

**О. І. Білогорцева, Я. І. Доценко, О. Є. Сіваченко, Л. В. Ареф'єва,
В. В. Горбенко, В. О. Овсяніцька**
**ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЛОКАЛЬНОЇ ФОРМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ
З ЛАТЕНТНОЮ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ**

*ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»
ДЗ «Дитячий спеціалізований (спеціальний) санаторій "Барвінок" МОЗ України»*

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ФОРМЫ
ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ**

**О. И. Белогорцева, Я. И. Доценко, О. Е. Сиваченко, Л. В. Арефьева,
В. В. Горбенко, В. А. Овсяницкая**

Резюме

Дети с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) представляют многочисленную группу риска относительно реактивации туберкулезного процесса в неопределенные сроки. Доступные диагностические методы не дают ответа на вопрос относительно риска формирования в них локального ТБ.

Цель: разработка модели прогнозирования риска развития локального туберкулеза (ТБ) у детей с ЛТИ.

Материалы и методы. Обследовано 275 детей с ЛТИ и 116 детей с впервые диагностированным ТБ. После рейтингового ранжирования 57 клинических признаков и факторов риска выявляли наиболее значимые из них и определяли их диагностические коэффициенты (ДК). Сущность модели заключается в вычислении ДК с дальнейшим подсчетом их суммы, исходя из числового значения которой можно прогнозировать низкий и высокий риск развития локальной формы ТБ у детей с ЛТИ.

Результаты. Эффективность модели прогнозирования подтвердили результаты наблюдения за 228 детьми с ЛТИ. Применяя данную модель, можно прогнозировать низкий и высокий риск развития локальной формы ТБ у детей с ЛТИ. Приведены значения диагностических коэффициентов, воспользовавшись которыми врач может самостоятельно составить прогноз хода ЛТИ у ребенка.

Вывод. Применение предложенной модели прогнозирования дает возможность повысить точность прогнозирования риска развития локальной формы туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией на 29,4 %, по сравнению с пробой Манту, и определить контингенты, нуждающиеся в дополнительном обследовании, профилактическом лечении и динамическом наблюдении у детского фтизиатра с целью предотвращения прогрессирования ЛТИ в активную форму туберкулеза. В условиях карантина и ограниченного доступа пациентов к медицинским услугам предложенная модель прогнозирования риска развития локального ТБ у детей с ЛТИ может служить дополнительным инструментом в практике детского фтизиатра.

Ключевые слова: дети, латентная туберкулезная инфекция, прогнозирование риска

Укр. пульмонол. журнал. 2021;29(4).5–9.

Білогорцева Ольга Іванівна

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Завідувачка відділення дитячої фтизіатрії

Доктор мед. наук, професор

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна

Тел. +38 044 275 54 77, child10@ifp.kiev.ua

**PREDICTING THE RISK OF LOCAL TUBERCULOSIS
IN CHILDREN WITH LATENT TUBERCULOSIS
INFECTION**

**O. I. Bilogortseva, Y. I. Dotsenko, O. Y. Sivachenko, L. V. Arefyeva,
V. V. Gorbenko, V. A. Ovsyanitskaya**

Abstract

Children with LTBI represent a large risk group for reactivation of the tuberculosis process at any time. The available diagnostic methods do not answer the question regarding the risk of local TB formation in them.

Aim: to present a model for predicting the risk of developing localized tuberculosis (TB) in children with latent tuberculosis infection (LTBI).

Materials and methods: 275 children with LTBI and 116 children with newly diagnosed TB were examined. After ranking 57 clinical signs and risk factors, the most significant of them were identified and their diagnostic coefficients (DC) were determined. The essence of the model is to calculate DCs with further calculation of their sum, based on the numerical value of which it is possible to predict a low and high risk of developing a local form of TB in children with LTBI.

Results: The effectiveness of the prognosis model was confirmed by the results of observation of 228 children with LTBI. Using this model, it is possible to predict the low and high risk of developing localized TB in children with LTBI. The values of the diagnostic coefficients can independently predict the course of LTBI in a child.

Conclusions: The use of the proposed prognosis model increases the accuracy of predicting the risk of developing a local form of tuberculosis in children with latent tuberculosis infection by 29.4%, compared with the Mantoux test, and to determine the contingents that need additional examination, preventive treatment and dynamic observation by a pediatric phthisiatrician in order to prevent the progression of LTBI into active tuberculosis. In conditions of quarantine and limited access of patients to medical services, the proposed model for predicting the risk of developing localized TB in children with LTBI can serve as an additional tool in the practice of a pediatric phthisiatrician.

