

**О. І. Білогорцева, Л. А. Суханова, І. Є. Шехтер, Я. І. Доценко, Н. С. Колісник,
Т. В. Кирилова, В. А. Шатунова**
**РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ
В УКРАЇНІ В КОНТЕКСТІ ЗАГАЛЬНОЇ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ**

*ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

Незважаючи на досягнення щодо діагностики та лікування туберкульозу (ТБ), він залишається однією з основних проблем охорони здоров'я і однією з провідних причин смертності в усьому світі [1, 2].

У 2015 р. 210 000 дітей померло від ТБ, включаючи 40 000 померлих інфікованих ВІЛ [3]. Кожен день від туберкульозу помирають майже 700 дітей, 80,0 % — до досягнення 5 років життя [4].

На разі проблема, яка виникла в світі та в багатьох країнах щодо ТБ у дітей, отримала назву тихої епідемії «SILENT EPIDEMIC» [5].

За даними, оприлюдненими у 2016 р., приблизно 67 мільйонів дітей мають латентну туберкульозну інфекцію, у зв'язку з чим мають ризик розвитку ТБ у майбутньому, з них — 2 млн. інфіковані мультирезистентними штамми МБТ [3].

Визнано, що питанням дитячого ТБ в більшості країн приділяється недостатньо уваги, а в країнах з високим тягарем ТБ, до яких віднесена і Україна (WHO, 2016, 2017, 2018), інфікування мікобактеріями туберкульозу (МБТ) населення відбувається ще у дитинстві з подальшим можливим розвитком органного ТБ протягом життя [6].

Визначено місце України серед 53 країн Європейського регіону ВООЗ за розрахунковими показниками. Україна займає четверту позицію за рівнем захворюваності на ТБ дорослих та 5 місце за рівнем захворюваності дітей.

В Україні середній розрахунковий показник захворюваності дітей дорівнює 37,4 на 100 тис. або 2 500 дітей (Estimated incidence: number and per 100 000, the best), тобто в 4,5 рази перевищує офіційний показник. Слід зазначити (для порівняння), що в економічно благополучних країнах випадки ТБ у дітей серед корінного населення цих країн взагалі поодинокі [7].

Сучасна увага до проблеми боротьби з ТБ в світі пов'язана, насамперед, з тим, що ті завдання, виконання яких передбачалося до 2015 р., не були виконані в повному обсязі.

Інструменти та підходи, які пропонувалися, вичерпали себе і не привели до очікуваних результатів. Стало зрозуміло, що треба змінювати системні підходи щодо боротьби з ТБ.

Тому багато міжнародних документів останніх років закликає:

- звернути увагу на питання дитячого ТБ, оскільки, в країнах з високим тягарем ТБ, інфікування МБТ відбувається ще в дитинстві, а розвиток локального ТБ можна попередити;

- здійснювати контроль над в ЛТІ;

- удосконалювати методи специфічної діагностики туберкульозної інфекції у дітей, в тому числі ті, що засновані на реакції всього організму [7, 8].

На разі все більше уваги також привертають до себе напрямки, пов'язані з вивченням мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) у дітей [9].

Мета дослідження — визначити особливості динаміки епідеміологічної ситуації щодо ТБ та розповсюдженість мультирезистентного ТБ у дітей в Україні.

Матеріали і методи

Для проведення епідеміологічного аналізу використувалися дані офіційної статистики та додаткові розрахункові показники. Характер резистентності МБТ пацієнтів визначався за результатами мікробіологічних та молекулярно-генетичних досліджень, які проводяться в Україні. Статистична обробка проводилася з обчисленням середнього арифметичного (М) і похибки середнього арифметичного (m). Застосовувався t-критерій Ст'юдента (у випадку нормального розподілу показників) та непараметричний критерій Уїлкоксона (у випадку розподілу, відмінного від нормального).

Результати дослідження

Нами були проаналізовані епідеміологічні показники щодо ТБ у дітей в Україні в динаміці за 12 років.

Динаміка захворюваності на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) в Україні за основними віковими групами відображена на рис. 1.

