

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ДОЦЕНКО ЯРОСЛАВА ІГОРІВНА

УДК: 616.24-002.5-053.20.6-07.312.001.5

**ЛАТЕНТНА ТУБЕРКУЛЬОЗНА ІНФЕКЦІЯ У ДІТЕЙ:
УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ВЕДЕННЯ ВИПАДКУ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Білогорцева Ольга Іванівна,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України»,
завідувач відділення дитячої фтизіатрії

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Петренко Василь Іванович,

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

Бутов Дмитро Олександрович

Харківський національний медичний університет, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології

Захист дисертації відбудеться «22» лютого 2021 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «22» січня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О.О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на досягнення щодо діагностики та лікування туберкульозу (ТБ), він залишається однією з основних проблем охорони здоров'я (WHO, 2018; IUATLD, 2018). Крім того, приблизно 67 мільйонів дітей мають латентну туберкульозну інфекцію (ЛТІ), у зв'язку з чим мають ризик розвитку ТБ у майбутньому, з них 2 млн. інфіковані мультирезистентними штамми мікобактерій туберкульозу (МБТ) (Global TB Report, 2016).

Епідеміологічна ситуація щодо ТБ в Україні залишається загрозливою (Фещенко Ю. І., 2016, 2019; Мельник В. М. 2016, 2018). Захворюваність дітей, яка є загальноприйнятим індикатором розповсюдженості ТБ у популяції, залишається майже на одному рівні. Визначається негативна динаміка структури клінічних форм ТБ у дітей, у бік збільшення відсотка хворих з тяжкими, розповсюдженими формами, наявністю бактеріовиділення та зменшення відсотка хворих з обмеженими формами без бактеріовиділення, що свідчить про суттєві недоліки в системі раннього виявлення ТБ (Білогорцева О. І., 2017, 2019; Суханова Л. А., 2019). WHO та партнерськими організаціями (2016) була запропонована нова парадигма, яка передбачає необхідність звернути увагу на питання дитячого ТБ, оскільки, у країнах із високим тягарем ТБ інфікування МБТ відбувається ще в дитинстві, а розвиток локального ТБ можна попередити, здійснюючи контроль над ЛТІ, удосконалювати методи специфічної діагностики ТБ інфекції у дітей (WHO, 2018).

Діагностика ТБ у дітей визнана набагато складнішою, ніж у дорослих (NICE, 2016; SENTINEL, 2019). У 70,0 % дітей до 14 років з активним ТБ не вдається підтвердити діагноз навіть сучасними мікробіологічними методами. Завдання ранньої діагностики ТБ-інфекції та контролю над ЛТІ завжди вважалося одним із найбільш складних та важливих у протитуберкульозних заходах (IUATLD, 2018; SENTINEL, 2019). До тепер, вже понад 100 років в усьому світі для скринінгової діагностики ТБ інфекції широко застосовується проба Манту з 2 ТО (ПМ), яка має ряд очевидних переваг (проста у виконанні, дешева, інформативна, особливо при застосуванні в динаміці). Головний недолік ПМ – велика кількість хибнопозитивних результатів, пов'язаних із великою кількістю мікобактеріальних антигенів (більше 200) в препараті, притаманних, як туберкульозним, так і нетуберкульозним мікобактеріям, а також і вакцинним штаммам БЦЖ.

Десятиліттями йшов пошук нових діагностичних тестів. І лише після розшифровки геному МБТ стало можливим створення принципово нових діагностичних методів. Встановлено, що МБТ кодує синтез двох секреторних білків ESAT 6 та CFP 10, які відсутні у *M. Bovis*, штаму БЦЖ і більшості нетуберкульозних мікобактерій (Doherty T. M. et al., 2002; Mustafa A. S. et al., 2002). Це дозволило створити нові найбільш специфічні і чутливі імунологічні тести для діагностики туберкульозної інфекції: *in vitro* (пов'язані з вивільненням інтерферону- γ (IGRAs)) та інноваційні внутрішньошкірні (аналогічні ПМ) із застосуванням цих антигенів.

За медичними, медико-біологічними та соціальними факторами ризику абсолютна більшість дітей в Україні може бути віднесена до групи ризику інфікування та захворювання на ТБ і потребує, насамперед, сучасного скринінгового

обстеження. ВООЗ (2011 р.) не рекомендувала IGRAs для широкого застосування для діагностики ЛТІ в країнах із низьким та середнім рівнем доходів. Водночас була надана рекомендація щодо необхідності якнайшвидше удосконалити пробу Манту шляхом підвищення чутливості та специфічності тесту та максимального здешевлення. Саме такий підхід став можливим після отримання препарату з рекомбінантних високоспецифічних білків ESAT 6 та CFP 10 (Киселев В. И., 2008, 2009; Abubakar I. et al., 2017)

Таким чином, складність специфічної діагностики туберкульозної інфекції у дітей, необхідність контролю за ЛТІ, як новий стратегічний напрямок боротьби з ТБ в Україні, обумовили актуальність даної дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» «Удосконалити діагностику туберкульозної інфекції у дітей» (№ держреєстрації 0113U000270).

Мета дослідження: удосконалити діагностику туберкульозної інфекції у дітей та розробити технологію персоніфікованого ведення випадку латентної туберкульозної інфекції.

Завдання дослідження:

1. Дослідити динаміку контингентів групи ризику з латентною туберкульозною інфекцією у дітей в Україні.
2. Вивчити особливості клінічного перебігу латентної туберкульозної інфекції у дітей.
3. Оцінити результати специфічних імунологічних внутрішньошкірних тестів у дітей з ЛТІ з іншими проявами туберкульозної інфекції та у здорових неінфікованих МБТ осіб.
4. Визначити особливості стану імунної системи у дітей з латентною туберкульозною інфекцією.
5. Розробити технологію виявлення та персоніфікованого ведення випадку латентної туберкульозної інфекції.
6. Розробити модель оцінки ризику розвитку локального туберкульозу у дітей з латентною туберкульозною інфекцією.

Об'єкт дослідження: латентна туберкульозна інфекція.

Предмет дослідження: вивчення особливостей клінічного перебігу, стану імунної системи, результатів специфічних імунологічних внутрішньошкірних тестів у дітей з латентною туберкульозною інфекцією, визначення значущих предикторів для прогнозування ризику розвитку локального туберкульозу.

Методи дослідження: загальноклінічні, специфічні внутрішньошкірні імунологічні тести, лабораторні (в т.ч. імунологічні), рентгенологічні (оглядова рентгенографія органів грудної порожнини (ОГП), мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ)), статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше було проведено епідеміологічні дослідження щодо вивчення динаміки виявлення груп ризику з ЛТІ та визначена залежність цих контингентів від скорочення об'ємів профілактичного обстеження дітей.

Вперше в Україні з метою діагностики ТБ інфекції, було проведено дослідження із застосуванням інноваційного імунологічного внутрішньошкірного тесту з високоспецифічними рекомбінантними білками (ESAT-6, CFP-10), які довели високу діагностичну значущість тесту, що особливо важливо за неможливості мікробіологічного підтвердження етіології захворювання.

Отримано сучасні дані щодо шляхів виявлення ЛТІ та контактів з хворими на ТБ у дітей на I рівні надання медичної допомоги, які свідчать про те, що 85,0 % дітей вказаних груп ризику виявляється при плановій туберкулінодіагностиці, а не за зверненням та з приводу контакту.

Розроблено технологію виявлення та персоніфікованого ведення пацієнта з ЛТІ, яка передбачає застосування внутрішньошкірного інноваційного імунологічного тесту з рекомбінантними білками (ESAT-6, CFP-10), ПМ, певну послідовність їх проведення та інших діагностичних заходів і дозволяє визначити тактику ведення пацієнта. У дітей з позитивною реакцією на ПМ та негативним результатом тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним (АТР), при виключенні епідеміологічного та клінічних факторів ризику, можливо утриматись від превентивного лікування, що дозволяє значно скоротити контингенти диспансерного спостереження (на 42,0 %), кратність відвідування протитуберкульозного закладу і, відповідно, витрати на ведення пацієнта.