Key words: children, latent tuberculosis infection, predicting the risk

Ukr. Pulmonol. J. 2021;29(4):5–9.

Olga I. Bilogortseva

SI "National institute of phthisiology

and pulmonology named by F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine",

Chief of department of child phthisiology,

Doctor of medicine, professor

10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Tel. +38 044 275 54 77, child10@ifp.kiev.ua

Щороку туберкульоз (ТБ) відбирає здоров'я й життя мільйонів людей, не даючи можливості віднести цю недугу до так званої «хвороби минулого». Протягом 2020 року в Україні і загалом у світі мало місце погіршення в роботі системи раннього виявлення, профілактики і лікування ТБ, що пов'язують із негативним впливом пандемії COVID-19 на охорону здоров'я, в цілому, і протитуберкульозні заходи, зокрема [1]. Виявлення ТБ в Україні зменшилося в середньому на 27,4 %, у тому числі дітей,

хворих на ТБ, було виявлено на 34,5 % менше [2].

Мікобактерії туберкульозу (МБТ) здатні до повільного розмноження і реверсії з наступною реактивацією у невизначений термін. Після інфікування МБТ людина протягом тривалого часу може мати безсимптомний перебіг недуги, що носить назву латентна туберкульозна інфекція (ЛТИ). За визначенням ВООЗ, ЛТИ – це стан стійкої імунної відповіді, що викликана наявністю в організмі антигенів *Mycobacterium tuberculosis*, при відсутності клінічних проявів активної форми ТБ [3].

Близько 70 мільйонів дітей у світі мають ЛТИ, що пов'язано з підвищеним ризиком розвитку у них ТБ протягом життя [4, 5]. До розвитку локальної форми ТБ при-

© Білогорцева О. І., Я. І. Доценко О. І., Сіваченко О. Є., Ареф'єва Л. В., Горбенко В. В., Овсяніцька В. О., 2021

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-4-5-9

зводить поєднання комплексу чинників. Припускають, що COVID-19 може прискорити активацію ЛТІ та спричинити збільшення кількості випадків активного ТБ [2].

Діти легко інфікуються мікобактеріями ТБ при контакті з хворим, а недуга у них часто має ускладнений перебіг [6]. Якщо для дорослої людини ризик захворювання після інфікування МБТ становить 5–10 %, то для дитини 5 років – 25,0 %, а для дітей, які контактували з інфекцією на 1-му році життя, ймовірність розвитку ТБ сягає 100,0 % [7].

Оскільки навіть застосування сучасних високоспецифічних тестів із використанням рекомбінантних білків (CFP-10, ESAT-6), попри їх високу вартість, не забезпечує від неточної діагностики і не дає відповіді на запитання щодо ймовірності й термінів формування локального ТБ у пацієнта з ЛТІ, доцільно вдаватися до ретельного аналізу мікросимптомів інтоксикації та показників клініко-лабораторних обстежень, у тому числі, застосовуючи їх математичну обробку, щоб прогнозувати перебіг недуги. Для прогнозування тенденцій перебігу недуги з метою запобігання появі тих чи інших небажаних явищ в багатьох галузях медицини використовуються різні підходи, зокрема виявлення предикторів або найбільш вагомих чинників ускладнень [7-11].

У фтизіопедіатрії відомий спосіб прогнозування виникнення поширеної форми інфільтративного ТБ легень у дітей, який полягає в застосуванні рейтингового ранжирування провідних клінічних ознак з визначенням їх прогностичної інформативності та обчисленням суми їх прогностичних коефіцієнтів, у якому додатково обчислюють індекс адаптації (ІА), визначають рівень чутливості лімфоцитів до туберкуліну в реакції бластної трансформації (РБТЛ з PPD), концентрацію Іg А у сироватці крові. При значеннях ІА, менших за 0,3 (реакції «стресу»), коли РБТЛ з PPD не перевищує 5, а рівень Іg А зростає до 2,6 г/л і вище – прогнозують виникнення поширеної форми інфільтративного ТБ легень у дітей [12]. Описано також прогнозування ймовірності прогресування ТБ органів дихання у дітей виходячи з кількісної оцінки низки чинників та їх вираженості, згідно з яким поєднання трьох і більше несприятливих чинників із сумою діагностичних коефіцієнтів (ДК) +13 і більше балів свідчить про несприятливий перебіг захворювання з розвитком ускладнень у вигляді генералізації туберкульозної інфекції у позагрудні органи [13].