Протягом останніх 12 років (2006–2017 рр.) в Україні спостерігалось зменшення захворюваності на ТБ серед дорослого населення з 98,3 (у 2006 р.) до 60,8 на 100 тис. населення (у 2017 р.), тобто на 38,1 %. Захворюваність на ТБ серед підлітків зменшувалася з невеликими коливаннями — з 34,9 на 100 тис. населення відповідного віку у 2006 р. до 19,6 у 2016 р. (на 43,8 %), але у 2017 р. зросла на 14,3 % (до 22,4 на 100 тис.) у порівнянні з попереднім роком. В цілому захворюваність на ТБ дітей підліткового віку зменшилася на 35,8 %.

Серед дітей у віці до 14 років з ВДТБ ситуація складалася інакше — спостерігалися коливання від 9,6 у 2007 р. до 7,4 на 100 тис. у 2014 р. Суттєве зменшення показників у 2014 році було пов'язано з територіальними змінами при вивченні статистичних даних. У 2017 р. захворюваність дітей зросла на 5,8 % і досягла 9,1 на 100 тис. Слід зазначити, що в цілому захворюваність на ТБ дітей залишалася протягом останніх років майже однаковою, незважаючи на систематичне зниження показників у дорослих

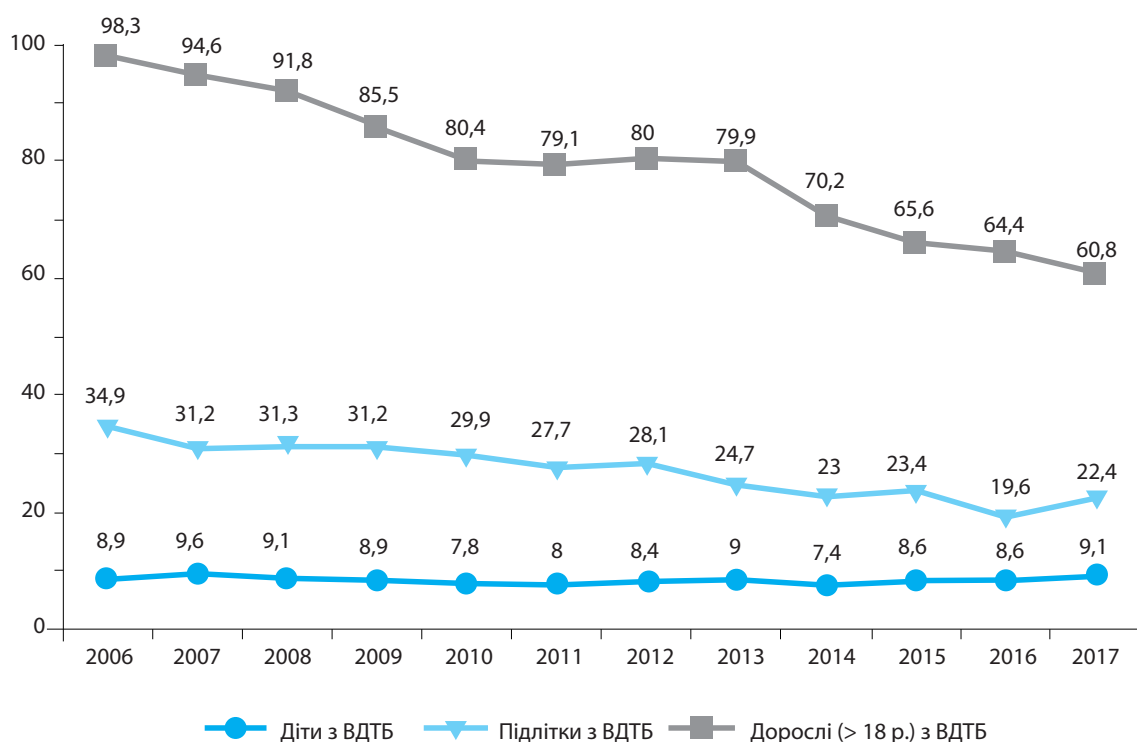


Рис. 1. Динаміка захворюваності на вперше діагностований туберкульоз на 100 тис. населення відповідного віку протягом 12 років (2006–2017 рр.), %.

Індикатор рівня протитуберкульозної допомоги дітям — відсоток захворілих дітей по відношенню до загальної кількості хворих на ТБ в з 2013 р. почав зростати та становив у 2013 р. 2,0 %, у 2015 р. вже 2,4 %, у 2016 р. — 2,5 %, а у 2017 р. 2,8 %, що чітко співпало зі значним погіршенням раннього виявлення ТБ у дітей і було прогнозованим.