Запропоновано модель прогнозування ризику розвитку активного ТБ у дітей з ЛТІ з урахуванням анамнестичних, клінічних предикторів та результатів високоспецифічного інноваційного імунологічного внутрішньошкірного тесту з рекомбінантними білками (CFP-10, ESAT-6).

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено чіткий зв'язок між зменшенням виявлення дітей групи ризику з ЛТІ в Україні та скороченням об'ємів профілактичного обстеження дітей на ТБ за допомогою ПМ, що призводить до недовиявлення випадків ЛТІ та, відповідно, унеможливує проведення превентивних заходів з метою попередження розвитку ТБ. Отримані дані свідчать про те, що в сучасних епідеміологічних умовах контроль над ЛТІ та виявлення контактів з хворими на ТБ показане проведення скринінгового обстеження дітей на ТБ та необхідність удосконалення стратегії раннього виявлення ТБ інфекції у дітей.

З метою оптимізації діагностики ТБ інфекції рекомендовано застосування проби з АТР та включення даного методу в технологію виявлення інфікування МБТ і диференціальної діагностики інфекційної та поствакцинальної алергії.

З метою підвищення ефективності діагностики розроблена модель прогнозування ймовірності розвитку локального ТБ у дітей з ЛТІ, яка дозволяє визначати найбільш вагомі предиктори та патерни прогресування ТБ інфекції (за оцінкою ДК ≥ 3 для кожної ознаки та сумою ДК ≥ 13 , відповідно) та планувати превентивні заходи для попередження розвитку захворювання.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес відділення туберкульозу органів дихання у дітей Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», пульмонологічного відділення Київської міської дитячої клінічної туберкульозної

лікарні, ДЗ «Дитячий спеціалізований (спеціальний) санаторій Барвінок» МОЗ України та в учбовий процес кафедри дитячої фтизіатрії і пульмонології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет».

За результатами дисертаційної роботи отримано патент України на корисну модель «Спосіб діагностики туберкульозної інфекції у дітей» № 102002 № у 2015 03670 ; заявл. 20.04.15 ; опубл. 12.10.2015, Бюл. № 19. – 8 с.

Особистий внесок здобувача. Вибір теми, планування етапів дослідження, обговорення результатів здійснювалось разом із науковим керівником. Дисертантка самостійно проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, визначила актуальні напрямки дослідження, сформулювала мету та завдання наукової роботи, розробила основні положення дисертаційної роботи та провела ретроспективний аналіз медичної документації. Авторка особисто проводила відбір тематичних пацієнтів та архівних матеріалів, реєстрацію даних обстеження та статистичне опрацювання отриманих результатів, розробку прогностичної моделі та технології ведення випадку. Висновки та практичні рекомендації сформульовано з науковим керівником. Підготувала разом із керівником та самостійно публікації за темою дисертації, доповідала результати досліджень на наукових конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю з нагоди 60-річчя створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань» (м. Львів, 2016 р.), науково-практичній конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120 річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України»: «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист» (Київ, 2016 р.), конференції молодих вчених «Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України» (XIII Марзеєвські читання) (Київ, 2017 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукову працю: 11 статей (у тому числі 6 – у виданнях, атестованих МОН України, 2 – закордонні), 10 тез доповідей на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 203 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 8 рисунками, містить 68 таблиць. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», шести розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, що містить 201 джерело (163 – закордонних, 38 – українських).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. У процесі виконання дисертаційної роботи було вивчено офіційні статистичні звіти МОЗ України за 2006–2017 рр.: форма № 33-здоров (Звіт про хворих на туберкульоз), яка затверджена Наказом МОЗ України № 760 від 27.12.2005 р.

Було проведено обстеження 275 дітей з ЛПІ, 116 дітей із вперше діагностованим ТБ, 44 дитини з залишковими змінами після перенесеного ТБ, 60 здорових дітей та 30 дорослих із професійним контактом із хворими на ТБ органів дихання. Пацієнти були обстежені в умовах дитячого стаціонару або поліклініки ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України».

Методи дослідження:

- загально-клінічні – збирання скарг, вивчення анамнезу хвороби і анамнезу життя, фізикальне обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация);
- рентгенологічні – оглядова рентгенографія ОГП, при потребі МСКТ;
- лабораторні – загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, імунологічне обстеження;
 - проведення специфічних імунологічних внутрішньошкірних тестів – ПМ з 2 туберкуліновими одиницями (ТО) та тест з АТР (техніка проведення проб однакова);
 - статистичні й математичні – відповідність розподілу величин нормальному закону розподілення, методи параметричного аналізу з обчисленням середнього арифметичного (M) і похибки середнього арифметичного (m), t -критерій Стьюдента, непараметричний критерій Уїлкоксона, кореляційно-регресійний аналіз (кореляція Спірмена); окремою частиною дослідження була розробка моделі кількісної оцінки наявності та впливу чинників, що сприяють розвитку локального ТБ у дітей – задля побудови діагностичних таблиць використовували неоднорідну послідовну процедуру Вальда-Генкіна.

Результати досліджень оброблені з використанням ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2003, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

Усі обстежені діти, а також їх батьки, були проконсультовані з приводу цілей обстеження і можливих побічних реакцій. Батьки (або інші законні представники дітей) дали письмову згоду на участь дітей у дослідженнях та згоду на введення імунобіологічних препаратів (ПМ та тесту з АТР).

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз динаміки контингентів дітей групи ризику з ЛПІ за 12 років (2006–2017 рр.) в Україні свідчить про зменшення кількості виявлених пацієнтів у 1,8 рази з 138049 до 78452 ($p < 0,05$) при збереженні захворюваності дітей майже на однаковому рівні, що пов'язано зі зниженням скринінгового обстеження дітей на ТБ з 90,5 % до 37,6 %. Це в свою чергу призводить до недовиявлення дітей, інфікованих МБТ, і, відповідно, обмежує можливості проведення профілактичних заходів, ($R = 0,862$, $p < 0,05$) (рис. 1).

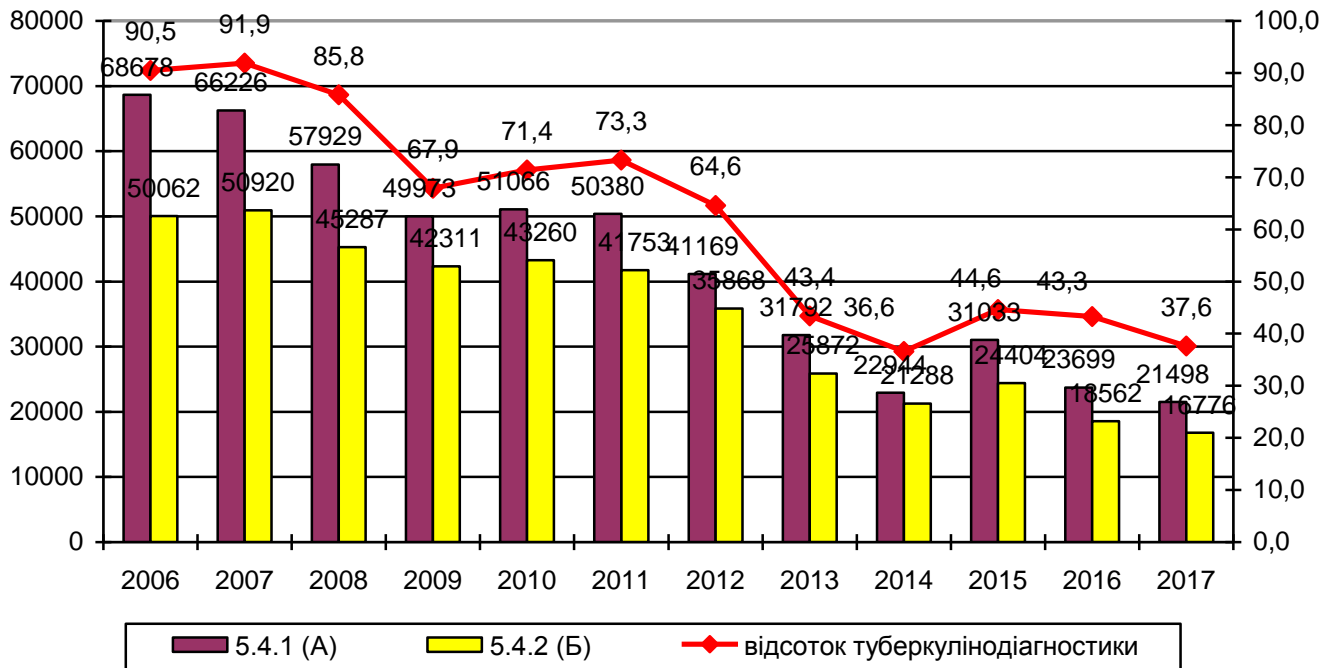


Рис. 1 – Динаміка абсолютної кількості дітей 0-14 років групи 5.4: 5.4.1 (А), 5.4.2 (Б) та відсотка охоплення туберкулінодіагностикою за 12 років (2006–2017 рр.) в Україні

До групи ризику щодо захворювання на ТБ також відноситься група 5.2 – контактні з хворими на ТБ. Найбільш небезпечним є контакт з хворим із бактеріовиділенням, сімейний контакт із хворим без бактеріовиділення є менш небезпечним.

