

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**МИРОНЧУК ЮЛІЯ ВАЛЕРІЇВНА**

УДК 616.24-002.5-097-092-08-053.2

**ДИСЕРТАЦІЯ  
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ІМУНОКОРЕКЦІЇ У  
КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ  
ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ**

22 – Охорона здоров'я

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

\_\_\_\_\_ Ю.В. Мирончук

Науковий керівник: Разнатовська Олена Миколаївна, доктор медичних наук,  
професор.

Запоріжжя – 2022

## АНОТАЦІЯ

*Миرونчук Ю.В.* Патогенетичне обґрунтування імунокорекції у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2022.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2022.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності антимікобактеріальної терапії (АМБТ) у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз (ТБ) шляхом вивчення динаміки імунологічних змін та активності специфічного процесу з розробкою додаткового лікування, спрямованого на корекцію імунологічних змін та зниження активності специфічного процесу.

Для вивчення ефективності застосування імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні, спрямованої на корекцію змін імунологічної реактивності організму, проводилось проспективне дослідження клінічних, лабораторних (імунологічні, біохімічні) та рентгенологічних особливостей специфічного процесу у 79 дітей з новими випадками захворювання на ТБ.

Дослідження складалося із 3-х фрагментів. Перший фрагмент дослідження проводився для: вивчення у дітей з новими випадками захворювання на ТБ характеру імунологічної реактивності організму за показниками цитокінового профілю (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10) і рівнями імуноглобулінів (Ig E, A, M, G); вивчення активності специфічного процесу за даними показника неоптерину; визначення найбільш інформативних діагностичних і прогностичних показників імунологічних змін. Для досягнення цієї мети було сформовано 2 групи дослідження: основну групу спостереження склали 28 дітей з новими випадками захворювання на ТБ, у групу порівняння увійшли 30 практично здорових дітей. За віком та статтю групи були співставлені.

Другий фрагмент дослідження присвячено вивченню в процесі АМБТ (на початку АМБТ, по завершенню ІФ АМБТ та по завершенню ПФ АМБТ) у дітей основної групи спостереження (28 дітей з новими випадками захворювання на ТБ) імунологічних змін за показниками цитокінового профілю (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10) і рівнями імуноглобулінів (Ig E, A, M, G), та моніторингу активності специфічного процесу за даними показника неоптерину.

Третій фрагмент дослідження проводився для вивчення у дітей з новими випадками захворювання на ТБ впливу та ефективності застосування імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні. Показники імунологічної реактивності організму на тлі імунокорекції у комплексному лікуванні вивчалися на початку АМБТ та по завершенню ПФ АМБТ. Для цього у дослідження було включено 51 дитину з новими випадками захворювання на ТБ з імунологічними змінами, яких було розподілено на 2 групи: 26 хворих дітей, які у комплексному лікуванні на тлі АМБТ отримувати імуномодулятор азоксимеру бромід (основна група) та 25 хворих дітей, які отримувати лише АМБТ (контрольна група). Групи були ідентичні між собою віком, статтю, за призначеними режимами АМБТ та тяжкістю специфічного процесу.

У дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз на початку лікування особливостями характеру імунологічної реактивності організму та активності специфічного процесу є виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету, що проявляється достовірним підвищенням вмісту ІЛ-2 у 3,8 рази, зниженням вмісту ІЛ-4 у 3,1 рази та ІЛ-6 у 13,2 рази, підвищенням коефіцієнту ІЛ-2/ІЛ-10 у 8 разів, зростанням рівнів Ig E у 1,5 рази, Ig A у 1,3 рази, Ig G у 1,2 рази та неоптерину у 2,2 рази. Виразність місцевої реакції на щеплення вакциною БЦЖ прямо пов'язана з рівнями у сироватці крові ІЛ-2 ( $r=0,402$ ;  $p<0,05$ ) та Ig E ( $r=0,670$ ;  $p<0,001$ ).

По завершенню основного курсу антимікобактеріальної терапії у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз зберігається виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з

переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету, що проявляється достовірно високими показниками рівню ІЛ-2 (у 3,4 рази вищий показника здорових осіб), коефіцієнту ІЛ-2/ІЛ-10 (зростання у 13 разів), Іg А (залишається вищим у 1,5 рази), Іg G має тенденцію до до підвищення у 1,2 рази, у 71,4 % випадків підвищення у 1,9 рази рівню неоптерину.

Найбільш інформативними діагностичними та прогностичними показниками імунологічних змін та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на ТБ є: ІЛ-2 (0,52), ІЛ-6 (-0,003), ІЛ-4 (-0,09), Іg А (0,05), Іg М (-0,08), Іg G (0,94), неоптерин (0,239).

Застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз сприяє: нормалізації усіх показників цитокінового профілю з нормалізацією стану балансу у регуляторній системі про- до протизапальних цитокінів (у дітей, які отримували лише АМБТ по завершенню курсу лікування зберігається виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету); нормалізації рівню Іg А та зниженню рівню неоптерину у 1,3 рази; скороченню середніх термінів припинення бактеріовиділення на 0,9 міс (1,5 (1,0; 2,0) міс проти 2,4 (2,0; 3,0) міс;  $p < 0,01$ ); досягненню позитивної рентгенологічної динаміки у 77 % ( $\chi^2 = 5,79$ ;  $p < 0,01$ ); скороченню термінів загоєння деструкцій на 2,1 міс (1,7 (1,0; 2,0) міс проти 3,8 (3,0; 4,0) міс;  $p < 0,02$ ); скороченню середніх термінів основного курсу АМБТ на 1,5 міс (6,2 (5,6; 6,8) міс проти 7,7 (6,0; 9,3) міс;  $p < 0,01$ ). Переносимість комплексного лікування у всіх 100 % випадків задовільна.

У дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз по завершенню курсу лікування визначаються достовірні кореляційні зв'язки між показниками цитокінового профілю (ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-6, коефіцієнти ІЛ-6/ІЛ-10 та ІЛ-2/ІЛ-10) та рівнями Іg Е, А, М, G. У дітей, які отримували лише антимикобактеріальну терапію по завершенню курсу лікування рівень неоптерину достовірно прямо

залежить від рівнів у сироватці крові ІЛ-2 ( $r=0,513$ ;  $p<0,05$ ) та Іг Е ( $r=0,537$ ;  $p<0,05$ ), і зворотно від рівню ІЛ-10 ( $r=-0,409$ ;  $p<0,05$ ).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнено наукові дані стосовно особливостей характеру імунологічної реактивності організму та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз на початку лікування та по завершенню основного курсу антимікобактеріальної терапії. Встановлено найбільш інформативні діагностичні та прогностичні показники імунологічних змін та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. Обґрунтована доцільність застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтована доцільність застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз, що дозволяє підвищити ефективність лікування дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

Результати роботи впроваджені в практичну роботу дитячого відділення Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» Запорізької обласної ради, протитуберкульозних диспансерів міста Запоріжжя, КНП «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» м. Харків, у навчальний процес на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету, у навчальний процес на кафедрі фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету.

*Ключові слова: туберкульоз легень, діти, імуноглобуліни, цитокіни, неоптерін, імунокорекція, ефективність лікування.*

## ANNOTATION

*Myronchuk Yu. V. Pathogenetic substantiation of immunocorection in complex treatment of children with new cases of tuberculosis. – Qualifying scientific paper published as a manuscript.*

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in the specialty (222 «Medicine» (22 Health Care). – Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia City, 2022.

Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia City, 2022.

The dissertation is devoted to improving the effectiveness of antimycobacterial therapy (AMBT) in children with new cases of tuberculosis (TB) by studying the dynamics of immunological changes and activity of a specific process with the development of additional treatments to correct immunological changes and reduce specific process activity.

To study the effectiveness of immunocorrective therapy in complex treatment aimed for correcting changes in immunological reactivity of the organism, a prospective study of clinical, laboratory (immunological, biochemical) and radiological features of a specific process in 79 children with new cases of TB was conducted.

The study consisted of 3 fragments. The first part of the study was conducted: to study the nature of the body's immunological reactivity by indicators of cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10) and immunoglobulin levels (Ig E, A, M, G) in children with new cases of TB ; to study the activity of a specific process according to neopterin; to determine the most informative diagnostic and prognostic indicators of immunological changes. To achieve this goal, 2 groups for the investigation were formed: the main research group consisted of 28 children with new cases of TB, the experimental group included 30 apparently healthy children. The age and sex of the groups were collated.

The second part of the investigation is devoted to the study of immunological changes in cytokine profile (IL-2, IL -6, IL-4, IL-10) and levels of immunoglobulins (Ig E, A, M, G) in the process of AMBT (at the beginning of AMBT, at the end of IP AMBT and after SP AMBT) in children of the main observation group (28 children with new cases of TB), and monitoring the activity of a specific process according to neopterin.

The third part of the investigation was conducted to study the exposure and the effectiveness of immunocorrective therapy in complex treatment in children with new

cases of TB. Indicators of immunological reactivity of the organism against the background of immunocorrection in complex treatment were studied at the beginning of AMBT and after SP AMBT. For these purposes, 51 children with new cases of TB with immunological changes were included in the study, which were divided into 2 groups: 26 sick children who received immunomodulator azoximer bromide in combination treatment on the background of AMBT (main group) and 25 sick children who received only AMBT (control group). The groups were identical in age, sex, prescribed AMBT regimens, and severity of the specific process.

In children with new cases of tuberculosis at the beginning of treatment, the features of the immunological reactivity of the body and the activity of a specific process is a significant disbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines towards proinflammatory cytokines with predominance and high activity of Th1-type cellular immune response, which appears by significant increase of IL-2-contents by 3,8 times, a decrease in IL-4 by 3,1 times and IL-6 by 13,2 times, an increase in the ratio of IL-2 / IL-10 by 8 times, an increase in Ig E levels by 1,5 times, Ig A by 1,3 times, Ig G by 1,2 times and neopterin by 2,2 times. The manifestation of the local response to BCG vaccination is directly related to serum levels of IL-2 ( $r = 0,402$ ;  $p < 0,05$ ) and Ig E ( $r = 0,670$ ;  $p < 0,001$ ).

At the end of the main course of antimycobacterial therapy in children with new cases of tuberculosis there is a pronounced disbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines towards pro-inflammatory cytokines with predominance and high activity of Th1-type cellular immune response, manifested by significantly high IL-2 levels, 4 times higher than healthy individuals), the ratio of IL-2 / IL-10 (increase 13 times), Ig A (remains 1,5 times higher), Ig G tends to increase 1,2 times, in 71,4% of cases increased neopterin levels by 1,9 times.

The most informative diagnostic and prognostic indicators of immunological changes and activity of a specific process in children with new cases of TB are: IL-2 (0,52), IL-6 (-0,003), IL-4 (-0,09), Ig A (0,05), Ig M (-0,08), Ig G (0,94), neopterin (0,239).

The use of immunomodulator azoximer bromide in the treatment of children with new cases of tuberculosis promotes to: normalization of all cytokine profile with normalization of the balance in the regulatory system for anti-inflammatory cytokines (in children who received only AMBT at the end of treatment and anti-inflammatory cytokines toward pro-inflammatory cytokines with a prevalence and high activity of Th1-type cellular immune response); normalization of Ig A level and reduction of neopterin level by 1,3 times; reduction of the average time of cessation of bacterial excretion by 0,9 months (1,5 (1,0; 2,0) months compared to 2,4 (2,0; 3,0) months;  $p < 0,01$ ); achieving positive radiological dynamics in 77% ( $\chi^2 = 5,79$ ;  $p < 0,01$ ); reduction of terms of healing of destructions by 2,1 months (1,7 (1,0; 2,0) months compared to 3,8 (3,0; 4,0) months;  $p < 0,02$ ); reduction of the average terms of the main course of AMBT by 1,5 months (6,2 (5,6; 6,8) months compared to 7,7 (6,0; 9,3) months;  $p < 0,01$ ). Portability of complex treatment in all 100% of cases is satisfactory.

In children with new cases of tuberculosis at the end of treatment, significant correlations are determined between cytokine profile indicators (IL-2, IL-10, IL-6, coefficients IL-6 / IL-10 and IL-2 / IL- 10) and levels of Ig E, A, M, G. In children who received only antimycobacterial therapy at the end of treatment, the level of neopterin is significantly dependent on serum IL-2 levels ( $r = 0,513$ ;  $p < 0,05$ ) and Ig E ( $r = 0,537$ ;  $p < 0,05$ ), and back from the level of IL-10 ( $r = -0,409$ ;  $p < 0,05$ ).

**Scientific novelty of the obtained results.** Scientific data on the features of the immunological reactivity of the organism and the activity of a specific process in children with new cases of tuberculosis at the beginning of treatment and at the end of the completion course of antimycobacterial therapy were supplemented. The most informative diagnostic and prognostic indicators of immunological changes and activity of a specific process in children with new cases of tuberculosis have been established. The expediency of using the immunomodulator azoximer bromide in the complex treatment of children with new cases of tuberculosis is substantiated.

**The practical significance of the obtained results.** The expediency of using the immunomodulator azoximer bromide in the complex treatment of children with new



cases of tuberculosis has been substantiated, which allows to increase the effectiveness of treatment of children with new cases of tuberculosis.

The results of the research are implemented in the practical work of the children's department of the Public Non-commercial Enterprise (PNE) "Zaporizhzhya Regional Phthiopulmonology Clinical Medical and Diagnostic Center" of the Zaporizhia Regional Council, of anti-tuberculosis dispensaries of the city of Zaporizhia, PNE "Regional anti-tuberculosis dispensary № 1" Kharkiv, in the educational process at the Department of Tuberculosis and Pulmonology of Zaporizhia State Medical University, in the educational process at the Department of Tuberculosis and Pulmonology of Kharkiv National University.

*Key words: pulmonary tuberculosis, children, immunoglobulins, cytokines, neopterin, immunocorrection, treatment effectiveness.*

#### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V. Cytokine profile in sick children for the first time diagnosed tuberculosis. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т.

- 19(5). С. 601-603. DOI: 10.14739/2310-1210. 2017.5.110162. (Дисертант: набір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів).
2. Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V., Lytvynenko O. S. Levels of E, A, M, G immunoglobulins among children diagnosed with tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 1 (106). С. 86-90. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.1.122003. (Дисертант: набір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів).
  3. Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V. Dynamics of cytokine profile indexes in children with first diagnosed pulmonary tuberculosis in the course of antimycobacterial therapy. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 2 (107). С. 206-210. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.2.125171. (Дисертант: набір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів).
  4. Mironchuk Yu. V., Raznatovska O. M. The effect of immunomodulator azoximer bromide on the cytokine profile in a complex therapy for children with newly diagnosed tuberculosis. *Запорожский медицинский журнал*. 2022. Т. 24, № 2 (131). С. 187-190. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.2.249347. (Дисертант: набір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів).
  5. Разнатовська О. М., Мирончук Ю.В. Динаміка показників імуноглобулінів Е, А, М, G у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі застосування антимікобактеріальної терапії. SCIENCE AND LIFE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary - Ukraine, Kyiv, 22 December 2017 [Electronic resource]. *Editors prof. I.P.Klimov, I.V.Ignatko, V.B.Mantusov. Electron. txt. d. Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek*. P. 495-499. (Дисертант: набір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів).
  6. Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Взаємозв'язки між показниками імунологічної реактивності у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі антимікобактеріальної терапії. *II International Scientific and Practical Conference «Modern Methodology of Science And Education» (February 19, 2018 Warsaw, Poland)*. *Science Review*. 2(9),

*February 2018. Vol. 3. P. 51-54. (Дисертант: набір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів).*

7. Мирончук Ю. В. Актуальність вивчення патогенетичних механізмів імунологічних змін у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. *Матеріали XXXIII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації» (м. Переяслав-Хмельницький, 28 лютого 2018 р.): Зб. наук. праць. Переяслав-Хмельницький, 2018. Вип. 33. С. 452-455.*
8. Разнатовська О. М., Мирончук Ю. В. Стан цитокінового профілю у дітей хворих на вперше діагностований туберкульоз залежно від анатомічної локалізації специфічного процесу. *Вісник морської медицини. 2017. № 3 (76). С. 158-159.*
9. Разнатовська О. М., Мирончук Ю.В. Коефіцієнти діагностичної значимості показників цитокінового профілю у дітей, хворих на вперше діагностований туберкульоз, на початку лікування. *Мат. Всеукр. науково-практичної конф. молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 17 листопада 2017 року). С. 37.*
10. Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Діагностика активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. *Мат. науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 29-30 березня 2018 р.). Український пульмонологічний журнал. 2018. № 1. Додаток. С. 53.*
11. Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Моніторинг активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз у процесі антимікобактеріальної терапії. *Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу» (м. Київ, 16-17 травня 2018 р.). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. № 2(33). С. 86.*

- 12.Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Оцінка імунологічних показників та клінічних проявів у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. *Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (м. Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р., 30 травня 2018 р.): тези доповідей.* Запоріжжя, 2018. С. 106-107.
- 13.Мирончук Ю.В. Актуальність визначення рівню неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. *Тези за матеріалами: Всеукраїнської науково-практичної конференції "Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини" (21-22 березня 2019 р., м. Запоріжжя).* Запоріжжя, 2019. С. 40-42.

С.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ .....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	24
1.1 Епідеміологічна ситуація з туберкульозу серед дитячого населення. Вікові прояви туберкульозу у дітей .....	24
1.2 Особливості імунітету у дітей різних вікових категорій. Актуальність дослідження різних класів імуноглобулінів та рівнів цитокінів у сироватці крові для оцінки стану імунної системи у дітей ...	28
1.3 Актуальність дослідження показника неоптерину у дітей, хворих на туберкульоз .....	40
1.4 Необхідність та досвід застосування імунокоригуючої терапії у дітей, хворих на туберкульоз .....	45
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	51
2.1 Клінічна характеристика дослідження та груп хворих .....	51
2.1.1 Клінічна характеристика дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз першого фрагменту дослідження .....	52
2.2 Методи обстеження .....	55
2.3 Методики терапії та оцінка ефективності лікування .....	57
2.4 Статистична обробка результатів дослідження .....	58
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕР ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ ТА АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ДІТЕЙ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ НА ПОЧАТКУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ .....	59
3.1 Цитокіновий профіль у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз .....	59
3.2 Рівні імуноглобулінів Е, А, М, G у дітей у дітей з новими випадками	

захворювання на туберкульоз .....	65
3.3 Активність специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз .....	71
<b>РОЗДІЛ 4 ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ДІТЕЙ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ В ПРОЦЕСІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ .....</b>	<b>78</b>
4.1 Динаміка показників цитокінового профілю у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі застосування АМБТ .....	79
4.2 Динаміка показників імуноглобулінів Е, А, М, G у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі застосування АМБТ .....	90
4.3 Взаємозв'язки між показниками імунологічної реактивності у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі АМБТ .....	97
4.4 Активність специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз у процесі АМБТ .....	99
<b>РОЗДІЛ 5 ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У ДІТЕЙ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІМУНОКОРИГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ .....</b>	<b>107</b>
5.1 Динаміка показників імунологічної реактивності організму дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз з використанням в комплексній терапії імуномодулятора азоксимеру броміду .....	109
5.2 Моніторинг активності специфічного процесу за даними показника неоптерину дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз з використанням в комплексній терапії імуномодулятора азоксимеру броміду .....	118
5.3 Оцінка ефективності використання в комплексній терапії імуномодулятора азоксимеру броміду у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз .....	120

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	125
ВИСНОВКИ .....	134
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	137
ДОДАТКИ .....	162
Додаток А Копії актів впровадження за результатами дослідження .....	163
Додаток Б Список опублікованих праць за темою дисертації .....	174
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації .....	177

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ  
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

ТБ	– туберкульоз
МБТ	– мікобактерії туберкульозу
АМБП	– антимікобактеріальні препарати
АМБТ	– антимікобактеріальна терапія
ЛС	– лікарська стійкість
МЛС	– множинна лікарська стійкість
Риф ТБ	– рифампіцин стійкий туберкульоз
ВДТБ	– вперше діагностований туберкульоз
Ig	– імуноглобулін
IL	– інтерлейкін
ТБ ВГЛУ	– туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів
РГ ОГП	– рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини
ТО	– туберкулінова одиниця
АТР	– алерген туберкульозний рекомбінантний
ТМЧ	– тест на медикаментозну чутливість
ІФ	– інтенсивна фаза АМБТ
ПФ	– підтримуюча фаза АМБТ

## ВСТУП



**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Сучасним найважливішим завданням дитячої фтизіатрії є підвищення ефективності лікування. В структурі різних вікових категорій населення особливої уваги набувають діти, у яких спостерігаються суттєві особливості клінічного перебігу захворювання та певні різносторонні зміни імунологічного статусу.

У розвитку туберкульозу, з одного боку, важливу роль відіграє масивність інвазії мікобактерій туберкульозу (МБТ), а з іншого, різке зниження опірності організму [71, 97, 143]. Пригнічення функціональної активності імунокомпетентних клітин, відповідальних за елімінацію МБТ, сприяє розвитку вторинного імунодефіцитного стану [43, 45, 60, 54, 66]. Тривалий такий стан є однією з причин повільної регресії специфічних змін і збереження активності туберкульозного процесу, що призводить до розвитку хронічного специфічного процесу, значно ускладнює клінічний перебіг, сприяє виникненню деструкцій, а прогресування туберкульозу посилює імунонедостатність [68, 89]. Тому вивчення імуноного статусу у цих хворих має велике значення для вирішення питання доцільності включення в комплексне лікування патогенетичних засобів, які мають імуномодулюючу дію.

Процес взаємодії макрофагів з МБТ складний і до кінця не вивчений. З одного боку, туберкульозна інфекція приводить до подавлення мікробіцидної активності макрофагів, а з іншого, макрофаги здібні контролювати МБТ під впливом адекватної продукції цитокінів [86, 101, 108, 195, 214]. Встановлено, що надмірно високі рівні цитокінів сприяють виникненню імунопатологічних станів, а зниження їх продукції – порушенню механізмів клітинного протиінфекційного захисту [46, 59, 72, 107].

Як відомо, активація клітинної ланки імуноної системи відображає підвищення активності специфічного процесу при туберкульозі [78, 98, 181, 188, 197]. На сьогодні актуальності набуває вивчення рівня неоптерину (2-аміно-4-гідроксі-6-(D-еритро-1',2',3'-тригідроксипропіл)-птеридин), синтез якого призводить до активації моноцитів/макрофагів, стимулюючи клітинну ланку імунітету [16, 73, 126, 132, 152, 163].

В теперішній час дослідженню стану імунної системи шляхом вивчення цитокінового профілю приділяється достатньо уваги, оскільки цитокіни є тією системою, яка регулює весь комплекс захисних реакцій організму і приймає участь у розвитку запалення, а імунологічна дисрегуляція є причиною посилення патологічного процесу [68, 86, 89, 101, 108, 195, 214]. Проте дослідження стану цитокінового профілю у дітей хворих на туберкульоз нечисленні, а результати досліджень є суперечливими [10, 25, 46, 49, 54, 66, 141].

Одними з імунологічних показників при туберкульозі є імуноглобуліни (Ig) – це білки плазми, які синтезуються В-лімфоцитами та забезпечують специфічний імунологічний захист організму та є показниками гуморального імунітету [30, 48, 91, 183, 187].

Таким чином, вивчення імунного статусу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз дасть можливість визначити активність захворювання, спрогнозувати його перебіг з метою ранньої корекції виявлених порушень, визначити ефективність проведеного лікування. Тому існує необхідність глибокого вивчення у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз імунологічних змін зі встановленням взаємозв'язків між показниками цитокінового профілю, імуноглобулінів і активності специфічного процесу та їх впливу на перебіг туберкульозу.

Сучасні міжнародні стандарти [163, 174, 185, 205, 220, 221, 222], національні стандарти та протоколи лікування [81, 82, 83] дітей хворих на туберкульоз засновані на застосуванні лише антимікобактеріальної терапії (АМБТ) та не передбачають імунокоригуючої терапії імунологічних змін. АМБТ не стимулює захисні сили організму і не може забезпечити у всіх випадках повного видужання. У більшості пацієнтів в процесі ефективного лікування досягається нормалізація основних показників імунітету, але у частини хворих розвивається вторинний імунодефіцитний стан [31, 68, 89], що зумовлює доцільність подальших досліджень, спрямованих на обґрунтування застосування імуотропних препаратів з метою стимуляції захисних сил організму і

нормалізації змін імунологічного статусу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

Препарат азоксимеру бромід має імуномодулюючу дію, підвищує резистентність організму щодо різних інфекційних захворювань [56, 57, 105, 135]. В основі механізму імуномодулюючої дії препарату є пряма дія на фагоцитуючі клітини та природні кілери, а також стимуляція антитілоутворення [56]. Застосування цього препарату активує маноцитарно-макрофагальну систему, внаслідок чого відбувається підвищення міграції нейтрофілів у вогнище запалення, посилюється активність лізосомальних ферментів, підвищується здібність фагоцитів поглинати та вбивати мікробні тіла [51, 171]. При цьому препарат азоксимеру бромід не має впливу на нормальні показники імунної системи [56].

Разом з імуномодулюючою дією азоксимеру бромід чинить детоксикаційну та антиоксидантну дії, а також стабілізує мембрани клітин, що суттєво знижує їх чутливість до пошкоджуючої дії хіміотерапевтичних препаратів [8, 23]. Азоксимеру бромід відновлює імунітет при вторинних імунодефіцитних станах, що сприяє підвищенню ефективності і скороченню тривалості лікування [33, 85].

На сьогодні в Україні не досліджувалося застосування даного препарату у дітей хворих на туберкульоз. Включення імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексну терапію дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз дозволить не лише відновити імунологічну реактивність організму, а й зменшити інтоксикацію та активність специфічного процесу на тлі АМБТ, що дозволить проводити стандартну АМБТ без зміни схеми. Тому імуномодулятор азоксимеру броміду став препаратом вибору в проведенні даного дослідження.

Важливість вивчення цієї проблеми стало підставою для проведення даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами, грантами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету «Дослідження патогенетичних механізмів прогресування специфічного процесу, встановлення

критеріїв неефективного лікування та розробка своєчасної їх корекції у хворих на туберкульоз легень» (№ державної реєстрації 0116u005830).

**Мета дослідження:** обґрунтувати застосування у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні шляхом вивчення динаміки імунологічних змін та активності специфічного процесу.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз характер імунологічної реактивності організму та активність специфічного процесу з врахуванням показників цитокінового профілю, рівнів імуноглобулінів та неоптерину у сироватці крові на початку та в процесі антимікобактеріальної терапії.
2. Визначити найбільш інформативні діагностичні та прогностичні показники імунологічних змін у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.
3. Провести вивчення імунологічних змін та моніторинг активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз за даними показників цитокінового профілю, рівнів імуноглобулінів та неоптерину у сироватці крові на тлі застосування імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні.
4. Обґрунтувати доцільність застосування імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні шляхом вивчення впливу та ефективності імуномодулятора азоксимеру броміду спрямованого на корекцію імунологічних змін.

*Об'єкт дослідження:* нові випадки захворювання на туберкульоз.

*Предмет дослідження:* характер імунологічної реактивності організму у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз; діагностична та прогностична інформативність показників імунологічних змін; ефективність імуномодулятора азоксимеру броміду спрямованого на корекцію імунологічних

змін у комплексному лікуванні; моніторинг активності специфічного процесу на тлі застосування імунокоригуючої терапії.

**Методи дослідження:** загально-клінічні (вивчення скарг, збір анамнезу, огляд і фізикальне обстеження), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної порожнини в прямій (за показаннями в боковій) проєкціях, спіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини – за показаннями), мікробіологічні (виявлення МБТ у мокротинні методами мікроскопії мазка, Xpert® MTB/RIF і культуральними методами), імуноферментний аналіз (показники цитокінового профілю (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10), рівні показників Ig E, Ig A, Ig M та Ig G, рівень неоптерину), статистичні (використання статистичного пакету ліцензійної програми «Statistica, версія 13» (Copyright 1984-2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J)).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнено наукові дані стосовно особливостей характеру імунологічної реактивності організму та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз на початку лікування та по завершенню основного курсу антимікобактеріальної терапії. Встановлено найбільш інформативні діагностичні та прогностичні показники імунологічних змін та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. Обґрунтована доцільність застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтована доцільність застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз, що дозволяє підвищити ефективність лікування дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

Результати роботи впроваджені в практичну роботу дитячого відділення Комунального некомерційного підприємства «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» Запорізької обласної ради (КНП «ЗРФКЛДЦ» ЗОР), протитуберкульозних диспансерів міста Запоріжжя, КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» м.

Харків, КП «Криворізький протитуберкульозний диспансер» ДОР, у навчальний процес на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету, у навчальний процес на кафедрі фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету, у навчальний процес на кафедрі інфекційних хвороб, фтизіатрії і пульмонології Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет».

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем самостійно виконано патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел, визначено напрямки і обґрунтовано методи дослідження. Сумісно з науковим керівником, сформульовано мету, завдання та дизайн дослідження. Здобувачем самостійно проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих, аналіз, узагальнення та статистична обробка отриманих результатів. Сумісно з науковим керівником підготовлено результати дисертаційної роботи до публікацій та оприлюднення. Основні наукові положення і висновки, сформульовані сумісно із науковим керівником. В опублікованих у співавторстві наукових працях участь здобувача є визначальною.

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні результати дисертації оприлюднено на: конференції, присвяченій 95-річчю з дня заснування кафедри фтизіопульмонології ОНМедУ та 65-річчю з дня заснування її клінічної бази – КУ «Одеська обласна туберкульозна клінічна лікарня» (м. Одеса, 2017 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 2017 р.); The international scientific conference «SCIENCE AND LIFE» (Czech Republic, Karlovy Vary - Ukraine, Kyiv, 2017 y.); II International Scientific and Practical Conference «Modern Methodology of Science And Education» (Warsaw, Poland, 2018 y.); XXXIII Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації» (м. Переяслав-Хмельницький, 2018 р.); науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 2018 р.); обласній науково-практичній конференції «Надання протитуберкульозної

допомоги дітям в сучасних умовах» (м. Запоріжжя, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу» (м. Київ, 2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (м. Запоріжжя, 2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини» (м. Запоріжжя, 2019 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, із них: 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з яких 4 внесені до міжнародних наукометричних баз (Web of Science), 2 статті у зарубіжних журналах, 6 публікацій у матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 161 сторінці, ілюстрована 26 рисунками та 20 таблицями. Складається із анотації українською та англійською мовами, вступу, п'яти розділів (огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень), аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Список використаних джерел містить 161 найменування, із них 29 – кирилицею та 132 – латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### **1.1 Епідеміологічна ситуація з туберкульозу серед дитячого населення. Вікові прояви туберкульозу у дітей**

Одне з найпоширеніших інфекційних захворювань у світі – це туберкульоз, і майже третина населення земної кулі інфіковані мікобактерією туберкульозу [153]. В Україні з 1995 року вирує епідемія туберкульозу, яка не оминає і дитяче населення. Як відомо, дитяча захворюваність на туберкульоз, є прогностичним епідеміологічним показником загальної захворюваності [1, 92, 138, 147, 175, 182, 206].

За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України [75], в Україні за 2019 р. захворюваність на туберкульоз серед дітей віком 0–14 років зросла на 1,1% (з 8,9 до 9,0 на 100 000 дитячого населення), а серед підлітків (15–17 років) – на 5,3% (із 19,0 до 20,0 на 100 000 дітей).

У всьому світі за рік реєструється туберкульоз у близько 1 млн. дітей, серед яких у 200 тис. випадки завершуються летальним наслідком [158, 168, 216]. А діти хворі на туберкульоз (особливо у віці до 5 років) без адекватного лікування піддаються більш високому ризику смерті [106, 154, 169]. Ризик розвитку туберкульозу серед дітей, особливо немовлят та дітей раннього віку, дуже високий при близькому сімейному контакті у межах домогосподарства [125, 167, 173, 189, 203, 211].

Тільки у 2020 році в усьому світі на туберкульоз захворіли близько 10 мільйонів людей, із них 1,1 мільйона дітей [134].

На сьогодні серед інфекційних захворювань, туберкульоз у всьому світі є однією з причин смерті [130, 177, 180, 202, 213]. Одними з факторів несприятливого перебігу специфічного процесу та низької ефективності



антимікобактеріально терапії (АМБТ) є поява лікарської стійкості (ЛС) мікобактерії туберкульозу (МБТ) до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) та поєднаний перебіг туберкульозу з ВІЛ-інфекцією [27, 96, 110, 129, 137, 145, 196].

Dodd P. J. et al. [201] у своєму дослідженні провели оцінку смертності дітей від туберкульозу віком 0–14 років, окремо оцінивши цей показник у дітей віком до 5-ти років та старше 5-ти років. Проаналізувавши отримані дані, дослідники стверджують, що серед дітей віком до 5-ти років туберкульоз має вважатися основною причиною смерті, оскільки склала 80% серед цього контингенту. Також автори встановили, що основною причиною смерті від туберкульозу є відсутність належного лікування та поєднаний перебіг туберкульозу з ВІЛ-інфекцією.

Knight G. M. et al. [133] у своєму дослідженні довели, що носійство латентної туберкульозної інфекції з множинною лікарською стійкістю серед дітей віком до 15-ти років у 10 разів перевищує цей показник у дорослих, а така ситуація сприяє негативному прогнозу щодо ліквідації туберкульозу.

Аналіз літературних джерел щодо проявів туберкульозу у дітей у різних вікових категорія показав наступне. Провівши оцінку захворюваності на туберкульоз, Аксенова В. А. зі співавт. [1] встановили, що у дітей до 7-ми років переважає туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (ТБ ВГЛУ), а з ураженням легеневої паренхіми – у 9,2%. Визначено, що частка ураження легеневої тканини у дітей збільшується з віком: у дітей віком 7–14 років вона складає 29,1%, а у підлітків – 86,5%. При цьому, бактеріовиділення у дітей віком до 14-ти років діагностується у 5% випадків. Як і Dodd P. J. et al. [201], ці дослідники акцентують увагу на актуальності поєднаного перебігу туберкульозу з ВІЛ-інфекцією у дітей, що відбивається на ефективності діагностики та лікуванні туберкульозу.

Білогорцева О. І. [7] також вказує, що серед підлітків у переважній кількості (67%) діагностуються тяжкі та розповсюджені форми туберкульозу, у 40% випадків з бактеріовиділенням та у 32,9% – з наявністю деструктивного процесу в

легенях. Отримані дані вказують на погіршення структури клінічних форм туберкульозу серед підлітків.

Александрова Е. Н., Морозова Т. И. [2] встановили, що у 67,7% дітей віком 7–12 років діагностуються первинні форми туберкульозу (ТБ ВГЛУ та первинний туберкульозний комплекс), які у 28,6% випадків ускладнюються ексудативним плевритом. У дітей віком 12–14 років у 56,3% випадків діагностуються вторинні форми туберкульозу, серед яких переважає інфільтративна форма.

На переважання ТБ ВГЛУ у дітей віком 3–14 років вказують дані дослідження Губкиной М. Ф. зі співавт. [84].

За даними Поркулевич Н. И. зі співавт. [58], за останні 30 років визначається негативна тенденція до зростання захворюваності на туберкульоз серед контингенту дітей віком 0–3 років, а серед усіх дітей (0–14 років) – зростання частки вторинних форм туберкульозу (переважно інфільтративного), з ускладненнями та бактеріовиділенням.

Родионова Ю. Д. зі співавт. [70] вказують, що у дітей і підлітків лікарська стійкість МБТ до АМБП діагностується у кожного третього, а множинна лікарська стійкість (МЛС) – у кожного другого. На подібні дані вказують й Білогорцева О. І. зі співавт. [3]. Так, у дітей на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) віком 0–17 років із бактеріовиділенням ЛС до АМБП діагностується у 50% випадків.

Thomas T. A. [208] вказує, що основними факторами прогресування туберкульозу є вік та стан імунної системи. Дані роботи дослідниці вказують, що саме немовлята і діти молодшого віку мають найбільшу схильність до прогресування туберкульозу та розвитку тяжких дисемінованих процесів внаслідок вікових недоліків: активний розвиток організму та імунної системи дитини. При цьому авторка стверджує, що діти у віковій категорії 5–10 років піддаються найменшому ризику прогресування туберкульозу, а підлітки мають більш високий такий ризик.

Науковці Цыганкова Е. А. та Мордык А. В. [88] також досліджували вікові особливості клінічних проявів дитячого туберкульозу та отримали ідентичні дані,

описані вище. Так авторки встановили, що для дітей віком 0–3 років характерна легенева прогресуюча форма туберкульозу, яка схильна до швидкої генералізації та розвитку ускладнень. Самий сприятливий перебіг специфічного процесу дослідниці реєстрували у дітей віком 4–6 років, який характеризувався переважно ТБ ВГЛУ та з вкрай рідким бактеріовиділенням. У дітей віком 7–11 років реєструвалися переважно позалегенові форми туберкульозу (ТБ ВГЛУ), а серед легеневих форм – переважав первинний туберкульозний комплекс. Проте у цій віковій категорії мала місце висока частота розвитку ускладнень туберкульозу. У віковій групі 12–14 років переважали первинний туберкульозний комплекс, вогнищева та інфільтративна форми з високою частотою бактеріовиділення. У подальшому дослідженні [13] автори вказують на переважання частоти розвитку туберкульозу у дітей віком 0–3 років порівняно з іншими віковими категоріями, що підтверджує дані щодо частоти захворюваності дітей цієї вікової категорії, які описані вище.

Tahan T. T. et al. [198] виявили, що ризик захворювання туберкульозом може досягати 56% у дітей віком до 5 років під впливом ко-інфекцій, гельмінтів, малярії, хронічних вірусних інфекцій, живих атенуйованих вірусних вакцин та гіповітамінозу D.

Таким чином, епідеміологічна ситуація з туберкульозу серед дитячого населення на сьогодні є складною, що проявляється зростанням показників захворюваності на тлі низької ефективності АМБТ. Враховуючи вікові особливості перебігу специфічного процесу, у дітей віком до 5-ти років переважно діагностуються такі форми туберкульозу як ТБ ВГЛУ та дисемінована зі швидким прогресуванням і розвитком ускладнень захворювання. У підлітків діагностуються переважно вторинні форми туберкульозу із ураженням легеневої паренхіми.

## **1.2 Особливості імунітету у дітей різних вікових категорій. Актуальність дослідження різних класів імуноглобулінів та рівнів цитокінів у сироватці крові для оцінки стану імунної системи у дітей**

Дитяче населення є більш уразливою частиною населення, щодо захворюваності на туберкульоз, що пояснюється як анатомо-фізіологічними особливостями організму, так і станом імунної системи [44, 108, 131, 215].

Як відомо, захист організму від інфекційних агентів (у тому числі й МБТ) здійснюється клітинними і гуморальними факторами імунної системи [71, 97]. При цьому центральне місце займає імунологічна відповідь на МБТ, яка відіграє провідну роль у розвитку туберкульозу [143].

Імунітет – це спосіб захисту організму від чужорідних антигенів шляхом продукції антитіл [102]. Специфічний імунітет (гуморальний) реалізується через Т і В-лімфоцити [210]. В-лімфоцити продукують антитіла, які представлені класами імуноглобулінів (Ig) А, G, М, Е [91]. Набутий імунітет забезпечується Т-лімфоцитами [144].

Структура і функції імунітету формуються від народження і до завершення пубертатного періоду. У дітей і підлітків віком 0–17 років, на відміну від дорослих, триває постійне формування імунної системи і складається із 5 основних «критичних періодів» [22, 91], які треба враховувати не тільки для оцінки стану здоров'я дитини, а й для призначення адекватної імунокоригуючої терапії при захворюванні на туберкульоз:

1. Перший критичний період триває перші 28 діб від народження дитини. У цей період імунна система новонародженого знаходиться у «пасивному» стані, а імунітет забезпечується антитілами матері. У новонародженої дитини визначається дефіцит Т-хелперів-1 (Th1) з переважанням гуморальної ланки імунітету та гострої фази запалення, що проявляється значним підвищенням рівню ІЛ-6 на тлі низької продукції ІЛ-2, 12, 15. Тому цей період характеризується високою сприйнятливістю малюка до різних інфекційних захворювань та їх швидкою генералізацією.

2. Тривалість другого критичного періоду визначається з 3-го по 6-й місяці життя. Характеризується також недостатністю імунної системи, руйнуванням в організмі дитини антитіл матері, а імунна відповідь здійснюється за рахунок Ig M, не залишаючи імунологічної пам'яті.

3. Третій критичний період триває з 2-го по 3-й роки життя дитини. Імунітет характеризується первинною імунною відповіддю (синтез Ig M), місцевий імунітет залишається незрілим (синтез Ig A). Проте вже починається синтез Ig G.

4. На четвертий критичний період перепадає 6–7-ми річний вік дитини. Цей період характеризується на тлі нормальних показників Ig M та G ще недостатнім розвитком місцевого імунітету (низький синтез Ig A) та високим синтезом Ig E.

5. П'ятий критичний період проявляється у підлітковому віці: у дівчат у 12–13 років, у хлопців у 14–15 років. У цей період стимуляція секреції статевих гормонів призводить до пригнічення клітинної ланки імунної системи та стимуляції гуморальної. На цьому тлі спостерігається зниження рівню Ig E у сироватці крові.

Усі критичні періоди характеризуються високою чутливістю до інфекційних респіраторних захворювань [21, 193], у тому числі й до туберкульозу, які мають схильність до переходу у хронічний процес.

Як бачимо у дітей протягом перших 3-х років життя відбувається переорієнтація імунної відповіді з Th2 на Th1, який характерний для дорослих, що в свою чергу вказує на те, що саме діти до 3-х років найбільш сприйнятливі до туберкульозу.

Кожен із імуноглобулінів при цьому виконує свою функцію [187]. Так Ig A захищає слизові оболонки дітей. Він пов'язує мікроби і віруси безпосередньо в порожнині рота, в дихальних шляхах, травному тракті і не дає їм проникнути у внутрішні органи (легені, серце, печінка). Однак він не запам'ятовує віруси і мікроби, тобто не має імунологічної пам'яті, тому на кожне подальше надходження вірусів в організм виробляються свої антитіла.

У своїй роботі Бородулина Т. В. и др. [48], де представлено дослідження стану імунної системи у дітей віком 0–3 років встановили, що знижений рівень

секреторного IgA має прямий кореляційний зв'язок з масою тіла дитини, що призводить до порушення протиінфекційного захисту та високого ризику розвитку хронічних захворювань.

Ig M виробляється В-лімфоцитами у відповідь на першу появу патогену і теж не має імунологічної пам'яті. Однак при повторних зустрічах з однієї і тієї ж інфекцією антитіла класу M здатні запам'ятати мікроб. Ig G виробляються при появі вірусів, мікробів, алергенів. Ці патогени і запобігають розвитку інфекції. Причому Ig G реагують не тільки на новоприйняті бактерії, але і на ті мікроби і віруси, які циркулюють в крові тривалий час.

Ig E з'являються у відповідь на розмноження в організмі паразитів і контролюють розвиток алергічних реакцій. Літературні дані [30] свідчать про те, що у хворих на туберкульоз підвищений рівень Ig E у сироватці крові корелює із тяжкістю захворювання. При цьому Ig E стимулює активність Th2 клітин, пригнічуючи Th1 імунні відповідь.

За даними літератури [74], у дітей із хронічним бронхітом переважання гуморальної ланки імунітету проявляється різким підвищення рівня Ig M, а у дітей дошкільного віку ще й рівнів Ig A та G.

У своєму дослідженні Rohini K. et al. [183] виявили, що у хворих на туберкульоз визначається достовірне зростання рівнів IgA, IgM, IgE порівняно зі здоровими добровольцями. Дослідники такі зміни інтерпретують як гуморальну реакцію на МБТ, вказуючи на роль IgA, IgM, IgE як потенційних маркерів у діагностиці туберкульозу.

Результати дослідження Старшиновой А. А. зі співавт. [17] свідчать про те, що визначення рівнів ізотипів IgG3 и IgE має діагностичне значення у діагностиці активності туберкульозної інфекції. Так дослідники виявили, що низький рівень ізотипів IgG3 и IgE у дітей з латентною туберкульозною інфекцією свідчить про сприятливий прогноз щодо розвитку активного туберкульозу, а наростання їх рівнів – про несприятливу тенденцію щодо розвитку туберкульозу.