Дані щодо дітей, хворих на ВДТБ легень з бактеріовиділенням та деструкцією, відображені на рис. 2 і 3.

Відсоток бактеріовиділювачів серед хворих дітей збільшився за вивчений період у 2,4 рази (з 11,7 % у 2006 р. до 27,8 % у 2017 р.). Відсоток дітей з деструкцією змен-

шився у 2,5 рази з 16,0 % до 6,3 %.

Частка бактеріовиділювачів-підлітків збільшилася у 2 рази (з 25,1 % у 2006 р. до 49,8 % у 2017 р.), ($p < 0,05$). Відсоток підлітків, хворих на ТБ легень з деструкцією, збільшився на 8,2 % і склав 39,0 % у 2017 р. у порівнянні з 30,8 % у 2006 р. Наведені дані свідчать про недоліки в організації раннього виявлення туберкульозної інфекції та збільшення кількості розповсюджених та занедбаних форм ТБ серед дітей.

Нами вивчалася динаміка розподілу хворих на ТБ дітей за віком та категоріями диспансерного спостереження (рис. 4).

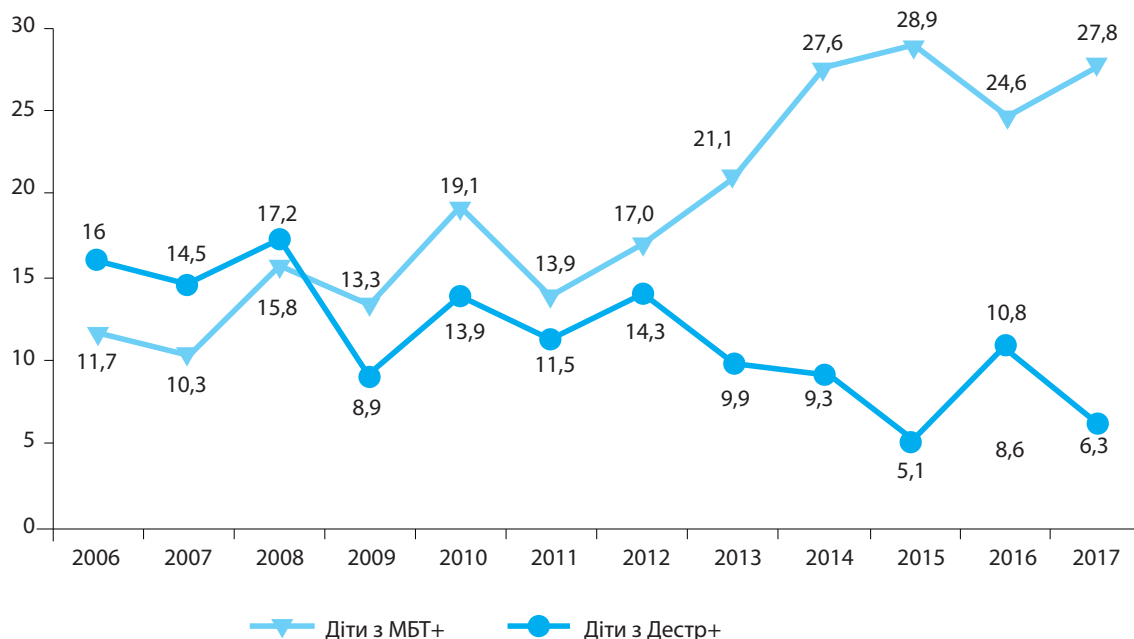


Рис. 2. Динаміка відносних показників щодо вперше діагностованого туберкульозу легень серед дітей у віці 0–14 років у % (бактеріовиділення, деструкція), %.