За вивчений період спостерігалось зростання відсотка контактних дітей з вогнищ з бактеріовиділювачем у джерела інфікування на 10,6 % у дітей, віком до 14 років, та на 10,8 % у підлітків у порівнянні з контактними без бактеріовиділення.

Були вивчені особливості клінічного перебігу ЛТІ у дітей. Всього було обстежено 275 дітей з ЛТІ: 88 з раннім періодом первинної туберкульозної інфекції (РППТІ) та 187 інфікованих МБТ (з терміном інфікування більше 1 року). Найчастіше (у 85,1 %) ЛТІ виявляли за допомогою скринінгової туберкулінодіагностики, лише 5,8 % – у зв'язку з виявленим контактом з хворим на ТБ і 9,1 % – за зверненням із різних причин. При більш детальному опитуванні та обстеженні членів родини (рентгенологічно) було встановлено наявність контакту з хворими на туберкульоз у 47,7 % дітей з раннім періодом первинної туберкульозної інфекції (РППТІ) та у 32,6 % інфікованих МБТ.

У абсолютній більшості дітей з ЛТІ, а також у їх батьків, взагалі не було скарг. При ретельному опитуванні та спостереженні вдалося виявити мінімальні скарги у 34 (38,6 %) дітей з РППТІ та 94 (50,3 %) тубінфікованих дітей. Всього мінімальні симптоми інтоксикації спостерігалися у 44,5 дітей з ЛТІ (табл. 1).

Наявність симптомів інтоксикації та змін в загальному аналізі крові
у дітей з ЛТІ

Наявність симптомів інтоксикації	Діти з РППТІ (n = 88)		Діти, інфіковані МБТ (n = 187)	
	абс.	М ± m	абс.	М ± m
Симптоми інтоксикації відсутні	54	61,4 ± 5,2	93	49,7 ± 3,7
Симптоми інтоксикації наявні	34	38,6 ± 5,2	94	50,3 ± 3,7
Слабкість	18	20,5 ± 4,3	46	24,6 ± 3,1
Зниження апетиту	18	20,5 ± 4,3	40	21,4 ± 3,0
Пітливість уночі	10	11,4 ± 3,4	33	17,6 ± 2,8
Стомлюваність	9	10,2 ± 3,2	14	7,5 ± 1,9
Відсутні зміни в ЗАК	44	50,0 ± 5,3	101	54,0 ± 3,6
Наявні зміни в ЗАК	44	50,0 ± 5,3	86	46,0 ± 3,6
Лейкоцитоз	7	8,0 ± 2,9	14	7,5 ± 1,9
Лімфоцитоз	12	13,6 ± 3,7	52	27,8 ± 3,3*
Лімфопенія	24	27,3 ± 4,7	26	13,9 ± 2,5*
Збільшена ШОЕ	7	8,0 ± 2,9	5	2,7 ± 1,2

Примітка. * – встановлена достовірна різниця між групами (p < 0,05).

У дітей, інфікованих МБТ частка скарг була дещо більш вираженою (p > 0,05). Всі скарги слід аналізувати з точки зору можливого впливу супутньої патології. Всім дітям із ЛТІ під час обстеження проводили загальний аналіз крові (ЗАК) з лейкоцитарною формулою. У 48,0 % дітей були виявлені мінімальні зміни у ЗАК (лімфоцитоз або лімфопенія, збільшена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та лейкоцитоз). Більше ніж у 59,0 % дітей, незалежно від термінів їх інфікування МБТ, була виявлена супутня патологія. У цих дітей, як із РППТІ, так і інфікованих МБТ, частіше виявляли одну супутню патологію – 31,8 % та 23,0 %, відповідно. Туберкулінодіагностика проводилася всім дітям лише в період ремісії хронічних захворювань.

Під час обстеження всім дітям проводили специфічні імунологічні внутрішньошкірні тести (ПМ з 2 ТО та тест з АТР). Серед дітей з РППТІ (всі вони мали позитивну реакцію на ПМ) позитивна реакція на специфічні рекомбінантні білки спостерігалася у 43,2 %, це майже вдвічі рідше, ніж позитивна реакція на ПМ (p < 0,05). При цьому відсоток гіперергічних реакцій на тест з АТР зустрічався в 1,7 рази частіше. В цілому позитивну, сумнівну та гіперергічну реакцію на АТР мали 51,1 %, тобто лише половина дітей з РППТІ. За результатами внутрішньошкірних імунологічних тестів у дітей з РППТІ можна зробити висновок, що майже у половини дітей цієї групи реакція на ПМ має параспецифічний (неспецифічний) характер і не підтверджується результатами тесту з АТР (табл 2).

Результати проби Манту та тесту з АТР у дітей з РППТІ та ТІ, %

Результат проби	Діти з РППТІ (n = 88)				Діти з ТІ (n = 187)			
	проба Манту		тест з АТР		проба Манту		тест з АТР	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всього позитивних та гіперергічних	88	100,0	38	43,2 *	187	100,0	69	36,9 [#]
Гіперергічний	13	14,8	22	25,0	43	23,0	25	13,4 [#]
Виражений	19	21,6	9	10,2 *	43	23,0	18	9,6 [#]
Позитивний нормергічний	56	63,6	7	8,0 *	101	54,0	26	13,9 [#]
Сумнівний	0	0,0	7	8,0 *	0	0,0	5	2,7 [#]
Негативний	0	0,0	43	48,9 *	0	0,0	113	60,4 [#]
Всього	88	100,0	88	100,0	187	100,0	187	100,0

Примітки:

1. * – різниця між результатами проб у дітей з РППТІ достовірна ($p < 0,05$).
2. # – різниця між результатами проб у дітей з ТІ достовірна ($p < 0,05$).

У дітей, інфікованих МБТ більше року, позитивну, сумнівну та гіперергічну реакцію на АТР мали лише 39,6 %, тобто трохи більше третини дітей на відміну від ПМ, яка була позитивна у всіх дітей ($p < 0,05$). Частка гіперергічних та виражених реакцій на ПМ була достовірно вищою, ніж на тест з АТР (46,0 % та 23,0 %), відповідно, $p < 0,05$. Загалом, відсоток позитивних реакцій на тест з АТР становив лише 36,9 %, на відміну від позитивних реакцій на ПМ (100,0 %). Це свідчить про наявність високої кількості параспецифічних реакцій в групі тубінфікованих дітей або можливої відсутності метаболічно активних МБТ в організмі.

При порівнянні результатів специфічних внутрішньошкірних імунологічних тестів у дітей з РППТІ, який вважається найбільш небезпечним щодо розвитку туберкульозу, відсоток гіперергічних реакцій на тест з АТР достовірно вищий (25,0 % проти 3,4 %), а негативних реакцій достовірно нижчий (48,9 % проти 60,4 %), ніж у інфікованих МБТ протягом кількох років, що відображає особливості ЛТІ в залежності від терміну інфікування.

