можливість розробити поетапний алгоритм корекції лікувальних заходів у дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.

На початковому етапі інтенсивної фази АМБТ рекомендується:

- проведення заходів детоксикаційної терапії при наявності виражених клінічних проявів ендогенної інтоксикації, показників ШОЕ більше 30 мм/год, зростанні у 2 рази і більше, від показника норми, величин IgA, IgM, ЦІК;
 - доповнення АМБТ імуномодулятором VI-V при наявності туберкулінової анергії (від'ємна або слабо позитивна проба Манту), фагоцитарної недостатності, пов'язаної зі зменшенням більше ніж, в 1,5 разів, від показника норми, фагоцитозактивних нейтрофілів та зниження їх поглинальної здатності, Т-клітинної недостатності, обумовленої зменшенням на 30 % і більше популяції CD3+, зниженні нижче від 1,0 показника імунорегуляторного індексу CD3+CD4+/CD3+CD8+.
 - На етапі 4 міс. хіміотерапії хворим з відсутньою, або негативною рентгенологічною динамікою (незалежно від наявності бактеріовиділення), при утриманні або посиленні порушень в імунній

системі, рекомендовано повторити курс VI-V. У підтримуючій фазі при наявності імунодефіцитного стану та інтоксикації, можна повторити схему (Bdq+Dlm+VI-V).

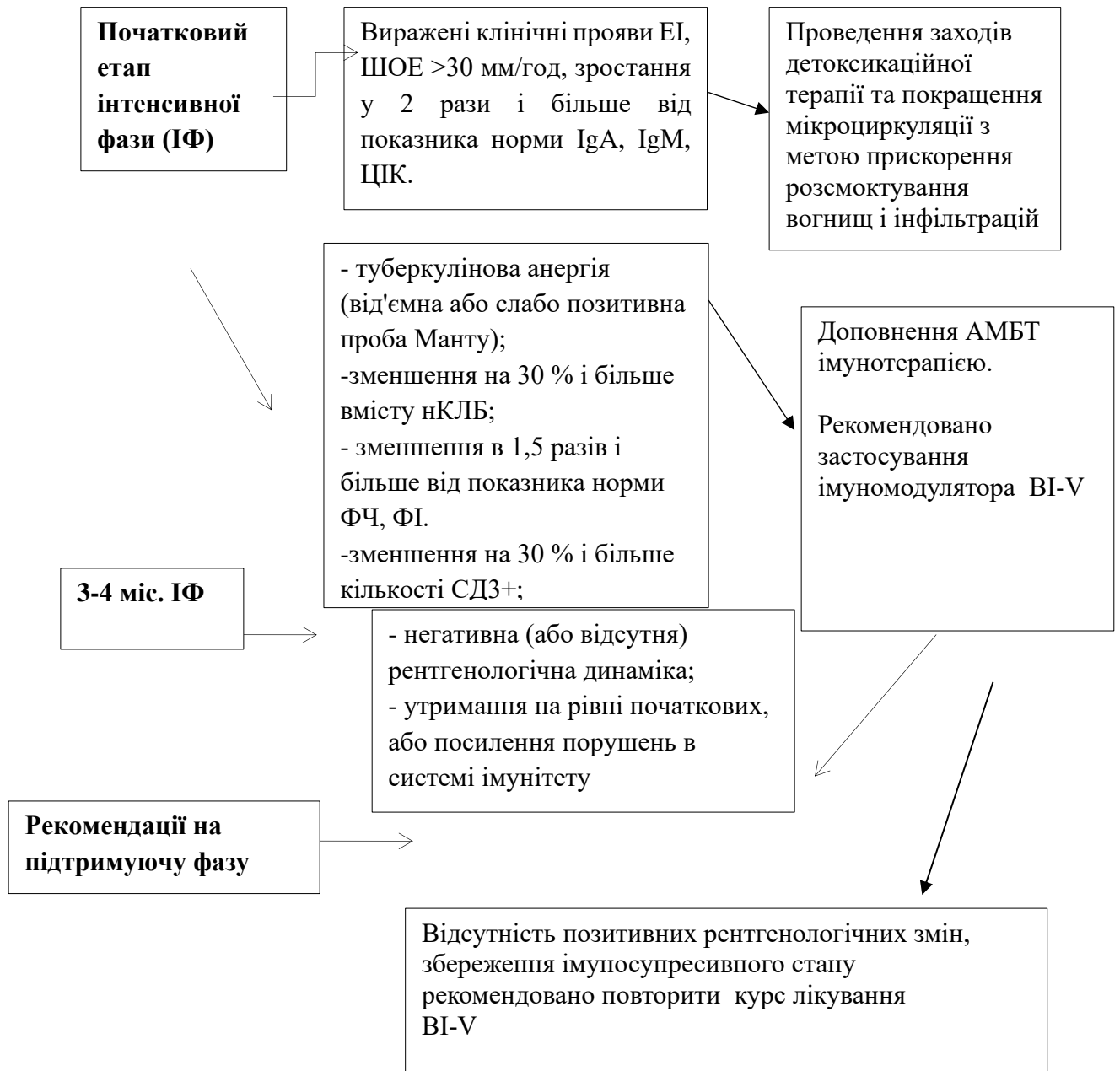


Рис. 6.3 Алгоритм корекції лікувальних заходів у дітей/підлітків, хворих на МЛС-ТБЛ із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції.

Отже, застосування VI-V на тлі індивідуалізованих режимів антимікобактеріальної терапії в дітей і підлітків, хворих МЛС/РИФ-ТБЛ) сприяло:

- прискоренню розсмоктування вогнищевих і інфільтративних змін в легенях (на $2,2 \pm 0,2$) міс.;
- *загоєнню порожнин розпаду в легенях – раніше (на $1,5 \pm 0,2$) міс.;
- *нормалізації імунологічних показників у 92,8 % хворих;
- *підвищенню ефективності лікування (на $34,3 \pm 0,6$) % при збереженні високої терапевтичної результативності («виліковано» – 92,8 %) та формуванню у більшості (89,3 %) малих залишкових змін у легенях.

6.3 Алгоритм проведення неспецифічної імунопрофілактики у контактних дітей і підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції.

Проведені соціально-медичні та лабораторні обстеження контактних дітей та підлітків із осередків множинного лікарсько-стійкого ТБ дозволили встановити причини і виділити ряд факторів, які відіграють важливу роль у виникненні захворювання. Нами доведена ефективність застосування VI-V в якості неспецифічного імунопрофілактичного засобу щодо попередження розвитку ТБ, що дозволило створити алгоритм профілактичних дій в ОМЛС-ТБІ (рис. 6.4).

Дослідження показали, що більшість контактних дітей/підлітків, які захворіли на туберкульоз легень із ОМЛС-ТБІ, мали супутні захворювання: гострі респіраторні вірусні інфекції – 33,0 %, хронічні неспецифічні захворювання дихальної системи – 22,0 % та іншу патологію (судоми, психічні і алергічні захворювання, цукровий діабет), що сприяло зниженню реактивності організму. Важливий вплив на розвиток ТБ у дітей і підлітків з ОМЛС-ТБІ мали соціальні чинники. Зокрема, найчастіше серед контактів, які захворіли на ТБ, були діти/підлітки з малозабезпечених (33,0 %), з багатодітних (27,7 %), з асоціальних (27,7 %) та з міграційних родин (11,3 %), кількість яких зростає в умовах війни.

Неспецифічна імунопрофілактика контактних дітей/підлітків з ОМЛС-ТБІ	
Контакт з хворим на МЛС/РИФ-ТБІ	
Виявлення інфікування: паралельне проведення проби Манту, квантиферонового тесту	
Рекомендовано: призначати імуномодулятор ВІ-V 2 рази на рік весною і восени. Курс неспецифічної імунопрофілактики 24 дні по 5 мл 1 раз в день	→ Підтверджена латентна туберкульозна інфекція: позитивна, гіперергічна реакція Манту з 2 ТО PPD-L
	→ Неприятливі соціальні чинники: малозабезпеченість, багатодітність, асоціальність родини тощо
	→ Неприятливі медичні чинники: часті ГРВІ, хронічні захворювання органів дихання, цукровий діабет, ВІЛ-інфекція, інше
	→ Зниження захисних реакцій організму: наявність дисбалансу у регуляторній системі про- і протизапальних цитокінів, підвищення рівня прозапальних цитокінів; втрата рівноваги між пулами лімфоцитарних клітин CD3+CD4+ та CD3+CD8+ у бік супресивних механізмів клітинної відповіді

Рис. 6.4 Алгоритм проведення неспецифічної імунопрофілактики у контактних дітей і підлітків із осередків МЛС-ТБІ.

Отже, захворювання на ТБ серед дитячого населення з контактів тісно пов'язано з медико-соціальними факторами, які призводять до зниження захисних реакцій організму й сприяють розвитку специфічного запалення.

На сьогодні залишається дуже важливою робота в осередках туберкульозної інфекції, а саме: виявлення латентної туберкульозної інфекції, в тому числі із пригніченим імунним статусом, проведення хіміопрофілактики, контроль за їх ефективністю. Обрані та проведені профілактичні заходи повинні працювати на випередження розвитку захворювання.

Латентна туберкульозна інфекція у дітей і підлітків у сучасних умовах виявляється при проведенні туберкулінової проби Манту з 2 ТО ППД-Л і квантиферонового тесту, який проводиться *in vitro*. Результати досліджень показали, що наявність туберкулінової алергії на основі проби Манту, констатовано у 82,5 % осіб. У 33,3 %, від загального числа обстежених (120 осіб), туберкулінова реакція була слабо позитивною, діаметр папули від 5 мм до 11 мм. 49,2 % дітей/підлітків мали інтенсивні та гіперергічні туберкулінові проби. Віраж туберкулінової проби Манту з 2 ТО ППД-Л – констатовано у 33,3 % осіб.

Отже, в середньому у $(84,0 \pm 2,5)$ % дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції, за результатами специфічних діагностичних тестів, була діагностована латентна туберкульозна інфекція (інфікованість МБТ). Інфікування підтверджено шляхом постановки проби Манту з 2 ТО PPD-L у 82,5 %, за допомогою квантиферонового тесту – у 86,7 %.

Таким чином, для призначення неспецифічної імунопрофілактики імуномодулятором ВІ-V слід брати до уваги наявність у дитини/підлітка:

- контакту з хворим на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень;
- латентної туберкульозної інфекції (віраж туберкулінової проби Манту з 2 ТО ППД-Л, гіперергічна проба, позитивний квантифероновий тест);
- медичні і соціальні чинники ризику щодо ТБ;
- дефіцит вітаміну D3 і сезонність захворювання на ТБ органів дихання.

Нами не проводилось вивчення рівня вітаміну ДЗ у сироватці крові. Ми мотивували обрання імуномодулятора ВІ-V, тим, що в його складі є комплекс вітамінів, в тому числі вітамін ДЗ, мікроелементи на підстава даних Л.І. Миколишин, З.І. Піскур [89], що його нестача може сприяти розвитку ТБ.

Результати дослідження показали, що неспецифічний імуномодулятор ВІ-V є ефективним засобом для профілактики МЛС/РИФ-ТБ у контактних дітей/підлітків із осередків МЛС-ТБІ. У дітей, які отримували ВІ-V, латентна туберкульозна інфекція в 2,6 разів рідше переходила у активний процес, ніж у інфікованих, які не приймали ВІ-V.

Призначення з профілактичною метою імуномодулятора ВІ-V інфікованим дітям/підліткам з ОМЛС-ТІ зменшувало у 2,0 рази частоту ГРВІ та загострень неспецифічних бронхо-легеневих захворювань, у 2,6 разів знижувало ризик переростання латентної туберкульозної інфекції у активний процес, покращувало апетит, пам'ять, успішність в навчанні, підвищувало фізичну активність.

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1.Застосування ВІ-V у контактних дітей та підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції: оцінка ефективності/ Сахелашвілі М.І., Піскур З.І., Сахелашвілі-Біль О.І., Дідик Й.Й. Летц Ю.О., Соснова О.Л. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2023;1 (52): 37-43. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2023-1-37>. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем у світі і в Україні у XXI сторіччі продовжує залишатися туберкульоз (ТБ), незважаючи на деяке покращення ситуації за рахунок зниження рівня захворюваності, проте збільшення частоти резистентних форм туберкульозу як серед дорослих, так і серед дітей та підлітків [5, 6, 6, 123, 221, 321, 337]. У сучасних умовах туберкульоз характеризується зростанням летальності, переважанням гостропрогресуючих форм, деструктивних, поширених, занедбаних та ускладнених процесів, приєднанням до туберкульозу вторинних інфекцій, зростанням «параспецифічних» захворювань та поєднанням туберкульозу (ТБ) з іншою хронічною патологією [18, 158, 189, 234-236, 345-347].

Зростання захворюваності серед дорослого населення спричинило збільшення рівня інфікування та захворювання на ТБ дітей і підлітків, що слід вважати важливим прогностичним епідеміологічним показником, який свідчить про погіршення загальної епідемічної ситуації щодо ТБ у країні.

В умовах погіршення епідеміологічної ситуації з ТБ, найбільшої уваги вимагають діти з осередків туберкульозної інфекції. Серед дітей та підлітків, які захворіли на ТБ, 45,0 –77,1 % складають діти і підлітки з осередків туберкульозної інфекції. Особливу занепокоєність викликає ТБ, стійкий до протитуберкульозних препаратів (ПТП) [1- 3, 7, 92, 152, 186, 245, 317, 318].

Мультирезистентний туберкульоз (МР-ТБ), як особливу форму цього захворювання, почали виділяти з 90-х років ХХ сторіччя, коли в усьому світі відбулося підвищення частоти резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до основних протитуберкульозних препаратів (ПТП) і значне зниження ефективності хіміотерапії при застосуванні існуючих методів лікування хворих на вперше діагностований ТБ [30, 64, 167, 168, 208, 331].

Дуже вразливими щодо ТБ є діти, особливо із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБЛ). Приблизно 30 000 дітей щорічно хворіють на туберкульоз з множинними лікарсько- стійкими

(МЛС) штамами МБТ, при цьому лише невелика частка діагностується та лікується [2, 4, 5, 7, 17, 35, 304, 317, 336].

На тлі збільшення частоти захворюваності серед дорослого населення на резистентні форми ТБ легень, за останні роки в Україні і у світі серед дітей до 18 років із вперше виявленим туберкульозом (ВДТБ) частка МЛС, ШЛС та стійкості до рифампіцину (Риф-ТБ) значно збільшилась [6, 123, 221, 321, 337].

У діагностиці лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ) особливої уваги заслуговують мікробіологічні дослідження, які дозволяють своєчасно виділити, ідентифікувати та визначити чутливість *M. tuberculosis* до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). Збільшення доступності молекулярно-генетичної діагностики МЛС-ТБЛ, її удосконалення потенційно сприятиме ранньому виявленню множинної лікарської стійкості (МЛС) у дітей і підлітків та джерела інфекції [128, 134, 211, 228, 324, 333].

Імунологічні методи виконують важливу роль у діагностиці ТБ, визначенні активності процесу, прогнозуванні особливостей перебігу та його завершенні. Основним фактором протитуберкульозної імунної відповіді є чітко детермінована взаємодія ключових ланок специфічного і неспецифічного імунітету та їх цитокінова регуляція [82, 93, 135, 151, 157, 164, 180, 194, 196, 197].

На тлі множинної лікарської стійкості і широкої лікарської стійкості МБТ спостерігається суттєве зниження ефективності лікування хворих на ТБ в Україні і світі [8, 12]. Недостатня ефективність режимів хіміотерапії (ХТ), що ґрунтувались на традиційних ПТП другого ряду, і накопичення доказової бази щодо нових ПТП стали чинником удосконалення існуючих схем лікування та формування режимів із застосуванням нових АМБП таких, як бедаквілін (Bdq), деламанід (Dlm) і претоманід (Pa) як у дорослих, так і у дітей і підлітків [40; 41, 54, 104, 109-111, 130, 161 331].

У медичній літературі незначна кількість робіт присвячена вивченню ефективності лікування з бедаквіліном (Bdq) і деламанідом (Dlm) дітей і підлітків [87, 138, 248, 310, 338]. У зв'язку з цим актуальним є визначення

ефективності і переносимості нових ПТП у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ. Немає робіт, присвячених використанню імуномодулятора ВІ-V (Bivel) в якості патогенетичного препарату, що дає можливість підвищити ефективність антимікобактеріальної терапії.

Резерв підвищення ефективності терапії попередження нових випадків ТБ полягає в забезпеченні своєчасного виявлення дітей, хворих на туберкульоз, в осередках туберкульозної інфекції і проведення профілактичних заходів в цьому вогнищі [9, 16, 43 ,45, 52, 178, 253, 291, 312]. За останні роки значно зменшилося охоплення профілактичним обстеженням дітей до 14 років – з 92 % до 36,7 % (2017 р.). Значно зменшилося виявлення дітей групи ризику, в тому числі з латентною туберкульозною інфекцією, які потребують ретельного обстеження і превентивного лікування (з 118740 2 2006р. до 38274 у 2017р.), тобто, в 3 рази.

Профілактичне лікування, як спосіб запобігання ТБ, застосовується в усьому світі. Схеми хіміопрофілактики відрізняються, переважно, тривалістю лікування і коливаються від 3-х до 6 міс у різних країнах. Ізоніазид (або ізоніазид і рифампицин) застосовуються у дітей з вогнищ чутливої туберкульозної інфекції [204]. Проте, якщо дитина з осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ), то призначення препаратів першого ряду не показане [204].

В медичній літературі ведеться дискусія про щоденну дозу вітаміну D3 для зниження ризику інфекційних і неінфекційних хворіб [51, 89, 215, 316, 332]. За даними Л.І. Миколишин і співавт. [89], J. H. MacLachlan [305], С. М. Parrinello [311], Т. Wingfield et al. [332], підвищення захворювань на ТБ може бути спричинене низьким рівнем вітаміну D3.

Тому проводяться пошуки препаратів, які можна було би використовувати для хіміопрофілактики дітям, які були в контактi з хворим на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень (МЛС-ТБЛ). В медичній літературі нами не знайдено робіт, які присвячені застосуванню імуномодулятора ВІ-V для проведення неспецифічної імунопрофілактики у

контактних дітей із осередків мультирезистентної туберкульозної інфекції.