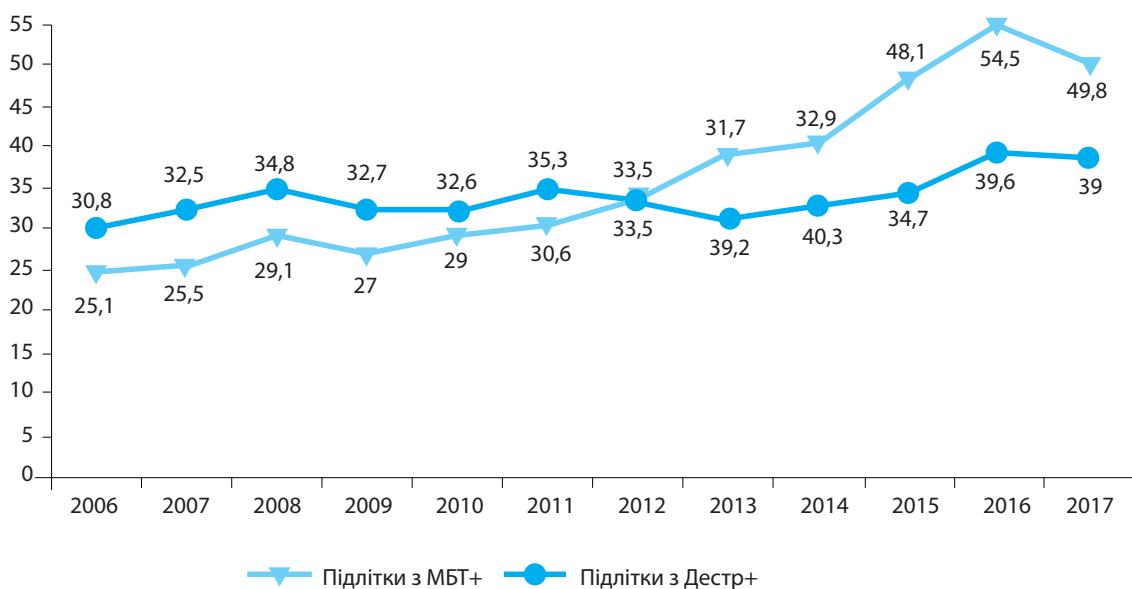


Рис. 3. Динаміка відносних показників щодо вперше діагностованого туберкульозу легень, серед підлітків (15–17 років) у % (бактеріовиділення, деструкція), %.

За умови налагодженої системи раннього виявлення ТБ, III категорія диспансерного спостереження (обмежені форми без бактеріовиділення і деструкції) у дітей (0–14 р.) була завжди найбільшою і значно (в 1,5–2 рази) перевищувала кількість пацієнтів I категорії (тяжкі, розповсюджені процеси з наявністю бактеріовиділення, деструкції) (у 2006 р. III категорія становила 60,8 % хворих; I категорія — 39,2 % хворих), ($p < 0,05$). Зі зменшенням охоплення дітей (0–14 р.) профобстеженням повільно зменшувалась чисельність хворих III-ї категорії та збільшувався відсоток хворих I категорії. Цей факт свідчить про серйозні недоліки в системі раннього виявлення ТБ у дітей, зміщення структури клінічних форм у бік

тяжких і розповсюджених, що було також цілком прогнозованим. Серед негативних змін слід також відзначити поступове збільшення частки хворих IV категорії.

Аналіз динаміки розподілу дітей підліткового віку (15–17 років), хворих на ТБ за віком та категоріями диспансерного спостереження в Україні (2006–2017 рр.) — рис. 5.

Серед дітей підліткового віку, хворих на ТБ, відсоток осіб, віднесених до I категорії, збільшився з 55,7 % у 2006 р. до 72,2 % у 2017 р. Частка хворих на ТБ III категорії була найбільшою у 2006 р. — 44,3 %, а найменшою у 2017 р. — 13,9 %. Також поступово збільшувався відсоток хворих підлітків, віднесених до II та IV категорій. Все це свід-