При ЛТІ у дітей з позитивним тестом з АТР обтяжений алергологічний анамнез спостерігався в 1,8 разів рідше, ніж у дітей з негативним тестом ($p < 0,05$). ПМ була позитивною у всіх пацієнтів обох груп. Цей результат підтверджує менш специфічний характер ПМ, можливість впливу неспецифічної алергії на характер туберкулінової чутливості та більш високу специфічність тесту з АТР. Поліаденія периферичних лімфатичних вузлів частіше спостерігалася у дітей з позитивним результатом тесту з АТР ніж з негативним 38,7 % та 22,4 %, відповідно, $p < 0,05$.

Як при РППТІ, так і при тривалому інфікуванні МБТ відсутня суттєва різниця результатів ПМ (100,0 % у обох груп дітей) та проби з АТР у контактних дітей в

залежності від наявності (61,0 %) або відсутності бактеріовиділення (45,5 %) у хворого, що дає підставу вважати всіх осіб, які мешкають в осередках ТБ інфекції (незалежно від наявності/відсутності підтвердженого бактеріовиділення у хворого), групою ризику щодо інфікування МБТ та, відповідно, захворювання на ТБ. У всіх осередках ТБ інфекції необхідно проводити комплекс протитуберкульозних заходів.

Таким чином, за результатами ретельного клініко-рентгенологічного обстеження із застосуванням тесту з АТР, доцільно рекомендувати використання цього тесту за певною технологією з метою діагностики наявності в організмі туберкульозної інфекції, визначення показань для призначення превентивного лікування та особливостей ведення пацієнтів.

Також було вивчено результати специфічних внутрішньошкірних проб на ТБ у осіб з іншими проявами ТБ інфекції та у здорових дітей. У абсолютній більшості дітей (110 із 116), хворих на активний ТБ, має місце позитивний (46,6 %) або гіперергічний (48,3 %) результат реакції тесту з АТР (всього 94,8 %), що доводить високу чутливість даного тесту (рис.2).

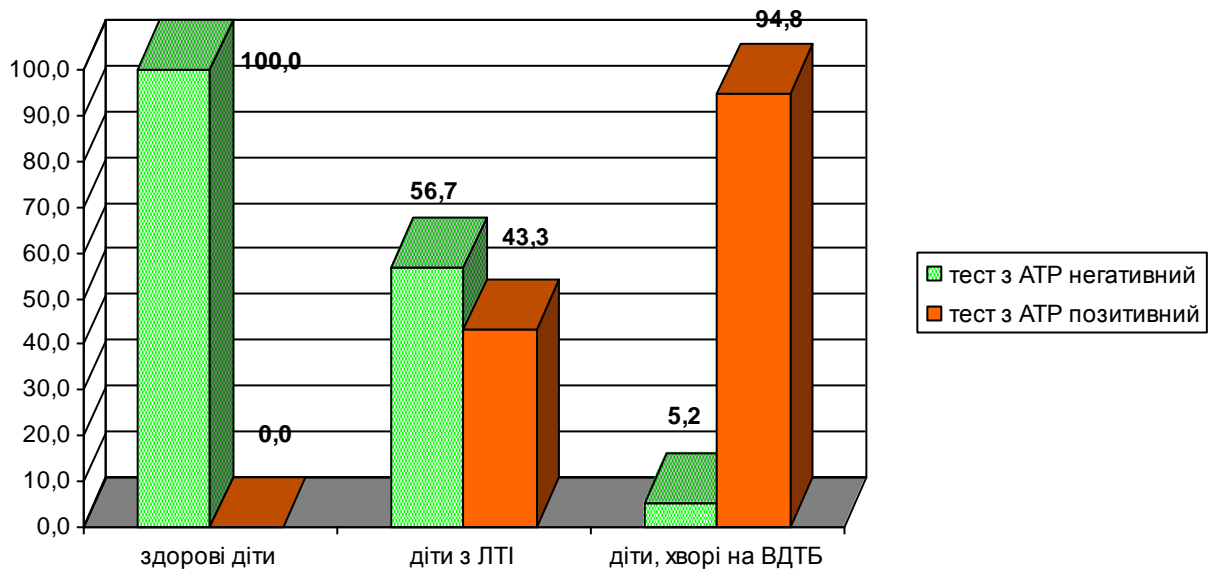


Рис. 2 – Результати тесту з АТР у дітей з різними проявами туберкульозної інфекції та здорових осіб

Серед 44 дітей із залишковими змінами після перенесеного ТБ (ЗЗТБ) негативні та сумнівні результати тесту з АТР зустрічалися у 40,9 %. Це з високим ступенем вірогідності, зважаючи на високу специфічність тесту, дозволяє виключити активність туберкульозного процесу у дітей. Тест з АТР може використовуватися певною мірою в якості маркера визначення активності туберкульозних змін при вперше діагностованих ЗЗТБ та визначення тактики диспансерного спостереження. У всіх здорових дітей, вакцинованих БЦЖ, у яких було виключено контакт з хворим на ТБ та інфікування МБТ, тест з АТР був негативним, що свідчить про високу специфічність методу.

Також було проаналізовано стан імунної системи у дітей різних вікових груп. У дітей у віці 6–9 років з різними проявами туберкульозної інфекції (ЛТІ та вперше діагностованим ТБ) встановлено збільшення (в 1,3 та 1,6 разів) рівня РБТЛ з БЦЖ,

рівня протитуберкульозних антитіл (в 1,2 та 1,6 разів, відповідно), а також зростання рівня Ig E (у 2,1 та 2,2 рази), зменшення відносного числа В-лімфоцитів, пригнічення фагоцитозу моноцитів і гранулоцитів крові та фагоцитарного числа гранулоцитів. Також у дітей з ЛТІ спостерігалось зниження імунорегуляторного індексу, підвищенням рівнів Ig M та Ig G. У пацієнтів з ВДТБ – зменшення відносного вмісту CD16+.

У пацієнтів віком 10–16 років з ЛТІ та ВДТБ було виявлено збільшення (в 1,5 та 1,4 рази) рівня РБТЛ з БЦЖ та рівня протитуберкульозних антитіл (в 1,3 та 1,6 разів), а також зростання рівня Ig E (в 1,7 та 1,1 рази), дисфункція фагоцитуючих клітин проявлялась послабленням здатності нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів до поглинання та зниженням фагоцитарного числа гранулоцитів. Крім того, у дітей з ЛТІ спостерігалось зниження відсотка CD19+. У пацієнтів з локальними формами ТБ – зменшення імунорегуляторного індексу. За рядом показників (зменшення відносного числа В-лімфоцитів, зростання рівня протитуберкульозних антитіл, РБТЛ з БЦЖ, Ig E та пригнічення фагоцитозу) зміни імунітету у дітей з ЛТІ суттєво не відрізняються від таких у дітей з ВДТБ ($p > 0,05$).

Результати високоспецифічного імунологічного тесту *in vitro* з рекомбінантними білками (ESAT-6, CFP-10) – QuantiFERON-TB Gold Plus) були подібними до результатів тесту з АТР. У всіх здорових дітей результат тесту QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT) був негативним, що підтверджує його високу специфічність. У дітей з ЛТІ у 52,9 % результат тесту був позитивним, а у 47,1 % – негативним. У дітей з локальними формами ТБ позитивний результат тесту було виявлено у 84,0 % і лише у 16,0 % – негативний ($p < 0,05$).

За результатами комплексного обстеження дітей в динаміці із застосуванням тесту з АТР, розроблено технологію виявлення та ведення випадку ЛТІ, що дозволяє значно скоротити контингенти, які потребують за результатами ПМ диспансерного спостереження та профілактичного лікування. Також це дозволяє зменшити кількість відвідувань протитуберкульозних закладів дітьми (батьками) та навантаження на лікаря фтизіатра.

Тактика виявлення та персоніфікованого ведення випадку ЛТІ при використанні специфічних внутрішньошкірних тестів передбачає:

- послідовність проведення тестів (Манту та проби з АТР);
- комплексне клінічне обстеження за результатами проб;
- визначення термінів між проведенням проб;
- планування тактики ведення пацієнта за результатами специфічних внутрішньошкірних проб.