Отже, в останні роки значно збільшилась захворюваність на (МЛС-ТБЛ) і на туберкульоз з розширеною резистентністю (ШЛС-ТБЛ) у дітей і підлітків, які проживають в осередках, де джерелом інфекції є хворий на ЛС-ТБ. Цим дітям на сьогодні призначають сучасні схеми антимікобактеріальної терапії (АМБТ) з бедаквіліном (Bdq) і деламанідом (Dlm). Проте, у наукових публікаціях невелика кількість робіт присвячується аналізу ефективності цих препаратів у дітей і підлітків; немає також робіт, в яких проводиться оцінка ефективності одночасного застосування у комплексній АМБТ з Bdq і Dlm імуномодулятора Ві-V. У медичній літературі немає даних про призначення в якості неспецифічної імунопрофілактики цього препарату з метою зменшення ризику щодо ТБ.

Такі міркування визначили **мету нашої роботи** – підвищити ефективність лікування у дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень (МЛС/РИФ-ТБЛ), і профілактики ТБ у контактних дітей і підлітків із осередків мультирезистентної туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ).

Завдання дослідження:

1. Вивчити характер перебігу специфічного процесу у дітей/підлітків, хворих на множинні лікарсько-стійкі і рифампіцин-стійкі форми туберкульозу легень (МЛС/РИФ-ТБЛ), а також дослідити структуру медикаментозної резистентності МБТ у хворих дітей/підлітків з контакту та дорослих, що стали джерелом інфікування.
2. Дослідити стан імунологічної реактивності у дітей/підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень (МЛС/РИФ-ТБЛ).
3. Визначити ефективність нових схем лікування із застосуванням у комплексній терапії бедаквіліну (Bdq) і деламаніду (Dlm) у дітей/підлітків, хворих на МЛС-ТБЛ.

4. Встановити ефективність комплексної антимікобактеріальної терапії з бедаквіліном і деламанідом та застосуванням неспецифічного імуномодулятора Ві-V у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.

5. Обґрунтувати доцільність застосування імуномодулятора Ві-V в якості неспецифічної імунопрофілактики ТБ у контактних дітей/підлітків із осередків множинної туберкульозної інфекції та розробити алгоритм лікувальних і профілактичних заходів.

Поставлені задачі вирішувалися за допомогою мікробіологічних методів дослідження, ретроспективного аналізу клінічних, рентгенологічних, загальнолабораторних, імунологічних, інструментальних методів дослідження та визначення ефективності комплексної АМБТ з Bdq і Dlm, та імуномодулятором Ві-V, а також використання імуномодулятора Ві-V, в якості препарату неспецифічної імунопрофілактики ТБ легень у хворих.

Для досягнення сформульованої мети і вирішення поставлених завдань було сформовано чотири фрагмента дисертації:

З метою визначення структури медикаментозної резистентності МБТ у контактних дітей і підлітків та джерела мультирезистентної інфекції, а також особливостей перебігу МЛС/РИФ-ТБЛ проведено ретроспективний аналіз медичної документації у 291 пацієнта (137 дітей та 154 підлітки), які були поділені на дві групи. В основну групу включили 145 хворих на МР-ТБЛ: з них 67 (42,2 %) дітей та 78 (53,8 %) підлітків із осередків мультирезистентної туберкульозної інфекції (ОМР-ТБІ). Контрольну групу складала 146 хворих на «чутливий» туберкульоз (Ч-ТБ), з них 70 (47,9 %) дітей та 76 (52,1 %) підлітків з осередків чутливої туберкульозної інфекції (ОЧ-ТБІ).

Крім цього, нами проведено ретроспективний аналіз медичної документацій за останні 15 років (2007-2022 рр.), а також результатів власних спостережень по Львівській області за 2013-2022 рр. з осередків чутливої і множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ).

Наші дослідження свідчать, що в осередках ОМЛС-ТБІ 23,8 % дітей хворіють у віці до одного року (23,8 %), а до 4 років – більше половини

(59,6 %), в той же час, серед підлітків переважають особи у віці 17 років. Дані Becerra, Mercedes C. ScD, et al. [336] підтверджують наші результати. Вони відмічають, що захворюваність у перший рік була така ж висока, як і у молодших дітей. Дані у цій віковій групі контрастують з дослідженнями природної історії ТБ, які показали, що діти у віці 5–14 років, як правило, мають значно менший ризик розвитку туберкульозної хвороби, ніж діти у віці 0–4 років. Рівень захворюваності на ТБ у дітей старшого віку, внаслідок їх близького та хронічного контакту з інфекційними хворими на МЛС-ТБ легень, вищий так як з них більшість з яких протягом багатьох років хворіли та не отримували належного лікування.

У дітей з контакту, порівняно з хворими підлітками, в 3,5 рази частіше констатується резистентність до комбінації HRS, в 2,7 рази – до HR, в 1,8 рази – до HRE, і в 2,7 рази рідше – до HRESZ і в 1,6 рази – до HRES. У підлітків найчастіше резистентність констатовано до комбінації HRSE (66,1%), HRESZ (13,6%), на відміну від джерела інфекції і дітей. Отже, результати нашої роботи свідчать про високий ризик захворюваності на МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей і підлітків, де джерелом інфекції були особи з резистентною формою туберкульозу. Зокрема, в цих осередках на туберкульоз органів дихання захворювали 90,3 % дітей, у яких профіль резистентності був подібний до джерела інфекції.

Більшість дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ із контакту (65,6 % і 61,5 %), виявлені за зверненням до сімейних лікарів, при чому розповсюджені форми ТБ спостерігали як у дітей (44,7 %), так і у підлітків (59,0%). В осередках МЛС-ТБІ понад третина дітей (35,8 %) не була вакцинована у пологовому будинку і контактним не призначалась хіміопрофілактика.

У осередках МЛС-ТБІ найчастіше джерелом збудника туберкульозу був батько (59,8 % випадків), майже в 3 рази рідше – мати (20,0% випадків), ($p < 0,01$), ще рідше дідусь (4,0 %) і бабуся (3,0 %). Діти і підлітки частіше були у постійному родинному контакті (88,1 %) і, значно рідше, періодичному

родинному контакті (11,9 %). При дослідженні профілю резистентності МБТ в осередках мультирезистентної інфекції було встановлено майже повне збіг характеру стійкості МБТ у дітей з джерелом інфекції. У підлітків найчастіше резистентність констатовано до комбінації HRSE (66,1 %), HRESZ (13,6 %), на відміну від дорослих і дітей.

Проведені дослідження дали можливість встановити, що більшість контактних дітей та підлітків, хворих на МЛС-ТБ (основна група), були виявлені при зверненні до лікаря загальної мережі або педіатра (62,3 % дітей і 70,5 % підлітків). Майже у половини хворих дітей основної групи (41,8 %) зміни в легенях були виявлені після проведення туберкулінодіагностики в групах ризику. Відсутність проведення проби Манту у групах ризику є основною причиною недовиявлення дітей і підлітків, хворих на ТБ або інфікованих МБТ.

При МЛС/РИФ-ТБ майже у половини дітей (44,8 %) специфічний процес починався гостро, у вигляді плевропневмонії або гострої респіраторної інфекції, проте безсимптомний перебіг спостерігали в 2,4 рази рідше, ніж торпідний. У підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, у 2 рази частіше констатували торпідний перебіг, ніж гострий і 2,8 рази рідше – безсимптомний.

У контактних дітей із ОМС-ТБІ в 3,5 рази частіше, ніж при ЛС-ТБЛ, спостерігали ознаки прогресування специфічного процесу за рахунок лімфогенної і гематогенної дисемінації. У них при ТБ органів дихання поряд з класичними первинними формами ТБ (первинний туберкульозний комплекс – 14,9 % і ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – 14,9 %), діагностували міліарний ТБ (11,9 %), ТБ легень і ЦНС (5,9 %), казеозну пневмонію (8,9 %) і фіброзно-кавернозний ТБЛ (4,5 %). При МЛС/РИФ-ТБЛ у підлітків вірогідно частіше діагностували інфільтративний ТБЛ (29,4 %) та дисемінований ТБЛ легень (35,9 %). Деструктивні зміни в 1,6 рази частіше спостерігали у підлітків, хворих на МЛС-ТБ, ніж у дітей, особливо при множинному лікарсько-стійкому специфічному процесі (70,5 % проти 43,3 %, $p < 0,05$).

Також інші автори вивчали клініку хіміорезистентного туберкульозу у дітей і підлітків [2, 3, 6, 7, 9, 18, 152, 189], проте ці хворі не були з осередків МЛС-ТБІ і не всі мали МЛС-ТБЛ.

У дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, показники крові свідчили про більш виражену активність запального процесу, ніж при туберкульозі, викликаному штамми МБТ зі збереженою чутливістю до АМБП, що підтверджувалось високими показниками СРБ і церулоплазміну.

Туберкульоз належить до групи захворювань, що характеризується проявами хронічного гранульоматозного запалення імунного генезу внаслідок довготривалої реакції на персистуючий в органах та тканинах МБТ. Імунокомпетентні клітини є головними учасниками протитуберкульозного захисту, формуючи специфічну гранульому, яка є, перш за все, ізолятором збудника інфекції і наслідком його дії. Імунологічні методи можуть відіграти важливу роль як у визначенні етіології процесу, так і у встановленні особливостей перебігу та його прогнозу, як у дорослих, так і дітей/підлітків.

Імунологічні методи виконують важливу роль у діагностиці ТБ, визначенні активності процесу, прогнозуванні особливостей перебігу та його завершенні. Основним фактором протитуберкульозної імунної відповіді є чітко детермінована взаємодія ключових ланок реакцій специфічного і неспецифічного імунітету та їх цитокінова регуляція.

У сучасній медичній літературі недостатньо висвітлюються дані про особливості імунного захисту у дітей і підлітків із контактних, хворих на множинний та широкий лікарсько-стійкий туберкульоз легень, що робить даний напрямок досліджень актуальним. Враховуючи вище вказане, метою наших досліджень стало вивчення особливостей імунного захисту у контактних дітей і підлітків, хворих на вперше діагностований МЛС/РИФ-ТБЛ, із ОМЛС-ТБІ. Всім хворим проведено комплексне імунологічне дослідження, яке включало вивчення стану, фагоцитарного, Т-, В-клітинного, гуморального та специфічного імунітету. Імунологічні дослідження,

здебільшого, проводили при перебуванні пацієнтів на стаціонарному етапі лікування.

Нами проведено визначення популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові (CD3+, CD3+CD56+, CD3+HLA-DR+, CD3+CD4+, CD4+45RA+, CD3+CD8+, CD4+/CD8+, CD19+, CD16/56+, CD16/56+CD8+), фагоцитарної активності лейкоцитів крові, функціональної активності В-клітин (Ig A, M, G, циркулюючих імунних комплексів), рівня цитокінів у сироватці крові (IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α) у 13 дітей і 15 підлітків, хворих на вперше діагностований МЛС/РИФ-ТБЛ – основна група та 12 дітей і 13 підлітків, хворих на ЛС-ТБ легень – контрольна група.

Комплексні імунологічні дослідження, проведені у контактних дітей та підлітків, хворих на ТБ легень з різною чутливістю збудника до АМБП, виявили ряд порушень в системі імунного захисту. Специфічне запалення супроводжувалося помірним лейкоцитозом ($p < 0,001$), функціональними порушеннями фагоцитарного захисту, що проявилось вираженим зменшенням кількості фагоцитоз-активних клітин ($p < 0,01$), пригніченням їх поглинальної здатності, ($p < 0,01$), зменшенням вмісту неферментативних катіонних лізосомальних білків гранулоцитів ($p < 0,05$), зростанням загальної окисно-відновної активності нейтрофілів ($p < 0,01$). Констатували активування неспецифічної антигенонезалежної клітинної відповіді внаслідок зростання популяції активованих природних кілерів CD16/56+8+, $p < 0,01$, наявність Т-клітинного імунодефіциту, обумовленого зменшенням чисельності загальних Т-лімфоцитів CD3+, цитотоксичних Т- клітин CD3+CD56+, наявністю дисбалансу між окремими Т-клітинними субпопуляціями з ініціюванням імуносупресивних реакцій імунної відповіді (зростання пулу CD3+CD8+, зниженням показників імунорегуляторного індексу Тх/Тс), зменшенням спектру Т-клітин з експресією HLA-DR+ антигену, посиленням процесів антитілотворення IgA, IgM, IgG та комплексотворення ЦІК. Зміни величин цих показників були статистично достовірні відносно норми, ($p < 0,05$).

При МЛС/РИФ-ТБЛ, порівняно з Ч-ТБЛ, спостерігали зменшення в

1,2 рази у дітей та 1,3 рази у підлітків кількості фагоцитоз-активних нейтрофілів ($p_1, p_2 < 0,05$), зниження у 1,3 рази у обох вікових групах їх поглинальної здатності ($p_1, p_2 < 0,01$), зменшення у 1,2 та у 1,3 рази, відповідно, вмісту неферментативних катіонних лізосомальних білків гранулоцитів ($p_1, p_2 < 0,05$) та посилення в 1,2 рази загальної окисно-відновної активності нейтрофілів ($p_1, p_2 < 0,01$). Статистично підтвердженої різниці зі сторони досліджуваних показників між віковими групами не встановлено.

Порушення в системі спеціалізованого клітинного захисту значно глибші у дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, ніж у осіб з Ч-ТБЛ. Достовірну різницю між основною та контрольною групами встановлено з боку показників: $CD3+CD4+$, $CD3+CD8+$, $CD3+CD4+/CD3+CD8+$, $CD3+CD56+$. При МЛС/РИФ-ТБЛ у пацієнтів обох вікових категорій, у порівнянні з контролем, зростала в 1,3 рази у дітей та 1,2 рази у підлітків чисельність популяції Т-супресорів $CD3+CD8+$, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$; зменшувалася в 1,2 рази кількість Т-хелперів $CD3+CD4+$, $p < 0,05$; знижувався в 1,7 та 1,4 рази, відповідно, показник імунорегуляторного індексу $CD3+CD4+/CD3+CD8+$, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$.

Дезрегуляторні порушення механізмів імунної відповіді, пов'язані з імунокомпетентними Т-лімфоцитами з експресією HLA-DR+ антигена, посилювалися при МЛС/РИФ-ТБЛ. У підлітковій віковій групі порушення міжклітинної кооперації було більш вираженим й характеризувалося вірогідним зменшенням, відносно донорів, або контрольної групи Т-лімфоцитарних спектрів $CD3+HLA-DR+$, $CD3+CD4+HLA-DR+$, $CD3+CD8+HLA-DR+$; зростанням чисельності некомітованих Т-хелперів $CD4+45RA+$, $p < 0,05$. У дітей дезрегуляторні процеси слабші, ніж у підлітків і пов'язані зі зменшенням чисельності пулів $CD3+CD4+HLA-DR+$, $CD3+CD8+HLA-DR+$.

Особливістю, характерною для дитячої вікової категорії, було посилене активування антигенонезалежної імунної відповіді, яке наростало при

МЛС/РИФ-ТБЛ, а саме: збільшення, відносно показників норми, при ХЧ-ТБЛ в 1,7 рази пулу CD16/56+8+, при МЛС/РИФ-ТБЛ у 2,1 рази, $p < 0,05$; у підлітків – в 1,4 та 1,5 рази, відповідно, $p > 0,05$. Коефіцієнт різниці між віковими групами з Ч-ТБЛ становив 10,7 %, $p > 0,05$, з МЛС/РИФ-ТБЛ - 20,0 %, $p < 0,05$.

Гуморальна імунна відповідь при специфічному процесі у контактних дітей, хворих на ХЧ-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ протікала на ґрунті нормальних показників В-лімфоцитів CD19+, у підлітків - на тлі їх збільшення у контролі в 1,4 рази та 1,7 рази у основній групі, відносно здорових, $p_1, p_2 < 0,05$. Активність процесів антитілотворення IgA, IgM, IgG та утворення ЦІК при МЛС/РИФ-ТБЛ в 1,2 рази більша, ніж при ХЧ-ТБЛ. Вірогідна різниця між основною та контрольною дитячими групами виявлена з боку показників: IgA та ЦІК, у підліткових групах – IgA, IgM та ЦІК. Продукція антитілотворення IgM у 1,5 рази, IgG у 1,4 рази вища у підлітків, ніж у дітей. Коефіцієнт різниці за даними показниками між віковими групами складав в середньому 15,0 %.

Збільшення фракцій CD19+ з посиленням продукції антитілотворення, яке мало місце у 23,1 % дітей, хворих на Ч-ТБЛ, та у 41,7 % хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ; у 54,5 % підлітків контрольної та у 71,4 % осіб основної груп, вказували на ініціювання механізмів імунної відповіді по Th2, або ж по змішаному типу, які є прогностично несприятливими для перебігу специфічного процесу. Наявність імунної відповіді гуморального типу констатували приблизно у 2 рази частіше у підлітків, ніж у дітей та у 1,6 рази частіше при МЛС/РИФ-ТБЛ.

МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей та підлітків у 2,5 та 2 рази частіше супроводжувався негативними та сумнівними або слабопозитивними реакціями на туберкулін та зменшенням в 1,4 та у 2 рази, відповідно, частоти виявлення гіперергічних реакцій. Гіперергічні проби Манту з ТО ППД-Л в 1,7 рази частіше спостерігали у дітей (у 24,0 %), ніж у підлітків (14,1 %) $p < 0,05$. У контактних дітей та підлітків, хворих на Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ, констатували вірогідне зростання в крові прозапальних інтерлейкінів: TNF- α , ІЛ-6, показники протизапального ІЛ-10 відповідали величинам норми.