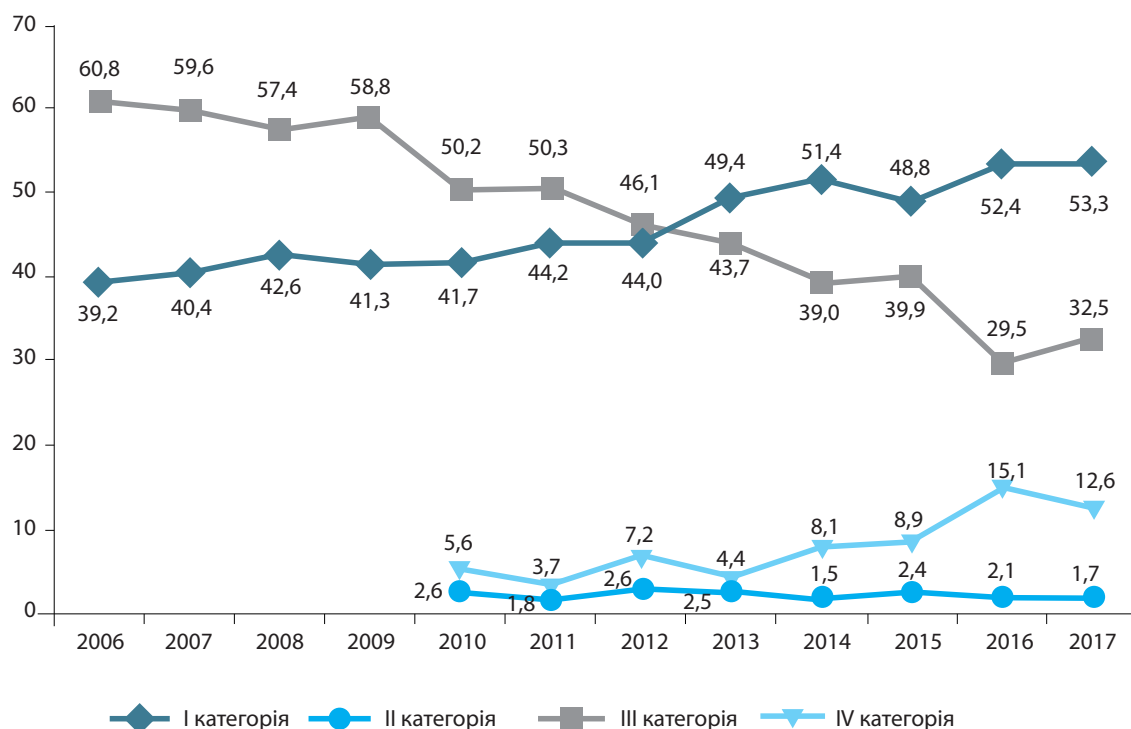


Рис. 4. Розподіл хворих на туберкульоз дітей (0–14 р.) за категоріями диспансерного спостереження (%).