За даними досліджень діти з встановленим діагнозом ЛТІ (за результатами ПМ, гр. 5.4 А, Б) з негативною реакцією на тест з АТР, у яких виключено контакт із хворим на ТБ, не потребують превентивного лікування, що дозволяє уникнути можливого токсичного впливу специфічних препаратів, значно зменшити об'єми обстеження пацієнтів (на 42,0 % цих контингентів) і, відповідно, зменшити витрати на ведення випадку (рис. 3).

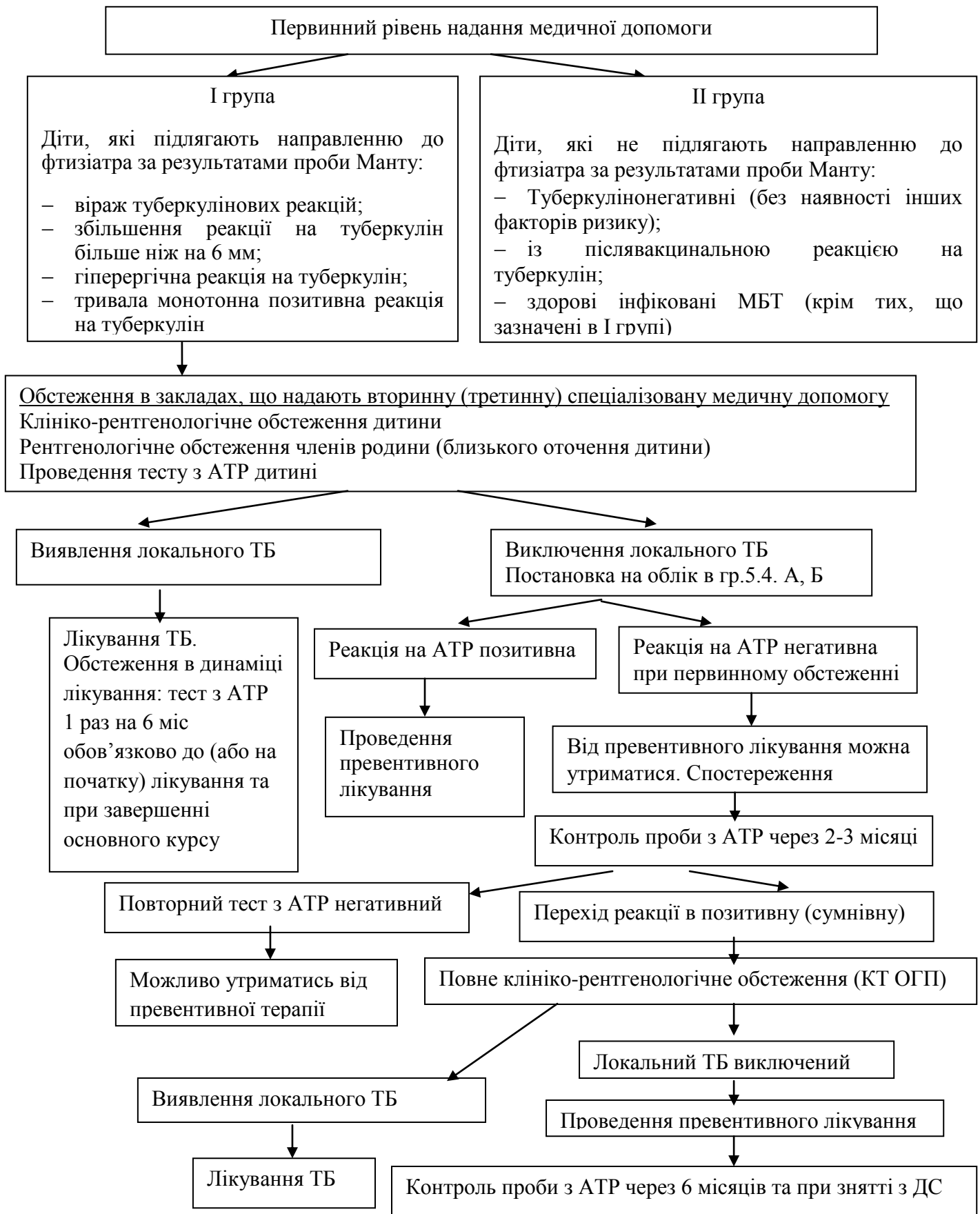


Рис. 3. – Технологія застосування специфічних внутрішньошкірних тестів у дітей з ЛТІ та тактика ведення пацієнта (групи 5.4 А, Б).

При стандартному проведенні хіміопрофілактики за схемою 3 HR (6H) щомісячно проводиться обстеження дитини: загальний аналіз крові, сечі, біохімічне дослідження функції печінки. Оглядова рентгенографія органів грудної порожнини здійснюється 1 раз на 6 місяців. За необхідністю (особливо при виникненні побічної дії) проводяться додаткові обстеження. Витрати на лікувально-діагностичні заходи включають також вартість прийомів фтизіатра (щомісячно) та протитуберкульозних та патогенетичних препаратів.

Таким чином, застосування тесту з АТР дозволяє значно скоротити контингенти дітей, які потребують за результатами ПМ диспансерного спостереження та профілактичного лікування, а це, як вже вище зазначалося, в свою чергу зменшить кількість відвідувань протитуберкульозних закладів дітьми та їх батьками.

На основі особливостей перебігу ЛТІ, враховуючи найважливіші чинники ризику, була розроблена модель прогнозування ймовірності розвитку локального ТБ у дітей з ЛТІ. На рис. 4 представлено модель прогнозування ймовірності виникнення туберкульозного процесу у дітей.

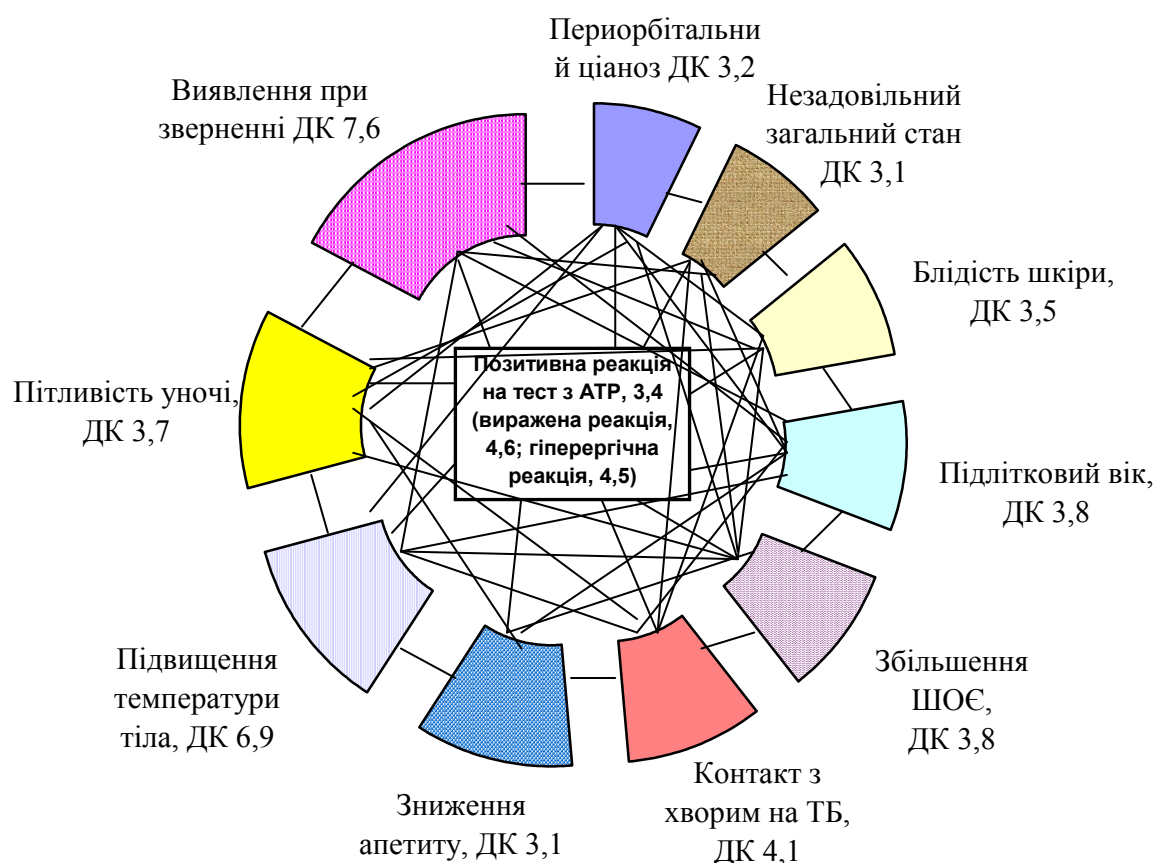


Рис. 4. Діагностичні коефіцієнти несприятливих чинників

Дана модель використовує комбінації різноманітних несприятливих чинників (від 3 до 5). Поєднання трьох і більше несприятливих чинників з сумою діагностичних коефіцієнтів (ДК) +13 і більше балів свідчило про високу ймовірність