Статистично підтвердженої різниці між групами Ч-ТБЛ та МЛС/РИФ-ТБЛ у обох вікових категоріях з боку TNF- α , IL-6, IL-10 не виявлено. У дітей контрольної та основної груп, відносно здорових, TNF- α зростав у 2,5 та у 3,0 рази, $p_1, p_2 < 0,05$, а IL-6 – у 6,6 та у 7,9 рази, $p_1, p_2 < 0,001$; у підлітків – у 19,5 та у 24,1 рази, $p_1, p_2 < 0,001$; IL-6 – у 14,6 і 17,2 рази, відповідно, $p_1, p_2 < 0,001$. Продукція та вивільнення прозапальних цитокінів TNF- α , IL-6 та зміщення рівноваги у бік прозапальних медіаторів більш виражені у підлітків, ніж у дітей. Вміст у крові TNF- α у підлітків контрольної та основної груп у 7,8 та 8,0 рази вищі, ніж у дітей, $p_1, p_2 < 0,001$; IL-6 – у 2,2 рази, $p_1, p_2 < 0,01$; цитокінові індекси: IL-6/IL-10 – у 2,2 рази, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$; TNF- α /IL-10 – у 7,8 та 8,6 рази, відповідно, $p_1, p_2 < 0,001$.

T-клітинний імунодефіцит, наявність дисбалансу між окремими T-лімфоцитарними субпопуляціями, супресивний характер імунної відповіді, зменшення чисельності антигенпрезентуючих клітин з експресією HLA-DR+ рецептора, зростання популяції активованих НК клітин, некомпітованих T-хелперів, протікання механізмів імунної відповіді по гуморальному типу, що найчастіше мали місце при МЛС/РИФ-ТБЛ, різко виражений дисбаланс у бік зростання вмісту прозапальних цитокінів, обтяжуватимуть клінічний перебіг захворювання, сприятимуть розвитку прогресуючих, деструктивних, генералізованих процесів.

Отримані наші результати свідчать, що імунологічні дослідження можуть служити для прогнозування клінічного перебігу ТБ, оцінки активності процесу, ефективності лікування. Комплексне імунологічне обстеження дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, дасть можливість своєчасного застосування засобів патогенетичної терапії для усунення порушень в системі імунного захисту та підвищення ефективності АМБТ.

На тлі множинної і широкої лікарської стійкості МБТ спостерігається суттєве зниження ефективності лікування хворих на ТБ як у нашій країні, так і у світі [39, 41, 61, 104, 105, 109-111, 182, 160, 232, 239]. Недостатня ефективність режимів хіміотерапії (ХТ), що ґрунтувались на традиційних

протитуберкульозних препаратах (ПТП) другого ряду, і накопичення доказової бази щодо нових ПТП стали чинником удосконалення існуючих схем лікування та формування режимів із застосуванням нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП) таких, як бедаквілін (Bdq), деламанід (Dlm) і претоманід (Pa) у дорослих, дітей та підлітків [2, 136, 141, 252, 269, 281, 282, 285]. У медичній літературі незначна кількість робіт присвячена вивченню ефективності Bdq і Dlm у лікуванні дітей та підлітків, хворих на множинний і широкий лікарсько-стійкий туберкульоз легень, що робить даний напрямок досліджень актуальним [87, 138, 248, 310, 338].

Порівняльний когортний аналіз ефективності лікування із застосуванням нових АМБП Bdq і Dlm (40 хворих дитячого віку, основна група), і без цих препаратів (27 хворих дитячого віку, контрольна група) проведений у дітей та підлітків, хворих МЛС/РИФ-ТБ легень. Обстежені групи були практично ідентичними за розподілом клінічних форм, наявністю деструктивних змін в легеневій тканині та структурою резистентності збудника до АМБП.

Серед обстежених дітей (25), яким було призначено Bdq і Dlm, майже половина (44,0 %) були у віці від 0 до 4 років, 12,0 % – від 5 до 8 років і 44,0 % – від 9 до 14 років, серед підлітків (15) переважали пацієнти у віці 17 років. (46,7 %). МЛС/РИФ-ТБ констатували у 10 (40,0 %) дітей, яким призначали нову схему лікування з Bdq і Dlm, пре-ШЛС-ТБ – у 3 (12,0 %) і РМР-ТБ – у 12 (48,0 %). В той же час, у підлітків в 1,7 рази частіше констатували МЛС-ТБЛ, пре-ШЛС-ТБЛ в 2,8 рази частіше, а РМР-ТБ – в 3,3 рази рідше, ніж у дітей.

Протягом перших-двох місяців лікування Bdq і Dlm констатовано знебацилення в усіх дітей. Проте припинення бактеріовиділення в усіх підлітків досягнуто після 3 місяців ХТ. За 9 місяців ХТ констатована значна позитивна рентгенологічна динаміка у 23 (92,0 %) дітей і у 12 (80,0 %) підлітків. Після 9 місяців лікування ще залишались зміни в легенях у 2 (8,0 %) дітей і у 3 (20,0 %) підлітків, проте, при завершенні курсу лікування як у дітей,

так і у підлітків, рентгенологічно констатовано розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, формування фіброзу в легенях. При завершенні курсу лікування «вилікування» констатовано у 21 (84,0 %) дитини і у 11 (66,7 %) підлітків. Лікування розцінювалося як «завершене» у 2 рази частіше у підлітків, ніж у дітей. Успішність лікування при застосуванні бедаквіліну і деламаніду констатовано в усіх дітей і підлітків. При цьому, здебільшого у дітей (84,0 %) і підлітків (73,3 %) лікування завершилось формуванням малих залишкових змін, проте великі залишкові зміни в 1,7 рази частіше спостерігали у підлітків.

З метою підвищення ефективності лікування у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ на етапі АМБТ долучали, в якості імуномодулятора VI-V. Хворі були розподілені на 2 групи: 1-а – 20 пацієнтів, що одержували лише АМБТ з Vdq і Dlm; 2-а – 28 хворих, в комплексне лікування яких було включено VI-V.

Одним з важливих критеріїв оцінки ефективності лікування ТБ є показник знебацилення хворого. З цією метою нами були відібрані хворі, які були бактеріовиділювачами. Встановлено, що у хворих, яким було призначено АМБТ, поєднану з VI-V, знебацилення досягнуто упродовж перших двох місяців. Разом з тим, у пацієнтів, які отримували лише АМБТ з Vdq і Dlm без VI-V, припинення бактеріовиділення відбувалося протягом трьох місяців. Найвищий показник знебацилення констатовано у хворих 2-ої групи за перший місяць лікування – 85,7 % (24) із 28 осіб, тоді як цей показник у першій групі становив 60,0 % (12) із 20 хворих. За два місяці бактеріовиділення припинилося у 90,0 % (18 – перша група) і 100,0 % (28 – друга група) хворих, відповідно.

Аналіз частоти і терміну розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін в легенях у обстежених групах показав, що поєднання АМБТ з VI-V (друга група) істотно збільшує ефективність лікування хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ. Так, упродовж 9 місяців розсмоктування вогнищ і інфільтрації досягнуто у 80,0 % (16) із 20 хворих 1-ої групи і у (96,4)% (27) із

28 другої групи, а середній термін у хворих першої групи становив ($4,7 \pm 0,2$) міс., у другій – ($3,5 \pm 0,1$) міс.

Дані наших досліджень свідчать про позитивний вплив ВІ-V на підвищення ефективності антимікобактеріальної терапії МЛС/РИФ-ТБЛ. Так, на 3-му місяці від початку лікування загоєння порожнини розпаду в легенях спостерігали з однаковою частотою (у 20,0 % осіб першої і в 20,0 % – другої групи, $p > 0,05$). На 6-му міс. терапії деструкція у легеневій тканині в 1,5 рази частіше гоїлась в другій групі, проте, вірогідну різницю констатовано на 9-му місяці лікування (15,0 % проти 6,6 % $p < 0,05$). Збереження деструктивного процесу в легенях після 9 міс. терапії спостерігали у 3 (20,0 %) хворих першої групи та у 1 (6,3 %) пацієнта другої групи.

Для оцінки ефективності запропонованої схеми комплексного лікування хворих на МЛС-ТБ ми обрали тести, які, з одного боку, були основою для призначення імуномодулятора ВІ-V, з іншого – характеризували перебіг специфічного запалення і були найбільш інформативними для динаміки запального процесу, зокрема: CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, TNF- α , ІЛ 10, ІЛ 6, ІgA, ІgM, ЦІК.

Дослідження показали, що за результатами імунологічних обстежень, доповнення початкового етапу інтенсивної АМБТ імуномодулятором ВІ-V підвищує ефективність лікування МЛС-ТБЛ в 1,6 рази за позитивною динамікою. В той же час, у хворих першої групи у 2 рази частіше, ніж другої ($56,6 \pm 3,9$)% проти ($28,9 \pm 4,1$) %, утримувалися відхилення в системі імунітету по завершенню інтенсивної фази лікування, що свідчило про наявність активного специфічного процесу, доцільність повторного клінічного аналізу та подальшої корекції лікування.

При поєднанні комплексної АМБТ з Vdq і Dlm і ВІ-V показник «виліковано» спостерігали в 1,3 рази частіше, ніж в першій (70,0 % проти 92,8 %) і в 4,7 рази рідше – «завершено» (7,2 % проти 30,0 %, $p < 0,05$), що свідчить про позитивний вплив імуномодулятора ВІ-V на результати лікування хворих дітей на МЛС-ТБ легень. При цьому великі залишкові зміни

були наявні у 6 (30,0 %) із 20 хворих першої групи, які отримували комплексну терапію з з Bdq+Dlm і зменшувалися у групі хворих, які перебували на 2-й схемі (АМБТ з Bdq+Dlm+ ВІ-V) лікування – до 3 (10,7 %) осіб, відповідно.

Таким чином, застосування ВІ-V на тлі індивідуалізованих режимів АМБТ в дітей і підлітків, хворих МЛС/РИФ-ТБЛ підвищувало ефективність лікування на $(15,0 \pm 0,7)$ %, сприяло зникненню симптомів інтоксикації, розсмоктуванню вогнищ інфільтрації та загоєнню порожнин розпаду у $(95,0 \pm 0,9)$ %, усувало порушення в системі імунного захисту у $(80,0 \pm 5,7)$ %, що сприяло скороченню стаціонарного етапу лікування в середньому на $(2,5 \pm 0,5)$ міс), при збереженні високої терапевтичної результативності («виліковано» – 92,8 %) та формуванню у більшості (89,3 %) малих залишкових змін у легенях.

В умовах збільшення частоти захворювань серед дорослого населення на резистентні форми ТБ легень, найбільшої уваги вимагають діти і підлітки з осередків МЛС-ТБІ [9, 16, 43, 45, 52, 178, 253, 291, 312], зокрема, проведення профілактичних заходів, направлених на випередження розвитку небезпечної хвороби. Основне місце серед них належить імунопрофілактиці та хіміопрофілактиці ТБ.

На сьогоднішній день, відповідно до нормативних документів, хіміопрофілактика ТБ контактним дітям та підліткам із осередків лікарсько-чутливого туберкульозу включає призначення ізоніазиду або ізоніазиду і рифампіцину. Якщо ж дитина з осередку мультирезистентної туберкульозної інфекції, то призначення препаратів першого ряду недоцільно [204]. В таких випадках підбір препаратів для хіміопрофілактики проводять з огляду на джерело інфекції, з яким контактували діти/підлітки. На практиці, хіміопрофілактика МРТБ із застосуванням левофлоксацину і протіонаміду серед дітей та підлітків із контактів не набула широкого застосування із-за високої токсичності препаратів. Здебільшого констатується відмова пацієнтів приймати ці засоби або порушуються терміни хіміопрофілактики, що знижує її ефективність. Одним із варіантів вирішення цієї проблеми є застосування

додаткових патогенетичних засобів для зменшення побічної дії протитуберкульозних препаратів (ПТП), або ж, у разі повної відмови, пошуки альтернативного шляху для протидії інфекції – зміцнення імунітету шляхом застосуванням імуномодулюючих (імуностимулюючих) засобів.

Об'єктом нашого вивчення було 120 контактних дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛСТІ), із них 75 дітей та 45 підлітків. В осередках множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції від прогресування специфічного процесу померло 30,0 % дорослих (джерело інфекції). Більшість контактних дітей/підлітків, які захворіли на ТБ легень із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції, мали супутні захворювання: гострі респіраторні вірусні інфекції – 33,0 %, хронічні неспецифічні захворювання дихальної системи – 22,0 % та іншу патологію (судоми, психічні і алергічні захворювання, цукровий діабет), що сприяло зниженню реактивності організму.

Важливий вплив на розвиток ТБ у дітей і підлітків з ОМЛСТІ мали соціальні чинники. Наші дослідження показали, що найчастіше серед контактів, які захворіли на ТБ були діти/підлітки з малозабезпечених (33,0 %), з багатодітних (27,7 %), з асоціальних (27,7 %) та з міграційних родин (11,3 %), кількість яких зросла в умовах війни.

Дослідження R. M. Daly et al [313] свідчать, що дефіцит вітаміну D в 3-4 рази вищий у зимовий і весняний період, ніж влітку, й удвічі більший в осіб, які проживають в широтах 35° паралелі. Проаналізувавши 12 досліджень, які були проведені з приводу сезонності захворювань за період з 1971-2006 рр. в 11 країнах, A. Fares [293] вважає, що важливими причинами, які можуть впливати на сезонність захворювань, є мінливість рівня вітаміну D, сезонні зміни в імунній системі, сезонні зміни у харчуванні та ін.

У своїй роботі Л.І. Миколишин, З.І. Піскур [89] відзначають, що у 43,8 % дітей хворих на ТБ органів дихання спостерігали дефіцит вітаміну D, у 37,5 % була його недостатність і лише у 18,8 % осіб рівень вітаміну був

в межах норми. Тому, виходячи з міркувань зниження імуннологічної реактивності організму, дефіциту вітаміну D, не лише сезонного а й аліментарного, який часто наявний у дитячому віці, ми обрали імуномодулятор ВІ-V.

Метою нашої роботи було вивчення ефективності застосування ВІ-V для профілактики МЛС-ТБЛ у контактних дітей та підлітків із осередків лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції. Загальна кількість осіб, які приймали участь у дослідженні – 120 чоловік. Із них - 75 (62,5%) дітей віком від 0 до 14 років та 45 (37,5 %) підлітків віком від 15 до 18 років. Дітей та підлітків із ОМЛСТІ розділили на дві групи. Перша група – 95 осіб, не отримувала ВІ-V. У другу групу увійшло 25 інфікованих МБТ дітей/підлітків, яким призначили ВІ-V.

У всіх контактних в анамнезі наявні фактори ризику щодо розвитку ТБ. Імуномодулятор ВІ-V, згідно інструкції, призначався з 3-х річного віку, по 5 мл суспензії 1 раз на день, протягом 24 днів. Курс неспецифічної імунопрофілактики повторювали два рази на рік, весною і восени, у найбільш загрозові для виникнення захворювання періоди.

Наші дослідження показали, що у першій групі дітей, які не отримували ВІ-V, частота ГРВІ становила – 55,5 %, а загострень неспецифічних бронхо-легеневих захворювань – 33,3 %. Призначення імуномодулятора ВІ-V два рази на рік (восени та весною) вірогідно зменшувало частоту цих захворювань до 27,8 % і 16,7 %, відповідно, $p < 0,05$. У дітей покращувався апетит, пам'ять, зростала фізична активність. Вони ставали більш успішними в навчанні. Імуномодулятор ВІ-V є ефективним засобом для профілактики ряду бронхо-легеневих захворювань, в тому числі й МЛС-ТБ у контактних дітей/підлітків із осередків лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції.

В результаті проведених досліджень встановлено, що в середньому 84,0 % дітей та підлітків з ОМЛСТІ, за результатами специфічних діагностичних тестів, були інфіковані МБТ. Інфікування МБТ у 82,5 % осіб підтверджено шляхом постановки проби Манту з 2 ТО ППД-Л, у 86,7 % – за

допомогою квантиферонового тесту. Інтенсивні та гіперергічні туберкулінові проби констатували у 49,2 % осіб, вираж туберкулінових проб – у 33,3 % осіб. У інфікованих дітей/підлітків з ОМЛС-ТБІ, на тлі збереження нормальних значень CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, виявлені незначні функціональні порушення клітинної відповіді на рівні імунорегуляторних процесів, обумовлених домінуванням супресорно-цитотоксичних реакцій (зменшення, відносно донорів, в 1,3 рази IPI CD3+CD4+/CD3+CD8+, $p < 0,05$), зміщення балансу у регуляторній системі про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів (зростання в 2,0 рази, відносно норми, TNF- α /IL 10, $p < 0,01$). Наявні відхилення у регуляторній системі та системі клітинної відповіді зникали після завершення осінньо-весняного курсу ВІ-V.

Висновки. Наші дослідження свідчать, що імуномодулятор ВІ-V, є ефективним препаратом для проведення імунопрофілактики у контактних дітей із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції. Призначення з профілактичною метою імуномодулятора ВІ-V інфікованим дітям/підліткам з ОМЛСТІ зменшувало у 2,0 рази частоту ГРВІ та загострень неспецифічних бронхо-легеневих захворювань, у 2,6 рази переростання латентної туберкульозної інфекції у активний процес, покращувало апетит, пам'ять, успішність в навчанні, підвищувало фізичну активність.

Упродовж чотирьохрічного спостереження за дітьми з ОМЛСТІ, які приймали профілактичний курс ВІ-V захворіло на різні форми первинного ТБ легень 8,0 % осіб, серед тих кому імуномодулятор ВІ-V не призначали – 21,0 %, $p < 0,05$.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання фтизіатрії – підвищення ефективності лікування і профілактики туберкульозу легень у дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень на підставі вивчення епідеміологічних, клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей та застосування як у комплексній терапії, так і в якості неспецифічної імунопрофілактики імуномодулятора ВІ-V.

1. В осередках МЛС-ТБІ (ОМЛС-ТБІ) 23,8 % дітей хворіють у віці до одного (23,8 %), а до 4 років – більше половини (59,6 %), року разом з тим, серед хворих підлітків переважають особи у віці 17 років.

2. У дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ з контакту, порівняно з хворими підлітками, в 3,5 рази частіше констатується резистентність до комбінації препаратів HRS, в 2,7 рази – до HR, в 1,8 рази – до HRE, а також в 2,7 рази рідше – до HRESZ і в 1,6 рази – до HRES майже з повним збігом профілю стійкості МБТ з джерелом інфекції. У підлітків найчастіше резистентність МБТ констатується до HRSE (66,1%), HRESZ (13,6%) на відміну від дорослих і дітей.