Обидва наведені вище способи розроблені для прогнозування перебігу вже діагностованого локального ТБ, коли у хворої дитини, наявні вогнищеві або інфільтративні зміни в легенях, беруться до уваги клінічні показники, притаманні перебігові локального ТБ, здійснюється оцінка відповідних клінічних ознак та клінічних параметрів, зміни яких є визначальними для оцінки тенденції перебігу захворювання з небезпекою прогресування специфічного процесу. У випадку ЛТІ йдеться про «приховану» інфекцію, відсутність органних змін, які можна виявити рентгенологічно, а стан самої дитини з ЛТІ може мало чим відрізнятися від здорової або ж «маскуватися» під неспецифічні хронічні недуги.

Основним методом ранньої діагностики ТБ у дітей в Україні все ще залишається туберкулінодіагностика –

внутрішньошкірна проба Манту (ПМ) із двома туберкуліновими одиницями (2 ТО). Аналіз результатів ПМ в динаміці дає можливість певною мірою прогнозувати ризик розвитку локальної форми ТБ у дітей з ЛТІ. Утім ПМ має високу чутливість та відносно низьку специфічність і тому позитивна реакція на ПМ спостерігається як у пацієнтів, інфікованих *M. tuberculosis*, так і в осіб, сенсibilізованих нетуберкульозними мікобактеріями, а також у вакцинованих БЦЖ груп населення. Тому в умовах масової вакцинації проти ТБ позитивний результат ПМ може виступати як у ролі маркера вакцинації, так і в ролі маркера інфікування організму вірулентними штамми МБТ [14, 15]. Варто пам'ятати, що ПМ демонструє значну ефективність для раннього виявлення ТБ інфекції при регулярному її проведенні, для визначення раннього періоду первинної туберкульозної інфекції, початкових («малих») форм локального ТБ, та опосередковано – осередків ТБ (при обстеженні дітей з незвичайною ПМ та контактних з ними осіб).

Методика, яка б дала змогу прогнозувати ризик розвитку локальної форми ТБ у дітей з ЛТІ (або дітей, інфікованих МБТ), на сьогодні не існує.

Мета роботи — створити структурну модель прогнозування ризику розвитку локальної форми ТБ у дітей із ЛТІ на основі аналізу та інтерпретації клініко-лабораторних показників, даних опитування та даних об'єктивного огляду, що характеризують перебіг ЛТІ у дитини.

Матеріали і методи

Дослідження проводилося в клініці ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» після узгодження з комісією з питань етики Інституту.

Проведені нами кількома роками раніше дослідження показали, що із 166 пацієнтів із позитивним результатом ПМ з 2 ТО ППД-Л, яким було проведено внутрішньошкірну пробу зі специфічними білками (CFP-10, ESAT-6), позитивний результат виявився лише у 74 (44,6 ± 3,9) % дітей. Виходячи з цього, точність ПМ становить приблизно 45,0 %.

Для створення моделі кількісної оцінки наявності та впливу чинників, що сприяють розвитку локального ТБ у дітей, нами було здійснене рейтингове ранжирування провідних клінічних ознак, визначення їх діагностичної інформативності із подальшим обчисленням відповідних діагностичних коефіцієнтів. Для цього ми скористалися методом послідовного аналізу Вальда [16], згідно з яким, шляхом обчислення суми умовних величин, що характеризують інформативність окремих показників, отримують конкретну інформацію для індивідуального прогнозу. При розробці діагностичних чинників було проаналізовано 57 ознак. Усі ознаки розбивалися на діагностичні діапазони. Розрахунок величини діагностичного коефіцієнту (ДК) здійснювали за формулою:

$$ДК = 10^{*}Ig (A/B), \text{ де :}$$

ДК – діагностичний коефіцієнт;

А – частота чинника у дітей з локальним туберкульозом;

В – частота чинника у дітей з латентною туберкульозною інфекцією.

Інформативність обраного чинника (Ij) розраховували за методикою Е. В. Гублера і А. А. Генкіна [17] за формулою:

$$I_j = 10 \times \lg(A/B) \times 0,5(A/B).$$

Для відбору визначеного чинника і його значень розраховували інформаційну міру Кульбака [18] за формулою:

$$I = \sum I_j.$$

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

Результати та їх обговорення

Було обстежено 391 дитину, із яких 275 дітей з ЛПІ та 116 дітей, хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) (табл.).