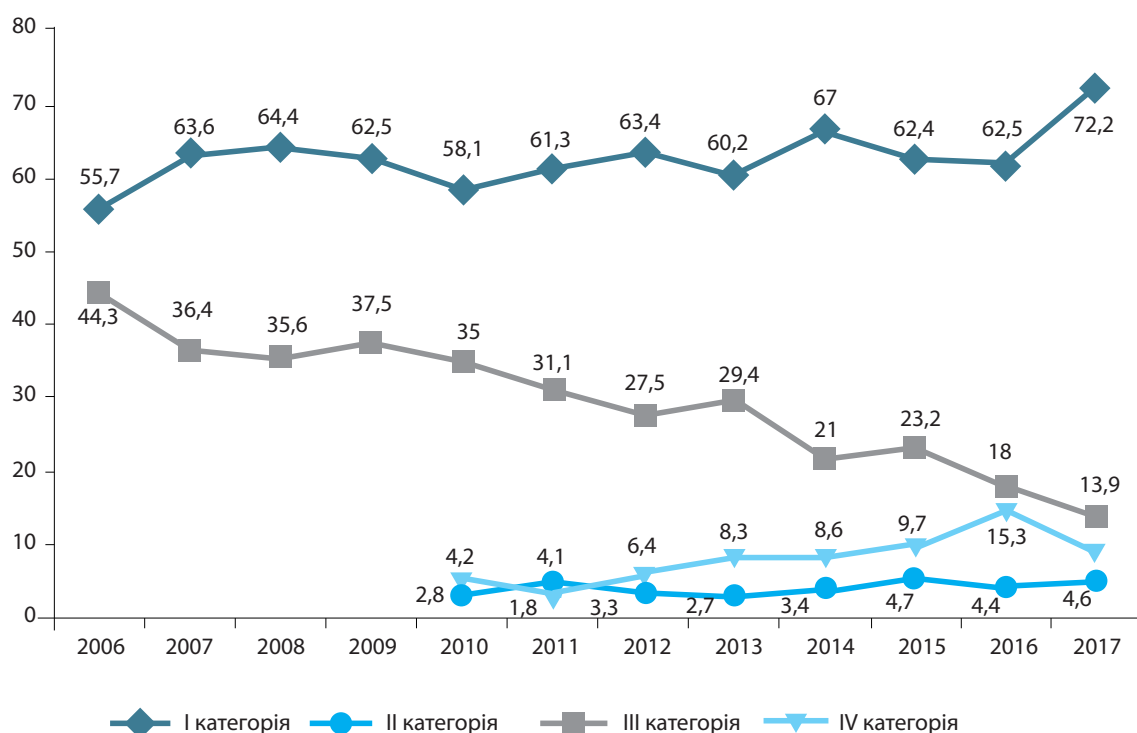


Рис. 5. Розподіл хворих на туберкульоз підлітків за категоріями диспансерного спостереження (%).

чить про збільшення кількості пацієнтів з тяжкими та занедбаними формами ТБ, скорочення своєчасного виявлення ТБ у підлітків.

Охоплення профілактичним обстеженням дітей до 14 років зменшилось з 92,0 % у 2006 р. до 36,7 % у 2017.

Значно зменшилося виявлення дітей групи ризику (категорія 5), в т.ч. з латентною туберкульозною інфекцією, які потребують ретельного обстеження і превентивного лікування (з 118740 у 2006 р. до 38274 у 2017 р., в 3 рази ($p < 0,05$)).

Захворюваність дітей у віці 0–17 років, які контактували з хворим на ТБ відображена у таблиці 1.

За дванадцять років захворюваність дітей з вогнищ з бактеріовиділенням зростає в 1,6 рази ($p < 0,05$), а у вогнищах без мікробіологічно підтвердженого бактеріовиділення, взагалі в 2,3 рази ($p < 0,05$).

Захворюваність підлітків, які контактували з хворими з МБТ+ значно переважала таку у дітей (в 1,5–2 рази) з 2006 по 2015 рр., але в 2016–2017 рр. майже зрівнялася з нею. Загалом (за даними за 2017 р.) захворюваність підлітків у вогнищах з МБТ+ у хворого в 38,9 разів переважала таку в популяції; у вогнищах з МБТ– у хворого — в 3,4 рази.

Україна віднесена до країн з високою розповсюдженістю МР ТБ. Нами вперше розпочатий аналіз щодо захворюваності на ТБ дітей в Україні з урахуванням резистентності до протитуберкульозних препаратів. Ретельний аналіз щорічно також проводиться у відділенні дитячої фтизіатрії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (НІФП), в якому проходять обстеження та лікування діти з усієї країни.

Таблиця 1

Захворюваність дітей 0–17 років з контакту з хворими на туберкульоз (на 100 тис. контактних)

Роки	Захворіло дітей (0–14 р.) з контакту				Захворіло підлітків (15–17 років) з контакту			
	Контактних з МБТ+		Контактних з МБТ–		Контактних з МБТ+		Контактних з МБТ–	
	абс.	на 100 тис. контактних	абс.	на 100 тис. контактних	абс.	на 100 тис. контактних	абс.	на 100 тис. контактних
2006	93	584,7	5	36,0	48	1040,5	3	78,9
2007	81	520,7	9	64,9	43	1055,0	4	108,7
2008	75	499,9	10	76,6	51	1305,7	5	142,9
2009	60	416,6	17	128,9	51	1345,3	3	84,2
2010	69	489,3	7	54,2	37	975,2	2	61,3
2011	63	451,2	6	47,8	31	964,2	4	140,8
2012	60	429,7	11	87,7	33	1138,3	1	37,2
2013	73	546,3	12	98,4	26	942,4	1	45,9
2014	52	420,1	8	87,4	24	902,3	2	133,4
2015	90	802,6	7	83,9	27	1287,6	1	77,3
2016	122	1001,7	12	157,3	22	1072,1	2	142,9
2017	123	952,2	6	82,6	22	871,3	1	75,5

Таблиця 2

Розподіл хворих на ТБ дітей за віком та видами резистентності МБТ

Види резистентності	Вік дітей									
	До 4 років		5–14		0–14		15–17		0–17 років	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Монорезистентність	—	—	—	—	—	—	1	1,5	1	0,5
Полірезистентність	3	4,2	2	2,9	5	3,5	—	—	5	2,4
MP ТБ	12	16,9	20	28,6	32	22,7	31	47,0	63	30,4
RMP ТБ	45	63,4	33	47,1	78	55,3	18	27,3	96	46,4
PP ТБ	2	2,8	6	8,6	8	5,7	5	7,6	13	6,3
Резистентність до Rif	9	12,7	9	12,9	18	12,9	11	16,7	29	14,0
Разом	71	100,0	70	100,0	141	100,0	66	100,0	207	100,0