3. У дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, поряд з класичними формами туберкульозу (первинний туберкульозний комплекс – 14,9 % і туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – 14,9 %) діагностуються: міліарний ТБ (11,9 %), ТБ легень і ЦНС (5,9 %), казеозна пневмонія (8,9 %) і фіброзно-кавернозний ТБЛ (4,5 %); у підлітків вірогідно частіше – інфільтративний (29,4 %) та дисемінований ТБЛ легень (35,9 %). При цьому, деструктивні зміни в 1,6 рази частіше спостерігаються у підлітків, хворих на МЛС-ТБ, ніж у дітей (70,5 % проти 43,3 %, $p < 0,05$).

4. При МЛС/РИФ-ТБЛ, порівняно з ЧТБЛ, констатується зменшення в 1,2 рази у дітей та 1,3 рази у підлітків кількості фагоцитоз-активних нейтрофілів ($p_1, p_2 < 0,05$), зниження у 1,3 рази у обох вікових групах їх поглинальної здатності ($p_1, p_2 < 0,01$), зменшення у 1,2 та у 1,3 рази, відповідно, вмісту неферментативних катіонних лізосомальних білків

гранулоцитів ($p_1, p_2 < 0,05$) та посилення в 1,2 рази загальної окисно-відновної активності нейтрофілів ($p_1, p_2 < 0,01$).

5. У пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБЛ обох вікових категорій, у порівнянні з контролем, зростає в 1,3 рази у дітей та в 1,2 рази у підлітків чисельність популяції Т-супресорів, зменшується в 1,2 рази кількість Т-хелперів; знижується в 1,7 та 1,4 рази, відповідно, показник імунорегуляторного індексу.

6. Продукція та вивільнення прозапальних цитокінів TNF- α , IL-6 та зміщення рівноваги у бік прозапальних медіаторів більш виражені у підлітків, ніж у дітей. Вміст у крові TNF- α у підлітків контрольної та основної груп у 7,8 та 8,0 разів вищі, ніж у дітей, $p_1, p_2 < 0,001$; IL-6 – у 2,2 рази, $p_1, p_2 < 0,01$; цитокінові індекси: IL-6/IL-10 – у 2,2 рази, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$; TNF- α /IL-10 – у 7,8 та 8,6 разів, відповідно, $p_1, p_2 < 0,001$. Разом з тим, у дітей, хворих на МЛС/ШЛС-ТБЛ, у порівнянні з підлітками, виявляли збільшення в 1,3 рази кількості CD16/56+8+ ($p < 0,05$), зменшення відносно здорових чисельності пулу некомпітованих Т-хелперів CD4+45RA+ ($p < 0,05$). У підлітків фракція CD4+45RA+, навпаки, зростала ($p < 0,05$).

7. Когортний аналіз показав, що у 29 (72,5 %) хворих, які отримували схему лікування з Vdg і Dlm, результат лікування було розцінено, як «виліковано» і у 11 (27,5 %) – «завершений» ($p < 0,05$), в той же час, у групі хворих, яким не призначали нові ПТП, вірогідно частіше констатовано лікування «завершене», ніж «виліковано» (51,8 % проти 33,4 %, $p < 0,05$). При завершенні курсу лікування «вилікування» констатовано у 21 (84,0 %) дитини і у 11 (66,7 %) підлітків. Лікування було розцінено як завершене у 2 рази частіше у підлітків, ніж у дітей.

8. Застосування VI-V на тлі індивідуалізованих режимів АМБТ у дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ легень, підвищує ефективність лікування на $(15,0 \pm 0,7)$ %, сприяє зникненню симптомів інтоксикації, розсмоктуванню вогнищ інфільтрації та загоєнню порожнин розпаду у

($95,0 \pm 0,9$)%, усуває порушення в системі імунного захисту у ($80,0 \pm 5,7$)%, сприяє скороченню курсу лікування в середньому на ($2,5 \pm 0,5$ міс) при збереженні високої терапевтичної результативності («виліковано» – 92,8 %) та формуванню у більшості (89,3 %) малих залишкових змін у легенях.

9. Призначення з профілактичною метою імуномодулятора ВІ-V інфікованим дітям/підліткам з ОМЛС-ТБІ зменшує у 2,0 рази частоту ГРВІ та загострень неспецифічних бронхо-легеневих захворювань, у 2,6 разів переростання латентної туберкульозної інфекції у активний процес, покращує апетит, пам'ять, успішність в навчанні, фізичну активність.

10. У дітей, які отримували ВІ-V, латентна туберкульозна інфекція в 2,6 рази рідше переходила в активний процес, ніж у інфікованих, яким не призначали ВІ-V .Результати 4-х річного спостереження за дітьми із ОМЛС-ТБІ, свідчать, що діти/підлітки, які приймали профілактичний курс ВІ-V, захворювали на різні форми первинного туберкульозу легень в три рази рідше, ніж ті, яким ВІ-V не призначали.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На початку АМБТ дітям/підліткам, хворим на МЛС/ШЛС-ТБ, доцільно призначати ВІ-V при наявності:
 - виражених клінічних проявів ЕІ, ШОЕ >30 мм/год, зростання у 2 рази і більше, від показника норми, ІgА, ІgМ, ЦІК;
 - туберкульозної анергії;
 - зменшення на 30 % і більше вмісту нКЛБ;
 - зменшення в 1,5 разів і більше, від показника норми, ФЧ, ФІ;
 - зменшення на 30 % і більше кількості СДЗ+;
2. ВІ-V можна призначати дітям з 3 років по 5 мл суспензії 1 раз на добу упродовж одного місяця.
3. З метою неспецифічної імунопрофілактики контактним дітям/підліткам із ОМЛС-ТБІ імуномодулятор ВІ-V доцільно призначати при наявності:
 - підтвердженої латентної туберкульозної інфекції;
 - несприятливих соціальних чинників;
 - несприятливих медичних чинників: зниження захисних реакцій організму, наявність дисбалансу у регуляторній системі про- і протизапальних цитокінів, підвищення рівня прозапальних цитокінів; втраті рівноваги між числом лімфоцитарних клітин CD3+CD4+ та CD3+CD8+ у бік супресивних механізмів клітинної відповіді, супресивному характері імунної відповіді (ІРІ Тх/Тс < 1,02 ± 0,10);
6. Рекомендовано: призначати імуномодулятор ВІ-V 2 рази на рік весною і восени. Курс неспецифічної імунопрофілактики 24 дні – по 5 мл 1 раз на день.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абилдаев Т.Ш., Бекембаева Г.С., Кастыкпаева Л.З. Основные факторы риска заболевания в очагах туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 3: 33-35.
2. Аксенова Е.А., Морозова Т.И. Туберкулез у детей раннего возраста, проживающих в очагах с лекарственно-устойчивым туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 5: 26-27.
3. Актуальність відстеження дітей, які контактували з хворими на мультирезистентний туберкульоз у межах домогосподарства. Разнатовська О.М., Москалюк А.С., Грекова Т.А. та ін. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 14-22. DOI:10.32902/2663-0338-2020-1-14-22.
4. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулёз. Аксёнова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 6: 7-8.
5. Актуальні питання щодо хіміорезистентного туберкульозу в Україні. Мельник В.М., Матусевич В.Г., Новожилова І.О. та ін. *Укр. пульмонол. журн*. 2017; 2: 52.
6. Актуальні проблеми мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю у Львівській області Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Платонова І.Л. та ін. *Укр. пульмонол. журн*. 2017; 2: 119-120.
7. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции. Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, Ф.А.Полуэктова и др. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; Vol 96, 6: 17-20. DOI: 10. 21292/2075-1230-2018-96-6-17-20.
8. Алгоритм діагностики хіміорезистентного туберкульозу з комплексним використанням гено- та фенотипічних методів у

бактеріологічних лабораторіях протитуберкульозних закладів України: метод. Реком. К., 2013. 24 с.

9. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Дефекты профилактики и выявления туберкулеза у детей и подростков на амбулаторном этапе. *Туберкулез и болезни легких*. 2011; 1: 3-5.
10. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Туберкулез у детей в разных возрастных группах и подростков в Саратовской области. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016; Vol 94, 6: 25-36. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-6-25-36.
11. Аналіз захворюваності на туберкульоз дітей раннього віку в Луганській області. Н. А. Гріцова, Т. В. Рум'янцева, М. В. Дорда, Л. А. Онищенко *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2011; 3(06): 27-35.
12. Бажора Ю.И., Томошевский В.Н. Упрощенный метод НСТ-теста. *Лабораторное дело*. 1981; 4: 198-199.
13. Барбова, А.И. Современные подходы к диагностике мультирезистентного туберкулеза. *Укр. пульмонолог. журн.* 2016; 2: 29-32.
14. Баласанянц Г.С., Федоров С.В. Характеристика современных очагов туберкулезной инфекции. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; 11: 15-19.
15. Барбова А.И. Современные подходы к диагностике мультирезистентного туберкулеза. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2016; 2: 29–32.
16. Бармина Н.А., Барышникова Л.А. Возможности повышения эффективности профилактики заболевания у детей в очагах туберкулезной инфекции на примере Пермского края. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; Т.96, 9: 50-56. DOI. 10.21292/2075-1230-2018-96-9-50-56.

17. Барышникова Л.А., Аксенова В.А., Клевно Н.И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у детей и подростков *Туберкулез и болезни легких*. 2017; Vol.95, 9: 34–39. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-34-39.
18. Батыров Ф.А., Киселевич О.К., Ширшов И.В. Генерализованная туберкулезная инфекция у детей раннего возраста. *Проблемы туберкулеза и болезней лёгких*. 2009; 1: 45-48.
19. Бедаквілін у лікуванні резистентного туберкульозу. Мельник В.П., Садова-Андріанова Г.В., Антонюк С.Г. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020;. 2(41): 93.
20. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019г. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В. и др. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; Vol 98, 1: 5-15. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15.
21. Бекембаева Г.С., Серикбаева К.С., Кастыкпаева Л.В. Особенности клинического течения туберкулеза у больных детей и подростков, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2009; 6: 13-16.
22. Белогорцева О.И. Иммунологическая и иммуногенетическая характеристика детей с различными формами туберкулеза. *Укр. пульмонол. журн*. 1998; 1: 62-64.
23. Білогорцева О. І. Імунопрофілактика туберкульозу у дітей: проблеми і перспективи. *Укр. пульмонол. журн*. 2008; 3 (додаток): 29-30.
24. Білогорцева О.І., Андреева О.Г., Копосова І.В. Результати специфічних внутрішньошкірних тестів у дітей з раннім періодом первинної туберкульозної інфекції: *Збірник матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення»*. Київ. 2014;29-31.

25. Борис Б. Діагностика та лікування латентного туберкульозу. *Медицина світу*. 2019; 07.03. С.1-5.
26. Бородулин Б.Е. Васнёва Ж.П., Ахмерова Т.Е. Субпопуляционная структура и функциональные особенности CD4+-лимфоцитов у детей с положительными кожными туберкулиновыми пробами. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 6: 19-20.
27. Бородіна О.С., Мещерякова І.П., Бородін М.О. Особливості цитокінової відповіді у хворих з легеневиими захворюваннями. *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лібораторній медицині: Матеріали наук.-практ. дистанційної конференції*. Харків. НФаУ. 2020; .13.
28. Брылина И. В., Факторы риска возникновения туберкулеза у детей. *Журнал ГГМУ*. 2003; 4: 20-24.
29. Васильєва Е. Б. Ключкова Л. В. Анализ клинико-эпидемиологических особенностей туберкулезной инфекции у детей раннего возраста. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;4: 80-81.
30. Вартість – ефективність скороченого 12-місячного режиму антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Ю.І. Фещенко, Н.А Литвиненко., Г.О. Варицька та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2017; 2 (29): 11-18.
31. Вівчар І.С. Захворюваність дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції у Львівській області та її зв'язок із епідемічною ситуацією *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013; 4(15): 71-75.
32. Визначення критеріїв резистентності M. TUBERCULOSIS до препаратів другого і резервного ряду за допомогою рідкого живильного середовища MIDDLE BROOK 7 H9 В СИСТЕМІ BACTEC MGIT 960

- Барбова А.І., Журило О.А., Алієва Н.М. та ін. *Укр. пульмонол. журн.* 2017; 1: 47–52.
33. Використання бедаквіліну та деламаніду для лікування туберкульозу. Г.О. Буравель, И.Ю.Тищенко, О.А. Шакур, Н.В. Дубініна. *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лабораторній медицині: Матеріали науково-практ. дистанційної конференції.* Харків. НФаУ. 2020; 18.
34. Виявлення хворих на туберкульоз серед осіб підвищеного ризику та рівень захворюваності в групах ризику в Україні. В.М. Мельник та ін. *Журнал практичного лікаря.* 2006; 2: 2-7.
35. Влияние лекарственной устойчивости возбудителя на течение туберкулёзного процесса у детей и подростков. О.И. Гурьева, А.И. Мохначевская, Н. А. Золотарева, С. К. Андреева. *Туберкулез и болезни легких.* 2013; 6: .27-28.
36. Возможности коррекции нарушений иммунитета при туберкулезной инфекции. Д.С. Суханов, А.К. Иванова, М.Г Романцов и др. *Клиническая медицина.* 2010; 6: 14-19.
37. Влияние лекарственной устойчивости возбудителя на течение туберкулёзного процесса у детей и подростков. О. И. Гурьева, А. И. Мохначевская, Н. А. Золотарева, С. К. Андреева. *Туберкулез и болезни легких.* 2013; 6: 27-28.
38. Вплив порушень неспецифічної та системної клітинної відповіді на ефективність хіміотерапії мультирезистентного туберкульозу легень. Платонова І.Л.,Сахелашвілі М.І., Лаповець Н.Є. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2019; 3: 4-19
39. Вплив резистентності до лікарських препаратів на результати лікування туберкульозу. Лескін Е., Нігулеану А., Устіан А., Тодоріко Л.та ін.. *Актуальная інсектологія.* 2017; Том 5, 2: 18-24.

40. Впровадження бедаквеліну в Україні: нова надія для пацієнтів зі стійкими формами туберкульозу. Литвиненко Н.А., Павлова О.В., Гамазіна К.О. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2017; 3 (30): 13-22.
41. Впровадження нових протитуберкульозних препаратів та схем лікування мультирезистентного туберкульозу на Буковині. / Тодоріко Л.Д., Сем'янів, Єременчук І.В. та ін. *Укр. пульмонолог. журн.* 2019; 11 (додаток): 80.
42. Гриневич Ю.А., Альферов А.И. Определение иммунных комплексов. *Лабор. дело*. 1981; 8: 493-496.
43. Горбунов А.В., Кочеткова Е.Я., Андрюхина Г.Я. Результаты и перспективы работы в очагах туберкулеза в городе Москве. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 1: 20-31
44. Грищук, Л.А., Турко Н.В., Рудик В.Д. Туберкульоз у дітей та підлітків у Тернопільській області. Актуальные проблемы медицины и биологии. 2007; 1 (35): С.49-54.
45. Детковская Т.Н., Аббасова Е.И. Некоторые организационно-правовые вопросы в области профилактики туберкулеза среди детей. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2014; 4 (5): 17-20.
46. Диагностика активности туберкулёзной инфекции у детей. Л.В. Поддубная, Е.П. Шилова, И.Ю. Егошина, Ж.В. Шакуро *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 9: 16-20.
47. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулёзной инфекции у детей. А.А. Старшинова, М.В. Павлова, Я.Ф. Довгалюк, О.А. Якунова. *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 8: 40-43.
48. Диагностика и лечение туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Архангельской

- області. Я.Л. Сапожникова, Е.К. Никишова, Д.В. Перхин, А.О. Марьяндышев *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 8: 44-49.
49. Динамика заболеваемости туберкулезом у детей 0-14 лет в Украине за период с 2013 по 2014 гг. О.И. Белогорцева и др. *Центрально-азиатский медицинский журнал*. 2016; Том XXII, 3: 247–250.
50. Динаміка частоти виявлення та структура медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу в регіонах України. Ткач О.А., Лаповець Н.Є., Платонова І.Л. та ін. *Укр. пульмонол. журнал*. 2017; 2: С.22.
51. Дефицит витамина D у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Слащева Д.М., Петрушина А.Д., Брынза Н.С. и др. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; Vol. 98, 6:P.27-31.
[http:// DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2020-98-6-27-31](http://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2020-98-6-27-31).
52. Дорожная карта по профилактике и борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом. *Всемирная организация здравоохранения*. 2011 г. 107 с.
53. Досвід застосування режиму антимікобактеріальної терапії із включенням бедаквіліну для раніше лікуваного випадку із розширено резистентним туберкулезом. Литвиненко Н.А., Щербакова Л.В., Погребна М.В. та ін. *Укр.пульмонол. журн*. 2018; 1. (Додаток): 36.
54. Доцільність застосування інфузійних форм протитуберкульозних препаратів для хворих на мультирезистентний туберкульоз у скороченому режимі хіміотерапії. Литвиненко Н.А., Варицька Г.О., Гуменюк М.І. та ін.. *Укр. пульмонол. журн*. 2016; 4: 19-23.
55. Доценко Я. І. Динаміка виявлення дітей групи ризику з латентною туберкульозною інфекцією в Україні. *Профілактична медицина*. 2018; 1: 39-45.
56. Доценко Я.І., Білогорцева О.І. Група ризику захворювання на туберкульоз у дітей з латентною туберкульозною інфекцією *Медичний форум*. 2016; 7: 61-63.