Загалом було проаналізовано 57 ознак для виявлення найвагоміших діагностичних чинників, які згодом були використані в побудові моделі прогнозу. Усі ознаки розбивалися на діагностичні діапазони. Ознаки з найменшою інформативністю в таблиці не наводяться з міркувань зручності. Виявилось, що чинники, які мають значення ДК більше ніж 3,0, вказують на ризик виникнення локального ТБ у дітей з ЛПІ.

Після проведеної процедури послідовних обрахунків із 57 проаналізованих ознак нами було виявлено 12 найбільш вагомих чинників з високою інформативністю

та достовірною діагностичною значущістю для прогнозування ризику розвитку локальної форми ТБ у дітей з ЛПІ. Умовно всі несприятливі чинники можна розділити на 3 групи: з високим рівнем ДК (більше 5,0); середнім — (4,0–5,0) та відносно низьким рівнем значущості ДК (3,0–4,0). Так, наприклад, до чинників із високими значеннями ДК відносяться: виявлення ЛПІ під час звернення за медичною допомогою до загальної лікувальної мережі (7,6), підвищення температури тіла переважно у вечірній час (5,2) та пітливість уночі (5,3). Для складання прогнозу слід обчислити суму відповідних діагностичних коефіцієнтів, виходячи з ознак, притаманних пацієнтові на момент підрахунку. Значення суми діагностичних коефіцієнтів 13 і більше балів свідчить про високий ризик розвитку локальної форми ТБ у дітей з ЛПІ, а якщо значення суми діагностичних коефіцієнтів < 13 балів, прогнозують низький ризик розвитку локальної форми ТБ у дітей з ЛПІ.

Таким чином, лікарю для прогнозування ризику розвитку локальної форми ТБ у дитини з ЛПІ необхідно мати результати клініко-лабораторного обстеження (анамнез, клінічний огляд, загальний аналіз крові з формулою, біохімічні дослідження, загальний аналіз сечі, оглядова рентгенограма органів грудної порожнини), проаналізувати динаміку усіх наявних результатів ПМ і обчислити суму відповідних ДК. Значення ДК, які відповідають певній клінічній ознаці або чиннику ризику, отримані нами

Таблиця

Рейтингове ранжирування клінічних ознак та чинників ризику розвитку локального туберкульозу у дітей із латентною туберкульозною інфекцією, їх діагностичний коефіцієнт (ДК) та інформативність (Ij), (n = 391).

Прогностичні чинники	Характеристика чинника	Діти з ВДТБ (%)	Діти з ЛПІ (%)	ДК	Ij	I
1	2	3	4	5	6	7
Стать	Жіноча	43,1	49,5	-0,6	-0,3	0,03
	Чоловіча	56,9	50,5	0,5	0,3	
Вік (роки)	1-4	5,2	10,2	-2,9	-0,7	3,0
	5-9	25,9	31,3	-0,8	-0,3	
	10-14	34,5	44,0	-1,1	-0,4	
	15-17	34,5	14,5	3,8	4,5	
Наявність контакту	Контакт із хворим на ТБ наявний	42,2	18,9	3,5	3,9	3,9
Наявність контакту з	МБТ+	30,2	23,3	1,1	0,7	1,2
	МБТ-	14,7	12,4	0,7	0,4	
Тест із рекомбінантними білками	Негативний	5,2	56,7	-10,4	-0,5	5,0
	Позитивний	96,8	37,0	4,2	5,5	
Спосіб виявлення	За зверненням	51,8	9,1	7,6	21,5	25,9
	По пробі Манту	37,9	86,9	-3,6	-0,8	
	По тубконтакту	10,3	4,0	4,1	5,3	
Соціальна характеристика сім'ї	Благополучна	51,7	62,9	-0,9	-0,3	0,4
	Соціально уразлива	48,3	37,1	1,1	0,7	
Супутня патологія	Є	36,2	59,3	-2,1	-0,7	0,9
	Немає	63,8	40,7	2,0	1,5	
Загальний стан пацієнта	задовільний	24,1	62,5	-4,1	-0,8	2,3
	незадовільний	75,9	37,5	3,1	3,1	
Скарги на	Слабкість	38,8	25,7	1,8	1,4	1,4
	Порушення сну	7,8	3,0	4,1	5,4	5,4
	Зниження апетиту	43,1	14,9	4,6	6,7	6,7
	Пітливість уночі	37,9	11,3	5,3	8,8	8,8
	Підвищення температури	21,6	6,5	5,2	8,7	8,7
Загальний огляд	Периорбітальний ціаноз	34,5	16,4	3,2	3,4	3,4
Зміни в загальному аналізі крові	Є відхилення	48,3	47,3	0,1	0,0	0,0
	Немає відхилень	51,7	52,7	-0,1	-0,0	
Швидкість осідання еритроцитів	Збільшена	19,7	8,2	3,8	4,6	4,3
	Нормальна	80,3	91,8	-0,6	-0,3	