А Зоркальцева Е. Ю. та Кочкин А.В. [24], провівши дослідження рівнів IgA, IgM, IgG у дітей хворих на інфільтративний туберкульоз віком від 3-х до 14-ти

років виявили, що у дітей віком 5 років і старше при ускладненому перебігу специфічного процесу визначається дефект з боку Т-клітинної ланки імунної системи, а у дітей віком 3–4 роки, навпаки, гуморальної ланки. При цьому рівні IgA та IgG залишалися у межах вікової норми, а підвищення рівню IgM мало місце лише у ¼ пацієнтів.

Існують дані щодо сильної кореляції між рівнями IgA та IgG з мікобактеріальним навантаженням [139]. При цьому автори встановили, що у хворих на туберкульоз, які не отримували АМБТ, вміст IgA та IgG є значно вищим, ніж у пацієнтів, які отримують антимикобактеріальні препарати. Роботи інших авторів також свідчать про те, що саме підвищені рівні IgA та IgG є маркерами бактеріального навантаження [115, 178], а IgM не мав достовірної діагностичної значимості [115].

A Awoniyi Baumann D. O. et al. [116] виявили високу специфічність та чутливість IgA та IgG при проведенні диференціальної діагностики між латентною туберкульозною інфекцією та активним специфічним процесом. Також ці дослідники встановили, що пацієнти з високим рівнем IgG на початку лікування дуже повільно реагують на АМБТ.

Xiao J. N. et al. [117] досліджували відповідь IgA на ліпопротеїн Z (LppZ) у плазмі крові дітей хворих на туберкульоз та дітей з латентною туберкульозною інфекцією за допомогою аналізу ELISA. На основі отриманих результатів, дослідники вказують на високу інформативність даного тесту у діагностиці між активним туберкульозом та латентною туберкульозною інфекцією у дітей.

Результати дослідження Araujo Z. et al. [166] вказують, що у хворих на туберкульоз діагностується достовірно високий рівень IgE, що має негативний вплив на антимикобактеріальне лікування.

На сьогодні встановлено, що туберкульоз є інтерлейкін-залежним вторинним імунодефіцитним станом з дисбалансом функцій Th1 і Th2 типів імунної відповіді та відповідними змінами у цитокіновому профілі [43, 45, 54, 60, 66], оскільки цитокіни визначають диференціювання субпопуляцій Th1 і Th2

типів [78, 98, 181, 188, 197]: Th1 типу опосередковують реакції клітинної ланки імунної системи, а Th2 типу – гуморальної.

Цитокини – це група поліпептидних медіаторів, які приймають участь у формуванні та регуляції захисних реакцій організму [18, 19, 195]. Серед прозапальних цитокинів важливе значення мають фактор некрозу пухлин (TNF)- $\alpha$ , IL-1, 2, 6, 8, 12, які «протидіють» протизапальним цитокінам – IL-4, 10, 11, 13 [46, 59, 72, 107].

Під час дослідження ролі прозапальних та протизапальних цитокинів у патогенезі гострого респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених Перепелица С. А. зі співавт. [64] встановили, що у цього контингенту новонароджених існує баланс між прозапальними та протизапальними інтерлейкінами з достатньо зрілою імунною системою, що перешкоджає розвитку запального процесу на тлі гострого респіраторного дистрес-синдрому. При цьому найбільші зміни визначаються у рівні IL-6, експресія якого в біологічних рідинах варіабельна.

Встановлено, що клінічна картина, особливості перебігу та наслідки туберкульозу залежать від виразності дисбалансу між про- та протизапальними цитокінами [86, 101, 108, 195, 214].

У здорових дітей та підлітків віком 7–19 років концентрації цитокинів у сироватці крові асоціюються з віком та рівнем статевих стероїдів [90]. Так за даними авторів, у нормі по мірі статевого дозрівання концентрація IL-6 та  $1\beta$  має тенденцію до зниження незалежно від статі, рівень IL-2 підвищується у дівчат у період появи вторинних статевих ознак, рівень IL-4 поступово підвищується протягом усього пубертатного періоду та не залежить від статі, рівень IL-10 незначно підвищується на початку статевого дозрівання, незалежно від статі, та поступово нормалізується.

Результати дослідження Nascimento-Carvalho E. C. et al. [128] вказують, що у дітей у гострий період позагоспітальної пневмонії діагностується достовірне зростання рівня IL-6 у сироватці крові.



Перебіг туберкульозу супроводжується активацією В-лімфоцитів, що проявляється підвищеним синтезом імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів [1, 30]. На сьогодні також відомо, що В-лімфоцити мають цитокінпродукуючу активність, внаслідок чого можуть продукувати їх широкий спектр (IL-1, 4, 6, 12 та ін.) [54].

У новонароджених Т-клітини за своєю природою менш здатні диференціюватися в Т-клітини, які продукують IFN- $\gamma$  [141], внаслідок чого у інфікованих мікобактерією туберкульозу немовлят у 5-10 разів більше шансів захворіти на активний туберкульоз, ніж у дорослих, і у них частіше зустрічаються тяжкі та прогресуючі форми.

Встановлено, що поширений деструктивний туберкульоз легень незалежно від клінічної форми захворювання супроводжується вираженим кількісним переважанням В-лімфоцитів та напруженістю їх функціональної активності [41].

Seddon J. A. et al. [207] вказують, що імунологічна відповідь організму на МБТ залежить не лише від віку дитини, а ще й від статі. Так, у дівчаток визначається більша схильність до порушень в ланці Th2, що є причиною більш виразної запальної реакції. У хлопців спостерігається сильніший профіль Th1. Також автори зазначають, що глибокий вплив на імунну систему мають статеві гормони. Рецептори статевих гормонів виявлені в цитоплазмі Т-клітин, В-клітин, нейтрофілів і макрофагів. Тому дефіцит імунної відповіді Th1 у дітей до 2-х років сприяє розвитку локально прогресуючого і дисемінованого туберкульозу. І саме нейтрофілам відводиться провідна роль у розвитку протективного імунітету при туберкульозі.

Колобовникова Ю. В. зі співавт. [54] вивчаючи імунну відповідь при туберкульозі легень, яка супроводжується еозинофілією, встановили, що у якості прогностичного несприятливого фактору перебігу специфічного процесу необхідно розглядати наявність переважання активності гуморальної відповіді імунної системи, яка асоційована із еозинофілією.

Аналіз вмісту прозапальних цитокінів (IL-8, 1 $\beta$ ) у сироватці крові хворих дітей з респіраторними алергозами свідчить про пригнічення клітинних форм

захисту та активацію В-лімфоцитів у бік Th2 імунної відповіді, переключення синтезу імуноглобулінів на синтез IgE [55], що потребує відповідної корекції.

Дані аналізу літературних джерел групи авторів [66] вказують на те, що розвиток туберкульозу в першу чергу супроводжується синтезом Ig класу E, а уже потім Ig A та Ig M. При цьому підвищення рівню Ig E прямо корелює з тяжкістю туберкульозного процесу та ефективністю лікування, а підвищення рівнів IL-4 та Ig E необхідно використовувати як діагностичні критерії несприятливого перебігу специфічного процесу. Існують дані, що у дітей активація протизапального цитокіну IL-4 зумовлює ускладнений перебіг туберкульозу [66]. А гіперпродукція Ig A спостерігається у дітей старшого віку, хворих на туберкульоз з ускладненим перебігом [80].

Петренко В. І. зі спіавт. [43] за результатами власних досліджень вказують, що показники загальних Ig A та Ig M у дітей інфікованих МБТ суттєво не відрізнялися від показників здорових осіб. Паралельно з цим саме зростання рівню Ig M при інфікуванні МБТ необхідно вважати додатковим діагностичним критерієм, оскільки дітей, у яких було виявлено зростання цього Ig на тлі зниження рівню Ig G, склали групу ризику з несприятливим прогнозом перебігу інфікування мікобактерією туберкульозу. На думку авторів, тривале напруження імунної системи та перевантаження гуморальної імунної відповіді, створило сприятливі передумови для інфікування МБТ. Також дослідники встановили достовірну залежність зростання рівню Ig A від тривалості і масивності контакту дитини із індексним пацієнтом. Враховуючи отримані дані, автори вказують на необхідність застосування імунокорекції у дітей уже на етапі інфікування мікобактерією туберкульозу.

Інші автори [28, 53] вказують на те, що у дітей, хворих на активний туберкульоз визначається достовірне зростання рівню Ig G у сироватці крові та тенденція до зростання рівню Ig A, що вказує на посилення саме гуморальної ланки імунної системи.

У своєму дослідженні Мордык А. В. зі спіавт. [49] отримали дані, які свідчать про відсутність залежності змін показників специфічного імунітету у

різних вікових групах дітей і підлітків, хворих на туберкульоз, незалежно від його локалізації (легеневий чи позалегеневий процес). При цьому прояви активації гуморальної ланки імунітету у даної категорії досліджуваних проявлялися у кожного п'ятого пацієнта достовірним зростанням рівнів Ig G, A та M.

У дітей та підлітків уже при первинній туберкульозній інфекції визначається активація нейтрофілів, макрофагів, моноцитів та дендритних клітин, які продукують цитокіни, забезпечуючи імунну відповідь [6, 44, 165]. При цьому у дітей та підлітків, на відміну від дорослих, спостерігається недостатність Th1 відповіді імунної системи у відповідь на дію МБТ, а у новонароджених та дітей молодшого віку – схильність на цьому фоні розвивати відповідь Th2 типу, що характеризується швидким прогресуванням туберкульозного процесу та його генералізацією [6].

Подкопаева Т. Г. [52] встановила, що у дітей ранній період первинної туберкульозної інфекції характеризується достовірно низькими рівнями прозапального цитокіну IL-2 та Ig G, A, M.

Білогорцева О.І. зі співавт. [44] вказують, що для всіх дітей та підлітків, хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, характерними особливостями стану імунітету є нерізко виражене пригнічення фагоцитарної ланки, що є підставою для проведення відповідної імунокорегуючої терапії.

Результати дослідження M. de Martino et al. [140] свідчать про те, що високі рівні титрів антитіл корелюють з більш тяжким перебігом туберкульозу, а пасивна імунізація антитілами не забезпечує захисту. Пацієнти з порушеним механізмом вироблення антитіл і / або дефектом В-лімфоцитів не дуже схильні до ризику зараження туберкульозом.

Дані літератури [136, 218] щодо дослідження сприйнятливості до туберкульозу свідчать про те, що в лейкоцитарних антигенах (HLA), толл-подібних рецепторах (TLR), рецепторах вітаміну D, цитокінах були ідентифіковані різні генетичні поліморфізми, які модулюють імунну відповідь господаря на користь туберкульозної інфекції і прогресування захворювання.

Встановлено, що у дітей раннього і старшого віку на початку захворювання на туберкульоз рівні прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , 2 та TNF- $\alpha$  у сироватці крові достовірно підвищуються, в той час як рівень протизапального цитокіну IL-10 залишається у межах норми [46]. У дітей раннього віку з неускладненими формами туберкульозу активність Th1 клітинної відповіді виразніша, ніж при тяжкому перебігу. Дослідниками визначено, що на тлі АМБТ визначається тенденція до відновлення рівноваги в системі про- і протизапальних цитокінів, але жоден із цитокінових індексів не знизився до норми, що потребує додаткового призначення імунокорегуючої терапії.

На основі проведених досліджень Тарасова Л. Г. та Стрельцова Е. Н. [77] отримали дані, які свідчать про те, що при туберкульозі легень підвищення вмісту В-лімфоцитів супроводжується зниженням рівнів Ig G, A, M та підвищенням концентрації IL-10 у сироватці крові. При цьому, чим поширенішим є туберкульозний процес, тим глибшими є ці прояви.

Результати дослідження Вивчар И. С. та Залецкого Н. П. [10] свідчать про сильні кореляційні зв'язки між Ig M і Ig G, IL 1, 2, 10 у дітей, хворих на туберкульоз.

У літературі є повідомлення про рекомендацію використовувати у дітей, хворих на туберкульоз, для оцінки специфічного процесу комплекс імунологічних методів, в який входить визначення рівнів прозапальних цитокінів (IL-2, TNF- $\alpha$ ) та Ig G, M, оскільки саме ці показники достовірно перевищують норму [25].

Платонова І. Л. та ін. [34] вказують, що у підлітків, хворих на ЛС ТБ порівняно з хворими на чутливий туберкульоз діагностуються достовірно частіше тяжкі та гостропрогресуючі форми туберкульозу (казеозна пневмонія та дисемінований туберкульоз), а також більш виражені відхилення від показників норми в системі імунологічного захисту.

Піскур З. І. зі співавт. досліджували зміни про- та протизапальних цитонів у дітей хворих на туберкульоз раннього віку (до 3-х років) та старшого віку (16-17 років) [46]. Дослідники встановили, що у дітей цих вікових груп на початку захворювання відбувається активація клітинної ланки імунітету, що проявлялося

зростанням рівнів IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$  у сироватці крові. І на тлі застосування АМБТ через 3 місяці відбувається нормалізація цих показників.

Колосова А. Б. зі співавт. [42] вказують, що у хворих на туберкульоз цитокінопосередкована супресія Th1 імунної відповіді проявляється наступним: на тлі дефіциту IL-2 при інфільтративній формі специфічного процесу гіперсекрецією IL-10, а при дисемінованій - IL-4.

Nausch N. et al. [160] рекомендують у якості діагностичного тесту між латентною туберкульозною інфекцією і активним туберкульозом використовувати методи визначення концентрації інтерферону (INF)- $\gamma$  та IL-2.

А закордонні науковці [161] встановили, що у дітей в умовах високої циркуляції туберкульозу такі цитокіни як IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-13, IP-10, TNF- $\alpha$  та MIP-1 $\beta$  з високим рівнем чутливості та специфічності (99,7 % та 90,7 % відповідно), мають здатність виявити інфікування мікобактерією туберкульозу, а одночасна діагностика IL-2, IL-13 та IP-10 дає високу чутливість та високу прогностичну цінність негативного результату. Автори також вказують на високу прогностичну цінність відповідей на IL-1 $\alpha$  для виключення активного туберкульозу.

Встановлено, що продукція IL-17 пов'язана з імунним захистом тільки у дітей віком до 3 років із латентною туберкульозною інфекцією, схильних до високого ризику швидкого переходу в активну форму туберкульозу [95].

Для визначення активності запального процесу у дихальних шляхах науковцями рекомендується застосовувати дослідження в індукованому мокротинні рівнів про- (IL-8, 17, TNF- $\alpha$ ) та протизапальних цитокінів (IL-10) [15].

Існують дані щодо прямого зв'язку між клінічною і імунологічною ефективністю комплексного лікування хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень [87]. Так підвищена активація експресії гену IL-6 корелює із сповільненою динамікою розсмоктування інфільтратів у легеневій тканині і тривалим збереженням респіраторних симптомів у пацієнтів, експресії гену IL-2 пов'язана із обмеженим ураженням легеневої тканин, експресії гену IL-1 $\beta$  – зі зменшенням терміну усунення інтоксикаційного синдрому і респіраторних

скарг. На основі отриманих даних, автори рекомендують своєчасно визначати їх рівень з призначенням відповідної імунокорективної терапії на тлі АМБТ.

Кужко М. М. зі співавт. [14] вивчаючи цитокиновий профіль у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень встановили, що у цих хворих на початку лікування визначається активність Th1 імунної відповіді (підвищений рівень IL-2 та IFN- $\gamma$  у сироватці крові) зі зниженою активністю Th2 ланки (IL-4 та IL-10). А по завершенню інтенсивної фази АМБТ (через 2 місяці) уже діагностувалися зворотні зміни: активація Th2 імунної відповіді зі зниженням активності Th1 імунної відповіді.

Liu Q. Y. et al. [146] досліджували у хворих на туберкульоз легень, які знаходилися у відділенні інтенсивної терапії, запальні реакції шляхом вивчення рівнів цитокинового профілю у сироватці крові. Результати показали, що у хворих на тлі підвищеної кількості лімфоцитів, плазматичних клітин, гранулоцитів і моноцитів у крові визначалося достовірне зростання IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 та IL-4. А концентрації IL-2, IL-15 та IFN- $\gamma$  при цьому були достовірно зниженими.

Татарко С. В. [78] вказує на те, що за рівнем концентрації цитокінів у периферичній крові можна встановити фазу запалення – гостра чи хронічна. Так у міру хронізації запального процесу визначається зсув від переважання активації гуморальної ланки при гострому запаленні, до переважання активації клітинної ланки при хронічному процесі.

Про актуальність та діагностичну значимість визначення рівнів цитокінів (як прозапальних, так й протизапальних) при інфекційних захворюваннях для оцінки ступеня тяжкості і прогнозування перебігу захворювання свідчить наукова робота Притулина Ю. Г. зі співавт. [61]. Також автори акцентують увагу на тому, що ці показники необхідно обов'язково досліджувати у динаміці в процесі лікування з метою застосування своєчасної корекції виявлених змін.

У своєму аналізі літературних джерел Clifford V. et al. [113] вказують на діагностичну значимість для моніторингу АМБТ таких цитокінів як TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-10 и IL-12.

Провівши метааналіз сучасних даних Gutiérrez-González L.H. et al. [142] зробили наступний висновок, що правильні імунна діагностика, прогноз і використання потенційних імуномодуляторів в якості додаткових методів лікування туберкульозу відповідають індивідуальному лікуванню.

Namaei M. H. et al. [204] вказують, що підвищення рівня ІЛ-10 у сироватці крові під час лікування туберкульозу можна використовувати як показник чинника захисту від дисфункції легень.

Basu Roy R. et al. [215] вказують, що у дітей, хворих на туберкульоз, рівень регуляторних Т-лімфоцитів залишається достовірно вищим норми навіть після 6-ти місяців антимікобактеріальної терапії. А важливим маркером регуляторних Т-лімфоцитів є експресія на поверхні рецептора до ІЛ-2.

Результати дослідження Kumar N. P. et al. [119] демонструють 100% чутливість і 98-100% специфічність для комплексного одночасного визначення таких цитокінів як TNF $\alpha$ , ІЛ-2 та ІЛ-17А у диференціальній діагностиці між латентною туберкульозною інфекцією і активним туберкульозом. На основі цього автори рекомендують використовувати таку комбінацію цитокінів у якості точного біомаркери для діагностики туберкульозу у дітей. При цьому рівні TNF $\alpha$ , ІЛ-2 та ІЛ-17А значно знижуються на тлі антимікобактеріального лікування.

Druszczynska M. et al. [112] на основі отриманих результатів дослідження пропонують не лише у якості диференціальної діагностики між латентною туберкульозною інфекцією і активним туберкульозом, а й активності самого специфічного процесу використовувати панелі маркерів: а) ІЛ-17А, MMP-2, OPN, PTX-3; б) APRIL / TNFSF13, ІЛ-21, sCD40L, MMP-2 и ІЛ-8. При цьому, якщо концентрація показників панелі а) знижена, а панелі б) підвищена, то діагностують активний туберкульоз.

E. Chiappini et al. [172] встановили 100% чутливість та 81% специфічність аналізу ELISPOT на основі ІЛ-2 з антигеном AlaDH, що дозволяє диференціювати латентну туберкульозну інфекцію від активного туберкульозу.

Таким чином, враховуючи дані літературних джерел та особливості імунної системи, ризик захворювання дітей на туберкульоз залежить від віку: найбільшим

цей ризик є у дітей віком до 5-ти років та у період статевого дозрівання, при цьому визначається значне прогресування специфічного захворювання. Найменшим такий ризик спостерігається у дітей вікової категорії 5–10 років. Вікові особливості імунної системи зумовлюють підвищену чутливість до інфекційних захворювань, що необхідно враховувати як в діагностиці, так і лікуванні туберкульозу. А вивчення патогенетичних механізмів імунологічних змін у дітей хворих на туберкульоз є актуальним завданням дитячої фтизіатрії не лише для прогнозування перебігу та результату лікування захворювання, а також для своєчасного застосування імунокорекції.

Для цитокінів характерний складний характер функціонування, при якому продукція одного з них впливає на формування або прояв активності ряду інших. Дослідженню стану імунної системи шляхом вивчення цитокінового профілю у сироватці крові приділяється достатньо уваги, оскільки цитокіни є тією системою, яка регулює весь комплекс захисних реакцій організму, а імунологічна дисрегуляція є причиною посилення патологічного процесу. В наявній літературі дані дослідження стану цитокінового профілю у хворих дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в Україні нечисленні та вивчаються комплексно у різних поєднаннях цитокінів з іншими імунологічними показниками, і в деяких випадках суперечливі.

Тому для оцінки стану імунологічної реактивності організму, тяжкості та прогнозування перебігу захворювання є доцільним визначати концентрацію як про-, так і протизапальних цитокінів та імуноглобулінів у динаміці.

### **1.3 Актуальність дослідження показника неоптерину у дітей, хворих на туберкульоз**

Активация клітинної ланки імунітету відображає підвищення активності специфічного процесу при туберкульозі.

На сьогодні набув актуальності біомаркер – неоптерин (окислена форма 7,8-дигідронеоптерина: 2-аміно-4-гідроксі-6-(D-еритро-1',2',3'-тригідроксипропіл)-



птеридин) [16, 73, 126, 152]. Синтез неоптерину відбувається за рахунок активації моноцитів/макрофагів і є прямим продуктом активації клітинної ланки імунітету [122, 132, 163, 164, 224].

Роль неоптерину як біомаркера активності запального процесу початку, прогресування та наслідків різних захворювань на сьогодні доведена. Останнім часом неоптерин і 7,8-дигідронеоптерин використовують як індикатори активації імунної системи [149]. Показник неоптерину можна використовувати в якості додаткової діагностики та моніторингу терапії, для оцінки активації макрофагальних клітин.

Встановлено, що у дорослих рівень маркера імунної активації неоптерину залежить від віку, статі та індексу маси тіла [191], що автори пояснюють біологією, яка лежить в основі хронічної імунної активації, і гендерними відмінностями в захворюваності та смертності. Також у дітей і підлітків виявлено взаємозв'язок між неоптеринем сироватки крові та антропометричними та біохімічними параметрами незалежно від статі [199].

Існують дані, що метаболіти триптофану та неоптерину підвищені у дітей із бронхіальною астмою, вказуючи, що неоптерин приймає участь в імунній відповіді при астмі у дітей. Рекомендується застосовувати визначення його рівня у хворих на активний туберкульоз легень без бактеріовиділення та при позалегеневій локалізації специфічного процесу [194].

Неоптерин продукується і вивільняється макрофагами, активованими мікобактеріями туберкульозу, за допомогою стимуляції IFN- $\gamma$  [73, 109, 164]. Згодом неоптерин виділяється у плазму організму. Тому визначаючи його рівень, отримується інформація щодо стану клітинного імунітету. Виявлено, що у хворих на туберкульоз як чутливий (вперше виявлений та рецидиви), так і ЛС ТБ, рівні неоптерину у сироватці крові значно підвищуються. Також встановлена достовірна кореляційна залежність між позитивним результатом на неоптерин та клінічними симптомами туберкульозу.

За даними літератури [73], IL-2 має здатність посилювати дію неоптерину, а IL-4 інгібує генерацію неоптерину нестимульованими моноцитами.

Аналіз отриманих результатів дослідження G. B. Sigal et al. [103] дозволив виявити у дорослих хворих достовірну сильну залежність між рівнем неоптерину, тяжкістю туберкульозного процесу, 7-ми білками (у тому числі ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6) та ефективністю лікування. На залежність між рівнем неоптерину, тяжкістю туберкульозного процесу та ефективністю АМБТ у дорослих вказують й роботи багатьох інших дослідників [192, 121].

Wosiąga-Jasik M. et al. [184] досліджували роль ІЛ-6 і неоптерина в патогенезі герпетичного енцефаліту. Так дослідники виявили, що неоптерин з високою чутливістю та специфічністю дозволяє прогнозувати ризик смерті та тяжких неврологічних ускладнень енцефаліту. У спинномозковій рідині та сироватці крові визначалася достовірна односпрямована кореляцію між високими концентраціями неоптерину та ІЛ-6.

Використовувати визначення рівню неоптерину у діагностиці бактеріальної інфекції у дітей, яка супроводжується інтоксикаційним синдромом пропонують Pourakbari B. et al. [127].

В літературних джерелах існують дані щодо діагностичної цінності визначення концентрації неоптерину у плевральній рідині. Так встановлено, що у хворих на ексудативний плеврит рівень неоптерину в плевральній рідині виявляється достовірно високим [170].

Достовірність у діагностиці активного вперше діагностованого туберкульозу легень та позалегенового туберкульозу шляхом визначення концентрації неоптерину підтверджують і дослідження S. Salmanzadeh et al. [186].

Chen D. Y. et al. [123] провели оцінку клінічного застосування неоптерину для виявлення туберкульозу у хворих з ревматоїдним артритом з негативним результатом QuantiFERON-TB-Gold. Так у 85,7 % вказаних пацієнтів з високим рівнем неоптерину в плазмі туберкульоз розвився протягом річного періоду спостереження. Тому автори рекомендують використовувати показник неоптерину як діагностичний маркер діагностики туберкульозу у хворих з ревматоїдним артритом. І якщо концентрація неоптерину буде достовірно

високою. То рекомендують в цій категорії хворих застосовувати профілактичний курс латентної туберкульозної інфекції ізоніазидом.

Shady M. M. et al. [99] вказують, що сироватковий неоптерин можна використовувати у якості маркера для оцінки активності запального процесу (достовірно високий рівень неоптерину) та активації імунної системи (корелятивна залежність підвищення концентрації неоптерину зі зростанням рівнів прозапальних цитонів TNF- $\alpha$  і IL-6 в сироватці крові).

Liu Q. Y. et al. [146] встановили, що у хворих на туберкульоз легень, які отримують лікування в умовах відділення інтенсивної терапії, на тлі дисбалансу функцій Th1 і Th2 типів імунної відповіді діагностується достовірно висока концентрація неоптерину.

На цінність маркеру неоптерину в діагностиці позалегеневого туберкульозу вказують результати дослідження Goyal N. et al. [162], які вивчали неоптерин і маркери оксидативного стресу у хворих. Дослідники встановили достовірне зростання показників неоптерину та карбонілу білку (маркер оксидативного стресу) у хворих з позалегеневою локалізацією туберкульозу.

Існують дані щодо порівняння діагностичної цінності неоптерину та IFN- $\gamma$  / IL-2 при позалегеновому туберкульозі [111]. Так дослідники виявили достовірно вищі рівні IFN- $\gamma$ , IL-2 і неоптерину у пацієнтів з позитивною культурою МБТ з позалегеневим туберкульозом, порівняно із пацієнтами з негативним результатом культурального дослідження біологічного зразка. При цьому автори встановили позитивну кореляцію між IFN- $\gamma$  / IL-2 і неоптерином. І тому, оскільки хворі з позалегеневими формами туберкульозу не є бактеріовиділювачами, що створює великі труднощі в своєчасній постановці діагнозу туберкульозу, то застосування маркерів неоптерину та IFN- $\gamma$  / IL-2 для своєчасної діагностики позалегеневого туберкульозу має велику діагностичну цінність.

Встановлено, що визначення співвідношення неоптерин / креатиніну в сечі може кількісно визначити системний ефект IFN- $\gamma$  у пацієнтів з латентною туберкульозною інфекцією [118]. Так визначення співвідношення неоптерин / креатиніну в сечі достовірно вище у хворих з активним

туберкульозом, ніж у пацієнтів з латентною туберкульозною інфекцією, і тому може бути значущим провісником активного туберкульозу.

Доведено, що потенційними неінвазивними маркерами активного туберкульозу можуть бути підвищені рівні в сечі неоптерину, діацетилсперміну, сілової кислоти та N-ацетилгексозаміну [155].

Mdivnishvili N. et al. [157] встановили, що у гострому періоді респіраторного захворювання концентрація неоптерину висока, але після адекватного лікування вміст неоптерину швидко нормалізується. А після лікування висока концентрація неоптерину є фактором ризику розвитку ускладнень.

Sıralı C. et al. [124] виявили кореляційну односпрямовану залежність між зростанням рівнів IL-6, IL-12 та неоптерину у сироватці крові дітей, що свідчило про наявність субклінічного запалення.

Провівши огляд літературних джерел, Дудина К. Р. зі співавт. [38] рекомендують використовувати визначення рівню неоптерину для моніторингу динаміки перебігу різних інфекційних захворювань, у тому числі й туберкульозу, що дозволяє контролювати не лише тяжкість перебігу захворювання, але й ефективність антимікобактеріальної терапії.

Інші дослідники [39] встановили, що у хворих на інфільтративний туберкульоз легень підвищений рівень неоптерину не залежав як від розповсюженості специфічного процесу, так й від властивостей МТБ (масивності бактеріовиділення, наявності лікарської стійкості). І також як і інші автори [38, 122], рекомендують використовувати визначення рівню неоптерину в якості показника активності запального процесу та моніторингу ефективності лікування.

Провівши дослідження рівня неоптерину при різних формах туберкульозного процесу, Бердюгина О. В. і Ершова А. В. [5] також встановили, що рівень неоптерину при туберкульозі достовірно зростає, проте не залежить від клінічної форми та розповсюженості специфічного процесу.

Таким чином, визначення рівню неоптерину з метою діагностики активності специфічного процесу та моніторингу ефективності лікування у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз є актуальним.

#### **1.4 Необхідність та досвід застосування імунокоригуючої терапії у дітей, хворих на туберкульоз**

Сучасні міжнародні стандарти [163, 174, 185, 205, 220, 221, 222], національні стандарти та протоколи лікування [81, 82, 83] дітей хворих на туберкульоз засновані на застосуванні лише АМБТ та не передбачають імунокоригуючої терапії імунологічних змін. Антимікобактеріальна терапія не стимулює захисні сили організму і не може забезпечити у всіх випадках повного видужання. У більшості пацієнтів в процесі ефективного лікування досягається нормалізація основних показників імунітету, але у частини хворих розвивається вторинний імунодефіцитний стан [31, 68, 89], що зумовлює доцільність подальших досліджень, спрямованих на обґрунтування застосування імуотропних препаратів з метою стимуляції захисних сил організму і нормалізації змін імунологічного статусу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

Імуномодулятори це саме та група препаратів, які здатні неспецифічно стимулювати імунну систему для підвищення резистентності організму до патогенів [20, 29, 32, 76, 79, 93, 190].

При туберкульозу на сьогодні застосовуються різні імуотропні препарати у якості додаткової патогенетичної терапії [62, 68, 89].

Так Ильинская И. Ф. [31] вказує, що необхідність імунокорекції та її початок у хворих на туберкульоз легень має визначатися патогенетичним типом та ступенем виявленої у них імунологічної недостатності, а вибір імуномодулятора має залежати від характеру та ступеня тяжкості імунологічних змін.

Гурьева О. И. зі співавт. (2014) [62] досліджували вплив індуктора інтерферону неовіру у комплексній терапії на динаміку клініко-рентгенологічних та імунологічних проявів ЛС ТБ у підлітків. Дослідники встановили, що такий до лікування ЛС ТБ у підлітків дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок підвищення частоти припинення бактеріовиділення на 25 % та загоєння деструкцій на 34,5 %. Оцінюючи вплив включення неовірину до комплексного лікування на показники цитокінового профілю, встановлено, що рівень ІЛ-4 в сироватці крові практично не змінювався, проте визначалося достовірне зростання в сироватці крові в 1,2 рази рівню інтерферону (IFN)- $\gamma$  та зниження рівню фактору некрозу пухлин (TNF).

Препарат азоксимеру бромід має імуномодулюючу дію, підвищує резистентність організму щодо різних інфекційних захворювань [56, 57, 105, 135]. В основі механізму імуномодулюючої дії препарату є пряма дія на фагоцитуючі клітини та природні кілери, а також стимуляція антитілоутворення [56]. Застосування цього препарату активує маночитарно-макрофагальну систему внаслідок чого відбувається підвищення міграції нейтрофілів у вогнище запалення, посилюється активність лізосомальних ферментів, підвищується здібність фагоцитів поглинати та вбивати мікробні тіла [51, 171]. При цьому препарат азоксимеру бромід не має впливу на нормальні показники імунної системи [56].

Результати дослідження Toptygina A. et al. [209] вказують на нормалізацію балансу у регуляторній системі прозапальних до протизапальних цитокінів при застосуванні препарату азоксимеру броміду у дітей віком 1–2 роки, а Харламова Ф.С. зі співавт. [40] – у дітей віком від 3-х до 14-ти років при гострих захворюваннях верхніх дихальних шляхів.

На відновлення балансу між Th-1 та Th-2 типів імунної системи у результаті застосування препарату азоксимеру бромід у своїх дослідженнях вказують й інші автори [150, 151].

Разом з імуномодулюючою дією азоксимеру бромід чинить детоксикаційну та антиоксидантну дії, а також стабілізує мембрани клітин, що суттєво знижує їх

чутливість до пошкоджуючої дії хіміотерапевтичних препаратів [8, 23]. Азоксимеру бромід відновлює імунітет при вторинних імунодефіцитних станах, що сприяє підвищити ефективність і скоротити тривалість лікування [33, 85].

Враховуючи високу ефективність препарату азоксимеру бромід у якості імуномодулятора у комплексному лікуванні хронічних інфекційних захворювань, Петров Р.В. зі співавт. [56] обґрунтовано рекомендують його застосування у комплексній терапії одночасно із етіотропними препаратами, що достовірно підвищує загальну ефективність лікування і профілактику вторинних імунодефіцитних станів.

Булгакова В. А. [8] на основі отриманих результатів, додатково до рекомендацій запропонованих попереднім автором, пропонує застосовувати азоксимеру бромід в період реабілітації з метою профілактики інфекційних препаратів. При цьому Uchaikin V.F. [217] рекомендує застосовувати азоксимеру бромід для лікування і профілактики вірусних захворювань у дітей, починаючи з 3-х річного віку.

На сьогодні проведено дослідження дії препарату азоксимеру бромід у госпіталізованих хворих з COVID-19 [200]. Встановлено, що застосування препарату достовірно прискорює видужання цього контингенту хворих, не має жодних токсичних ефектів і добре переноситься пацієнтами при його введенні додатково до стандартної терапії. На гарну переносимість препарату азоксимеру бромід при гострих інфекційних і вірусних захворюваннях у дітей вказують й інші дослідники [40, 105, 179].

Garashchenko T. I. et al. [12, 120, вивчаючи дію препарату азоксимеру бромід у дітей віком від 1 до 12 років встановили, що застосування цього препарату дозволяє контролювати симптоми інтоксикації та зменшити тяжкість перебігу інфекційно-запального процесу.

Встановлено, що застосування препарату азоксимеру бромід у дітей віком від 3-х до 6-ти років дозволяє попередити розвиток ускладнень гострої респіраторної вірусної інфекції у вигляді вторинної бактеріальної інфекції [9].

Зарубина И. В. зі співавт. [65] вказують на високу достовірну протизапальну та імуномодулюючу активність у монотерапії пневмоній поєднаного застосування 2-х імуномодуляторів метапрот + поліоксидоній. При цьому така комбінація при бронхопневмонії експериментально достовірно підвищує тканинне дихання.

Встановлено, що у хворих з позагоспітальною пневмонією з нетяжким перебігом на тлі застосування імуномодулятора азоксимеру броміду визначається достовірне зниження концентрації біомаркерів гострої фази запалення та цитокінів у сироватці крові (С-реактивного білка, ІЛ-6 та фактору некрозу пухлин) на 13-у та 60-у добу [11]. Автори вказують на те, що така динаміка показників у сироватці крові є додатковою профілактикою післяпневмонічного фіброзу легеневої тканини.

Коровкина Е. С. і Костинов М. П. [35] обґрунтовуючи доцільність включення імунокорегуючої терапії до лікування позагоспітальних пневмоній, акцентують увагу на сьогоденну проблему у медицині таку як поява антибіотикорезистентних штамів, здатних не тільки спотворювати імунну відповідь, а й призводити до формування стійкості до патогенетичної терапії.

Результати даних Коровкина Е. С. і Костинов М. П. [35] є актуальними й для хворих на туберкульоз, оскільки на сьогодні хіміорезистентність туберкульозу є актуальною проблемою фтизіатрії [26].

Мезенцева Н. В. зі співавт. [50] вказують, що незважаючи на відсутність здатності імуномодуляторів прямої антимікробної дії, ця група препаратів посилює антимікробний ефект багатьох антимікобактеріальних препаратів, що сприяє підвищенню ефективності лікування хворих на інфільтративний туберкульоз легень.

Проведено аналіз літературних джерел щодо частоти та ефективності застосування препарату азоксимеру броміду у хворих на туберкульоз.

Так у хворих з прогресуючим перебігом фіброзно-кавернозного туберкульозу легень у дорослих [36] на тлі комплексного лікування із включенням імуномодулятора азоксимеру броміду через 1 міс після завершення прийому препарату визначалася достовірна позитивна динаміка: у показниках



імунного статусу (зниження рівнів Ig C, Ig M, Ig A у сироватці крові), у клінічно-рентгенологічних даних (зникнення симптомів інтоксикації та бронхопульмонального синдрому), у підвищенні частоти припинення бактеріовиділення до 75 %, у значному розсмоктуванні інфільтрації та зменшення розмірів деструкцій у 76,7 %.

Стаханов В. А. зі співавт. [63] результатами проведеного дослідження демонструють високу ефективність препарату азоксимеру броміду у дорослих хворих на туберкульоз органів дихання, яка проявлялася позитивною динамікою клінічних, рентгенологічних (позитивне вплив на процес розсмоктування інфільтрації та загоєння деструкцій у легеневій тканині), мікробіологічних (підвищення частоти припинення бактеріовиділення), інструментальних та імунологічних параметрів (через 1 місяць після закінчення курсу лікування визначалася достовірна нормалізація змінених показників клітинного та гуморального імунітету). Аналіз отриманих результатів дозволив зробити наступний висновок: рекомендувати включення препарату азоксимеру броміду до комплексного лікування у хворих на туберкульоз органів дихання.

У дітей і підлітків з латентною туберкульозною інфекцією [67] імунологічний ефект азоксимеру броміду проявляється у підвищенні рівня Т-клітин, активації фагоцитозу нейтрофілів та бактерицидності. Включення азоксимеру броміду у профілактичне лікування латентної туберкульозної інфекції показало більш високу ефективність терапії та скорочення термінів застосування АМБТ для профілактики туберкульозу.

Таким чином, найважливішим завдання дитячої фтизіатрії є підвищення ефективності лікування дітей хворих на туберкульоз, і в першу чергу, з новими випадками захворювання. Проведений огляд літературних джерел вказує на необхідність застосування у дітей та підлітків, хворих на туберкульоз, комплексної терапії, яка передбачає застосування на тлі АМБТ імунокорекції імунологічних змін організму.

На сьогодні дослідженню доцільності застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у дітей з різними інфекційними та вірусними

захворюваннями присвячено достатньо робіт. Але дослідженню ефективності застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у хворих на туберкульоз присвячено поодинокі роботи. Тому включення імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексну терапію дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз дозволить не лише відновити імунологічну реактивність організму, а й зменшити інтоксикацію та активність специфічного процесу на фоні АМБТ, що дозволить проводити стандартну терапію без зміни схеми. Тому імуномодулятор азоксимеру броміду став препаратом вибору в проведенні даного дослідження.

Важливість вивчення цієї проблеми стало підставою для проведення даного дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика дослідження та груп хворих

Для вивчення ефективності застосування імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні, спрямованій на корекцію змін імунологічної реактивності організму, проводилось рандомізоване контрольоване проспективне дослідження клінічних, лабораторних (імунологічні, біохімічні) та рентгенологічних особливостей специфічного процесу у 79 дітей з новими випадками захворювання на ТБ. Рандомізація полягала у включенні усіх без винятку пацієнтів, які поступали до дитячого відділення КНП «ЗРФКЛДЦ» ЗОР та відповідали критеріям включення/виключення.

Критерії включення пацієнтів в обстеження: нові випадки захворювання на ТБ, вік до 18 років, прихильність до лікування, згода батьків / опікунів в участі у дослідженні. До критеріїв виключення пацієнтів із обстеження відносили супутню патологію з боку інших органів і систем, відмова від участі у дослідженні.

У всіх дітей, які увійшли у дослідження, батьками була підписана інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Дослідження складалося із 3-х фрагментів.

Перший фрагмент дослідження проводився для:

- вивчення у дітей з новими випадками захворювання на ТБ характеру імунологічної реактивності організму за показниками цитокінового профілю (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10) і рівнями імуноглобулінів (Ig E, A, M, G);
- вивчення активності специфічного процесу за даними показника неоптерину;
- визначення найбільш інформативних діагностичних і прогностичних показників імунологічних змін.

Для досягнення цієї мети було сформовано 2 групи дослідження: основну групу спостереження склали 28 дітей з новими випадками захворювання на ТБ, у групу порівняння увійшли 30 практично здорових дітей. За віком та статтю групи були співставленні.

Другий фрагмент дослідження присвячено вивченню в процесі АМБТ (на початку АМБТ, по завершенню ІФ АМБТ та по завершенню ПФ АМБТ) у дітей основної групи спостереження (28 дітей з новими випадками захворювання на ТБ) імунологічних змін за показниками цитокінового профілю (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10) і рівнями імуноглобулінів (Ig E, A, M, G), та моніторингу активності специфічного процесу за даними показника неоптерину.

Третій фрагмент дослідження проводився для вивчення у дітей з новими випадками захворювання на ТБ впливу та ефективності застосування імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні. Показники імунологічної реактивності організму на тлі імунокорекції у комплексному лікуванні вивчалися на початку АМБТ та по завершенню ПФ АМБТ. Для цього у дослідження було включено 51 дитину з новими випадками захворювання на ТБ з імунологічними змінами, яких було розподілено на 2 групи: 26 хворих дітей, які у комплексному лікуванні на тлі АМБТ отримувати імуномодулятор азоксимеру бромід (основна група) та 25 хворих дітей, які отримувати лише АМБТ (контрольна група). Групи були ідентичні між собою віком, статтю, за призначеними режимами АМБТ та тяжкістю специфічного процесу.

### **2.1.1 Клінічна характеристика дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз першого фрагменту дослідження**

Усі діти основної групи раніше на ТБ не хворіли. Наявність контакту з хворими на ТБ встановлено у 14 дітей (50 %), із них у 5 (17,8 %) мав місце контакт з хворими на ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС ТБ). У всіх випадках контакт був у межах домогосподарства.

На момент надходження до стаціонару у всіх дітей основної групи визначалися позитивні реакції на проби Манту з 2 туберкуліновими одиницями (ТО) та з алергеном туберкульозним рекомбінантним (АТР) (рис. 2.1).

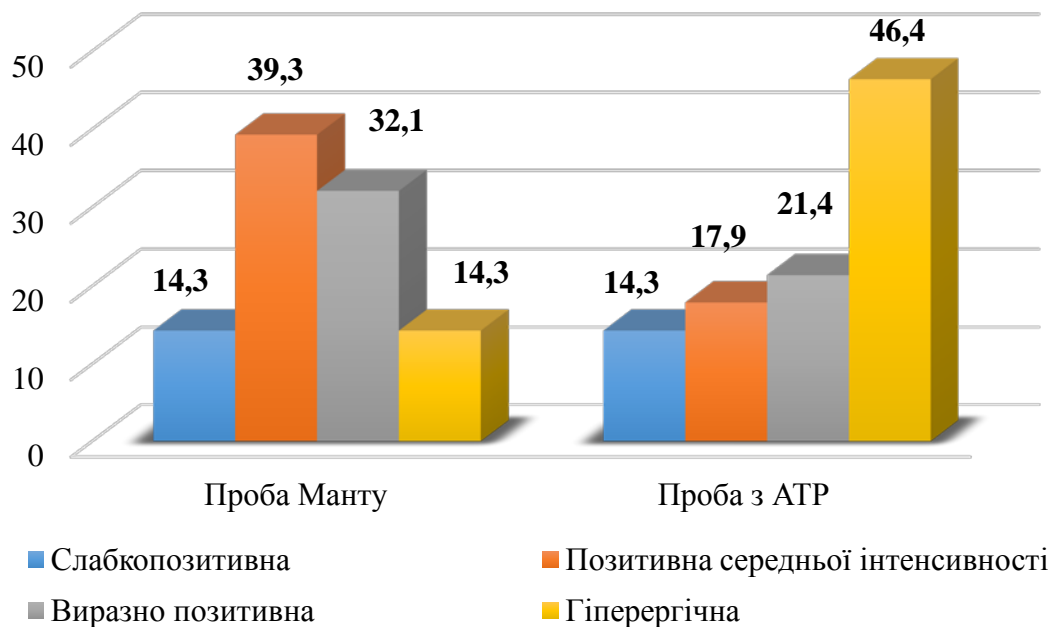


Рисунок 2.1 – Результати туберкулінових проб у дітей основної групи спостереження, %

Так реакція Манту була слабкопозитивною (папула розмірами 5-9 мм) у 4 дітей (14,3 %), позитивною середньої інтенсивності (10-14 мм) – у 11 (39,3 %), виразно позитивною (15-16 мм) – у 9 (32,1 %), гіперергічною (17 мм і більше) – у 4 (14,3 %). А реакція з АТР була слабкопозитивною у 4 дітей (14,3 %), позитивною середньої інтенсивності – у 5 (17,9 %), виразно позитивною – у 6 (21,4 %), гіперергічною – у 13 (46,4 %). Тому туберкулінова чутливість була розцінена як інфекційна алергія. У групі порівняння у всіх дітей реакція на пробу з АТР була негативною.