57. Доценко Я.І., Сіваченко О.Є., Стеблина В.Є. Захворюваність на туберкульоз дітей з вогнищ контакту: *Матеріали міжнародної наук.-прак. конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук»* м. Одеса. 2017; 79-82.
58. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: монография. М.: *Медицинское информационное агентство*, 2003; 603 с.
59. Грищук Л.А., Турко Н.В., Рудик В.Д. Туберкульоз у дітей та підлітків у Тернопільській області *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2007; 1 (35): 49-54.
60. Епідеміологічні аспекти хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків в західному регіоні України. М.І. Сахелашвілі, І.Л. Платонова, Т.М. Балита та ін. *Укр. пульмонол. журн.* 2010; 4: 8-11.
61. Ефективність лікування нових випадків мультирезистентного туберкульозу легень – запорука профілактики рецидиву. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Ткач О.А., Штибель Г.Д. та ін.: *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини»*. Львів 2017; 1 (14): 121-127.
62. Єременчук І.В. Удосконалення патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень *Укр. пульмонол. журн.* 2017; 2: 106-107
63. Особливості епідемічної ситуації щодо туберкульозу у дітей підліткового віку в Україні. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Белогорцева О.І. та ін. *Укр. пульмонол. журн.* 2016; 4: 5-9.
64. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні. Ю.І. Феценко, В.М. Мельник, М.І. Гуменюк, М.І. Линник. *Infusion & Chemotherapy*. 2019; 4: 5-9. DOI: 10.32902/2663-0338-2019-4-5-9.
65. Ефимова И.В., Копылова И.Ф. Анализ источников инфекции у детей, заболевших туберкулёзом *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 6: 32-34.

66. Ефремова С.Н. Довгалюк И.Ф., Сахарова И.Я. Показатели иммунного статуса при оценке активности специфического процесса у инфицированных микобактериями туберкулеза детей и больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2003; 1: 48-51.
67. Эффективность патогенетической терапии при туберкулезе лёгких с использованием иммуномодуляторов. В.М. Коломиец, Н.В. Рачина, С.В. Вольф и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 8: 45-49.
68. Застосування ВІ-V у контактних дітей та підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції: оцінка ефективності. М.І. Сахелашвілі, З.І. Піскур, О.І. Сахелашвілі-Біль . *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2023; 1 (52): 37-43.
DOI: <http://doi.org/10.30978/ТВ-2023-1-37>
69. Заболотных Н.В., Виноградова Т.И., Михайлова Т.В. Беталейкин как регулятор регенератрных процессов при туберкулезе: материалы 10 Нац. Конг. болезням органов дыхания. СПб.2000;289
70. Зайков С.В. Применение иммуномодуляторов при заболеваниях органов дыхания. *Рациональная медицина*. 2015; 1 (06): 1-4.
71. Зайков С.В. Імунотропні властивості пробіотиків, вітамінів та мікроелементів. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2015; 3-4: 21-28.
72. Зміни імунологічної реактивності у хворих на туберкульоз легень на тлі алергічних і токсико-алергічних реакцій. Рекалова О.М., Панасюкова О.Р., Матвієнко Ю.О. *Infusion & Chemotherapy*.2022; 3: 35-41.
DOI:10.32902/2663-0338-2022-3-35-41.
73. Значение медико-социального статуса в развитии туберкулёза у детей в современных эпидемических условиях. Я.В. Юхименко, Е.С. Овсянкина, М.Г. Кобулашвили, и др. *Укр. пульмонол. журн*. 2012; 8: 30-33.

74. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей. П.К. Яблонский, И.Ф. Довгалоук, А.А. Старшинова, О.А. Якунова. *Медицинская иммунология*. 2013; 1(15): 37-44.
75. Значимость групп риска в детской фтизиатрии. И.А.Сиренко, Н.М. Подопригора, О.Ю. Марченко, С.А. Шматько. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2006; 9: 31-33.
76. Изменения иммунной системы детей старшей возрастной группы при первичных и вторичных формах туберкулезной инфекции. Т.Е. Тюлькова, А.С. Корначёв, Ю.П. Чугаев и др. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2009; 1: 51-53.
77. Ільницька Л.І. Клініко-імунологічні критерії ефективності адаптогену рослинного походження алоє вера гель в комплексній хіміопрофілактиці туберкульозу у підлітків. *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. 2007;32: 45-49.
78. Ільїнська І.Ф., Зубрійчук О.М., Ясир С.Г. Механізми імуносупресії при туберкульозі (аналітичний огляд). *Лабораторна діагностика*. 2011; 3(57): 47-52.
79. Ільїнська І.Ф., Старкова О.М. Визначення індивідуального ризику рецидиву туберкульозу за клініко-анамнестичними даними. [Електронний ресурс] URL. ftp: // [ftp1.ifp.kiev.ua.original.2013.ilyinska.2013.pdf](ftp1.ifp.kiev.ua/original/2013.ilyinska.2013.pdf)
80. Иммунологические исследования в клинике. За ред. Е.Ф.Чернушенко., Л.С. Когосова. К.: Здоровья, 1978. 160 с.
81. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии. В.В. Новицкий, А.К. Стрелис, В.А. Серебряков и др. *Клиническая иммунология*. 2008; 6: 27-29.
82. Иммунологические показатели при различной активности туберкулезной инфекции у детей. Н.В.Корнева, А.А.Старшинова,

- Овчинникова Ю.Э. и др. *Медицинская иммунология*. 2014;. Т. 16, 5: 425-430.
83. Інструкція по застосуванню туберкулінових проб. Наказ МОЗ України № 192 від 26.08.1993 р. *Укр. пульмонол. журнал*. 1994; 2: 35–40.
84. Информативность массовой туберкулинодиагностики. И.А. Сиренко, Н.М. Подопригора, О.Ю.Марченко и др. *Укр. пульмонол. журн*. 2008; 3, (додаток.): 31-33.
85. Камышников, В. С. Методы клинических лабораторных исследований **2013**; М. «Медицина», МЕДпресс-информ: 896 с
86. Клінічні причини зниження ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз в інтенсивній фазі лікування. М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Г. Д. Штибель. Proceedings of articles the international scientific conference Czech Republic, Karlovy Vary- Kyiv, Ukraine 16-17 November, 2017; 220-227
87. Клінічна ефективність лікування бедаквіліном і даламанідом дітей та підлітків, хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022;4(51): 6-12.
88. Клінічно-рентгенологічний атлас з діагностики захворювань легень: навч. посібник. За ред. Л.Д.Тодоріко. Чернівці., 2014. 342с.
89. Клінічні параметри вітаміну D при туберкульозі у дітей. Миколишин Л.І, Піскур З.І, Дідик Й.Й, Сікіринська О.С. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016; 4(27): 25-31.
90. Клініка хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків. / М.І. Сахелашвілі, Т.М. Балита., З.Р. Наконечний та ін. *Практ. медицина*. 2009;1 (том ХУ): 20-25.
91. Клиническое течение туберкулеза у детей и подростков при лекарственной устойчивости возбудителя. О.И. Гурьева, Л.И.

- Мордовская, С.К. Андреева и др. *Вестник СВФУ*. 2012;Т.9. 4: 133 –135.
92. Колесник Н.С. Проблемы виявлення, діагностики, лікування і профілактики туберкульозу у дітей з вогнищ туберкульозної інфекції. *Запорозький мед. журнал*. 2012; 2: 85-89.
93. Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э. и др. Иммунологические показатели при различной активности туберкулезной инфекции у детей. *Медицинская иммунология*. 2014; 5(16): 425-430.
94. Кривошеева Ж.И. Лекарственно-устойчивый туберкулез у подростков в Республике Беларусь, причины его развития и особенности течения. *Медицинская панорама*. 2004;10: 61-62.
95. Кривохиж В.Н., Михайлова С.В., Левит Т.А. Показатель инфицированности у детей из квартирных очагов туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; Т.91. 8: 60-61.
96. Кужко М.М., Гриб О.Ю. Особливості фагоцитарної активності крові у хворих на рецидив туберкульозу легень з різним рівнем резистентності до протитуберкульозних препаратів. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2017; 2: 108-109.
97. Кузик П. В. Патологоанатомічні особливості туберкульозу в дітей, померлих у неспеціалізованих педіатричних стаціонарах. / П.В. Кузик, І.І. Гошовська, В.О. Кітов. *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2012; 1 (08): 85-89.
98. Поддубная Е.Ф. Сравнительная характеристика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у детей и подростков и источников заражения: *сборник тезисов 3-го Конгресса Европейского региона и 14-го Национального Конгресса Российского фтизиатрического общества*. Москва, 2004. С.403.

99. Лагунова Е.Ф., Шепелева Л.П., Гурьева О.И. Тенденции туберкулеза у детей в республике Саха (Якутия) за 10-летний период на фоне внедрения новых технологий диагностики *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; Vol 95, 1: 5-10. DOI: 10. 21292/2075-1230-2017-95-1-5-10.
100. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабыч П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel: *монография*. Киев: Морион, 2000. 186 с.
101. Лаповець Н.Є. Особливості змін рівнів ІЛ-8, ІЛ-10 та показників гуморального імунітету в сироватці крові хворих на абдомінальний туберкульоз / Туберкульоз, легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2012. № 3 (10).С. 33–35.
102. Лекарственно-устойчивый туберкулез у подростков (особенности клинического течения, эффективность лечения, отдаленные результаты). В.А. Фирсова, Ф.Г. Полуэктова, А.П. Рыжова и др. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007; 1: 61-64.
103. Лекарственная устойчивость, жизнеспособность и вирулентность *in vitro* *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов. Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Вязовая А.А. и др. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 4: 341-348.
104. Лікування хворих на МРТБ/РРТБ за допомогою сучасних методів контролю за прийомом протитуберкульозних препаратів на основі онлайн технології (відео-ДОТ). Литвиненко Н.А., Погребна М.В., Сенько Ю.О. та ін. *Укр. Пульмонол. журн*. 2018; 1 (Додаток): 40.
105. Лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Процюк Р.Г., Петренко В.І., Галан І.О. та ін. *Infusion & Chemotherapy*.2020;1: 75. DOI:10.32902/2663-0338-2020-1-75-76.

106. Ліскіна І.В. Діагностичні можливості імунологічного дослідження в разі туберкульозного запального процесу. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016; 3 (26): 93-100.
107. Линник Н.И., Мусиенко Н.Н. Многосрезовая компьютерная томография у фтизиопульмонологии: стандартизации исследования и программное обеспечение. *Укр. пульмонол. журн.* 2012; 3: 65-69.
108. Линник Н.И, Гуменюк Г.Л. Возможности компьютерной томографии в диагностике туберкулеза и саркоидоза. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2014; 2(17): 88-93.
109. Литвиненко Н.А., Давиденко В.В. Лікування випадку пре-розширеної резистентності бедаквіліном та перепрофільованими ліками: клінічний випадок. *Укр.пульмонол.. журн.* 2019;1(Додаток): С.39.
110. Литвиненко Н.А., Патюк Ю.О., Барбова А.І. Ранній початок ефективного лікування із включенням бедаквіліну та перепрофільованих ліків у хворого із позширеною резистентністю МБТ: клінічний випадок. *Укр. пульмонолог. журн.* 2019;1. (Додаток): 43.
111. Литвиненко Н.А., Щербакова Л.В., Барбова А.І. Попереднє невідале лікування туберкульозу, пре-розширена резистентність та лікування бедаквіліном та перепрофільованими ліками: чи є надія? Клінічний випадок. *Укр. пульмонолог. журн.* 2019; 1 (Додаток): 41.
112. Лобанова О.О., Чайгирева Л.В., Голубчак О.Б. Показники захворюваності на лікарсько-резистентний туберкульоз за 2015-2019 рр. у дітей. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1; 62-63 DOI:10.32902/2663-0338-2020-1-62-63.
113. Лукашова, Е.Н. Смердин С.В., Копылова И.Ф. Выявление и диагностика туберкулеза у подростков в современных условиях *Педиатрия*. 2007; Т. 86, 5: 125-127.

- 114 Максимович Х.А., Желтвай В В. Определение циркулирующих иммунных комплексов при хронических заболеваниях органов дыхания. *Инф. письмо. К.*, 1985; 3 с.
115. Мальцев Д.В. Дефіцит природніх кілерних Т-клітин *Укр. Мед. Часопис.* 2015; 1 (105): 43-45.
116. Марио К. Равильоне, Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской федерации. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2016; Vol 94, 11: 7-15. DOI: 10. 21292/2075-1230-2016-94-11-7-15.
117. Масюк Л.А., Бахмат В.М., Лепілова А.Ю. Ефективність лікування хворих на рифампіцин-резистентний туберкульоз легень. *Укр. пульмонолог. журн.* 2017; 2: 111–112.
- 118 Медико-соціальні проблеми, досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії на сучасному етапі. Бойчук Т.М., Тодірко Л.Д., Бойко А.В. та ін.. *Укр. терапевтичний журн.* 2013; 2:109–115.
119. Микиртичан Г.Л. Медико-социальная характеристика семьи ребенка, больного туберкулезом. Л.Г. Микиртичан, О.А. Джарман *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2005; 7: 28-32.
120. Мікробіологічна характеристика бактеріовиділення при туберкульозі у підлітків та дорослих в умовах зростання медикаментозної резистентності. О.П. Костик, І.Г. Ільницький, Л.І. Ільницька та ін. *Практична медицина.* 2007; 4: 36-40.
121. Мишлакова О.П. Нові протитуберкульозні препарати. *Мікробіологія, вірусологія та імунологія в сучасній клінічній і лібораторній медицині: Матеріали наук.-практ. дистанційної конференції.* Харків. НФаУ. 2020; 251.
122. Михайлова С.В. Сравнительная характеристика клинической структуры туберкулеза у детей из очагов туберкулезной инфекции и детей из здорового окружения.: *материалы 7-го Рос. Съезда фтизиатров «Туберкулез в России».* Москва., 2007. С.220-221.

123. Мультирезистентний туберкульоз легень: ситуація в Україні. В.М.Мельник, В.Г. Матусевич, І.О. Новожилова, Л.В. Веселовський. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 66-67 DOI:10.32902/2663-0338-2020-1-66-67.
124. Моисеева О.В. Голубев Д.Н., Чугаев Ю.П. Анализ случаев смерти детей из очагов туберкулезной инфекции. *Детские инфекции*. 2007; 2: 75-76.
125. Мордовская Л.И., Гурьева О.И., Алексеева Е.А. Показатели иммунологического статуса детей и подростков, больных туберкулёзом с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни Легких*. 2013; 6:56.
126. Морфологические особенности иммунного воспаления в условиях лекарственной устойчивости микобактерий. Ариэль Б.М., Осташко О.М., Елькин А.В. и др. *Современные проблемы*. СПб, 2002. Вып». С.56-60.
127. Мордык А.В., Пузырева Л.В. Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; Т.91,1: 9-13
128. Наказ МОЗ України № 45 від 06. 02. 2002 «Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції». Київ. 2002. 118 с.
129. Норейко Б.В., Шумляева Т.М., Лепшина С.М. Особливості перебігу туберкульозу легень у підлітків з бацилярного оточення. *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2007; 1 (35): 100-111.
130. Обґрунтування скорочених режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ за вітчизняним досвідом. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В та ін. *Укр. пульмонолог. журн*. 2016; 2: 26-27.
131. Обнаружение очагов неблагополучия по туберкулезу с высоким риском заболевания детей на территории с использованием

- компьютерной программы. Голованова М.Р., Беликова Е.В., Челнокова О.Г. и др. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; Vol. 97,1: 55-56. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-55-56
132. Овсянкина Е.С. Панова Л.В. Лечение туберкулёза у детей и подростков: история, настоящее и перспективы. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 9: 3–9.
133. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков. *Проблемы туберкулеза*. 2005; 1: 10-13.
134. Определение лекарственной чувствительности *M. Tuberculosis* из диагностического материала больных туберкулёзом детей и подростков. Е. Е. Ларионова, Т. Г. Смирнова, С. Н. Андреевская, Л. Н. Черноусова *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 6: 51-52.
135. Особливості імунітету у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з різною ефективністю хіміотерапії. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Ткач О.А. та ін. *Український пульмонологічний журнал* – 2017;- №2(96) Додаток: 116-117
136. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Коновалова Н.М., Одинец В.С., Василенко Т.И., Задремайлова Т.А. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; Vol 95, 12: 49-53. DOI 10. 21292/2075-1230-2017-95-12-49-53.
137. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Т.И. Морозова, О.Н.Отпущенникова, Н.П. Докторова, А.Н. Данилов. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 2: 29-36.
138. Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. Л.В.Панова, Е.С.Овсянкина, А.Ю. Хитева,

- Е.А. Крушинская. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; Т.97, 7: 56-60. [HTTP://DOI.ORG/ 10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60](http://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60)
139. Осійський І.Ю., Близнюк С.В., Андрущенко С.В. Первинна резистентність мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів у хворих з вперше діагностованим деструктивним легенеvim туберкульозом. *Укр. пульмонолог. журн.* 2017; 2: 116 .
140. Особенности клинического течения и химиотерапии туберкулеза у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности микобактерий. Лозовская М.Э., Курова А.С., Васильева Е.Б. и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; Т.97, № 9: 22-27. <http://DOI/ORG?10.21292/2075-1230-2019-97-9-22-27>
141. Особливості імунного статусу хворих на мультирезистентний туберкульоз легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном та лінезолідом. Лаповець Н.Є., Ткач О.А., Платонова І.Л. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021; 3 (46): 30-35
142. Основные факторы риска заболевания в очагах туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Т.Ш. Абилдаев, Г.С. Бекембаева, Л.З. Кастыкпаева. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 3: 33-35.
143. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Зайков С.В. та ін. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2016; 1: 5-9.
144. Особенности иммунологической реактивности у детей с латентной туберкулезной инфекцией. О.И. Белогорцева и др. Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии». – Бухара, 2014. С.72-73.
145. Особенности туберкулиновой чувствительности у больных туберкулезом детей и подростков. М.Ф. Губкина, Е.С. Овсянкина, В.И. Голышевская и др.. *Проблемы туберкулеза*. 2008; 6: 21-25.