В Україні у 2017 році загальна кількість випадків вперше виявлених хворих дітей та пацієнтів, які потребували повторного лікування склала 937. У 207 дітей (22,1 %) мав місце хіміорезистентний туберкульоз. MP ТБ, ризик MP ТБ (RMP ТБ) та розширена резистентність (PP ТБ) спостерігались у 172 дітей (18,3 %). MP ТБ та RMP ТБ діагностовано у 159 дітей (17,0 %). У 29 дітей (3,1 %) була підтверджена резистентність до Rif (рифампіцину).

Аналіз розподілу дітей за віком та видами медикamentозної резистентності МБТ до АМБП наведений у таблиці 2.

Серед усіх випадків захворювання на ХР ТБ за віковими групами діти розподілилися майже однаково: до 4 років — 71 дитина (34,3 %), 5–14 років — 70 дітей (33,9 %), 15–17 років — 66 дітей (31,8 %). Слід зазначити, що в усіх дітей 0–17 років у структурі резистентності значно переважав MP ТБ та RMP ТБ, що склало 76,8 % від усіх зареєстрованих випадків ХР ТБ. У підлітків (дітей 15–17 років) частіше зустрічався MP ТБ — 47,0 % (31 дитина) проти RMP ТБ — 27,3 % (18). Навпаки, у дітей віком 0–14 років переважно був зареєстрований RMP ТБ — у 55,3 % (78 пацієнтів) проти 22,7 % (32) із MP ТБ.

У дітей до 4 років, як і у дітей віком 5–14 років, переважав RMP ТБ — 63,4 % та 47,1 %, відповідно. У віковій групі дітей 5–14 років частіше, ніж у дітей до 4 років реєстрували MP ТБ — 28,6 % та 16,9 %, відповідно. Розширена медикamentозна резистентність загалом (у дітей 0–17 років) становила 6,3 % та частіше спостерігалася у дітей віком від 5 до 14 років та у підлітків — у 8,6 % (6 дітей) та у 7,6 % (5), відповідно. Відсоток резистентності до рифампіцину серед усіх випадків ХР ТБ у дітей 0–17 років склав 14,0 %. У підлітків він становив 16,7 %, у дітей віком 0–14 років — 12,8 %, у вікових підгрупах цей відсоток був майже однаковим. Монорезистентний та полірезистентний ТБ зустрічалися у поодиноких випадках і становили в загальній групі 0,5 % та 2,4 %, відповідно.

Зростання захворюваності дітей на ХР ТБ за рахунок мультирезистентних форм ТБ підтверджують і результати наших досліджень, які проводилися серед когорти пацієнтів (234 дитини) з вперше діагностованим туберкульозом органів дихання на базі відділення дитячої фтизіатрії НІФП. Бактеріовиділення було визначено у 30,8 % випадків (72 дитини). Серед них, медикamentозна стійкість МБТ до АМБП визначалась у більшості — у 38 дітей (52,8 %). Серед дітей, які були госпіталізовані у від-

ділення дитячої фтизіатрії НІФП у 2017 р., хворі з RMP ТБ, MP ТБ та PP ТБ становили 13,0 %. Серед них 55,0 % — це випадки RMP ТБ, 25,0 % — MP ТБ.

Обговорення та висновки

Захворюваність на ТБ дітей (0–14) в Україні, протягом 2006–2017 рр. змінювалась хвилеподібно без суттєвих коливань. У 2017 р. відбулося збільшення захворюваності дітей на 5,8 % у порівнянні з попереднім роком. Захворюваність дітей підліткового віку (15–17 р.) за вивчений 12-річний період зменшилась на 35,8 % (з 34,9 на 100 тис. населення відповідного віку у 2006 р. до 22,4 на 100 тис. у 2017 р.), ($p < 0,05$). У 2017 р. відбулося суттєве підвищення захворюваності підлітків на 14,3 % (з 19,6 до 22,4 на 100 тис.). Поступово збільшується відсоток дітей серед усіх випадків ВДТБ у країні (в 1,5 рази за останні роки).