після рейтингового ранжирування та визначення їх інформативності та діагностичної значущості, наводимо в порядку зростання:

- помірно незадовільний загальний стан в цілому (ДК 3,1);
- наявність периорбітального ціанозу (ДК 3,2);
- наявність встановленого контакту з хворим на туберкульоз (ДК 3,5);
- підлітковий та ранній вік (ДК 3,8);
- збільшення ШОЕ (ДК 3,8);
- виявлення ЛТІ під час обстеження у зв'язку із туб-контактом (ДК 4,1);
- наявність скарг на порушення сну (ДК 4,1);
- позитивний результат високоспецифічного тесту з рекомбінантними білками (CFP-10, ESAT-6) (ДК 4,2);
- зниження апетиту (ДК 4,6);
- незначне підвищення температури тіла у вечірній час (ДК 5,2);
- пітливість вночі (ДК 5,3);
- виявлення ЛТІ під час звернення за медичною допомогою (ДК 7,6).

Застосовуючи дану модель, можна прогнозувати низький та високий ризик розвитку локальної форми ТБ у дітей з ЛТІ. Результати спостереження за 228 дітьми з ЛТІ, для яких були обраховані суми діагностичних коефіцієнтів із метою прогнозування у них ризику розвитку локальних форм ТБ, підтвердили ефективність даної моделі. У 153 (67,1 %) пацієнтів сума ДК була менша 13, тобто у них був низький ризик розвитку ТБ. У 75 (32,9 %) пацієнтів сума ДК становила 13 і більше балів, що свідчить про високий ризик розвитку локальної форми ТБ. Всі діти перебували в домашніх умовах, а не в стаціонарі або санаторії. Переконливих даних щодо якісного проведення хіміопрофілактики не було надано. Протягом трьох років після початкового обстеження й виключення локального ТБ діти періодично (1 раз на рік) проходили обстеження. За цей період із групи пацієнтів із низьким ризиком виникнення локального ТБ, сума ДК у яких була менша 13, захворіла на ТБ одна дитина, тобто прогноз підтвердився у 99,6 % випадків. У 18 із 75 осіб, у яких сума ДК становила 13 і більше балів, тобто їх ризик захворіти на локальну форму ТБ було оцінено як високий, протягом трьох років було виявлено ТБ. Отже в цьому проміжку часу прогноз для даної групи осіб підтвердився у 18 (24,0 %) обстежених дітей. У решти 57 осіб, якщо сума їх діагностичних коефіцієнтів не знижується в динаміці, існує ризик розвитку локального ТБ в майбутньому і їх слід обов'язково обстежувати кожні 6 міс.

ЛІТЕРАТУРА

1. Final report on implementation of the Tuberculosis Action Plan for the European Region 2016–2020 WHO. Geneva: WHO. 2021;41p. Available at: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/final-report-on-implementation-of-the-tuberculosis-action-plan-for-the-who-european-region-20162020>.
2. Тодоріко ЛД, та ін. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;4:52–63.
3. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization. 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
4. Білогорцева ОІ, та ін. Розповсюдженість мультирезистентного туберкульозу у дітей в Україні в контексті загальної захворюваності на туберкульоз. Укр. пульмонол. журн. 2019;1:15–20.

Якщо сума діагностичних коефіцієнтів вказує на високий ризик розвитку локальної форми ТБ, дитині необхідно призначити додаткове обстеження, наприклад, комп'ютерну томограму і переконати батьків у необхідності проведення профілактичного лікування протитуберкульозними препаратами.

Для наочності наводимо приклад підрахунку суми діагностичних коефіцієнтів для складання прогнозу.