В основній групі спостереження протитуберкульозне щеплення вакциною БЦЖ проводилася 23 дітям (82,1 %), а 5 дітей (17,9 %) були не щепленими. Серед щеплених вакциною БЦЖ дітей у 1 дитини (3,6 %) був відсутній післявакцинальний знак, що свідчило про відсутність у нього післявакцинального імунітету. Про зниження імунітету до туберкульозної інфекції, створеного

вакциною БЦЖ, судили по слабо виразній місцевій реакції на її введення: розмір післявакцинального знаку до 5 мм. Така відповідь на вакцину БЦЖ була у 10 дітей з новими випадками захворювання на ТБ (35,7 %), а повноцінну післявакцинальну відповідь мали 12 дітей (42,8 %).

Таким чином, враховуючи дані щеплення вакциною БЦЖ, лише 42,8 % дітей з новими випадками захворювання на ТБ мали повноцінний імунітет до туберкульозної інфекції, 35,7 % - слабкий, а у 21,5 % - визначалась його відсутність на момент захворювання на ТБ.

6 дітей (21,3 %) мали скарги на загальну слабкість, із них 4 дітей (14,2 %) визначався кашель, а у 2-х (7,1 %) – біль у грудній клітці. Лише 5 дітей (17,8 %) поступили до відділення у середньо-тяжкому загальному стані, у інших 23 дітей (82,2 %) визначався задовільний загальний стан.

Мікрополіаденія діагностувалася у 18 дітей (64,3 %). Маса тіла була зниженою у 10 дітей (35,7 %). Аускультативно дихання було везикулярним у 14 дітей (50 %), а у інших 14 (50 %) – вислуховувалося жорстке дихання над ураженою ділянкою легень.

За показаннями, 11 дітям (39,3 %) була проведена фібробронхоскопія (ФБС), під час проведення якої у 6 осіб (21,3 %) виявлено інфільтративний ТБ бронхів, у 1 (3,6 %) – ТБ ВГЛУ та у 4 (14,2 %) – двобічний дифузний ендобронхіт (катаральний та гнійний).

Усім дітям основної групи спостереження було проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. Так у всіх 28 дітей діагностувалася гепетомегалія, із них у 18 дітей (64,3 %) – спленомегалія, а у 15 дітей (53,6 %) – виявлена деформація жовчного міхура.

Бактеріовиділення діагностовано у 13 дітей (46,4 %). При цьому, у 6 дітей (21,3 %) у тесті на медикаментозну чутливість (ТМЧ) культурально було отримано лікарську стійкість до МБТ: у 3-х дітей (10,7 %) діагностовано МЛС ТБ, у 1 (3,5 %) – полірезистентний ТБ та у 2-х (7,1 %) – ізоніазид-стійкий ТБ.

Деструктивний процес у легенях зареєстровано у 7 дітей (25 %). Обмежені форми ТБ без деструктивного процесу у легенях діагностувалися у 11 дітей

(39,3 %), середній вік яких складав  $5,7 \pm 1,5$  років, а розповсюджені – у 17 дітей (60,7 %), у тому числі з наявністю деструктивного процесу, – у двічі старших дітей із середнім віком  $12,5 \pm 1,3$  років. Серед обмежених форм діагностовано 5 випадків вогнищевого ТБ, 3 – первинного туберкульозного комплексу та 3 – туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (ТБ ВГЛУ). Серед розповсюджених: 15 – інфільтративна форма ТБ, 2 – дисемінований ТБ.

## 2.2 Методи обстеження

Усі стандартні дослідження дітям з новими випадками захворювання на ТБ проводилися у терміни, передбачені Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) [83]

1) загально-клінічне обстеження дітей: вивчення скарг, збір анамнезу, огляд і фізикальне обстеження;

2) рентгенологічне дослідження: рентгенографія органів грудної порожнини в прямій (за показаннями в боковій) проекціях, томографія легень – на початку ІФ АМБТ, по завершенню ІФ АМБТ (через 2 місяці лікування) та по завершенню ПФ АМБТ (через 6 місяців лікування); спіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини – за показаннями;

3) лабораторні методи дослідження: загальний аналіз крові; загальний аналіз сечі. Біохімічне дослідження крові: печінкові проби, визначення білкових фракцій сироватки крові методом електрофорезу з розподілом на ацетат-целюлозній плівці на фракції (визначення рівнів альбумінів і глобулінів ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), (%)). Дослідження проводились в клінічному та біохімічному відділах клініко-діагностичної лабораторії КНП «ЗРФКЛДЦ» ЗОР;

4) мікробіологічні (виявлення МБТ у мокротинні методом мікроскопії мазка, полімеразно-ланцюгової реакції (Xpert® MTB/RIF і культуральними методами). Посів мокротиння для виділення резистентних штамів МБТ (тест

медикаментозної чутливості – ТМЧ) проводили на рідкі живильні середовища в автоматизованій системі «ВАСТЕК-960» та на щільні середовища Левенштейна-Йенсена. Дослідження проводили в клінічному та бактеріологічному відділах клініко-діагностичної лабораторії КНП «ЗРФКЛДЦ» ЗОР.

Додатково, відповідно до поставлених завдань, на базі імунологічного відділу Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету – свідоцтво про технічну компетентність № 033/18, видане Головною організацією метрологічної служби ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет МОЗ України» 26.12.2018 р., чинне до 25.12.2023 р. проводили дослідження показників імунологічної реактивності у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу на приладді імуноферментний рідер Sirio S на початку ІФ АМБТ та по завершенню ПФ АМБТ (через 6 місяці лікування):

1) показники цитокінового профілю (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10) із застосуванням набору «Bender MedSystems GmbH» (Austria), (пкг/мл);

2) рівні показників Іg Е, Іg А, Іg М та Іg G із застосуванням наборів реактивів ТОВ НВЛ «Гранум» (Харків). Одиниці вимірювання: Іg Е (МОд/мл), Іg А, М, G (г/л);

3) рівень неоптерину із застосуванням набору «IBL International Hamburg» (Germany), (наномоль/л).

Оцінку діагностичної значимості показників проводили за допомогою розрахунку коефіцієнту діагностичної значимості (КДЗ) за формулою Земскова А. М. [47]:  $KDZ = (m_1^2 + m_2^2) / (M_2 - M_1)$ , де  $m_1$  – середньоквадратичне відхилення параметрів здорових осіб;  $m_2$  – середньоквадратичне відхилення параметрів у дітей з новими випадками захворювання на ТБ;  $M_1$  та  $M_2$  – середні значення показників, відповідно. Коефіцієнт, який мав значення до 1 вважався високоінформативним, у межах від 1,1 до 10 – середньоінформативним, більше 10 – низькоінформативним.



### 2.3 Методики терапії та оцінка ефективності лікування

У всіх дітей з новими випадками захворювання на ТБ проводилася АМБТ у відповідності до 1 категорії згідно Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.).

Для корекції імунологічних змін застосовували азоксимеру бромід (імуномодулятор): у дітей до 10-ти років внутрішньо по 6 мг двічі на добу, у дітей старше 10-ти років – по 12 мг двічі на добу; курс лікування – 14 днів.

Оцінку ефективності лікування проводили по завершенню ПФ АМБТ (через 6 місяців лікування) за наступними показниками:

- припинення бактеріовиділення (за мазком/культурою);
- розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях за даними рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини (РГ ОГП);
- деструкції у легенях (зникнення, регресія, збільшення, без змін) за даними РГ ОГП та середні терміни загоєння деструкцій;
- задовільна переносимість АМБТ;
- зникнення клінічних симптомів;
- нормалізація показників імунологічної реактивності організму: показники цитокінового профілю, показники імуноглобулінів.

Показаннями для призначення додаткового патогенетичного лікування у якості імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на ТБ було:

- згода батьків / опікунів на проведення даного лікування;
- наявність змін імунологічної реактивності організму за показниками цитокінового профілю (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) та імуноглобулінів (Ig E, A, M, G) у сироватці крові;
- наявність активності специфічного процесу за показником неоптерину в сироватці крові.

Переносимість антимікобактеріальних препаратів (АМБП) оцінювали за клініко-лабораторними даними. Переносимість режиму АМБТ вважали: задовільною: при незначних побічних явищах, що не потребувало відміни АМБП; незадовільною: при виникненні побічних явищ, що призводило до відміни АМБП.

## 2.4 Статистична обробка результатів дослідження

Результати дослідження оброблені на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «Statistica, версія 13» (Copyright 1984-2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J).

Описова статистика для кількісних змінних, що розподілені за нормальним розподілом, включала середнє значення ( $M$ ), похибку середнього значення ( $m$ ). Будували довірчий інтервал для середнього з довірчою ймовірністю 0,95 [37, 219].

Достовірність відмінностей порівнюваних величин визначали за  $t$ -критерієм Стьюдента. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро-Уїлка [148]. Коли параметри мали розподіл, що відрізняється від нормального, то описова статистика була надана у вигляді медіани з міжквартильним розмахом –  $Me$  ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ) [219]. Достовірність відмінностей порівнюваних величин визначали за Манна-Уїтні [100, 156]. Усі тести були двобічними. Статистично значущою вважали різницю за  $p < 0,05$ .

Встановлення зв'язку проводилось шляхом порівняння критеріїв  $\chi^2$  розрахункового (змінного) та  $\chi^2$  критичного (сталого), яке дорівнює 3,84 [4]. З метою виявлення взаємозв'язків між групами досліджуваних параметрів застосовували кореляційний аналіз шляхом обчислення рангових коефіцієнтів кореляції між кількісними ознаками Спірмена ( $r$ ) [104, 176].

Основні методики статистичного аналізу зібраних даних описані, представлені та проілюстровані таблицями та рисунками (гістограми, діаграми та ін.), що забезпечило основу для статистичних висновків [114, 219].

## РОЗДІЛ 3

### **ХАРАКТЕР ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ ТА АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ДІТЕЙ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ НА ПОЧАТКУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ**

Туберкульоз у дітей – це хронічний запальний процес, у якому імунологічні механізми займають одне з провідних місць у патогенезі захворювання. Тому вивчення показників імунологічної реактивності організму у дітей дає можливість визначити активність захворювання, спрогнозувати його перебіг з метою ранньої корекції виявлених порушень та визначити ефективність проведеної АМБТ.

Вивчення рівнів показників цитокінового профілю (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), імуноглобулінів (Ig E, A, M, G) та неоптерину у сироватці крові проведено у 28 дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз (ТБ), віком від 1 до 16 років (середній вік  $9,2 \pm 1,1$  років), які знаходилися на стаціонарному лікуванні у дитячому відділенні клінічної бази кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ в КНП «ЗРФКЛДЦ» ЗОР та склали основну групу. Дівчат було 16 (57,1 %), хлопців 12 (42,9 %). У групу порівняння увійшли 30 здорових дітей (щеплених вакциною БЦЖ, не інфікованих МБТ) віком від 1 до 16 років (середній вік  $8,9 \pm 1,0$  років). За віком та статтю групи порівняння були зіставлені.

#### **3.1 Цитокіновий профіль у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз**

На початку інтенсивної фази АМБТ (ІФ АМБТ) показники цитокінів у сироватці крові були у межах норми лише у 1 дитини (3,6 %) основної групи, у решти дітей визначалися достовірні зміни показників IL-6, IL-4 та IL-2 (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Вміст цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ, Ме (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Рівні цитокінів у сироватці крові, пкг/мл	Група порівняння, n=30	Основна група, n=28
ІЛ-6	1,58 (1,45; 1,78)	0,12 (0,08; 0,30)*
ІЛ-4	1,74 (1,54; 1,94)	0,56 (0,32; 0,72)*
ІЛ-2	0,30 (0,24; 0,35)	1,15 (0,81; 1,64)*
ІЛ-10	3,47 (2,88; 3,68)	1,66 (0,62; 3,24)

Примітка. \* - достовірна відмінність показника відносно групи порівняння (p<0,05).

Як свідчать отримані дані, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на тлі достовірного зниження вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4 у 3,1 рази (0,56 (0,32; 0,72) пкг/мл проти 1,74 (1,54; 1,94) пкг/мл, p<0,0001) та тенденції до зниження вмісту ІЛ-10 у 2 рази (1,66 (0,62; 3,24) пкг/мл проти 3,47 (2,88; 3,68) пкг/мл, p>0,05), визначалось достовірне підвищення вмісту прозапального цитокіну ІЛ-2 у 3,8 рази (1,15 (0,81; 1,64) пкг/мл проти 0,30 (0,24; 0,35) пкг/мл, p<0,03), що свідчило про активізацію Th1-типу імунної клітинної відповіді. На цьому тлі діагностовано достовірне зниження вмісту ІЛ-6 у 13,2 рази (0,12 (0,08; 0,30) пкг/мл проти 1,58 (1,45; 1,78) пкг/мл, p<0,0006).

Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем показника ІЛ-2 у сироватці крові і концентрацією ІЛ-10 (r=0,400; p<0,05) та однонаправлене зниження рівнів ІЛ-4 і ІЛ-10 (r=0,480; p<0,05).

Про стан балансу у регуляторній системі прозапальних до протизапальних цитокінів дозволили судити цитокінові коефіцієнти ІЛ-2/ІЛ-10, ум. од. та ІЛ-6/ІЛ-10, ум. од. (рис. 3.1).

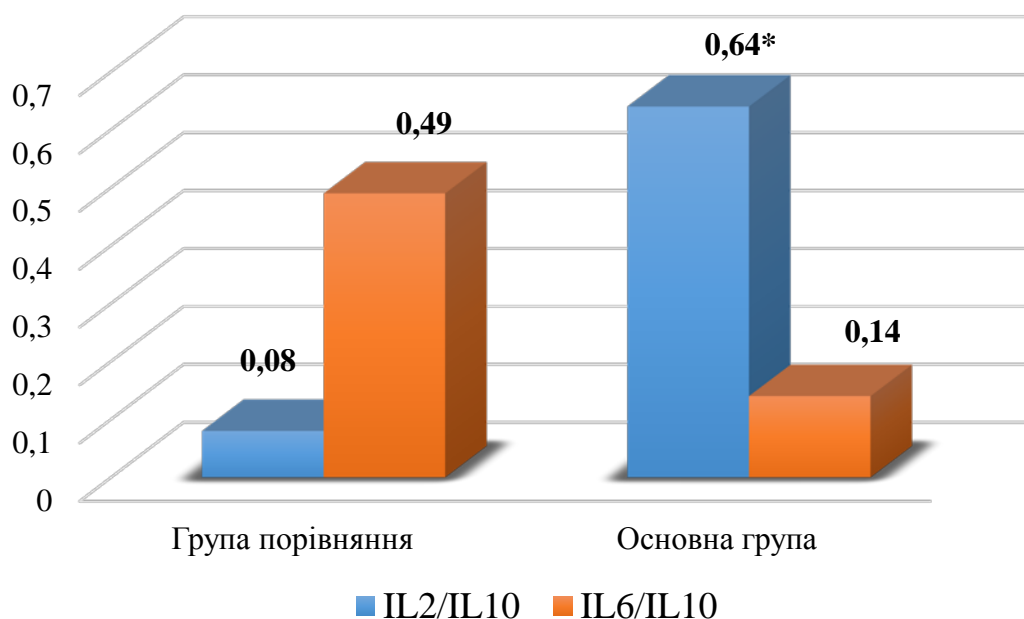


Рисунок 3.1 – Цитокінові коефіцієнти у дітей з новими випадками захворювання на початку ІФ АМБТ, ум. од.

Примітка. \* - достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Так, коефіцієнт IL-2/IL-10 був у дітей з новими випадками захворювання на ТБ у порівнянні зі здоровими особами достовірно вищим у 8 разів (0,64 (0,35; 2,09) ум. од. проти 0,08 (0,06; 0,11) ум. од.,  $p < 0,04$ ), що вказувало на дисбаланс цитокінів з переважанням продукції прозапального цитокіну – IL-2 та підтверджувало активізацію Th1-типу клітинної відповіді. Коефіцієнт IL-6/IL-10 у дітей з новими випадками захворювання на ТБ, хоча й був у 3,5 рази нижчим порівняно зі здоровими особами, проте достовірно не відрізнявся (0,14 (0,02; 0,42) ум. од. проти 0,49 (0,39; 0,54) ум. од.,  $p > 0,05$ ).

При цьому, у дітей основної групи встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем показника IL-2 у сироватці крові і виразністю місцевої реакції на щеплення вакциною БЦЖ ( $r = 0,402$ ;  $p < 0,05$ ). З іншими показниками цитокінового профілю достовірних кореляційних зв'язків між з виразністю місцевої реакції на щеплення вакциною БЦЖ не встановлено.

Проведено вивчення показників цитокінового профілю залежно від розповсюдженості специфічного процесу. Для цього групу дітей з новими

випадками захворювання на ТБ було розподілено на 2 групи: групу 1 склали 17 осіб з розповсюдженим туберкульозним процесом, групу 2 – 11 осіб з обмеженим процесом (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Вміст цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ залежно від розповсюженості специфічного процесу, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Рівні цитокінів у сироватці крові, пкг/мл	Група порівняння, n=30	Основна група (n=28)	
		Група 1, n=17	Група 2, n=11
ІЛ-6	1,58 (1,45; 1,78)	0,12 (0,10; 0,30)*	0,08 (0,04; 0,30)*
ІЛ-4	1,74 (1,54; 1,94)	0,52 (0,28; 0,68)*●	0,68 (0,56; 0,74)*
ІЛ-2	0,30 (0,24; 0,35)	1,18 (0,94; 1,60)*	1,02 (0,56; 1,68)*
ІЛ-10	3,47 (2,88; 3,68)	0,82 (0,48; 2,26)	1,80 (1,12; 4,22)

Примітки:

- \* - достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).
- - достовірна відмінність показника між групами 1 і 2 ( $p < 0,05$ ).

Як свідчать дані табл. 3.2, у групах 1 та 2 основної групи визначалися наступні достовірні зміни відносно групи порівняння. Концентрація ІЛ-2 у групі 1 була у 3,4 рази (1,18 (0,94; 1,60) проти 0,30 (0,24; 0,35) пкг/мл,  $p < 0,024$ ) рази вищою, ніж у групі порівняння, що недостовірно, проте у 1,2 рази вище, ніж у групі 2 (1,18 (0,94; 1,60) проти 1,02 (0,56; 1,68) пкг/мл), а групі 2 цей показник був у 3,4 рази вищим відносно групи порівняння (1,02 (0,56; 1,68) проти 0,30 (0,24; 0,35) пкг/мл,  $p < 0,0005$ ).

Концентрація ІЛ-6 в сироватці крові у групах 1 та 2 була достовірно нижчою у 13,2 та 19,7 рази відповідно, ніж у групі порівняння (0,12 (0,10; 0,30) та 0,08 (0,04; 0,30) проти 1,58 (1,45; 1,78) пкг/мл відповідно,  $p < 0,000001$  і  $p < 0,04$ , відповідно).

Рівень показника ІЛ-4 у групі 1 був достовірно нижчим як відносно групи порівняння (у 3,3 рази), так й групи 2 (у 1,3 рази) (0,52 (0,28; 0,68) проти 1,74

(1,54; 1,94) пкг/мл,  $p < 0,0000001$  і 0,68 (0,56; 0,74) пкг/мл,  $p < 0,0000001$ , відповідно).

Достовірної різниці у концентрації ІЛ-10 в сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ порівняно зі здоровими дітьми не встановлено. Проте як у групі 1, так й у групі 2 визначалася тенденція до зниження його концентрації порівняно з групою здорових дітей.

У дітей з новими випадками захворювання на ТБ для усіх показників цитокінового профілю було розраховано коефіцієнт діагностичної значимості (КДЗ). Встановлено, що КДЗ для показників ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-4 мали значення до 1 (0,52; -0,003 та -0,09, відповідно), що вказувало на високу інформативність. Інформативність показника ІЛ-10 була середньою, оскільки його КДЗ склав – 5,89.

Проведено аналіз цитокінових коефіцієнтів у дітей з новими випадками захворювання на початку ІФ АМБТ залежно від розповсюдженості специфічного процесу (рис. 3.2).

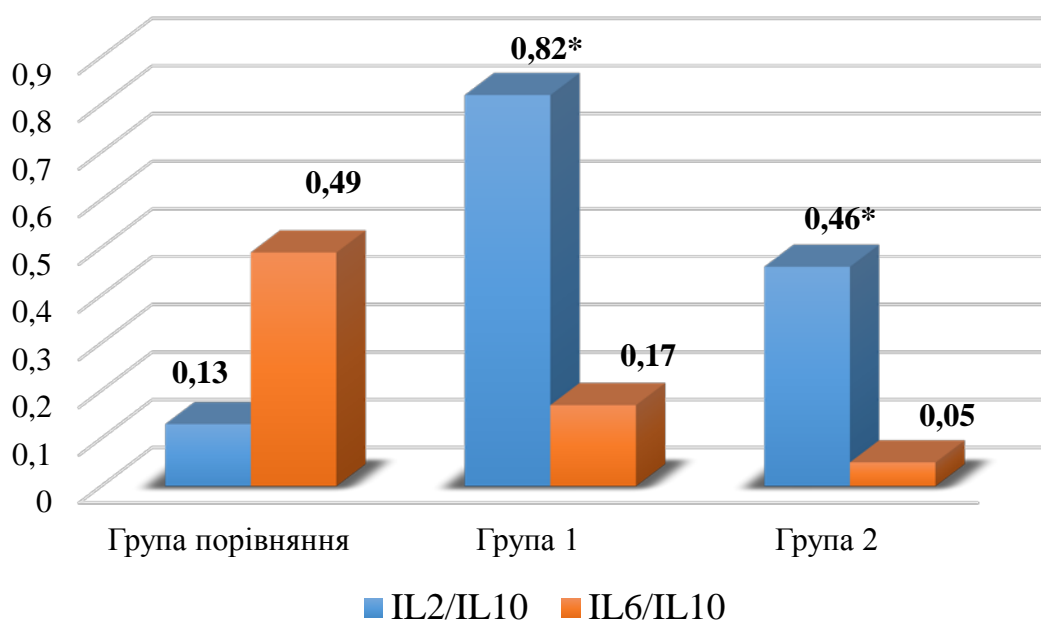


Рисунок 3.2 – Цитокінові коефіцієнти у дітей з новими випадками захворювання на початку ІФ АМБТ залежно від розповсюдженості специфічного процесу, ум. од.

Примітка. \* - достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Так у дітей групи 1 коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-10 у порівнянні зі здоровими особами був достовірно вищим у 6,3 рази (0,82 (0,48; 2,26) ум. од. проти 0,13 (0,06; 0,11) ум. од.,  $p < 0,01$ ), а у групі 2 – у 3,5 рази вищим, ніж у групі порівняння (0,46 (0,34; 0,74) ум. од. проти 0,13 (0,06; 0,11) ум. од.,  $p < 0,0000001$ ), що вказувало на дисбаланс цитокінів з переважанням продукції прозапального цитокіну – ІЛ-2 та підтверджувало активізацію Th1-типу клітинної відповіді. При цьому у групі 1 коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-10 був хоча й не достовірно, проте у 1,8 рази вищим порівняно з групою 2, що вказувало на більш виражений дисбаланс. Коефіцієнт ІЛ-6/ІЛ-10 у групах 1 і 2 достовірної різниці не мав як відносно групи порівняння, так й між собою. Так коефіцієнт ІЛ-6/ІЛ-10 мав наступні значення у групі 1 – (0,17 (0,03; 0,54) ум. од., у групі 2 – (0,05 (0,01; 0,30) ум. од. та у групі порівняння (0,49 (0,39; 0,54) ум. од.

Таким чином, не зважаючи на те, що за даними щеплення вакциною БЦЖ, 42,8 % дітей з новими випадками захворювання на ТБ мали повноцінний імунітет, на початку захворювання у 96,4 % випадків визначаються достовірні зміни показників цитокінового профілю. Особливостями змін цитокінового профілю у хворих дітей було достовірне: зниження вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4, підвищення вмісту прозапального цитокіну ІЛ-2, зниження вмісту ІЛ-6, кореляційна залежність між рівнями у сироватці крові ІЛ-2 і ІЛ-10, та однонаправлене зниження рівнів ІЛ-4 і ІЛ-10.

Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем показника ІЛ-2 у сироватці крові і виразністю місцевої реакції на щеплення вакциною БЦЖ ( $r=0,402$ ;  $p < 0,05$ ).

Отримані дані вказують на те, що у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ визначається активізація Th1-типу імунної клітинної відповіді (підвищення вмісту ІЛ-2 та дисбаланс цитокінів з переважанням його продукції у 19,6 разів), а специфічний процес не має активної запальної реакції, яка є причиною його прогресування (низький вміст ІЛ-6).



Діагностично значимими та високоінформативними для діагностики змін імунітету у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку лікування є визначення рівнів ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-4.

Отже, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку лікування діагностувався дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням Th1-типу клітинної відповіді, причому з розповсюдженим специфічним процесом у легенях він був достовірно більш виразнішим, ніж у дітей з обмеженим процесом.

### 3.2 Рівні імуноглобулінів Е, А, М, G у дітей з новими випадками захворювання на ТБ

При дослідженні рівнів загальних Іg Е, А, М, G у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ (табл. 3.3) достовірні зміни встановлені лише у показниках Іg Е та Іg А.

Таблиця 3.3 – Рівні загальних Іg Е, А, М, G у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ, Ме (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Рівні Іg у сироватці крові	Група порівняння, n=30	Основна група, n=28
Іg Е, (МОд/мл)	55,00 (35,00; 75,00)	79,86 (30,00; 130,87)*
Іg А, (г/л)	1,20 (0,70; 1,80)	1,53 (1,380; 1,83)*
Іg М, (г/л)	1,25 (0,80; 1,80)	1,08 (0,99; 1,27)
Іg G, (г/л)	7,25 (6,00; 9,00)	8,51 (7,66; 9,82)

Примітка. \* – достовірна відмінність по вмісту одного Іg у порівнянні з показником групи порівняння (p<0,05).

Так концентрація Іg Е у сироватці крові знаходилася у межах норми у 13 дітей (46,5 %), а у 15 дітей (53,5 %) був підвищеним. Середній рівень Іg Е достовірно перевищував вікову норму у 1,5 рази (p<0,03). Рівень Іg А був високим лише у 2 дітей (7,1 %), у 26 дітей (92,9 %) його концентрація у сироватці крові

знаходилася у межах вікової норми. Середній рівень Ig A перевищував вікову норму у 1,3 рази ( $p < 0,003$ ). Рівень Ig M у всіх 100 % випадків знаходилися у межах вікової норми. Рівень Ig G був зниженим у 1 пацієнта (7,1 %), а середній рівень його вмісту у сироватці крові не перевищував норму.

Встановлено, що у дітей з новими випадками захворювання на ТБ концентрації IgE та IgA у сироватці крові зростали однонаправлено, на що вказував прямий кореляційний зв'язок між зростанням їх рівнів ( $r = 0,430$ ;  $p < 0,05$ ).

Досліджено рівні загальних Ig E, A, M, G у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ залежно від розповсюдженості туберкульозу.

Підвищення рівню Ig E (рис. 3.3) діагностувалося у дітей з розповсюдженим процесом (група 1) по відношенню до групи порівняння у 1,5 рази (81,21 (30,79; 134,56) проти 55,00 (35,00; 75,00) МОд/мл;  $p < 0,003$ ).

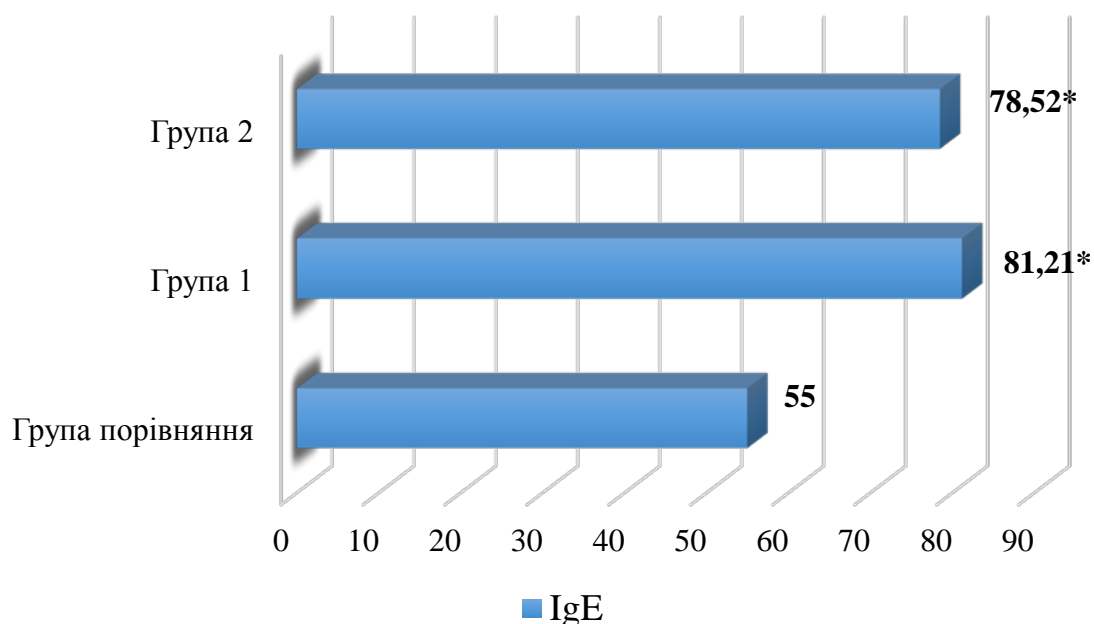


Рисунок 3.3 – Рівень Ig E у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ залежно від розповсюдженості специфічного процесу, МОд/мл.

Примітка. \* - достовірна відмінність показника у порівнянні з показником групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

У дітей з обмеженим специфічним процесом (група 2) концентрація Ig E у сироватці крові була у 1,4 рази вищою, ніж у здорових дітей (78,52 (29,21; 127,18) проти 55,00 (35,00; 75,00) МОд/мл;  $p < 0,003$ ).

При нормальних середніх показниках, рівень концентрації Ig G у сироватці крові (рис. 3.4) достовірно залежав від тяжкості туберкульозу, а саме, від його розповсюдженості та наявності деструктивного процесу. Так, при розповсюдженому туберкульозному процесі у порівнянні з обмеженим без деструкцій визначалося зростання його рівня у 1,2 рази (9,76 (8,32; 10,18) проти 7,99 (7,18; 8,42) г/л;  $p < 0,05$ ). Рівні Ig A та M не залежали від розповсюдженості та наявності деструктивного процесу.

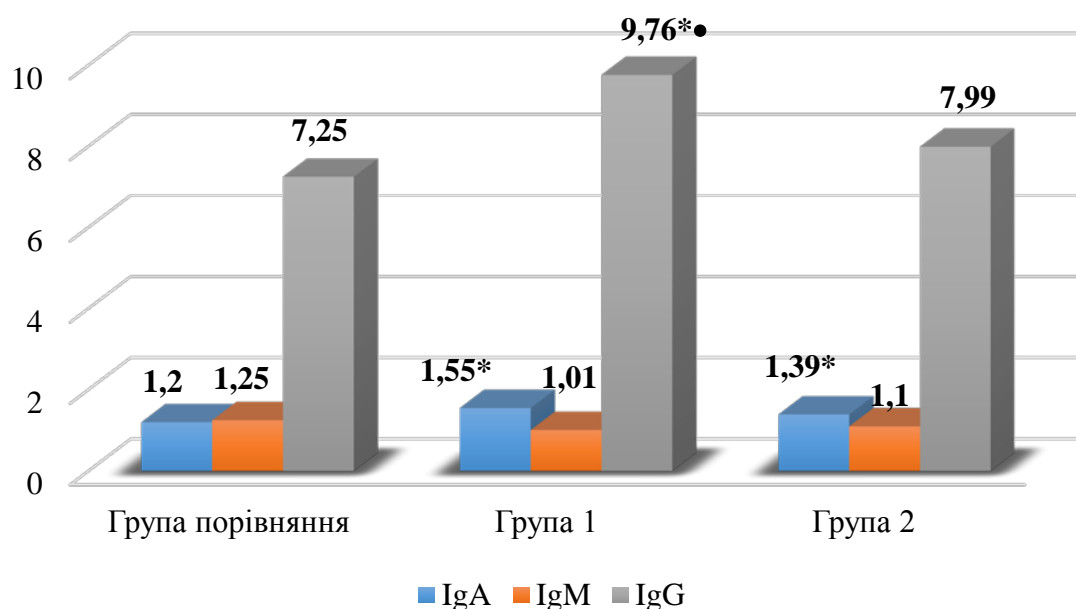


Рисунок 3.4 – Рівні загальних Ig A, M, G у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ залежно від розповсюдженості специфічного процесу, г/л.

Примітки:

- \*- достовірна відмінність по вмісту одного Ig у порівнянні з показником групи порівняння ( $p < 0,05$ );
- - достовірна відмінність по вмісту одного Ig між групами 1 і 2 ( $p < 0,05$ ).

Так рівень Ig A достовірно був вищим у групах 1 та 2 відносно групи порівняння у 1,3 рази і 1,2 рази, відповідно (1,55 (1,48; 1,85) г/л;  $p < 0,006$  і 1,39 (1,27; 1,80) г/л;  $p < 0,03$  проти 1,20 (0,70; 1,80) г/л, відповідно). Рівень концентрації

Ig M у групах 1 та 2 достовірно не відрізнявся від показника групи порівняння: 1,01 (0,96; 1,23) г/л та 1,10 (1,05; 1,36) г/л проти 1,25 (0,80; 1,80) г/л, відповідно.

При розповсюдженому специфічному процесі виявлено прямі кореляційні зв'язки між рівнями IgE та IgA ( $r=0,365$ ;  $p<0,025$ ), IgA та IgM ( $r=0,382$ ;  $p<0,025$ ), IgM та Ig G ( $r=0,484$ ;  $p<0,01$ ). При обмеженому туберкульозному процесі без деструкцій визначалися прямі кореляційні зв'язки лише між рівнями IgA та IgM ( $r=0,448$ ;  $p<0,01$ ).

У дітей з новими випадками захворювання на ТБ для усіх показників Ig було розраховано КДЗ. Встановлено, що КДЗ для показників Ig A, M та G мали значення до 1,0 (0,05; -0,08 та 0,94, відповідно), що вказувало на їх високу інформативність для діагностики. Інформативність показника Ig E була середньою, оскільки його КДЗ склало 14,9.

При вивченні кореляційних зв'язків між рівнями вмісту Ig в сироватці крові з розмірами післявакцинальних знаків БЦЖ у вакцинованих дітей з новими випадками захворювання на ТБ, встановлена пряма кореляційна залежність між розміром післявакцинального знаку і рівнем Ig E ( $r=0,670$ ;  $p<0,001$ ).

Оскільки фракція  $\gamma$ -глобулінів містить IgG, IgA, IgM, IgE, було проведено аналіз показників білкових фракцій (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Концентрація білкових фракцій у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ ( $M \pm m$ )

Показник, %	Група порівняння (n=30)	Основна група (n=28)
Альбуміни	40,93 $\pm$ 0,7	61,91 $\pm$ 1,7*
$\alpha_1$ -глобуліни	3,68 $\pm$ 0,2	3,79 $\pm$ 0,3
$\alpha_2$ -глобуліни	8,05 $\pm$ 0,1	8,43 $\pm$ 1,3
$\beta$ -глобуліни	7,36 $\pm$ 0,2	11,43 $\pm$ 0,7*
$\gamma$ -глобуліни	11,42 $\pm$ 0,7	15,64 $\pm$ 1,0*

Примітка. \* – достовірна відмінність показника у порівнянні з показником групи здорових дітей ( $p<0,05$ ).

Встановлено, що у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ визначалося підвищення у 1,5 рази рівня альбумінів у порівнянні зі здоровими особами ( $61,91 \pm 1,7$  проти  $40,93 \pm 0,7$ ;  $p < 0,05$ ). При цьому, високий рівень альбуміну діагностувався у 26 дітей (92,8 %) основної групи. На цьому тлі визначалося підвищення рівнів білків глобулінової фракції за рахунок  $\beta$  та  $\gamma$ -глобулінів у 1,5 ( $11,43 \pm 0,7$  проти  $7,36 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ) і 1,3 рази ( $15,64 \pm 1,0$  проти  $11,42 \pm 0,7$ ;  $p < 0,05$ ), відповідно, яке зареєстровано у 19 пацієнтів (67,8 %). Рівні  $\alpha_1$  та  $\alpha_2$ -глобулінів знаходилися у межах вікової норми, що свідчило про низьку активність специфічного запального процесу у дітей на початку лікування. У 14 дітей (50 %) визначався знижений рівень  $\alpha_2$ -глобулінів.

При аналізі змінених рівнів білкових фракцій у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ залежно від розповсюдженості туберкульозу (табл. 3.5) встановлено наступне.

Таблиця 3.5 – Концентрація білкових фракцій у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ залежно від розповсюдженості туберкульозу, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показник, %	Розповсюдженість туберкульозу	
	Група 1 (n=17)	Група 2 (n=11)
Альбуміни	51,20 (51,50; 64,20)*	66,70 (64,30; 70,90)
$\alpha_1$ -глобуліни	4,81 (3,20; 5,90)*	3,20 (2,10; 4,50)
$\alpha_2$ -глобуліни	9,80 (6,80; 9,60)	6,50 (5,30; 6,90)
$\beta$ -глобуліни	12,80 (9,80; 16,80)*	9,70 (7,90; 11,30)
$\gamma$ -глобуліни	18,0 (14,50; 19,70)*	10,30 (8,60; 12,80)

Примітка. \* – відмінність показника між групами ( $p < 0,05$ ).

У дітей з розповсюдженим специфічним процесом з наявністю деструкцій спостерігалось наростання диспротеїнемії, яка проявлялася зниженням рівню альбуміну у 1,3 рази ( $51,20 (51,50; 64,20) \%$  проти  $66,70 (64,30; 70,90) \%$ ;  $p < 0,02$ )

та зростанням рівнів  $\beta$  та  $\gamma$ -глобулінів у 1,3 і 1,2 рази, відповідно (12,80 (9,80; 16,80) % проти 9,70 (7,90; 11,30) і 18,00 (14,50; 19,70) % проти 10,30 (8,60; 12,80) %;  $p < 0,05$ , відповідно). На цьому тлі визначалося наростання активності запального специфічного процесу, на що вказувало зростання рівня  $\alpha_1$ -глобуліну у 1,5 рази (4,81 (3,20; 5,90) % проти 3,20 (2,10; 4,50) %;  $p < 0,05$ ).

Для усіх показників білкових фракцій у дітей з новими випадками захворювання на ТБ також було розраховано КДЗ. Встановлено, що КДЗ для показників альбуміни,  $\beta$  та  $\gamma$ -глобулінів мали значення до 1,0 (0,16; 0,13 та 0,37, відповідно), що вказувало на їх високу інформативність для діагностики. Інформативність показників  $\alpha_1$  та  $\alpha_2$ -глобулінів була середньою, оскільки їх КДЗ складало 1,11 та 4,49, відповідно.

Вивчення кореляційних зв'язків між рівнями вмісту Ig з показниками білкових фракцій (табл. 3.6) дозволило встановити, що у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ зниження рівня альбумінів пов'язано зі зростанням рівнів вмісту Ig E, A та G. Зростання рівнів  $\beta$ -глобулінів пов'язано зі зростанням рівнів вмісту Ig A та G, а  $\gamma$ -глобулінів – Ig E, M та G.

Таблиця 3.6 – Кореляційні зв'язки між рівнями вмісту Ig з показниками білкових фракцій у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ

Показники білкових фракцій	Показники Ig							
	Ig E		Ig A		Ig M		Ig G	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Альбуміни	-0,386	<0,05	-0,486	<0,01	-0,355	>0,05	-0,619	<0,001
$\alpha_1$ -глобуліни	0,08	>0,05	0,336	>0,05	-0,167	>0,05	0,318	>0,05
$\alpha_2$ -глобуліни	-0,107	>0,05	0,246	>0,05	0,08	>0,05	0,098	>0,05
$\beta$ -глобуліни	0,200	>0,05	0,524	<0,01	0,284	>0,05	0,481	<0,01
$\gamma$ -глобуліни	0,384	<0,05	0,233	>0,05	0,399	<0,05	0,393	<0,05

Таким чином, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ визначається достовірне зростання рівнів Ig E та A у 2,1 та 1,3 рази,

відповідно. При наростанні розповсюдженості специфічного процесу та появи деструкцій спостерігається достовірне зростання рівню Ig G у 1,2 рази. При розповсюдженому процесі встановлені прямі кореляційні зв'язки рівнів IgE та IgA, IgA та IgM, IgM та Ig G, а при обмеженому – між IgA та IgM.

Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між розміром післявакцинального знаку БЦЖ і вмістом Ig E, що може бути прогностичним фактором у оцінці післявакцинального імунітету.

У дітей визначалася активація клітинної ланки імунної системи, про що свідчило достовірне підвищення у 1,5 рази рівня альбумінів, на тлі низької активності специфічного запального процесу (рівні  $\alpha_1$  та  $\alpha_2$ -глобулінів знаходилися у межах вікової норми). При цьому, при наростанні розповсюдженості специфічного процесу та появи деструкцій спостерігалось достовірне наростання диспротеїнемії (зниження рівню альбуміну у 1,3 рази та зростанням рівнів  $\beta$  та  $\gamma$ -глобулінів у 1,3 рази і 1,2 рази, відповідно) та активності запального специфічного процесу (зростання рівня  $\alpha_1$ -глобуліну у 1,5 рази).

Зниження рівня альбумінів пов'язано зі зростанням рівнів Ig E, A та G, зростання рівнів  $\beta$ -глобулінів пов'язано зі зростанням рівнів Ig A та G, а  $\gamma$ -глобулінів – Ig E, M та G.

Діагностично значимими та високоінформативними для діагностики змін імунітету у дітей з новими випадками захворювання на ТБ є рівень вмісту Ig A, M та G, а серед показників білкових фракцій – альбуміни,  $\beta$  та  $\gamma$ -глобуліни.

### **3.3 Активність специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на ТБ**

Найважливішим завдання дитячої фтизіатрії є підвищення ефективності антимікобактеріальної терапії, яке залежить від багатьох факторів, у тому числі й від певних змін імунологічного статусу та активності специфічного процесу.

На сьогодні встановлено, що пригнічення функціональної активності імунокомпетентних клітин сприяє розвитку вторинного імунодефіцитного стану

[68, 89, 31]. Тривалий такий стан є однією з причин повільної регресії специфічних змін і збереження активності специфічного процесу, що значно ускладнює клінічний перебіг туберкульозу, посилюючи імунну недостатність.

Активация клітинної ланки імунної системи відображає підвищення активності специфічного процесу при туберкульозі [194]. Тому на сьогодні актуальності набуває вивчення рівня неоптерину (2-аміно-4-гідроксі-6-(D-еритро-1',2',3'-тригідроксипропіл)-птеридин), синтез якого призводить до активації моноцитів/макрофагів, стимулюючи Th1-тип клітинної відповіді імунітету, і як наслідок підвищення активності специфічного процесу [132, 163, 224, 164].

Сучасні стандарти та протоколи лікування дітей хворих на туберкульоз в Україні засновані на застосуванні лише антимікобактеріальної терапії та не передбачають застосування імунокоригуючої терапії імунологічних змін, що сприяє усуненню активності специфічного процесу на тлі клінічного видужання пацієнта [83, 81, 82].