несприятливого перебігу ЛТІ з можливим переходом у локальний ТБ. Підвищення точності прогнозування ризику розвитку локальної форми ТБ у дітей із ЛТІ збільшується на 29,4 %, що дає змогу запобігти переходу ЛТІ в активну форму ТБ у дітей за рахунок призначення додаткових обстежень та профілактичного лікування дітям із визначеної групи ризику.

Результати дослідження підтвердили інформативність та достовірну діагностичну значущість наведених вище проаналізованих чинників для визначення ризику і прогнозу ймовірності розвитку ТБ у дітей.

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

Застосування запропонованої моделі сприятиме прискоренню встановлення діагнозу локального ТБ у дітей з ЛТІ. Спосіб простий у виконанні, не потребує додаткових асигнувань і може бути застосований у дітей дошкільного віку.

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок, що мета дисертаційної роботи досягнута, а саме: вивчено особливості клінічного перебігу, стану імунної системи, результатів специфічних внутрішньо-шкірних тестів у дітей з ЛТІ; визначено значущі предиктори для прогнозування ризику розвитку локального ТБ, розроблено технологію виявлення і персоніфікованого ведення пацієнта з ЛТІ та модель прогнозування ризику розвитку активного ТБ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення і нове рішення актуальної практичної задачі фтизіатрії – удосконалення діагностики туберкульозної інфекції у дітей та розробка технології персоніфікованого ведення випадку латентної туберкульозної інфекції.

1. Аналіз динаміки контингентів дітей групи ризику з латентною туберкульозною інфекцією за останні 12 років в Україні свідчить про зменшення кількості виявлених пацієнтів у 1,8 рази ($p < 0,05$) при збереженні захворюваності дітей майже на однаковому рівні, що пов'язано зі зменшенням скринінгового обстеження на туберкульоз та призводить до недовиявлення дітей, інфікованих мікобактеріями туберкульозу.

2. У 85,1 % дітей латентна туберкульозна інфекція на першому рівні надання медичної допомоги виявляється за результатами планової туберкулінодіагностики, у 5,8 % – при обстеженні з приводу контакту, у 9,1 % – при зверненні до лікаря з різними скаргами. Основна кількість контактів з хворими на туберкульоз серед дітей з латентною туберкульозною інфекцією виявляється опосередковано за результатами туберкулінодіагностики і подальшого обстеження оточення дитини (37,5 %).

3. Клінічний перебіг латентної туберкульозної інфекції у дітей характеризується наявністю слабо вираженого інтоксикаційного синдрому у 44,5 % випадків, у 48,0 % дітей виявляються незначні зміни у загальному аналізі крові. Поліаденія периферичних лімфатичних вузлів достовірно частіше спостерігається у

дітей з позитивним результатом тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним, ніж з негативним (38,7 % та 22,4 %, $p < 0,05$).

4. У дітей з латентною туберкульозною інфекцією (встановленою за пробою Манту) позитивна, гіперергічна та сумнівна реакція на тест з алергеном туберкульозним рекомбінантним спостерігається у 45,4 %. У всіх дітей вказаних груп проба Манту позитивна. Результати проби з алергеном туберкульозним рекомбінантним демонструють їх чітку залежність від впливу епідеміологічного фактора: у дітей із контакту з хворим із бактеріовиділенням відсоток випадків з позитивними результатами тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним в 2,1 рази вищий ніж у дітей без встановленого контакту (61,0 % та 29,7 %, $p < 0,05$). На результати проби Манту характер контакту не впливає. У хворих на активний туберкульоз відсоток позитивних реакцій становить 94,7 %. У всіх здорових неінфікованих МБТ дітей, щеплених БЦЖ, проба з алергеном туберкульозним рекомбінантним негативна (100,0 %).

5. Розвиток латентної туберкульозної інфекції супроводжується імунологічною перебудовою організму у вигляді зростання кількості лімфоцитів, дисбалансом імунорегуляторних популяцій Т- і В-лімфоцитів та дисімуноглобулінемією. За рядом показників (зменшення відносного числа В-лімфоцитів, зростання рівня протитуберкульозних антитіл, реакції бласттрансформації з БЦЖ, IgE та пригнічення фагоцитозу) зміни імунітету суттєво не відрізняються від таких у хворих на активний туберкульоз ($p > 0,05$). Серед вивчених специфічних імунологічних тестів *in vitro* найбільш чутливим є квантифероновий тест з рекомбінантними білками (ESAT-6, CFP-10).

6. Розроблена технологія виявлення і персоніфікованого ведення пацієнта з ЛТІ, яка передбачає застосування інноваційного імунологічного тесту з рекомбінантними білками (ESAT-6, CFP-10), послідовність діагностичних заходів, дозволяє визначити оптимальну тактику ведення випадку, скоротити контингенти групи 5.4 (з латентною туберкульозною інфекцією) на 42,0 %, кратність відвідування фтизіатра і витрати на медичні заходи.

7. Розроблена модель оцінки ризику розвитку активного туберкульозу у дітей з латентною туберкульозною інфекцією, яка дозволяє визначити найбільш вагомі предиктори захворювання (виявлення латентної туберкульозної інфекції під час звернення по медичну допомогу або у зв'язку з контактом, результат тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним: позитивний, в т.ч. виражений і гіперергічний, незначне підвищення температури тіла, збільшення ШОЕ, підлітковий вік, пітливість уночі та ін.), і за сумою їх рангів передбачити імовірність розвитку туберкульозу та необхідність проведення превентивних заходів. Модель дозволяє підвищити точність прогнозування на 29,4 %, що дає змогу запобігти переходу латентної туберкульозної інфекції в активну форму туберкульозу за рахунок призначення додаткових обстежень та профілактичного лікування дітям із групи ризику.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Пропонується технологія виявлення та персоніфікованого ведення випадку латентної туберкульозної інфекції:

1. Скринінгове обстеження на туберкульоз за допомогою проби Манту (переважно на I рівні надання медичної допомоги) та відбір контингентів групи ризику з латентною туберкульозною інфекцією для направлення до фтизіатра.

2. Клінічне обстеження в умовах протитуберкульозного закладу з застосуванням тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним. В залежності від результатів обстеження: а) при виявленні органного туберкульозу дитині призначається лікування туберкульозу; б) при виключенні локального туберкульозу дитина переводиться до групи ризику 5.4 диспансерного спостереження (латентна туберкульозна інфекція) і при виявленні позитивної реакції на тест з алергеном туберкульозним рекомбінантним призначається превентивне лікування; с) у випадку негативної реакції на тест з алергеном туберкульозним рекомбінантним, за відсутності додаткових факторів ризику, доцільно утриматись від проведення профілактичного лікування;

3. Дітям з первинно негативною реакцією на тест з алергеном туберкульозним рекомбінантним контрольна проба з алергеном туберкульозним рекомбінантним проводиться через 2 міс (для виключення переходу негативної реакції в позитивну). При збереженні негативного результату – превентивне лікування не проводиться. При появі позитивної реакції проводиться додаткове дообстеження і ведення пацієнта відповідно до п. 2.