Дівчинка Н., 7 років, діагноз ЛТІ встановлено 6 міс тому. Зі слів батьків дитина стала кволою, дратівливою, має поганий апетит (ДК = 4,6). Сон не порушений, пітливості немає. Періодично у дитини має місце субфебрильна температура тіла у вечірні години (ДК = 5,2). У загальному аналізі крові відхилень немає. Реакція на ПМ до 3-річного віку негативна та сумнівна, останній результат ПМ – І=14 мм. Реакція на тест із рекомбінантними білками позитивна (ДК = 4,2). Сума діагностичних коефіцієнтів (4,6 + 5,2 + 4,2) становить 14,0, що перевищує бар'єрну прогностичну величину у 13 балів, яка свідчить про високий ризик розвитку локальної форми ТБ. На момент обстеження дитини даних, що підтверджували наявність у неї локального ТБ процесу не було, їй було рекомендовано пройти курс профілактичного лікування, від проведення якого батьки дівчинки відмовилися. Через 6 міс під час контрольного обстеження у дитини було встановлено діагноз: ВДТБ (05.07.2019) внутрішньогрудних лімфатичних вузлів справа Деструкція – МБТ 0, Резист. 0, Гістологія 0, категорія 3, когорта 3 (2019). Таким чином, прогноз було підтверджено результатами рентгенологічного обстеження.

Висновки

1. Діти з ЛТІ становлять численну групу ризику щодо реактивації туберкульозного процесу в невизначені терміни, утім доступні діагностичні методи не дають відповіді на запитання щодо ризику формування у них локального ТБ.

2. Застосування наведеної моделі прогнозування дає змогу підвищити точність прогнозування ризику розвитку локальної форми туберкульозу у дітей із латентною туберкульозною інфекцією на 29,4 %, порівняно з ПМ, та визначити контингенти, що потребують додаткового обстеження, профілактичного лікування та динамічного спостереження у дитячого фтизіатра з метою запобігання прогресуванню ЛТІ в активну форму туберкульозу.

3. В умовах карантину й обмеженого доступу пацієнтів до медичних послуг запропонована модель прогнозування ризику розвитку локального ТБ у дітей з ЛТІ може слугувати додатковим інструментом у практиці дитячого фтизіатра.

REFERENCES

1. Final report on implementation of the Tuberculosis Action Plan for the European Region 2016–2020 WHO. Geneva: WHO. 2021;41p. Available at: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/final-report-on-implementation-of-the-tuberculosis-action-plan-for-the-who-european-region-20162020>.
2. Todoriko LD, et al. *Osoblyvosti perebigu tuberkulozu v umovakh pandemiyi COVID-19 (Features of the course of tuberculosis in a COVID-19 pandemic). Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya.* 2020;4:52–63.
3. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization. 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
4. Bilohortseva OI, et al. *Rozpovsyudzhnist multyrezystentnogo tuberkulozu u ditey v Ukraini v konteksti zahalnoyi zakhvoryuvanosti na tuberkuloz (Prevalence of multidrug-resistant*