Антимікобактеріальна терапія не стимулює захисні сили організму і не може забезпечити у всіх випадках повного видужання. У більшості пацієнтів в процесі ефективного лікування досягається нормалізація основних показників імунітету, але у частини хворих розвивається вторинний імунодефіцитний стан, що зумовлює доцільність подальших досліджень, направлених на обґрунтування застосування імуотропних препаратів з метою стимуляції захисних сил організму, нормалізації змін імунологічного статусу та усуненню активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на ТБ.

Встановлено, що у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку АМБТ рівень неоптерину у сироватці крові (рис. 3.5) був достовірно вищим у 2,2 рази у порівнянні зі здоровими особами: 9,01 (7,26; 13,44) нмоль/л проти 4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л ( $p < 0,00001$ ).

Рівень неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ залежно від розповсюдженості специфічного процесу представлено на рис. 3.6.



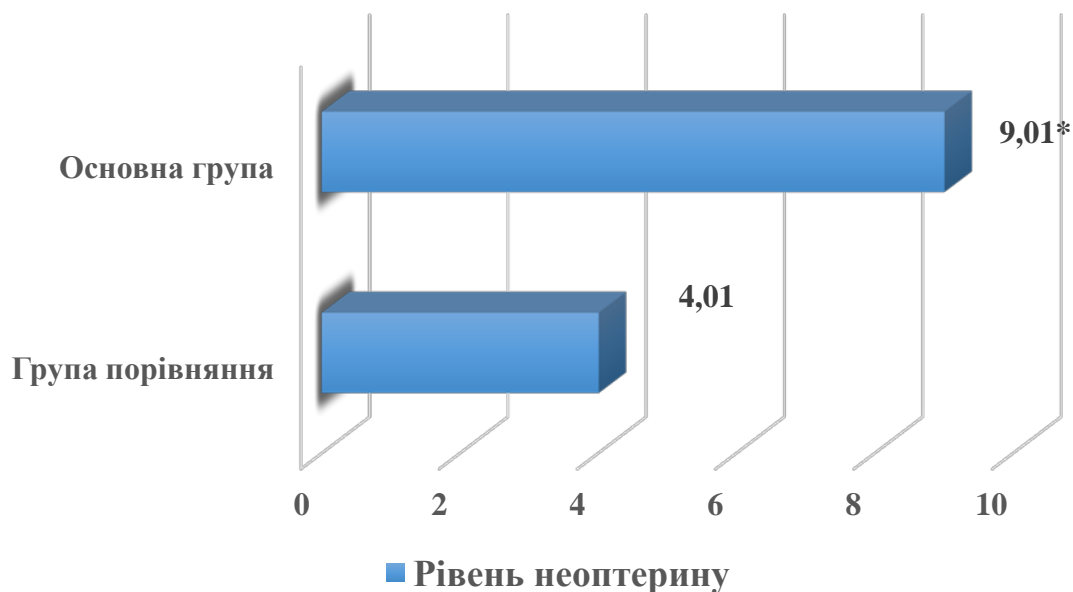


Рисунок 3.5 – Рівень неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ, нмоль/л.

Примітка. \* - достовірна відмінність показника у порівнянні з показником групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

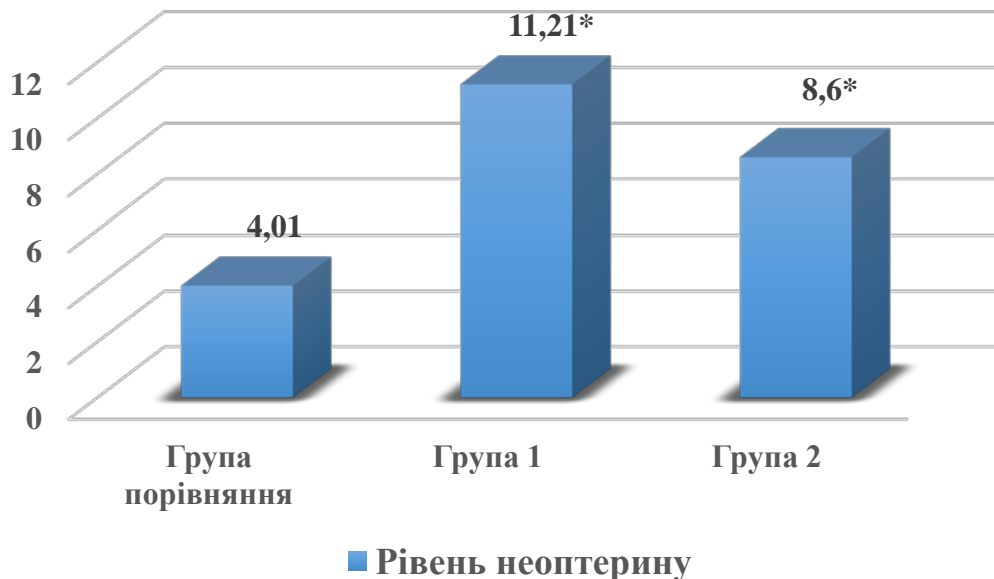


Рисунок 3.6 – Рівень неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ залежно від розповсюдженості специфічного процесу, нмоль/л.

Примітка. \* - достовірна відмінність показника у порівнянні з показником групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що не залежно від розповсюдженості специфічного процесу рівень неоптерину достовірно перевищував в групах 1 і 2 відносно групи порівняння у 2,8 рази і 2,1 рази, відповідно (11,21 (8,05; 16,90) нмоль/л і 8,60 (5,02; 13,01) нмоль/л проти 4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л;  $p < 0,00001$ ). Достовірної різниці у рівнях неоптерину між групами 1 і 2 не встановлено.

Коефіцієнт діагностичної значимості рівню неоптерину у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз мав значення до 1 (0,239), що вказувало на його діагностичну значимість та високу інформативність у якості раннього показника активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку АМБТ.

При проведенні дослідження кореляційних зв'язків між рівнем неоптерину та показниками імунітету (показники цитокінового профілю та імуноглобуліни), достовірний кореляційний зв'язок встановлено лише між рівнями неоптерину та ІЛ-10 ( $r=0,497$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку ІФ АМБТ визначалася висока активність специфічного процесу, яка не залежала від розповсюдженості туберкульозу у легенях. Тому визначення рівню сироваткового неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ використовувати у якості раннього маркера для оцінки активності запального процесу є актуальним.

#### Висновки розділу

Враховуючи отримані результати, особливості характеру імунологічної реактивності організму та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з урахуванням показників цитокінового профілю, рівнів імуноглобулінів та неоптерину у сироватці крові на початку АМБТ наступні:

1. На початку АМБТ зміни показників цитокінового профілю у сироватці крові мали місце у 96,4 % дітей з новими випадками захворювання на ТБ, які проявлялися достовірним підвищенням вмісту ІЛ-2 у 3,8 рази, зниженням вмісту ІЛ-4 у 3,1 рази та ІЛ-6 у 13,2 рази порівняно зі здоровими донорами. Встановлено

достовірний кореляційний зв'язок між рівнями у сироватці крові ІЛ-2 і ІЛ-10 ( $r=0,400$ ;  $p<0,05$ ) на тлі однонаправленого зниження рівнів ІЛ-4 і ІЛ-10 ( $r=0,480$ ;  $p<0,05$ ). Дисбаланс цитокінів вказував на переважанням продукції прозапального цитокіну ІЛ-2 (коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-10 був достовірно вищим у 8 разів). Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем показника ІЛ-2 у сироватці крові і виразністю місцевої реакції на щеплення вакциною БЦЖ ( $r=0,402$ ;  $p<0,05$ ). Отримані дані свідчать про те, що у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку лікування визначається виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету. Причому з розповсюдженим специфічним процесом у легенях він був достовірно більш виразнішим, ніж у дітей з обмеженим процесом.

2. У дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку АМБТ, не залежно від розповсюженості специфічного процесу, визначається однонаправлене достовірне зростання у 1,5 рази рівню Іg Е та у 1,3 рази рівню Іg А ( $r=0,430$ ;  $p<0,05$ ). При наростанні розповсюженості специфічного процесу та появі деструкцій спостерігається достовірне зростання рівню Іg G у 1,2 рази. При розповсюдженому процесі встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями ІgЕ та ІgА ( $r=0,365$ ;  $p<0,025$ ), ІgА та ІgМ ( $r=0,382$ ;  $p<0,025$ ), ІgМ та Іg G ( $r=0,484$ ;  $p<0,01$ ), а при обмеженому – між ІgА та ІgМ ( $r=0,448$ ;  $p<0,01$ ). Зростання рівнів ІgG, ІgА, ІgЕ пов'язано з підвищенням рівнів білків глобулінової фракції за рахунок  $\beta$  та  $\gamma$ -глобулінів у 1,5 і 1,3 рази, відповідно, та альбумінів у 1,5 рази. При наростанні розповсюженості специфічного процесу та появі деструкцій спостерігалось достовірне наростання диспротеїнемії (зниження рівню альбуміну у 1,3 рази та зростанням рівнів  $\beta$  та  $\gamma$ -глобулінів у 1,3 рази і 1,2 рази, відповідно) та активності запального специфічного процесу (зростання рівня  $\alpha_1$ -глобуліну у 1,5 рази). Встановлена пряма кореляційна залежність між розміром післявакцинального знаку і рівнем Іg Е ( $r=0,670$ ;  $p<0,001$ ).

3. На початку АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ визначалася висока активність специфічного процесу (рівень неоптерину у

сироватці крові був достовірно вищим у 2,2 рази у порівнянні зі здоровими особами), яка не залежала від розповсюдженості туберкульоз у легенях.

4. Найбільш інформативними діагностичними та прогностичними показниками імунологічних змін та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на ТБ є:

- серед показників цитокінового профілю: ІЛ-2 (0,52), ІЛ-6 (-0,003) та ІЛ-4 (-0,09);
- серед показників імуноглобулінів: Іg А (0,05), Іg М (-0,08) та Іg G (0,94);
- неоптерин (0,239).

Основні результати даного розділу дисертаційної роботи висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V. Cytokine profile in sick children for the first time diagnosed tuberculosis. *Запорожський медичний журнал*. 2017. Т. 19(5). С. 601-603. DOI: 10.14739/2310-1210. 2017.5.110162.
2. Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V., Lytvynenko O. S. Levels of E, A, M, G immunoglobulins among children diagnosed with tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy. *Запорожський медичний журнал*. 2018. Т. 20, № 1 (106). С. 86-90. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.1.122003.
3. Мирончук Ю. В. Актуальність вивчення патогенетичних механізмів імунологічних змін у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. *Матеріали XXXIII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації» (м. Переяслав-Хмельницький, 28 лютого 2018 р.): Зб. наук. праць. Переяслав-Хмельницький, 2018. Вип. 33. С. 452-455.*
4. Разнатовська О. М., Мирончук Ю. В. Стан цитокінового профілю у дітей хворих на вперше діагностований туберкульоз залежно від анатомічної локалізації специфічного процесу. *Вісник морської медицини*. 2017. № 3 (76). С. 158-159.

5. Разнатовська О. М., Мирончук Ю.В. Коефіцієнти діагностичної значимості показників цитокінового профілю у дітей, хворих на вперше діагностований туберкульоз, на початку лікування. *Мат. Всеукр. науково-практичної конф. молодих учених «Медицина наука в практику охорони здоров'я»* (Полтава, 17 листопада 2017 року). С. 37.
6. Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Діагностика активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. *Мат. науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах»* (м. Київ, 29-30 березня 2018 р.). *Український пульмонологічний журнал*. 2018. № 1. Додаток. С. 53.
7. Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Оцінка імунологічних показників та клінічних проявів у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. *Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ)* (м. Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р., 30 травня 2018 р.): *тези доповідей*. Запоріжжя, 2018. С. 106-107.
8. Мирончук Ю.В. Актуальність визначення рівню неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. *Тези за матеріалами: Всеукраїнської науково-практичної конференції "Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини"* (21-22 березня 2019 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2019. С. 40-42.

## РОЗДІЛ 4

### **ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ДІТЕЙ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ В ПРОЦЕСІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ**

На сьогодні особливої уваги набула епідеміологічна ситуація щодо дитячого туберкульозу. У цій віковій категорії визначаються певні зміни імунологічної реактивності організму, які значно відрізняються від таких у дорослого населення [44, 215, 131, 108]. Ступінь змін у імунологічній системі організму має прямий вплив на активність ураження легеневої системи та сприяє збільшенню кількості мікробної популяції МБТ. Паралельно цьому розвиток імунологічної недостатності може бути зумовлений токсичною дією самої МБТ. Не виключено, що розмноження резистентних форм МБТ у процесі АМБТ є наслідком ослаблення імунітету.

Даними багатьох дослідників доведена патогенетична роль цитокінів у розвитку туберкульозу у дітей та їх дисбалансу при туберкульозі, але ці дані значно різняться [207, 43, 52, 46, 41, 64]. Цитокіни регулюють інтенсивність і тривалість імунозапальної відповіді, а стимуляторами їх утворення можуть бути різні подразники [46, 59, 107, 19, 72, 195]. Більшість цитокінів є ключовими факторами, які індукують запальну реакцію та гострофазну відповідь організму, можуть чинити імунопатологічну дію на клітини та тканини. При цьому без участі цитокінів неможливий розвиток нормальної імунної відповіді.

Безспірно, АМБТ є основним методом лікування туберкульозу [83, 81, 82]. Проте, деякі антимікобактеріальні препарати мають несприятливий вплив на стан імунної системи, що значно знижує ефективність лікування хворих та потребує додаткової патогенетичної імунокорекції. Тому даний розділ присвячено

вивченню показників імунологічної реактивності організму у дітей з новими випадками захворювання на ТБ в процесі застосування АМБТ.

#### 4.1 Динаміка показників цитокінового профілю у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі застосування АМБТ

При дослідженні показників цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ (табл. 4.1, рис. 4.1) встановлено, що концентрація прозапального цитокіну ІЛ-2 була достовірно вищою відносно групи порівняння протягом всього курсу АМБТ. Так по завершенню ІФ АМБТ рівень ІЛ-2 перевищував вікову норму у 3,6 рази ( $p < 0,03$ ) та склав 1,08 (0,69; 1,33) пкг/мл та по завершенню ПФ АМБТ перевищував у 3,4 рази ( $p < 0,04$ ) – 1,04 (0,47; 1,43) пкг/мл.

Рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 залишався достовірно нижчим відносно групи порівняння протягом всього курсу АМБТ: по завершенню ІФ АМБТ у 12,1 рази (0,13 (0,09; 0,23) пкг/мл проти 1,58 (1,45; 1,78) пкг/мл,  $p < 0,0006$ ) та по завершенню ПФ АМБТ у 19,7 рази (0,08 (0,06; 0,19) пкг/мл проти 1,58 (1,45; 1,78) пкг/мл,  $p < 0,0006$ ).

Таблиця 4.1 – Динаміка показників цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ в процесі АМБТ, Ме ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показники цитокінового профілю	Група порівняння, n=30	Основна група, n=28		
		На початку ІФ АМБТ	По завершенню ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ
ІЛ-6 (пкг/мл)	1,58 (1,45; 1,78)	0,12 (0,08; 0,30)*	0,13 (0,09; 0,23)*	0,08 (0,06; 0,19)*
ІЛ-4 (пкг/мл)	1,74 (1,54; 1,94)	0,56 (0,32; 0,72)*	0,62 (0,52; 0,72)*	0,62 (0,51; 0,70)*
ІЛ-2 (пкг/мл)	0,30 (0,24; 0,35)	1,15 (0,81; 1,64)*	1,08 (0,69; 1,33)*	1,04 (0,47; 1,43)*
ІЛ-10 (пкг/мл)	3,47 (2,88; 3,68)	1,66 (0,62; 3,24)	0,80 (0,54; 1,76)	0,76 (0,38; 1,67)*

Примітка. \* - достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

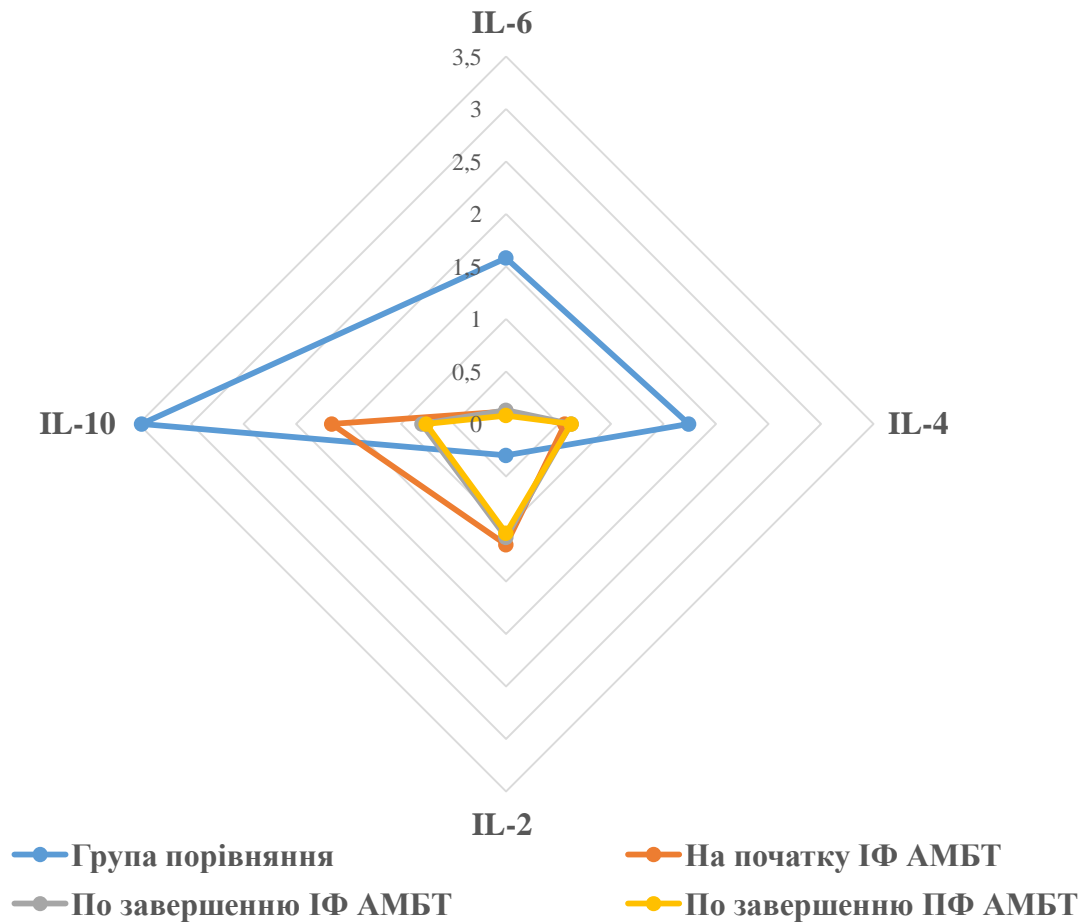


Рисунок 4.1 – Динаміка показників цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ в процесі АМБТ, пкг/мл.

Щодо протизапальних цитокінів, то рівень ІЛ-4 протягом всього курсу АМБТ був достовірно стабільно зниженим у 2,9 рази відносно групи здорових дітей: 0,62 (0,52; 0,72) пкг/мл по завершенню ІФ АМБТ та 0,62 (0,51; 0,70) пкг/мл по завершенню ПФ АМБТ проти 1,74 (1,54; 1,94) пкг/мл,  $p < 0,000001$ ).

Концентрація ІЛ-10 у сироватці крові протягом всього курсу АМБТ знижувалась. Так по завершенню ПФ АМБТ визначалося різке його зниження у 2 рази порівняно з показником на початку лікування (0,76 (0,38; 1,67) пкг/мл проти 1,66 (0,62; 3,24) пкг/мл), що було достовірно нижче у 4,6 рази, ніж у групі здорових дітей (0,76 (0,38; 1,67) пкг/мл проти 3,47 (2,88; 3,68) пкг/мл,  $p < 0,005$ ).

Достовірної різниці між показниками цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ в процесі АМБТ не встановлено.



Таким чином, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ по завершенню курсу АМБТ на тлі достовірно високої концентрації ІЛ-2 визначалися стабільно низькі концентрації ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-6 у сироватці крові.

Аналізуючи стан балансу у регуляторній системі прозапальних до протизапальних цитокінів за коефіцієнтами ІЛ-2/ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10 (рис. 4.2), встановлено, що у дітей з новими випадками захворювання на ТБ рівень коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно не відрізнявся від показника у здорових осіб, проте визначалася тенденція до його зниження у 4 рази на кінець лікування: 0,21 (0,04; 0,48) ум. од. по завершенню ІФ АМБТ та 0,12 (0,03; 0,30) ум. од. по завершенню ПФ АМБТ.

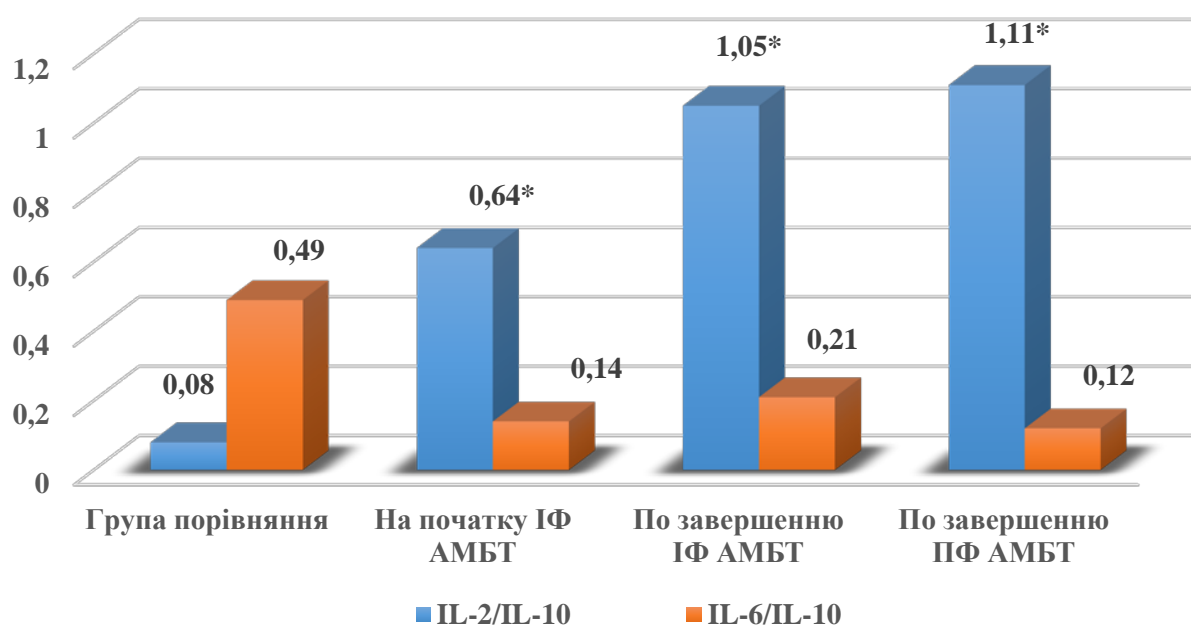


Рисунок 4.2 – Динаміка цитокінових коефіцієнтів у дітей з новими випадками захворювання в процесі АМБТ, ум. од.

Примітка. \* - достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Рівень коефіцієнту ІЛ-2/ІЛ-10 зростав протягом всього курсу АМБТ, що було достовірно вище у 13 разів ( $p < 0,004$ ) відносно групи порівняння. По завершенню ІФ АМБТ спостерігалася тенденція до зростання його рівня у 1,6 рази порівняно з показником на початку лікування (1,05 (0,64; 1,99) ум. од. проти 0,64 (0,35; 2,09) ум. од.), а по завершенню лікування коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-10 – у 1,7

рази порівняно з показником на початку лікування (1,11 (0,67; 2,43) ум. од. проти 0,64 (0,35; 2,09) ум. од.).

У дітей з новими випадками захворювання на ТБ по завершенню ІФ АМБТ визначалася достовірна пряма кореляційна залежність між рівнями у сироватці ІЛ-2 та ІЛ-4 ( $r=0,383$ ;  $p<0,05$ ), між коефіцієнтом ІЛ-6/ІЛ-10 та рівнем ІЛ-10 в сироватці крові ( $r=0,589$ ;  $p<0,05$ ). По завершенню курсу АМБТ встановлена достовірно зворотна залежність рівню ІЛ-2 з коефіцієнтом ІЛ-6/ІЛ-10 ( $r=-0,447$ ;  $p<0,05$ ), рівню ІЛ-10 з коефіцієнтом ІЛ-2/ІЛ-10 ( $r=-0,442$ ;  $p<0,05$ ). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та коефіцієнтом ІЛ-6/ІЛ-10 ( $r=0,810$ ;  $p<0,05$ ), та зворотний – між коефіцієнтами ІЛ-2/ІЛ-10 і ІЛ-6/ІЛ-10 ( $r=-0,410$ ;  $p<0,05$ ).

Таким чином, концентрація ІЛ-2 була достовірно високою протягом всього курсу АМБТ (по завершенню ІФ АМБТ рівень ІЛ-2 перевищував вікову норму у 3,6 рази та по завершенню ПФ АМБТ – у 3,4 рази). Концентрація ІЛ-6 була протягом всього курсу АМБТ була зниженою: у 12,1 рази по завершенню ІФ АМБТ та у 19,7 рази по завершенню ПФ АМБТ. Рівень ІЛ-4 протягом всього курсу АМБТ був стабільно зниженими у 2,9 рази. Концентрація ІЛ-10 протягом всього курсу АМБТ знижувалась (по завершенню ПФ АМБТ визначалося різке його зниження у 2 рази порівняно з показником на початку лікування, що було достовірно нижче у 4,6 рази, ніж у групі здорових дітей). Рівень коефіцієнту ІЛ-2/ІЛ-10 зростав протягом всього курсу АМБТ, що було достовірно вище у 13 разів відносно групи порівняння.

Проведено дослідження показників цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ залежно від розповсюдженості специфічного процесу в легенях.

Так у дітей з розповсюдженим туберкульозом в процесі застосування АМБТ (табл. 4.2, рис. 4.3) встановлено наступні зміни. Рівень прозапального цитокіну ІЛ-2 був достовірно вищим відносно групи порівняння на протязі всього курсу АМБТ з тенденцією до зниження: у 3,5 рази ( $p<0,0003$ ) по завершенню ІФ АМБТ та у 2,8 рази ( $p<0,0005$ ) по завершенню ПФ АМБТ.

Таблиця 4.2 – Динаміка показників цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з розповсюдженим туберкульозом в процесі застосування АМБТ, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Цитокіни, пкг/мл	Група порівняння, n=30	Діти розповсюдженим туберкульозом, n=17		
		На початку ІФ АМБТ	По завершенню ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ
	1	2	3	4
ІЛ-6	1,58 (1,45; 1,78)	0,12 (0,10; 0,30)*	0,12 (0,10; 0,16)*	0,08 (0,08; 0,12)*
ІЛ-4	1,74 (1,54; 1,94)	0,52 (0,28; 0,68)*	0,52 (0,28; 0,68)*	0,58 (0,52; 0,72)*
ІЛ-2	0,30 (0,24; 0,35)	1,18 (0,94; 1,60)*	1,06 (0,64; 1,30)*	0,84 (0,46; 1,46)*
ІЛ-10	3,47 (2,88; 3,68)	0,82 (0,48; 2,26)	0,60 (0,48; 1,56)*	0,62 (0,30; 1,26)*

Примітка. \* - достовірна відмінність показника відносно групи порівняння (p<0,05).

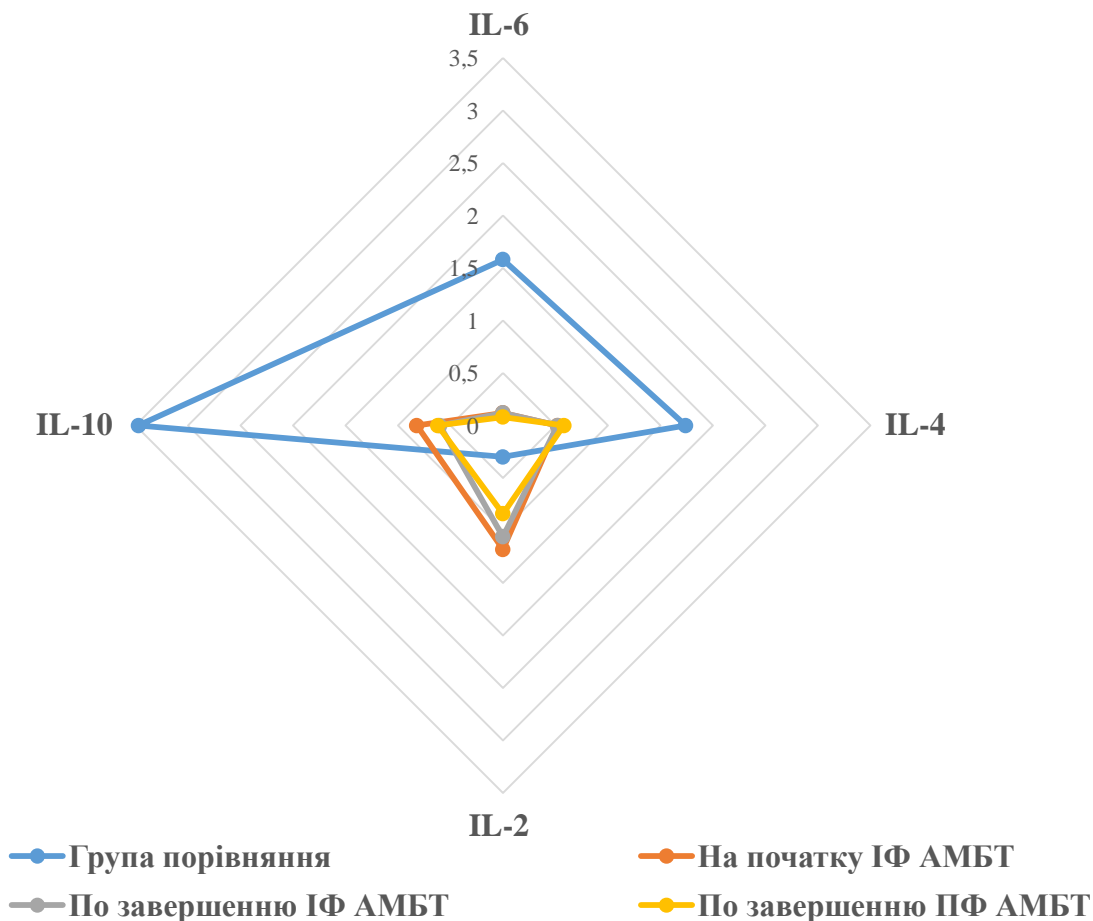


Рисунок 4.3 – Динаміка показників цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ в процесі АМБТ з розповсюдженим специфічним процесом, пкг/мл.

Концентрація прозапального ІЛ-6 протягом всього курсу АМБТ залишалася достовірно нижчою порівняно з показником здорових дітей: у 11 разів по завершенню ІФ АМБТ та у 19 разів по завершенню ПФ АМБТ (0,12 (0,10; 0,16) пкг/мл та 0,08 (0,08; 0,12) пкг/мл проти 1,58 (1,45; 1,78) пкг/мл,  $p < 0,000001$ ). В процесі АМБТ достовірної різниці у зміні концентрації ІЛ-6 не встановлено.

Рівні протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 на протязі всього курсу АМБТ були достовірно стабільно зниженими. Так вміст ІЛ-4 у сироватці крові був у 3,4 рази нижчим, ніж у групі порівняння: 0,52 (0,28; 0,68) пкг/мл по завершенню ІФ АМБТ та 0,58 (0,52; 0,72) пкг/мл по завершенню ПФ АМБТ проти 1,74 (1,54; 1,94) пкг/мл;  $p < 0,000001$ ). Вміст ІЛ-10 у сироватці крові був достовірно у 5,7 рази нижчим, ніж у групі порівняння як по завершенню ІФ АМБТ, так й по завершенню ПФ АМБТ (0,60 (0,48; 1,56) пкг/мл та 0,62 (0,30; 1,26) пкг/мл проти 3,47 (2,88; 3,68) пкг/мл, відповідно;  $p < 0,000004$ ).

Достовірної різниці між показниками цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з розповсюдженим специфічним процесом в процесі АМБТ не встановлено.

Таким чином, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з розповсюдженим специфічним процесом по завершенню курсу АМБТ на тлі достовірно високої концентрації ІЛ-2 визначалися стабільно низькі концентрації ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-6 у сироватці крові.

Оцінюючи коефіцієнти ІЛ-2/ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10 (рис. 4.4) у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з розповсюдженим специфічним процесом, встановлено, що коефіцієнт ІЛ-6/ІЛ-10 хоча достовірно не відрізнявся від показника у здорових осіб, проте був у 3 рази нижчим як по завершенню ІФ АМБТ, так й по завершенню ПФ АМБТ (0,18 (0,12; 0,53) ум. од. та 0,14 (0,06; 0,42) ум. од. проти 0,49 (0,39; 0,54) ум. од.)

Рівень коефіцієнту ІЛ-2/ІЛ-10 мав тенденцію до зростання як по завершенню ІФ АМБТ у 1,4 рази, так й по завершенню ПФ АМБТ у 1,2 рази порівняно з показником на початку лікування (1,16 (0,62; 2,06) ум. од. та 1,00 (0,61; 1,90) ум. од. проти 0,82 (0,48; 2,26) ум. од., відповідно), що було достовірно

вище у 8,9 рази по завершенню ІФ АМБТ ( $p < 0,0000001$ ) та у 7,6 рази по завершенню ПФ АМБТ ( $p < 0,0000001$ ), ніж у групі порівняння (0,13 (0,06; 0,11) ум. од.).

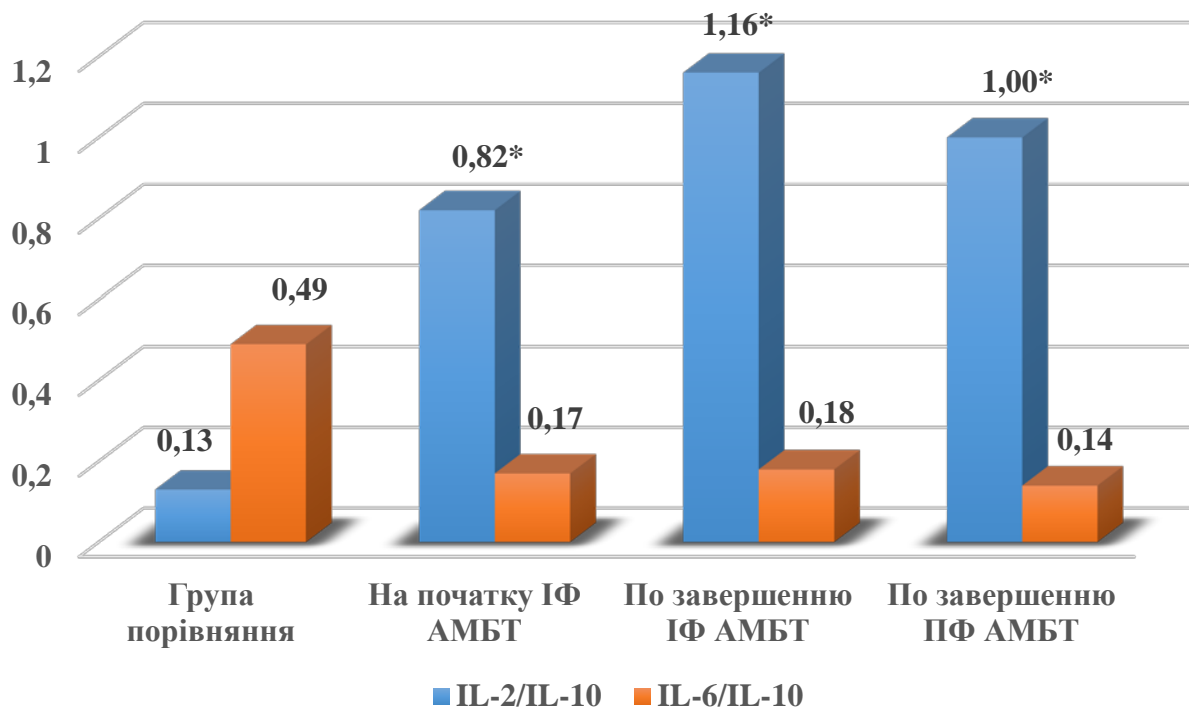


Рисунок 4.4 – Динаміка цитокінових коефіцієнтів у дітей з новими випадками захворювання в процесі АМБТ з розповсюдженим специфічним процесом, ум. од.

Примітка. \* - достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

У дітей з новими випадками захворювання на ТБ з розповсюдженим специфічним процесом по завершенню ІФ АМБТ визначалася достовірна пряма кореляційна залежність між рівнем ІЛ-6 і ІЛ-6/ІЛ-10 ( $r = 0,711$ ;  $p < 0,05$ ), та між коефіцієнтами ІЛ-6/ІЛ-10 і ІЛ-2/ІЛ-10 ( $r = 0,487$ ;  $p < 0,05$ ). Також встановлено достовірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-10 і коефіцієнтом ІЛ-6/ІЛ-10 ( $r = -0,592$ ;  $p < 0,05$ ), та між рівнем ІЛ-10 і ІЛ-2/ІЛ-10 ( $r = -0,662$ ;  $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать, що по завершенню ІФ АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з розповсюдженим специфічним процесом в стані балансу у регуляторній системі прозапальних до протизапальних цитокінів за коефіцієнтами

IL-2/IL-10 та IL-6/IL-10 значну роль відігравав прозапальний цитокін IL-2, що стало причиною активізації Th1-типу клітинної відповіді імунітету.

По завершенню ПФ АМБТ встановлена достовірна однонаправлена кореляція між рівнями протизапальних цитокінів IL-4 і IL-10 ( $r=0,533$ ;  $p<0,05$ ). При цьому рівні IL-4 та IL-10 зворотно корелювали з коефіцієнтом IL-6/IL-10 ( $r=-0,554$  та  $r=-0,849$ ;  $p<0,05$ ).

Таким чином, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з розповсюдженим процесом як протягом усього курсу АМБТ, так й по його завершенню зберігається високий рівень прозапального цитокіну IL-2, що свідчить про високу активність Th1-типу клітинної відповіді імунітету. А достовірно низькі концентрації IL-4, IL-10 та IL-6 у сироватці крові, вказували на недостатність протизапальної відповіді протягом всього курсу АМБТ. Цитокінові коефіцієнти підтвердили дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів (IL-2) з переважанням Th1-типу клітинної відповіді, який зберігався протягом всього курсу АМБТ.

У дітей з новими випадками захворювання на ТБ з обмеженим специфічним процесом протягом всього курсу АМБТ (табл. 4.3, рис. 4.5) також визначався стабільно достовірно вищий у 3,6 рази рівень IL-2 відносно показника групи порівняння: 1,10 (0,76; 1,34) пкг/мл по завершенню ІФ АМБТ та 1,12 (0,48; 1,40) пкг/мл по завершенню ПФ проти 0,30 (0,24; 0,35) пкг/мл ( $p<0,05$ ).

Концентрація прозапального IL-6 протягом всього курсу АМБТ залишалася достовірно нижчою порівняно з показником здорових дітей: у 9,8 рази по завершенню ІФ АМБТ та у 19 разів по завершенню ПФ АМБТ (0,16 (0,06; 0,24) пкг/мл та 0,08 (0,04; 1,60) пкг/мл проти 1,58 (1,45; 1,78) пкг/мл,  $p<0,05$ ). В процесі АМБТ достовірної різниці у зміні концентрації IL-6 не встановлено.

Рівень протизапального цитокіну IL-4 також на протязі всього курсу АМБТ був достовірно стабільно нижчим у 2,6 рази, ніж показник групи порівняння, як по завершенню ІФ, так й по завершенню лікування (0,68 (0,56; 0,76) пкг/мл та 0,64 (0,52; 0,68) пкг/мл проти 1,74 (1,54; 1,94) пкг/мл, відповідно,  $p<0,05$ ).

Таблиця 4.3 – Динаміка показників цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з обмеженим туберкульозом в процесі застосування АМБТ, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Цитокіни, пкг/мл	Група порівняння, n=30	Діти з обмеженим туберкульозом, n=11		
		На початку ІФ АМБТ	По завершенню ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ
	1	2	3	4
ІЛ-6	1,58 (1,45; 1,78)	0,08 (0,04; 0,30)*	0,16 (0,06; 0,24)*	0,08 (0,04; 1,60)
ІЛ-4	1,74 (1,54; 1,94)	0,68 (0,56; 0,74)*	0,68 (0,56; 0,76)*	0,64 (0,52; 0,68)*
ІЛ-2	0,30 (0,24; 0,35)	1,02 (0,56; 1,68)*	1,10 (0,76; 1,34)*	1,12 (0,48; 1,40)*
ІЛ-10	3,47 (2,88; 3,68)	1,80 (1,12; 4,22)	0,86 (0,64; 1,96)*	0,82 (0,52; 2,78)

Примітка. \* - достовірна відмінність показника відносно групи порівняння (p<0,05).

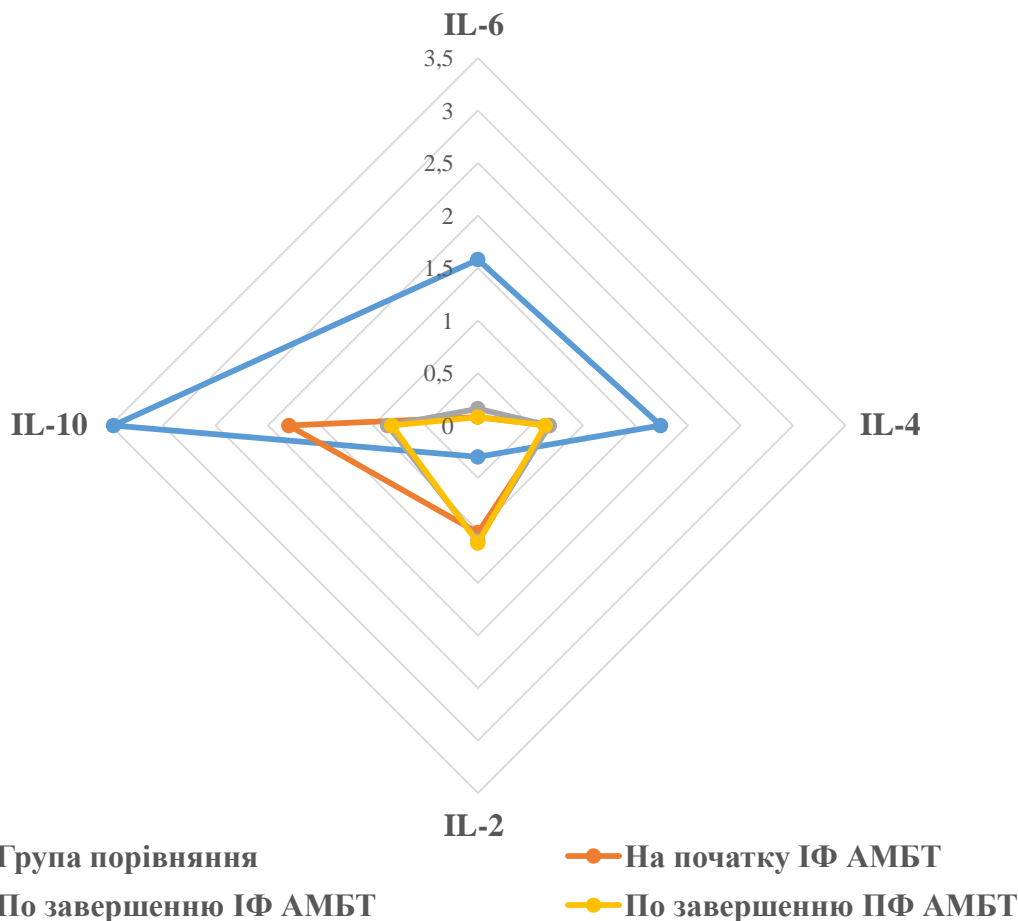


Рисунок 4.5 – Динаміка показників цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ в процесі АМБТ з обмеженим специфічним процесом, пкг/мл.

Вміст ІЛ-10 у сироватці крові був у 4,3 рази нижчим, ніж у групі порівняння як по завершенню ІФ АМБТ ( $p < 0,05$ ), так й по завершенню ПФ АМБТ (0,86 (0,64; 1,96) пкг/мл та 0,82 (0,52; 2,78) пкг/мл проти 3,47 (2,88; 3,68) пкг/мл, відповідно), що у 2,2 рази нижче показника на початку лікування (1,80 (1,12; 4,22) пкг/мл).