146. Особенности формирования иммунного ответа при туберкулезе с выделением лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M.Tuberculosis*. Шовкур Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю. и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; Т.97, 6. 44-49. <http://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-44-49>.
147. Особливості гуморального імунітету у дітей при інфікуванні мікобактеріями туберкульозу. В.І. Петренко, О.В. Биченко, О.І. Бабко, Т.В. Малиновська. *Укр. пульмонолог. журн.* 2006; 4:51-54.
148. Особливості епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу у дітей 0–17 років в Україні. Ю. І. Феценко та ін.. *Укр. пульмонолог. журнал.* 2016; 4: 5-8.
149. Особливості перебігу поширеної форми інфільтративного туберкульозу легень у дітей в сучасних умовах. В. П. Костроміна, О. В. Деркач, В. О. Стриж та ін. *Укр. пульмонолог. журнал.* 2006; 2: 30-33.
150. Особливості структури захворюваності на туберкульоз серед дітей в Україні. О.І. Білогорцева та ін. *Південноукраїнський медичний науковий журнал.* 2015; 12: 15-19.
151. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Лаповець Н.Є., Штибель Г.Д. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекції.* 2011; 2 (5): 21-25.
152. Очаги смерти от туберкулёза, степень их эпидемической опасности в развитии туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей. С.М. Кавтарашвили, Н.И. Клевно, В.Г. Мадасова, В.А. Аксёнова. *Туберкулез и болезни легких.* 2013; 6: 38-39.
153. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Александров В. А.,

- Клевно Н.И., С.М. Кавтарашвили и др. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; Vol 96, 1; 11-17. DOI: 10. 21292/2075-1230-2018-96-1-11-17.
154. Павлова М.В., Скворцова Л.А. Роль туберкулезного контакта в развитии и течении туберкулеза органов дыхания у подростков. *Педиатрия*. 2007; Т. 86, 5: 127–131.
155. Панова Л.В., Овсянкина Е.С. Лечение и исходы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007; 5. 20-22.
156. Панова Л.В., Овсянкина Е.С. Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростка. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007; 5: 26–29.
157. Паралелі імунологічних порушень у хворих з уперше діагностованим хіміочутливим і мультирезистентним туберкульозом легень. Платонова І.Л., Лаповець Н.Є., Штибель Г.Д. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016; 2 (25): 50-55.
158. Патоморфоз туберкульозу – реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування. Ю.І. Феценко, Л.Д. Тодоріко, М.М. Кужко, М.І. Гуменюк. *Укр. пульмонолог. журн*. 2018; 2: 6-10. DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-6-10
159. Патоморфоз хіміорезистентного туберкульозу. Литвиненко Н.А., Феценко Ю.І., Погребна М.В. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020; 3 (42): 48-56. DOI: <http://doi.org/10.30978/ТВ2020-3-48>.
160. Пошук ефективних антибактеріальних засобів та активних метаболітів стрептоміцетів проти високорезистентних клінічних ізолятів бактерій. Тимчук І.В., Терлецький І. Р., Шикуча Р. Г., Панас М. А., Корнійчук *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія ЕСРВ*. 2020; 2(90): 52–57. <https://doi.org/10.25040/ecpb2020.02.052>
161. Переносимість і безпечність індивідуалізованих режимів лікування зі включенням зайкоу і деламаніду. Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна,

- Л.М. Процик, Ю.О. Сенько // *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 58-59.
DOI:1032902/2663-0338-2020-2.1.-58-59
162. Петренко В.І. Варченко Ю.А. Роль цитокінів та застосування їх з метою імунокорекції у хворих на туберкульоз легень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2010; 2 (02); 78-85.
163. Петренко, В. І. Методи виявлення туберкульозу: минуле та сучасне. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2012. № 1 (08). С.18-22.
164. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Ткач О.А. Особливості імунітету у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з різною ефективністю хіміотерапії. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2017; 2: 116-117.
165. Пликанчук О.В. Зміни імунологічних показників при активному туберкульозі легень та можливості їх корекції. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2016; 5 (94): 34-36.
166. Показатели иммунологического статуса детей и подростков, больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя. Л. И. Мордовская, О. И. Гурьева, Е. А. Алексеева. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 6: С.56.
167. Порівняння перших результатів дослідження ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Фещенко Ю.І., Литвинено Н.А., Погребна М.В. та ін. *Infusion & Chemotherapy*. 2021;2-1. .26.
DOI:1032902/2663-0338-2021-2.1.-26.
168. Порівняльна оцінка клінічної ефективності, переносимості та вартості-ефективності левофлоксацину та моксифлоксацину у комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Черенько С.О., Литвиненко Н.А. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2014; 2 (17): 21-26.
169. Поркулевич Н. И., Мордык А.В., Циганкова Е.А. Динамика структуры, локализаций, распространенности и клинических форм туберкулеза у

- детей за период с 1985 по 2015 г. в Омской области. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; Vol 95, 9: 55-59. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-55-59>.
170. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. / Аксенова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В. и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; Том.97, 6: 36-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-36-43>.
171. Прилуцкий А.С., Лесниченко Д.А., Майлян Е.А. Метод определения интенсивности фагоцитоза с использованием частиц латекса / *Лабораторная диагностика*. 2005. № 4. С. 198–199.
172. Причины дисрегуляции иммунного ответа при туберкулезе легких: влияние *M. Tuberculosis* на течение иммунного ответа. И. Е. Есимова и др *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 3: 79-87.
173. Прогнозування ризику розвитку локальної форми туберкульозу у дітей з латентною туберкульозною інфекцією, Білогорцева О.І., Лоценко Я.І., Сіваченко О.Є. та ін. *Укр. пульмонолог. журн.* 2021; 4: 5-9. www.starch.crossrea.org DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-4-5-9.
174. Прогностичний аналіз ситуації з туберкульозу у світі за результатами щорічної доповіді ВООЗ. Тодоріко Л.Д., Гуменюк М.І., Шевченкою О.С. та ін.. *Infusion & Chemotherapy*. 2019; 4:10-17.DOI: 10.32902/2663-0338-2019-4-10-17.
- 175 Проміжні результати лікування із бедаквіліном у хворих на туберкульоз із пре– та розширеною резистентністю МБТ залежно від анамнезу попереднього лікування. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Щербакова Л.В. та ін. *Укр. пульмонолог. журн.* 2019; 1. (Додаток): 7

- 176 Противотуберкулезная помощь детям и подросткам из групп риска по туберкулезу. Е. С. Овсянкина и др. *Проблемы туберкулеза*. 2001; 1: 9-12.
- 177 Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования / А. В. Мордык и др.. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014; 1: 126-130.
178. Профілактика туберкульозу: навч. посібник. В.І. Петренко, М.Г. Долинська, А.В. Александрін, В.В. Петренко. К.:ТОВ «Ріджи», 2017. 88с.
179. П'ятничка І.Т., Корнага С.І., Тхорик Н.В. Шляхи зниження розповсюдження мультирезистентного туберкульозу з погляду фтизіоепідеміології. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2014; 4 (62): 67-69.
180. Рекалова О.М., Белогорцева О.І., Коваль Н.Г. Імунологічні методи діагностики туберкульозу. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2017; 1 (28): 75-83.
181. Репина О. В., Скорняков С.Н., Голубкова А.А. К вопросу заболеваемости туберкулезом контактных в семейно-квартирных очагах туберкулезной инфекции. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2015; 1(52): 13-17.
182. Речкіна О.О. Неэффективне лікування туберкульозу у дітей та підлітків: стан проблеми в сучасних умовах. *Укр. пульмонолог. журн*. 2005; 3: 16-18.
183. Резистентність як наслідок виникнення рецидивів туберкульозу легень. Кужко М.М., Гриб О.Ю., Старкова О.М. та ін. *Укр. пульмонолог. журн*. 2017; 1: 49-53.
184. Речкіна О. О. Причини смертності від туберкульозу дітей в сучасних умовах. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2009; 3: 10-13.

185. Риск развития туберкулезной инфекции у детей из семейного очага инфекции с учетом социального статуса и иммунологических особенностей организма. Н.В.Корнева, И.Ф. Довгалюк, М.В.Павлова и др. *Фтизиатрия и пульмонология*. 2015; 2(10): 234-252.
186. Рознатовська О.М., Москалюк А.С. Характеристика контактів із хворим на мультирезистентний туберкульоз у межах домогосподарств. *Infusion & Chemjotherapy*. 2020;1: 75. DOI:10.32902/2663-0338-2020-1-75.
187. Розповсюдженість мультирезистентного туберкульозу в Україні в контексті загальної захворюваності на туберкульоз. Білогорцева О.І., Суханова Л.А., Шехтер І.Є та ін. *Укр. пульмонолог. журн.* 2019; 1 (додаток): 15-20.
188. Сахелашвілі-Біль О.І. Особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у дітей та підлітків із осередків хіміорезистентної туберкульозної інфекції. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022; 3(50): 27-33.
DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2022-3-27>
189. Сидоренко М.Г., Бутов Д.А., Овчаренко И.А. Туберкулез у детей первых 3 лет жизни: мат. наук.-прак. конф. молодых ученых с международною участю. Харків, 2016; .57-59.
190. Сімейний лікар – первинна ланка у виявленні туберкульозу. М.О. Білан, Т.В. Носиков, О.Г. Шперно та ін. *Сімейна медицина*. 2016; 1(63): 143-146. ISSN 2307-5112.
191. Сиренко И.А. Иммунологическая реактивность у подростков с различными проявлениями туберкулезной инфекции. *Проблемы туберкулеза*. 2001; 1: 38-41.
192. Сиренко И.А. Подопригора Н. М., Марченко О.Ю. Значение групп риска в детской фтизиатрии. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2006; 9: 26-29.

193. Сиренко, И. А. Туберкулез у детей: эпидемическая ситуация и проблемы. *Мед. газета «Здоровье»*. 2009; 1/2: 10.
194. Система лімфоцитарного захисту у дітей, хворих на туберкульоз легень, зумовлений різною чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Штибель Г.Д. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2014; 3 (18): 17-22.
195. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции. *Методическое руководство*. РФ. 2018; 39 с.
196. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016; Vol 94, 5: 5-16. [http: DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-5-16](http://DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-5-16).
197. Совершенствование диагностики туберкулёза у детей на основе новых иммуноаллергических тестов. М. Э. Лозовская, В. В. Белушков, Г. А. Новик и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 8: 34–39.
198. Современные аспекты бактериовыделения при туберкулёзе у детей. К. М. Яворский, В. А. Болотникова, С. М. Александрю и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 6: 102-103.
199. Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии. Луговкина Т.К., Скорняков С.Н., Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; Т. 98, 6: 60-69. <http://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>.
200. Соціальні медико-біологічні та епідемічні аспекти туберкульозу у дитячому віці / В. І. Петренко, В. М. Мельник, Л. В. Турченко та ін. *Укр. пульмонолог. журн*. 2003; 2: 30-36.
- .201 Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей. М.Э. Лозовская, В.Б. Белушков, О.П. Гурина, Е.Б. и др. *Педиатрия*. 2014; Т. У, 3: 46-50.

202. Ставицка Е. Прогресс в современной лабораторной диагностике туберкулеза *Laboratory diagnostics. Eastern Europa*. 2017; Vol.6, 1: 112-120.
203. Стандарти визначення медикаментозної стійкості мікобактерій до препаратів 1-го і 2-го ряду на рідкому живильному середовищі при застосуванні системи MGIT: методичні рекомендації О. А. Журило, А. І. Барбова, С. В. Миронченко, О. В. Юнацька ; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». К. : НІФП НАМН, 2012; 22 с.
204. Стандарти медичної допомоги «Туберкульоз». Наказ №102 Міністерства охорони здоров'я України від 19 січня 2023 року;79 с.
205. Старшинова А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции в современных условиях (диагностика, клиника и течение). *Бюллетень ВСНЦ СЦ РАМИ*. 2011; 2 (78): 104-107.
206. Старшинова А.А. Довгальок И.Ф., Павлова М.В. Определение активности туберкулёзной инфекции у детей из семейного очага с применением современных иммунологических методов. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 6: 86-87.
207. Старшинова А.А., Довгальок И.Ф., Яблонская И.К. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; Т.97, 5: 58-65. <http://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-5-58-65>.
208. Стратегія профілактики, діагностики і лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Ю.І. , В.М. Петренко, С.О. Черенько., А.І. Барбова. *Укр. хіміотерапевтичний журн*. 2003; 2: 10-20.
209. Структура хіміорезистентності в дітей, хворих на туберкульоз органів дихання. Білогорцева О.І., Барбова А.І., Доценко Я.І. та ін. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 64-65 DOI:10.32902/2663-0338-2020-1-64-65.

210. Структура захворюваності на туберкульоз серед дітей та особливості профілю резистентності. Макойда І.Я., Островський М.М., Островська К.М. та ін. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 63 DOI:10.32902/2663-0338-2020-1-63.
211. Сучасні підходи щодо проведення бактеріологічної ідентифікації мікобактерій. Г. І. Барбова, О. А. Журило, П. С. Трофімова та ін. *Укр. пульмонолог. журн.* 2013; 3: 28-32.
212. Тодоріко Л.Д. Особливості еволюції імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу. *Клінічна імунологія. Алергологія, Інфектологія. Спецвипуск* . 2014; 3: 16-20.
213. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Гришин М.М. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2014; 1(16): 60-67.
214. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Шевченко О.С. Перспективи подолання туберкульозу в Україні. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016; 1 (24): 72-78.
215. Тодоріко Л.Д., Тодоріко Я.І. Роль дефіциту вітаміну D в імунопатогенезі туберкульозу. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021;3 (46):105-106.
216. Туберкульоз в Україні під час пандемії COVID-19. Валецький Ю.М., Валецька Р.О., Грищук Л.А. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022; 4 (51): 45-50.
217. Туберкульоз із множинною та широкою лікарською стійкістю в дітей в Україні. Білогорцева О.І., Барбова А.І., Шехтер І.Є та ін. *Infusion Chemotherapy*. 2020; 1: 43. DOI:10.32902/2663-0338-2020-1-43.
218. Туберкульоз у дітей в Україні: динаміка захворюваності та скринінгового обстеження протягом 14 років. Білогорцева ОІ, Доценко ЯІ, Сіваченко ОЄ та ін. *Південино-український медичний науковий журнал*. 2020; 20(27):8-11.

219. Туберкулез органов дыхания у детей с наличием туберкулезного контакта. И.А. Сиренко, О.Ю. Марченко, Н.М. Подопрigора, С.А. Шматько. *Укр. пульмонолог. журн.* 2003; 2: 354-359.
220. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания. В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Т.А. Севостьянова, Н.И. Клевно. *Туберкулез и болезни легких.* 2014; 3: 40-46.
221. Туберкульоз у дітей в Україні. Проблеми і перспективи. О.О. Речкіна, К.Т.Дебрецені, С.О.Крамарєв, Ф.В.Горленко. *Проблеми клінічної педіатрії.* 2013; 2: 56-59.
222. Турица А.А., Цыганкова Е.А. Современные методы диагностики туберкулеза у детей. *Смоленский медицинский альманах.* 2016; 4: .90-96.
223. Тхабисимова И. К. Первичное инфицирование и инфицированность микобактериями туберкулеза детей и подростков из семейных очагов туберкулезной инфекции. *Проблемы туберкулеза.* 2004; 1: 11-16.
224. Шубич М.Г. Выявление катионного белка в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего / *Цитология.* 1974. Т. 6. № 10. С. 1321–1322.
225. Факторы, определяющие развитие туберкулеза у детей. Е.С. Овсянкина, М.Г. Кобулашвили М.Ф. Губкина и др. *Проблемы туберкулеза и болезней лёгких.* 2009; 11: 19-22.
226. Фактори ризику щодо захворювання на туберкульоз у дітей в Україні. О.І. Білогорцева та ін.: *Мат. міжсвузівської наук.-практ. конференції «Медико-педагогічні аспекти боротьби з туберкульозом».* Хмельницький, 2012; 102-105.
227. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом. Овсянкина Е.Л., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю. и др. *Туберкулез и болезни легких.* 2014; 10: 20-23.

228. Фещенко Ю.І, Журило О.А, Барбова А.І. Лабораторна діагностика туберкульозної інфекції. Навчальний посібник. Київ, 2019; 304 с.
229. Фещенко Ю.І. Мельник В.М., Миколышин Л.І. Особенности туберкулеза у детей при разных видах контакта с больными активными формами туберкулеза. *Проблемы туберкулеза*. 2002; 1: 24-26.
230. Фещенко Ю.И., Рекалова А.М. Особенности современной иммуномодулирующей терапии. *Астма та алергія*. 2016; 2: 6-11.
231. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні. *Укр. пульмонолог. журн*. 2016; 3: 5-10.
232. Фещенко Ю.І., Черенько С.О. Нові перспективи подолання туберкульозу: Україна приєдналась до клінічних випробувань нової схеми лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз. *Здоров'я України*. 2015; 3 (31): .36-37.
233. Фирсова В.А. Особенности течения туберкулеза у подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2012;1: 19-25.
234. Характеристика туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта. Губина М.Ф. і др. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; Vol. 96, 9: 17-22. DOI.10.21292/2075-1230-2018-96-9-17-22.
235. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких Е.Ф. Чернушенко, Л.П. Кадан, О.Р. Панасюкова и др. *Укр. пульмонолог. журн*. 2010; 2: 39-43.
236. Цитокіновий профіль у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень залежно від тяжкості захворювання / С.О. Черенько, Н.О. Скороходова, О.І. Шпак та ін. *Запорозж. медицинский журнал*. 2008; 1:24-29.

237. Частота і характер захворюваності на туберкульоз серед дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції. М.І. Сахелашвілі, Т.М. Балита, І.Л. Платонова та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2012; 2 (9):99-106.
238. Черенько С.О. Імунопатогенез туберкульозу. *Астма та алергія*. 2013; 1: 32-37.
239. Черенько С.О. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2013; 2(13):11-15.
240. Чернушенко Е.Ф. Актуальные вопросы иммунологии туберкулеза легких. *Журнал практичного лікаря*. Київ, 2006; 3: 8-14.
241. Чернушенко Е.Ф., Процюк Р.Г. Противотуберкулезный иммунитет (часть I). *Укр. пульмонолог. журн*. 2010; 4: 53-58.
242. Чернушенко Е.Ф., Процюк Р.Г. Протитуберкулезный иммунитет (часть II). *Укр. пульмонолог. журн*. 2011; 1: 29-30.
243. Шальмін О.С. Особливості цитикінового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. *Укр. журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2011; 1 (16): 68–71
244. Шилова М.В. Актуальные аспекты заболеваемости туберкулезом у детей. *Мед.вестник*. 2014; 8(65): 13
245. Чоботарева А.А. Причины развития и пути выявления локальных форм первичного туберкулеза у детей в условиях района с высокой заболеваемостью взрослого населения. *Проблемы туберкулеза и болезни легких*. 2009; 1; 3-6.
246. Шилова М.В., Лебедева Л.В. Проблемы туберкулеза у детей и подростков. *Поликлиника*. 2014; 1 (3): 73-80.

247. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Д.А. Иванова и др. *Туберкулез и социальнозначимые заболевания*. 2015; 3: 30-49
248. Эффективность и безопасность онованных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. / Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А. и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2019. Т. 97, 5: 28-40. <http://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
249. Эффективность включения иммунопрепарата в современные режимы лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. Жукова Е.М., Мышкова Е.П., Петренко Т.И., Рейхруд Т.А. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; Vol 95, 12: 22-27. DOI: 10. 21292/2075-1230-2017-95-12-22-27.
250. Эффективность патогенетической терапии при туберкулезе лёгких с использованием иммуномодуляторов. Коломиец В.М., Рачина Н.В., Вольф С.В. и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 8: 45-49.
251. Ефективність застосування актовегіну та імунофану в комплексній терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Балита Т.М., Штибель Г.Д. *Туберкульоз, легенві хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2015;1 (20): 33–38
252. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. Тихонов А.М., Буракова М.В., Ваниев Э.В. и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; Т.96, 2: 22-26. DOI: 10. 21292/2075-1230-2018-96-2-22-26.
253. Яцина Г.С., Попов О.І. Режимно-обмежувальні заходи у епідемічних вогнищах та організація проведення екстреної і специфічної

- профілактики у осередках епідемічних вогнищ. *Гігієна населених місць*. 2014; 3: .313-317.
254. Actor J.K., Hunter R.P., Jagannat C.O h Immunopathology of tuberculosis. *Molecular pathology of lung diseases*. N. Y.: Springer New York, 2008; 419-428.
255. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; Vol. 161: 221-247.
256. An Activist's Guide to Tuberculosis Diagnostic Tools. *TAG. USA*. New York: TAG, 2017. 30 p. URL: <http://www.treatmentactiongroup.org/tb/diagnostic-tools>
257. Anisman H., Hayley S., Turrin N. Cytokines as a stressor: implications for depressive illness. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002; Vol. 5, 4: 357-373.
258. Akimova V., Lapovets L., Lapovets N., Tsybala O. Functional activity of blood neutrophils in acute inflammatory diseases of the abdominal organs and abdominal tuberculosis. *«ScienceRise: Medical Science»*. 2020; 6: 39: 32-35. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2020.217982>
259. Ashish Kumar Kakkar, Neha Dahiya. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: Promises and pitfalls. *Tuberculosis (Edinb)* . 2014 Jul;94(4):357-62. doi: 10.1016/j.tube.2014.04.001.
260. Bacille Calmette-Guerin vaccination: the current situation in Europe. M. Dara et al. *Eur Respir Journal*. 2014; 43: 24-35.
261. Barnes P.F. Diagnosing of latent tuberculosis infection *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; Vol. 163: 807-808.
262. Cantorna, M.T. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc. N;tr. Soc.* 2010; Vol. 69: 286-289.
263. Chocano-Bedoya, P., Ronnenberg A.G. Vitamin D and tuberculosis. *Nutrition Reviews*. 2009; Vol. 67 (5) : : 289-293.

264. Chang K.C., Yew W.W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012. *Respirology*. 2013; Vol. 18: 28-32.
- 265 Chesney, R. W. Vitamin D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin // *J. of Pediatrics*. – 2010. – Vol. 156 (5). – P. 698-703
- 266 Childhood drug-resistant tuberculosis in the Western Cape Province of South Africa / H. S. Schaaf et al. *Acta Paediatrica*. 2006; Vol. 9: 523-528.
267. Clinical and Computed Tomography Features Associated with Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: A Retrospective Study in China. Chun-Hua Li¹, Xiao Fan¹, Sheng-Xiu Lv¹, Xue-Yan Liu¹, Jia-Nan Wang¹, Yong-Mei Li¹, Qi Li¹. *Infection and Drug Resistance* 2023;16: 651-659.
268. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Jeffrey Hafkin, Norbert Hittel, Alexandra Martin, Rajesh Gupta. *European Respiratory Journal* 2019; 53: 1801154; DOI: 10.1183/13993003.01154-2018.
269. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy. Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausillio et al. *Health Policy*. 2017; Vol.48: 48-51.
- 270 Comparative effectiveness of adding delamanid to a multidrug-resistant tuberculosis regimen comprised of three drugs likely to be effective. Carly A. Rodriguez^{1,2*}, Sara Lodi³, C. Robert Horsburgh et al. *PLOS Global Public Health* 3(4): e0000818. DOI: [10.1371/journal.pgph.0000818](https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000818). License: [CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)
- 271 Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. Lia D'Ambrosio, Rosella Centis, Simon Tiberi et al. *J. of thoracic disease*. 2017 July; Vol. 9, 7: 1711–1713.

272. Diagnostic chemoresistant mycobacterium tuberculosis in the Ternopil region of Ukraine. Sergiy I. Klymnyuk, Leonid A. Hryshchuk, Mukola O. et al. *Wiad Lek.* 2020;73(5):959-962. DOI:10.36740/WLek202005122
273. Donald, P. R. Childhood tuberculosis: out of control? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; Vol.8: 178-182.
274. Cytokine transcripts in pediatric tuberculosis: a study with bronchoalveolar cells. *Tuberc.Lung.Dis.* 2000; Vol.80, 6: 249–258
275. Cooper M., Khader S. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. *Immunol. Reviews.* 2008; Vol. 226, 1: 191-204.
276. Global Laboratory Initiative model TB diagnostic algorithms, 2018 (<http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI-algorithms.pdf>),
277. Das M, Mamnoon F, Mansoor H, Meneguim AC, Singh P, Shah I, Ravi S, Kalon S, Hossain FN, Ferlazzo G, et al. NewTB drugs for the treatment of children and adolescents with rifampicin-resistant TB in Mumbai, India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(12):1265-71.
278. Vitamin D Deficiency: An Underestimated Factor in Sepsis? [Charlotte Delrue](#), [Reinhart Speeckaert](#), [Joris R. Delanghe](#), [Marijn M Speeckaert](#). *International Journal of Molecular Sciences* 2023; 24(3):2924. DOI: [10.3390/ijms24032924](https://doi.org/10.3390/ijms24032924)
279. Diel R. Interferony release assay for the diagnosis latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Resp. J.* 2011; Vol. 37: 88-90.
280. Does Alcohol Consumption Multidrugresistant Tuberculosis Treatment Affect Outcome? / Duraisamy K. et al. *Ann. Am. Thorax. SOS.* 2014; Vol. 5, 11: 712-718.
281. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries. Guglielmetti L., Hewison C., Avaliani Z. et al. *Int. J. Tuberc.Lung. Dis.* 2017; Vol.2: 41-51.

282. Effectiveness of Bedaquiline Use Beyond Six Months in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. Letizia Trevisi, Miguel A Hernán, Carole D Mitnick show all 28 authors *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* . DOI: 10.1164/rccm.2022; 11: 2125OC
283. Enarson D.A. Children and the global tuberculosis situation. *Paed. Respiratory Reviews*. 2004; Vol.5 (Suppl A); S143-S145.
284. Enarson P.M. Enarson D.A., Gie R.P. Management of tuberculosis in children in low-income countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2006; Vol.10: 119-232 .
285. Esposito S. Bianchini S., Francesco B. Bedaquiline and delamanid in tuberculosis. *Expert on Pharmacotherapy*.2015; Vol.16 (15): 2319-2330
[//doi.org/10.1517/14656566.2015.1080240](https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1080240)
286. Epidemiology and treatment outcome of childhood tuberculosis in England and Wales: 1999-2006. I. Abubakar et al. *Arch. Dis. Child*. 2008; Vol.93: 1017-1021.
287. Epidemiology of paediatric tuberculosis today. L. Titone et al. *Infesz. Med*. 2003; Vol.11 (3): 127-132.
288. Epidemiology of tuberculosis in children in London, 2009-2011: are opportunities for prevention being missed. O.Le Polain de Waroux et al. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013; Vol. 17, 12: 1524-1530.
289. Experience in organizing and conducting a Polish-Ukrainian project «Transfer of good practices in diagnosis, treatment and epidemiological surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Eastern Ukraine». K. Grzhesik K., Korominas K., Nemchyk A., Hryshchuk L, Valetskiy Yu. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2021;2 (45): 76-85.
290. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. H. S. Schaaf et al. *Pediatrics*. 2002; Vol.109: 765-771.

291. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union – Updated 2018. *Stockholm: ECDC*. 2018; 114 p.
292. Fares, A. Seasonality of tuberculosis. *J. Global Infectious Diseases*. 2011; Vol. 3: 46-55.
293. Friesen I, Ulrichs T, Hryshchuk L, Saturdayska H. Comparative characteristics of the epidemiological situation of chemoresistant tuberculosis in Germany and Ukraine. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2021; 4: 27-35. doi:10.30978/TB-2021-4-27.
294. Gie R.P. Childhood tuberculosis mainstreamed into National Tuberculosis Programs. *Int.J.Tuberc. Lung Dis*. 2006; Vol.10: 1067
295. Global action plan prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020 Copenhagen. *WHO Regional Office for Europe*. 2014: [http // www.euro.who.int](http://www.euro.who.int).
296. Identifying the sources of tuberculosis in young children: a multistate investigation. S. Sumi et al. *Emerg.Infect.Dis*. 2002; Vol.8: 1216-1223.
297. Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework. *WHO/HTM/ND/2015.11 Geneva World Health Organization*, 2015.
298. Jacobs R.F., Starke J.R. Tuberculosis in children tuberculosis. *The Medical Clinics of North America*. 1993; Vol.77, N 6: 1335-1351.
299. Kabra S.K., Lodha Rakesh, Seth V. Some current concepts on childhood tuberculosis. *Indian J. Med. Res*. 2004; Vol.120: 387-397.
300. [Kostitska Iryna](#), [Makoida Iryna](#). The interplay between vitamin D deficiency and tuberculosis in patient with type 2 diabetes. *Endocrine Abstracts (2023) 90 EP561* / DOI: [10.1530/endoabs.90.EP561](https://doi.org/10.1530/endoabs.90.EP561)
301. Lesnic E., Nigleanu A., Ustian A., Todoriko L. Impact of drug resistance on the tuberculosis treatment outcome. *Актуальная Инфектология*. 2017; Т 5, 2: 18.

302. Mancini G., Carbonare A., Henemans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion. *Immunochemistry*. 1965; 2: 3.
303. Marais B.J. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis.. *Arch. Dis Child*. 2007; Vol. 92: 446-452.
304. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: current strategies for prevention and treatment. [James A Seddon](#) et al. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020; 221-237. Published online: 10 Oct 2020.
305. MacLachlan, J. H. Effect of Latitude on Seasonality of Tuberculosis, Australia, 2002-2011. J. H. MacLachlan, C. J. Lavender, B. C. Cowie. *Emerging Infectious Disease*. 2012; Vol. 18: 1879-1881.
306. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-income Countries Adaptation & Implementation Guide, WHO et al, 2015
(<https://www.currytbcenter.ucsf.edu/sites/default/files/contact-investigation-implementation-guide-2015.final.pdf>),
307. Nafeyev A. A., Tkhonov V. M., Asanov B. M., Magomedov M. A. The epidemiological risk factors related to labor migration. *Problems of social hygiene public health and history medicine*. 2013; 5: 10-12.
308. Nelson, L. J. Global epidemiology of childhood tuberculosis. L. J. Nelson, C. D. Wells. *Int.J.Tuberc.Lung Dis*. 2004; Vol. 8: 636-647.
309. Nelson, L. J., Wells C. D. Tuberculosis in children: considerations for children from developing countries. *Semin. Pediatr. Infect. Dis*. 2004; Vol. 15: 150-154.
310. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis /Jay Achar, Cathy Hewison, Ana P. Cavalheiro e.t al. *Emerg Infect Dis*. 2017 Oct; 23(10): 1711-713. doi: 10.3201309.
/eid2310.170303
311. Park, B.H., Fikrig, S.M., Smithwick E.M. (1968) Infection and nitroblue tetrazolium reduction by neutrophils. / *Lancet*.1968; 532.

312. Petrenko V.I, Protsiuk R.G. The problem in tuberculosis in Ukraine (Ukr). *Tuberculosis, Lung disease, HIV- infection (Ukr)*. 2015; 2 (21):16–29.
313. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. / R. M. Daly, Gagnon, Z. X. Lu et. al.. *Clinical Endocrinology (Oxf.)*. 2012; Vol. 77: 26-35.
314. Primary drug-resistant tuberculosis in children. H. S. Schaaf et al. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2000; Vol 4: 1149 - 1155.
315. Pulmonary tuberculosis in children in a developing country. G. E. Salazar et al. *Pediatrics*. 2001; Vol. 108: 448-453.
316. 276. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. A. Sita-Lumsden, G. Laphorn, R. Swaminathan, H. J. Milburn. *Thorax* 2007; Vol. 62 (11): 1003–1007.
317. Recommendations for the management of tuberculosis in children — kompass TB. Part 1: Tuberculosis prevention. Bielecka T. et al. *Adv Respir Med*. 2018; 149-157.
318. Risk factors associated with loss follow-up among multidrug-resistant tuberculosis patients in Georgia / Kuchukhidze G., Kumar AM., Colombani P. et al. *Public Health Action*. 2014; 4(2): 41-46.
319. Ryu Y.J. Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: Recent Advances and Diagnostic Algorithms. *Tuberc. Respir. Dis*. 2015; Vol. 78: 64-71.
320. Sakhelashvili-Bil O.I., Sakhelashvili M.I. the comparative analysis of the drug resistance of mdr-TB in children, adolescents and the sources of infection in the multidrug-resistant tuberculosis foci. *Buletinul academiei de științe a moldovei științe medicale*. 2021; 3(71): 234-238/
321. Sakhelashvili M.I., Platonova I.L., Shtybel H.D. Epidemiological and clinical peculiarities of the multi-drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis. *Development and modernization of medical science and*

- practice: experience of Kollektive monograph Medical university of lublin. *Lublin, Poland* 2017; 173-191.
322. Sakhelashvili M. I., Platonova I. L., Sakhelashvili-Bil O. I. Immunological aspects of multi-drug resistant tuberculosis evident in children of different age having been in contact with the infection. *Conceptual options for the development of medical science and education, collective monograph.* Lublin, poland 2020; 533-553.
- 323 Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region, 2019
(<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329395/9789289054447-eng.pdf>)
324. [Simon H.,Schaaf](#), and [Ben J. Marais](#). The Role of Xpert MTB/RIF Ultra in Diagnosing Pulmonary Tuberculosis in Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Dec 15;200(12):1464-1465.
325. Starke, J. R. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. *Tuberculosis.* 2003; Vol.83: 208-212.
326. Schaberg T. Latent tuberculosis infection: recommendations for preventive therapy in adults in Germany. *Pneumologie.* 2004; Vol. 58: 4. 255-270.
327. Starshinova A., Dovgaliuk I., Yakunova O. Immunological parameters in patterns with tuberculosis. *46th Nordic Lung Congress Reykjavik, Iceland,* June 13-15. 2013; p. 63.
328. Korbel D.A., Schaible U.E. A role for IL-18 in protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Europ. J. Immunol.* 2010; T. 40, 2; 396-405.
329. Secondary lymphoid organs are dispensable for the development of T-cellmediated immunity during tuberculosis. Day T., Koch M., Nouailles et al. *Europ. J. Immunol.* 2010; T. 40. 6: 1663-1673.
- 330 Smith E., Thomsen V., Andersen P. Tuberculosis among children in Denmark. *Tuberc. Lung Dis.* 2001; 11(5): 67-68.

331. Trauner A.B Evolution of Drug Resistance in Tuberculosis: Recent Progress and Implications for Diagnosis and Therapy. *Drugs*. 2014; Vol. 74: 1063-1072.
332. The Seasonality of Tuberculosis, Sunlight, Vitamin D, and Household Crowding. T. Wingfield, S. G. Schumacher, G. Sandhu et. al. *J. of Infectious Disease*. 2014; Vol. 210: 774-783.
333. The use molecular line probe assays for the detection of resistances second-line-anti-TB drugs. Policy guidance. *WHO/HTM/TB/2016/07. World Health Organization*, 2016.
334. Tuberculosis services: staff vaccination and screening. *NICE*. 2019; 12 p.
335. Tuberculosis Screening in Children Today. V.A Aksionova, L.A. Baryshnikova., E.N. Dolzhenko, D.A Kudlai.: Important Issues. *Doctor.Ru*. 2012; 8 (76): 27-29.
336. Tuberculosis in Children Exposed at Home to Multidrug-resistant Tuberculosis. Becerra, Mercedes C. ScD, et al. *The Pediatric Infectious Disease Journal*: [February 2013. Volume 32. Issue 2. P. 115-119.](#)
DOI: 10.1097/INF.0b013e31826f6063.
337. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. *European Centre for Disease Prevention and Control*. 2014; 208.
338. Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Children: The Role of Bedaquiline and Delamanid. Francesco Pecora, Giulia Dal Canto, Piero Veronese Susanna Esposito. *Microorganisms*. 2021; 9(5):1074
339. Zhang Y., Yew W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. Drug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2009; Vol. 13, 11: 1320-1330

340. Wang, MG., Wu, SQ. & He, JQ. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Di.s* 2021; 21: 970. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06666-8>
341. WHO Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-income Countries Adaptation & Implementation Guide,
(<https://www.currytbcenter.ucsf.edu/sites/default/files/contact-investigation-implementation-guide-2015-final.pdf>).
342. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. *WHO/HTM/ND/2016.04 Geneva World Health Organization, 2016.*
343. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, 2017 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258941>.
346. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. WHO. Geneva: World Health Organization; 2018. URL : <http://www.who.int/tb/publications/global-report/Exec-summary-21Sept201;.v1 :1. pdf.ua>.
347. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, WHO, 2019; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>.