На фоні зменшення загальної захворюваності визначається негативна динаміка структури клінічних форм ТБ у дітей, незалежно від віку, в бік збільшення хворих I категорії, зменшення хворих III категорії та збільшення контингентів IV категорії, що свідчить про суттєві недоліки в системі раннього виявлення ТБ.

Серед особливостей клінічного перебігу ТБ у дітей до 14 років слід зазначити збільшення відсотка хворих із ВДТБ легенів — на 14,2 %, ($p < 0,05$) та негативну динаміку бактеріовиділення, а саме: відсоток бактеріовиділювачів серед дітей до 14 років із ТБ легенів протягом 12 років збільшився майже в 2,4 рази з 11,7 % — у 2006 р. до 27,8 % — у 2017 р., ($p < 0,05$). Частка бактеріовиділювачів підлітків за цей період збільшилась майже вдвічі — з 25,1 % — у 2006 р. до 49,8 % — у 2017 р., ($p < 0,05$), тобто в 2017 р. у половини підлітків з ВДТБ спостерігалось бактеріовиділення.

Захворюваність на ТБ у дітей до 14 років у вогнищах з МБТ+ у хворого наприкінці 2017 р. перевищувала захворюваність дітей у популяції в 104,6 рази, ($p < 0,05$), у вогнищах з МБТ- у хворого — в 9,1 рази. Протягом 2006–2017 рр. захворюваність дітей у вогнищах з МБТ+ у джерела інфікування збільшилась на 62,8 %, з 584,7 до 952,2 на 100 тис. контактних, а у вогнищах з МБТ-, взагалі у 2,3 рази з 36,0 до 82,6 на 100 тис. контактних, ($p < 0,05$). Захворюваність підлітків з вогнищ з МБТ+ у хворого коливалась протягом 12 років від 902,3 до 1345,3 на 100 тис. контактів. Загалом, захворюваність дітей підліткового віку у вогнищах з МБТ+ у хворого в 38,9 разів переви-

щувала таку в популяції, а у вогнищах з МБТ- у хворого — в 3,4 рази (за даними 2017 р.).

Вперше в Україні проведений аналіз захворюваності на ТБ дітей з урахуванням резистентності до протитуберкульозних препаратів.

Серед усіх випадків захворювання на ХР ТБ у дітей за віковими групами пацієнти розподіляються майже однаково: відсоток дітей до 4 років складає 34,3 %, 5–14 років — 33,9 %, 15–17 років — 31,8 %.

Серед усіх форм хіміорезистентного ТБ у загальній

групі дітей (до 17 років включно) переважають випадки з РМР ТБ (46,4 %), на другому місці діти з МР ТБ (30,4 %). У дітей підліткового віку основними формами ХР ТБ є МР ТБ (47,0 %), у хворих до 14 років — РМР ТБ (55,3 %). РР ТБ становить 6,3 % від усіх форм ХР ТБ у дітей, резистентність до рифампіцину — 14,0 %.

Серед дітей, які були госпіталізовані у відділення дитячої фтизіатрії НІФП у 2017 р. хворі з РМР ТБ, МР ТБ та РР ТБ становили 13,0 %. Серед них 55,0 % — це випадки РМР ТБ, 25,0 % — МР ТБ.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. A guide to monitoring and evaluation of collaborative TB/HIV activities: WHO. Geneva. 2015;200 p.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. WHO. Geneva. 2015;204 p.
3. Ending tuberculosis in Children (UNICEF, IUATLD, WHO, USAID), Global TB Report. WHO. Geneva. 2016; 214 p.
4. UN General assembly on Committing to End Tuberculosis in Children, Adolescents and Families. New York. 2018.
5. Silent Epidemic: a call to action against child tuberculosis. IUATLD. 2018; 21 p.
6. Latent Tuberculosis infection. World Health Organization. Geneva. 2018;78 P.
7. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, WHO. Geneva. 2017;162 p.
8. Tuberculosis Prevention, diagnosis management and service organisation. National Institute for Health and Care Excellence. 2016; 551 p.
9. Statement on Injectable-Free Regimens for Children under the Age of 12 Years with Rifampicin-Resistant Tuberculosis. Sentinal projec. TAG. 2018; 3 p.