Дослідження цитокінових коефіцієнтів у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з обмеженим процесом дозволило встановити, що на відміну від дітей з розповсюдженим специфічним процесом у легенях, визначалося поступове достовірне зростання рівню коефіцієнту ІЛ-2/ІЛ-10 відносно показника групи порівняння: у 6,9 рази по завершенню ІФ АМБТ (0,90 (0,71; 2,12) ум. од.) та у 8,6 рази по завершенню ПФ АМБТ (1,12 (0,16; 2,35) ум. од.) проти 0,13 (0,06; 0,11) ум. од., відповідно,  $p < 0,05$ ). Рівень коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10 в процесі АМБТ залишався хоча й не достовірно, проте нижчим у 4,9 рази, ніж у групі порівняння: 0,11 (0,03; 0,57) ум. од. по завершенню ІФ та 0,09 (0,05; 0,27) ум. од. по завершенню ПФ АМБТ проти 0,49 (0,39; 0,54) ум. од.

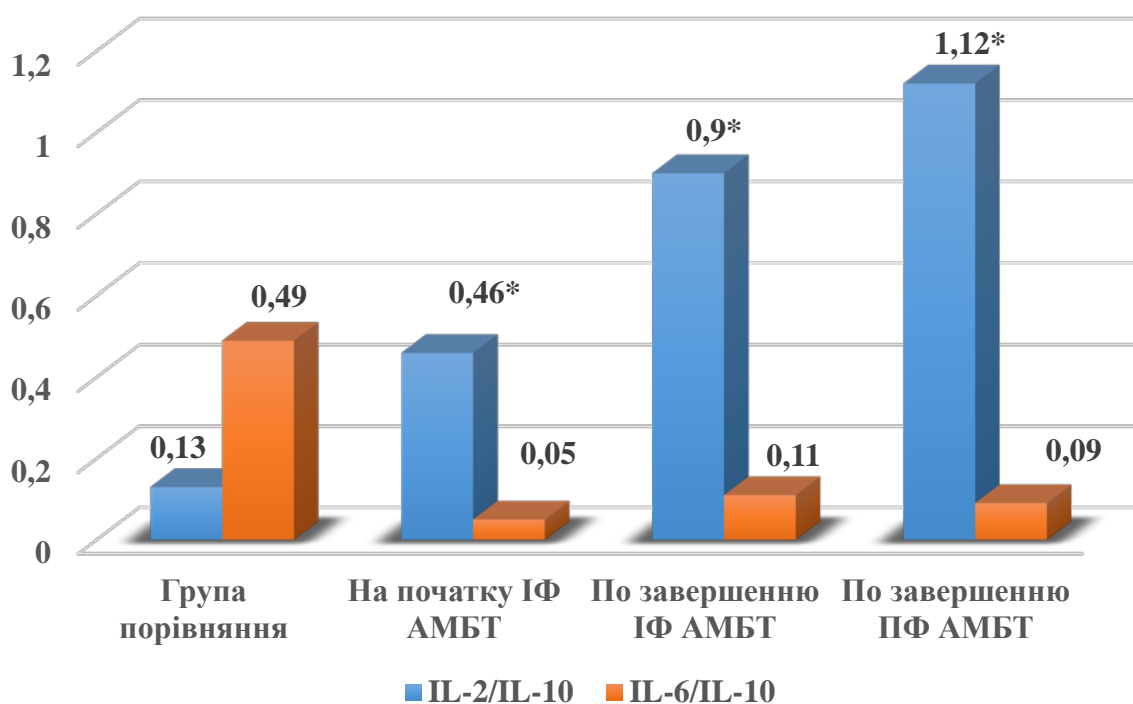


Рисунок 4.6 – Динаміка цитокінових коефіцієнтів у дітей з новими випадками захворювання в процесі АМБТ з обмеженим специфічним процесом, ум. од.

Примітка. \* - достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).



Проаналізовано кореляційні зв'язки у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з обмеженим специфічним процесом по завершенню ІФ АМБТ. Так по завершенню ІФ АМБТ у даної категорії дітей визначалася достовірна прямий кореляційний зв'язок рівню ІЛ-2 з ІЛ-4 ( $r=0,846$ ;  $p<0,05$ ) та ІЛ-6 ( $r=0,642$ ;  $p<0,05$ ), та між рівнями ІЛ-4 та ІЛ-6 ( $r=0,733$ ;  $p<0,05$ ). Рівень коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно прямо залежав від рівню ІЛ-6 ( $r=0,824$ ;  $p<0,05$ ) і зворотно від рівню ІЛ-10 ( $r=-0,713$ ;  $p<0,05$ ). Показник коефіцієнту ІЛ-2/ІЛ-10 достовірно прямо залежав від рівню ІЛ-6 ( $r=0,851$ ;  $p<0,05$ ) та зворотно від рівню ІЛ-10 ( $r=-0,709$ ;  $p<0,05$ ). Також визначався достовірно сильний прямий кореляційний зв'язок між коефіцієнтами ІЛ-2/ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10 ( $r=0,945$ ;  $p<0,05$ ).

По завершенню курсу лікування у дітей з обмеженим специфічним процесом в легенях визначалася достовірний зворотній кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-4 та ІЛ-10 ( $r=-0,643$ ;  $p<0,05$ ), між коефіцієнтом ІЛ-6/ІЛ-10 та рівнем ІЛ-6 ( $r=0,754$ ;  $p<0,05$ ). Коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-10 достовірно зворотно залежав від рівнів ІЛ-6 ( $r=-0,620$ ;  $p<0,05$ ) та ІЛ-10 ( $r=-0,851$ ;  $p<0,05$ ).

Таким чином, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з обмеженим специфічним процесом протягом лікування також зберігання дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням Th1-типу клітинної відповіді, який по завершенню ІФ АМБТ посилювався.

Встановлено, що у процесі лікування показники цитокінового профілю у різні фази лікування, як при розповсюдженому процесі, так й обмеженому, достовірно не відрізнялися (рис. 4.7).

Таким чином, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з обмеженим туберкульозом, як і з розповсюдженим специфічним процесом отримані дані вказували на те, що на тлі застосування АМБТ протягом всього курсу лікування зберігається висока активність Th1-типу клітинної відповіді імунітету на тлі різко зниженої активності Th2-типу клітинної відповіді з вираженим дисбалансом про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів. А у дітей з обмеженим специфічним процесом по завершенню ІФ АМБТ діагностувалося наростання активності Th1-типу клітинної відповіді імунітету, тоді як у дітей з

розповсюдженим процесом вона була вищою у 1,3 рази. Такі зміни можуть сприяти прогресуванню специфічного процесу та виникненню ранніх рецидивів захворювання.

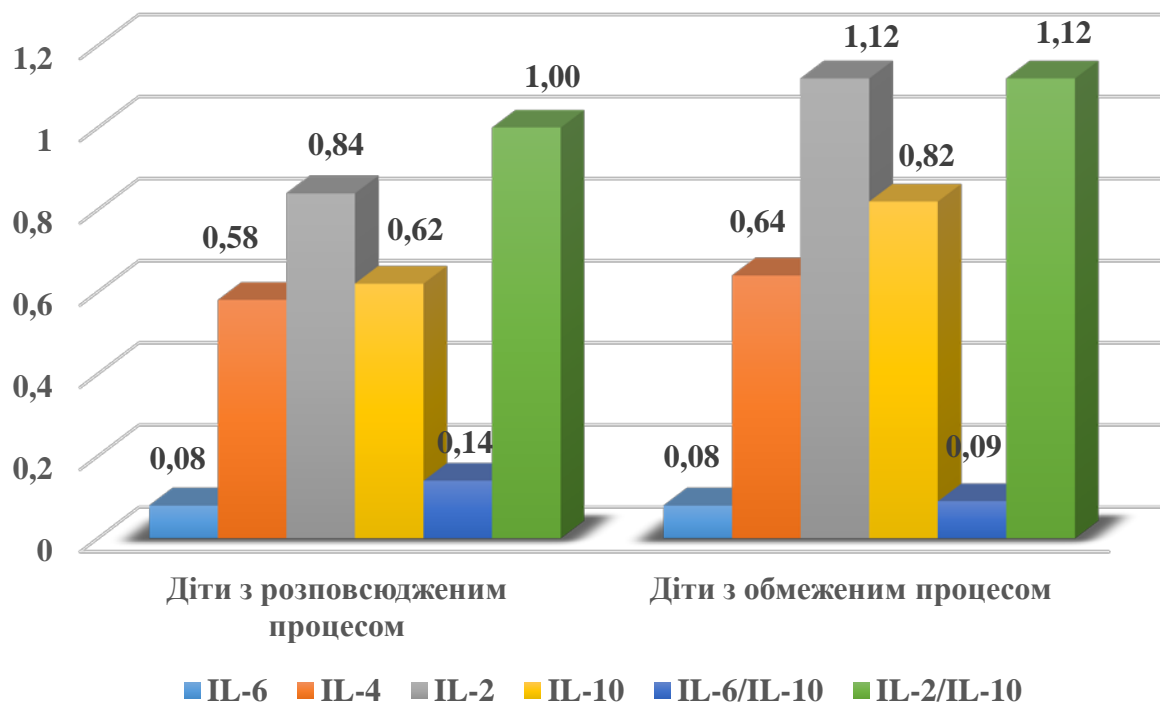


Рисунок 4.7 – Динаміка показників цитокінового профілю (пкг/мл) цитокінових коефіцієнтів (ум. од.) у дітей з новими випадками захворювання залежно від розповсюдженості специфічного процесу по звершенню ПФ АМБТ.

#### **4.2 Динаміка показників імуноглобулінів E, A, M, G у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі застосування АМБТ**

Імуноглобуліни (Ig) забезпечують специфічний імунологічний захист організму. Літературні дані свідчать про актуальність визначення рівнів Ig у якості потенційних маркерів у діагностиці туберкульозу [66, 53, 77, 10, 25].

Оцінка динаміки показників Ig E, A, M, G у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ в процесі застосування АМБТ (табл. 4.4) дозволила встановити наступні особливості. По завершенню ІФ АМБТ рівень Ig E залишався достовірно вищим вікової норми у 1,2 рази (72,48 (57,38; 133,89)

МОд/мл проти 55,83 (35,0; 75,0) МОд/мл;  $p < 0,04$ ), а по завершенню ПФ АМБТ визначалася нормалізація рівню Ig E (49,47 (37,63; 106,71) МОд/мл).

Таблиця 4.4 – Динаміка показників Ig E, A, M, G у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ в процесі застосування АМБТ, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показник	Група порівняння, n=30	Основна група, n=28		
		На початку ІФ АМБТ	По завершенню ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ
Ig E, (МОд/мл)	55,00 (35,00; 75,00)	79,86 (30,00; 130,87)*	72,48 (57,38; 133,89)*	49,47 (37,63; 106,71)
Ig A, (г/л)	1,20 (0,70; 1,80)	1,53 (1,380; 1,83)*	1,96 (1,83; 2,11)*•	1,82 (1,71; 1,91)*
Ig M, (г/л)	1,25 (0,80; 1,80)	1,08 (0,99; 1,27)	1,27 (1,05; 1,41)	1,10 (1,03; 1,26)
Ig G, (г/л)	7,25 (6,00; 9,00)	8,51 (7,66; 9,82)	8,97 (7,30; 10,00)	8,94 (7,58; 10,08)

Примітки:

1. \*- достовірна відмінність по вмісту одного Ig відносно показника групи порівняння ( $p < 0,05$ ).
2. • - достовірна відмінність по вмісту одного Ig між показниками по завершенню ІФ АМБТ та по завершенню ПФ АМБТ ( $p < 0,05$ ).

Рівень Ig A як по завершенню ІФ АМБТ, так і по його завершенню ПФ АМБТ залишався достовірно вищим у 1,6 рази і 1,5 рази, відповідно, порівняно групи здорових дітей (1,96 (1,83; 2,11) г/л та 1,82 (1,71; 1,91) г/л проти 1,20 (0,70; 1,80) г/л;  $p < 0,0001$ ). Встановлено, що найвищим рівень Ig A був по завершенню ІФ АМБ, що достовірно вище, ніж по завершенню всього курсу АМБТ (1,96 (1,83; 2,11) 1,96 (1,83; 2,11) г/л проти 1,82 (1,71; 1,91) г/л;  $p < 0,02$ ).

Рівень Ig M у всіх 28 дітей (100 %) протягом усього курсу АМБТ знаходився у межах вікової норми: 1,27 (1,05; 1,41) г/л по завершенню ІФ АМБТ та 1,10 (1,03; 1,26) г/л по завершенню ПФ АМБТ проти 1,25 (0,80; 1,80) г/л у групі порівняння.

На початку лікування рівень Ig G у сироватці крові був зниженим у 1 пацієнта (3,6 %), у 27 (96,4 %) – знаходився у межах вікової норми. По завершенню ІФ АМБТ у 9 дітей (32,1 %), у яких на початку лікування показник був у межах вікової норми, під впливом АМБТ визначалося достовірне зростання

його рівня. По завершенню ПФ АМБТ нормальний рівень Ig G діагностовано у 23 осіб (82,1 %), а у 5 (17,8 %) – його рівень достовірно перевищував норму. Достовірної різниці середнього значення показника Ig G протягом АМБТ відносно групи порівняння не встановлено, проте по завершенню ПФ АМБТ визначалася тенденція до його зростання у 1,2 рази (8,94 (7,58; 10,08) г/л проти 7,25 (6,00; 9,00) г/л).

Проаналізовано кореляційні зв'язки між рівнями Ig у дітей з новими випадками захворювання на ТБ. Так по завершенню ІФ АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ визначався достовірний прямий кореляційний зв'язок рівню Ig М з рівнями Ig Е ( $r=0,481$ ;  $p<0,05$ ) та Ig G ( $r=0,512$ ;  $p<0,05$ ). А по завершенню ПФ АМБТ пряма кореляційна залежність між рівнями Ig М та Ig G ( $r=0,400$ ;  $p<0,05$ ).

Проведено дослідження рівнів Ig у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ залежно від розповсюдженості специфічного процесу в легенях (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Динаміка показників Ig Е, А, М, G у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з розповсюдженим туберкульозом в процесі застосування АМБТ, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показник	Група порівняння, n=30	Діти з розповсюдженим туберкульозом, n=17		
		На початку ІФ АМБТ	По завершенню ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ
Ig E, (МОд/мл)	55,00 (35,00; 75,00)	81,21 (30,79; 134,56)*	67,11 (41,58; 104,70)	59,73 (37,63; 106,04)
Ig A, (г/л)	1,20 (0,70; 1,80)	1,55 (1,48; 1,85)*	2,08 (1,90; 2,15)*	1,78 (1,64; 1,89)*
Ig M, (г/л)	1,25 (0,80; 1,80)	1,01 (0,96; 1,23)	1,14 (1,01; 1,30)	1,19 (1,06; 1,26)
Ig G, (г/л)	7,25 (6,00; 9,00)	9,76 (8,32; 10,18)*•	8,87 (7,98; 9,47)	9,50 (8,58; 10,23)

Примітки:

1. \*- достовірна відмінність по вмісту одного Ig у порівнянні з показником групи порівняння ( $p<0,05$ ).
2. • - достовірна відмінність по вмісту одного Ig між показниками на початку ІФ АМБТ та по завершенню ІФ АМБТ ( $p<0,05$ ).

Так в процесі лікування визначалося поступове зниження рівню Ig E, а по завершенню ПФ АМБТ діагностована його нормалізація (59,73 (37,63; 106,04) МОд/мл).

Рівень Ig A як по завершенню ІФ АМБТ, так і по його завершенню ПФ АМБТ залишався достовірно вищим у 1,7 рази і 1,4 рази, відповідно, відносно групи порівняння (2,08 (1,90; 2,15) г/л та 1,78 (1,64; 1,89) г/л проти 1,20 (0,70; 1,80) г/л:  $p < 0,0005$ ). Встановлено, що найвищим рівень Ig A був по завершенню ІФ АМБ, що у 1,2 рази вище, ніж по завершенню всього курсу АМБТ (2,08 (1,90; 2,15) г/л проти 1,78 (1,64; 1,89) г/л). При цьому спостерігалася тенденція до зростання його рівня по завершенню курсу лікування порівняно з показником на початку лікування.

Рівень Ig M у всіх 28 дітей (100 %) протягом усього курсу АМБТ знаходився у межах вікової норми: 1,14 (1,01; 1,30) г/л по завершенню ІФ АМБТ та 1,19 (1,06; 1,26) г/л по завершенню ПФ АМБТ проти 1,25 (0,80; 1,80) г/л у групі порівняння.

Рівень Ig G як по завершенню ІФ АМБТ, так і по його завершенню ПФ АМБТ залишався достовірно вищим, ніж показник групи здорових осіб. По завершенню ПФ АМБТ визначалася тенденція до зростання рівню Ig G у 1,3 рази відносно показника групи здорових дітей (9,50 (8,58; 10,3) г/л проти 7,25 (6,00; 9,00) г/л).

Достовірний прямий кореляційний зв'язок встановлено між рівнями Ig M та Ig G ( $r=0,545$ ;  $p < 0,05$ ).

Динаміка показників Ig E, A, M, G у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з обмеженим туберкульозом в процесі застосування АМБТ представлена у табл. 4.6. Як і у дітей з розповсюдженим туберкульозом, в процесі лікування визначалося поступове зниження рівню Ig E, а по завершенню ПФ АМБТ діагностована його нормалізація (46,05 (24,74; 175,50) МОд/мл). Рівень Ig A як по завершенню ІФ АМБТ, так і по його завершенню ПФ АМБТ залишався достовірно вищим у 1,6 рази і 1,5 рази, відповідно, відносно показника вікової норми (2,02 (1,80; 2,20) г/л та 1,81 (1,67; 1,93) г/л проти 1,20

(0,70; 1,70) г/л:  $p < 0,0001$  та  $p < 0,03$ , відповідно). Найвищим рівень Ig A, як і при розповсюдженому специфічному процесі, був по завершенню ІФ АМБ, що у 1,2 рази вище, ніж по завершенню всього курсу АМБТ (2,02 (1,80; 2,20) г/л проти 1,81 (1,67; 1,93) г/л) та у 1,4 рази вище, ніж на початку лікування (2,02 (1,80; 2,20) г/л проти 1,39 (1,27; 1,80) г/л). Також спостерігалася тенденція до зростання рівня Ig A по завершення ПФ АМБТ порівняно з показником на початку АМБТ.

Таблиця 4.6 – Динаміка показників Ig E, A, M, G у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з обмеженим туберкульозом в процесі застосування АМБТ, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показник	Група порівняння, n=30	Діти з обмеженим туберкульозом, n=11		
		На початку ІФ АМБТ	По завершенню ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ
Ig E, (МОд/мл)	55,00 (35,00; 75,00)	78,52 (29,21; 127,18)*	66,44 (20,53; 197,32)*	46,05 (24,74; 175,50)
Ig A, (г/л)	1,20 (0,70; 1,80)	1,39 (1,27; 1,80)*	2,02 (1,80; 2,20)*	1,81 (1,67; 1,93)*
Ig M, (г/л)	1,25 (0,80; 1,80)	1,10 (1,05; 1,36)	1,19 (1,03; 1,28)	1,09 (0,99; 1,29)
Ig G, (г/л)	7,25 (6,00; 9,00)	7,99 (7,18; 8,42)	7,30 (6,57; 8,41)	8,77 (7,45; 8,94)

Примітка. \*- достовірна відмінність по вмісту одного Ig відносно показника групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Рівень Ig M у всіх 28 дітей (100 %) протягом усього курсу АМБТ знаходився у межах вікової норми: 1,19 (1,03; 1,28) г/л по завершенню ІФ АМБТ та 1,09 (0,99; 1,29) г/л по завершенню ПФ АМБТ проти 1,25 (0,80; 1,80) г/л у групі порівняння.

Рівень Ig G, як і рівень Ig M протягом усього курсу лікування у всіх 28 дітей (100 %) знаходився у межах вікової норми: 7,30 (6,57; 8,41) г/л по завершенню ІФ АМБТ та 8,77 (7,45; 8,94) г/л по завершенню ПФ АМБТ проти 7,25 (6,00; 9,00) г/л у групі порівняння.

Проаналізовано кореляційні зв'язки у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з обмеженим специфічним процесом в процесі АМБТ. Так по

завершенню ІФ АМБТ у даної категорії дітей визначалася достовірна пряма кореляційна залежність між рівнями Ig A і Ig M ( $r=0,706$ ;  $p<0,05$ ) та Ig G ( $r=0,747$ ;  $p<0,05$ ), між рівнями Ig E і Ig M ( $r=0,745$ ;  $p<0,05$ ). По завершенню ПФ АМБТ зберігався достовірно прямий кореляційний зв'язок між рівнями Ig A і Ig M ( $r=0,845$ ;  $p<0,05$ ), між рівнями Ig A і Ig G ( $r=0,650$ ;  $p<0,05$ ), між рівнями Ig M та Ig G ( $r=0,829$ ;  $p<0,05$ ).

Таким чином, в процесі застосування основного курсу АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ лише рівень Ig M у сироватці крові залишається у межах вікової норми. Рівень Ig A залишається достовірно високим протягом усього курсу АМБТ, не залежно від розповсюдженості специфічного процесу в легенях. По завершенню курсу АМБТ відбувається нормалізація рівню Ig E, не залежно від розповсюдженості специфічного процесу (рис. 4.8), а рівень Ig G має тенденцію до зростання у дітей з розповсюдженим процесом (рис. 4.9).

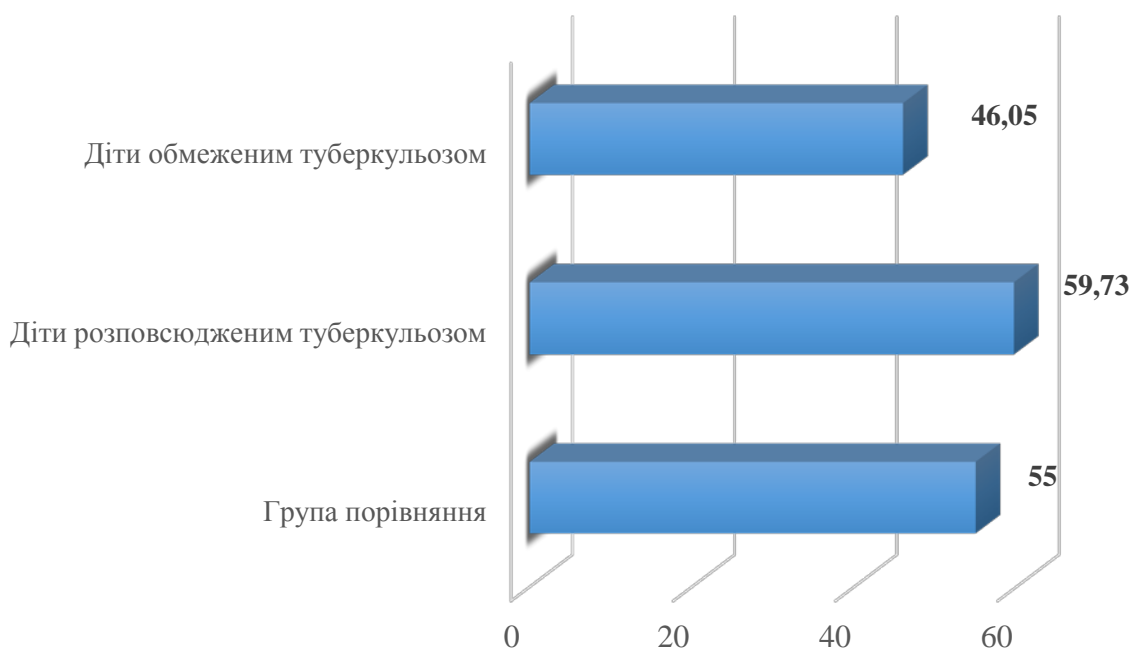


Рисунок 4.8 – Динаміка рівню Ig E у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ залежно від розповсюдженості специфічного процесу по звершенню ПФ АМБТ, МОд/мл.

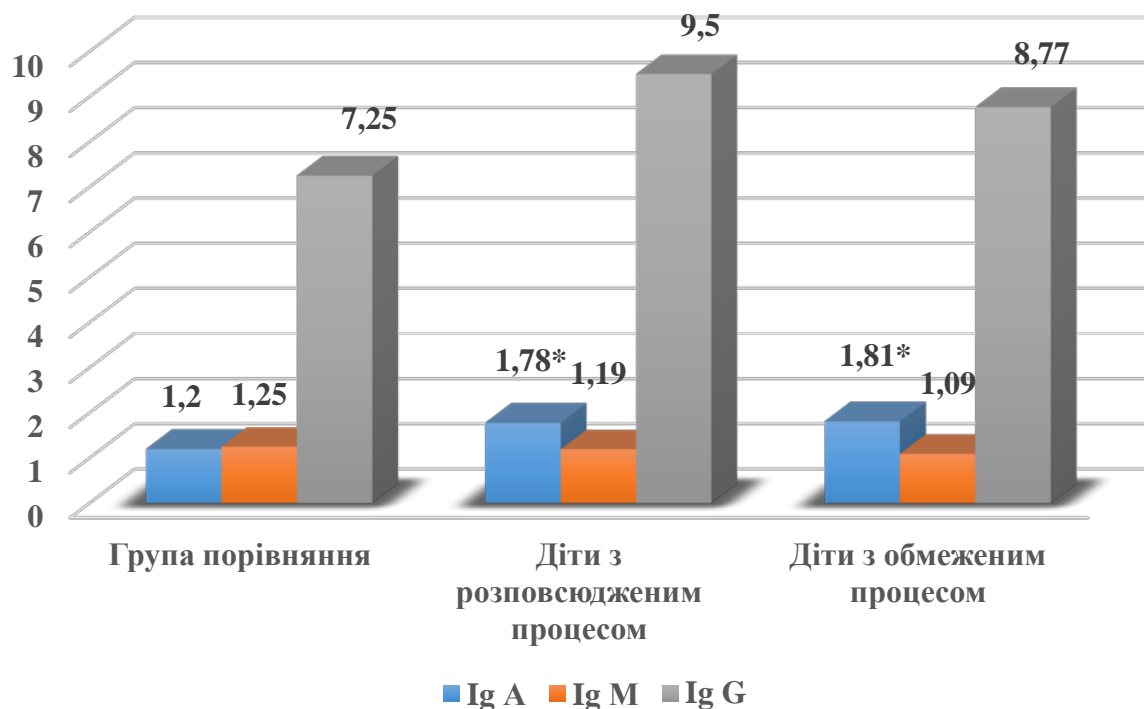


Рисунок 4.9 – Динаміка рівнів Ig A, M, G у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання залежно від розповсюдженості специфічного процесу по завершенню ПФ АМБТ, г/л.

Примітка: \*- достовірна відмінність по вмісту одного Ig відносно показника групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Встановлені кореляційні зв'язки між рівнями Ig в процесі АМБТ, не залежно від розповсюдженості процесу в легенях, свідчать про значну роль Ig у патогенезі туберкульозу у дітей з новими випадками захворювання на ТБ. Отримані дані свідчать про те, що у частини дітей з новими випадками захворювання на ТБ по завершенню основного курсу АМБТ стан імунітету залишається напруженим, що може сприяти розвитку рецидивів специфічного процесу.



### 4.3 Взаємозв'язки між показниками імунологічної реактивності у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі АМБТ

Вивчення імунного статусу у дітей з новими випадками захворювання на ТБ, зі встановленням взаємозв'язків між показниками імунологічної реактивності (цитокінового профілю та імуноглобулінами) в процесі АМБТ має велике значення для вирішення питання доцільності включення в комплексне лікування імунотропних препаратів.

Аналіз кореляційних зв'язків між показниками цитокінового профілю та імуноглобулінами на початку лікування (табл. 4.7) дозволив виявити лише одну достовірну пряму залежність між рівнями ІЛ-6 та Іg Е ( $r=0,436$ ;  $p<0,05$ ). При цьому визначалася тенденція до зворотної залежності між рівнями ІЛ-4 та Іg G ( $r=-0,300$ ;  $p>0,05$ ).

Таблиця 4.7 – Кореляційні зв'язки між показниками цитокінового профілю та імуноглобулінами в процесі АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ (n=28)

Показник	На початку ІФ АМБТ				По завершенню ІФ АМБТ				По завершенню ПФ АМБТ			
	Іg Е	Іg А	Іg М	Іg G	Іg Е	Іg А	Іg М	Іg G	Іg Е	Іg А	Іg М	Іg G
ІЛ-6	0,436*	0,134	-0,208	-0,051	-0,070	-0,106	-0,020	-0,191	-0,080	-0,292	0,050	-0,040
ІЛ-4	-0,010	-0,040	0,020	-0,300	-0,151	0,060	-0,368	-0,397*	-0,179	-0,060	-0,176	-0,151
ІЛ-2	0,099	0,165	0,293	-0,117	-0,100	-0,074	0,150	-0,062	-0,091	0,154	0,147	-0,096
ІЛ-10	-0,069	-0,016	-0,083	-0,054	-0,033	0,005	-0,137	-0,106	0,091	-0,175	-0,010	-0,065

Примітка. \* - достовірність  $p<0,05$ .

Тенденція до зворотної залежності між зниженням рівню ІЛ-4 та зростанням рівню Іg G на початку лікування по завершенню ІФ АМБТ набула достовірного значення ( $r=-0,397$ ;  $p<0,05$ ). При цьому виникла тенденція до зворотної залежності між рівнями ІЛ-4 та Іg М ( $r=-0,368$ ;  $p>0,05$ ).

Проведено дослідження кореляційних зв'язків між показниками імунологічної реактивності залежно від розповсюдженості специфічного процесу (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Кореляційні зв'язки між показниками цитокинового профілю та імуноглобулінами в процесі АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ про обмеженому специфічному процесі (n=11)

Показник	На початку ІФ АМБТ				По завершенню ІФ АМБТ				По завершенню ПФ АМБТ			
	Ig E	Ig A	Ig M	Ig G	Ig E	Ig A	Ig M	Ig G	Ig E	Ig A	Ig M	Ig G
IL-6	0,309	-0,258	0,286	0,341	-0,451	-0,177	-0,396	-0,296	0,201	-0,219	-0,134	0,041
IL-4	0,097	-0,362	-0,232	-0,056	-0,168	-0,139	-0,471	-0,218	-0,273	-0,103	-0,200	-0,491
IL-2	0,015	0,190	0,475	0,019	-0,229	-0,315	-0,401	-0,325	0,155	0,000	0,110	0,039
IL-10	0,174	-0,344	-0,153	0,466	-0,310	-0,175	-0,436	0,062	0,394	0,030	-0,053	-0,037

Примітка. \* - достовірність  $p < 0,05$ .

Встановлено, що при обмеженому туберкульозі в процесі застосування АМБТ показники цитокинового профілю з імуноглобулінами достовірно не корелювали.

А при розповсюдженому процесі (табл. 4.9) на початку лікування виявлена достовірна пряма залежність між рівнями IL-6 і Ig E ( $r=0,909$ ;  $p < 0,01$ ), тенденція до прямої залежності між рівнями IL-2 і Ig E ( $r=0,448$ ) та між рівнями IL-4 і Ig E ( $r=0,443$ ).

Таблиця 4.9 – Кореляційні зв'язки між показниками цитокинового профілю та імуноглобулінами в процесі АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз при розповсюдженому специфічному процесі (n=17)

Показник	На початку ІФ АМБТ				По завершенню ІФ АМБТ				По завершенню ПФ АМБТ			
	Ig E	Ig A	Ig M	Ig G	Ig E	Ig A	Ig M	Ig G	Ig E	Ig A	Ig M	Ig G
IL-6	0,909*	0,205	-0,192	-0,119	-0,170	-0,624*	0,418	0,050	-0,125	0,041	-0,201	0,191
IL-4	0,433	0,263	0,020	0,074	-0,127	0,209	-0,367	-0,342	-0,119	0,289	0,412	-0,012
IL-2	0,448	0,214	0,027	-0,283	-0,110	-0,012	0,303	-0,197	-0,187	0,229	0,224	-0,148
IL-10	-0,061	0,110	0,062	-0,058	0,151	0,320	0,074	0,217	0,082	0,026	-0,179	0,115

Примітка. \* - достовірність  $p < 0,05$ .

По завершенню ІФ АМБТ з'явилася достовірна зворотна залежність між рівнями ІЛ-6 і Іg А ( $r=-0,624$ ;  $p<0,05$ ) та тенденція до прямої залежності між рівнями ІЛ-6 і Іg М ( $r=0,418$ ). По завершенню ПФ АМБТ визначалася тенденція до прямої залежності між рівнями ІЛ-4 і Іg М ( $r=0,412$ ).

Таким чином, взаємозв'язки між показниками цитокінового профілю та імуноглобулінами встановлено у дітей з розповсюдженим специфічним процесом, що свідчить про збереження більш виразних імунологічних змін по завершенню АМБТ.

#### 4.4 Активність специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз у процесі АМБТ

Провівши моніторинг активності специфічного процесу в процесі АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ встановлено наступне (рис. 4.10).

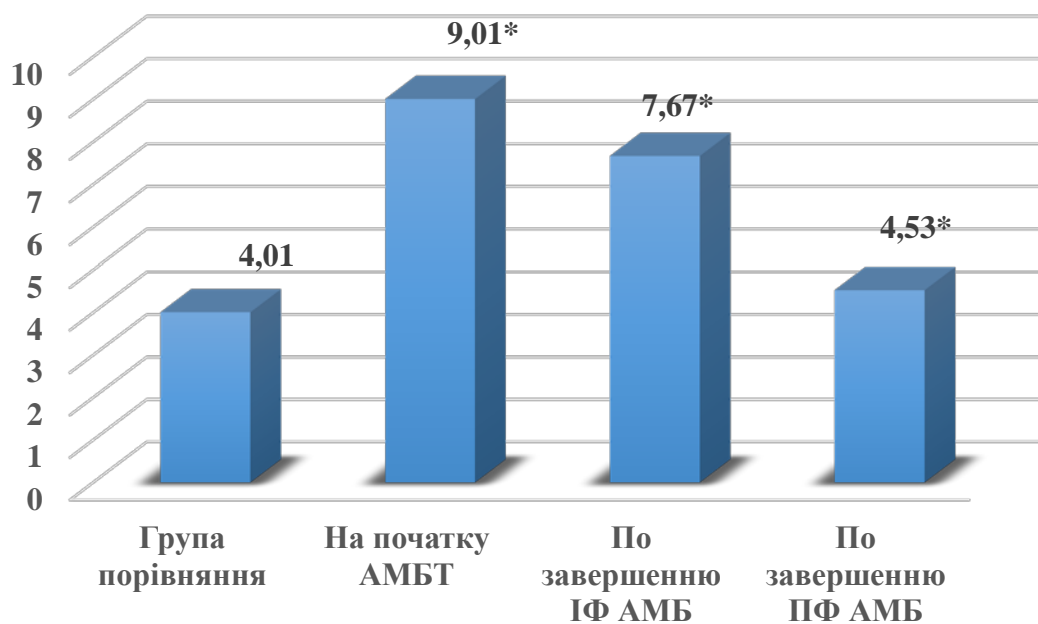


Рисунок 4.10 – Динаміка рівню неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ в процесі АМБТ, нмоль/л.

Примітка: \*- достовірна відмінність відносно показника групи порівняння ( $p<0,05$ ).

На початку АМБТ рівень неоптерину у сироватці крові був достовірно вищим у 2,2 рази у порівнянні зі здоровими особами: 9,01 (7,26; 13,44) нмоль/л проти 4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л ( $p < 0,00001$ ). При цьому підвищення рівню неоптерину у сироватці крові визначалося у 25 осіб (89,3 %).

По завершенню ІФ АМБТ підвищення рівню неоптерину у сироватці крові визначалося у 20 дітей (71,4 %), а середній його рівень був достовірно вищим у 1,9 рази відносно групи порівняння: 7,67 (6,67; 14,85) нмоль/л проти 4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л ( $p < 0,0007$ ). При цьому рівень неоптерину мав тенденцію до зниження у 1,2 рази порівняно з показником на початку лікування: 7,67 (6,67; 14,85) нмоль/л проти 9,01 (7,26; 13,44) нмоль/л. По завершенню ПФ АМБТ підвищення рівню неоптерину у сироватці крові залишалося у 20 дітей (71,4 %), а середній його рівень був достовірно вищим на 11,5 %, ніж у групі порівняння: 4,53 (1,03; 10,16) нмоль/л проти 4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л ( $p < 0,005$ ).

У дітей з розповсюдженим туберкульозом в процесі застосування АМБТ (рис. 4.11) на початку лікування рівень неоптерину був достовірно вищим у 3,7 рази відносно групи порівняння: 11,21 (8,05; 16,90) нмоль/л проти 4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л ( $p < 0,00001$ ).

По завершенню ІФ АМБТ його рівень достовірно знизився у 1,6 рази порівняно з показником на початку лікування (7,07 (5,86; 10,02) нмоль/л проти 11,21 (8,05; 16,90) нмоль/л;  $p < 0,05$ ), проте ще був достовірно вищим у 1,7 рази відносно показника групи порівняння (7,07 (5,86; 10,02) нмоль/л проти 4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л;  $p < 0,002$ ). По завершенню ПФ АМБТ рівень неоптерину достовірно знизився у 2 рази порівняно з показником на початку лікування (5,51 (1,33; 10,16) нмоль/л проти 11,21 (8,05; 16,90) нмоль/л;  $p < 0,001$ ), але також ще залишався достовірно вищим у 1,3 рази відносно показника групи порівняння (5,51 (1,33; 10,16) нмоль/л проти 4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л;  $p < 0,001$ ).

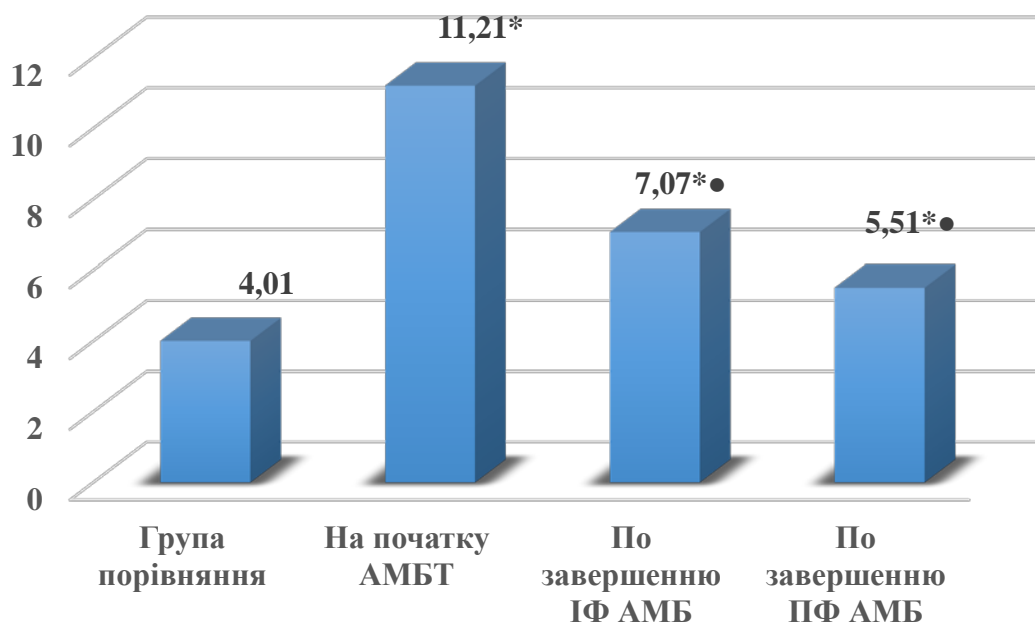


Рисунок 4.11 – Динаміка рівню неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ з розповсюдженим туберкульозом в процесі АМБТ, нмоль/л.

Примітка:

1. \*- достовірна відмінність відносно показника групи порівняння ( $p < 0,05$ ).
2. • - достовірна відмінність відносно показника на початку АМБТ ( $p < 0,05$ ).

У дітей з обмеженим специфічним процесом в процесі АМБТ (рис. 4.12) на початку лікування рівень неоптерину був достовірно вищим у 2,1 рази відносно показника групи порівняння (8,60 (5,02; 13,01) нмоль/л проти 4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л;  $p < 0,00001$ ).

По завершенню ІФ АМБТ хоча й спостерігалася тенденція до зниження його рівня у 1,2 рази порівняно з показником на початку лікування, то порівняно з показником здорових осіб рівень неоптерину залишався достовірно вищим у 1,3 рази (5,09 (0,97; 10,81) нмоль/л проти 4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л;  $p < 0,02$ ). По завершенню ПФ АМБТ середній рівень неоптерину був достовірно вищим у 1,5 рази, ніж у групі порівняння (6,19 (3,92; 10,23) нмоль/л проти 4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л;  $p < 0,01$ ).

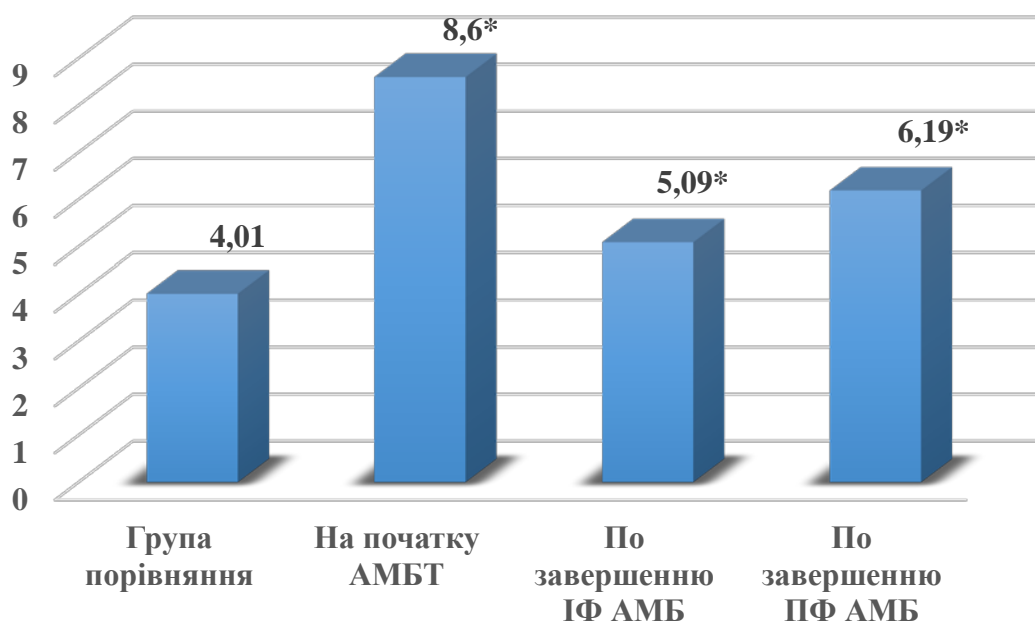


Рисунок 4.12 – Динаміка рівню неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ з обмеженим туберкульозом в процесі АМБТ, нмоль/л.

Примітка: \*- достовірна відмінність відносно показника групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

На рис. 4.13 представлено порівняння динаміки рівню неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ залежно від розповсюдженості туберкульозу в процесі АМБТ. Як бачимо, у дітей з розповсюдженим специфічним процесом визначалася тенденція до більш виразної активності специфічного процесу на початку лікування. Проте по завершенню лікування рівень неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ не залежно від розповсюдженості туберкульозу був однаковим та достовірно перевищував показник здорових осіб.



Рисунок 4.13 – Динаміка рівню неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ залежно від розповсюдженості туберкульозу в процесі АМБТ, нмоль/л.

Таким чином, при тому, що на тлі АМБТ по завершенню основного курсу лікування визначалася тенденція до зниження у 1,9 рази активності специфічного процесу порівняно з показником на початку лікування, підвищення рівню неоптерину у сироватці крові залишалось у 71,4 % випадків, а середній його рівень достовірно перевищував показник вікової норми на 11,5 %.

Отримані дані свідчать про те, що застосування у цієї категорії дітей однієї лише АМБТ є недостатньою та потребує корекції лікування патогенетичними засобами направленними на зниження активності специфічного процесу.