4. З метою прогнозування ризику розвитку активного туберкульозу у дітей з латентною туберкульозною інфекцією та планування превентивних заходів варто враховувати предиктори захворювання з рівнем значущості діагностичного коефіцієнту (ДК) $\geq 3,0$, та за сумою балів $\geq 13,0$ вважати високою імовірність прогресування туберкульозної інфекції. Найбільш вагомими ознаками: виявлення латентної туберкульозної інфекції під час звернення по медичну допомогу (ДК 7,6) або у зв'язку з контактом (ДК 4,1), позитивний (ДК 3,4) (в т.ч. виражений (ДК 4,6) і гіперергічний (ДК 4,5)) результат тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним, незначне підвищення температури тіла (ДК 6,9) та збільшення ШОЕ (ДК 3,8), підлітковий вік (ДК 3,8), пітливість уночі (ДК 3,7), блідість шкіри (ДК 3,5), периорбітальний ціаноз (ДК 3,2), зниження апетиту (ДК 3,1) та незадовільний загальний стан (ДК 3,1).

5. Дітям з позитивним результатом тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним, при відсутності змін на оглядовій рентгенограмі, рекомендовано проводити комп'ютерну томографію органів грудної порожнини з метою виявлення малих форм туберкульозу, які не мають відображення на оглядовій рентгенограмі.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Застосування алергену туберкульозного рекомбінантного для діагностики туберкульозної інфекції у дітей / Ю. І. Фещенко, О. І. Білогорцева, І. О. Сіренко, О.

Г. Андреева, І. Л. Рубан, Я. І. Доценко, М. А. Садловська, О. В. Стополянський, І. Є. Шехтер, А. О. Отрощенко, О. Є. Сіваченко, Н. С. Колісник, І. О. Макаренко // Современная педиатрия. 2014. № 1. С. 149–159. *Здобувачкою проведено огляд літератури, обробку матеріалів і написання окремих фрагментів публікації. Журнал зареєстровано у наукометричних системах: «Джерело», РІНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) і Google Scholar.*

2. Білогорцева О. І., Доценко Я. І. Порівняльний аналіз результатів внутрішньошкірних тестів у дітей з латентною туберкульозною інфекцією // Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2014. № 9. С. 9–11. *Здобувачкою проведено огляд літератури, підбір клінічного матеріалу і написання окремих фрагментів статті.*

3. Доценко Я. І., Садловська М. А., Білогорцева О. І., Победьонна Г. П. Можливості сучасної діагностики та профілактики туберкульозу у медичних працівників, що працюють у фтизіатричних закладах охорони здоров'я // Український журнал з проблем медицини праці. 2015. № 1. С. 15–20. *Здобувачкою зроблений підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних і написання окремих фрагментів статті.*

4. Деякі особливості стану імунної системи дітей з локальними формами туберкульозу / О. І. Білогорцева, Я. І. Доценко, О. М. Рекалова, Г. П. Победьонна, О. Є. Сіваченко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2015. № 3 (1). С. 70–76. *Здобувачкою зроблено статистичну обробку отриманих даних і написання окремих фрагментів статті.*

5. Состояние показателей гуморального иммунитета у детей с впервые выявленным туберкулезом легких / О. И. Белогорцева, Г. П. Победьонная, Л. В. Кучугура-Кучеренко, Я. И. Доценко, О. А. Вербняк // Астма та алергія. 2015. № 3. С. 47–50. *Здобувачкою зроблено статистичну обробку отриманих даних і написання окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus.*

6. Особливості структури захворюваності на туберкульоз серед дітей в Україні / О. І. Білогорцева, Я. І. Доценко, О. Є. Сіваченко, І. Є. Шехтер, В. Є. Стеблина, О. О. Вербняк // Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2015. № 12. С. 21–23. *Здобувачкою проведено огляд літератури, підбір матеріалу і написання окремих фрагментів статті.*

7. Особливості епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу у дітей 0–17 років в Україні / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, О. І. Білогорцева, О. П. Недоспасова, Я. І. Доценко // Укр. пульмонолог. журн. 2016. № 4. С. 5–8. *Дисертанткою зроблений огляд літератури. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Google Scholar.*

8. Динамика заболеваемости туберкулезом у детей 0-14 лет в Украине за период с 2013 по 2014 гг. / О. И. Белогорцева, О. П. Недоспасова, Л. В. Кучугура-Кучеренко, Я. И. Доценко, В. А. Шатунова // Центрально-Азиатский Медицинский Журнал. 2016. Том XXII. № 3. С. 247–250. *Здобувачкою проведено огляд літератури, обробку матеріалів і написання окремих фрагментів статті.*

9. Доценко Я. І., Білогорцева О. І. Група ризику захворювання на туберкульоз

у дітей з латентною туберкульозною інфекцією // Медичний форум. 2016. № 7. С. 61–63. *Здобувачкою проведено огляд літератури, підбір клінічного матеріалу і написання окремих фрагментів статті.*

10. Доценко Я. І. Динаміка виявлення дітей групи ризику з латентною туберкульозною інфекцією в Україні // Профілактична медицина. 2018. № 1. С. 39–45. *Здобувачкою проведений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання статті.*

11. Білогорцева О. І., Доценко Я. І. Удосконалення діагностики туберкульозної інфекції в дітей // Challenges and prospects for the development of the medical sphere in Ukraine and EU countries: comparative analysis: Collective monograph. Riga : Izdevniecība “Baltija Publishing”, 2019. Р. 26–43. *Здобувачкою зроблений підбір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих даних і написання окремих фрагментів статті.*

12. Застосування специфічних внутрішньошкірних тестів для діагностики туберкульозної інфекції / Ю. І. Фещенко, О. І. Білогорцева, М. А. Садловська, О. В. Стополянський, Я. І. Доценко, І. Є. Шехтер, А. О. Отрощенко // Український пульмонологічний журнал. 2013. № 3. Додаток. С. 71–75.

13. Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей в 2011 році в Україні / О. І. Білогорцева, Я. І. Доценко, І. Є. Шехтер // Матеріали наук.-практ. конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави» Одеса, 2013. С. 19–23.

14. Bilogortseva O., Dotsenko Y., Andreeva E. The assessment of the results specific intradermal tests in children with different manifestations of latent tuberculosis infection // Abstract book of the 1-st international academic conference “Science and education in Australia, America and Eurasia: Fundamental and Applied Science” Australia Melbourne, 2014. Р. 589–591. *Дисертанткою здійснено обстеження хворих, збір та аналіз даних, обробка матеріалу та написання окремих фрагментів статті.*

15. Особенности иммунологической реактивности у детей с латентной туберкулезной инфекцией / О. И. Белогорцева, Я. И. Доценко, О. Е. Сиваченко, И. В. Копосова, О. С. Юрченко // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии». Бухара, 2014. С. 72–73.

16. Білогорцева О. І., Доценко Я. І., Шехтер І. Є., Сиваченко О. Є. Стан імунітету дітей з латентною туберкульозною інфекцією // Матеріали XIII наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Питання імунології в педіатрії». Львів, Современная педиатрия. 2014. № 5. С. 159.

17. Белогорцева О. И., Доценко Я. И. Результаты специфических внутрикожных тестов у детей с ранним периодом первичной туберкулезной инфекции // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку», Одеса, 2015 р. С. 34–35.

18. Білогорцева, О. І., Доценко Я. І. Захворюваність на туберкульоз у дітей в Україні // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань. Львів. 2016 р. С. 37–38.

19. Доценко Я. И. Латентная туберкулезная инфекция у детей в Украине //

Сборник научных статей республиканской научно-практической конференции с международным участием на тему «Актуальные проблемы медицины» (г. Гомель, 2–3 ноября 2017). 2017. С. 257–260. *Здобувачкою проведений огляд літератури, підбір матеріалу, аналіз та статистичну обробку даних, написання статті.*

20. Доценко Я. І., Сіваченко О. Є., Стеблина В. Є. Захворюваність на туберкульоз дітей з вогнищ контакту // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» м. Одеса. 2017. С. 79–82.