ДОДАТОК А

Список публікацій за темою дисертації

1. Частота і структура мультирезистентного туберкульозу із розширеною резистентністю у дорослих Львівської області. М.І. Сахелашвілі, І.Л. Платонова, Г.Д. Штибель, О.А.Ткач, Л.М. Рак, З.Р. Наконечний, Я.І. Фургала, О.В. Омелян, А.Й. Щенский, Р.М. Тупичак, Н.Р. Гречуха., О.І. Сахелашвілі-Біль *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ- інфекція*. 2017; 1. (28): 36-41. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

2. Сахелашвілі–Біль О.І. Клініко-епідеміологічні особливості хіміорезистентного туберкульозу органів дихання у дітей і підлітків з контакту. Сахелашвілі Манана, Балита Тарас, Сахелашвілі–Біль О.І. GlobeEdit, Book Market Service Ltd. 2019; 45p (monograph). ISBN: 978-613-9-41703-2 *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

3. Immunological aspects of multi-drug resistant tuberculosis evident in children of different age having been in contact with the infection. Sakhelashvili M. I., Platonova I. L., Sakhelashvili-Bil O. I. *Conceptual options for the development of medical science and education*, collective monograph Uniwersytet Medycyny w Lubline. Lublin-Riga: Baltija Publishing, 2020. P. 533-552. ISBN: 978-9934-588-44-0. DOI 10.30525/978-9934-588-44-0/26.

URL: <http://baltijapublishing.lv/omp/index.php/bp/catalog/view/41/757/1561-1>

(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

4. Основні причини неефективності хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. / Сахелашвілі М.І., Платонова І. Л., Сахелашвілі-Біль О.І., Тлустова Т.В. *Infusion & chemotherapy*. 2020; 1. 10-13. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Crossref, Google Scholar, World Cat. (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

5. Features of the resistant forms of a specific process among children and teenagers from the multidrug-resistant tuberculous infection foci: Clinical picture and diagnostics. Sakhelashvili M., Kostyk O., Sakhelashvili-Bil O., Piskur Z. *Georgian Medical News*. 2021; 11 (320): 70-76. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

6. Sakhelashvili-Bil O.I., Sakhelashvili M.I. The comparative analysis of the drug resistance of mbtin children, adolescents and the sources of infection in the multidrug-resistant tuberculosis foci. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a moldovei Ştiinţe medicale*. 2021; 234-238. revista este inclusă în categoria B. (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

7. Особливості лікарської стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів у дітей і підлітків із осередків мультирезистентної туберкульозної інфекції. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І., Піскур З.І., Дідик Й.Й. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022; 2(49): 5-11.

DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2022-2-5>. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано результати, написано текст та сформульовано висновки).

8. Сахелашвілі-Біль О.І. Особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у дітей та підлітків із осередків хіміорезистентної туберкульозної інфекції. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*.2022; 3(50): 27-33. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2022-3-27>. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

9. Peculiarities of the detection and course of the pediatric extrapulmonary tuberculosis taking into account drug resistance. Zoriana Ivanovna Piskur, Lesya Pylypiv, Olga Shvets, Manana Sakhelashvili, Olga Kostyk, Olga Sakhelashvili-Bil. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*.2022; Vol. 35, 3: 123-128.

DOI: [10.2478/cipms-2022-0023](https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0023) Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

10. Клінічна ефективність лікування бедаквіліном і деламанідом дітей та підлітків, хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І., Піскур З.І., Рак Л.М., Наконечний З.Р., Дідик Й.Й., Тупичак Р.М., Войтович М.В., Чурсина Н.С., Гайващук С.Г., Гамаль В.М. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022;4(51): 6-12.

DOI: <http://doi.org/10.30978/TB 2022-4-6>. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

11. Застосування ВІ-V у контактних дітей та підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції: оцінка ефективності. Сахелашвілі М.І., Піскур З.І., Сахелашвілі-Біль О.І., Дідик Й.Й. Летц Ю.О.,

Соснова О.Л. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2023;1 (52): 37-43. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2023-1-37> Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

12. Evaluation of the effectiveness of bedaquiline and delamanid treatment among children and adolescents with multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis. M.I. Sakhelashvili, I.L. Platonova, O.I. Sakhelashvili–Bil, Z.I. Piskur ISSN 2663-7553 *Сучасна педіатрія*. Україна 2023; 2 (130):17-23 Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Scopus, Google Scholar, Science Index. (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

тези доповідей на конференціях

13. Стан клітинного імунітету в дітей підліткового віку, хворих на мультирезистентний туберкульоз. Сахелашвілі М.І., Платонова І.Л., Сахелашвілі-Біль О.І. *International research and practice conference. Innovative technology in medicine: experience of poland and ukraine April 28–29, 2017 Lublin, Republic of Poland 2017* P.77-80. (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

14. Алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з огляду на порушення в системі імунітету. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Сахелашвілі-Біль О.І. *Infusion & chemotherapy*. 2020; 1: С.74. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. (Особистий внесок - самотійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

15. Актуальні проблеми мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю у Львівській області. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Платонова І.Л., Штибель Г.Д., Сахелашвілі-Біль О.І. *Укр. пульмонол. журн.* 2017;2(96) Додаток: 119-120. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

16. Особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу у підлітків із контактів. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І. *Укр. пульмонол. журн.* 2018;1(99) Додаток: 61-62. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index.

(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

17. Сахелашвілі-Біль О.І. Особливості перебігу і діагностики хіміорезистентного туберкульозу у підлітків. *Мат. підсумкової LXI науково-практичної конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини».* Тернопіль, 7 червня 2018; 64-65. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

18. Features of epidemic situation of multi-drug resistant respiratory organs in children from contact. Sakhelashvili M.I., Platonova I.L., Shtybel H.D., Sakhelashvili-Bil O.I. *Priority directions of science development. Abstracts of I International Scientific and Practical Conference.* Lviv, Ukraine. 28-29 October 2019; 48-54. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

19. Сахелашвілі-Біль О.І. Клініка мультирезистентного туберкульозу у підлітків. *XVII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських*

Товариств. Тернопіль. 2018; 104. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

20. Сахелашвілі-Біль О.І. Особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у підлітків. *Матеріали наук.-прак. конф. з міжнарод. участю «Пульмонологія та коморбідність» 28-29 березня 2019. ВДНЗ України Буковинський державний медичний університет. Чернівці. 28-29 березня 2019., 55-56. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

21. Клініко-імунологічні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень у підлітків. Платонова І.Л., Сахелашвілі М.І., Костик О.П. Сахелашвілі-Біль О.І. *Укр. пульмонол. журн.* -2019; №1(додаток) 63-64. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

22. Сахелашвілі–Біль О.І. Стан клітинного імунітету в підлітків з контакту, хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекції.* 2019; 3: 76. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

23. Основні чинники ризику розвитку туберкульозу у вогнищах туберкульозної інфекції: епідеміологічний аналіз. Сахелашвілі-Біль О.І., Костик О.П., Сахелашвілі М.І. *Infusion & chemotherapy.* 2019; 2: 53. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично*

опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

24. Сахелашвілі-Біль О.І., Сахелашвілі М.І. Патоморфоз туберкульозу у сучасних умовах. *Матеріали ХУІІ з'їзду ВУЛТ Полтава 14-16 листопада 2019; 115-116. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

25. Сахелашвілі-Біль О.І., Платонова І.Л. Аспекти системного імунітету у дітей підліткового віку, хворих на чутливий та мультирезистентний туберкульоз легень. *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини», присвячених до всесвітнього дня боротьби з туберкульозом «Єднаємося задля ліквідації туберкульозу». Львів. 2019, випуск 17;141-149. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

26. Імунологічні дослідження в оцінці активності та результативності антимікобактеріальної терапії мультирезистентного туберкульозу легень. Платонова І.Л., Лаповець Н.Є., Сахелашвілі-Біль О.І. *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини», присвячений 80-річчю НДІ епідеміології і гігієни і 110 річниці від дня народження д. мед .н. Генриха Станіславовича Мосінга. Львів, 2020;366-370. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

27. Молекулярно-генетичний метод лінійного зонд аналізу HAIN LIFESCYNES у діагностиці мультирезистентного туберкульозу. Костик О.П., Ільницький І.Г., Пурська М.Б., Фесюк П.П, Сахелашвілі М.І., Білозір Л.І., Сахелашвілі-Біль О.І. *Збірник наукових праць, «Актуальні проблеми профілактичної медицини», Львів, 2021, випуск 21; 139-145. (Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

28. Клініка та діагностика туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту. Сахелашвілі-Біль О.І., Костик О.П., Сахелашвілі М.І. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2021;3(46): 102-103. . Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

29. Сахелашвілі-Біль О.І. Ретроспективний аналіз захворювання на туберкульоз у контактних дітей та підлітків з різних осередків туберкульозної інфекції: клініко-бактеріологічна характеристика. *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини»* Львів. 2022, випуск 23; 207-211. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

30. Мультирезистентний туберкульоз у підлітків із контактів: особливості перебігу та лікування. Костик О.П., Сахелашвілі М.І., Сахелашвілі-Біль О.І. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2018;. 2 (33): 83-84. Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі Google Scholar, Science Index. *(Особистий внесок - самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

ДОДАТОК Б

Апробація результатів роботи.

1. XVI Конгресі СФУЛТ (Берлін-Київ, 2016) (*публікація*); International research and practice conference. Innovative technology in medicine: experience of poland and ukraine April (Lublin, Republic of Poland, 2017.) (форма участі – тези).
2. LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 2018) (форма участі – доповіді, тези).
3. Науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (Київ, 2018) (форма участі – тези).
4. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу» (Київ, 2018) (форма участі – тези).
5. Науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід» (Київ, 2019) (форма участі – тези).
6. Науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід» (Київ, 2019) (форма участі – тези).
7. Науково-практичній конференції «Актуальні проблеми профілактичної медицини». (Львів, 2019; 2020; 2021) (форма участі – доповіді, тези).
8. IX Науковому симпозиумі «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа» (Тернопіль, 2021).(форма участі – доповіді, тези).

ДОДАТОК Б (копії актів впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

в.о Генерального директора
 КП «Волинський обласний
 фтизіопульмонологічний
 медичний центр»
 п. Комар Оксана Іванівна

27.08.2022



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта очно-вечірньої форми навчання кафедри фтизіатрії і пульмонології Сахелашвілі-Біль О.І. на тему «Клінічні та імунологічні прояви множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту: лікування і профілактика»

Назва пропозиції для впровадження Оцінка ефективності лікування бедаквіліном і даламанідом дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень.

Ким запропоновано, адреса, виконавець: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів-10, вул. Пекарська 69, кафедра фтизіатрії і пульмонології.

Джерело інформації: Клінічна ефективність лікування бедаквіліном і даламанідом дітей та підлітків, хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І., та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022;4(51): 6-12.

DOI: <http://doi.org/10.30978/TB 2022-4-6>.

1. **Де і ким впроваджено:** Волинський обласний фтизіопульмонологічний медичний центр
2. **Термін впровадження:** 04-02.2022 р. – 22.08.2022 р.
3. **Загальна кількість спостережень:** 22 хворих.
4. **Результати застосування методу:** позитивна клініко-рентгенологічна динаміка у 21 (95,5 %); повільна динаміка розсмоктування інфільтрації і вогнищ – у 1 (4,5 %).
5. **Ефективність впровадження:** Застосування нових протитуберкульозних препаратів підвищила ефективність комплексної лікування на 25,5 %.
6. **Зауваження і пропозиції:** немає.

27. 08. 2022 р.

Відповідальний за впровадження
 медичний директор Чурсіна Н.С.



підпис



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП «Тернопільський
регіональний фтизіопульмологічний
медичний центр» ТОР

П. Рудик Вадим Дмитрович

30.03.2023

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта очно-вечірньої форми навчання кафедри фтизіатрії і пульмонології Сахелашвілі-Біль О.І. на тему «Клінічні та імунологічні прояви множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту: лікування і профілактика»

1. **Назва пропозиції для впровадження** Оцінка ефективності лікування бедаквіліном і даламанідом дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів-10, вул. Пекарська 69, кафедра фтизіатрії і пульмонології.

Джерело інформації: Клінічна ефективність лікування бедаквіліном і даламанідом дітей та підлітків, хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І., та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022;4(51): 6-12.
DOI: http://doi.org/10.30978/TB_2022-4-6.

3. **Де і ким впроваджено:** Тернопільський регіональний фтизіопульмологічний медичний центр.

4. **Термін впровадження:** 29.09.2022 р. – 30.03.2023 р.

5. **Загальна кількість спостережень:** 25 хворих.

6. **Результати застосування методу:** позитивна клініко-рентгенологічна динаміка у 20 (80,0 %); повільна динаміка розсмоктування інфільтрації і вогнищ – у 3 (12,0 %) відсутня динаміка – у 1 (4,0 %).

7. **Ефективність впровадження:** Застосування нових протитуберкульозних препаратів підвищила ефективність комплексної лікування на 25,5 %.

8. **Зауваження і пропозиції:** немає.

30 березня 2023 р.

Відповідальний за впровадження - Зав. фтизіо-терапевтичним відділом
О.М. Окусок

підпис

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівський
регіональний фтизіо-пульмонологічний
лікувально-діагностичний центр»
п. Рак Любомир Михайлович

10.03.2023



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта очно-вечірньої форми навчання кафедри фтизіатрії і пульмонології Сахелашвілі-Біль О.І. на тему «Клінічні та імунологічні прояви множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту: лікування і профілактика»

1. **Назва пропозиції для впровадження** Оцінка ефективності лікування бедаквіліном і даламанідом дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів-10, вул. Пекарська 69, кафедра фтизіатрії і пульмонології.
3. **Джерело інформації:** Клінічна ефективність лікування бедаквіліном і даламанідом дітей та підлітків, хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І., та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2022;4(51): 6-12.
DOI: <http://doi.org/10.30978/TB 2022-4-6>.
4. **Де і ким впроваджено:** Львівський регіональний фтизіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр
5. **Термін впровадження:** 02. 09.2022 р. – 10.03.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 15 хворих.
7. **Результати застосування методу:** позитивна клініко-рентгенологічна динаміка у 14 (93,3 %); повільна динаміка розсмоктування інфільтрації і вогнищ – у 1 (6,7 %).
8. **Ефективність впровадження:** Застосування нових протитуберкульозних препаратів підвищило ефективність комплексної лікування на 25,5 %.
9. **Зауваження і пропозиції:** немає.

10 березня 2023 р.

Відповідальний за впровадження

підпис

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівський регіональний фтизіо-пульмологічний лікувально-діагностичний центр»
п. Рак Любомир Михайлович



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта очно-вечірньої форми навчання кафедри фтизіатрії і пульмонології Сахелашвілі-Біль О.І. на тему «Клінічні та імунологічні прояви множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту: лікування і профілактика»

1. Назва пропозиції для впровадження

Ефективність застосування імуномодулятора ВІ-V (BIVEL) у контактних дітей і підлітків з осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів-10, вул. Пекарська 69, кафедра фтизіатрії і пульмонології.

3. **Джерело інформації:** . Застосування ВІ-V у контактних дітей та підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції: оцінка ефективності. Сахелашвілі М.І., Піскур З.І., Сахелашвілі-Біль О.І. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2023;1 (52): 37-43. DOI: <http://doi.org/10.30978/ТВ-2023-1-37>.

4. **Де і ким впроваджено:** Львівський регіональний фтизіопульмологічний лікувально-діагностичний центр

5. **Термін впровадження:** 29.08.2017 р. – 17.01.2018 р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 25 хворих.

7. **Результати застосування методу:** позитивна клініко-рентгенологічна динаміка у 17 (68,0 %); повільна динаміка розсмоктування інфільтрації і вогнищ – у 5 (20,0 %) відсутня динаміка – у 3 (12,0 %).

8. **Ефективність впровадження: призначення ВІ-V в якості імунопрофілактики на тлі покращення стану імунологічної реактивності організму зменшувало частоту:**

ГРВІ з 63,0 % до 20,0% випадків;

bronхо-легеневих захворювань з 45,0 % до 20,0% випадків;

захворювання на різні форми первинного туберкульозу легень зменшилось в 3 рази у дітей/підлітків, що отримували імуномодулятор.

9. **Зауваження і пропозиції:** немає.

30 березня 2023 р.

Відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП «Тернопільський
регіональний фтизіопульмонологічний
медичний центр» ГОР

п. Рудик Вадим Дмитрович

2023 р.

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів дисертаційної роботи аспіранта очно-вечірньої форми навчання кафедри фтизіатрії і пульмонології Сахелашвілі-Біль О.І. на тему «Клінічні та імунологічні прояви множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту: лікування і профілактика»

1. Назва пропозиції для впровадження

Ефективність застосування імуномодулятора BI-V (BIVEL) у контактних дітей і підлітків з осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, Львів-10, вул. Пекарська 69, кафедра фтизіатрії і пульмонології.

Джерело інформації: Застосування BI-V у контактних дітей та підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції: оцінка ефективності. Сахелашвілі М.І., Піскур З.І., Сахелашвілі-Біль О.І. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція*. 2023;1 (52): 37-43. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2023-1-37>.

3. **Де і ким впроваджено:** Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр.

4. **Термін впровадження:** 29.08.2017 р. – 17.01.2018 р.

5. **Загальна кількість спостережень:** 25 хворих.

6. **Результати застосування методу:** позитивна клініко-рентгенологічна динаміка у 17 (68,0 %); повільна динаміка розсмоктування інфільтрації і вогнищ – у 5 (20,0 %) відсутня динаміка – у 3 (12,0 %).

7. **Ефективність впровадження:** *призначення BI-V в якості імунопрофілактики на тлі покращення стану імунологічної реактивності організму зменшувало частоту:*

ГРВІ з 63,0 % до 20,0% випадків;

bronхо-легеневих захворювань з 45,0 % до 20,0% випадків;

захворювання на різні форми первинного туберкульозу легень зменшилось в 3 рази у дітей/підлітків, що отримували імуномодулятор.

8. **Зауваження і пропозиції:** немає.

30 березня 2023 р.

Відповідальний за впровадження - Зав. фтизіо-терапевтичним відділом
О.М. Окусок підпис