#### Висновки розділу

Враховуючи отримані результати, особливості характеру імунологічної реактивності організму та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на ТБ з урахуванням показників цитокінового профілю, рівнів імуноглобулінів та неоптерину у сироватці крові в процесі АМБТ наступні:

1. У дітей з новими випадками захворювання на ТБ концентрація ІЛ-2 була достовірно високою протягом всього курсу АМБТ (по завершенню ІФ АМБТ рівень ІЛ-2 перевищував вікову норму у 3,6 рази та по завершенню ПФ АМБТ – у 3,4 рази), що свідчить про високу активність Th1-типу клітинної відповіді імунітету. А достовірно низькі концентрації ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-6 у сироватці крові, вказували на недостатність протизапальної відповіді протягом всього курсу АМБТ. Розрахунок цитокінових коефіцієнтів, а саме ІЛ-2/ІЛ-10, підтвердив дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням Th1-типу клітинної відповіді, який зберігався та наростав протягом всього курсу АМБТ (по завершенню ПФ АМБТ встановлено його зростання у 13 разів відносно показника здорових дітей). У процесі лікування показники цитокінового профілю у різні фази лікування, як при розповсюдженому процесі, так й обмеженому, достовірно не відрізнялися. Таким чином, по завершенню ПФ АМБТ спостерігався виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету.

2. У процесі застосування основного курсу АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ лише рівень Іg М у сироватці крові залишається у межах вікової норми. По завершенню ПФ АМБТ визначається нормалізація рівню Іg Е. Рівень Іg А залишається вищим у 1,5 рази по завершенню ПФ АМБТ, не залежно від розповсюдженості специфічного процесу в легенях. Рівень Іg G має тенденцію до підвищення у 1,2 рази по завершенню курсу лікування у дітей з розповсюдженим процесом. Отримані дані свідчать про те, що у частини дітей з новими випадками захворювання на ТБ по завершенню основного курсу АМБТ стан імунітету залишається напруженим, що може сприяти розвитку рецидивів специфічного процесу.

3. Встановлені кореляційні зв'язки між показниками цитокінового профілю та імуноглобулінами в процесі лікування, не залежно від розповсюдженості специфічного процесу, свідчать про значну роль цитокінів та імуноглобулінів у патогенезі туберкульозу у дітей з новими випадками захворювання на ТБ.



4. На тлі АМБТ по завершенню основного курсу лікування підвищення рівню неоптерину у сироватці крові діагностується у 71,4 %, а його рівень достовірно вище вікової норми у 1,3 рази у дітей розповсюдженим специфічним процесом та у 1,5 рази – з обмеженням.

Оскільки достовірної різниці між показниками цитокінового профілю, рівнів імуноглобулінів та неоптерину у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ між ІФ АМБТ та ПФ АМБТ не встановлено, було прийнято рішення подальшого вивчення динаміки імунологічних змін та активності специфічного процесу на тлі застосування імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні проводити лише по завершенню ПФ АМБТ.

Основні результати даного розділу дисертаційної роботи висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V. Dynamics of cytokine profile indexes in children with first diagnosed pulmonary tuberculosis in the course of antimycobacterial therapy. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 2 (107). С. 206-210. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.2.125171.
2. Разнатовська О. М., Мирончук Ю.В. Динаміка показників імуноглобулінів Е, А, М, G у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі застосування антимікобактеріальної терапії. SCIENCE AND LIFE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary - Ukraine, Kyiv, 22 December 2017 [Electronic resource]. *Editors prof. I.P.Klimov, I.V.Ignatko, V.B.Mantusov. Electron. txt. d. Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek*. P. 495-499.
3. Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Взаємозв'язки між показниками імунологічної реактивності у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі антимікобактеріальної терапії. *II International Scientific and Practical Conference «Modern Methodology of Science And Education» (February 19, 2018 Warsaw, Poland)*. *Science Review*. 2(9), February 2018. Vol. 3. P. 51-54.

4. Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Моніторинг активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз у процесі антимікобактеріальної терапії. *Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу»* (м. Київ, 16-17 травня 2018 р.). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. № 2(33). С. 86.

## РОЗДІЛ 5

### ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У ДІТЕЙ З НОВИМИ ВИПАДКАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІМУНОКОРИГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ

Даний розділ присвячено вивченню у дітей з новими випадками захворювання на ТБ:

- імунологічних змін та моніторингу активності специфічного процесу за даними показників цитокінового профілю, рівнів імуноглобулінів та неоптерину у сироватці крові на тлі застосування імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні;
- впливу та ефективності імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні спрямованого на корекцію імунологічних змін.

Виявлені зміни імунологічної реактивності організму за показниками цитокінового профілю (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), імуноглобулінів (Ig E, A, M, G) та неоптерину у дітей з новими випадками захворювання на ТБ, першу чергу з розповсюдженими процесами, потребували корекції. Для цього у якості імуномодулятора був вибраний азоксимеру бромід, який має комплексну дію: імуномодулюючу, детоксикуючу, антиоксидантну та протизапальну.

Для корекції змін імунологічної реактивності застосовували азоксимеру бромід (імуномодулятор): у дітей до 10-ти років внутрішньо по 6 мг двічі на добу, у дітей старше 10-ти років – по 12 мг двічі на добу; курс лікування – 14 діб.

Показаннями для призначення додаткового патогенетичного лікування у якості імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на ТБ було:

- згода батьків / опікунів на проведення даного лікування;

- наявність змін імунологічної реактивності організму за показниками цитокінового профілю (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) та імуноглобулінів (Ig E, A, M, G) у сироватці крові;
- наявність активності специфічного процесу за показником неоптерину в сироватці крові.

Показники імунологічної реактивності організму на тлі застосування імуномодулятора азоксимеру бромід у комплексному лікуванні вивчалися на початку АМБТ та по завершенню курсу лікування (по завершенню ПФ АМБТ). Для цього у дослідження було включено 51 дитину з новими випадками захворювання на ТБ з імунологічними змінами, яких було розподілено на 2 групи: 26 хворих дітей, які у комплексному лікуванні на тлі АМБТ отримувати імуномодулятор азоксимеру бромід (основна група) та 25 хворих дітей, які отримувати лише АМБТ (контрольна група). У групу порівняння увійшли 30 практично здорових дітей.

Групи дітей з новими випадками захворювання на ТБ були ідентичні між собою за віком та статтю (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Розподіл дітей з новими випадками захворювання на ТБ основної та контрольної груп за статтю та віком

Показник	Основна група, n=26		Контрольна група, n=25	
	абс.	%	абс.	%
хлопці	18	69,2	14	56,0
дівчата	8	30,8	11	44,0
Середній вік	10,8 ± 1,04		9,0 ± 1,02	

Також групи дітей з новими випадками захворювання на ТБ були ідентичні між собою за призначеними режимами АМБТ: у всіх проводилася АМБТ у відповідності до 1 категорії згідно Уніфікованого клінічного протоколу медичної

допомоги «Туберкульоз» (Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.). усі діти раніше не лікувалися антимікобактеріальними препаратами.

### 5.1 Динаміка показників імунологічної реактивності організму дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз з використанням в комплексній терапії імуномодулятора азоксимеру броміду

При дослідженні показників цитокінового профілю у сироватці крові (табл. 5.2, рис. 5.1) та цитокінових коефіцієнтів (табл. 5.3, рис. 5.2) у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на тлі використанням в комплексній терапії імуномодулятора азоксимеру броміду в динаміці встановлено, що на початку ІФ АМБТ у дітей основної та контрольної групи показники цитокінового профілю достовірно не відрізнялися між собою.

Таблиця 5.2 – Динаміка показників цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на тлі використанням в комплексній терапії імуномодулятора азоксимеру броміду, Me (Q25; Q75)

Показники цитокінового профілю	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=25		Основна група, n=26	
		На початку ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ	На початку ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ
ІЛ-6 (пкг/мл)	1,58 (1,45; 1,78)	0,10 (0,05; 0,19)*	0,09 (0,07; 0,13)*	0,12 (0,07; 0,19)*	1,48 (0,79; 1,69)# □
ІЛ-4 (пкг/мл)	1,74 (1,54; 1,94)	0,67 (0,36; 1,01)*	0,78 (0,45; 1,31)*	0,70 (0,36; 1,12)*	1,72 (1,03; 2,06)# □
ІЛ-2 (пкг/мл)	0,30 (0,24; 0,35)	1,73 (1,09; 4,12)*	1,22 (0,95; 2,01)*	1,52 (1,05; 2,65)*	0,36 (0,22; 1,29)*# □
ІЛ-10 (пкг/мл)	3,47 (2,88; 3,68)	0,94 (0,41; 1,69)*	0,75 (0,41; 1,01)*	0,94 (0,37; 1,78)*	3,56 (2,21; 4,26)# □

Примітки:

1. \*- достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).
2. # - достовірна відмінність показника по завершенню ПФ АМБТ порівняно з показником на початку ІФ АМБТ ( $p < 0,05$ ).
3. □ - достовірна відмінність показника між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ).

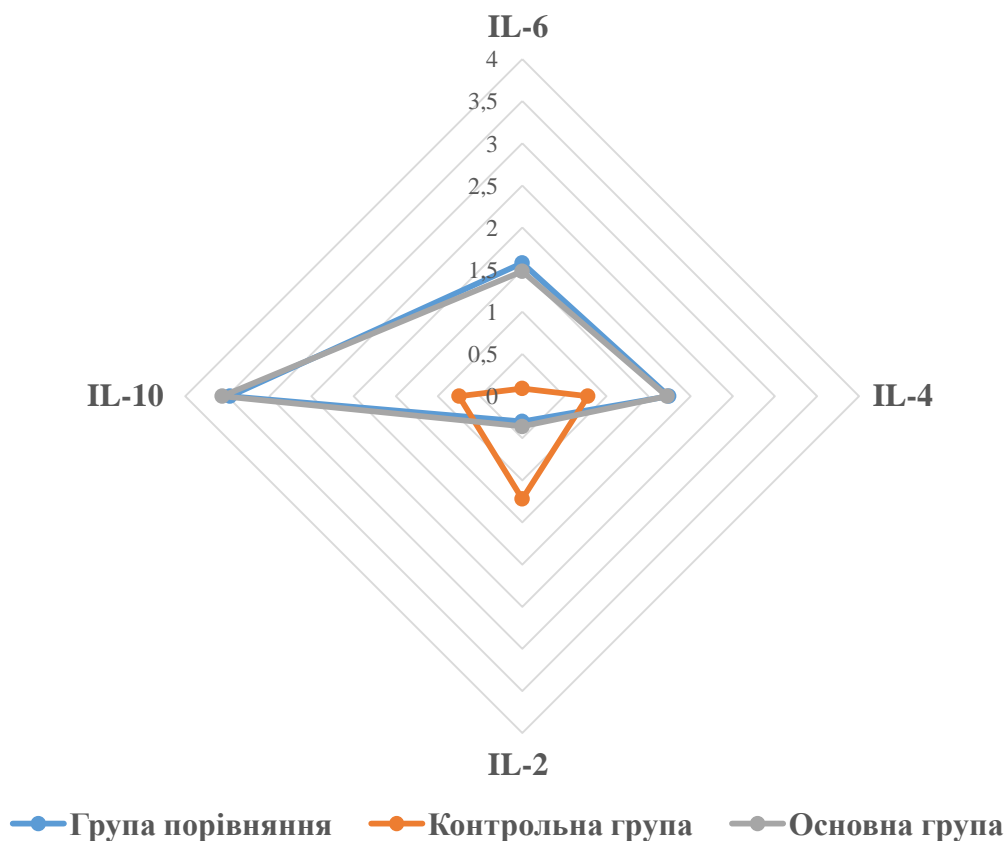


Рисунок 5.1 – Динаміка показників цитокінів у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на тлі використання в комплексній терапії імуномодулятора азоксимеру броміду по завершенню ПФ АМБТ, пкг/мл.

Проте визначалася достовірна різниця в обох групах по відношенню до показників групи порівняння. На початку ПФ АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ обох груп визначався виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету.

Як свідчать дані табл. 5.2 та рис. 5.1, концентрація ІЛ-6 у сироватці крові дітей основної групи по завершенню ПФ АМБТ склала 1,48 (0,79; 1,69) пкг/мл, що достовірно не відрізнялося від показника групи порівняння 1,58 (1,45; 1,78) пкг/мл) та було достовірно вище у 12,3 рази ( $p < 0,01$ ), ніж на початку лікування та у 16,4 рази ( $p < 0,02$ ), ніж у контрольній групі 0,09 (0,07; 0,13) пкг/мл.

Вміст ІЛ-4 у сироватці крові достовірно підвищився у 2,4 рази порівняно з показником на початку лікування (1,72 (1,03; 2,06) пкг/мл проти 0,70 (0,36; 1,12)

пкг/мл;  $p < 0,000003$ ), що було у 2,2 рази вище ( $p < 0,0003$ ), ніж у контрольній групі по завершенню ПФ АМБТ (0,78 (0,45; 1,31) пкг/мл). Відносно показника групи порівняння вміст ІЛ-4 у сироватці крові основної групи достовірно не відрізнявся.

Концентрація ІЛ-10 у сироватці крові по завершенню лікування достовірно не відрізнялася від показника здорових дітей (3,56 (2,21; 4,26) пкг/мл проти 3,47 (2,88; 3,68) пкг/мл;  $p > 0,05$ ), проте була вищою у 3,7 рази ( $p < 0,000001$ ), ніж на початку лікування (0,94 (0,37; 1,78) пкг/мл) та у 4,7 рази вищою ( $p < 0,000001$ ), ніж у контрольній групі по завершенню ПФ АМБТ (0,75 (0,41; 1,01) пкг/мл).

Концентрація ІЛ-2 у сироватці крові по завершенню лікування також достовірно не відрізнялася від показника здорових дітей (0,36 (0,22; 1,29) пкг/мл проти 0,30 (0,24; 0,35) пкг/мл;  $p < 0,01$ ). Визначалося достовірне його зниження у 4,2 рази порівняно з показником на початку лікування (0,36 (0,22; 1,29) пкг/мл проти 1,52 (1,05; 2,65) пкг/мл;  $p < 0,01$ ), що було достовірно нижче у 3,4 рази ( $p < 0,02$ ), ніж у контрольній групі по завершенню ПФ (1,22 (0,95; 2,01) пкг/мл).

У дітей контрольної групи достовірних змін показників цитокінового профілю по завершенню курсу АМБТ не встановлено. Так по завершенню лікування визначалася тенденція до зниження концентрації ІЛ-2 у сироватці крові у 1,4 рази (1,22 (0,95; 2,01) пкг/мл проти 1,73 (1,09; 4,12) пкг/мл;  $p > 0,05$ ), що достовірно перевищувало у 4 рази ( $p < 0,0005$ ) показник здорових дітей (0,30 (0,24; 0,35) пкг/мл). Вміст ІЛ-6 та ІЛ-4 у сироватці крові залишався практично на тому ж рівні, який визначався на початку лікування, що було достовірно нижче у 17,5 разів ( $p < 0,000001$ ) та 2,2 рази ( $p < 0,000001$ ), відповідно, ніж у групі здорових дітей. Концентрації ІЛ-10 у сироватці крові по завершенню лікування знизилася ще більше, що було у 4,6 рази нижче, ніж у групі порівняння та основній групі (0,75 (0,41; 1,01) пкг/мл проти 3,47 (2,88; 3,68) пкг/мл та 3,56 (2,21; 4,26) пкг/мл, відповідно;  $p < 0,0003$ ).

Коефіцієнти ІЛ-2/ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10 (табл. 5.3, рис. 5.2) свідчили про нормалізацію стану балансу у регуляторній системі про- до протизапальних цитокінів у дітей основної групи по завершенню ПФ АМБТ.

Таблиця 5.3 – Динаміка цитокінових коефіцієнтів у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на тлі імуноткорекції у комплексному лікуванні, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Показники цитокінових коефіцієнтів, ум. од.	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=25		Основна група, n=26	
		На початку ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ	На початку ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ
IL-6/IL-10	0,49 (0,39; 0,54)	0,11 (0,03; 0,22)*	0,13 (0,08; 0,19)*	0,12 (0,06; 0,25)*	0,34 (0,19; 0,44)# □
IL-2/IL-10	0,13 (0,06; 0,11)	1,56 (0,96; 5,08)*	1,67 (0,98; 2,95)*	1,70 (0,67; 3,67)*	0,23 (0,05; 0,47)*# □

Примітки:

1. \*- достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).
2. # - достовірна відмінність показника по завершенню ПФ АМБТ порівняно з показником на початку ІФ АМБТ ( $p < 0,05$ ).
3. □ - достовірна відмінність показника між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ).

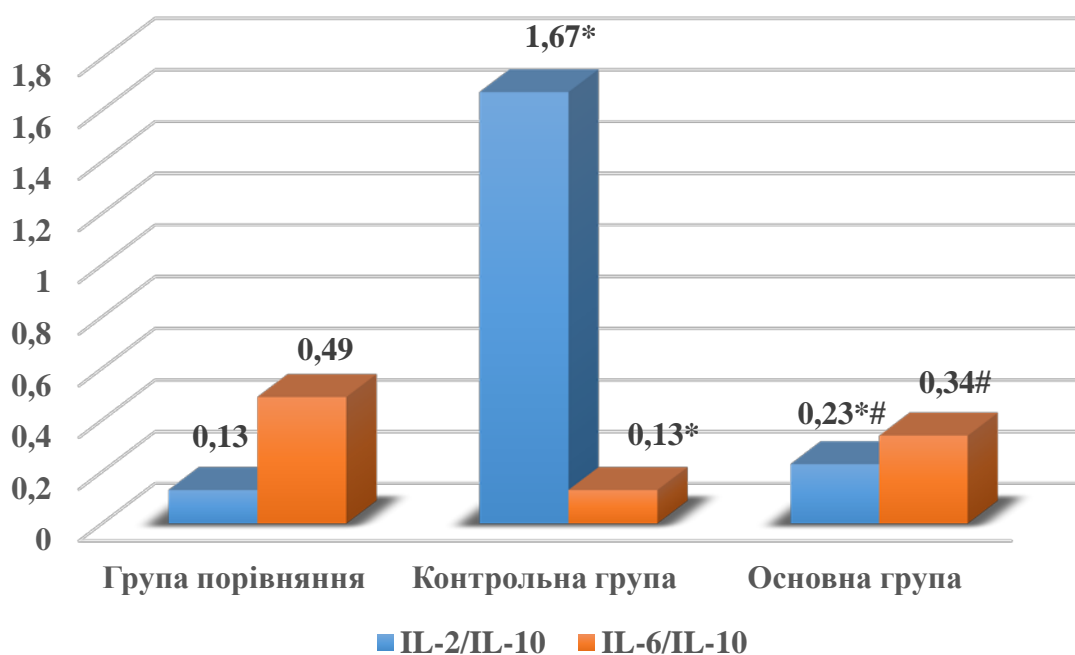


Рисунок 5.2 – Динаміка цитокінових коефіцієнтів у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на тлі імуноткорекції у комплексному лікуванні по завершенню ПФ АМБТ, ум. од.

Примітки:

1. \*- достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).
2. # - достовірна відмінність показника між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ).



Так в основній групі по завершенню курсу АМБТ коефіцієнт ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно не відрізнявся від показника у здорових дітей, проте підвищився у 2,8 рази порівняно з показником на початку лікування (0,34 (0,19; 0,44) ум. од. проти 0,12 (0,06; 0,25) ум. од.,  $p < 0,01$ ), що було вище у 2,8 рази ( $p < 0,01$ ), ніж у контрольній групі по завершенню ПФ АМБТ (0,13 (0,08; 0,19) ум. од.).

Коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-10 по завершенню лікування достовірно знизився у 7,3 рази відносно показника на початку лікування (0,23 (0,05; 0,47) ум. од. проти 1,70 (0,67; 3,67) ум. од.;  $p < 0,02$ ), проте ще залишався вищим у 1,7 рази ( $p < 0,01$ ), ніж у групі порівняння (0,13 (0,06; 0,11) ум. од.). Порівняно з показником контрольної групи по завершенню лікування, то в основній групі він був достовірно нижчим у 7,2 рази (0,23 (0,05; 0,47) ум. од. проти 1,67 (0,98; 2,95) ум. од.;  $p < 0,007$ ). У контрольній групі достовірної динаміки коефіцієнтів ІЛ-2/ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10 в процесі лікування не встановлено. Коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-10 по завершенню лікування був у 12,8 рази вищим, ніж у групі здорових дітей (1,67 (0,98; 2,95) ум. од. проти 0,13 (0,06; 0,11) ум. од.;  $p < 0,007$ ).

В основній групі по завершенню ПФ АМБТ визначався достовірно прямий кореляційний зв'язок між коефіцієнтом ІЛ-2/ІЛ-10 та рівнем ІЛ-2 ( $r = 0,841$ ;  $p < 0,05$ ), між рівнями ІЛ-10 і ІЛ-6 ( $r = 0,689$ ;  $p < 0,05$ ).

В контрольній групі також визначався достовірно прямий кореляційний зв'язок між коефіцієнтом ІЛ-2/ІЛ-10 і ІЛ-2 ( $r = 0,753$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотній – між коефіцієнтом ІЛ-2/ІЛ-10 і ІЛ-10 ( $r = -0,736$ ;  $p < 0,05$ ). Коефіцієнт ІЛ-6/ІЛ-10 також достовірно прямо залежав від концентрації ІЛ-6 ( $r = 0,525$ ;  $p < 0,05$ ), а рівень ІЛ-6 достовірно зворотно впливав на коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-10 ( $r = -0,407$ ;  $p < 0,05$ ). Коефіцієнт ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно зворотно залежав від рівню ІЛ-10 ( $r = -0,707$ ;  $p < 0,05$ ). Визначалася тенденція до прямої залежності між коефіцієнтами ІЛ-2/ІЛ-10 і ІЛ-6/ІЛ-10 ( $r = 0,392$ ;  $p > 0,05$ ), та зворотної залежності між ІЛ-2 з ІЛ-6 ( $r = -0,360$ ;  $p > 0,05$ ).

Таким чином, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ, яким у комплексній терапії застосовували імуномодулятор азоксимеру бромід, по завершенню ПФ АМБТ визначалася нормалізація усіх показників цитокінового

профілю з нормалізацією стану балансу у регуляторній системі про- до протизапальних цитокінів. У дітей, які отримували лише АМБТ по завершенню курсу лікування визначався виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету.

Оцінка динаміки показників Ig E, A, M, G у сироватці крові в процесі лікування представлена в табл. 5.4 та на рис. 5.3, рис. 5.4. Встановлено, що по завершенню ПФ АМБТ у дітей як основної групи, так й контрольної, рівень Ig E в сироватці крові був у межах норми. В основній групі відбулася нормалізація рівню Ig A, який достовірно знизився у 1,2 рази порівняно з показником на початку лікування (1,22 (0,75; 1,74) г/л проти 1,46 (1,30; 1,88) г/л;  $p < 0,02$ ), що достовірно нижче у 1,4 рази ( $p < 0,02$ ) порівняно з контрольною групою (1,70 (1,11; 2,01) г/л).

Таблиця 5.4 – Динаміка показників Ig E, A, M, G у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на тлі імунокорекції у комплексному лікуванні, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показники цитокінового профілю	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=25		Основна група, n=26	
		На початку ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ	На початку ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ
Ig E, (МОд/мл)	55,00 (35,00; 75,00)	48,42 (26,36; 196,26)*	48,23 (29,11; 142,30)*	48,43 (24,16; 220,36)*	41,71 (12,36; 74,19)# □
Ig A, (г/л)	1,20 (0,70; 1,80)	1,73 (1,46; 2,04)*	1,70 (1,11; 2,01)*	1,46 (1,30; 1,88)*	1,22 (0,75; 1,74)# □
Ig M, (г/л)	1,25 (0,80; 1,80)	1,03 (0,77; 1,33)	1,07 (0,93; 1,21)	1,00 (0,86; 1,21)	0,82 (0,68; 1,11)*
Ig G, (г/л)	7,25 (6,00; 9,00)	9,55 (8,10; 12,15)*	10,36 (9,10; 12,36)*	10,85 (10,49; 11,57)*	10,46 (10,08; 10,69)*#

Примітки:

1. \*- достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).
2. # - достовірна відмінність показника по завершенню ПФ АМБТ порівняно з показником на початку ІФ АМБТ ( $p < 0,05$ ).
3. □ - достовірна відмінність показника між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ).

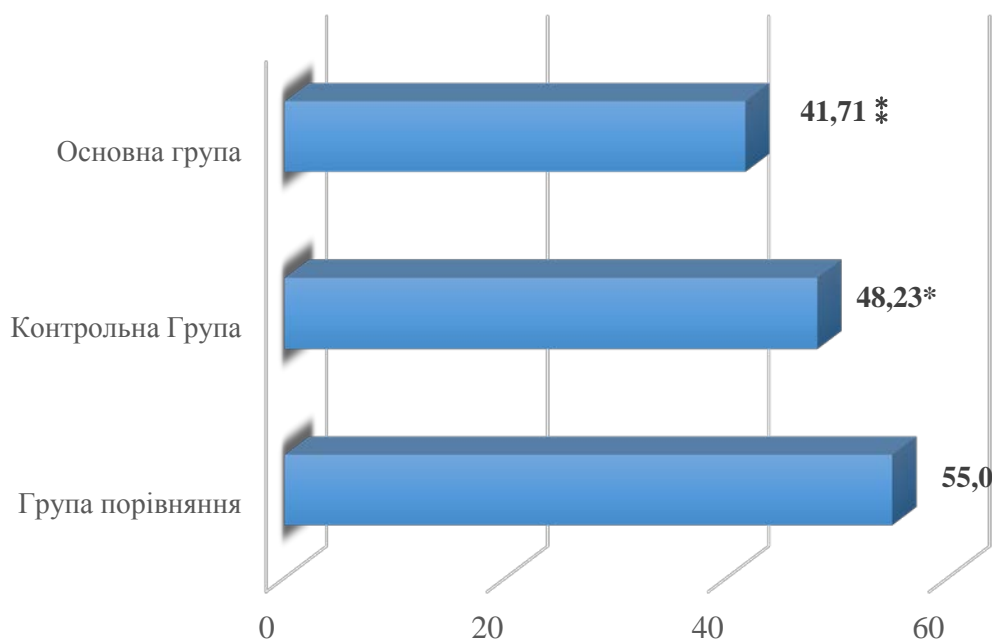


Рисунок 5.3 – Динаміка рівню Ig E у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання ТБ на тлі імунорекції у комплексному лікуванні по завершенню ПФ АМБТ, МОд/мл.

Примітки:

1. \*- достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).
2. □ - достовірна відмінність показника між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ).

Рівень Ig M протягом усього курсу лікування знаходився у межах вікової норми, проте по завершенню ПФ АМБТ його показник достовірно знизився у 1,5 рази відносно групи порівняння (0,82 (0,68; 1,11) г/л проти 1,25 (0,80; 1,80) г/л;  $p < 0,008$ ). Рівень Ig G по завершенню лікування достовірно залишався достовірно вищим у 1,4 рази ( $p < 0,003$ ) порівняно з групою здорових дітей (7,25 (6,00; 9,00) г/л).

За даними табл. 5.4, рис. 5.3 та рис. 5.4, у контрольній групі рівень Ig A залишався вищим у 1,4 рази відносно показника групи порівняння (1,70 (1,11; 2,01) г/л проти 1,20 (0,70; 1,80) г/л;  $p < 0,009$ ). Рівень Ig M по завершенню ПФ АМБТ залишався у межах вікової норми. Рівень Ig G мав тенденцію до підвищення (10,36 (9,10; 12,36) г/л проти 9,55 (8,10; 12,15) г/л), що було достовірно вище у 1,4 рази ( $p < 0,001$ ), ніж у групі порівняння (7,25 (6,00; 9,00) г/л).

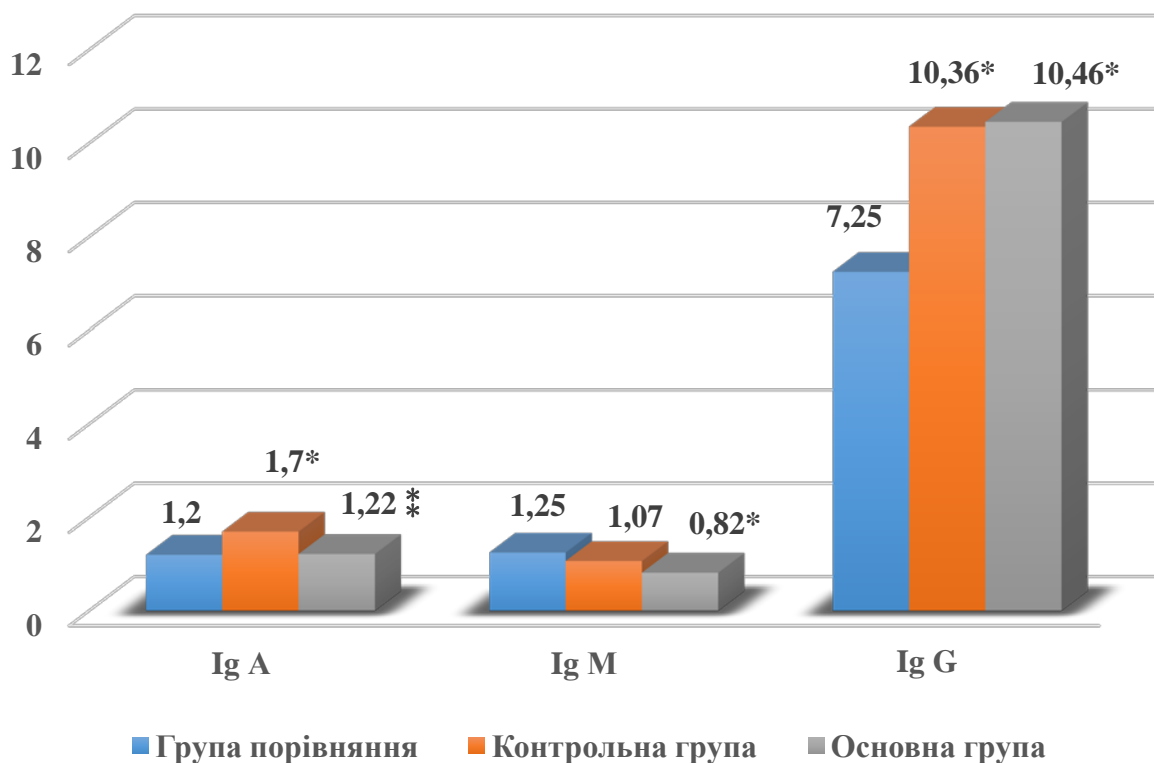


Рисунок 5.4 – Динаміка рівнів Ig A, M, G у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання ТБ на тлі імунокорекції у комплексному лікуванні по завершенню ПФ АМБТ, г/л.

Примітки:

1. \*- достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).
2. □ - достовірна відмінність показника між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ).

У контрольній групі по завершенню ПФ АМБТ встановлена достовірна зворотна залежність між рівнями Ig E та Ig G ( $r = -0,585$ ;  $p < 0,05$ ) та пряма залежність між рівнями Ig A і Ig M ( $r = 0,443$ ;  $p < 0,05$ ). Визначалася тенденція до прямої залежності між рівнями Ig E та Ig A ( $r = 0,347$ ;  $p > 0,05$ ). В основній групі по завершенню лікування корелятивних зв'язків між Ig не встановлено.

Таким чином, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ, яким у комплексній терапії застосовували імуномодулятор азоксимеру бромід, по завершенню ПФ АМБТ визначалася нормалізація рівню Ig A у сироватці крові, рівні Ig E та M протягом усього курсу лікування знаходилися у межах вікової норми зі зниженням по завершенню лікування, а рівень Ig G протягом усього курсу лікування залишався достовірно вищим, ніж показник групи здорових

дітей. У дітей з новими випадками захворювання на ТБ, які отримували лише АМБТ, по завершенню ПФ АМБТ на тлі нормальних рівнів Ig E та M, рівень Ig A залишався достовірно вищими у 1,4 рази, а рівень Ig G мав тенденцію до підвищення.

Проаналізовано кореляційні зв'язки між рівнями Ig та показниками цитокінового профілю у дітей з новими випадками захворювання на ТБ залежно від виду отриманого лікування.

Так у дітей основної групи рівень IL-2 достовірно прямо залежав від рівнів Ig E ( $r=0,550$ ;  $p<0,05$ ) та Ig M ( $r=0,474$ ;  $p<0,05$ ). Коефіцієнт IL-2/IL-10 достовірно прямо залежав від рівню Ig E ( $r=0,630$ ;  $p<0,05$ ) та мав тенденцію до прямої залежності від рівню Ig M ( $r=0,321$ ;  $p>0,05$ ) та зворотної від рівню Ig G ( $r=-0,287$ ;  $p>0,05$ ). Визначалася тенденція до прямої залежності між рівнями IL-2 та Ig A ( $r=0,270$ ;  $p>0,05$ ) та зворотної між рівнями IL-2 та Ig G ( $r=-0,272$ ;  $p>0,05$ ); зворотної залежності між рівнями IL-6 і Ig G ( $r=-0,301$ ;  $p>0,05$ ); зворотної залежності між коефіцієнтом IL-6/IL-10 і Ig G ( $r=-0,306$ ;  $p>0,05$ ).

В контрольній групі рівень IL-2 достовірно прямо залежав від рівню Ig E ( $r=0,580$ ;  $p<0,05$ ) та зворотно від рівню Ig G ( $r=-0,440$ ;  $p<0,05$ ). Рівень IL-6 та коефіцієнт IL-6/IL-10 достовірно зворотно залежали від рівню Ig M ( $r=-0,560$ ;  $p<0,05$ ) та ( $r=-0,497$ ;  $p<0,05$ ), відповідно. Від рівню Ig E достовірно прямо залежав коефіцієнт IL-2/IL-10 ( $r=0,660$ ;  $p<0,05$ ) та зворотно – рівень IL-10 ( $r=-0,420$ ;  $p<0,05$ ). При цьому коефіцієнт IL-2/IL-10 зворотно корелював з Ig G ( $r=-0,413$ ;  $p<0,05$ ).

Таким чином, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ не залежно від отриманого лікування по завершенню курсу АМБТ визначаються достовірні кореляційні зв'язки між показниками цитокінового профілю (IL-2, IL-10, IL-6, коефіцієнти IL-6/IL-10 та IL-2/IL-10) та рівнями Ig E, A, M, G.

## 5.2 Моніторинг активності специфічного процесу за даними показника неоптерину дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз з використанням в комплексній терапії імуномодулятора азоксимеру броміду

Провівши моніторинг активності специфічного процесу в процесі АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ залежно від отриманого лікування (табл. 5.5, рис. 5.5) встановлено, що у дітей основної групи хоча й визначалося достовірне зниження рівню неоптерину у 1,3 рази порівняно з показником на початку лікування (6,22 (5,33; 7,38) нмоль/л проти 8,29 (7,34; 9,78) нмоль/л;  $p < 0,009$ ), що було достовірно нижче у 1,5 рази, ніж у контрольній групі по завершенню ПФ АМБТ (4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л;  $p < 0,002$ ), то показник залишався ще достовірно вищим у 1,5 рази відносно групи порівняння (6,22 (5,33; 7,38) нмоль/л проти 4,01 (1,06; 5,51) нмоль/л;  $p > 0,05$ ).

У контрольній групі протягом всього курсу лікування рівень неоптерину у сироватці крові був достовірно вищим у 2 рази, ніж у групі здорових дітей.

Таблиця 5.5 – Динаміка рівню неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання ТБ на тлі імунокорекції у комплексному лікуванні в процесі АМБТ, Ме ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показник	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=25		Основна група, n=26	
		На початку ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ	На початку ІФ АМБТ	По завершенню ПФ АМБТ
Неоптерин, нмоль/л	4,01 (1,06; 5,51)	9,12 (7,95; 13,21)*	8,12 (7,22; 11,30)*	8,29 (7,34; 9,78)* □	6,22 (5,33; 7,38)*# □

Примітки:

1. \*- достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).
2. # - достовірна відмінність показника по завершенню ПФ АМБТ порівняно з показником на початку ІФ АМБТ ( $p < 0,05$ ).
3. □ - достовірна відмінність показника між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ).

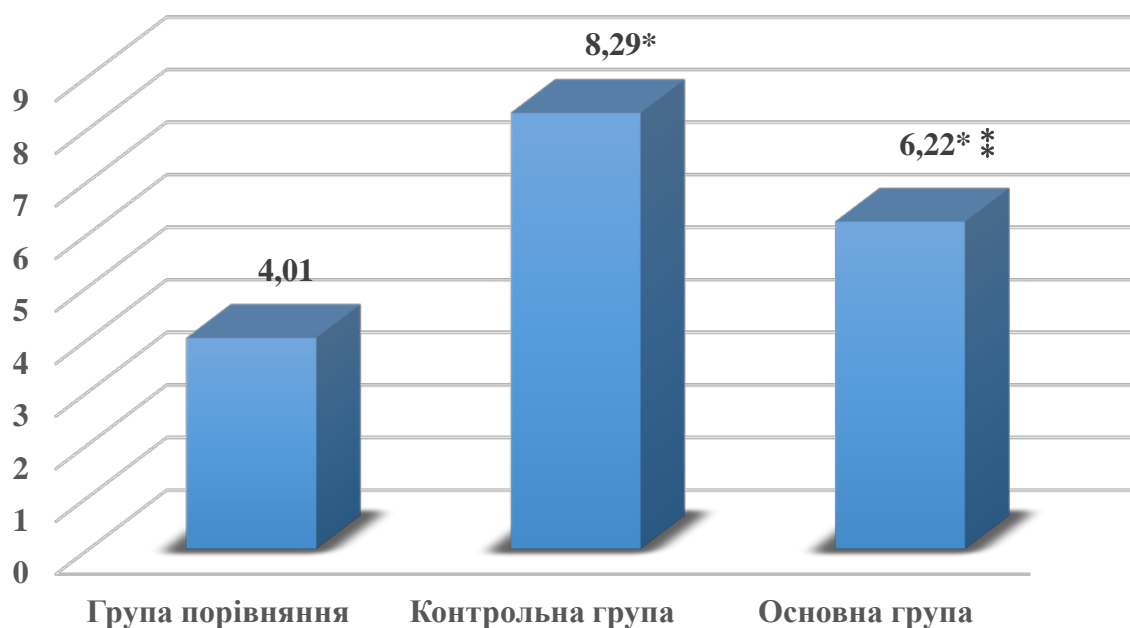


Рисунок 5.5 – Динаміка рівню неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання ТБ на тлі імунокорекції у комплексному лікуванні по завершенню ПФ АМБТ, нмоль/л.

Примітки:

1. \*- достовірна відмінність показника відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ ).
2. □ - достовірна відмінність показника між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ).

Проаналізовано кореляційні зв'язки між рівнями неоптерину, Ig та показниками цитокінового профілю у дітей з новими випадками захворювання на ТБ залежно від виду отриманого лікування. Так у дітей основної групи по завершенню ПФ АМБТ визначалася лише тенденція до зворотної кореляції між рівнями неоптерину та ІЛ-6 у сироватці крові ( $r = -0,279$ ;  $p > 0,05$ ), коефіцієнтом ІЛ-6/ІЛ-10 ( $r = -0,310$ ;  $p > 0,05$ ) та прямої – з рівнем Ig E ( $r = 0,354$ ;  $p > 0,05$ ).

Проте у дітей контрольної групи рівень неоптерину достовірно прямо залежав від рівнів у сироватці крові ІЛ-2 ( $r = 0,513$ ;  $p < 0,05$ ) та Ig E ( $r = 0,537$ ;  $p < 0,05$ ), і достовірно зворотно залежав від рівню ІЛ-10 ( $r = -0,409$ ;  $p < 0,05$ ). Визначалася тенденція до прямої кореляції рівня неоптерину з рівнями Ig A та Ig M ( $r = 0,251$ ;  $p > 0,05$ ) та ( $r = 0,266$ ;  $p > 0,05$ ).

Таким чином, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ, яким у комплексній терапії застосовували імунomodулятор азоксимеру бромід, по

завершенню ПФ АМБТ визначалося достовірне зниження активності специфічного процесу на тлі повної нормалізації показників цитокінового профілю та балансу про- та протизапальних цитокінів. У дітей з новими випадками захворювання на ТБ, які отримували лише АМБТ діагностовано збереження активності специфічного процесу на тлі вираженого дисбалансу про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету. Встановлено, що чим вища активність специфічного процесу в легенях, тим більша його залежність з показниками імунологічної реактивності організму.

### **5.3 Оцінка ефективності використання в комплексній терапії імуномодулятора азоксимеру броміду у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз**

Оцінку ефективності лікування проводили за наступними показниками:

- припинення бактеріовиділення (за мазком/культурою);
- розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях за даними рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини (РГ ОГП);
- деструкції у легенях (зникнення, регресія, збільшення, без змін) за даними РГ ОГП та середні терміни загоєння деструкцій;
- задовільна переносимість АМБТ;
- зникнення клінічних симптомів;
- нормалізація показників імунологічної реактивності організму: показники цитокінового профілю, показники імуноглобулінів.

Частота бактеріовиділення на початку АМБТ у дітей обох груп достовірної різниці не мала. Так бактеріовиділення діагностовано у 11 дітей (42,3 %) основної групи та 11 (44 %) – контрольної групи. У процесі лікування, середні терміни припинення бактеріовиділення у дітей основної групи були



достовірно скороченими на 0,9 міс (1,5 (1,0; 2,0) міс проти 2,4 (2,0; 3,0) міс у контрольній групі;  $p < 0,01$ ). Це при тому, що в обох групах майже з однаковою частотою в процесі лікування були виявлені мультирезистентні штами МБТ та діагноз нового випадку ЛС ТБ було перереєстровано у МЛС ТБ / Риф ТБ: у 4 дітей (15,4 %) основної групи та у 4 дітей (16 %) – контрольної групи.

За клінічними формами в обох групах дітей з новими випадками захворювання на ТБ достовірної різниці між частотою таких клінічних форм: інфільтративна форма діагностувалася у 9 дітей (34,6 %) основної групи та 11 (44 %) – контрольної групи, дисемінована форма – у 6 (23,1 %) та 7 (28 %), відповідно, ПТК – у 6 (23,1 %) та 7 (28 %), відповідно. А у 5 дітей (19,2 %) основної групи визначалася інфільтративна форма ТБ ВГЛУ.

Рентгенологічно по завершенню лікування (рис. 5.6) частота позитивної динаміки була достовірно більшою у 1,8 рази в основній групі порівняно з контрольною групою: у 20 дітей (77 %) проти 11 (44 %) ( $\chi^2 = 5,79$ ;  $p < 0,01$ ).

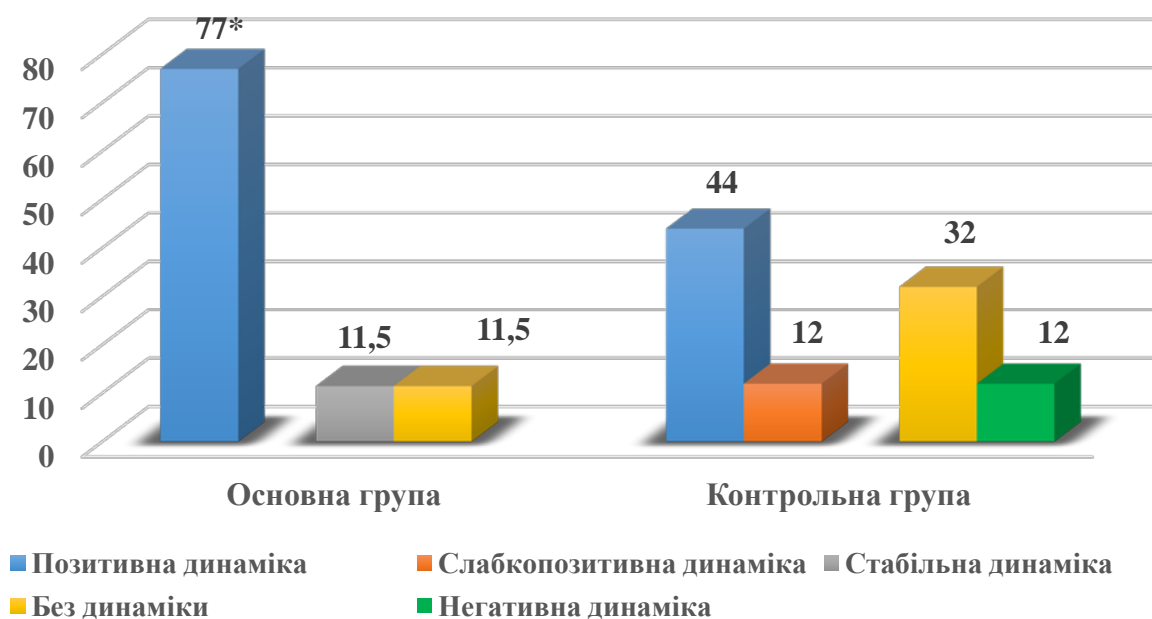


Рисунок 5.6 – Рентгенологічна динаміка у дітей з новими випадками захворювання ТБ на тлі імунокорекції у комплексному лікуванні по завершенню ПФ АМБ, %

Примітка. \*- достовірна відмінність показника між групами ( $p < 0,05$ ).