21. Історія розвитку імунодіагностики туберкульозної інфекції / О. І. Білогорцева, Л. А. Суханова, І. Є. Шехтер, Я. І. Доценко, І. В. Копосова, А. С. Фірсова // Збірник статей науково-практичної конференції з міжнародною участю «Історія медичної науки, практики та освіти», м. Київ. 2018 р. С. 240–245. *Здобувачкою здійснено огляд літератури.*

АНОТАЦІЯ

Доценко Я. І. Латентна туберкульозна інфекція у дітей: удосконалення діагностики та ведення випадку. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної задачі фтизіатрії – удосконалення діагностики туберкульозної інфекції у дітей та розробка технології персоніфікованого ведення випадку латентної туберкульозної інфекції.

У дисертаційній роботі вперше в Україні проведені епідеміологічні дослідження щодо вивчення динаміки виявлення груп ризику з ЛТІ та визначена залежність цих контингентів від скорочення об'ємів профілактичного обстеження дітей.

Отримані сучасні дані щодо шляхів виявлення ЛТІ та контактів з хворими на туберкульоз у дітей на I рівні надання медичної допомоги, які свідчать, про те, що 85,0 % дітей вказаних груп ризику виявляється при плановій туберкулінодіагностиці, а не за зверненням та з приводу контакту.

Вперше в Україні з метою діагностики туберкульозної інфекції проведені дослідження із застосуванням інноваційного імунологічного внутрішньошкірного тесту з високоспецифічними рекомбінантними білками (ESAT-6, CFP-10), які підтвердили високу діагностичну значущість тесту, що особливо важливо за неможливості мікробіологічного підтвердження етіології захворювання.

Вперше розроблена технологія виявлення та персоніфікованого ведення пацієнта з ЛТІ, яка передбачає застосування внутрішньошкірного інноваційного імунологічного тесту з АТР, проби Манту (техніка проведення однакова), певну послідовність їх проведення та інших діагностичних заходів і дозволяє визначити тактику ведення пацієнта. У дітей з позитивною реакцією на пробу Манту, та негативним результатом тесту з АТР, при виключенні епідеміологічного та

клінічних факторів ризику, можливо утриматись від превентивного лікування, що дозволяє уникнути токсичного впливу специфічних препаратів, значно скоротити контингенти диспансерного спостереження (майже на 42,0 %), кратність відвідування туб. диспансеру та витрати на ведення пацієнта.

Вперше запропонована модель прогнозування ризику розвитку активного туберкульозу у дітей з ЛТИ з урахуванням анамнестичних, клінічних предикторів та результатів високоспецифічного інноваційного імунологічного внутрішньошкірного тесту з рекомбінантними білками (CFP-10, ESAT-6), яка дозволяє підвищити точність прогнозування на 29,4 %, що дає змогу запобігти переходу ЛТИ в активну форму ТБ за рахунок призначення додаткових обстежень та профілактичного лікування дітям із групи ризику.

Ключові слова: діти, латентна туберкульозна інфекція, діагностика, туберкульоз, ведення випадку.

АННОТАЦІЯ

Доценко Я. И. Латентная туберкулезная инфекция у детей: усовершенствование диагностики и ведения случая. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2020.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи фтизиатрии – усовершенствование диагностики туберкулезной инфекции у детей и разработка технологии персонифицированного ведения случая латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ).

В диссертационной работе впервые в Украине проведены эпидемиологические исследования по изучению динамики выявления групп риска с ЛТИ и определена зависимость данных контингентов от сокращения объемов профилактического обследования детей.

Получены современные данные относительно путей выявления ЛТИ и контактов с больными туберкулезом у детей на 1 уровне предоставления медицинской помощи, которые свидетельствуют, о том, что 85,0 % детей указанных групп риска выявляют при плановой туберкулинодиагностике, а не по обращаемости или по поводу контакта.

Впервые в Украине с целью диагностики туберкулезной инфекции проведены исследования с применением инновационного иммунологического внутрикожного теста с высокоспецифическими рекомбинантными белками (ESAT-6, CFP-10), которые подтвердили высокую диагностическую значимость теста, что особенно важно при невозможности микробиологического подтверждения этиологии заболевания.

Впервые разработана технология выявления и персонифицированного ведения пациента с ЛТИ, которая предусматривает применение внутрикожного инновационного иммунологического теста с АТР, пробы Манту (техника проведения одинаковая), определенную последовательность их проведения

диагностических мер и позволяет определить тактику ведения пациента. У детей с положительной реакцией на пробу Манту, и негативным результатом теста с АТР, при исключении эпидемиологического и клинических факторов риска, возможно исключить превентивное лечение, что позволяет избежать токсичного влияния специфических препаратов, значительно сократить контингенты диспансерного наблюдения (почти на 42,0 %), кратность посещения туберкулезного диспансера и затраты на ведение пациента.

Впервые предложена модель прогнозирования риска развития активного туберкулеза у детей с ЛТИ с учетом анамнестических, клинических предикторов и результатов высокоспецифического инновационного иммунологического внутрикожного теста с рекомбинантными белками (CFP-10, ESAT-6), которая позволяет повысить точность прогнозирования на 29,4 %, что дает возможность предотвратить переход ЛТИ в активную форму ТБ за счет назначения дополнительных обследований и профилактического лечения детям из группы риска.

Ключевые слова: дети, латентная туберкулезная инфекция, диагностика, туберкулез, ведение случая.

SUMMARY

Dotsenko Ya. I. Latent Tuberculosis Infection in Children: Improved Diagnostics and Case Management. – Manuscript.

The dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.26 – Phthiology – State Organization ‘National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine’, Kyiv, 2020.

The thesis focuses on the solution of a topical problem faced by phthiology, i.e. improved diagnostics of tuberculosis infection in children and development of technology of personalized case management of latent tuberculosis infection.

For the first time in Ukraine, this thesis contains epidemiological studies that were conducted to establish the dynamics of identifying the risk groups of LTBI patients and the dependence of these contingents on the reduction of children's preventive examinations.

Current data on the ways of detecting LTBI in children and their contacts with TB patients at the first level of medical care were received, which indicate that 85.0 % of children in these risk groups were screened in routine tuberculinodiagnosis, rather than on referral and due to contact.

For the first time in Ukraine, for the purposes of tuberculosis infection diagnosis, the studies were conducted with an innovative immunological intradermal test with recombinant proteins (ESAT-6, CFP-10), and the high diagnostic value of this test was confirmed, which is especially important in the absence of microbiological confirmation of the disease etiology.

For the first time, the technology of detection and personalized management of a LTBI patient was developed, which involves an intradermal innovative immunoassay with RTA, a Mantoux test with 2 TU (its technique is the same), a certain sequence of their

performance and other diagnostic measures, and allows to determine the patient management tactics. Children with a positive Mantoux test with 2 TU and a negative result of the test with RTA, subject to absence of epidemiological and clinical risk factors, may be released from preventive treatment, which allows to avoid the toxic effects of specific drugs, reduce significantly the population requiring follow-up care (almost 42.0 %), reduce the frequency of visits to the tuberculosis dispensary and expenses for patient management.

For the first time, a model was proposed for predicting the risk of active tuberculosis in LTBI children based on anamnestic, clinical predictors and the results of a highly specific innovative intradermal immunoassay with recombinant proteins (CFP-10, ESAT-6), which increases prediction accuracy by 29.4 %. It allows to prevent the transition of LTBI to active TB by prescribing additional examinations and preventive treatment to children from the risk group.

Key words: children, latent tuberculosis infection, diagnosis, tuberculosis, case management.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

Ig E – імуноглобулін E

n – абсолютне число

P – ймовірність

R – кореляція за Спірманом

Абс. – абсолютні

АТР – алерген туберкульозний рекомбінантний

БЦЖ – бацила Кальметта і Герена (протитуберкульозна вакцина)

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз

ЗЗТБ – залишкові зміни після перенесеного туберкульозу

ЛТІ – латентна туберкульозна інфекція

МБТ – мікобактерія туберкульозу

МОЗ – міністерство охорони здоров'я

ПМ – проба Манту

РБТЛ з БЦЖ – рівень специфічної сенсibiliзації лімфоїдних клітин периферичної крові

РППТІ – ранній період первинної туберкульозної інфекції

ТБ – туберкульоз