5. Gil N, et al. Myths and realities about knowledge, attitudes and practices of household contacts of tuberculosis patients. The Intern J of Tuberculosis and Lung Disease. 2018;22(11):1293–1299. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/iatld/ijtlid/2018/00000022/00000011/art00009>
6. Cohen A, et al. The global prevalence of latent tuberculosis : a systematic review and meta-analysis. Eur. Respiratory Journal. 2019;54. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/54/3/1900655>.
7. Martinez L, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Lancet. 2020;21. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30166-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30166-5/fulltext).
8. Abubakar I, et al. Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB) : a prospective cohort study. The Lancet Infect. Dis. 2018. Available at: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2818%2930355-4>.
9. Francis RV, et al. Discordance between tuberculin skin tests (TST) and interferon gamma release assays (IGRAs): Are we over-treating LTBI? Europ. Respir. Journal. 2018. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA5273
10. Шевченко ОС, та ін. Прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень у інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії з урахуванням початкових показників неоптерину у сироватці крові. Укр. пульмонолог. журн. 2019;1:85–86.
11. Knight GM, et al. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. Lancet. Infect. Dis. 2019;19(8):903–912.
12. Костроміна ВП, Білогорцева ОІ, Деркач ОВ, та ін. Спосіб прогнозування виникнення поширеної форми інфільтративного туберкульозу легень у дітей. Пат. 13774 UA, МПК А61В 10/00 (2006.01) G01N 33/48 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01); заявник Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України. № u200510104; заявл. 27.10.2005; опубл. 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.
13. Піскур ЗІ. Діагностика та прогнозування перебігу позагрудного туберкульозу, поєднаного зі специфічним ураженням органів дихання у дітей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 27.12.17. Львів. 2017;23 с.
14. Мейснер АФ, Овсянкіна ЕС, Стахеева ЛБ. Туберкулинодіагностика у дітей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008;6:29–32.
15. Слогоцкая ЛВ и др. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным («Диаскинтест») и 110 лет туберкулиновой пробе Манту – сравнение эффективности. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017;17(2):67–77. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/10-let-kozhnoy-probe-s-allergenom-tuberkuleznym-rekombinantnym-diaskintest-i-110-let-tuberkulinovoy-probe-mantu-sravnienie-effektivnosti/viewer>.
16. Вальд А. Последовательный статистический анализ. М.: Физматлит. 1960. 328 с.
17. Гублер ЕВ, Генкин АА. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина. 1973;144 с.
18. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Київ: Морион. 2000;320 с.
- tuberculosis in children in Ukraine in the context of the general incidence of tuberculosis). *Ukr. pulmonol. zhurn.* 2019;1:15–20.
5. Gil N, et al. Myths and realities about knowledge, attitudes and practices of household contacts of tuberculosis patients. The Intern J of Tuberculosis and Lung Disease. 2018;22(11):1293–1299. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/iatld/ijtlid/2018/00000022/00000011/art00009>
6. Cohen A, et al. The global prevalence of latent tuberculosis : a systematic review and meta-analysis. Eur. Respiratory Journal. 2019;54. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/54/3/1900655>.
7. Martinez L, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Lancet. 2020;21. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30166-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30166-5/fulltext).
8. Abubakar I, et al. Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB) : a prospective cohort study. The Lancet Infect. Dis. 2018. Available at: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2818%2930355-4>.
9. Francis RV, et al. Discordance between tuberculin skin tests (TST) and interferon gamma release assays (IGRAs): Are we over-treating LTBI? Europ. Respir. Journal. 2018. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA5273
10. Shevchenko OS, et al. *Prohnozuvannya efektyvnosti likuvannya tуберкульозу legen u intensyvnu fazu antymikobakterialnoyi terapiyi z urakhuvannya pochatkovykh pokaznykiv neopterinu u syrovatski krovі* (Predicting the effectiveness of pulmonary tuberculosis treatment in the intensive phase of antimycobacterial therapy, taking into account the initial indicators of neopterin in the serum). *Ukr. pulmonol. zhurn.* 2019;1:85–86.
11. Knight GM, et al. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. Lancet. Infect. Dis. 2019;19(8):903–912.
12. Kostromina VP, Bilohortseva OI, Derkach OV, et al. *Sposib prohnozuvannya vynyknennya poshyrenoyi formy infiltratyvnoho tуберкульозу legen u ditey*. Pat. 13774 UA, МПК А61В 10/00 (2006.01) G01N 33/48 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01); заявник Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України. № u200510104; заявл. 27.10.2005; опубл. 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.
13. Піскур ЗІ. Діагностика та прогнозування перебігу позагрудного туберкульозу, поєднаного зі специфічним ураженням органів дихання у дітей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 27.12.17. Львів. 2017;23 с.
14. Мейснер АФ, Овсянкіна ЕС, Стахеева ЛБ. Туберкулинодіагностика у дітей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008;6:29–32.
15. Слогоцкая ЛВ, et al. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным («Диаскинтест») и 110 лет туберкулиновой пробе Манту – сравнение эффективности. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017;17(2):67–77. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/10-let-kozhnoy-probe-s-allergenom-tuberkuleznym-rekombinantnym-diaskintest-i-110-let-tuberkulinovoy-probe-mantu-sravnienie-effektivnosti/viewer>.
16. Vald A. *Posledovatelnyy statisticheskiy analiz* (Sequential statistical analysis). М.: Физматлит. 1960. 328 p.
17. Hubler EV, Henkyn AA. *Primeneniye neparametrycheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh* (Application of nonparametric statistical criteria in biomedical research). Л.: Meditsyna. 1973;144 p.
18. Lapach SN, Chubenko AV, Babych PN. *Statysticheskiye metody v mediko-biologicheskikh yssledovaniyakh s yspolzovaniyem Excel* (Statistical methods in biomedical research using Excel). Kyiv: Moryon. 2000;320 p.