Стабільна рентгенологічна динаміка діагностована лише у 3 дітей (11,5 %) основної групи. Відсутність рентгенологічної динаміки зареєстровано у 3 дітей (11,5 %) основної групи та у 8 (32 %) – контрольної групи. Негативна та слабкопозитивна рентгенологічна динаміки мала місце лише у контрольній групі: у 3 (12 %) та у 3 (12 %) відповідно.

Частота деструктивного процесу на початку лікування в обох групах достовірно не відрізнялася та мала місце у 6 дітей (23,1 %) основної групи та у 5 дітей (20 %) – контрольної групи. Проте в основній групі спостереження частота загоєння деструкцій була достовірно на 2,1 міс коротшою, ніж у контрольній групі: 1,7 (1,0; 2,0) міс проти 3,8 (3,0; 4,0) міс ( $p < 0,02$ ).

Переносимість комплексного лікування у всіх 100 % випадків була задовільною. У дітей, які отримували лише АМБТ зареєстровані поодинокі випадки побічних явищ у вигляді нудоти та слабкості, але вони не потребували відміни АМБП та були ліквідовані протягом 2-х тижнів.

Під час проведення фібробронхоскопії (ФБС) зміни у трахеобронхіальному дереві було виявлено у 13 дітей (50 %) основної групи та у 8 (32 %) – контрольної групи. При цьому у 11 дітей (42,3 %) було діагностовано туберкульоз бронхів (із них у 7 (26,9 %) – інфільтративний, у 2 (7,7 %) – інфільтративно-норицевий та у 2 (7,7 %) – норичевий), а у 2 (7,7 %) – дифузний ендобронхіт. У контрольній групі туберкульоз бронхів був виявлений у 6 дітей (24 %), із них у 5 (20 %) – інфільтративний та у 1 (4 %) – інфільтративно-норицевий. Дифузний ендобронхіт у контрольній групі діагностовано у 2 дітей (8 %). В процесі лікування в обох групах фібробронхоскопічні зміни загоїлися.

На початку лікування загальний стан розцінено як задовільний у 20 дітей (76,9 %) основної групи та у 23 (92 %) – контрольної, як середньо-тяжкий – у 5 (19,2 %) та 2 (8 %), відповідно, як тяжкий – тільки у 1 (3,9 %) основної групи. Скарги мали 13 дітей (50 %) основної групи та 7 (28 %) – контрольної групи. На кашель скаржилися 10 дітей (38,5 %) основної групи та 3 (12 %) – контрольної, на слабкість – 6 (23,1 %) та 3 (12 %) відповідно. Інтоксикаційний синдром діагностувався у 6 дітей (23,1 %) основної групи та у 2 (8 %) – контрольної. В

процесі лікування терміни зникнення клінічних симптомів достовірно між групами не відрізнялися та у середньому склали 1,5 міс.

Середні терміни основного курсу АМБТ у дітей основної групи були достовірно коротшими на 1,5 міс: 6,2 (5,6; 6,8) міс проти 7,7 (6,0; 9,3) міс у контрольній групі ( $p < 0,01$ ). Це при тому, що в процесі лікування нові випадки ЛС ТБ, які були включені у дослідження, були перереєстровані у 4 категорію: в основній групі 7 випадків (26,9 %) та у контрольній групі – 8 випадків (32 %).

#### Висновки розділу

Враховуючи отримані результати, у дітей з новими випадками захворювання на ТБ застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні сприяє досягти по завершенню курсу лікування:

1. Нормалізації усіх показників цитокінового профілю з нормалізацією стану балансу у регуляторній системі про- до протизапальних цитокінів (у дітей, які отримували лише АМБТ по завершенню курсу лікування зберігався виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету).

2. Нормалізації рівню Ig A у сироватці крові (1,22 (0,75; 1,74) г/л проти 1,70 (1,11; 2,01) г/л,  $p < 0,02$ ), що у 1,4 рази нижче, ніж у дітей, які отримували лише АМБТ.

3. Достовірному зниженню активності специфічного процесу за даними рівня неоптерину: зниження рівню неоптерину у 1,3 рази порівняно з показником на початку лікування (6,22 (5,33; 7,38) нмоль/л проти 8,29 (7,34; 9,78) нмоль/л;  $p < 0,009$ ), що нижче у 1,5 рази, ніж у дітей, які отримували лише АМБТ.

4. Скороченню середніх термінів припинення бактеріовиділення на 0,9 міс (1,5 (1,0; 2,0) міс проти 2,4 (2,0; 3,0) міс;  $p < 0,01$ ), досягненню позитивної рентгенологічної динаміки у 77 % ( $\chi^2 = 5,79$ ;  $p < 0,01$ ), скороченню термінів загоєння деструкцій на 2,1 міс (1,7 (1,0; 2,0) міс проти 3,8 (3,0; 4,0) міс;  $p < 0,02$ ), скороченню середніх термінів основного курсу АМБТ на 1,5 міс (6,2 (5,6; 6,8) міс

проти 7,7 (6,0; 9,3) міс;  $p < 0,01$ ). Переносимість комплексного лікування у всіх 100 % випадків була задовільною.

При цьому дітей з новими випадками захворювання на ТБ не залежно від отриманого лікування по завершенню курсу АМБТ визначаються достовірні корелятивні зв'язки між показниками цитокінового профілю (IL-2, IL-10, IL-6, коефіцієнти IL-6/IL-10 та IL-2/IL-10) та рівнями Ig E, A, M, G. У дітей, які отримували лише АМБТ по завершенню курсу лікування рівень неоптерину достовірно прямо залежав від рівнів у сироватці крові IL-2 ( $r=0,513$ ;  $p < 0,05$ ) та Ig E ( $r=0,537$ ;  $p < 0,05$ ), і достовірно зворотно залежав від рівню IL-10 ( $r=-0,409$ ;  $p < 0,05$ ).

Основні результати даного розділу дисертаційної роботи висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Mironchuk Yu. V., Raznatovska O. M. The effect of immunomodulator azoximer bromide on the cytokine profile in a complex therapy for children with newly diagnosed tuberculosis. Запорожский медицинский журнал. 2022. Т. 24, № 2 (131). С. 187-190. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.2.249347.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дитяча захворюваність на туберкульоз, є прогностичним епідеміологічним показником загальної захворюваності [1, 92, 138, 147, 175, 182, 206]. В Україні за 2019 р. захворюваність на туберкульоз серед дітей віком 0–14 років зросла на 1,1% (з 8,9 до 9,0 на 100 000 дитячого населення), а серед підлітків (15–17 років) – на 5,3% (із 19,0 до 20,0 на 100 000 дітей) [75]. У всьому світі за рік реєструється туберкульоз у близько 1 млн. дітей, серед яких у 200 тис. випадки завершуються летальним наслідком [158, 168, 216]. А діти хворі на туберкульоз (особливо у віці до 5 років) без адекватного лікування піддаються більш високому ризику смерті [106, 154, 169]. Ризик розвитку туберкульозу серед дітей, особливо немовлят та дітей раннього віку, дуже високий при близькому сімейному контакті у межах домогосподарства [125, 167, 173, 189, 203, 211].

Таким чином, епідеміологічна ситуація з туберкульозу серед дитячого населення на сьогодні є складною, що проявляється зростанням показників захворюваності на тлі низької ефективності АМБТ.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ шляхом вивчення динаміки імунологічних змін та активності специфічного процесу з розробкою додаткового лікування, спрямованого на корекцію імунологічних змін та зниження активності специфічного процесу.

Для вивчення ефективності застосування імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні, спрямованої на корекцію змін імунологічної реактивності, проводилось рандомізоване контрольоване проспективне дослідження клінічних, лабораторних (імунологічні, біохімічні) та рентгенологічних особливостей специфічного процесу у 79 дітей з новими випадками захворювання на ТБ.

Критерії включення пацієнтів в обстеження: нові випадки захворювання на ТБ, вік до 18 років, прихильність до лікування, згода батьків / опікунів в участі у

дослідженні. До критеріїв виключення пацієнтів із обстеження відносили супутню патологія з боку інших органів і систем, відмова від участі у дослідженні.

У всіх дітей, які увійшли у дослідження, батьками була підписана інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Дослідження складалося із 3-х фрагментів. Перший фрагмент дослідження проводився для: вивчення у дітей з новими випадками захворювання на ТБ характеру імунологічної реактивності організму за показниками цитокінового профілю (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10) і рівнями імуноглобулінів (Ig E, A, M, G); вивчення активності специфічного процесу за даними показника неоптерину; визначення найбільш інформативних діагностичних і прогностичних показників імунологічних змін. Для досягнення цієї мети було сформовано 2 групи дослідження: основну групу спостереження склали 28 дітей з новими випадками захворювання на ТБ, у групу порівняння увійшли 30 практично здорових дітей. За віком та статтю групи були співставлені.

Другий фрагмент дослідження присвячено вивченню в процесі АМБТ (на початку АМБТ, по завершенню ІФ АМБТ та по завершенню ПФ АМБТ) у дітей основної групи спостереження (28 дітей з новими випадками захворювання на ТБ) імунологічних змін за показниками цитокінового профілю (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10) і рівнями імуноглобулінів (Ig E, A, M, G), та моніторингу активності специфічного процесу за даними показника неоптерину.

Третій фрагмент дослідження проводився для вивчення у дітей з новими випадками захворювання на ТБ впливу та ефективності застосування імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні. Показники імунологічної реактивності організму на тлі імунокорекції у комплексному лікуванні вивчалися на початку АМБТ та по завершенню ПФ АМБТ. Для цього у дослідження було включено 51 дитину з новими випадками захворювання на ТБ з імунологічними змінами, яких було розподілено на 2 групи: 26 хворих дітей, які у комплексному лікуванні на тлі АМБТ отримувати імуномодулятор азоксимеру бромід (основна група) та 25 хворих дітей, які отримувати лише АМБТ (контрольна група). Групи

були ідентичні між собою віком, статтю, за призначеними режимами АМБТ та тяжкістю специфічного процесу.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що на початку АМБТ зміни показників цитокінового профілю у сироватці крові мали місце у 96,4 % дітей з новими випадками захворювання на ТБ, які проявлялися достовірним підвищенням вмісту ІЛ-2 у 3,8 рази, зниженням вмісту ІЛ-4 у 3,1 рази та ІЛ-6 у 13,2 рази порівняно зі здоровими донорами. Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнями у сироватці крові ІЛ-2 і ІЛ-10 ( $r=0,400$ ;  $p<0,05$ ) на тлі однонаправленого зниження рівнів ІЛ-4 і ІЛ-10 ( $r=0,480$ ;  $p<0,05$ ). Дисбаланс цитокінів вказував на переважанням продукції прозапального цитокіну ІЛ-2 (коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-10 був достовірно вищим у 8 разів). Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем показника ІЛ-2 у сироватці крові і виразністю місцевої реакції на щеплення вакциною БЦЖ ( $r=0,402$ ;  $p<0,05$ ). Отримані дані свідчать про те, що у дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку лікування визначається виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету. Причому з розповсюдженим специфічним процесом у легенях він був достовірно більш виразнішим, ніж у дітей з обмеженим процесом.

Як відомо, клінічна картина, особливості перебігу та наслідки туберкульозу залежать від виразності дисбалансу між про- та протизапальними цитокінами [86, 101, 108, 195, 214].

Піскур З. І. зі співавт. [46] вказують, що у дітей раннього і старшого віку на початку захворювання на туберкульоз рівні прозапальних цитокінів достовірно зростають, а рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 залишається у межах норми. Подібні дані отримані у даному дослідженні. Всупереч цим результатам, дослідження Тарасова Л. Г. та Стрельцова Е. Н. [77], які свідчать про те, що при туберкульозу визначається підвищення концентрації ІЛ-10 у сироватці крові.

Подкопаева Т. Г. [52], Liu Q. Y. et al. [146] вказують на достовірно низький рівень прозапального цитокіну ІЛ-2, що суперечить результатам, отриманим у

цьому дослідженні. На дисбаланс цитокінів з переважанням продукції прозапального ІЛ-2, подібно нашим результатам вказують інші дослідники [14, 25, 215].

Мезенцева М. В. зі співавт. [87] вказують на зв'язок рівню ІЛ-2 із обмеженим ураженням легеневої тканин, ми не встановили достовірної залежності зростання рівню ІЛ-2 від розповсюдженості специфічного процесу.

У дітей з новими випадками захворювання на ТБ на початку АМБТ, не залежно від розповсюдженості специфічного процесу, визначається однонаправлене достовірне зростання у 1,5 рази рівню Іg Е та у 1,3 рази рівню Іg А ( $r=0,430$ ;  $p<0,05$ ). При наростанні розповсюдженості специфічного процесу та появи деструкцій спостерігається достовірне зростання рівню Іg G у 1,2 рази. При розповсюдженому процесі встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями ІgЕ та ІgА ( $r=0,365$ ;  $p<0,025$ ), ІgА та ІgМ ( $r=0,382$ ;  $p<0,025$ ), ІgМ та Іg G ( $r=0,484$ ;  $p<0,01$ ), а при обмеженому – між ІgА та ІgМ ( $r=0,448$ ;  $p<0,01$ ). Зростання рівнів ІgG, ІgА, ІgЕ пов'язано з підвищенням рівнів білків глобулінової фракції за рахунок  $\beta$  та  $\gamma$ -глобулінів у 1,5 і 1,3 рази, відповідно, та альбумінів у 1,5 рази. При наростанні розповсюдженості специфічного процесу та появи деструкцій спостерігалось достовірне наростання диспротеїнемії (зниження рівню альбуміну у 1,3 рази та зростанням рівнів  $\beta$  та  $\gamma$ -глобулінів у 1,3 рази і 1,2 рази, відповідно) та активності запального специфічного процесу (зростання рівня  $\alpha_1$ -глобуліну у 1,5 рази). Встановлена пряма кореляційна залежність між розміром післявакцинального знаку і рівнем Іg Е ( $r=0,670$ ;  $p<0,001$ ).

Всупереч отриманих нами результатів щодо нормального рівня Іg Е у дітей з новими випадками захворювання на ТБ, дані Воронкової О. В. зі співавт. [30] вказують на підвищення рівня Іg Е у сироватці крові даного контингенту дітей. Також у даному дослідженні не підтвердилися дані цих авторів щодо кореляції підвищеного рівня Іg Е із тяжкістю захворювання. Проте встановлено достовірне зростання рівню Іg G при наростанні тяжкості специфічного процесу, що знайшло підтвердження в даних інших науковців [28, 49, 53, 116].



Про достовірно високий рівень IgE у хворих на туберкульоз знайдено у результатах дослідження Araujo Z. et al. [166], які ще й вказують на негативний вплив IgE на антимікобактеріальне лікування. Подібні дані отримані й іншими дослідниками [66, 80]

Також результати даного дослідження підтвердили дані дослідження Rohini K. et al. [183], які виявили, що у хворих на туберкульоз визначається достовірне зростання рівнів IgA, IgM, IgE. Але в супереч даним цих дослідників, у крові дітей з новими випадками захворювання на ТБ даної роботи рівень IgM як на початку лікування, так й в процесі АМБТ залишався у межах вікової норми. Подібні дані щодо відсутності достовірної діагностичної значимості IgM у хворих на туберкульоз отримали В. D. Robertson et al. [115]. А на високий рівень IgA, який виявлений дітей з новими випадками захворювання на ТБ даного дослідження, також вказують Xiao J. N. et al. [117], Петренко В. І. зі спіавт. [43], Мордык А. В. зі спіавт. [49].

Результати даної роботи взагалі суперечать даним, отриманим Зоркальцева Е. Ю. та Кочкин А.В. [24], які вказують, що у дітей хворих на інфільтративний туберкульоз віком від 3-х до 14-ти років рівні IgA та IgG залишаються у межах вікової норми, а підвищення рівню IgM має місце лише у  $\frac{1}{4}$  пацієнтів. Подібні дані висвітлені й у роботах Подкопаєва Т. Г. [52], Тарасова Л. Г., Стрельцова Е. Н. [77].

На початку АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ визначалася висока активність специфічного процесу (рівень неоптерину у сироватці крові був достовірно вищим у 2,2 рази у порівнянні зі здоровими особами), яка не залежала від розповсюженості туберкульоз. Отримані результати знайшли підтвердження даних літературних джерел [5, 38, 111, 123, 146, 162, 186].

Найбільш інформативними діагностичними та прогностичними показниками імунологічних змін та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на ТБ є: серед показників цитокінового

профілю: ІЛ-2 (0,52), ІЛ-6 (-0,003) та ІЛ-4 (-0,09); серед показників імуноглобулінів: Іg А (0,05), Іg М (-0,08) та Іg G (0,94); неоптерин (0,239).

У дітей з новими випадками захворювання на ТБ концентрація ІЛ-2 достовірно висока протягом всього курсу АМБТ (по завершенню ІФ АМБТ рівень ІЛ-2 перевищує вікову норму у 3,6 рази та по завершенню ПФ АМБТ – у 3,4 рази), що свідчить про високу активність Th1-типу клітинної відповіді імунітету. А достовірно низькі концентрації ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-6 у сироватці крові, вказували на недостатність протизапальної відповіді протягом всього курсу АМБТ.

Розрахунок цитокінових коефіцієнтів, а саме ІЛ-2/ІЛ-10, підтверджує дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням Th1-типу клітинної відповіді, який зберігається та наростає протягом всього курсу АМБТ (по завершенню ПФ АМБТ встановлено його зростання у 13 разів відносно показника здорових дітей).

Достовірної різниці між показниками цитокінів залежно від розповсюдженості туберкульозу в процесі АМБТ не встановлено, проте як у дітей з розповсюдженим процесом активності Th1-типу клітинної відповіді імунітету була вищою у 2 рази, що може сприяти прогресуванню туберкульозу та виникненню ранніх рецидивів захворювання.

Таким чином, по завершенню ПФ АМБТ спостерігався виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету.

В процесі застосування основного курсу АМБТ у дітей з новими випадками захворювання на ТБ лише рівень Іg М у сироватці крові залишається у межах вікової норми. По завершенню ПФ АМБТ визначається нормалізація рівню Іg Е. Рівень Іg А залишається вищим у 1,5 рази по завершенню ПФ АМБТ, не залежно від розповсюдженості специфічного процесу в легенях. Рівень Іg G має тенденцію до підвищення у 1,2 рази по завершенню курсу лікування у дітей з розповсюдженим процесом.

Встановлені кореляційні зв'язки між показниками цитокінового профілю та імуноглобулінами в процесі лікування, не залежно від розповсюдженості

специфічного процесу, свідчать про значну роль цитокінів та імуноглобулінів у патогенезі туберкульозу у дітей з новими випадками захворювання на ТБ. та несприятливий прогноз. Подібні дані висвітлені й у результатах дослідження Старшиновой А. А. зі співавт. [17]. При цьому автори зазначають, що низький рівень ізотипів IgG3 и IgE у дітей з латентною туберкульозною інфекцією свідчить про сприятливий прогноз щодо розвитку активного туберкульозу, а наростання їх рівнів – про несприятливу тенденцію щодо розвитку туберкульозу.

Отримані дані свідчать про те, що у частини дітей з новими випадками захворювання на ТБ по завершенню курсу АМБТ стан імунітету залишається напруженим, що може сприяти розвитку рецидивів специфічного процесу.

На тлі АМБТ по завершенню основного курсу лікування підвищення рівню неоптерину у сироватці крові діагностується у 71,4 %, а його рівень достовірно вище вікової норми у 1,3 рази у дітей розповсюдженим специфічним процесом та у 1,5 рази – з обмеженням.

Оскільки достовірної різниці між показниками цитокінового профілю, рівнів імуноглобулінів та неоптерину у сироватці крові у дітей з новими випадками захворювання на ТБ між ІФ АМБТ та ПФ АМБТ не встановлено, було прийнято рішення подальшого вивчення динаміки імунологічних змін та активності специфічного процесу на тлі застосування імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні проводити лише по завершенню ПФ АМБТ.

На тлі застосування імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні у дітей з новими випадками захворювання на ТБ по завершенню курсу лікування досягнута нормалізація усіх показників цитокінового профілю з нормалізацією стану балансу у регуляторній системі про- до протизапальних цитокінів (у дітей, які отримували лише АМБТ по завершенню курсу лікування зберігався виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету).

На тлі застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на ТБ була досягнута

нормалізація рівню Ig A у сироватці крові (1,22 (0,75; 1,74) г/л проти 1,70 (1,11; 2,01) г/л,  $p < 0,02$ ), що у 1,4 рази нижче, ніж у дітей, які отримували лише АМБТ.

Застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні сприяло достовірному зниженню активності специфічного процесу за даними рівня неоптерину: зниження рівню неоптерину у 1,3 рази порівняно з показником на початку лікування (6,22 (5,33; 7,38) нмоль/л проти 8,29 (7,34; 9,78) нмоль/л;  $p < 0,009$ ), що нижче у 1,5 рази, ніж у дітей, які отримували лише АМБТ.

Оцінюючи ефективність застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні встановлено, що середні терміни припинення бактеріовиділення були скорочені на 0,9 міс (1,5 (1,0; 2,0) міс проти 2,4 (2,0; 3,0) міс;  $p < 0,01$ ), позитивну рентгенологічну динаміку досягнуто у 77 % ( $\chi^2 = 5,79$ ;  $p < 0,01$ ), середні термінів загоєння деструкцій скорочені на 2,1 міс (1,7 (1,0; 2,0) міс проти 3,8 (3,0; 4,0) міс;  $p < 0,02$ ), середні терміни основного курсу АМБТ скорочені на 1,5 міс (6,2 (5,6; 6,8) міс проти 7,7 (6,0; 9,3) міс;  $p < 0,01$ ).

При цьому дітей з новими випадками захворювання на ТБ не залежно від отриманого лікування по завершенню курсу АМБТ встановлено достовірні кореляційні зв'язки між показниками цитокинового профілю (IL-2, IL-10, IL-6, коефіцієнти IL-6/IL-10 та IL-2/IL-10) та рівнями Ig E, A, M, G. Про кореляційні зв'язки між Ig M і Ig G, IL 1, 2, 10 у дітей, хворих на туберкульоз свідчать результати дослідження Вивчар И. С. та Залецького Н. П. [10].

У дітей, які отримували лише АМБТ по завершенню курсу лікування рівень неоптерину достовірно прямо залежав від рівнів у сироватці крові IL-2 ( $r = 0,513$ ;  $p < 0,05$ ) та Ig E ( $r = 0,537$ ;  $p < 0,05$ ), і достовірно зворотно залежав від рівню IL-10 ( $r = -0,409$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, результати даного дослідження знайшли достатнього підтвердження у результатах, висвітлених у літературних джерелах, але є й також достатня кількість робіт, які суперечать отриманим даним щодо змін імунологічної реактивності організму та активності специфічного процесу у дітей хворих на туберкульоз шляхом дослідження рівнів цитокінів (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10) та імуноглобулінів (Ig E, Ig A, Ig M, Ig G). Тому отримані результати є

доповненням наукових даних стосовно особливостей характеру імунологічної реактивності організму та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено узагальнення та розв'язання науково-практичної задачі дитячої фтизіатрії – підвищити ефективність антимікобактеріальної терапії у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом вивчення динаміки імунологічних змін та активності специфічного процесу з розробкою додаткового лікування, спрямованого на корекцію імунологічних змін та зниження активності специфічного процесу.

1. У дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз на початку лікування особливостями характеру імунологічної реактивності організму та активності специфічного процесу є виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету, що проявляється достовірним підвищенням вмісту ІЛ-2 у 3,8 рази, зниженням вмісту ІЛ-4 у 3,1 рази та ІЛ-6 у 13,2 рази, підвищенням коефіцієнту ІЛ-2/ІЛ-10 у 8 разів, зростанням рівнів Іg Е у 1,5 рази, Іg А у 1,3 рази, Іg G у 1,2 рази та неоптерину у 2,2 рази. Виразність місцевої реакції на щеплення вакциною БЦЖ прямо пов'язана з рівнями у сироватці крові ІЛ-2 ( $r=0,402$ ;  $p<0,05$ ) та Іg Е ( $r=0,670$ ;  $p<0,001$ ).

2. По завершенню основного курсу антимікобактеріальної терапії у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз зберігається виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету, що проявляється достовірно високими показниками рівню ІЛ-2 (у 3,4 рази вищий показника здорових осіб), коефіцієнту ІЛ-2/ІЛ-10 (зростання у 13 разів), Іg А (залишається вищим у 1,5 рази), Іg G має тенденцію до підвищення у 1,2 рази, у 71,4 % випадків підвищення у 1,9 рази рівню неоптерину.

3. Найбільш інформативними діагностичними та прогностичними показниками імунологічних змін та активності специфічного процесу у дітей з

новими випадками захворювання на ТБ є: ІЛ-2 (0,52), ІЛ-6 (-0,003), ІЛ-4 (-0,09), Іg А (0,05), Іg М (-0,08), Іg G (0,94), неоптерин (0,239).

4. Застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз сприяє: нормалізації усіх показників цитокінового профілю з нормалізацією стану балансу у регуляторній системі про- до протизапальних цитокінів (у дітей, які отримували лише АМБТ по завершенню курсу лікування зберігається виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету); нормалізації рівню Іg А та зниженню рівню неоптерину у 1,3 рази; скороченню середніх термінів припинення бактеріовиділення на 0,9 міс (1,5 (1,0; 2,0) міс проти 2,4 (2,0; 3,0) міс;  $p < 0,01$ ); досягненню позитивної рентгенологічної динаміки у 77 % ( $\chi^2 = 5,79$ ;  $p < 0,01$ ); скороченню термінів загоєння деструкцій на 2,1 міс (1,7 (1,0; 2,0) міс проти 3,8 (3,0; 4,0) міс;  $p < 0,02$ ); скороченню середніх термінів основного курсу АМБТ на 1,5 міс (6,2 (5,6; 6,8) міс проти 7,7 (6,0; 9,3) міс;  $p < 0,01$ ). Переносимість комплексного лікування у всіх 100 % випадків задовільна.

5. У дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз по завершенню курсу лікування визначаються достовірні кореляційні зв'язки між показниками цитокінового профілю (ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-6, коефіцієнти ІЛ-6/ІЛ-10 та ІЛ-2/ІЛ-10) та рівнями Іg Е, А, М, G. У дітей, які отримували лише антимікобактеріальну терапію по завершенню курсу лікування рівень неоптерину достовірно прямо залежить від рівнів у сироватці крові ІЛ-2 ( $r = 0,513$ ;  $p < 0,05$ ) та Іg Е ( $r = 0,537$ ;  $p < 0,05$ ), і зворотно від рівню ІЛ-10 ( $r = -0,409$ ;  $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення змін імунологічної реактивності організму та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз доцільно проводити шляхом дослідження у сироватці крові рівнів показників про- та протизапальних цитокінів (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10, серед яких найбільш показовими є IL-2, коефіцієнт IL-2/IL-10), імуноглобулінів (Ig E, Ig A, Ig M, Ig G, серед яких найбільш показовими є Ig E, Ig A, Ig G), неоптерину. Підставою для включення імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексне лікування є підвищення у сироватці крові вмісту IL-2, коефіцієнту IL-2/IL-10, рівнів Ig E, Ig A, Ig G та неоптерину.

2. Доцільно додатково включати в комплексну терапію дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз на тлі антимікобактеріального лікування імуномодулятор азоксимеру броміду: у дітей до 10-ти років внутрішньо по 6 мг двічі на добу, у дітей старше 10-ти років – по 12 мг двічі на добу; курс лікування – 14 діб.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аксенова В. А., Севастьянова Т. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей и подростков в России к началу XXI века. *Вестник росздравнадзора*. 2013. № 3. С. 19–23.
2. Александрова Е. Н., Морозова Т. И. туберкулез у детей школьного возраста. *Туберкулез и болезни легких*. 2014. № 8. С. 10–11.
3. Аналіз клінічного перебігу та медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів у дітей з вперше діагностованим туберкульозом / О. І. Білогорцева та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2019. № 1 (Додаток). С. 12–13.
4. Бабич П. Н., Чубенко А. В., Лапач С. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия хи-квадрат. *Укр. мед. часопис*. 2004. № 2(40). С. 138–144.
5. Бердюгина О. В., Ершова А. В. Исследование уровня неоптерина при разных формах туберкулезного воспалительного процесса. *Медицинский альянс*. 2015. № 4. С. 68–72.
6. Бердюгина О. В., Мезенцева А. В., Чугаев Ю. П. Особенности иммунологических показателей при туберкулезной инфекции органов дыхания у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24197>.
7. Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей підліткового віку в Україні. *Современная педиатрия*. 2016. № 6 (78). С. 84–87.
8. Булгакова В.А. Практика клинического применения азоксимера бромида (Полиоксидоний®) для терапии и профилактики респираторных инфекций. *Российский Аллергологический Журнал*. 2014. № 3. URL: <https://petrovax.ru/upload/iblock/ee9/97fe876cf750be43e9e5f7f1ba9f5d03.pdf>.

9. Вавилова В. П., Вавилов А. М., Черкаева А. Х. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2015. № 3. С. 76–81.
10. Вивчар И. С., Залецкий Н. П. Корреляционные связи показателей иммунного и цитокинового статуса у детей и подростков, больных туберкулезом легких. *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11059>.
11. Влияние иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией / М. П. Костинов и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2021. Т. 99, № 4. С. 36–43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-36-43>.
12. Влияние местного применения Полиоксидония на симптомы и характер течения острой респираторной вирусной инфекции у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования / Т. И. Гарашенко и др. *Consilium Medicum*. 2020. Vol. 22 (3). P. 80–86. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.3.200091>.
13. Возрастные особенности клинических проявлений детского туберкулеза / А. В. Мордык и др. *Омский научный вестник*. 2013. № 4. С. 17–19.
14. Вплив цитокінів на модуляцію моноклональних антитіл крові у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень / М. М. Кужко та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2012. № 3 (10). С. 29–23.
15. Галимова Л. Ф., Пузика О. И., Агафонова Е. В. Цитоморфологическая характеристика и цитокиновый профиль индуцированной мокроты и назального секрета у детей с внебольничной пневмонией и острым бронхитом. *Казанский медицинский журнал*. 2012. Т. 93, № 5. С. 783–787.
16. Гладких Р. А., Молочный В. П., Полеско И. В. Неоптерин как современный маркер воспаления. *Детские инфекции*. 2016. № 2. С. 19–23.
17. Диагностическое значение специфических иммунных комплексов в определении активности туберкулезной инфекции / А. А. Старшинова и др.

*Медицинская иммунология.* 2019. № 21(2). С. 269–278. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-269-278>.

18. Динаміка інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-4 та фактору некрозу пухлин- $\xi$  у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень на фоні антимікобактеріальної терапії / Д. О. Бутов, Г. Л. Степаненко, Т. О. Рогачевська, В. П. Марченко. *Сучасні аспекти військової медицини.* 2011. № 18. С. 430–434.
19. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление.* 2009. Т. 8, № 1. С. 10–18.
20. Зайков С. В. Применение иммуномодуляторов при заболеваниях органов дыхания. *Раціональна фармакотерапія.* 2008. № 1(6). URL: <https://rpht.com.ua/ru/archive/2008/1%286%29/article-81/primenenie-immunomodulyatorov-pri-zabolevaniyah-organov-dyhaniya>.
21. Зайцева О. В. Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра. *Детские инфекции.* 2015. № 1. С. 36–43.
22. Зайцева О. В. Формирование иммунитета: актуальные вопросы педиатрии. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2014. №2 (37). С. 12–22.
23. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Антиоксидантное действие полиоксидония и метапрота при бронхолегочном воспалении у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015. Т. 160, 8. С. 200–204.
24. Зоркальцева Е. Ю., Кочкин А.В. Иммунограмма у больных туберкулезом детей в Иркутской области. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2006. № 1 (47). С. 16–18.
25. Изменение иммунологических показателей у детей с различной активностью специфического процесса / Н. В. Корнева и др. *Практическая медицина.* 2013. № 5. (74). С. 84–88.
26. Ильинская И. Ф. Патогенетические основы индивидуализированной иммунокоррекции при туберкулезе. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2011. № 3. С. 55–60.
27. Иммуноглобулины и предикция летальности при клиническом течении коинфекции ВИЧ и туберкулеза / Н. В. Мальцева и др. *Инфекция и*

- иммунитет*. 2021. № 11(3). Р. 539 – 548. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IAP-1366>.
28. Иммунологические показатели при различной активности туберкулезной инфекции у детей / Корнева Н. В. и др. *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 16, № 5. С. 425–430.
29. Иммуномодуляторы и специфическая профилактика инфекционных болезней / Н. Д. Омельченко, И. А. Иванова, И. А. Беспалова, А. В. Филиппенко. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017. № (3). С. 21–26. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2017-3-21-26>.
30. Иммунопатология туберкулеза легких / О. В. Воронкова и др. *Томск: Изд-во Том. Ун-та*, 2007. 194 с.
31. Ільїнська І. Ф. Варіанти вторинної імунологічної недостатності, їх діагностичні критерії та принципи імунокорекції (аналітичний огляд). *Лабораторна діагностика*. 2010. № 4. С. 17–23.
32. Караулов А. В., Калюжин О. В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013. № 11. С. 100–108.
33. Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромида в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований. *Журнал инфектологии*. 2019. № 11(4). С. 31-41. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41>.
34. Клініко-імунологічна характеристика мультирезистентного туберкульозу легень у підлітків / І. Л. Платонова та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2019. № 1 (Додаток). С. 63–64.
35. Коровкина Е. С., Костинов М. П. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной патологией этих заболеваний, и пути возможной иммунокоррекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2019. № 2. С. 100–109. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-2-100-109>.

- 36.Медведева Н.В., Курбанов А.Х., Шамшиева Н.Н. Эффективность полиоксидония у больных с прогрессирующим течением фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. *Международный научный журнал «Молодой ученый»*. 2017. № 5.2 (139.2). С. 21–22. URL: <https://moluch.ru/archive/139/39745/>.
- 37.Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А. Г. Кочетов и др. М.: РКНПК, 2012. 42 с.
- 38.Неоптерин – потенциальный диагностический и прогностический маркер при инфекционных заболеваниях / К. Р. Дудина и др. *Казанский медицинский журнал*. 2014. Т. 95, № 6. С. 938–943. <https://doi.org/10.17816/KMJ2009>.
- 39.Неоптерин сыворотки крови как интегральный показатель активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких / Д. С. Эсмедляева и др. *Медицинский альянс*. 2016. № 2. С. 20–24.
- 40.Опыт применения иммуномодулятора полиоксидоний для лечения ОРИ у детей / Харламова Ф.С. и др. *Эффективная фармакотерапия*. 2013. № 13. С. 12–21.
- 41.Особенности иммунного дисбаланса при различных клинико-патогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких / О. В. Воронкова и др. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010. № 4. С. 42–50. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2010-3-42-50>.
- 42.Особенности продукции цитокинов и  $\alpha 2$ -макроглобулина у больных с различными клиническими формами туберкулеза легких / А. Б. Колосова и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2011. № 1. С. 48–52.
- 43.Особливості гуморального імунітету у дітей при інфікуванні мікобактеріями туберкульозу / В.І. Петренко та ін. *Укр. пульмонологічний журнал*. 2006. № 4. С. 51–52.
- 44.Особливості стану імунітету у дітей, хворих на вперше діагностований туберкульоз / Білогорцева О. І. та ін. *Укр. пульмонологічний журнал*. 2015. № 3. С. 20–24.

45. Особливості цитокінового профілю у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / О. С. Шальмін та ін. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2011. Т. 6, № 2. С. 68–71.
46. Особливості цитокінового спектра ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-10 і TNF- $\alpha$  у дітей, хворих на туберкульоз / Піскур З. І. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2017. № 1 (28). С. 42–47.
47. Оценка диагностической значимости иммунологических тестов при хроническом субкомпенсированном бруцеллезе / Д. К. Кожаметова и др. *Успехи современного естествознания*. 2014. № 6. С. 43–44.
48. Оценка здоровья и состояния местного иммунитета у детей раннего возраста / Т. В. Бородулина и др. *Вопросы детской диетологии*. 2012. Т. 10, № 1. С. 5–10.
49. Оценка специфического клеточного иммунитета у детей и подростков, больных туберкулезом / Мордык А. В. и др. *Вестник современной клинической медицины*. 2010. Т. 3, вып. 4. С. 60–64.
50. Перспективы иммунотерапии в комплексном лечении инфильтративного туберкулеза легких / М. В. Мезенцева и др. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2011. №2(42).  
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-immunoterapii-v-kompleksnom-lechenii-infiltrativnogo-tuberkuleza-legkih>.
51. Пинегин Б.В. Влияние азоксимера бромиды на образование внеклеточных ловушек нейтрофилов. *RMJ*. 2019. № 1. С. 42–46.
52. Подкопаева Т. Г. Клинико-иммунологические особенности раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей сельской местности. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011. Т. 12, № 2. С. 17–21.
53. Показатели иммунного ответа у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции / Н. В. Корнева и др. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2015. Т. 94, № 4. С. 83–85.
54. Показатели клеточного и гуморального иммунного ответа при туберкулезе легких, сопровождающемся эозинофилией / Колобовникова Ю. В. и др. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012. № 1. С. 39–45.

55. Показатели цитокинового профиля у детей с респираторными аллергиями / Касохов Т.Б. и др. *Эффективная фармакотерапия*. 2019. № 37. С. 14 – 16.
56. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение / Р. В. Петров и др. *Медицинская иммунология*. 2000. № 3. С. 271–278.
57. Полосин А. В. Иммуномодулятор полиоксидоний – перспектива в лечении хронических урогенитальных инфекций. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2000. № 1. С. 45–46.
58. Поркулевич Н. И., Цыганкова Е. А., Дворецкая И. В. Изменения в возрастном составе и структуре локализаций и форм туберкулеза у детей за период 1985-2015 гг. Смоленский медицинский альманах. 2016. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmeneniya-v-vozzrastnom-sostave-i-strukture-lokalizatsiy-i-form-tuberkuleza-u-detey-za-period-1985-2015-gg-1>.
59. Поспелов А. Л., Авербах М. М., Губкина М. Ф. Уровень синтеза IFN-гамма, TNF-альфа, IL-1бета и IL-10 на разных этапах лечения туберкулеза у детей и подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2011. № 8. С.36–40.
60. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний / Притулина Ю. Г. и др. *Актуальна інфектологія*. 2014. № 1(2). С. 40–44.
61. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний / Ю. Г. Притулина и др. *Актуальная инфектология*. 2014. № 1 (2). С. 40–44.
62. Применение неовира в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза у подростков / О. И. Гурьева, Л. И. Мордовская, Н. А. Золотарева, С. К. Андреева. *Туберкулез и болезни легких*. 2014. № 8. С. 33.
63. Применение Полиоксидония и Лонгидазы в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания / В. А. Стаханов и др. *Consilium medicum*. 2009. № . С. 21–23.
64. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у недоношенных новорождённых с ОРДС / С. А. Перепелица и др. *Общая реаниматология*. 2009. № 5(6). С. 21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-6-21>.

65. Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность метапрота, трекрезана и полиоксидония и их комбинаций при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс / Зарубина И. В., Мокренко Е. В., Болехан А. В., Шабанов П. Д. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2016. № 1. С. 5–12.
66. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования (обзор литературы) / А. В. Мордык и др. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/protivotuberkuleznyy-immunitet-i-mehanizmy-ego-formirovaniya-obzor-literatury>.
67. Polyoxidonium in complex preventive treatment for tuberculosis in children and adolescents. *Tuberk Biolezni Legkih*. 2010. Vol. (1). P. 45–49. PMID: 27529931.
68. Разнатовська О. М. Динаміка показників цитокінового профілю під впливом імуномодулятора глутамін-цистиніл-гліцин динатрія у хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень. *Запорозький мед. журнал*. 2015. № 3. С. 95–98. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh\\_2015\\_3\\_23](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2015_3_23).
69. Разнатовська О. М. Роль деяких цитокінів у розвитку хіміорезистентного туберкульозу легень. *Вісник наукових досліджень*. 2011. № 3 (64). С. 9–11.
70. Родионова Ю. Д., Барышникова Л. А., Маломанова Н. А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у детей и подростков Самарской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2014. № 8. С. 93–94.
71. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Изд. 2-е, доп. / под ред. Костинова М. П., Чучалина А. Г. М.: *Группа МДВ*, 2018. 304 с.
72. Сафронов А.Е., Маркелова Е.В. Возможности использования показателей IL-6 и его рецептора в качестве дополнительного критерия распространенности туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. *Медицинская иммунология*. 2009. Т. 11, № 4–5. С. 396.
73. Свиридов Е. А., Телегина Т. А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете. *Успехи биологической химии*. 2005. Т. 45. С. 355–390.



74. Состояние иммунного статуса у детей с хроническим бронхитом / А. М. Шамсиев, Ш. А. Юсупов, Б. А. Юлдашев, Л. А. Мухамадиева. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2017. № 1. С. 84–89.
75. Статистика з туберкульозу. Центр громадського здоров'я МОЗ України. URL: <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb>.
76. Суханов Д. С. Иммунотропная терапия туберкулезной инфекции. *Терапевтический архив*. 2013. № 3. С. 110–117.
77. Тарасова Л. Г., Стрельцова Е. Н. Иммунологический статус больного туберкулезом. *Инфекция и иммунитет*. 2015. № 1. С. 85–88. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-85-88>.
78. Татарко С. В. Содержание маркерных цитокинов Th1- и Th2-лимфоцитов в периферической крови при остром и хроническом воспалении. *Світ медицини та біології*. 2014. № 4 (46). С. 153–156.
79. Татаурщикова Н. С., Сепиашвили Р. И. Современные подходы к использованию иммуномодуляторов в клинической практике. М., 2012. 40 с.
80. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю. П. Изменения иммунной системы детей старшей возрастной группы при первичных и вторичных формах туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2009. № 1. С. 51–55.
81. Україна. МОЗ. Стандарти охорони здоров'я при туберкульозі: наказ МОЗ України від 06.10.2021 р. № 2161. Київ, 2021. 194 с.
82. Україна. МОЗ. Туберкульоз. Клінічна настанова, заснована на доказових даних. Державний експертний центр МОЗ України ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Київ, 2021. 444 с.
83. Україна. МОЗ. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз»: наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620. Київ, 2014. 139 с.
84. Характеристика туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контактов / М. Ф.

- Губкина и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2018. № 9. С. 17–22. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-17-22>.
85. Харит С.М., Галустян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат для лечения ОРЗ у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фаз. *Педиатрия*. 2017. № 2. С. 55–61.
86. Цитокиновая активность при различных вариантах течения туберкулеза легких / Н. С. Шпаковская и др. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2008. №4. 42-48.
87. Цитокины как маркеры развития инфильтративного туберкулеза легких / М. В. Мезенцева и др. *Инфекция и иммунитет*. 2011. Т. 1, № 4. С. 367–372. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2011-4-367-372>.
88. Цыганкова Е.А., Мордык А. В. Возрастные особенности клинических проявлений детского туберкулеза. *Омский научный вестник*. 2012. № 1 (108). С. 72–75.
89. Шальмін О. С., Разнатовська О. М. Ефективність застосування імуномодулятора глутамін-цистиніл-гліцин динатрія у комплексному лікуванні хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень. *Актуальні питання фарм. і медичної науки і практики*. 2015. № 2. С. 71–74. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimntp\\_2015\\_2\\_17](http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimntp_2015_2_17).
90. Шляхова Н. В., Плехова Е. И. Изменение цитокинового профиля у здоровых детей и подростков на этапах полового созревания / *Укр. журнал дитячої ендокринології*. 2014. № 1. С. 7–14.
91. Щеплягина Л. А., Круглова И. В. Возрастные особенности иммунитета у детей. *РМЖ*. 2009. Т. 17, № 23. С. 1564–1569.
92. Эпидемиология туберкулеза у детей / В. А. Аксенова. и др. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019. № 1. С. 8–43. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2019-10002>.
93. Эффективное использование иммунотерапии при ОРЗ: учебное пособие. М., Ярославль: Изд-во «Ремдер», 2018. 28 с.

94. Achkar J. M., Chan J., Casadevall A. B cells and antibodies in the defense against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunol Rev.* 2015. Vol. 264(1). P. 167–181. <https://doi.org/10.1111/imr.12276>.
95. Age-Stratified T Cell Responses in Children Infected with *Mycobacterium tuberculosis* / A. Dreesman et al. *Front Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1059. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01059>.
96. Analysis of Factors Influencing Multidrug-Resistant Tuberculosis and Validation of Whole-Genome Sequencing in Children with Drug-Resistant Tuberculosis / Y. Zhang et al. *Infect Drug Resist.* 2021. Vol. 14. P. 4375–4393. <https://doi.org/10.2147/IDR.S331890>.
97. Assessment of the novel T-cell activation marker-tuberculosis assay for diagnosis of active tuberculosis in children: a prospective proof-of-concept study / D. Portevin et al. *Lancet Infect Dis.* 2014. Vol. 14(10). P. 931–938. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70884-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70884-9).
98. Association of ESAT-6/CFP-10-induced IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and IL-10 with clinical tuberculosis: evidence from cohorts of pulmonary tuberculosis patients, household contacts and community controls in an endemic setting / F. Abebe et al. *Clin Exp Immunol.* 2017. Vol. 189(2). P. 241–249. <https://doi.org/10.1111/cei.12972>.
99. Association of neopterin as a marker of immune system activation and juvenile rheumatoid arthritis activity / M. M. Shady et al. *J Pediatr (Rio J).* 2015. Vol. 91(4). P. 352–357. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.09.007>.
100. Bakker M., Wicherts J. M. Outlier removal, sum scores, and the inflation of the Type I error rate in independent samples t tests: the power of alternatives and recommendations. *Psychol Methods.* 2014. Vol. 19(3). P. 409–427. <https://doi.org/10.1037/met0000014>.
101. Belz G. T. Regulating inflammatory diseases. Life in the balance: killer T-cell self control fends off lethal influenza? *Immunology and Cell Biology.* 2009. № 87. P. 364–365.

102. Biomarkers for diagnosis of childhood tuberculosis: A systematic review / T. O. Togun et al. *PLoS One*. 2018. Vol. 13(9). e0204029. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204029>.
103. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial / G. B. Sigal et al. *EBioMedicine*. 2017. Vol. 25. P. 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.10.018>.
104. Bishara A. J., Hittner J. B. Testing the significance of a correlation with nonnormal data: comparison of Pearson, Spearman, transformation, and resampling approaches. *Psychol Methods*. 2012. Vol. 17(3). P. 399–417. <https://doi.org/10.1037/a0028087>.
105. Bulgakova V.A. Immunomodulators for the prevention and treatment of acute respiratory infections: efficacy of azoximer bromide. *Ter Arkh*. 2014. Vol. 86(12). P. 92–97. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861292-97>.
106. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study / P. J. Dodd, E. Gardiner, R. Coghlan, J. A. Seddon. *Lancet Glob Health*. 2014. Vol. 2(8). e453-9. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70245-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70245-1).
107. Cell-Mediated Immune Responses to in vivo-Expressed and Stage-Specific Mycobacterium tuberculosis Antigens in Latent and Active Tuberculosis Across Different Age Groups / M. Coppola et al. *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 103. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00103>.
108. Childhood tuberculosis is associated with decreased abundance of T cell gene transcripts and impaired T cell function / C. Hemingway et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12(11). e0185973. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185973>.
109. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis / S. Cesur et al. *Int J Mycobacteriol*. 2014. Vol. 3(1). P. 5–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2014.01.002>.
110. Collaborative Group for Meta-Analysis of Paediatric Individual Patient Data in MDR-TB. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis / E. P. Harausz et al.

- PLoS Med.* 2018. Vol. 15(7). e1002591. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002591>.
111. Comparative Diagnostic Utility of Neopterin and IFN- $\gamma$ /IL-2 in Extrapulmonary Tuberculosis / N. Goyal et al. *Indian J Clin Biochem.* 2017. Vol. 32(4). P. 453–458. <http://dx.doi.org/10.1007/s12291-016-0624-3>.
112. Cytokine Biosignature of Active and Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection in Children. *Pathogens* / M. Druszczynska et al. *Pathogens.* 2021. Vol. 10(5). P. 517. <https://doi.org/10.3390/pathogens10050517>.
113. Cytokines for monitoring anti-tuberculous therapy: A systematic review / V Clifford et al. *Tuberculosis (Edinb).* 2015. Vol. 95 (3). P. 217–228. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.01.003>.
114. Descriptive statistics: the specification of statistical measures and their presentation in tables and graphs. Part 7 of a series on evaluation of scientific publications / A. Spriestersbach et al. *Dtsch Arztebl Int.* 2009. Vol. 106(36). P. 578–83. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0578>.
115. Detection and treatment of subclinical tuberculosis / B. D. Robertson et al. *Tuberculosis (Edinb).* 2012. Vol. 92(6). P. 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.06.004>.
116. Detection of a combination of serum IgG and IgA antibodies against selected mycobacterial targets provides promising diagnostic signatures for active TB / D. O. Awoniyi Baumann et al. *Oncotarget.* 2017. Vol. 8(23). P. 37525–37537. <https://doi.org/10.18632/oncotarget>.
117. Determination of Lipoprotein Z-Specific IgA in Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection / J. N. Xiao et al. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017. Vol. 7. P. 495. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00495>.
118. Determination of Urinary Neopterin/Creatinine Ratio to Distinguish Active Tuberculosis from Latent Mycobacterium tuberculosis Infection / M. Eisenhut et al. *J Biomark.* 2016. P. 5643853. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5643853>.

119. Discovery and Validation of a Three-Cytokine Plasma Signature as a Biomarker for Diagnosis of Pediatric Tuberculosis / N. P. Kumar et al. *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 653898. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653898>.
120. Efficacy and safety of azoximer bromide (Polyoxidonium) in children aged from 1 to 12 years with ARI: The results of a multicenter prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study / T. I. Garashchenko et al. *Pediatr Dimensions.* 2020. Vol. 5. <https://doi.org/10.15761/PD.1000204>.
121. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *Journal of Biomarkers.* 2013. Article ID 196432. 10 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/196432>.
122. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *J Biomark.* 2013. Vol. 2013. P. 196432. <https://doi.org/10.1155/2013/196432>.
123. Elevated Neopterin Levels Are Associated with Increased Tuberculosis Risk in Rheumatoid Arthritis Patients with QuantiFERON Conversion during Biologic Therapy / D. Y. Chen et al. *PLoS One.* 2016. Vol. 11(11). e0166301. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166301>.
124. Elevated serum neopterin levels in children with functional constipation: association with systemic proinflammatory cytokines / C. Cıralı, E. Ulusoy, T. Kume, N. Arslan. *World J Pediatr.* 2018. Vol. 14(5). P. 448–453. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0144-8>.
125. Estimating the population at high risk for tuberculosis through household exposure in high-incidence countries: a model-based analysis / J. M. Ross et al. *EClinicalMedicine.* 2021. Vol. 42. P. 101206. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101206>.
126. Evaluation of clinical usefulness of serum neopterin determination in children with bacterial infections / K. Plata-Nazar et al. *Acta Biochim Pol.* 2015. Vol. 62(1). P. 133 – 137. [https://doi.org/10.18388/abp.2014\\_893](https://doi.org/10.18388/abp.2014_893).
127. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection / B. Pourakbari et al. *Braz J Infect Dis.* 2010. Vol. 14(3). P. 252–255.

128. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies / E. C. Nascimento-Carvalho et al. *Pediatr Pulmonol.* 2020. Vol. 55(1). P. 169–176. <https://doi.org/10.1002/ppul.24533>.
129. Furin J. Advances in the diagnosis, treatment, and prevention of tuberculosis in children. *Expert Rev Respir Med.* 2019. Vol. 13(3). P. 301–311. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1569518>.
130. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018. Vol. 392(10159). P. 1736–1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7).
131. Ghazarian L., Caillat-Zucman S., Houdouin V. Mucosal-Associated Invariant T Cell Interactions with Commensal and Pathogenic Bacteria: Potential Role in Antimicrobial Immunity in the Child. *Front Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1837. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01837>.
132. Gieseg S. P., Baxter-Parker G., Lindsay A. Neopterin, Inflammation, and Oxidative Stress: What Could We Be Missing? *Antioxidants (Basel).* 2018. Vol. 7(7). P. 80. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox7070080>.
133. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling / G. M. Knight et al. *Lancet Infect Dis.* 2019. Vol. 19 (8). P. 903–912. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30307-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30307-X).
134. Global tuberculosis report 2021. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
135. Grivtsova L. Y., Falaleeva N. A., Tupitsyn N. N. Azoximer Bromide: Mystery, Serendipity, and Promise. *Front Oncol.* 2021. Vol. 11. P. 699546. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.699546>.
136. Harishankar M., Selvaraj P., Bethunaickan R. Influence of genetic polymorphism towards pulmonary tuberculosis susceptibility. *Front Med.* 2018. Vol. 5 (213). <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00213>.

137. High tuberculosis prevalence in children exposed at home to drug-resistant tuberculosis / F. Amanullah et al. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014. Vol. 18(5). P. 520–527. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0593>.
138. Holmberg P. J., Temesgen Z., Banerjee R. Tuberculosis in Children. *Pediatr Rev*. 2019. Vol. 40(4). P. 168–178. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0093>.
139. IgA and IgG against Mycobacterium tuberculosis Rv2031 discriminate between pulmonary tuberculosis patients, Mycobacterium tuberculosis-infected and non-infected individuals / F. Abebe et al. *PLoS One*. 2018. Vol. 13(1). e0190989. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190989>.
140. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review / M. de Martino et al. *Pediatric Immunology*. 2019. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00350>.
141. Immune vulnerability of infants to tuberculosis / K. Vanden Driessche et al. *Clin Dev Immunol*. 2013. P. 781320. <https://doi.org/10.1155/2013/781320>.
142. Immunological Aspects of Diagnosis and Management of Childhood Tuberculosis / L. H. Gutiérrez-González et al. *Infect Drug Resist*. 2021. Vol. 14. P. 929–946. <https://doi.org/10.2147/IDR.S295798>.
143. Immunological Evaluation for Personalized Interventions in Children with Tuberculosis: Should It Be Routinely Performed? / L. E. Carreto-Binaghi et al. *J Immunol Res*. 2020. Vol. 2020. P. 8235149. <https://doi.org/10.1155/2020/8235149>.
144. Immunological mechanisms of human resistance to persistent Mycobacterium tuberculosis infection / J. D. Simmons et al. *Nat Rev Immunol*. 2018. Vol. 18(9). P. 575–589. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0025-3>.
145. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates / H. E. Jenkins et al. *Lancet*. 2014. Vol. 383(9928). P. 1572–1579. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60195-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1).
146. Inflammation responses in patients with pulmonary tuberculosis in an intensive care unit / Q. Y. Liu et al. *Exp Ther Med*. 2018. Vol. 15(3). P. 2719–2726. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2018.5775>.



147. Khatami A., Britton P. N., Marais B. J. Management of Children with Tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2019. Vol. 40(4). P. 797–810. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.08.003>.
148. Le Boedec K. Sensitivity and specificity of normality tests and consequences on reference interval accuracy at small sample size: a computer-simulation study. *Vet Clin Pathol.* 2016. Vol. 45(4). P. 648-656. <https://doi.org/10.1111/vcp.12390>.
149. Lindsay A., Costello J. T. Realising the Potential of Urine and Saliva as Diagnostic Tools in Sport and Exercise Medicine. *Sports Med.* 2017. Vol. 47(1). P. 11–31. <http://dx.doi.org/10.1007/s40279-016-0558-1>.
150. Low-dose influenza vaccine Grippol Quadrivalent with adjuvant Polyoxidonium induces a T helper-2 mediated humoral immune response and increases NK cell activity / V. Talayev et al. *Vaccine.* 2020. Vol. 38(42). P. 6645–6655. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.053>.
151. Low-dose influenza vaccine Grippol Quadrivalent with adjuvant Polyoxidonium induces a T helper-2 mediated humoral immune response and increases NK cell activity / V. Talayev et al. *Vaccine.* 2020. Vol. 38(42). P. 6645–6655. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.053>.
152. Macrophage Activation Marker Neopterin: A Candidate Biomarker for Treatment Response and Relapse in Visceral Leishmaniasis / A. E. Kip et al. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018. Vol. 8. P. 181. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2018.00181>.
153. Major Infectious Diseases. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / B. R. Bloom et al. *The World Bank.* 2017. Chapter 11. PMID: 30212088.
154. Marais B. J. Tuberculosis in children. *J Paediatr Child Health.* 2014. Vol. 50(10). P. 759–767. <https://doi.org/10.1111/jpc.12503>.
155. Mass Spectrometric Identification of Urinary Biomarkers of Pulmonary Tuberculosis / F. Isa et al. *EBioMedicine.* 2018. Vol. 31. P. 157–165. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.04.014>.

156. McGee M. Case for omitting tied observations in the two-sample t-test and the Wilcoxon-Mann-Whitney Test. *PLoS One*. 2018. Vol. 13(7). e0200837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200837>.
157. Mdivnishvili N., Barabadze K., Adamia N. INF- $\gamma$  and Neopterin as a diagnostic markers in recurrent respiratory tract diseases in children. *European Respiratory Journal*. 2015. Vol. 46. PA1317. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA1317>.
158. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / H. E. Jenkins et al. *Lancet Infect Dis*. 2017. Vol. 17. P. 285–295. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30474-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30474-1).
159. Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance / M. Zignol et al. 2013. Vol. 42(3). P. 701–707. <https://doi.org/10.1183/09031936.00175812>.
160. Multiple cytokines for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with tuberculosis / N. Nausch et al. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017. Vol. 21(3). P. 270–277. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0351>. PMID: 28225337.
161. Mycobacterium tuberculosis-specific cytokine biomarkers for the diagnosis of childhood TB in a TB-endemic setting / E. L. Sudbury et al. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2019. Vol. 16. P. 100102. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2019.100102>.
162. Neopterin and oxidative stress markers in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis / N. Goyal, B. Kashyap, N. P. Singh, I. R. Kaur. *Biomarkers*. 2017. Vol. 22(7). P. 648–653. <http://dx.doi.org/10.1080/1354750X.2016.1265005>.
163. Neopterin as a marker of cellular immunological response / Ł. Michalak, M. Bulska, K. Strzabala, P. Szcześniak. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017. Vol. 71(1). P. 727–736. <http://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0010.3851>.
164. Neopterin as a marker of cellular immunological response / Ł. Michalak, M. Bulska, K. Strzabala, P. Szcześniak. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017. Vol. 71(1). P. 727–736. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3851>.

165. Neutrophils exert protection in the early tuberculous granuloma by oxidative killing of mycobacteria phagocytosed from infected macrophages / C. T. Yang et al. *Cell Host Microbe*. 2012. Vol. 12(3). P. 301–312. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.07.009>.
166. Patients exposed to Mycobacterium tuberculosis infection with a prominent IgE response / Z. Araujo et al. *Arch Med Res*. 2012. Vol. 43(3). P. 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.04.002>.
167. Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis / L. Martinez, O. Cords, C. R. Horsburgh, J. R. Andrews. *Lancet*. 2020. Vol. 395(10228). P. 973–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30166-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30166-5).
168. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis / L. Galli et al. *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17(6). P. 960. <https://doi.org/10.3390/ijms17060960>.
169. Perez-Velez C. M., Marais B. J. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012. Vol. 367(4). P. 348–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1008049>.
170. Pleural fluid neopterin levels in tuberculous pleurisy / G. Cok et al. *Clin Biochem*. 2007. Vol. 40(12). P. 876–880. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.04.009>.
171. Polyoxidonium adjuvant effect mechanisms / A. S. Ivanova et al. *Иммунология гемопоеза*. 2015. № 13. С. 30–92.
172. Potential role of M. tuberculosis specific IFN- $\gamma$  and IL-2 ELISPOT assays in discriminating children with active or latent tuberculosis / E. Chiappini et al. *PLoS One*. 2012. Vol. 7(9). e46041. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046041>.
173. Prediction Tool to Identify Children at Highest Risk of Tuberculosis Disease Progression Among Those Exposed at Home / M. B. Brooks et al. *Open Forum Infect Dis*. 2021. Vol. 8(11). ofab487. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab487>.
174. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services / H. Getahun et al. *J Infect Dis*. 2012. Vol. 205 Suppl 2. S. 216–227. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis009>.

175. Prioritising children and adolescents in the tuberculosis response of the WHO European Region / M. I. Gröschel, M. van den Boom, G. B. Migliori, M. Dara. *Eur Respir Rev.* 2019. Vol. 28(151). P. 180106. <https://doi.org/10.1183/16000617.0106-2018>.
176. Pripp A. H. Pearsons eller Spearmans korrelasjonskoeffisienter [Pearson's or Spearman's correlation coefficients]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2018. Vol. 138(8). Norwegian. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0042>.
177. Progress and challenges in childhood tuberculosis / B. J. Marais, S. M. Graham, M. Maeurer, A. Zumla. *Lancet Infect Dis.* 2013. Vol. 13(4). P. 287-9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70031-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70031-8).
178. Proteome-scale antibody responses and outcome of Mycobacterium tuberculosis infection in nonhuman primates and in tuberculosis patients / S. Kunnath-Velayudhan et al. *J Infect Dis.* 2012. Vol. 206(5). P. 697–705. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis421>.
179. Pružinec P., Chirun N., Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. *Immunotherapy.* 2018. Vol. 10(2). P. 131–137. <https://doi.org/10.2217/imt-2017-0116>.
180. Quantifying the global number of tuberculosis survivors: a modelling study / P. J. Dodd et al. *Lancet Infect Dis.* 2021. Vol. 21(7). P. 984–992. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30919-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30919-1).
181. Quantitative lung T cell responses aid the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis / K. Dheda et al. *Thorax.* 2009. Vol. 64. P. 847–853.
182. Reuter A., Hughes J., Furin J. Challenges and controversies in childhood tuberculosis. *Lancet.* 2019. Vol. 394(10202). P. 967–978. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32045-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32045-8).
183. Rohini K., Srikumar P. S., Mahesh Kumar A. A Study on the Serum Immunoglobulin Levels in Pulmonary Tuberculosis Patients. *IJBBB.* 2012. Vol. 2(4). P. 280–281. <https://doi.org/10.7763/IJBBB.2012.V2.116>.

184. Role of IL-6 and neopterin in the pathogenesis of herpetic encephalitis / M. Bociąga-Jasik et al. *Pharmacol Rep.* 2011. Vol. 63(5). P. 1203–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70640-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70640-5).
185. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children / T. Diallo et al. *N Engl J Med.* 2018. Vol. 379(5). P. 454–463. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal714284>.
186. Salmanzadeh S., Alavi S. M., Bachari E. S. The diagnostic value of serum Neopterin levels in patients with newly diagnosed pulmonary/extrapulmonary Tuberculosis / *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research.* 2020. Vol. 10 (4). P. 219–223.
187. Schroeder H.W.Jr., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125(2 Suppl 2). S41–52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.046>.
188. Schwander S., Dheda K. Human lung immunity against Mycobacterium tuberculosis: insights into pathogenesis and protection *Am J Respir Crit Care Med.* 2011. Vol. 183(6). P. 696–707. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0963PP>.
189. Seddon. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study / P. J. Dodd, E. Gardiner, R. Coghlan, J. A. *Lancet Glob Health.* 2014. Vol. 2(8). P. e453-9. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70245-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70245-1).
190. Sensitivity of patients to immunomodulators in immunodeficiency diseases / A. A. Stasenko et al. *Klin Khir.* 2014. Vol. 8. P. 52–54. PMID: 25417290.
191. Serum levels of the immune activation marker neopterin change with age and gender and are modified by race, BMI, and percentage of body fat / M. E. Spencer et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010. Vol. 65(8). P. 858–865. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glq066>.
192. Serum neopterin level in cases of pulmonary tuberculosis and pneumonia / W. S. El-Shimy, A. S. Bediwy, A. M Hassan., L. R. Ismail. *Egypt J Bronchol.* 2016. Vol. 10. P. 140–146.

193. Simon A. K., Hollander G. A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015. Vol. 282(1821). P. 20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>.
194. Soedarsono S., Dolli P. Comparison of serum neopterin levels in pulmonary tuberculosis patients with positive acid fast bacilli and inactive pulmonary tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2019. Vol. 18. C. 100138. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2019.100138>.
195. Suppressed type 1, type 2, and type 17 cytokine responses in active tuberculosis in children / N. P. Kumar et al. *Clin Vaccine Immunol.* 2011. Vol. 18(11). P. 1856–64. <https://doi.org/10.1128/CVI.05366-11>.
196. Swaminathan S., Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clin Infect Dis.* 2010. Vol. 50, Suppl 3. S. 184–194. <https://doi.org/10.1086/651490>.
197. T Cells and Pro-inflammatory Responses Predominate in Children with Tuberculosis / E. Whittaker et al. *Front Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 448. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00448>.
198. Tahan T. T., Gabardo B. M. A., Rossoni A. M. O. Tuberculosis in childhood and adolescence: a view from different perspectives. *J Pediatr (Rio J).* 2020. Vol. 96 Suppl 1. P. 99–110. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.11.002>.
199. The clinical and biochemical parameters in relation to the serum neopterin levels in Indian children and adolescents / G. S. Nageswara Rao, P. Gurumurthy, E. Sruti, K. M. Cherian *J Clin Diagn Res.* 2013. Vol. 7(4). P. 618–621. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5128.2866>.
200. The effect of azoximer bromide (Polyoxidonium®) in patients hospitalized with coronavirus disease (COVID-19): an open-label, multicentre, interventional clinical study. / S. V. Efimov et al. *Drugs Context.* 2021. Vol. 10. P. 2020-11-1. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-11-1>.
201. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study / P. J. Dodd et al. *Lancet Glob Health.* 2017. Vol. 5. P. e898–906. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30289-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30289-9).

202. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study / P. J. Dodd et al. *Lancet Glob Health*. 2017. Vol. 5(9). e898-e906. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30289-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30289-9).
203. The relevance of household contacts tracing among child contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis / O. M. Raznatovska et al. *Infusion & Chemotherapy*. 2020. Vol. 1. C. 14–23. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-1-14-23>.
204. The role of Interleukin-10 and 13 in tuberculosis-associated pulmonary dysfunction / M. H. Namaei, S. G. Mortazavi-Moghaddam, R. Eslami-Manoochehri, E. M. Zardast *Caspian J Intern Med*. 2019. Vol. 10(2). P. 223–227. <https://doi.org/10.22088/cjim.10.2.223>.
205. The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis c/o the Department of Global Health and Social Medicine Harvard Medical School. USA: Boston, 2018. 47 p. URL: [www.sentinel-project.org](http://www.sentinel-project.org).
206. The Wonder Years: What Can Primary School Children Teach Us About Immunity to Mycobacterium tuberculosis? / J. A. Seddon et al. *Microbial Immunology*. 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02946>.
207. The Wonder Years: What Can Primary School Children Teach Us About Immunity to Mycobacterium tuberculosis? / J. A. Seddon et al. *Microbial Immunology*. 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02946>.
208. Thomas T. A. Tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2017. Vol. 64(4). P. 893–909. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.010>.
209. Toptygina A., Semikina E., Alioshkin V. Influence of an immunopotentiator Polyoxidonium on cytokine profile and antibody production in children vaccinated with Priorix. *Arch Physiol Biochem*. 2012. Vol. 118(4). P. 197–203. <https://doi.org/10.3109/13813455.2012.659669>.
210. Trained innate immunity and resistance to Mycobacterium tuberculosis infection / V. A. C. M. Koeken et al. *Clin Microbiol Infect*. 2019. Vol. 25(12). P. 1468–1472. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.015>.

211. Transmission of Mycobacterium Tuberculosis in Households and the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Martinez et al. *Am J Epidemiol*. 2017 Vol. 185(12). P. 1327–1339. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx025>.
212. Tryptophan metabolic pathway and neopterin in asthmatic children in clinical practice / A. Licari, D. Fuchs, G. Marseglia, G. Ciprandi. *Ital J Pediatr*. 2019. Vol. 45(1). P. 114. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0699-6>.
213. Tuberculosis in children, adolescents, and women / B. J. Marais et al. *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8(4). P. 335–337. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30077-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30077-1).
214. Tuberculosis is associated with a down-modulatory lung immune response that impairs Th1-type immunity / A. S. Almeida et al. *J. Immunol*. 2009. Vol. 183. P. 718–731.
215. Tuberculosis susceptibility and protection in children / R. Basu Roy, E. Whittaker, J. A. Seddon, B. Kampmann. *The Lancet. Infectious diseases*. 2019. Vol. 19(3). e96–e108. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30157-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30157-9).
216. Tuberculosis transmission among children and adolescents in schools and other congregate settings: a systematic review / M. S. Schepisi et al. *New Microbiol*. 2019. Vol. 41(4). P. 282-290. PMID: 30252926.
217. Uchaikin V.F. On the issue of expanding the indications of the use of an immunomodulating drug in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections in young children. *Children infections*. 2017. Vol. 16(3). P. 54–58. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-54-58>.
218. van Tong H, Velavan TP, Thye T, Meyer CG. Human genetic factors in tuberculosis: an update. *Trop Med Int Health*. 2017. Vol. 22. P. 1063–71. <https://doi.org/10.1111/tmi.12923>.
219. Vetter T. R. Descriptive Statistics: Reporting the Answers to the 5 Basic Questions of Who, What, Why, When, Where, and a Sixth, So What? *Anesth Analg*. 2017. Vol. 125(5). P. 1797–1802. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002471>.



220. WHO. Implementing the End TB Strategy: the essentials (WHO/HTM/TB/2015.31). Geneva: World Health Organization, 2015  
URL: [http://www.who.int/tb/publications/2015/end\\_tb\\_essential.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf).
221. WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization, 2019. 64 p.  
URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>.
222. WHO. Report of the Global Consultation on the Programmatic Management of Latent Tuberculosis Infection 27–28 April 2016 Seoul, Republic of Korea. Geneva: World Health Organization, 2016. 16 p.  
URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246106>.
223. WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization, 2019. 99 p.  
URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>.
224. Yanchun L., Zhidong H. Significance of humoral neopterin in clinical diagnostics and prognosis. *J. Med. Coll. PLA*. 2011. Vol. 26. P. 45–51. [https://doi.org/10.1016/S1000-1948\(11\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S1000-1948(11)60026-9).

## **ДОДАТКИ**

## ДОДАТОК А

### КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ



#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб моніторингу активності специфічного процесу під час антимікобактеріальної терапії у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет  
 Укладачі: проф. Шальмін О.С., проф. Разнатовська О.М., асист. Мирончук Ю.В.

3. Джерело інформації Моніторинг активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз у процесі антимікобактеріальної терапії / О.М. Разнатовська, Ю.В. Мирончук. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу» (м. Київ, 16-17 травня 2018 р.). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. № 2(33). С. 86.

4. Де і коли впроваджено: КУ «Запорізький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» ЗОР за період з 08.2018 р. по 12.2018 р.

5. Ефективність впровадження: Забезпечується своєчасна діагностика активності специфічного процесу під час антимікобактеріальної терапії у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом визначення рівню неоптерину. Медична ефективність: підвищення ефективності лікування дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом своєчасного застосування відповідної патогенетичної терапії. Соціальна ефективність: підвищення якості життя хворих. Економічна ефективність: скорочення терміну тривалості захворювання, що призведе до зменшення затрат суспільства на лікування та реабілітацію хворих.

6. Зауваження \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження

*О. В. Тищенко*  
 (підпис)

*Черемшова Л.*  
 (ІПБ)

Дата 21.01.2019

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КУ «Запорізький ПТД №3»

Некрасова Н.М.

« 22 » 01. 2019

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб моніторингу активності специфічного процесу під час антимікобактеріальної терапії у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет

Укладачі: проф. Шальмін О.С., проф. Разнатовська О.М., асист. Мирончук Ю.В.

3. Джерело інформації Моніторинг активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз у процесі антимікобактеріальної терапії / О.М. Разнатовська, Ю.В. Мирончук. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу» (м. Київ, 16-17 травня 2018 р.). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. № 2(33). С. 86.

4. Де і коли впроваджено: КУ «Запорізький ПТД №3» за період з 09.2018 р. по 01.2019 р.

5. Ефективність впровадження: Діагностика активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом визначення рівню неоптерину забезпечує підвищення ефективності лікування дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом своєчасного застосування патогенетичної терапії, підвищення якості життя хворих, скорочення терміну тривалості захворювання.

6. Зауваження \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження

  
(підпис)

Машукатова І.  
(ПІБ)

Дата 22. 01. 19.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Головний лікар  
 КУ «Запорізький ПТД №1»  
 Логійко В.С.  
 «22» 01 2019



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб моніторингу активності специфічного процесу під час антимікобактеріальної терапії у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

**2. Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет

Укладачі: проф. Шальмін О.С., проф. Разнатовська О.М., асист. Мирончук Ю.В.

**3. Джерело інформації** Моніторинг активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз у процесі антимікобактеріальної терапії / О.М. Разнатовська, Ю.В. Мирончук. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу» (м. Київ, 16-17 травня 2018 р.). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. № 2(33). С. 86.

**4. Де і коли впроваджено:** КУ «Запорізький ПТД №1» за період з 08.2018 р. по 12.2018 р.

**5. Ефективність впровадження:** Своєчасна діагностика активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом визначення рівню неоптерину забезпечує підвищення ефективності лікування дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом своєчасного застосування відповідної патогенетичної терапії, підвищення якості життя хворих, скорочення терміну тривалості захворювання.

**6. Зауваження** \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження

(підпис)

(ПІБ)

Дата 22.01.19



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар  
КУ «Запорізький обласний клінічний  
протитуберкульозний диспансер» ЗОР  
Тищенко О.В.

« 20.08.2018 »

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

1. Назва пропозиції для впровадження: Діагностика характеру імунологічної реактивності організму у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет

Укладачі: проф. Шальмін О.С., проф. Разнатовська О.М., асист. Мирончук Ю.В.

3. Джерело інформації Cytokine profile in sick children for the first time diagnosed tuberculosis / O. M. Raznatovska, Yu. V. Mironchuk. Запорожский медицинский журнал. 2017. Т. 19(5). С. 601-603. DOI: 10.14739/2310-1210. 2017.5.110162.


4. Де і коли впроваджено: КУ «Запорізький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер» ЗОР за період з 02.2018 р. по 06.2018 р.

5. Ефективність впровадження: Забезпечуються підвищення рівня діагностики імунологічних змін у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом врахування показників цитокінового профілю. Медична ефективність: підвищення ефективності лікування дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом своєчасного застосування відповідної патогенетичної терапії. Соціальна ефективність: підвищення якості життя хворих. Економічна ефективність: скорочення терміну тривалості захворювання, що призведе до зменшення затрат суспільства на лікування та реабілітацію хворих.

6. Зауваження \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження

  
(підпис)

  
(ПІБ)

Дата 20.08.2018

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КУ «Запорізький ПТД №1»

Логійко В.С.


« 22 »



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

1. Назва пропозиції для впровадження: Діагностика характеру імунологічної реактивності організму у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.
2. Установа-розробник: Запорізький державний медичний університет  
Укладачі: проф. Шальмін О.С., проф. Разнатовська О.М., асист. Мирончук Ю.В.
3. Джерело інформації Cytokine profile in sick children for the first time diagnosed tuberculosis / O. M. Raznatovska, Yu. V. Mironchuk. Запорожский медицинский журнал. 2017. Т. 19(5). С. 601-603. DOI: 10.14739/2310-1210. 2017.5.110162.
4. Де і коли впроваджено: КУ «Запорізький ПТД №1» за період з 01.2018 р. по 05.2018 р.
5. Ефективність впровадження: Визначення показників цитокинового профілю забезпечує підвищення рівня діагностики імунологічних змін у дітей з новими випадками захворювання та як наслідок підвищення ефективності лікування дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом своєчасного застосування відповідної патогенетичної терапії, підвищення якості життя хворих, скорочення терміну тривалості захворювання.
6. Зауваження \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження

  
(підпис)

  
(ПІБ)
Дата 22.01.2019



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного  
медичного університету  
професор \_\_\_\_\_

Туманський В.О.

2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Діагностика характеру імунологічної реактивності організму у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз за рівнями показників цитокінового профілю у сироватці крові.

**2. Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет  
Укладачі: проф. Разнатовська О.М., асист. Мирончук Ю.В.

**3. Джерело інформації:** Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V. Dynamics of cytokine profile indexes in children with first diagnosed pulmonary tuberculosis in the course of antimycobacterial therapy. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 2(107). С. 206-210. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.2.125171.

**4. Де і коли впроваджено:** кафедра фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету з 04.2021 р. по 09.2021 р.

**5. Ефективність впровадження:** знання методів діагностики імунологічних змін у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом врахування рівнів показників цитокінового профілю (IL2, 4, 6, 10) у сироватці крові дозволяє підвищити знання студентів 3-4 курсу з даного розділу фтизіатрії.

**6. Зауваження** відсутні.

Відповідальний за впровадження,  
завідувач кафедри фтизіатрії і  
пульмонології, професор

О.М. Разнатовська

Дата 08.10 2021р.





## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Діагностика характеру імунологічної реактивності організму у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет  
Укладачі: проф. Шальмін О.С., проф. Разнатовська О.М., асист. Мирончук Ю.В.
3. **Джерело інформації** Cytokine profile in sick children for the first time diagnosed tuberculosis / O. M. Raznatovska, Yu. V. Mironchuk. Запорозжский медицинский журнал. 2017. Т. 19(5). С. 601-603. DOI: 10.14739/2310-1210. 2017.5.110162.
4. **Де і коли впроваджено:** КУ «Запорізький ПТД №3» за період з 04.2018 р. по 09.2018 р.
5. **Ефективність впровадження:** Визначення показників цитокінового профілю забезпечує підвищення рівня діагностики імунологічних змін у дітей з новими випадками захворювання, підвищення ефективності лікування дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом своєчасного застосування патогенетичної терапії, підвищення якості життя хворих, скорочення терміну тривалості захворювання.
6. **Зауваження** \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження

  
(підпис) Масукамова О.С.  
(ПІБ)

Дата 22.01.19.

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Проректор з наукової роботи Харківського  
 національного медичного університету,  
 професор  
 М'ясоєдов В.В.  
 « 06 » 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Діагностика характеру імунологічної реактивності організму у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз за рівнями імуноглобулінів E, A, M, G у сироватці крові.

**2. Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет  
 Укладачі: проф. Разнатовська О.М., асист. Мирончук Ю.В.

**3. Джерело інформації:** Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V., Lytvynenko O. S. Levels of E, A, M, G immunoglobulins among children diagnosed with tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy. Запорозький медичинський журнал. 2018. Т. 20, № 1 (106). С. 86-90. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.1.122003.

**4. Де і коли впроваджено:** кафедра фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету з 01.2021 р. по 05.2021 р.

**5. Ефективність впровадження:** застосування технології діагностики змін імунологічної реактивності організму у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом врахування рівнів імуноглобулінів E, A, M, G у сироватці крові дозволяє підвищити знання студентів 4 курсу з даного розділу фтизіатрії.

**6. Зауваження відсутні.**

Відповідальний за впровадження,  
 професор кафедри фтизіатрії та  
 пульмонології ХНМУ



Бутов Д.О.

Дата 08.06.2021р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор  
КНП ХОР "Обласний протитуберкульозний  
диспансер №1"  
Калмикова І.М.  
«08» 06.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Діагностика характеру імунологічної реактивності організму у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз за рівнями імуноглобулінів Е, А, М, G у сироватці крові.

**2. Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет  
Укладачі: проф. Разнатовська О.М., асист. Мирончук Ю.В.

**3. Джерело інформації:** Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V., Lytvynenko O. S. Levels of E, A, M, G immunoglobulins among children diagnosed with tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy. Запорозький медичинський журнал. 2018. Т. 20, № 1 (106). С. 86-90. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.1.122003.

**4. Де і коли впроваджено:** КНП ХОР "Обласний протитуберкульозний диспансер №1" з 01.2021 р. по 05.2021 р.

**5. Ефективність впровадження:** Забезпечуються підвищення рівня діагностики змін імунологічної реактивності організму у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом врахування рівнів імуноглобулінів Е, А, М, G у сироватці крові. Медична ефективність: підвищення ефективності лікування шляхом своєчасного застосування імунокорективної терапії. Соціальна ефективність: підвищення якості життя хворих дітей. Економічна ефективність: скорочення терміну тривалості захворювання, що призведе до зменшення затрат суспільства на лікування хворих дітей.

**6. Зауваження відсутні.**

Лікар фтизіатр дитячий

\_\_\_\_\_

Кітасенко З.А.

(підпис)

(ПІБ)

Дата 08.06.2021р.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Генеральний директор  
комунального підприємства  
"Криворізький протитуберкульозний  
диспансер" Дніпропетровської  
обласної ради»

  
\_\_\_\_\_ Н.В. Гранкіна

  
\_\_\_\_\_ 2021 р.

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ**

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Діагностика активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

**2. Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет.  
Укладачі: проф. Разнатовська О.М., ас. Мирончук Ю.В.

**3. Джерело інформації:** Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Діагностика активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. Мат. науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 29-30 березня 2018 р.). Укр. пульмонол. журнал. 2018. № 1. Додаток. С. 53.

**4. Де і коли впроваджено:** КП "Криворізький протитуберкульозний диспансер" ДОР» з 01.06.2021 р. по 01.10.2021 р.

**5. Ефективність впровадження:** Забезпечується рання діагностика активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом визначення рівня неоптерину у сироватці крові. Медична ефективність – підвищення ефективності лікування дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом своєчасного застосування додаткового патогенетичного лікування. Соціальна – знижує епідеміологічну небезпеку розповсюдження туберкульозу серед дітей. Економічна – скорочення терміну тривалості захворювання, що зменшить фінансові витрати на лікування 1 хворого на туберкульоз легень.

**6. Зауваження відсутні.**

Відповідальний за впровадження:

Начальник управління  
з надання стаціонарної допомоги



В.М. Яленко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з наукової роботи  
 ІВІЗ «Київський медичний університет».  
 П'ятницький Ю.С.

« 05 » 20 р.

## АКТ

### ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ В НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС

Цей акт укладено про те, що матеріали дисертаційної роботи Мирончук Ю.В. на тему: «Патогенетичне обґрунтування імунокорекції у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз» на здобуття на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина» обговорені на засіданні кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет» щодо впровадження в навчальний процес (протокол № 11 від 03 червня 2021 р.).

Джерело інформації: Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V. Dynamics of cytokine profile indexes in children with first diagnosed pulmonary tuberculosis in the course of antimycobacterial therapy. Запорозький медичинський журнал. 2018. Т. 20, № 2 (107). С. 206-210. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.2.125171, матеріали дисертації.

Впровадження проводилось з 01 грудня 2020 р. до 31 травня 2021 р. під час проведення практичних занять та лекцій.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб,  
 фтизіатрії та пульмонології  
 професор

В. П. Мельник

**ДОДАТОК Б**  
**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V. Cytokine profile in sick children for the first time diagnosed tuberculosis. *Запорожський медичинський журнал*. 2017. Т. 19(5). С. 601-603. DOI: 10.14739/2310-1210. 2017.5.110162. (Дисертант: набір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів).
2. Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V., Lytvynenko O. S. Levels of E, A, M, G immunoglobulins among children diagnosed with tuberculosis at the beginning of antimycobacterial therapy. *Запорожський медичинський журнал*. 2018. Т. 20, № 1 (106). С. 86-90. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.1.122003. (Дисертант: набір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів).
3. Raznatovska O. M., Mironchuk Yu. V. Dynamics of cytokine profile indexes in children with first diagnosed pulmonary tuberculosis in the course of antimycobacterial therapy. *Запорожський медичинський журнал*. 2018. Т. 20, № 2 (107). С. 206-210. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.2.125171. (Дисертант: набір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів).
4. Mironchuk Yu. V., Raznatovska O. M. The effect of immunomodulator azoximer bromide on the cytokine profile in a complex therapy for children with newly diagnosed tuberculosis. *Запорожський медичинський журнал*. 2022. Т. 24, № 2 (131). С. 187-190. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.2.249347. (Дисертант: набір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів).
5. Разнатовська О. М., Мирончук Ю.В. Динаміка показників імуноглобулінів Е, А, М, G у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі застосування антимікобактеріальної терапії. SCIENCE AND LIFE: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary - Ukraine, Kyiv, 22 December 2017 [Electronic resource]. *Editors prof. I.P.Klimov, I.V.Ignatko, V.B.Mantusov. Electron. txt. d. Czech Republic,*

*Karlovy Vary: Skleněný Místek*. P. 495-499. (Дисертант: набір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів).

6. Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Взаємозв'язки між показниками імунологічної реактивності у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі антимікобактеріальної терапії. *II International Scientific and Practical Conference «Modern Methodology of Science And Education» (February 19, 2018 Warsaw, Poland). Science Review*. 2(9), February 2018. Vol. 3. P. 51-54. (Дисертант: набір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів).
7. Мирончук Ю. В. Актуальність вивчення патогенетичних механізмів імунологічних змін у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. *Матеріали XXXIII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації» (м. Переяслав-Хмельницький, 28 лютого 2018 р.): Зб. наук. праць. Переяслав-Хмельницький, 2018. Вип. 33. С. 452-455.*
8. Разнатовська О. М., Мирончук Ю. В. Стан цитокінового профілю у дітей хворих на вперше діагностований туберкульоз залежно від анатомічної локалізації специфічного процесу. *Вісник морської медицини*. 2017. № 3 (76). С. 158-159.
9. Разнатовська О. М., Мирончук Ю.В. Коефіцієнти діагностичної значимості показників цитокінового профілю у дітей, хворих на вперше діагностований туберкульоз, на початку лікування. *Мат. Всеукр. науково-практичної конф. молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 17 листопада 2017 року)*. С. 37.
10. Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Діагностика активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. *Мат. науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 29-30 березня 2018 р.)*. *Український пульмонологічний журнал*. 2018. № 1. Додаток. С. 53.

- 11.Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Моніторинг активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз у процесі антимікобактеріальної терапії. *Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу»* (м. Київ, 16-17 травня 2018 р.). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018. № 2(33). С. 86.
- 12.Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В. Оцінка імунологічних показників та клінічних проявів у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. *Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (м. Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р., 30 травня 2018 р.): тези доповідей.* Запоріжжя, 2018. С. 106-107.
- 13.Мирончук Ю.В. Актуальність визначення рівню неоптерину у сироватці крові дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз. *Тези за матеріалами: Всеукраїнської науково-практичної конференції "Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини"* (21-22 березня 2019 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2019. С. 40-42.



**ДОДАТОК В**  
**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Конференція, присвячена 95-річчю з дня заснування кафедри фтизіопульмонології ОНМедУ та 65-річчю з дня заснування її клінічної бази – КУ «Одеська обласна туберкульозна клінічна лікарня», м. Одеса, 05-06 жовтня 2017 р., опубліковані тези.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 17 листопада 2017 р., опубліковані тези.
3. The international scientific conference «SCIENCE AND LIFE», Czech Republic, Karlovy Vary - Ukraine, Kyiv, 22 December 2017 y., опублікована стаття у журналі.
4. II International Scientific and Practical Conference «Modern Methodology of Science And Education», Warsaw, Poland, February 19, 2018 y., опублікована стаття.
5. XXXIII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації», м. Переяслав-Хмельницький, 28 лютого 2018 р., опублікована стаття.
6. Науково-практична конференція «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах», м. Київ, 29-30 березня 2018 р., опубліковані тези.
7. Обласна науково-практична конференція «Надання протитуберкульозної допомоги дітям в сучасних умовах», м. Запоріжжя, 10.05.2018 р., усна доповідь.
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу», м. Київ, 16-17 травня 2018 р., опубліковані тези.

9. Всеукраїнська науково-практична «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ), м. Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р., 30 травня 2018 р., опубліковані тези, усна доповідь.
10. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини», м. Запоріжжя, 21-22 березня 2019 р., опубліковані тези у збірнику конференції.